



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년07월09일  
(11) 등록번호 10-1164262  
(24) 등록일자 2012년07월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 263/62* (2006.01) *C07D 263/54*  
(2006.01)  
*C07D 263/52* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7013606  
(22) 출원일자(국제) 2004년12월07일  
심사청구일자 2009년12월07일  
(85) 번역문제출일자 2006년07월06일  
(65) 공개번호 10-2006-0105047  
(43) 공개일자 2006년10월09일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/040850  
(87) 국제공개번호 WO 2005/056538  
국제공개일자 2005년06월23일

(30) 우선권주장  
60/527,928 2003년12월08일 미국(US)  
60/584,823 2004년07월01일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌  
KR100309539 B1  
US5494903 A

전체 청구항 수 : 총 17 항

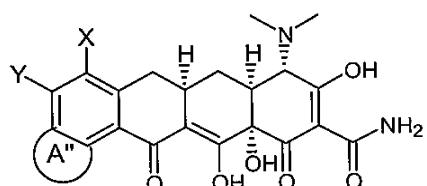
심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 테트라시클린의 욕사졸 유도체

### (57) 요 약

본 발명은 하기 화학식의 화합물을 제공한다:

화학식 I



|

상기 식에서, A'', X 및 Y가 본 명세서에 정의된 바와 같다.

이 화합물은 항균제로서 유용하다.

(72) 발명자

홉퍼, 다린, 윌리암

미국 뉴욕주 10025 뉴욕 아파트먼트 5에이 웨스트  
101스트스트리트 201

베라, 매튜, 더글라스

미국 펜실바니아주 19468 로이어스포드 모간 드라  
이브 1201

---

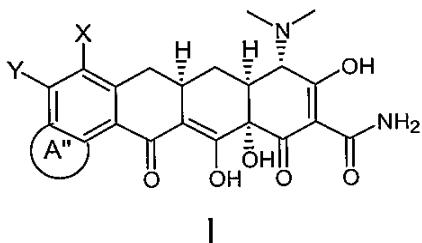
사바티니, 조슈아, 제임스

미국 뉴욕주 10605 화이트 플레이스 아파트먼트  
5이 올드마마로넥 로드 3

## 특허청구의 범위

## 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서,

X는 수소 및 NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>으로부터 선택되고;

$A''$ 는 및 으로 구성된 군으로부터 선택되는 잔기(moiety)이고;

$R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로  $H$ , 또는 탑소 원자수 1 내지 12의 알킬이며;

Y는 수소이고;

R은 할로겐으로 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 할로겐 및 탄소 원자수 1 내지 12의 알콕시로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 경우에 따라 치환되는 아릴, 헤테로아릴 및 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 6의 알케닐,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2$ , 할로겐, 시아노, 히드록실, 탄소원자수 1 내지 12의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 12의 알콕시, 벤질옥시, 디알킬아미노 및 메틸렌디옥시로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴,  $\text{SR}^3$ , 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자로서 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 4개의 헤�테로원자를 보유하고,  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  인 1 내지 3개의 치환기로 경우에 따라 치환되는 고리 원자수 5 또는 6의 헤테로아릴, 베조푸라닐, 베조티에닐 및 잉돌릴로부터 선택되고;

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로  $H$ , 또는 탑소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나,

$R^1$  및  $R^2$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하며;

$\text{R}^3$ 은 할로제으로 경우에 따라 치환되는  $-\text{CH}_2-\text{아릴}$  또는  $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{OCH}_2-\text{아릴}$ 이고;

단, X가  $NR^1R^2$ 이고  $R^1$ 이 수소인 경우  $R^2$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, 1-메틸에틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필 또는 1,1-디메틸에틸이고,  $R^1$ 이 메틸 또는 에틸인 경우  $R^2$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸, n-프로필, 1-메틸프로필, 또는 2-메틸프로필이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R이 경우에 따라 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

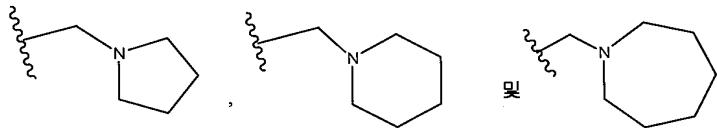
첨구함 3

제1항에 있어서, 화학식 I 중 R이 탄소 원자수 1 내지 6개의 알킬기, 탄소 원자수 2 내지 6의 알케닐기 및  $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 로부터 선택되고, 상기  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께할 때 3 내지 7원의 포화

탄화수소 고리를 형성하는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

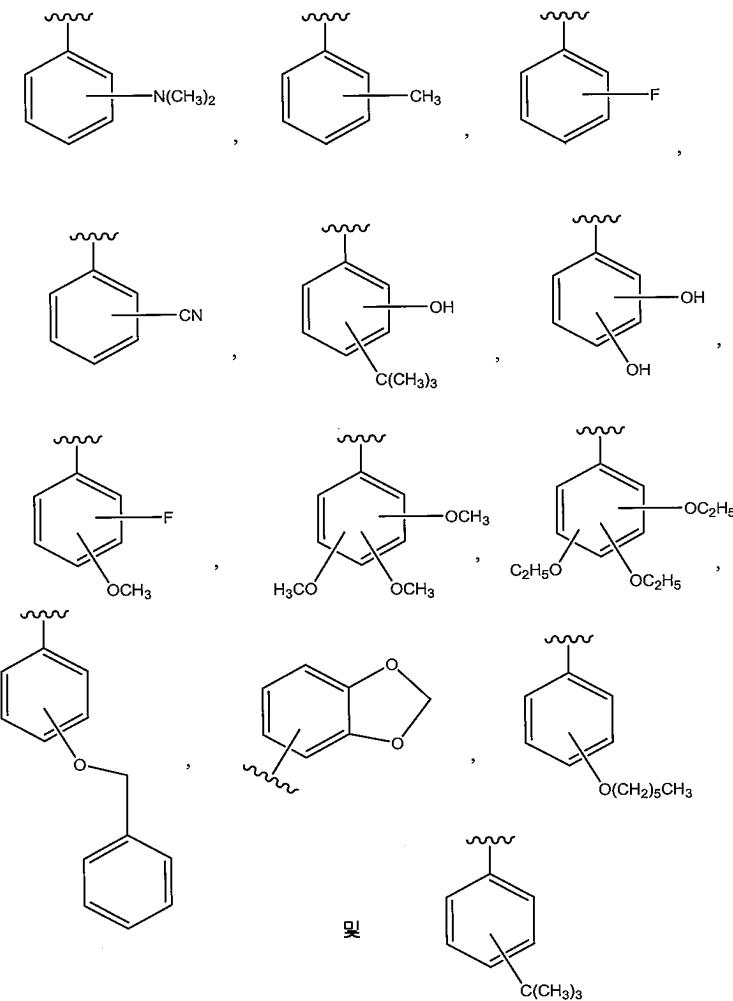
#### 청구항 4

제3항에 있어서,  $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 가 하기 군의 잔기들로부터 선택된 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



#### 청구항 5

제2항에 있어서, R이 하기 군의 잔기들로부터 선택된 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

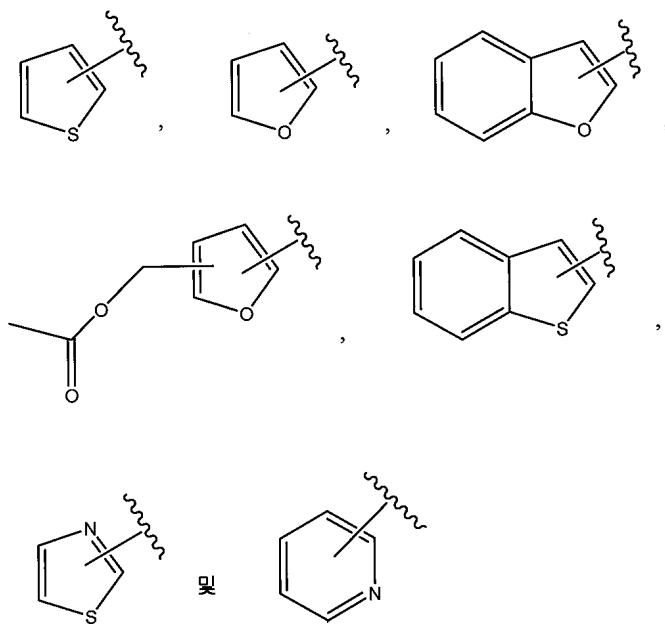


#### 청구항 6

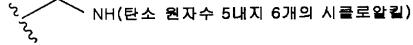
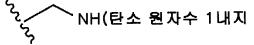
제1항에 있어서, R이 헤테로아릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 인돌릴로부터 선택된 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, R이 하기 군의 잔기들로부터 선택된 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

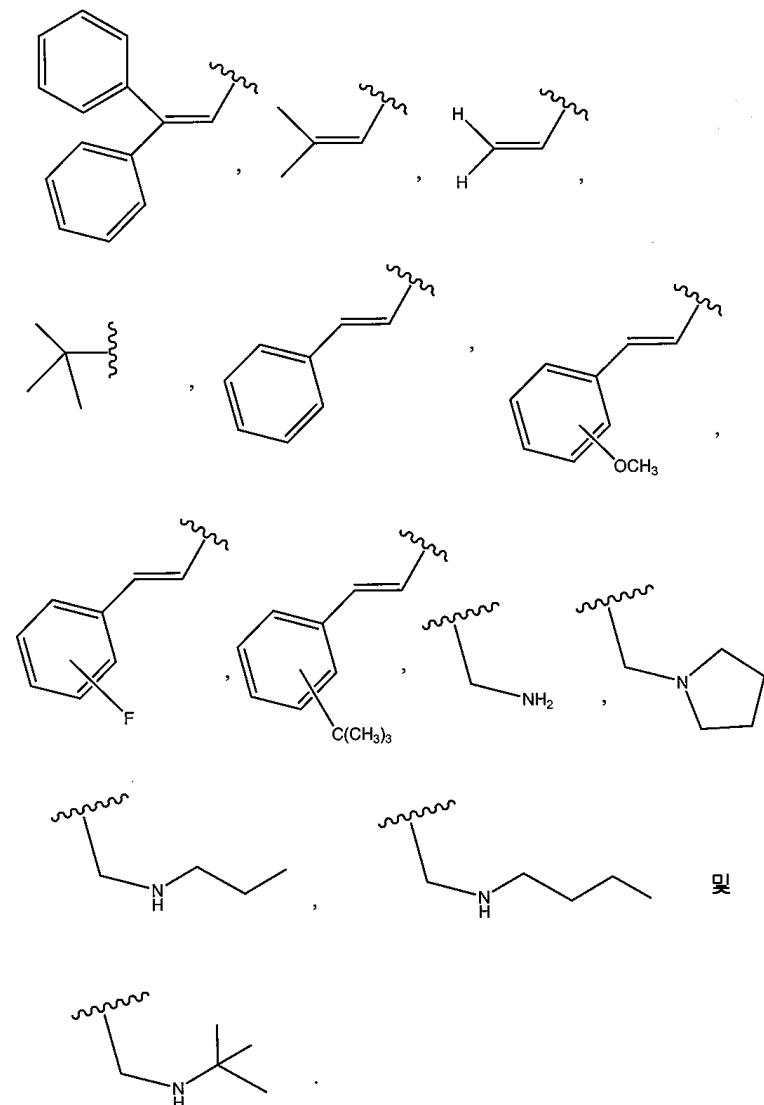


## 청구항 8

제1항에 있어서, R이 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 6의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 6의 알케닐,  NH(탄소 원자수 5내지 6개의 시클로알킬) 또는  NH(탄소 원자수 1내지 6개의 알킬)인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 9

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>이 하기 군의 잔기들로부터 선택된 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

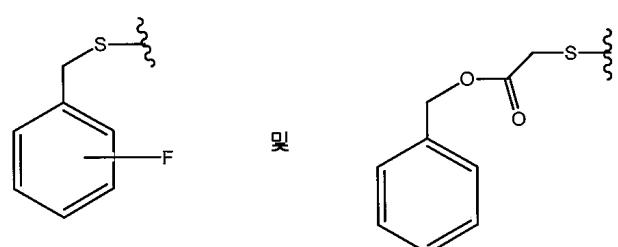


## 청구항 10

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>이 할로겐으로 경우에 따라 치환되는 S-CH<sub>2</sub>-아릴 또는 S-CH<sub>2</sub>(CO)OCH<sub>2</sub>-아릴인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

## 청구항 11

제10항에 있어서, R<sub>1</sub>이 하기 군의 잔기들로부터 선택된 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



## 청구항 12

삭제

## 청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -NMe<sub>2</sub>인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 14

제1항에 있어서,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(2,2-디페닐비닐)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(7aS, 8S, 11aS)-8-(디메틸아미노)-9,11a,13-트리히드록시-2-(2-메틸-1-프로페닐)-11,12-디옥소-7,7a,8,11,11a,12-헥사히드로나프타세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-tert-부틸-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(E)-2-(2-푸릴)에테닐]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-[(E)-2-페닐에테닐]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-2-[(E)-2-(4-메톡시페닐)에테닐]-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-2-[(E)-2-(3-메톡시페닐)에테닐]-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-2-[(E)-2-(2-메톡시페닐)에테닐]-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(E)-2-(4-플루오로페닐)에테닐]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(E)-2-(2-플루오로페닐)에테닐]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(클로로메틸)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(디메틸아미노)메틸]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-(파롤리딘-1-일메틸)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-[(프로필아미노)메틸]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-[(부틸아미노)메틸]-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-[(프로필아미노)메틸]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드, 및

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-[(tert-부틸아미노)메틸]-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 15

제1항에 있어서, 하기 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

(7aS,8S,11aS)-8-(디메틸아미노)-2-[4-(디메틸아미노)페닐]-9,11a,13-트리히드록시-11,12-디옥소-7,7a,8,11,11a,12-헥사히드로나프타세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-tert-부틸-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-2-(4-메틸페닐)-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(3-플루오로페닐)-9,11a,13-트리히드록시-11,12-디옥소-7,7a,8,11,11a,12-헥사히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-시아노페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[4-(디메틸아미노)페닐]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(5-tert-부틸-2-히드록시페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[4-(벤질옥시)페닐]-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(2,4-디히드록시페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-(2,4,5-트리에톡시페닐)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-2-(1-메틸-1H-인돌-2-일)-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-tert-부틸페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드, 및

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[4-(헥실옥시)페닐]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드.

## 청구항 16

제1항에 있어서, 하기 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-티엔-3-일-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-벤조푸란-2-일)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(2-푸릴)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

{5-[(6aR,7aS,8S,11aS)-10-(아미노카르보닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-

6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-2-일]-2-푸릴}메틸 아세테이트,  
 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-벤조티엔-3-일)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-  
 6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,  
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-(1,3-티아졸-2-일)-  
 6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드, 및  
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-피리딘-4-일-  
 6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드.

### 청구항 17

약학적으로 허용가능한 담체와 함께 제1항 내지 제11항, 제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 항생제.

### 청구항 18

삭제

### 청구항 19

삭제

### 청구항 20

삭제

### 청구항 21

삭제

### 청구항 22

삭제

### 청구항 23

삭제

### 청구항 24

삭제

### 청구항 25

삭제

### 청구항 26

삭제

### 청구항 27

삭제

### 청구항 28

삭제

### 청구항 29

## 작제

청구항 30

작제

청구항 31

작제

청구항 32

작제

청구항 33

작제

청구항 34

작제

청구항 35

작제

청구항 36

작제

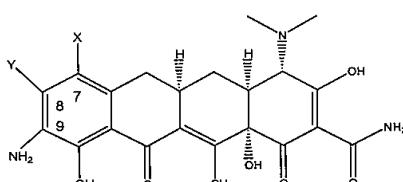
청구항 37

작제

청구항 38

작제

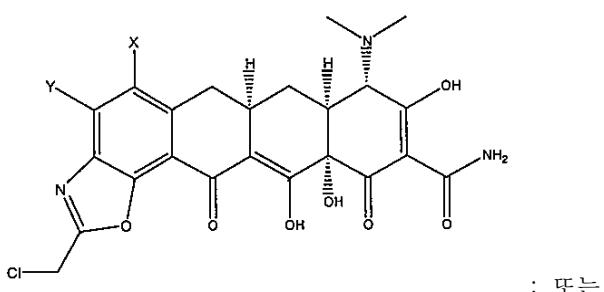
청구항 39

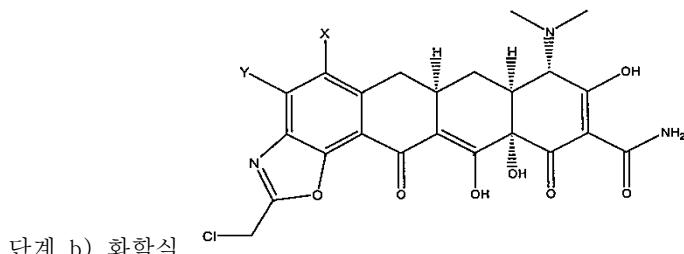


의 7-(치환)-8-(치환)-9-아미

단계 a) 비양성자성 용매 중에서 화학식

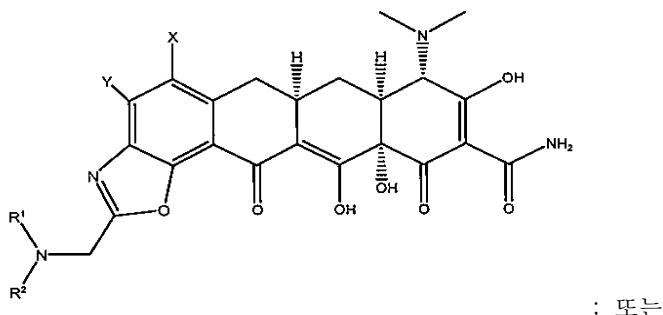
노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 2-클로로트리메톡시에탄과 반응시켜 하기 화학식의 클로로 화합물을 수득하는 단계 (여기서, X 및 Y는 제1항에 정의된 바와 같음)





의 클로로 화합물을 아민  $R^1 R^2 NH$ 와 반응시켜 하기

화학식의 치환된 아민을 형성시키는 단계 (여기서,  $R^1$ ,  $R^2$ , X 및 Y는 제1항에 정의된 바와 같음)



를 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

#### 청구항 40

삭제

### 명세서

#### 기술분야

[0001]

본 발명은 테트라시클린 및 다른 항생제에 대해 내성을 나타내는 유기체를 비롯한 유기체의 광범위한 스펙트럼의 유기체에 대한 항균 활성을 나타내며 항생제로서 유용한 테트라시클린의 신규 옥사졸 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 신규 화합물의 제조에 유용한 신규 테트라시클린 중간체, 및 상기 신규 화합물과 유도체 화합물의 신규 제조 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002]

1947년 이후, 인간 및 동물에서 감염성 질환의 치료를 위한 다양한 테트라시클린 항생제가 합성되고 보고되어 왔다. 테트라시클린은 박테리아 리보솜의 30S 서브유닛에 결합하여 아미노아실 RNA의 결합을 방해함으로써 단백질 합성을 억제한다 (Chopra, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 78, 317-392, Springer-Verlag, 1985). 임상적으로 중요한 많은 미생물들 중에서 테트라시클린에 대한 내성을 가진 미생물들이 출현하였고, 이것이 상기 항생제의 유용성의 한계이다. 테트라시클린에 대한 박테리아 내성의 주된 두 가지 기작이 있다: a) 세포질 막 내에 위치한 단백질에 의해 매개되는 항생제의 에너지-의존성 유출로서, 테트라시클린의 세포 내 축적을 방해하는 유출 (S. B. Levy, et al., *Antimicrob. Agents Chemotherapy* 33, 1373-1374 (1989); 및 b) 테트라시클린이 더 이상 결합하지 못하거나 단백질 합성을 더 이상 방해하지 못하도록 리보솜과 상호작용하는 세포질 단백질에 의해 매개된 리보솜 보호 (A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, *Mol. Microbiol.*, 4: 151-156, 1990). 내성 기작 중 유출 기작은 tetA-tetL로 지칭되는 내성 결정 인자에 의해 코딩된다. 이들은 엔테로박테리아세 (*Enterobacteriaceae*), 슈도모나스 (*Pseudomonas*), 해모필루스 (*Haemophilus*) 및 애로모나스 (*Aeromonas*)와 같은 많은 그램-음성 박테리아 (내성 유전자 클래스 A-E), 및 스타필로코커스 (*Staphylococcus*), 바실러스 (*Bacillus*) 및 스트렙토코커스 (*Streptococcus*)와 같은 많은 그램-음성 박테리아 모두에 존재한다. 내성 기작 중 리보솜 보호 기작은 TetM, N 및 O로 지칭되는 내성 결정 인자들에 의해 코딩되며, 스타필로코커스, 스트렙토코커스, 캠필로박터 (*Campylobacter*), 가드너렐라 (*Gardnerella*), 해모필루스 및 마이코플라스마 모두에 존재한다 (A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B.

Shoemaker, Mol. Microbiol, 4: 151-156, 1990).

특히 유용한 테트라시클린 화합물은 미노시클린으로서 공지된 7-(디메틸아미노)-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린이다 (하기 미국 특허 제3,148,212호, 미국 특허 제RE 26,253호 및 미국 특허 제3,226,436호 참조). 그러나, *tetB* (그람-음성 박테리아에서의 유출) 기작을 보유하는 균주는 미노시클린에 대해 내성을 나타내지만, *tetK* (스타필로코커스에서의 유출) 기작을 보유하는 균주는 그러하지 아니하다. 또한, *tetM* (리보솜 보호) 기작을 보유하는 균주도 미노시클린에 대한 내성을 나타낸다. 본 발명은 테트라시클린 및 미노시클린 감수성 균주 및 일부 테트라시클린 및 미노시클린 내성 균주 즉, *tetM* (리보솜 보호) 내성 결정인자를 보유하는 균주에 대해 유의한 시험판내 및 생체내 활성을 나타내는 신규 테트라시클린 화합물의 합성을 개시한다.

Duggar의 미국 특허 제2,482,055호는 발효를 통해 항균 활성을 가진 아우레오마이신.RTM.을 제조하는 것을 개시하고 있다. Growich와 그 연구진의 미국 특허 제3,007,965호는 상기 발효 제조법에 대한 개선된 방법을 개시하고 있다. Beereboom와 그 연구진의 미국 특허 제3,043,875호는 테트라시클린 유도체를 개시하고 있다. Boothe와 그 연구진의 미국 특허 제3,148,212호 (미국 특허 제RE 26,253호로 재발행됨) 및 Petisi와 그 연구진의 미국 특허 제3,226,436호는 박테리아 감염의 치료에 유용한 테트라시클린 유도체를 개시하고 있다. Blackwood와 그 연구진의 미국 특허 제3,200,149호는 항균 활성을 가진 테트라시클린 유도체를 개시하고 있다. Petisi와 그 연구진의 미국 특허 제3,338,963호는 광범위한-스펙트럼의 항균 활성을 가진 테트라시클린 화합물을 개시하고 있다. Bitha와 그 연구진의 미국 특허 제3,341,585호는 광범위한-스펙트럼의 항균 활성을 가진 테트라시클린 화합물을 개시하고 있다. Shu의 미국 특허 제3,360,557호는 항균 활성을 보유하는 것으로 밝혀진 9-히드록시테트라시클린을 개시하고 있다. Zambrano의 미국 특허 제3,360,561호는 9-니트로테트라시클린의 제조 방법을 개시하고 있다. Martell과 그 연구진의 미국 특허 제3,518,306호는 생체내 항균 활성을 가진 테트라시클린을 개시하고 있다.

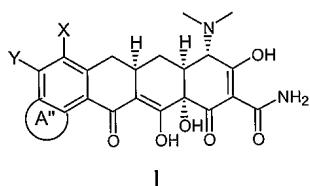
미국 특히 제5,021,407호에는 테트라시클린 내성 박테리아의 내성을 극복하는 방법이 개시되어 있다. 이 방법은 차단체 화합물과 테트라시클린 타입 항생제를 함께 사용하는 것을 포함한다. 이 특허는 자체적으로 내성 유기체에 대한 활성을 가진 신규 테트라시클린 화합물에 대해서는 전혀 언급하고 있지 않다. 미국 특히 제5,494,903호에는 광범위한 스펙트럼의 항균 활성을 가진 7-치환-9-치환 아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린이 기재되어 있다.

요약하건대, 상기 특허들 중 어느 것도 본원의 신규 화합물을 교시하거나 제시하고 있지 않다. 또한, 상기 특허들 중 어느 것도 정상적으로 테트라시클린에 민감한 균주뿐만 아니라 테트라시클린 및 미노시클린 내성 균주에 대한 활성을 가진 본 발명의 신규 테트라시클린 화합물을 교시하거나 제시하고 있지 않다.

## 발명의 개요

본 발명은 하기 화학식 I으로 표시되는 화합물, 또는 이의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

## 화학식 1



상기 식에서,

X는 수소, 아미노, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 비닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알키닐 및 할로겐으로부터 선택되고;

$A''$ 는  및 으로 구성된 고으로부터 선택되는 잔기이고;

[0013]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나,

[0014]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하며;

[0015] Y는 수소, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알케닐, 비닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알키닐 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0016] R은 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알케닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알키닐,  $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 7 내지 16의 아랄킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 7 내지 13의 아로일,  $\text{SR}^3$ , 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 혼테로원자로서 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 4개의 혼테로원자를 보유하는, 경우에 따라 치환되는 고리 원자수 5 또는 6의 혼테로아릴, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 혼테로원자로서 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 4개의 혼테로원자를 보유하는, 경우에 따라 치환되는 고리 원자수 5 또는 6의 혼테로아릴카르보닐로부터 선택되고;

[0017]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나,

[0018]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하며;

[0019]  $R^3$ 은 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는  $-\text{CH}_2$ -아릴, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 7 내지 16의 아랄킬, 아로일, 경우에 따라 치환되는  $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{OCH}_2$ 아릴, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의  $-\text{CH}_2$ -알케닐, 또는 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의  $-\text{CH}_2$ -알키닐이고;

[0020] 단, X가  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 인 경우  $R^1$ 은 수소이고  $R^2$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, 1-메틸에틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필 또는 1,1-디메틸에틸이고,  $R^1$ 이 메틸 또는 에틸인 경우  $R^2$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸, n-프로필, 1-메틸프로필, 또는 2-메틸프로필이다.

[0021] **정의**

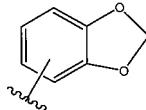
[0022] 기 또는 기의 일부로서 용어 "알킬"은 할로겐, 아미노, 시아노, 탄소 원자수 3 내지 6의 시클로알킬, 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 아릴, 페닐, 히드록실, 탄소 원자수 1 내지 12의 알콕시, 탄소 원자수 1 내지 12의 NH-알킬, 탄소 원자수 3 내지 6의 N-시클로알킬, 경우에 따라 치환되는 NH-(탄소 원자수 1 내지 12의 알킬)-아릴, 및 3 내지 8원 고리의 혼테로시클릴로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 경우에 따라 독립적으로 치환될 수 있는, 탄소 원자수 1 내지 12의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 잔기를 의미한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 알킬은 탄소 원자수 1 내지 6의 잔기이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 알킬은 탄소 원자수 1 내지 3의 잔기이다. 다른 실시양태에서, 알킬은 고리 원자수 4 내지 7의 혼테로시클릴(예컨대, 피롤리디닐)에 의해 치환된다. 용어 "알케닐"은 경우에 따라 치환되는 아릴, 페닐, 혼테로아릴, 할로겐, 아미노, 시아노, 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 히드록실 및 탄소 원자수 1 내지 12의 알콕시로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 경우에 따라 독립적으로 치환되는 1 이상의 불포화 부위를 가진, 탄소 원자수 2 내지 12의 탄소 직쇄 또는 탄소 분지쇄를 의미한다.

[0023] 용어 "비닐"은 잔기  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ 을 의미한다.

[0024] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 기 또는 기의 일부로서 용어 "알콕시"는 알킬이 상기 정의된 바와 같은 알킬-O-를 말한다.

[0025] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 기 또는 기의 일부, 예컨대 아랄킬, 아로일로서 용어 "아릴"은 6, 10 또는 14개의 탄소 원자, 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 원자를 가진 방향족 잔기를 의미하며, 이 잔기는

할로겐, 니트로, 시아노, 알케닐, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 벤질옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 알콕시카르보닐, 메틸렌디옥시 및 폐닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 경우에 따라 치환될 수 있다. 구체적으로, 아릴은 1 내지 3개의 치환기로 경우에 따라 치환되는 폐닐 또는



나프틸이다. 치환된 폐닐은 경우에 따라 잔기 일 수 있다.

[0026] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 탄소 원자수 7 내지 16의 아랄킬이라는 용어는 아릴기로 치환된 알킬을 의미하며, 여기서 아릴기 및 알킬기는 상기 정의된 바와 같다. 아랄킬기의 비제한적 예로는 벤질 및 펜에틸 등이 있다.

[0027] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 폐닐은 6-원 탄소 방향족 고리를 말한다.

[0028] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 할로겐, 아미노, 시아노, 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 히드록실 및 탄소 원자수 1 내지 12의 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 경우에 따라 치환되는 탄소 삼중 결합에 하나 이상의 탄소를 가진, 2 내지 12개의 탄소 원자를 보유하는 직쇄 및 분지쇄 잔기 둘 다를 포함한다.

[0029] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0030] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 가진 포화 모노시클릭 고리를 의미한다. 시클로알킬 고리의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 있지만 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 실시양태에서, 시클로알킬은 탄소 원자수 5 또는 6의 탄소 잔기이다.

[0031] 본 명세서에서 사용된 바와 같이,  $R^1$ 과  $R^2$  및  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께

할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하고, 이 고리의 비-제한적 예는 피롤리디닐 및



이다.

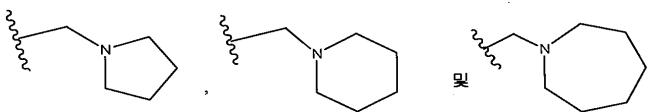
[0032] 용어 "아릴"은 아릴기가 상기 정의된 바와 같은 아릴-C(0)- 기를 의미한다. 비-제한적 예에는 벤조일 및 나프토일이 포함된다.

[0033] 용어 "헵테로아릴"은 0, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헵테로원자를 보유하는, 고리 원자수 5 또는 6의 방향족 헵테로시클릭 모노시클릭 고리를 의미한다. 헵테로아릴 고리는 할로겐, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시,  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  및 카르복시로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 경우에 따라 치환될 수 있다. 경우에 따라 치환되는 비-제한적 헵테로아릴 잔기에는 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 테트라졸릴, 이미다조, 티아졸릴 등이 포함된다. 추가적으로 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 퀴놀리닐이 포함된다.

[0034] 용어 "헵테로아릴카르보닐"은 헵테로아릴 기가 상기 정의된 바와 같은 헵테로아릴-C(0)- 기를 의미한다.

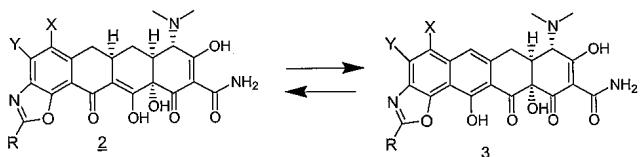
[0035] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "헵테로시클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헵테로원자를 보유하는 포화된 3 내지 8원 고리를 나타낸다. 대표적 예는 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 아지리디닐, 테트라히드로푸라닐 등이다.

[0036] 용어 "알킬헵테로시클릴"은 알킬 및 헵테로시클릴 기가 상기 정의된 바와 같은 알킬-헵테로시클릴기를 의미한다. 비-제한적 알킬헵테로시클릴기의 예로는



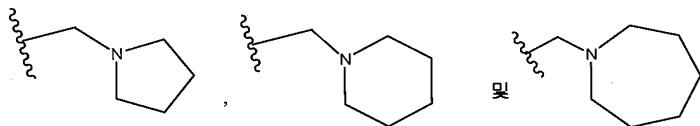
가 있다.

[0038] 화학식 I의 화합물 중 일부는 호변이성질체 형태로 존재할 수도 있다. 상기 화학식에서 명백히 표시되지는 않았을 지라도 상기 형태는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이다. 예를 들어, 호변이성질체로서 존재하는 화학식 I의 화합물은 하기와 같이 표시된다:



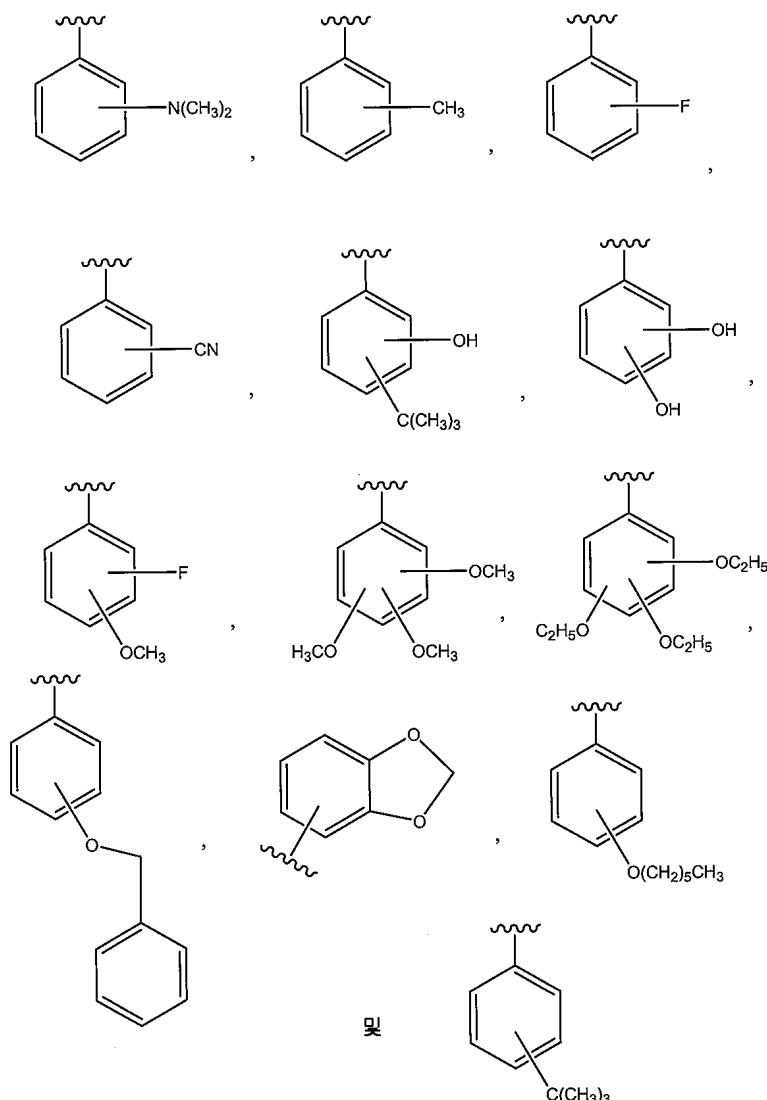
[0039]

본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I 중 R은 탄소 원자수 1 내지 6의 알킬, 탄소 원자수 2 내지 6의 알케닐 및 하기 군의 잔기들로부터 선택되는 알킬-(헤테로시클릴)로부터 선택된다:



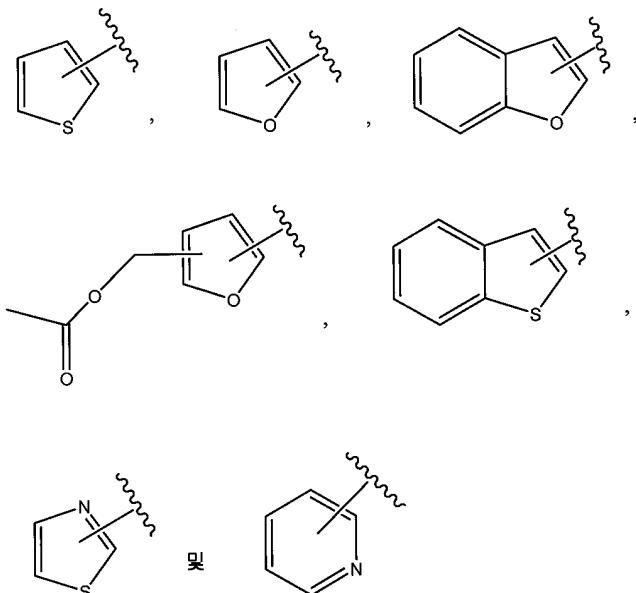
[0041]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 중 R은 경우에 따라 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 폐닐이다. 바람직한 실시양태에서, R은 하기 군의 잔기들로부터 선택된다:



[0043]

본 발명의 다른 바람직한 실시양태에서, R은 헤테로아릴이다. 바람직한 실시양태에서, R은 하기 군의 잔기들로부터 선택된다:

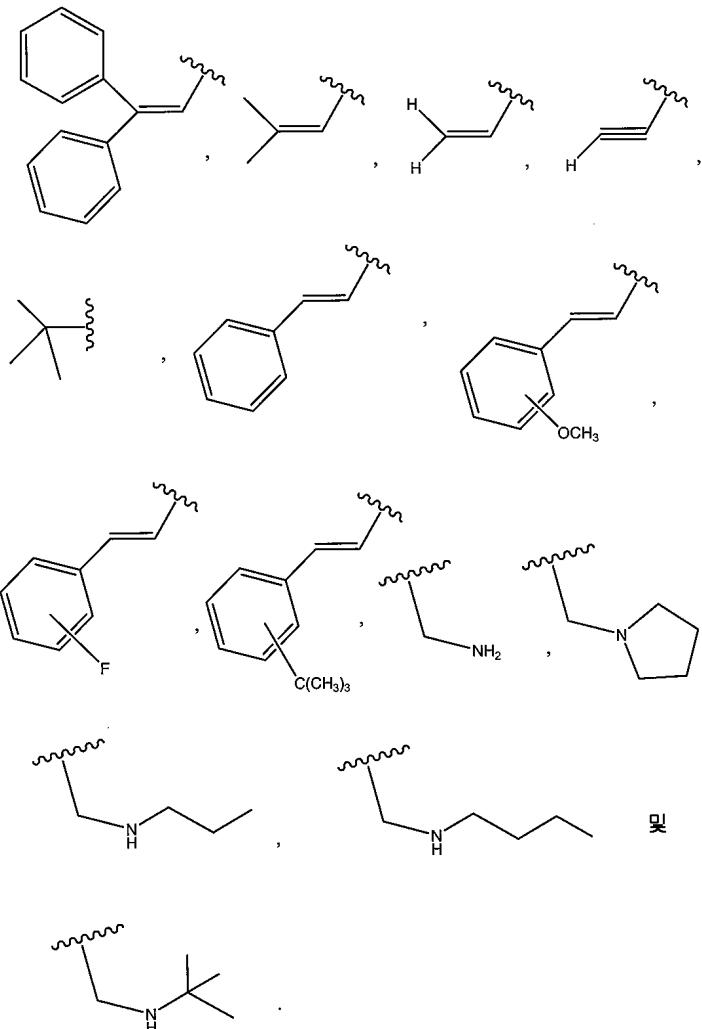


[0045]

[0046] 본 발명의 추가 실시양태에서, R은 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 6의 알킬, 경우에 따라 치환되

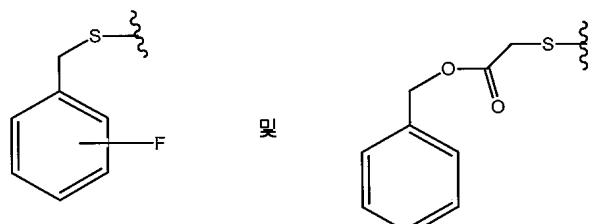
는 탄소 원자수 2 내지 6의 알케닐,  NH(탄소 원자수 5내지 6개의 시클로알킬) 또는  
 NH(탄소 원자수 1내지 6개의 알킬)  
이다.

[0047] 바람직한 실시양태에서, R은 하기 군의 잔기들로부터 선택된다:



[0048]

[0049] 본 발명의 추가 실시양태에서, 화학식 I 중 R은 탄소 원자수 1 내지 12의 S-알킬, 경우에 따라 치환되는 S-CH<sub>2</sub>-아릴 또는 경우에 따라 치환되는 S-CH<sub>2</sub>(CO)OCH<sub>2</sub>아릴이다. 바람직한 실시양태에서, R은 하기 군의 잔기들로부터 선택된다:



[0050]

### [0051] 복 발명의 바람직한 화학물에는

[0052] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(2,2-디페닐비닐)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드.

[0053] (7aS,8S,11aS)-8-(디메틸아미노)-9,11a,13-트리히드록시-2-(2-메틸-1-프로페닐)-11,12-디옥소-7,7a,8,11,11a,12-헥사히드로나프타세네[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

[0054] (6aR,7aS,8S,11aS)-2-tert-부틸-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6.6a.7.7a.8.11.11a.13-옥타히드로테트라세로[2.1-d][1.3]옥사졸-10-카르복스아미드.

[0055] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(E)-2-(2-푸릴)에테닐]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드.

[0056] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-2-[(E)-2-페닐에테닐]-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0057] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-2-[(E)-2-(4-메톡시페닐)에테닐]-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0058] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-2-[(E)-2-(3-메톡시페닐)에테닐]-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0059] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-2-[(E)-2-(2-메톡시페닐)에테닐]-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0060] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(E)-2-(4-플루오로페닐)에테닐]-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0061] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(E)-2-(2-플루오로페닐)에테닐]-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0062] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(클로로메틸)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0063] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(디메틸아미노)메틸]-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0064] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-2-(피롤리딘-1-일메틸)-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0065] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-2-[(프로필아미노)메틸]-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0066] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-[(부틸아미노)메틸]-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0067] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-2-[(프로필아미노)메틸]-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드, 및

[0068] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-[(tert-부틸아미노)메틸]-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

[0069]로부터 선택되는 것이 포함된다.

[0070]본 발명의 바람직한 화합물에는

[0071] (7aS, 8S, 11aS)-8-(디메틸아미노)-2-[4-(디메틸아미노)페닐]-9, 11a, 13-트리히드록시-11, 12-디옥소-7, 7a, 8, 11, 11a, 12-헥사히드로나프타세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0072] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-tert-부틸-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0073] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-2-(4-메틸페닐)-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0074] (7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(3-플루오로페닐)-9, 11a, 13-트리히드록시-11, 12-디옥소-7, 7a, 8, 11, 11a, 12-헥사히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0075] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(4-시아노페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0076] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[4-(디메틸아미노)페닐]-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0077] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(5-tert-부틸-2-히드록시페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0078] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-[4-(벤질옥시)페닐]-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0079] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(2,4-디히드록시페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0080] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0081] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0082] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0083] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-2-(2,4,5-트리에톡시페닐)-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0084] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-2-(1-메틸-1H-인돌-2-일)-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0085] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(4-tert-부틸페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드, 및

[0086] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[4-(헥실옥시)페닐]-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

[0087]로부터 선택되는 것이 포함된다.

[0088] 바람직한 화합물에는

[0089] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-2-티엔-3-일-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0090] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(1-벤조푸란-2-일)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0091] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(2-푸릴)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0092] {5-[(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-10-(아미노카르보닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-2-일]-2-푸릴}메틸 아세테이트,

[0093] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(1-벤조티엔-3-일)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드,

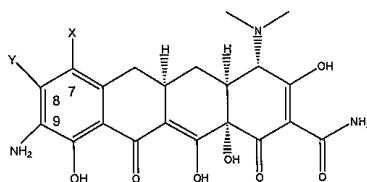
[0094] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-2-(1,3-티아졸-2-일)-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1, 3]옥사졸-10-카르복스아미드,

[0095] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-2-피리딘-4-일-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드, 및

[0096] (6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9, 11a, 12-트리히드록시-11, 13-디옥소-2-피리딘-3-일-6, 6a, 7, 7a, 8, 11, 11a, 13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

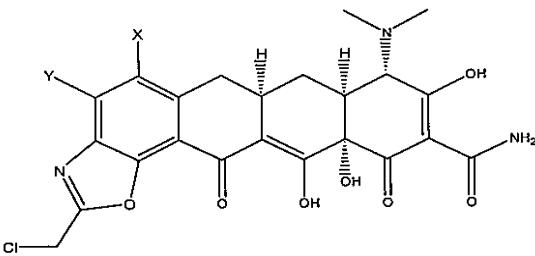
[0097]로부터 선택되는 것들이 포함된다.

[0098] 본 발명의 추가 실시양태는

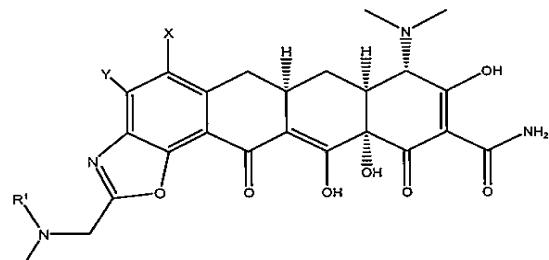


[0099] 단계 a) 비양성자성 용매 중에서 화학식 6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 2-클로로트리메톡시에탄과 반응시켜 하기 화학식의 클로로 화합물을 수득하는 단계

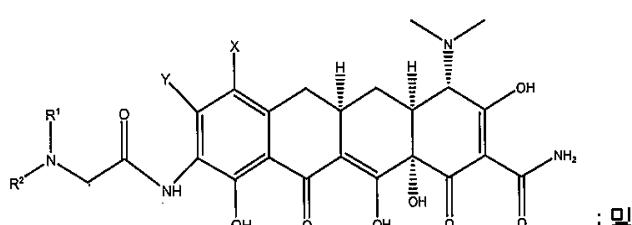
의 7-(치환)-8-(치환)-9-아미노-



[0100] 단계 b) 상기 클로로 화합물을 아민 R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH와 반응시켜 하기 화학식의 치환된 아민을 형성시키는 단계

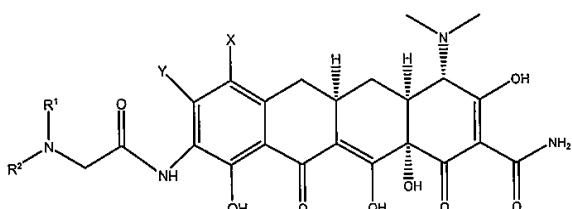


[0103] 단계 c) 상기 치환된 아민을 산으로 가수분해시켜 하기 화학식의 화합물을 수득하는 단계



[0105] 단계 d) 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 단리하는 단계

[0106] 를 포함하는, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이다.



[0108] 상기 식에서,

[0109] X는 수소, 아미노, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 비닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알카닐 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0110] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 또는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나, R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 경우에 따라 이들 각각

이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하고;

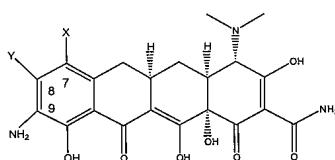
[0111]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나,  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하고;

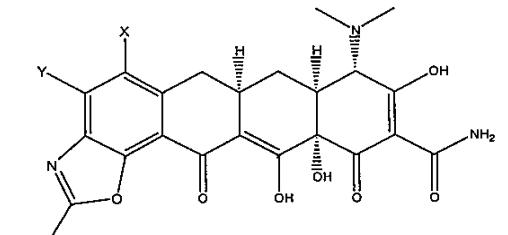
[0112] Y는 수소, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알케닐, 비닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알키닐 및 할로겐으로부터 선택된다.

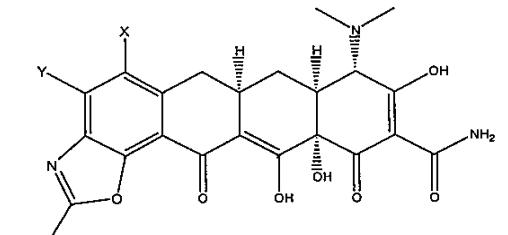
[0113] 본 방법의 바람직한 실시양태에서, X는  $N(CH_3)_2$ 이고, 아민  $R^1 R^2 NH$ 는 t-부틸 아민이다.

[0114] 본 방법의 바람직한 실시양태에서, 화합물  $[4S-(4\alpha, 4a\alpha, 5a\alpha, 12a\alpha)]-4,7\text{-비스(디메틸아미노)}-9-[2-(1,1\text{-디메틸에틸아미노)}\text{아세틸아미노}]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a\text{-옥타하이드로-3,10,12,12a\text{-테트라하이드록시-1,11\text{-디옥소-2-나프타센카르복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제조된다.}}$

[0115] 본 발명의 추가 실시양태는

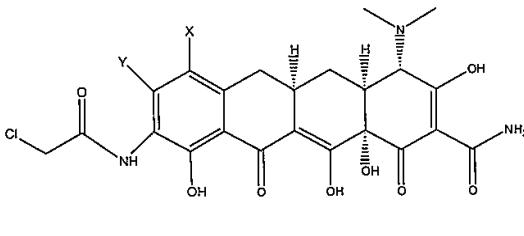


[0116] 단계 a) 비양성자성 용매 중에서 화학식 의 7-(치환)-8-(치환)-9-아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린을 2-클로로트리메톡시에탄과 반응시켜 하기 화학식의 클로로로 화합물을 수득하는 단계



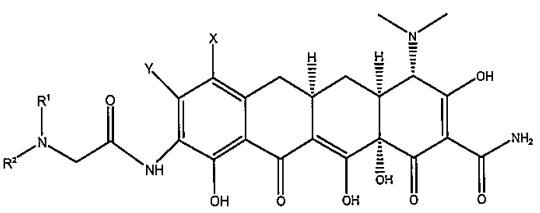
[0117] ;

[0118] 단계 b) 상기 클로로로 화합물을 산과 반응시켜 하기 화학식의 9-(2-클로로메틸카르보닐아미노)치환-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린을 수득하는 단계



[0119] ;

[0120] 단계 c) 9-(2-클로로메틸카르보닐아미노)치환-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린을 아민  $R^1 R^2 NH$ 와 반응시켜 하기 화학식의 화합물을 수득하는 단계

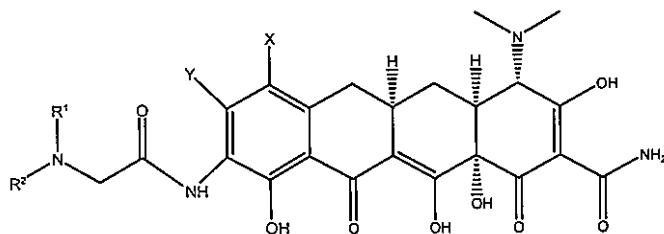


; 및

[0122] 단계 d) 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 단리하는 단계

[0123]

를 포함하는, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이다.



[0124]

[0125]

상기 식에서,

[0126]

X는 수소, 아미노,  $NR^1R^{12}$ , 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 비닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알키닐 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0127]

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하고;

[0128]

$R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나,  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하고;

[0129]

Y는 수소, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알케닐, 비닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알키닐 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0130]

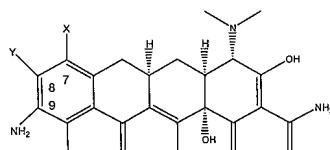
본 방법의 바람직한 실시양태에서, X는  $N(CH_3)_2$ 이고, 아민  $R^1R^2NH$ 는 t-부틸 아민이다.

[0131]

본 방법의 바람직한 실시양태에서, 화합물 [4S-(4a,4a,5a,12a)-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[2-(1,1-디메틸에틸아미노)아세틸아미노]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-디옥소-2-나프타센카르복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제조된다.

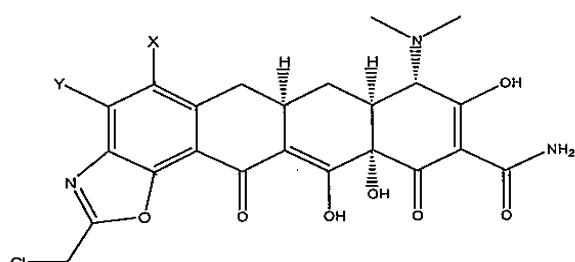
[0132]

본 발명의 추가 실시양태는



의 7-(치환)-8-(치환)-9-아미노-6-데

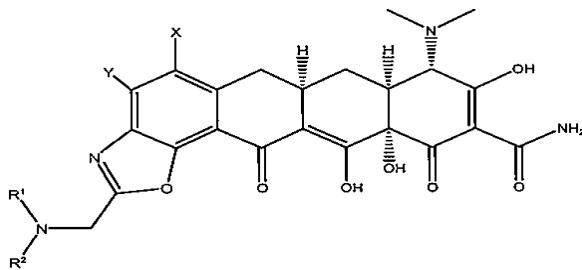
메틸-6-데옥시테트라시클린을 2-클로로트리메톡시에탄과 반응시켜 하기 화학식의 클로로 화합물을 수득하는 단계



[0134]

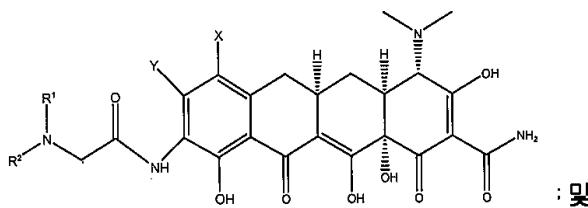
;

단계 b) 상기 클로로 화합물을 아민  $R^1R^2NH$ 와 반응시켜 하기 화학식의 치환된 아민을 형성시키는 단계



[0136] ;

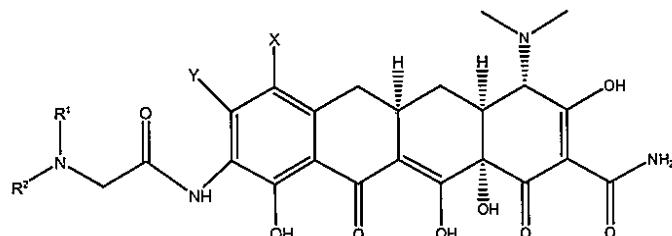
[0137] 단계 c) 상기 치환된 아민을 산으로 가수분해시켜 하기 화학식의 화합물을 수득하는 단계



[0138] : 및

[0139] 단계 d) 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 단리하는 단계

[0140] 를 포함하는 방법에 의해 제조된 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.



[0141]

[0142] 상기 식에서,

[0143] X는 수소, 아미노,  $NR^{11}R^{12}$ , 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 비닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알키닐 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0144]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하고;

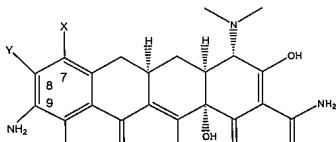
[0145]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나,  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하고;

[0146] Y는 수소, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알케닐, 비닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알키닐 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0147] 본 방법의 바람직한 실시양태에서, X는  $N(CH_3)_2$ 이고, 아민  $R^1R^2NH$ 는 t-부틸 아민이다.

[0148] 본 방법의 바람직한 실시양태에서, 화합물 [4S-(4a,4a,5a,12a)-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[2-(1,1-디메틸에틸아미노)아세틸아미노]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타히드로-3,10,12,12a-테트라히드록시-1,11-디옥소-2-나프타센카르복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제조된다.

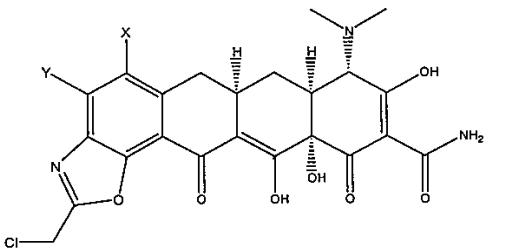
[0149] 본 발명의 추가 실시양태는



[0150] 단계 a) 비양성자성 용매 중에서 화학식

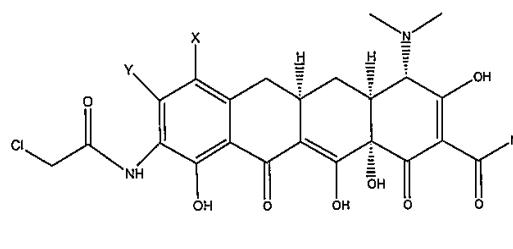
의 7-(치환)-8-(치환)-9-아미노-

6-데메틸-6-데옥시테트라시클린을 2-클로로트리메톡시에탄과 반응시켜 하기 화학식의 클로로 화합물을 수득하는 단계



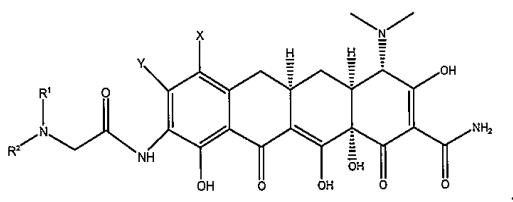
[0151] ;

[0152] 단계 b) 상기 클로로 화합물을 산과 반응시켜 하기 화학식의 9-(2-클로로메틸카르보닐아미노)치환-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린을 수득하는 단계



[0153] ;

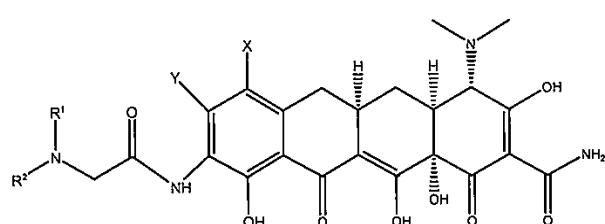
[0154] 단계 c) 9-(2-클로로메틸카르보닐아미노)치환-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린을 아민  $R^1 R^2 NH$ 와 반응시켜 하기 화학식의 화합물을 수득하는 단계



; 및

[0156] 단계 d) 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 단리하는 단계

[0157] 를 포함하는 방법에 의해 제조된 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.



[0158]

[0159] 상기 식에서,

[0160] X는 수소, 아미노,  $NR^{11}R^{12}$ , 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 비닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알카닐 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0161]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하고;

[0162]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬이거나,  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 경우에 따라 이들 각각이 결합되는 질소 원자와 함께 할 때 3 내지 7원의 포화 탄화수소 고리를 형성하고;

[0163] Y는 수소, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 1 내지 12의 알킬, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 6, 10 또는 14의 아릴, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알케닐, 비닐, 경우에 따라 치환되는 탄소 원자수 2 내지 12의 알키닐 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0164] 본 방법의 바람직한 실시양태에서, X는  $N(CH_3)_2$ 이고, 아민  $R^{11}R^{12}NH$ 는 t-부틸 아민이다.

[0165] 바람직한 실시양태에서, 화합물 [4S-(4a,4a $\alpha$ ,5a $\alpha$ ,12a $\alpha$ )]-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[2-(1,1-디메틸에틸아미노)아세틸아미노]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타히드로-3,10,12,12a-테트라히드록시-1,11-디옥소-2-나프타센 카르복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 상기 방법에 의해 제조된다.

[0166] **바람직한 실시양태의 설명**

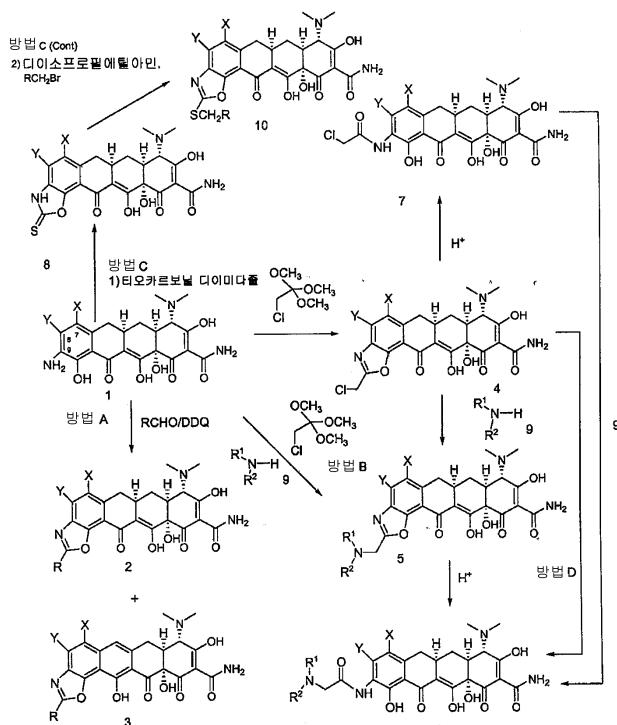
[0167] 본 발명의 신규 화합물은 하기 반응식 I에 따라 용이하게 제조할 수 있다.

[0168] X 및 Y가 상기 정의된 바와 같은 출발 7-(치환)-8-(치환)-9-아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 (DDQ)의 존재 하에 알데히드  $RCHO$ 와 반응시켜 벤즈옥사졸 2 및 3을 수득한다 (방법 A). 추가로 기재된 바와 같이, X 및 Y가 상기 정의된 바와 같은 7-(치환)-8-(치환)-9-아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 N,N-디메틸포름아미드 (DMF)와 같은 비양성자성 용매 중에서 2-클로로-1,1,1-트리메톡시-에탄과 반응시켜 클로로메틸-벤즈옥사졸 4를 수득하고, 경우에 따라 단리한 다음, 아민 9와 추가로 반응시켜 치환된 아민으로 전환시킨다 (방법 B). 아민 5를 가수분해시켜 9-(2-치환 아미노메틸 카르보닐아미노)치환-6-디메틸-6-데옥시테트라시클린 6을 수득한다 (방법 D). 클로로메틸벤즈옥사졸 4를 가수분해시켜 9-(2-클로로메틸카르보닐아미노)치환-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 7을 생성시키고, 이 9-(2-클로로메틸카르보닐아미노)치환-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 7을 아민 9와 추가로 반응시켜 9-(2-치환 아미노메틸 카르보닐아미노)치환-6-디메틸-6-데옥시테트라시클린 6을 수득할 수 있다.

[0169] 추가로, 7-(치환)-8-(치환)-9-아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 티오카르보닐디이미다졸과 반응시켜 티오 8을 수득한 후 N,N-디이소프로필에틸아민을 포함하는 아민의 존재 하에  $RCH_2Br$ 로 알킬화시켜 옥사졸 10을 수득한다 (방법 C).

[0170] 바람직하게는, 반응식 I 중 9-(2-치환 아미노메틸 카르보닐아미노)치환-6-디메틸-6-데옥시테트라시클린 6의 제조에서 아민 9는 t-부틸아민이다.

## 반응식 I

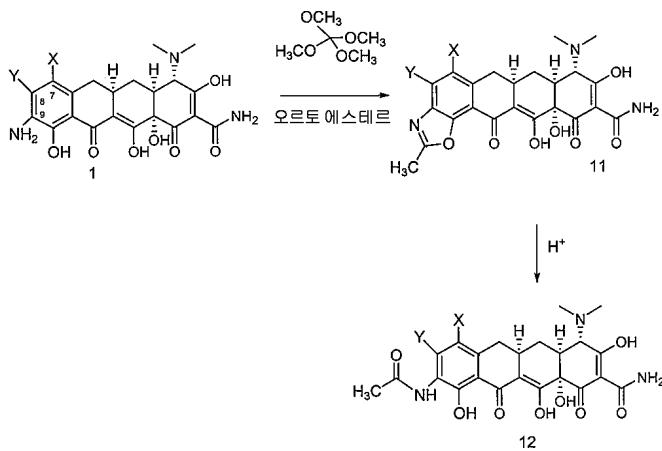


[0171]

[0172]

반응식 II에서 나타낸 바와 같이, X 및 Y가 상기 정의된 바와 같은 출발 7-(치환)-8-(치환)-9-아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라시클린 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 메틸 오르토에스테르와 반응시켜 메틸 벤즈옥사졸 유도체 11을 수득한다. 메틸 벤즈옥사졸 유도체 11을 산 가수분해시켜 N-아세틸 유도체 12를 수득한다.

## 반응식 II



[0173]

[0174]

반응은 사용된 시약 및 재료에 적절하면서 수행되는 변형에 적합한 용매 중에서 수행한다. 유기 화학 분야의 당업자는 분자 상에 존재하는 다양한 작용기가 제안된 화학적 변형에 적합해야 함을 이해할 것이다. 이는 합성 단계의 순서, 필요하다면 보호기, 및 탈보호 조건에 대한 판단을 필요로 할 수 있다. 출발 물질 상의 치환기는 반응 조건 중 일부에 적합하지 않을 수 있다. 반응 조건에 적합한 치환기에 대한 이러한 제한은 당업자에게 자명할 것이다.

[0175]

상기 반응식의 화합물 중 일부는 비대칭 중심을 가진다. 그러므로, 이러한 화합물은 적어도 2가지, 종종 보다 많은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 다른 입체이성질체로부터 자유로운 형태로든 지 아니면 임의의 비율로 다른 입체이성질체와 혼합된 형태로든 지 간에 본 화합물의 모든 입체이성질체를 포괄하므로, 예를 들어 이성질체의 부분입체이성질체 혼합물뿐만 아니라 거울상이성질체의 라세미체 혼합물을 포함

한다. 임의의 화합물의 절대 입체구조는 통상의 X-선 결정법(X-ray crystallography)으로 결정할 수 있다.

[0176] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 알루미늄, 칼슘, 철, 마그네슘, 망간 및 착물 염과 같은 금속 착물; 무기 및 유기 염, 및 상응하는 만니치 (Mannich) 염기 부가물로서 수득할 수 있다 (Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 411-415, 1989). 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 염산염, 브롬산염, 요오드화수소산염, 인산염, 질산염 또는 황산염과 같은 무기산 염; 또는 초산염, 벤조산염, 구연산염, 시스테인 또는 다른 아미노산 염, 푸마르산염, 글리콜산염, 말레산염, 숙산산염, 주석산염, 알킬술폰산염 또는 아릴술폰산염과 같은 유기산 염으로서 수득한다. 염 형성은 무기산염을 형성하는 경우 C(4)-디메틸아미노 기에서 우세하게 일어난다. 이러한 염은 경구 및 비경구 투여에 바람직하다.

[0177] 표준 약리학적 시험 과정

[0178] 시험관내 항균 활성 평가 방법

[0179] 최소 억제 농도 (MIC)

[0180] 항균 감수성 시험. 항생제의 시험관내 활성은 임상 연구 표준을 위한 국립 위원회 (NCCLS)가 권장하는 브로쓰 마이크로희석 방법으로 측정한다 (1). 뷰러-힌튼 II 브로쓰 (MHBII) (BBL Cockeysville, MD)는 시험 과정에서 사용된 배지이다. 각 항균제의 순차적 희석물을 함유하는 마이크로타이터 플레이트를 각 유기체로 접종하여  $100 \mu\text{l}$  최종 부피 중의 적절한 밀도 ( $10^5 \text{ CFU/ml}$ )를 얻는다. 상기 플레이트를 주위 대기 하에  $35^\circ\text{C}$ 에서 18-22시간 동안 인큐베이션한다. 모든 단리물의 최소 억제 농도는 육안으로 관찰하였을 때 유기체의 생장을 완전히 억제하는 항균제의 최소 농도로서 정의된다.

[0181] 1. NCCLS. 2000. 호기적으로 생장하는 박테리아에 대한 희석 항균 감수성 시험 방법; 승인된 표준; M7-A5, vol. 20. 임상 연구 표준을 위한 국립 위원회 (펜실베니아주 웨인 소재).

표 1

	(7-치환된)-8-(치환된)-9-(치환된)-테트라시클린 MIC(µg/ml) 화합물의 항균 활성					
	실시 예 1	실시 예 2	실시 예 3	실시 예 4	실시 예 5	실시 예 6
1 01.클라이 GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64	>64	>64
2 01.클라이 GC4559 (모균주 GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
3 01.클라이 GC4560 (IMP를 연번이치)	32	8	16	16	4	8
4 01.클라이 GC2203 (ATCC 대조구)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
5 01.클라이 GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64	>64	>64
6 에스.아우레우스 GC1131 (임상)	16	8	2	16	4	4
7 에스.아우레우스 GC6486 (tet(M))	32	8	2	32	4	4
8 에스.아우레우스 GC6467 (tet(M)+(K))	32	8	2	32	4	4
9 에스.아우레우스 GC1079 (tet(K))	16	8	1	16	4	4
10 에스.아우레우스 GC4536 (스미쓰 MP - 생체내)	16	8	2	32	4	4
11 에스.아우레우스 GC2216 (ATCC 대조구)	16	8	2	32	4	4
12 01.파킬리스 GC4555 (ATCC 대조구)	32	8	2	32	4	8
13 01.파킬리스 GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	32	8	2	32	4	4
14 01.파킬리스 GC2242 (번코마이신-내시)	16	8	2	32	4	4
15 에스.뉴모니아 * GC4465 (임상)	16	8	2	16	16	16
16 에스.뉴모니아 * GC1894 (임상)	8	8	8	32	8	16
17 에스.피오제네스 * GC4563 (임상)	8	8	8	16	16	16
18 에.카터르할리스 * GC6897 (임상)	>64	8	8	16	32	>64
19 에이지 인플루엔자 < GC6896 (ATCC 대조구)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
20 씨.알비칸스 GC3066 ATCC (대조구)	>64	>64	>64	>64	>64	>64

표 II

	(7-치환된)-8-(치환된)-9-(치환된)-테트라시클린 MIC(µg/ml) 화합물의 항균 활성			
	실시에 7	실시에 8	실시에 10	실시에 11
1 01.콜라이 GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64
2 01.콜라이 GC4559 (모균주 GC4560)	>64	>64	>64	>64
3 01.콜라이 GC4560 (IMP를 얻은이체)	8	16	32	>64
4 01.콜라이 GC2203 (ATCC 대조구)	>64	>64	>64	>64
5 01.콜라이 GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64
6 에스.아우레우스 GC1131 (임상)	8	8	8	32
7 에스.아우레우스 GC6466 (tet(M))	8	16	16	64
8 에스.아우레우스 GC6467 (tet(M)+K)	8	8	16	32
9 에스.아우레우스 GC1079 (tet(K))	8	16	16	64
10 에스.아우레우스 GC4556 (스포츠MP-색소MP)	8	16	16	64
11 에스.아우레우스 GC2216 (ATCC 대조구)	8	8	16	64
12 01.파릴리스 GC4535 (ATCC 대조구)	8	32	16	64
13 01.파릴리스 GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	16	16	>64
14 01.파릴리스 GC2242 (반코마이신-내성)	8	8	8	64
15 에스.뉴모니아 * GC4465 (임상)	8	32	16	32
16 에스.뉴모니아 * GC1894 (임상)	16	16	8	32
17 에스.피오세네스 * GC4563 (임상)	8	16	16	32
18 엘.카터르할리스 * GC6897 (임상)	4	64	>64	32
19 에이치.인플루엔자 > GC6896 (ATCC 대조구)	64	>64	>64	>64
20 미.알비칸스 GC3066 ATCC (대조구)	>64	>64	>64	>64

[0183]

五 III

1	01.콜라이 GC2270 (tet(M))	>64
2	01.콜라이 GC4559 (모교주 GC4560)	>64
3	01.콜라이 GC4560 (IMP를 얻번이체)	>64
4	01.콜라이 GC2203 (ATCC 대조구)	>64
5	01.콜라이 GC1073 (tet(B))	>64
6	에스.아우레우스 GC1131 (임상)	>64
7	에스.아우레우스 GC6466 (tet(M))	>64
8	에스.아우레우스 GC6467 (tet(M)+K)	>64
9	에스.아우레우스 GC1079 (tet(K))	>64
10	에스.아우레우스 GC4536 (스미쓰 MP - 쇠제니)	>64
11	에스.아우레우스 GC2216 (ATCC 대조구)	>64
12	이.페리스 GC4555 (ATCC 대조구)	>64
13	이.페리스 GC2267 (tet(L)+S))	>64
14	01.페리스 GC2242 (반코마이신-내시)	>64
15	에스.뉴모니아 * GC4465 (임상)	>64
16	에스.뉴모니아 * GC11894 (임상)	>64
17	에스.피오제네스* GC4553 (임상)	>64
18	엔.카터글리스 * GC6907 (임상)	>64
19	에이지.인플루엔자 <- GC6896 (ATCC 대조구)	>64
20	씨.알비칸스 GC3066 ATCC ( 대조구 )	>64

(/-자alan)-8-(자alan)-9-(자alan)-테트라시클로[4.4.4]부탄-11-온(MIC(μg/ml)화합물의 항균활성

월세 예 12 월세 예 13 월세 예 14 월세 예 15 월세 예 16

[0184]

표 IV

		실시예 17	실시예 18	실시예 19	실시예 20	실시예 21
1	01.콜라이 GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64	>64
2	01.콜라이 GC4559 (모코 주 GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64
3	01.콜라이 GC4560 (IMP 를 연변이체)	4	4	4	32	>64
4	01.콜라이 GC2203 (ATCC 대조구)	>64	>64	>64	>64	>64
5	01.콜라이 GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64	>64
6	에스-아우레우스 GC1131 (임상)	8	4	4	32	64
7	에스-아우레우스 GC6466 (tet(M))	8	4	4	32	32
8	에스-아우레우스 GC6467 (tet(M)+(K))	8	4	4	32	32
9	에스-아우레우스 GC1079 (tet(K))	8	4	4	32	32
10	에스-아우레우스 GC4536 (스미쓰MP-생체내)	8	4	8	64	64
11	에스-아우레우스 GC2216 (ATCC 대조구)	8	4	4	32	32
12	01.피칼리스 GC4555 (ATCC 대조구)	8	4	8	64	>64
13	01.피칼리스 GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	16	4	8	64	64
14	01.피칼리스 GC2242 (모코 마이신-내성)	8	4	4	32	32
15	에스-뉴모니아 * GC4465 (임상)	32	16	16	>64	>64
16	에스-뉴모니아 * GC1894 (임상)	32	16	4	64	>64
17	에스-피오제네스 * GC4563 (임상)	16	16	8	32	>64
18	엠 카터 블라리스 * GC6907 (임상)	16	8	16	32	>64
19	에이치.인플루엔자 <- GC6996 (ATCC 대조구)	>64	>64	>64	>64	>64
20	씨.알비리스 GC3066 ATCC ( 대조구)	>64	>64	>64	>64	>64

(7-치환된)-8-(치환된)-9-(치환된)-데트라시클린  
MIC(µg/ml) 화합물의 항균 흡수

표 V

(7-치환된)-8-(치환된)-9-(치환된)-테트라시클린  
MIC(μg/ml) 화합물의 항균 활성

		실시예 22	실시예 24	실시예 25	실시예 26
1	01.콜라이 GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64
2	01.콜라이 GC4559 (모균주 GC4560)	>64	>64	>64	>64
3	01.콜라이 GC4550 (MP를 연번이체)	8	32	8	32
4	01.콜라이 GC2203 (ATCC 대조구)	>64	>64	>64	>64
5	01.콜라이 GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64
6	에스.아우레우스 GC1131 (임상)	8	32	8	16
7	에스.아우레우스 GC6466 (tet(M))	8	32	4	16
8	에스.아우레우스 GC9467 (tet(M)+(K))	8	32	8	16
9	에스.아우레우스 GC1079 (tet(K))	8	32	4	32
10	에스.아우레우스 GC4536 (스미쓰MP-생체내)	8	32	8	32
11	에스.아우레우스 GC2216 (ATCC 대조구)	8	64	4	16
12	01.피카리스 GC4555 (ATCC 대조구)	8	32	8	32
13	01.피카리스 GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	32	4	16
14	01.피카리스 GC2242 (박코마이신-내성)	8	32	4	16
15	에스.뉴모니아 * GC2445 (임상)	32	64	32	>64
16	에스.뉴모니아 * GC1894 (모균주)	32	64	32	>64
17	에스.피오제네스 * GC4563 (임상)	16	32	16	64
18	엘 카터로할리스 * GC8907 (임상)	16	>64	16	>64
19	에이치.인플루엔자 <> GC6896 (ATCC 대조구)	>64	>64	>64	>64
20	미.알비칸스 GC3066 ATCC (대조구)	>64	>64	>64	>64

[0186]

## 豆 VI

(7-2) 흰물)-8-( $\alpha$ -황물)-9-( $\alpha$ -황물)-10-트리아울린  
MIC( $\mu$ g/ml) 화합물의 항균 활성

2	01.콜라이 GC2270 (tet(M))	>64
3	01.콜라이 GC4559 ((모균주 GC4560) 01.콜라이 GC4580 ((MP를 연번이체))	>64
4	01.콜라이 GC2203 (ATCC 대조구)	32
5	01.콜라이 GC1073 (tet(B))	>64
6	에스.아우레우스 GC1131 (임상)	>64
7	에스.아우레우스 GC2466 (tet(M))	8
8	에스.아우레우스 GC2467 (tet(M)+K)	8
9	에스.아우레우스 GC1079 (tet(K))	8
10	에스.아우레우스 GC4536 (스미쓰MP-생체내)	8
11	에스.아우레우스 GC2216 (ATCC 대조구)	8
12	01.페칼리스 GC4555 (ATCC 대조구)	8
13	01.페칼리스 GC2267 (tet(L)+M)+(S))	8
14	01.페칼리스 GC2242 (anco마이신-내성)	8
15	에스.뉴모니아 * GC24465 (임상)	8
16	에스.뉴모니아 * GC1894 (임상)	8
17	에스.페오제네스* GC24563 (임상)	8
18	엘.카터.랄리스 * GC26907 (임상)	8
19	에이치.인플루엔자-> GC66896 (ATCC 대조구)	8
20	씨.알.버건 GC3066 ATCC (대조구)	8

표 VII

	(7-치환된)-8-(치환된)-9-(치환된)-테트라시클린 MIC(㎍/ml) 화합물의 항균 활성	실시예 32	실시예 33	실시예 34	실시예 35	실시예 36
1	01.클라이 GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	16	4
2	01.클라이 GC4559 (모균주 GC4560)	>64	>64	>64	8	4
3	01.클라이 GC4560 (IMP 를 연변이제)	>64	16	32	0.50	1
4	01.클라이 GC2203 (ATCC 대조구)	>64	64	>64	4	2
5	01.클라이 GC1073 (tet(B))	>64	>64	32	4	4
6	에스.아우레우스 GC1131 (임상)	>64	16	32	0.50	4
7	에스.아우레우스 GC6466 (tet(M))	>64	32	64	1	4
8	에스.아우레우스 GC6467 (tet(M)+(K))	>64	32	64	8	16
9	에스.아우레우스 GC1079 (tet(K))	>64	16	32	4	4
10	에스.아우레우스 GC4536 (스미트 MP-생체내)	>64	16	64	1	4
11	에스.아우레우스 GC2216 (ATCC 대조구)	>64	16	32	0.50	2
12	01.페칼리스 GC455 (ATCC 대조구)	64	16	32	1	4
13	01.페칼리스 GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	>64	16	32	4	4
14	01.페칼리스 GC2242 (반코마이신-내설)	64	16	32	1	4
15	에스.뉴모니아 * GC4485 (임상)	16	16	32	0.50	1
16	에스.뉴모니아 * GC1894 (임상)	8	32	64	0.25	1
17	에스피오제네스 * GC4563 (임상)	16	8	32	0.25	1
18	엘.카터르할리스 * GC6907 (임상)	32	16	0.50	1	4
19	에이치.인플루엔자 > GC6896 (ATCC 대조구)	>64	32	>64	2	4
20	씨.알비칸스 GC3066 ATCC (대조구)	>64	>64	>64	>64	>64

표 VIII

		(7-치환도)-8-(치환도)-9-(치환도)-테트라시클린 MIC(㎍/ml) 화합물의 항균 활성		
		실시예 37	실시예 38	실시예 39
1	이.클라이 GC2270 (tet(M))	4	32	32
2	이.클라이 GC4559 (모균주 GC4560)	2	32	32
3	이.클라이 GC4560 (IMP 둘연변이체)	1	8	8
4	이.클라이 GC2203 (ATCC 대조구)	2	32	32
5	이.클라이 GC1073 (tet(B))	2	32	32
6	에스.아우레우스 GC1131 (임상)	4	32	32
7	에스.아우레우스 GC6486 (tet(M))	4	32	32
8	에스.아우레우스 GC6467 (tet(M)+(K))	8	>64	>64
9	에스.아우레우스 GC1079 (tet(K))	4	64	64
10	에스.아우레우스 GC4556 (스미쓰MP-생체내)	4	16	16
11	에스.아우레우스 GC2216 (ATCC 대조구)	4	32	32
12	이.파칼리스 GC4555 (ATCC 대조구)	2	16	16
13	이.파칼리스 GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	4	64	64
14	이.파칼리스 GC2242 (반코마이신-내성)	2	16	16
15	에스.뉴모니아 * GC4465 (임상)	1	4	4
16	에스.뉴모니아 * GC1894 (임상)	1	4	4
17	에스.피오제네스 * GC4563 (임상)	1	4	8
18	엠.카트르할리스 * GC6907 (임상)	1	8	8
19	에이치.인플루엔자 < GC6896 (ATCC 대조구)	4	64	64
20	미.알비칸스 GC3066 ATCC (대조구)	>64		

[0189]

본 발명의 화합물을 항균제로 사용하는 경우, 이 화합물은 1종 이상의 약학적 허용 담체, 예를 들어 용매, 희석제 등과 함께 사용할 수 있고, 정제, 캡슐제, 분산가능한 산제, 과립제, 또는 예컨대 약 0.05 내지 5%의 혼탁제를 함유하는 혼탁액제, 예컨대 약 10 내지 50%의 당을 함유하는 시럽제, 및 예컨대 약 20 내지 50%의 에탄올을 함유하는 엘리시르 등과 같은 제형으로 경구 투여할 수 있거나, 등장 매질 중에 약 0.05 내지 5%의 혼탁제를 함유하는 주사가능한 멸균 용액제 또는 혼탁액제의 제형으로 비경구 투여할 수 있다. 이러한 약학적 제제는 담체와 함께 약 25중량% 내지 약 90중량%, 보다 일반적으로는 약 5중량% 내지 60중량%의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0191]

체중 1 kg 당 약 2.0 mg 내지 약 100.0 mg의 유효량의 화합물은 통상적인 무독성 약학적 허용 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 복용 단위 제형 형태로 경구, (피하, 정맥내, 근육내, 복장내 주사 또는 관주 기술을 비롯한) 비경구, 국소 또는 직장을 비롯한 임의의 전형적 투여 경로를 통해 1일 당 1 내지 5회 투여할 수 있다. 그러나, 임의의 특정 환자를 위한 구체적 투약 수준 및 빈도는 다양할 수 있고 사용된 특정 화합물의 활성, 이 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별, 식이, 투여 방식 및 시기, 배출 속도, 약물 조합, 구체적 증상의 심각도, 및 치료받는 숙주를 비롯한 다양한 인자에 달려 있을 것이다.

[0192]

이 활성 화합물은 정맥내, 근육내 또는 피하 경로에 의해서뿐만 아니라 경구 투여될 수 있다. 고형 담체로는 전분, 락토스, 인산이칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 슈크로스 및 카올린이 있고, 액상 담체로는 멸균수, 폴리에틸렌 글리콜, 비-이온성 계면활성제, 및 옥수수수유, 땅콩유 및 참깨유와 같은 식이성 오일이 있고, 이를 중 활성 성분의 성질 및 원하는 구체적 투여 형태에 적절한 것을 사용한다. 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용되는 보조제, 예를 들면 향료, 착색제, 방부제, 및 항산화제, 예컨대 비타민 E, 아스코르브산, BHT 및 BHA를 포함시키는 것이 유리할 수 있다.

[0193]

제조 및 투여 용이함의 관점에서 본 발명의 화합물의 바람직한 약학 조성물은 고형 조성물, 특히 정제 및 경

질-충전 또는 액상-충전 캡슐제이다. 상기 화합물의 경우 투여가 바람직하다.

[0194]

이 활성 화합물을 비경구 또는 복강내 투여할 수도 있다. 유리 염기 또는 약학적 허용 염으로서의 이 활성 화합물을 함유하는 용액 또는 혼탁액은 히드록시-프로필셀룰로스와 같은 계면활성제와 적절하게 혼합된 물 중에서 제조할 수 있다. 분산물 또한 글리세롤, 액체, 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 중의 이들의 혼합물 중에서 제조할 수 있다. 일반적인 저장 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 미생물의 생장을 방해하는 방부제를 함유 한다.

[0195]

주사용으로 적합한 약학적 제형에는 멸균 수용액제 또는 분산물제, 및 주사가능한 멸균 용액제 또는 분산물제의 즉석 제조용 멸균 산제가 포함된다. 모든 경우에서, 상기 제형은 멸균되어 있어야 하고 용이한 주사가능성이 있을 정도로 유동성을 가져야 한다. 상기 제형은 제조 및 저장의 조건 하에서 안정해야 하고 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액상 폴리에틸렌 글리콜), 이의 적절한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0196]

본 발명은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안되는 하기 특정 실시예와 관련하여 보다 상세히 기재될 것이다.

[0197]

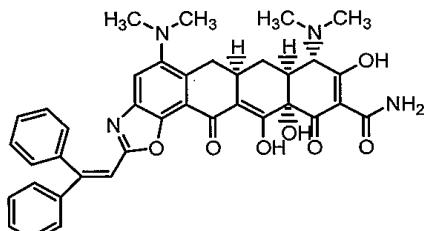
방법 A의 실시예

[0198]

### 실시예 1

[0199]

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(2,2-디페닐비닐)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



[0200]

[0201]

9-아미노미노시클린 황산염 (0.500 g, 0.748 mmol)을 무수 DMF에 용해시키고  $\beta$ -페닐신남알데히드 (0.779 g, 3.74 mmol, 5 당량)로 처리하였다. 이어서, 이 용액을 DDQ (0.085 g, 0.374 mmol, 0.5 당량)로 처리하고 실온에서 5분 동안 교반시켰다. EST 질량 분광은 생성물과 출발 물질의 1:1 비율을 보여주었다. DDQ (0.068 g, 0.300 mmol, 0.4 당량)의 제2 부분을 첨가하였다. 대략 5분 후, 아세토니트릴 (7.5 mL)을 첨가하고, 전체 반응 혼합물을 에테르 (750 mL)에 서서히 부었다. 핑크색 고체를 여과하여 제거하고 신선한 에테르로 세정하여 0.480 g의 조 생성물을 수득하였다. 이 물질을 물 (75 mL)에 용해시켜 pH 2.2의 용액을 얻고, 이 용액을 디클로로메탄 (2 X 100 mL)으로 추출하였다. 수중의 pH를 수성 암모니아로 3.0까지 상승시키고, 용액을 디클로로메탄 (2 X 100 mL)으로 다시 추출하였다. 4개의 유기 추출물을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 약 2 mL의 부피까지 농축하였다. 소량의 메탄올 (1 mL)을 첨가하고, 농축된 용액을 에테르 중의 1 M HCl로 적가 처리하였다. 고형 침전물을 여과하고, 새로운 에테르로 세정하였으며, 진공 하에 건조시켜 HCl 염으로서 생성물을 수득하였다.

[0202]

선택된 1H NMR 신호:  $\delta$  4.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.26-7.45 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

[0203]

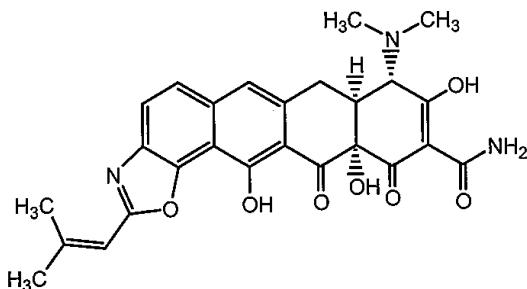
실질적으로, 하기 실시예 2 내지 37에 기재된 본 발명의 화합물은 방법 A를 사용하는 실시예 1에 상세히 상술된 방법에 따라 제조하였다.

[0204]

### 실시예 2

[0205]

(7aS,8S,11aS)-8-(디메틸아미노)-9,11a,13-트리히드록시-2-(2-메틸-1-프로페닐)-11,12-디옥소-7,7a,8,11,11a,12-헥사히드로나프타세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



[0206]

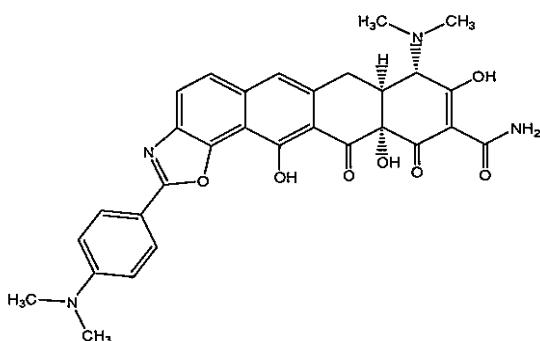
[0207] MS  $m/z$  492 ( $M+H$ )[0208] HRMS:  $C_{26}H_{26}N_3O_7$ 에 대한 계산치, 491.16925; 실측치 (ESI+), 492.1765

[0209]

## 실시예 3

[0210]

(7aS,8S,11aS)-8-(디메틸아미노)-2-[4-(디메틸아미노)페닐]-9,11a,13-트리히드록시-11,12-디옥소-7,7a,8,11,11a,12-헥사히드로나프타세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



[0211]

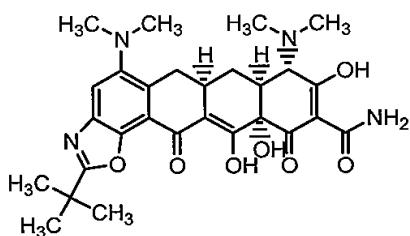
HRMS:  $C_{30}H_{29}N_3O_7$ 에 대한 계산치, 566.1958; 실측치 (ESI+), 557.2030

[0213]

## 실시예 4

[0214]

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-tert-부틸-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  539.3 ( $M+H$ );MS (ESI)  $m/z$  270.4 ( $M+2H$ );

[0215]

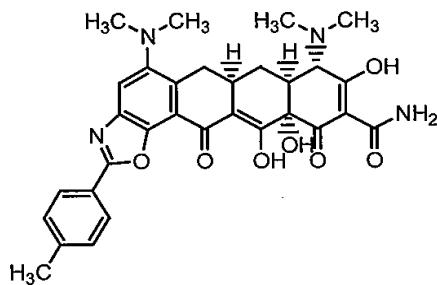
HRMS:  $C_{28}H_{34}N_4O_7?HCl$ 에 대한 계산치, 574.2194; 실측치 (ESI-), 537.23462

[0217]

## 실시예 5

[0218]

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-2-(4-메틸페닐)-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  573.3 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  287 (M+2H);

[0219]

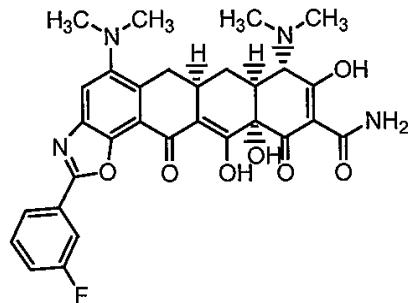
HRMS:  $C_{31}H_{32}N_4O_7?HCl$ 에 대한 계산치, 608.2038; 질측치 (ESI-), 571.21905

[0221]

## 실시예 6

[0222]

(7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(3-플루오로페닐)-9,11a,13-트리하드록시-11,12-디옥소-7,7a,8,11,11a,12-헥사하이드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

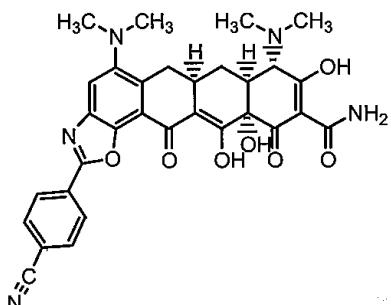


[0223]

## 실시예 7

[0224]

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-시아노페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리하드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하이드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



[0226]

MS (ESI)  $m/z$  584.4 (M+H);

[0227]

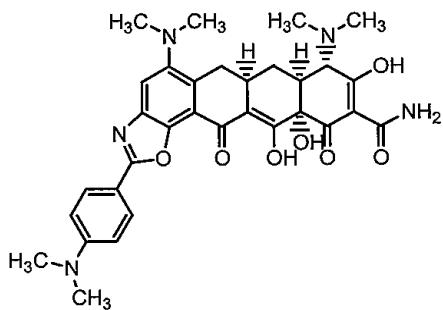
HRMS:  $C_{31}H_{29}N_5O_7?HCl$ 에 대한 계산치, 619.1834; 질측치 (ESI-), 582.19817

[0228]

## 실시예 8

[0229]

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[4-(디메틸아미노)페닐]-9,11a,12-트리하드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하이드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  602.2 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  301.8 (M+2H);

[0230]

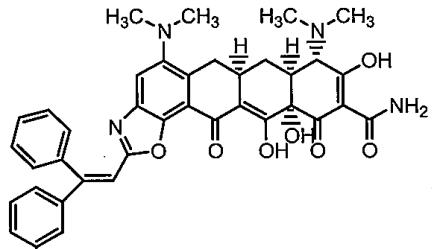
HRMS:  $C_{32}H_{35}N_5O_7?HCl$ 에 대한 계산치, 637.2303; 질측치 (ESI-), 600.24521

[0232]

## 실시예 9

[0233]

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(2,2-디페닐비닐)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  661.3 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  331.3 (M+2H);

[0234]

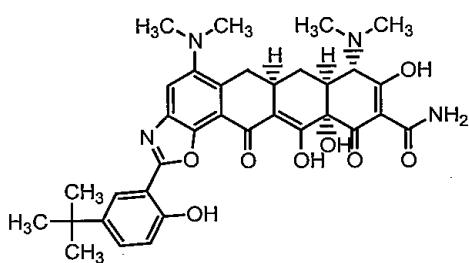
HRMS:  $C_{38}H_{36}N_4O_7?HCl$ 에 대한 계산치, 696.2351; 질측치 (ESI-), 659.24957

[0236]

## 실시예 10

[0237]

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(5-tert-부틸-2-히드록시페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  631.4 (M+H);

[0239]

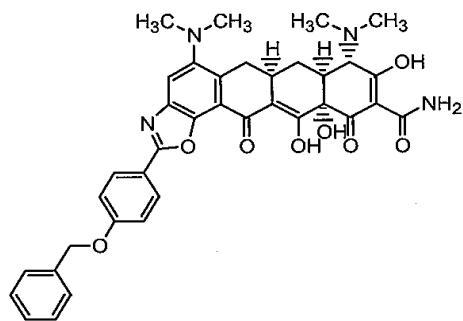
HRMS:  $C_{34}H_{38}N_4O_8?HCl$ 에 대한 계산치, 666.2456; 질측치 (ESI+), 631.27753

[0240]

## 실시예 11

[0241]

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[4-(벤질옥시)페닐]-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

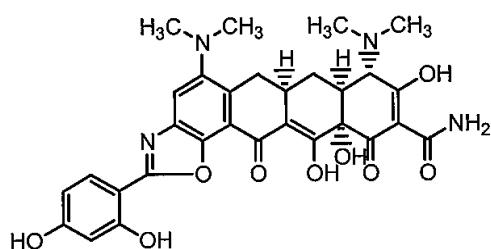


[0242] MS (ESI)  $m/z$  665.2 (M+H);

[0243] HRMS:  $C_{37}H_{36}N_4O_8?HCl$ 에 대한 계산치, 700.2300; 질측치 (ESI+), 665.26096

#### 실시예 12

[0245] (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(2,4-디히드록시페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

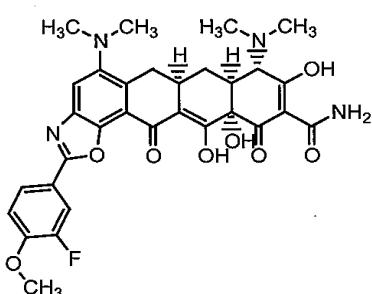


[0246] MS (ESI)  $m/z$  591.2 (M+H);

[0247] HRMS:  $C_{30}H_{30}N_4O_9?HCl$ 에 대한 계산치, 626.1780; 질측치 (ESI-), 589.1927

#### 실시예 13

[0249] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



[0250] MS (ESI)  $m/z$  607.3 (M+H);

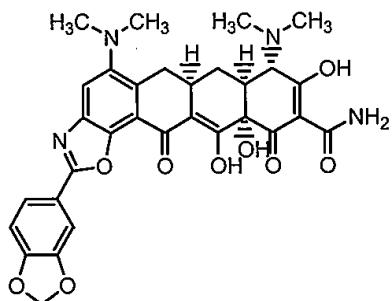
MS (ESI)  $m/z$  304 (M+2H);

[0251]

HRMS:  $C_{31}H_{31}FN_4O_8?HCl$ 에 대한 계산치, 642.1893; 질측치 (ESI-), 605.20519

#### 실시예 14

[0253] (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

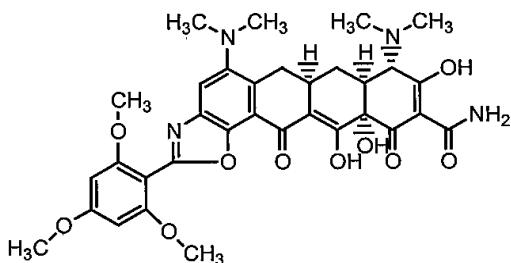
MS (ESI)  $m/z$  603.3 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  302.1 (M+2H);

[0254]

HRMS:  $C_{31}H_{30}N_4O_9?HCl$ 에 대한 계산치, 638.1780; 질측치 (ESI+), 603.20953

[0256] 실시 예 15

[0257] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리하드록시-11,13-디옥소-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

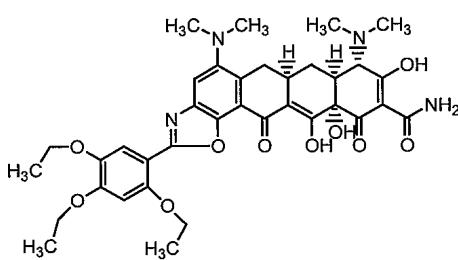
MS (ESI)  $m/z$  649.2 (M+H);

[0259]

HRMS:  $C_{33}H_{36}N_4O_{10}?HCl$ 에 대한 계산치, 684.2198; 질측치 (ESI-), 647.23441

[0260] 실시 예 16

[0261] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리하드록시-11,13-디옥소-2-(2,4,5-트리에톡시페닐)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

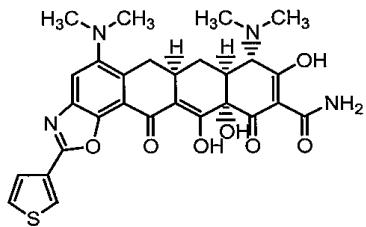
MS (ESI)  $m/z$  691.3 (M+H);

[0263]

HRMS:  $C_{36}H_{42}N_4O_{10}?HCl$ 에 대한 계산치, 726.2668; 질측치 (ESI+), 691.29817

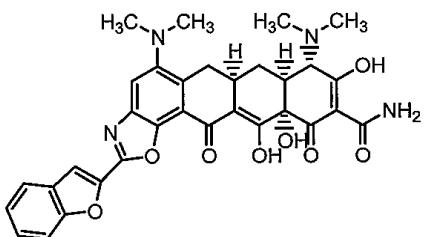
[0264] 실시 예 17

[0265] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리하드록시-11,13-디옥소-2-티엔-3-일-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  565.2 (M+H);[0266] MS (ESI)  $m/z$  283.4 (M+2H);[0267] HRMS:  $C_{28}H_{28}N_4O_7S?HC1$ 에 대한 계산치, 600.1445; 질측치 (ESI-), 563.15992

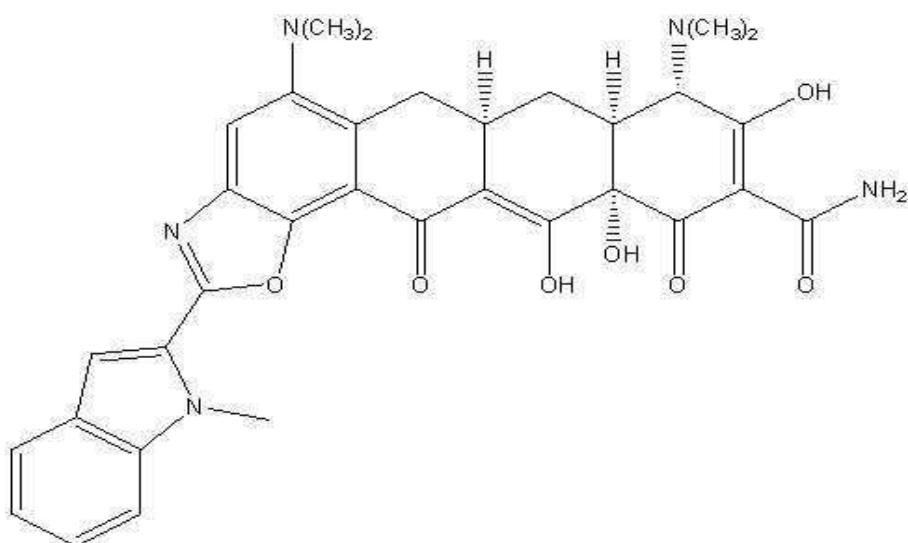
## 실시예 18

[0269] (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-벤조푸란-2-일)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하이드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

[0270] MS (ESI)  $m/z$  599.3 (M+H);[0271] HRMS:  $C_{32}H_{30}N_4O_8?HC1$ 에 대한 계산치, 634.1830; 질측치 (ESI-), 597.19811

## 실시예 19

[0273] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-2-(1-메틸-1H-인돌-2-일)-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하이드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  612.2 (M+H);

[0274]

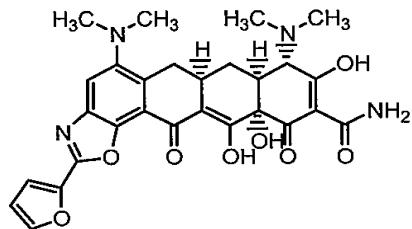
[0275] HRMS:  $C_{33}H_{33}N_5O_7?HC1$ 에 대한 계산치, 647.2147; 질측치 (ESI+), 612.24406

[0276]

## 실시예 20

[0277]

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-(2-푸릴)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  549.3 (M+H);

[0278]

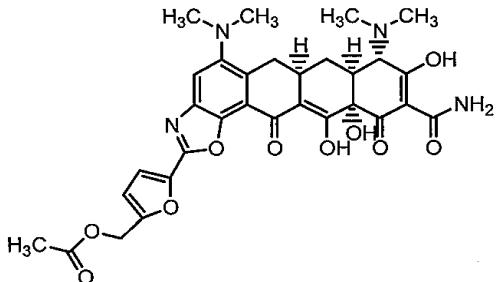
HRMS:  $C_{28}H_{28}N_4O_8?HCl$ 에 대한 계산치, 584.1674; 실측치 (ESI-), 547.1822

[0280]

## 실시예 21

[0281]

{5-[(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-10-(아미노카르보닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-2-일]-2-푸릴}메틸 아세테이트

MS (ESI)  $m/z$  621.2 (M+H);

[0282]

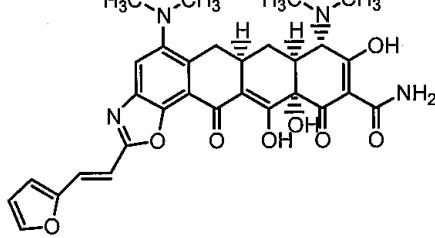
HRMS:  $C_{31}H_{32}N_4O_{10}?HCl$ 에 대한 계산치, 656.1885; 실측치 (ESI+), 621.21807

[0284]

## 실시예 22

[0285]

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(E)-2-(2-푸릴)에테닐]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  575.2 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  288.3 (M+2H);

[0286]

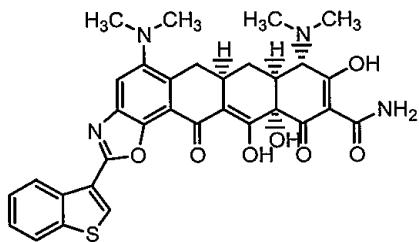
HRMS:  $C_{30}H_{30}N_4O_8?HCl$ 에 대한 계산치, 610.1830; 실측치 (ESI-), 573.1985

[0288]

## 실시예 23

[0289]

(6aR, 7aS, 8S, 11aS)-2-(1-벤조티엔-3-일)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

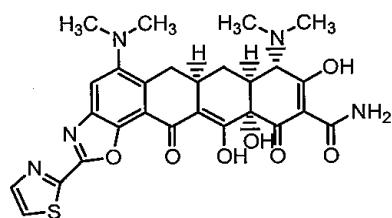


[0290] MS (ESI+)  $m/z$  615.1 ((M+H)+);

[0291] HRMS:  $C_{32}H_{30}N_4O_7S?HCl$ 에 대한 계산치, 650.1602; 실측치 (ESI+), 615.19036

#### 실시 예 24

[0293] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리하드록시-11,13-디옥소-2-(1,3-티아졸-2-일)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



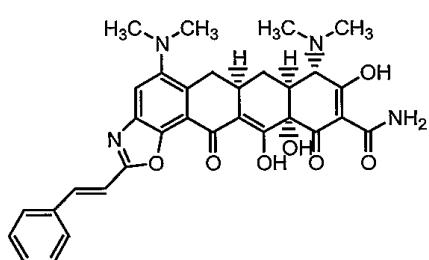
MS (ESI)  $m/z$  566.4 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  283.6 (M+2H);

[0295] HRMS:  $C_{27}H_{27}N_5O_7S?HCl$ 에 대한 계산치, 601.1398; 실측치 (ESI+), 566.16973

#### 실시 예 25

[0297] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리하드록시-11,13-디옥소-2-[(E)-2-페닐에테닐]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



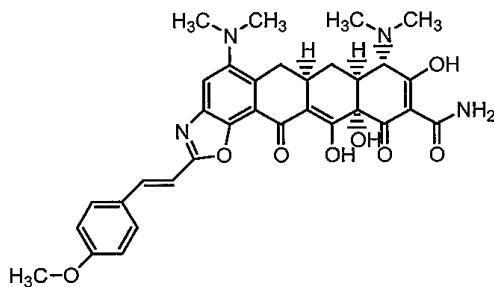
MS (ESI)  $m/z$  585.4 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  293.3 (M+2H);

[0299] HRMS:  $C_{32}H_{32}N_4O_7?HCl$ 에 대한 계산치, 620.2038; 실측치 (ESI+), 585.2329

#### 실시 예 26

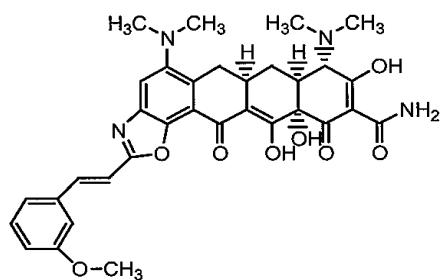
[0301] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리하드록시-2-[(E)-2-(4-메톡시페닐)에테닐]-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  615.3 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  308.3 (M+2H);

[0302]

HRMS:  $C_{33}H_{34}N_4O_8?HCl$ 에 대한 계산치, 650.2143; 질측치 (ESI+), 615.24413[0304] **실시예 27**

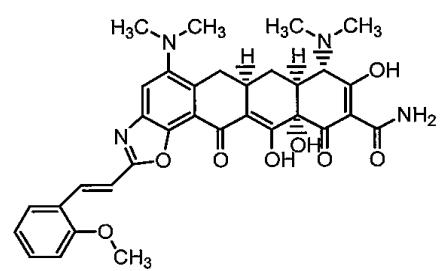
[0305] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리하드록시-2-[(E)-2-(3-메톡시페닐)에테닐]-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  615.4 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  308.3 (M+2H);

[0306]

HRMS:  $C_{33}H_{34}N_4O_8?HCl$ 에 대한 계산치, 650.2143; 질측치 (ESI+), 615.24419[0308] **실시예 28**

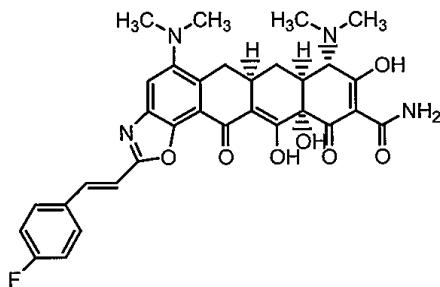
[0309] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리하드록시-2-[(E)-2-(2-메톡시페닐)에테닐]-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  615.3 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  308.3 (M+2H);

[0310]

HRMS:  $C_{33}H_{34}N_4O_8?HCl$ 에 대한 계산치, 650.2143; 질측치 (ESI+), 615.24408[0312] **실시예 29**

[0313] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(E)-2-(4-플루오로페닐)에테닐]-9,11a,12-트리하드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타하드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



MS (ESI)  $m/z$  603.3 (M+H);

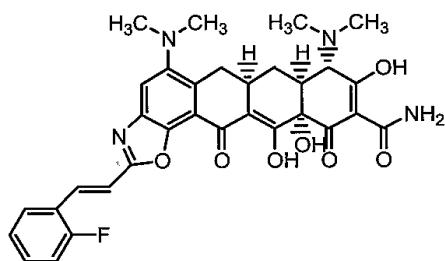
MS (ESI)  $m/z$  302.3 ( $M+2H$ );

[0314]

[0315]

[0316]

[0317] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[*(E*)-2-(2-플루오로페닐)에테닐]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



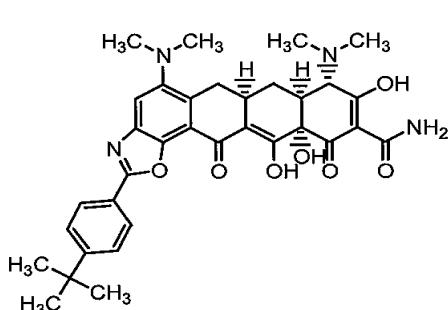
MS (ESI)  $m/z$  603.2 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  302.3 ( $M+2H$ );

[0318]

[0319]

[0320] 실시예 31  
[0321] (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-tert-부틸페닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-



MS (ESI)  $m/z$  615.3 (M+H)<sup>+</sup>

MS (ESI)  $m/z$  308.3 (M+2H);

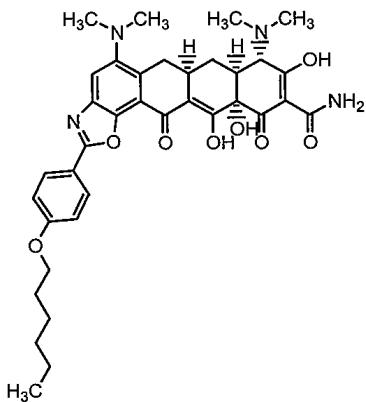
[0322]

[0323]

[0324]

실시예 32

[0325] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[4-(헥실옥시)페닐]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



MS (ESI)  $m/z$  659.4 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  330.4 ( $M+2H$ );

[0327]

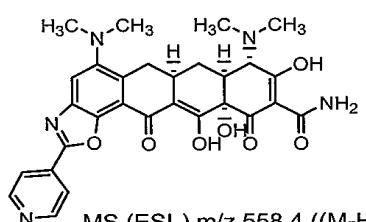
HRMS:  $C_{26}H_{49}N_4O_9^2HCl$ 에 대한 계산치 694.2769; 측정치 (ESI+) 659.30693

[0328]

### 실시예 33

[0329]

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-페리딘-4-일-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



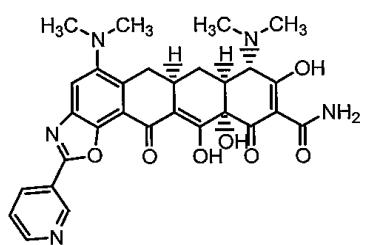
[0330]

[0331]

### 실시예 34

[0332]

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-페리딘-3-일-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



MS (ESI)  $m/z$  560.3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  280.7 (M+2H);

[0334]

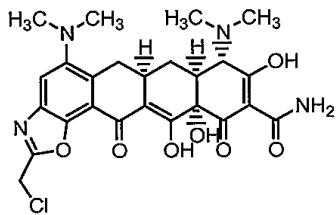
HRMS:  $C_{22}H_{20}N_2O_2\text{HCl}$ 에 대한 계산치 595.1834; 측정치 (ESI+) 560.21353

[0335]

실시예 35

[0336]

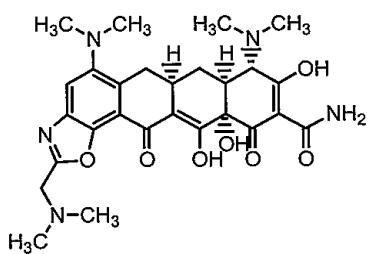
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(클로로메틸)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라제네누[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  531.2 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  266.3 (M+2H);

[0337]

## 실시 예 36

[0339] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(디메틸아미노)메틸]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

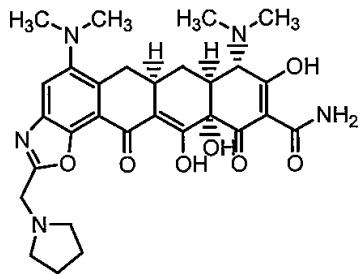
MS (ESI)  $m/z$  540.4 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  270.7 (M+2H);

[0340]

[0341] HRMS:  $C_{27}H_{33}N_5O_7?HCl$ 에 대한 계산치, 575.2147; 실측치 (ESI+), 540.24506

## 실시 예 37

[0343] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-(파롤리딘-1-일메틸)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  566.4 (M+H);MS (ESI)  $m/z$  283.9 (M+2H);

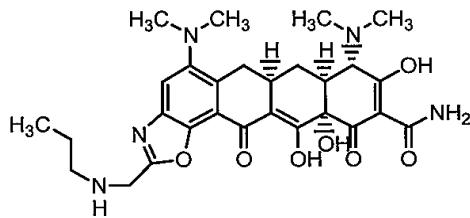
[0344]

[0345] HRMS:  $C_{29}H_{35}N_5O_7?HCl$ 에 대한 계산치, 601.2303; 실측치 (ESI+), 566.26066

## 방법 B의 실시 예

## 실시 예 38

[0348] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-[(프로필아미노)메틸]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



[0349]

[0350] 9-아미노미노시클린 황산염 (1.0 g, 1.50 mmol)을 DMF (50 mL)에 용해시키고 2-클로로-1,1,1-트리메톡시에탄 (0.463 g, 3.00 mmol, 2 당량) 용액으로 처리하였다. 질량 분광이 클로로메틸벤즈옥사졸 유도체로의 전환을 보여줄 때까지 반응물을 실온에서 교반시켰다. 그 다음, 이 용액을 n-프로필아민 (10 mL, 과량)으로 처리하고 질량 분광이 n-프로필아미노메틸벤즈옥사졸로의 전환을 보여줄 때까지 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 과량의 n-프로필아민을 제거한 다음, 에테르 (1 L)에 서서히 붓고 HCl/에테르를 첨가하여 염을 침전시켰다. 이 고체를 새로운 에테르로 린싱하고 진공 하에 건조시켰다. 조 고체를 물 (100 mL)에 용해시켜 pH 2의 용액을 얻었다. 이 pH를 수성 암모니아로 0.5 unit씩 순차적으로 상승시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. pH 4-4.5에서 추출된 분획을 모아 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 거의 건조될 때까지 농축시켰다. 작은 부피의 메탄올을 첨가하고 용액을 에테르 중의 1 M HCl로 처리하였다. 침전된 고체를 여과하여 모아 새로운 에테르로 세정하고 진공 하에 건조시켜 HCl 염으로서 생성물 0.067 g을 수득하였다.

[0351]

선택된 <sup>1</sup>H NMR 신호: δ 0.94 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.67 (s, 1H).

[0352]

실질적으로, 하기 실시예 39 내지 41에 기재된 본 발명의 화합물은 방법 B를 사용하는 실시예 38에 상세히 상술된 방법에 따라 제조하였다.

[0353]

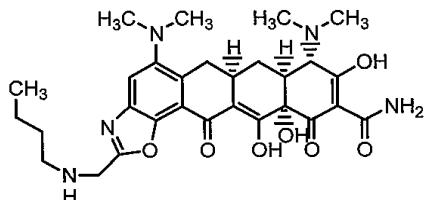
(방법 B로부터 제조됨)

[0354]

실시예 39

[0355]

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(부틸아미노)메틸]-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



MS (ESI) *m/z* 568.3 (M+H);

MS (ESI) *m/z* 284.8 (M+2H);

MS (ESI) *m/z* 305.2 (M+ACN+2H);

[0356]

[0357]

HRMS: C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>?HCl에 대한 계산치, 603.2460; 실측치 (ESI+), 568.27616

[0358]

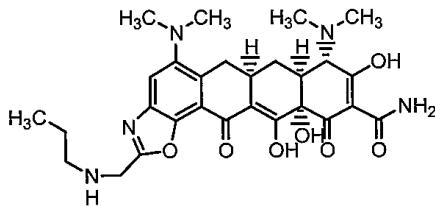
(방법 B)

[0359]

실시예 40

[0360]

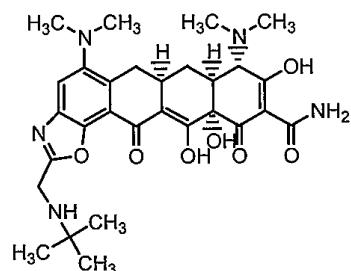
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-[(프로필아미노)메틸]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드

MS (ESI)  $m/z$  554.3 ( $M+H$ );[0361] MS (ESI)  $m/z$  277.7 ( $M+2H$ );[0362] HRMS:  $C_{28}H_{35}N_5O_7?HCl$ 에 대한 계산치, 589.2303; 실측치 (ESI+), 554.2604

[0363] (방법 B)

[0364] 실시예 41

[0365] (6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(tert-부틸아미노)메틸]-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



[0366]

[0367] 9-아미노미노시클린 황산염 (1.0 g, 1.50 mmol)을 DMF (20 mL)에 용해시키고 2-클로로트리메톡시에탄 (0.35 g, 2.2 mmol, 1.46 당량) 용액으로 처리하였다. 질량 분광이 클로로메틸벤즈옥사졸 유도체로의 전환을 보여줄 때까지 반응물을 실온에서 교반시켰다. 그 다음, 이 용액을 t-부틸아민 (7.3 mL, 과량)으로 처리하고 질량 분광이 t-부틸아미노메틸 벤즈옥사졸로의 전환을 보여줄 때까지 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 과량의 t-부틸아민을 제거한 다음, 에테르 (1 L)에 서서히 끓고 HCl/에테르를 첨가하여 염을 침전시켰다. 이 고체를 새로운 에테르로 린싱하고 진공 하에 건조시켰다. 조 고체를 물 (100 mL)에 용해시켜 pH 2의 용액을 얻었다. 이 pH를 수성 암모니아로 0.5 unit씩 순차적으로 상승시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. pH 4-4.5에서 추출된 분획을 모아 건조시키고 ( $Na_2SO_4$ ), 여과하고 거의 건조될 때까지 농축시켰다. 작은 부피의 메탄올을 첨가하고 용액을 에테르 중의 1 M HCl로 처리하였다. 침전된 고체를 여과하여 모아 새로운 에테르로 세정하고 진공 하에 건조시켜 HCl 염으로서 생성물을 수득하였다.

MS (ESI+)  $m/z$  568.4 ( $(M+H)^+$ );MS (ESI+)  $m/z$  284.9 ( $(M+2H)^{2+}$ );MS (ESI+)  $m/z$  146.3 ( $(M'+H)^+$ );

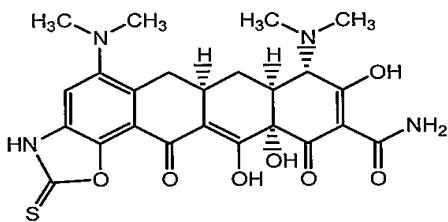
[0368]

[0369] HRMS:  $C_{29}H_{37}N_5O_7?HCl$ 에 대한 계산치, 603.2460; 실측치 (ESI-), 566.26087

[0370] 방법 C의 실시예

[0371] 실시예 42

[0372] (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-티옥소-2,3,6,6a,7,7a,8,11,11a,13-데카히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



[0373]

[0374] 2 당량의 1,1-티오카르보닐디이미다졸을 DMSO (30 mL) 중의 9-아미노-미노 이황화산염 용액 (0.668 g, 1 mmol)에 첨가하였다. 그 다음, 이 반응물을 실온에서 2 내지 12시간 동안 교반시켰다 (이어서 MS(ES)를 행함). 그 후, 혼합물을 디에틸 에테르로 분쇄하고 고체를 모았다. 추가 정제 없이 물질을 다음 단계에서 사용하였다.

[0375]

MS (ESI)  $m/z$  515.2 ( $M+H$ );

[0376]

HRMS:  $C_{24}H_{26}N_4O_7S?H_2SO_4$ 에 대한 계산치, 612.1196; 질측치 (ESI+), 515.15934

[0377]

실질적으로, 하기 실시예 43 내지 44에 기재된 본 발명의 화합물을 방법 C를 사용하는 실시예 42에서 상세히 상술된 방법에 따라 제조하였다.

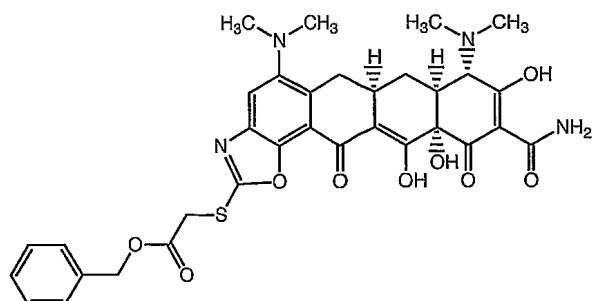
#### 방법 C의 실시예

##### (방법 C)

##### 실시예 43

[0381]

벤질{[(6aR,7aS,8S,11aS)-10-(아미노카르보닐)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-2-일]티오}아세테이트



[0382]

[0383] 2 당량의 디이소프로필에틸아민을  $N,N$ -디메틸포름아미드 (DMF) 중의 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-2-티옥소-2,3,6,6a,7,7a,8,11,11a,13-데카히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드 (실시예 42) 용액에 첨가하고 5분 동안 교반시킨 후, 1.2 당량의 벤질-2-브로모아세테이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고 혼합물을 디에틸 에테르로 분쇄한 다음 고체를 모았다. 이것을 추출하여 정제하였다.

[0384]

MS (ESI)  $m/z$  663.2 ( $M+H$ );

[0385]

MS (ESI)  $m/z$  332.1 ( $M+2H$ );

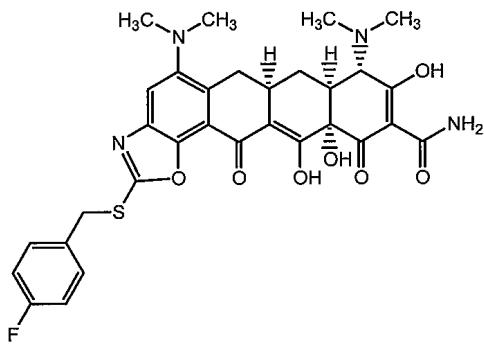
[0386]

HRMS:  $C_{33}H_{34}N_4O_9S?HCl$ 에 대한 계산치, 698.1813; 질측치 (ESI+), 663.2115

##### 실시예 44

[0388]

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-비스(디메틸아미노)-2-[(4-플루오로벤질)티오]-9,11a,12-트리히드록시-11,13-디옥소-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-옥타히드로테트라세노[2,1-d][1,3]옥사졸-10-카르복스아미드



[0389]

[0390] 본 실시예의 화합물은 4-플루오로벤질브로마이드를 사용하는 실시예 43의 방법 D를 사용하여 제조하였다.

[0391] MS (ESI)  $m/z$  622.9 ( $M+H$ );

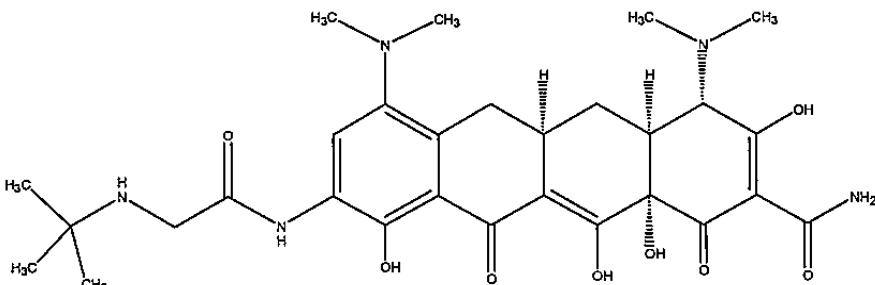
[0392] HRMS:  $C_{31}H_{31}FN_4O_7S?HCl$ 에 대한 계산치, 658.1664; 실측치 (ESI+), 623.19689

#### 방법 D의 실시예 (화합물 1 내지 4 내지 6)

##### 실시예 45

[0395] [4S-(4  $\alpha$ , 4a  $\alpha$ , 5a  $\alpha$ , 12a  $\alpha$ )]-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[2-(1,1-디메틸에틸아미노)아세틸아미노]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타히드로-3,10,12,12a-테트라히드록시-1,11-디옥소-2-나프타센카르복스아미드

[0396] (모노 HCl); (유리 염기)



[0397]

[0398] 9-아미노미노시클린 황산염 (1.0 g, 1.50 mmol)을 DMF (20 mL)에 용해시키고 2-클로로트리메톡시에탄 (0.35 g, 2.2 mmol, 1.47 당량) 용액으로 처리하였다. 질량 분광이 클로로메틸벤즈옥사졸 유도체로의 전환을 보여줄 때까지 반응물을 실온에서 교반시켰다. 그 다음, 이 용액을 *t*-부틸아민 (7.3 mL, 과량)으로 처리하고 질량 분광이 *t*-부틸아미노메틸 벤즈옥사졸로의 전환을 보여줄 때까지 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 과량의 *t*-부틸아민을 제거한 다음, 에테르 (1 L)에 서서히 붓고 HCl/에테르를 첨가하여 염을 침전시켰다. 이 고체를 새로운 에테르로 린성하고 진공 하에 건조시켰다. 조 고체를 물 (100 mL)에 용해시켜 pH 2의 용액을 얻었다. 이 pH를 수성 암모니아로 0.5 unit씩 순차적으로 상승시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. pH 4-4.5에서 추출된 분획을 모아 건조시키고 ( $Na_2SO_4$ ), 여과하고 거의 건조될 때까지 농축시켰다. 작은 부피의 메탄올을 첨가하고 용액을 에테르 중의 1 M HCl로 처리하였다. 침전된 고체를 여과하여 모아 새로운 에테르로 세정하고 진공 하에 건조시켜 HCl 염으로서 생성물을 수득하였다.

[0399] 실시예 41로부터 얻은 생성물을 수성 산으로 1 내지 24시간 동안 처리하여 실시예 45의 모노 HCl 염을 수득하였다.

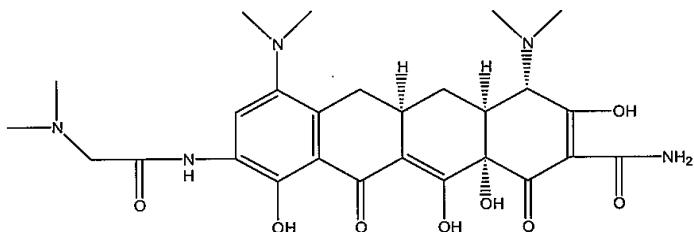
[0400] MS (ESI+)  $m/z$  586.4 ( $M+H$ );

[0401] 하기 실시예들은 방법 D에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

##### 실시예 46

[0403] [4S-(4  $\alpha$ , 4a  $\alpha$ , 5a  $\alpha$ , 12a  $\alpha$ )]-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[(디메틸아미노)아세틸아미노]-

1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타히드로-3,10,12,12a-테트라히드록시-1,11-디옥소-2-나프타센카르복스아미드



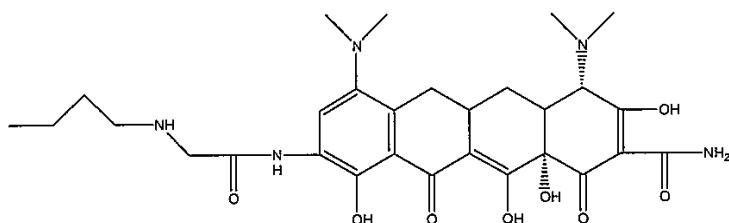
MS (FAB)  $m/z$  558 ((M+H)<sup>+</sup>;

[0404]

실시예 47

[4S-(4a,4a,5a,12a)]-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[(n-부틸아미노)아세틸]아미노]-

1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타히드로-3,10,12,12a-테트라히드록시-1,11-디옥소-2-나프타센카르복스아미드



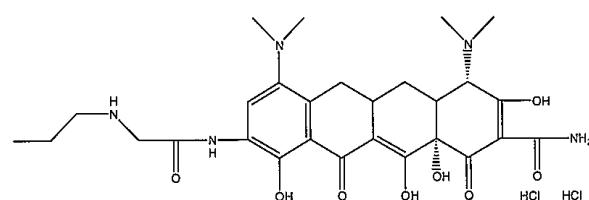
MS (FAB)  $m/z$  586 ((M+H)<sup>+</sup>;

[0407]

실시예 48

[4S-(4a,4a,5a,12a)]-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[(프로필아미노)아세틸]아미노]-

1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타히드로-3,10,12,12a-테트라히드록시-1,11-디옥소-2-나프타센카르복스아미드



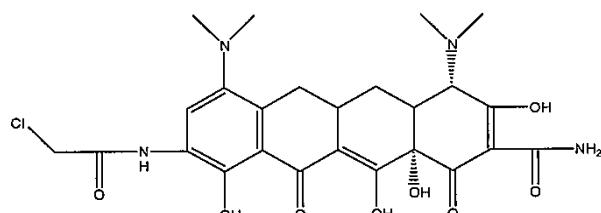
MS (FAB)  $m/z$  572 ((M+H)<sup>+</sup>;

[0410]

실시예 49

[4S-(4a,4a,5a,12a)]-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[(클로로아세틸)아미노]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타

히드로-3,10,12,12a-테트라히드록시-1,11-디옥소-2-나프타센카르복스아미드



MS (FAB)  $m/z$  549 ((M+H)<sup>+</sup>;

[0413]