(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/65
A61K 31/195

(11) 공개번호 10-2005-0007553
(43) 공개일자 2005년01월19일

(21) 출원번호 10-2004-7018692
(22) 출원일자 2004년11월19일
번역문 제출일자 2004년11월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/015744
(87) 국제공개번호 WO 2003/099270
(86) 국제출원출원일자 2003년05월20일
(87) 국제공개일자 2003년12월04일

(30) 우선권주장 60/382,127 2002년05월20일 미국(US)

(71) 출원인 콜라제넥스 파마슈티칼스, 인크
미합중국 펜실베니아 ,뉴타운,유니버시티드라이브 41(우편번호:18940)

(72) 발명자 애슐리,로버트,에이.
미국 18940 펜실베이니아, 뉴타운, 우드힐 로드 63

(74) 대리인 황의만

심사청구 : 없음

(54) 알레르기 반응을 치료하는 방법

요약

알레르기 반응을 치료하기에 유효한 양의 테트라사이클린 화합물을 치료를 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서 천식 이외의 알레르기 반응을 치료하는 방법이 제공된다.

대표도

도 1

색인어

테트라사이클린, 미노사이클린, 독시사이클린, 알레르기 반응, 알레르겐, 천식

명세서

기술분야

본 출원은 본 명세서에 참고 문헌으로 포함되어 있는 2002년 5월 20일자 출원된 미국 가출원 제 60/382,127호의 이익을 향유한다.

배경기술

알레르기 반응은 면역계가 알레르겐(allergen)이라 불리는 물질(들)에 대해 과민하게 반응하는 상태를 의미한다. 알레르기 반응은 감작화 반응(sensitization)으로 불리는 과정을 통해 진행된다. 감작화 반응은 최초로 접촉하자마자 곧, 또는 단기간에 걸쳐 발생하거나, 수년에 걸쳐 반복된 노출을 통해서도 발생할 수 있다. 알레르겐은 일반적으로 특정 알레르기를 갖고 있지 않는 개인에게 있어서는 매우 해로운 것이다.

알레르기를 갖고 있는 사람이 특정 알레르겐에 노출될 때마다, 동일한 반응이 초래될 것이며, 이러한 반응은 시간이 경과함에 따라 점점 심각하게 될 것이다. 알레르기 반응을 촉진할 수 있는 물질에 대한 노출 수준은 그 사람의 알레르기 문턱값(threshold)이다.

알레르기 반응은 약한 상태로부터 심각한 상태에 이르는 다양한 형태를 가질 수 있다. 약한 상태로는 발진(rash) 또는 소화불량(indigestion)과 같은 약간 정도의 불편함을 수반할 수 있다. 심각한 상태는 피부 또는 점막의 심각한 자극, 호 흡계 장애 또는 과민성(anaphylactic) 쇼크를 수반할 수 있다. 드문 경우이지만, 알레르기 반응은 치명적일 수 있다.

지난 10 내지 15년 동안, 서구 국가에서 급격하게 알레르기가 만연되어 왔다. 선진 서구 국가의 인구 중 적어도 15-20% 이상의 사람들이 계절성 비염(rhinitis), 두드러기(urticaria) 또는 천식과 같은 알레르기 반응을 앓고 있다고 추정되어 왔다.

알레르겐에 처음으로 노출될 때, 혈장 세포는 항체, 예를 들면 IgE를 형성하도록 자극되는 것으로 믿어진다. 이러한 항체는 비만 세포의 고친화성 IgE-수용체(Fc ε RI)에 부착한다. 비만 세포는 코, 기관지, 폐 및 위장관의 결합 조직과 점막에 풍부하게 존재하는 면역계의 골수-유도 세포이다. 비만 세포의 세포질(cytoplasm)은 히스타민, 사이토킨 및 비만 세포 프로테아제, 즉 트립타아제, 키마아제(chymase) 및 카르복시펩티다아제와 같은 염증의 활성 매개체를 함유하는 세포내(intracellular) 과립으로 채워져 있다. 활성화시, 비만 세포는 그들의 매개체를 방출하는 것으로 믿어진다.

알레르기 증후들을 경감하는데 사용되는 가장 보편적인 약물은 항히스타민제이다. 항히스타민제는 1형 히스타민 수용체를 차단함으로써 일부 히스타민 유도 반응을 예방한다. 그러나, 이러한 히스타민 수용체의 차단은 일부 알레르기-유도 증후를 증가시킬 수 있다. 비만 세포의 혈장 막에 대한 히스타민 수용체의 작용은 음성 피드백 기작(negative feedback mechanism)으로서 기능하여, 예를 들면 활성화된 비만 세포에 의한 예를 들면 사이토킨의 분비를 억제한다. 따라서, 일부 알 레르기 반응의 증후는 히스타민 효과를 차단함으로써 경감되지만, 비만 세포 유도 사이토킨에 의해 유발되는 염증성 반응은 억제될 수 없을 뿐 아니라, 심지어는 음성 피드백 기작의 약화로 인해 증가할 수도 있다.

따라서, 알레르기 반응을 효과적으로 치료하기 위한 개선된 방법에 대한 요구가 있어 왔다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

일실시형태에 있어서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 포유류에서 천식 이외의 알레르기 반응을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 알레르기 반응을 치료하기에 유효한 양의 테트라사이클린 화합물을 포유류에 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 테트라사이클린 화합물은 항생 활성이 실질적으로 없다.

또 다른 일실시형태에 있어서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 포유류에서 천식을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 비스포스포네이트 화합물을 투여하는 것 없이 천식을 치료하기에 유효한 양의 테트라사이클린 화합물을 포유류에 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 테트라사이클린 화합물은 실질적으로 항생 활성이 없다.

도면의 간단한 설명

도 1은 몇몇 테트라사이클린 화합물에 대한 광자극성 인자(photoirritancy factor, PIF)를 나타내는 도면이다. 구조 K에 대한 화합물은 다음과 같다:

COL R7 R8 R9

308 수소 수소 아미노

311 수소 수소 팔미트아미드

306 수소 수소 디메틸아미노

구조 L, M, N 또는 O에 대한 화합물은 다음과 같다:

COL R7 R8 R9

801 수소 수소 아세트아미도

802 수소 수소 디메틸아미노아세트아미도

804 수소 수소 니트로

805 수소 수소 아미노

구조 P에 있어서, R8은 수소이고, R9는 니트로이다(COL-1002).

도 2는 PIF 계산에서 사용하기 위한 양성 대조군 클로르프로마진(Chlorpromazine)의 샘플 투여량 반응 곡선을 나타내는 도면이다.

도 3은 MPE 계산에서 사용하기 위한 샘플 투여량 반응 곡선을 나타내는 도면이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 포유류에서 알레르기 반응을 치료하는 방법을 제공한다.

본 명세서에서 정의한 바와 같이, 알레르기 반응은 특정 알레르겐에 노출됨으로써 유도되어, 후속 노출시에 적어도 하나 이상의 알레르기 반응의 증후를 유발하는 면역학적 반응을 초래하는 모든 과민성 상태를 포함한다. 알레르겐은 민감한 포유류에 있어 비만 세포의 활성화를 IgE 항체-의존적인 방식으로 유도할 수 있는 항원성 물질이다.

본 명세서의 목적을 위한 알레르겐은 공지된 모든 유형의 알레르겐을 포함한다. 이러한 알레르겐의 몇몇 예로는 잔디, 화분(pollen), 곰팡이 포자, 쇄기풀(nettle), 덩굴 옻나무(poison ivy), 먼지 진드기, 비듬 및 동물의 털과 같은 호흡계 알레르겐; 약물 알레르겐; 우유, 달걀, 땅콩, 딸기, 밀, 조개 및 해산물과 같은 식품 알레르겐; 혈류 내 이물질; 벌침과 같은 동물에 의한 쏘임이나 물림; 라텍스 및 일광을 포함한다.

본 명세서에서 사용되고 있는 알레르기는 공지된 모든 유형의 알레르기를 포함한다. 알레르기의 몇몇 예로서, 아토피성 알레르기; 박테리아성 알레르기; 기관지 알레르기, 즉 천식; 한랭 알레르기(cold allergy), 즉 한랭 두드러기, 혈관부종(angioedema) 보호 알레르기(contactallergy); 접촉 알레르기, 즉 접촉 피부염; 지연형(delayed) 알레르기; 약물 알레르기; 식품 또는 위장관 알레르기; 유전성 알레르기; 즉시성(immediate) 알레르기; 잠재성 알레르기; 물리적 알레르기, 예를 들면 광감작성, 콜린성 두드러기; 계절형 알레르기성 비염, 즉 건초열; 아토피성 비염; 다가(polyvalent) 알레르기; 알레르기성 결막염(conjunctivitis); 자가 면역 질환; 및 자발성 알레르기를 포함한다.

알레르기 반응의 증후는 예를 들면 피부 발진, 가려움증, 염증 또는 종창(swelling); 안구 충혈 및 종창; 콧물; 심각한 비염; 비폴립(nasal polyp); 천명(wheezing); 호흡 곤란; 위장관 장애, 즉 구토, 설사; 점막 자극; 및 과민성 쇼크 를 포함한다.

알레르기 반응은 민감한 포유류가 알레르기에 노출됨으로써 유발된다. 이러한 노출은 예를 들면 알레르겐을 건드리거나, 호흡, 섭취, 알레르겐의 존재 그 자체 등에 의해 유발될 수도 있다.

본 발명의 일실시형태에 따르면, 천식을 제외한 알레르기 반응을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 테트라사이클린 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 상기 테트라사이클린 화합물은 알레르기 반응을 치료하기에 유효한 양으로 투여된다. 바람직하게는, 상기 테트라사이클린 화합물은 항생 활성이 실질적으로 없다.

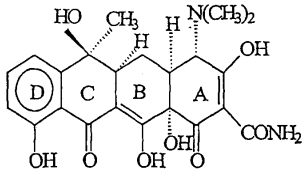
본 발명의 또 다른 일실시형태에 따르면, 천식을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 비스포스포네이트를 투여하는 것 없이 테트라사이클린 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 상기 테트라사이클린 화합물은 천식을 치료하기에 유효한 양으로 투여된다. 바람직하게는, 상기 테트라사이클린 화합물은 항생 활성이 실질적으로 없다.

비스포스포네이트 화합물은 무기 피로포스폰산과 관련이 있다. 이러한 비스포스포네이트의 예는 알레드로네이트((4-아미노-1-히드록시부틸리덴) 비스포스폰산), 클로드로네이트(디클로로메탄 디포스폰산), 에티드로네이트((1-히드

록시에틸리덴) 디포스폰산) 및 팔미드로네이트((3-아미노-1-히드록시프로필리덴) 비스포스폰산); 또한 리세드로네이트([-히드록시-2-(3-피리디닐)에틸리덴] 비스포스폰산), 틸루드로네이트, 즉 틸루드론산([(4-클로로페닐)티올] 메틸렌] 비스포스폰산) 및 졸렌드로네이트를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

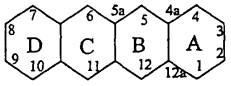
본 발명의 테트라사이클린 화합물은 항알레르기, 항-염증성 및 항-천식 약물과 조합하여 사용될 수도 있다.

테트라사이클린은 모(parent) 화합물이 테트라사이클린인 화합물의 한 유형이다. 상기 테트라사이클린 화합물은 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 테트라사이클린은 다음과 같은 일반 구조를 갖는다:



구조 A

다중 고리 핵의 번호매김 체계는 다음과 같다:



구조 B

테트라사이클린, 뿐 아니라 5-OH(옥시테트라사이클린, 예를 들면 테라마이신)과 7-Cl(클로로테트라사이클린, 예를 들면 아우레오마이신) 유도체는 자연에 존재하며, 이들 모두는 잘 알려진 항생제 화합물이다. 7-디메틸아미노테트라사이클린(미노마이신) 및 6α-데옥시-5-히드록시테트라사이클린(독시사이클린)과 같은 반합성 유도체 또한 공지의 테트라사이클린 항생제 화합물이다.

항생성 테트라사이클린의 일부 예로서 독시사이클린, 미노사이클린, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 리메사 이클린, 및 산사이클린을 포함한다. 독시사이클린은 바람직하게는 하이클레이트(hyclate)염 또는 수화물, 바람직하게는 일수화물로서 투여된다.

비-항생성 테트라사이클린 화합물은 구조적으로 항생성 테트라사이클린과 관련이 있지만, 이하 상세히 논의하겠지만 화학적 개질에 의해 항생 활성이 실질적으로 또는 완전히 제거된 화합물이다. 예를 들면, 만일 비-항생성 테트라사이클린의 농도가 독시사이클린의 농도에 비해 약 10배 이상, 바람직하게는 약 25배 이상이 아니라면, 비-항생성 테트라사이클린 화합물은 독시사이클린의 항생 활성에 비견할 만한 항생 활성을 달성할 수 없다.

화학적으로 개질된 비-항생성 테트라사이클린(CMT)의 예는 4-데(디메틸아미노)테트라사이클린(CMT-1), 테트라사이클리노니트릴(CMT-2), 6-데메틸-6-데옥시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린(CMT-3), 7-클로로-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린(CMT-4), 테트라사이클린 피라졸(CMT-5), 4-히드록시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린(CMT-6), 4-데(디메틸아미노)-12α-데옥시테트라사이클린(CMT-7), 6-데옥시-5α-히드록시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린(CMT-8), 4-데(디메틸아미노)-12α-데옥시안히드로테트라사이클린(CMT-9), 4-데(디메틸아미노)미노사이클린(CMT-10)를 포함한다 (COL 및 CMT는 본 명세서 전반에 걸쳐 호환적으로 사용된다).

화학적으로 개질된 비-항생성 테트라사이클린의 일부 예로는 구조 C-Z를 포함한다(구조 색인 참조).

본 발명의 목적인 테트라사이클린 유도체는 본 명세서에 참고 문헌으로 포함되어 있는 2000년 5월 18일자 출원된 국제 출원 제 PCT/US01/16272호; 및 2002년 10월 18일자 출원된 미국 특허 출원 제 10/274,841호에 전체적으로 또는 구체적으로 개시되어 있는 화합물들을 포함하는 모든 테트라사이클린 유도체일 수 있다.

상기 테트라사이클린 화합물은 그의 약제학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 상응하는 테트라사이클린 화합물과 산 또는 염기로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 유기 또는 무기 산일 수 있다. 무기 산의 예는 염산, 브롬산, 질산, 요오드산, 황산 및 인산을 포함한다. 유기 산의 예는 카르복실산과 술폰산을 포함한다. 상기 유기 산은 지방족, 방향족, 지방족-방향족 또는 방향족-지방족일 수 있다. 유기 산의 일부 예는 포름산, 아세트산, 페닐아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루쿠론산, 말레산, 푸로산, 글루탐산, 벤조산, 톨루산, 안트라닐산, 살리실산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 판텐산, 벤젠술폰산, 스테아르산, 술파닐산, 알긴산, 타르

타르산, 시트르산, 글루콘산, 글론산, 아릴술폰산 및 갈락투론산을 포함한다. 적절한 유기산은 예를 들면 N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 선택될 수 있다.

상기 테트라사이클린 화합물은 알레르기 반응을 치료하기에 유효하지만, 항생 활성을 실질적으로 갖지 않는 양으로 투여된다. 만일 알레르기 반응과 관련된 증후를 감소 또는 억제할 수 있다면, 이러한 치료는 유효하다.

포유류에 투여되는 상기 테트라사이클린 화합물의 최소 유효량은 알레르기 반응의 효과적인 치료 효과를 제공할 수 있는 가장 낮은 양이다. 이러한 최소 양의 몇몇 예로서, 항생제 양의 10%, 20%, 30% 및 40%를 포함한다.

포유류에 투여되는 상기 테트라사이클린 화합물의 최대 양은 미생물, 예를 들면 박테리아의 성장을 유의적으로 방지하지 않는 최고 양이다. 이러한 최대 양의 몇몇 예로서, 항생제 양의 50%, 60%, 70% 및 80%를 포함한다.

테트라사이클린 화합물의 투여량은 1일 투여량과 혈청 수준에 의해 측정될 수 있다.

유의적인 항생 활성을 갖는 테트라사이클린 화합물은 예를 들면 항생제 투여량의 10-80%인 투여량으로 투여될 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 항생성 테트라사이클린 화합물은 항생제 투여량의 40-70%인 투여량으로 투여된다.

항생제 1일 투여량은 본 기술 분야에 알려져 있다. 테트라사이클린 계열 화합물의 항생제 투여량의 일부 예는 독시사이클린의 50, 75 및 100mg/일, 미노사이클린의 50, 75, 100 및 200mg/일, 테트라사이클린 250mg의 1일 1, 2, 3 또는 4회; 옥시테트라사이클린의 1000mg/일; 데모사이클린의 600mg/일 및 리메사이클린의 600mg/일을 포함한다.

평형-상태(steady-state) 약물동력학을 토대로 테트라사이클린의 최대 비-항생제의 투여량의 예는 다음과 같다: 독시사이클린에 대해서 1일 20mg/2회, 미노사이클린 38mg 1일 1, 2, 3 또는 4회; 및 테트라사이클린 60mg 1일 1, 2, 3 또는 4회.

바람직한 일실시형태에 있어서, 독시사이클린은 약 30 내지 약 60밀리그램의 1일 투여량으로 투여되지만, 인간 혈장의 농도를 유의적 항생 효과에 대한 문턱값(threshold) 이하로 유지한다.

특히 바람직한 일실시형태에 있어서, 독시사이클린 하이클레이트는 1일 2회 20밀리그램의 투여량으로 투여된다. 이러한 제형은 펜실바니아 뉴타운 소재의 CollaGenex Pharmaceuticals사에 의해 Periostat ® 의 상표명으로 치주(periodontal) 질환 치료용으로 시판되고 있다.

혈청 수준에 의해 기재되는 테트라사이클린 화합물의 투여량은 다음과 같다.

항생성 테트라사이클린 화합물은 최소 항생제 혈청 농도의 10-80%, 바람직하게는 40-70%인 혈청 테트라사이클린 농도를 초래하는 양으로 투여하는 것이 좋다. 최소 항생제 혈청 농도는 유의적인 항생 효과를 발휘하는 것으로 알려진 최소 농도이다.

테트라사이클린 계열 화합물의 대략적인 항생제 혈청 농도의 몇몇 예는 다음과 같다. 성인에 투여되는 2개의 100mg 미노사이클린 HCl 정제의 단일 투여량은 1시간에 걸쳐 0.74 내지 4.45μg/ml 범위의 혈청 미노사이클린 수준을 유발한다. 평균 수준은 2.24μg/ml이다.

24시간의 기간에 걸쳐 매 6시간 마다 투여되는 250밀리그램의 테트라사이클린 HCl은 약 3μg/ml의 혈장 내 최대 농도를 초래한다. 2시간에 걸쳐 매 6시간 마다 투여되는 200밀리그램의 테트라사이클린 HCl은 혈청 내 농도 수준 4 내지 5μg/ml을 초래한다.

일실시형태에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물은 약 0.1 내지 10.0μg/ml의 혈청 농도, 보다 바람직하게는 0.3 내지 5.0μg/ml의 혈청 농도를 초래하는 양으 로 투여될 수 있다. 예를 들면, 독시사이클린은 약 0.1 내지 0.8μg/ml, 보다 바람직하게는 0.4 내지 0.7μg/ml의 혈청 농도를 초래하는 양으로 투여된다.

평형-상태 약물동력학을 토대로 테트라사이클린의 혈장 항생제 문턱값 수준의 몇몇 예는 다음과 같다: 독시사이클린은 1.0μg/ml, 미노사이클린은 0.8μg/ml, 및 테트라사이클린은 0.5μg/ml이다.

미생물을 무차별적으로 사멸시키는 것과 내성 미생물의 출현 위험성을 회피하는 비-항생성 테트라사이클린 화합물은 항생성 테트라사이클린보다 많은 양으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 6-데메틸-6-데옥시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린(CMT-3)은 약 40 내지 약 200mg/일의 투여량, 또는 약 1.55μg/ml 내지 약 10μg/ml의 혈청 수준을 초래하는 양으로 투여될 수 있다.

특정한 경우, 테트라사이클린 화합물의 바람직한 실제 양은 배합되는 특정 조성물, 적용 방식, 적용되는 특정 부위, 및 치료 대상(예를 들면, 연령, 성, 크기, 약물 내성 등)에 따라 다양할 것이다.

바람직하게는, 상기 테트라사이클린 화합물 및 그의 염은 낮은 광독성(phototoxicity)을 갖거나, 광독성이 허용되는 혈청 수준을 초래하는 양으로 투여된다. 광독성은 광 노출, 특히 자외선 노출시 발생하는 화학적-유도된 광증감성이다. 이러한 광증감성은 피부를 손상, 예를 들면 일광 화상, 수포(blister), 노화 촉진, 홍진 및 습진(eczematoid) 병변에 취약하게 한다. 테트라사이클린 화합물의 바람직한 양은 독시사이클린의 총 1일 투여량 40mg을 투여함으로써 유발되는 광독성을 더 이상 초래하지 않는다.

광독성을 정량화하는 몇가지 방법이 있다. 그 중 하나의 방법은 소위 광자극성 인자(PIF)이다. PIF는 광 부재하에서의 IC_{50} 값 대 광 존재하에서의 IC_{50} 값의 비율이다.

PIF 값을 계산할 때, 분석 과정에서 얻어진 데이터는 상이한 방법에 의해 해석될 수 있다. 예를 들면, 1999년 3월 2일부터 1999년 4월 16일 동안, PIF 값은 광독성 소프트웨어와 그 당시 이용가능한 곡선-적정 알고리즘(curve-fitting algorithm)을 이용하여 얻었다. 본 명세서에서, 이러한 초기 광독성 계산을 PIF1으로 정의한다. PIF1이 1일 때 화합물은 측정 불가능한 광독성을 갖는 것으로 간주한다. 5를 넘는 PIF1 값은 화합물의 광독성 잠재력에 대한 지표이다.

실시예 37에서 상세히 후술하는 바와 같이, 3T3 광독성 분석법은 1999년 4월 이후로 광범위한 유효성을 거쳐왔으며, 현재는 경제 협력 개발 기구(OECD)에 의해 채택된 초안 지침에 포함되어 있다 (초안 지침 432). 본 명세서에서는, 이러한 개정된 광독성 계산을 PIF2로 정의한다. 2 미만의 PIF2는 비-광독성으로, 2 이상 5 미만은 잠재적인 광독성으로, 5 이상은 명백히 광독성이 있는 것으로 간주한다.

PIF2 값은 PIF 값보다 더욱 개선된 것이다. PIF1와 PIF2 값 사이의 차이는 정성적으로 유의적이지는 않다. 예를 들면, COL 10과 COL 1002에 대한 평균 PIF1 값은 각각 1.82와 1.0이다. COL 10과 COL 1002의 평균 PIF2값은 각각 2.04와 1.35이다.

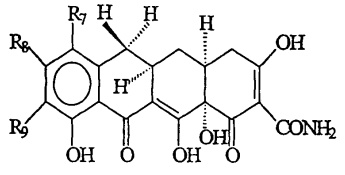
실시예 부분에서 설명되어 있는 바와 같이, PIF 값은 다양한 화합물에 대해 측정될 수 없다. 상대적 광독성을 정량화하는 또다른 방법을 평균 광효과(MPE)로 명명한다. MPE 값은 거의 모든 경우의 모든 화합물에 대해 측정될 수 있다. 따라서, MPE 값은 PIE 값에 비해 보다 일관적이며 신뢰성이 있다.

MPE는 광 존재 및 부재하에서 시험 화합물에 의해 유도되는 세포 독성 사이의 차이점을 측정한 값이다. 개별적인 데이터 포인트의 부트-스트랩(boot-strap) 분석법으로부터 얻어진 2개의 투여량-반응 곡선을 사용하여 선택되는 투여량 범위에 대한 반응을 비교한다(Holzhutter 1995 and 1997). 그 일례가 도 3에 제공되어 있다(Peters and Holzhutter(2002)). 이러한 분석 방법은 특히 IC_{50} 값이 1 또는 2개의 농도 반응 곡선에 대해 계산될 수 없는 경우에 적당하다.

0.1 미만의 MPE 값(음수값을 포함함)은 비-광독성 물질의 지표로, 0.1 내지 0.15 미만은 의심 광독성 물질의 지표로, 0.15 이상의 값은 명백한 광독성 물질의 지표로 간주된다.

일군의 낮은 광독성 테트라사이클린 유도체는 미노사이클린의 광독성의 약 75% 미만, 바람직하게는 약 70% 미만, 보다 바람직하게는 약 60% 미만, 및 가장 바람직하게는 약 50% 미만을 갖는다. 미노사이클린은 약 2.04의 PIF1과 약 0.041의 MPE를 갖는다.

상기 일군의 낮은 광독성 테트라사이클린 화합물 유도체는 약 1, 즉 1 내지 약 2, 바람직하게는 1 내지 약 1.5의 PIF 1 또는 PIF 2 값을 갖는 유도체를 포함한다. 상기 일군의 낮은 광독성 테트라사이클린 유도체는 바람직하게는 0.1 미만의 MPE 값을 갖는다. 이러한 유형의 화합물은 하기 화학식의 테트라사이클린 화합물을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다:



구조 K

상기 식에서, R7, R8 및 R9는 각각 다음과 같은 의미를 갖는다:

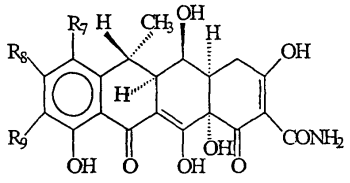
R7 R8 R9

수소 수소 아미노

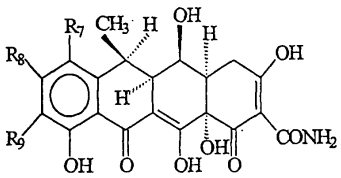
수소 수소 팔미트아미드

수소 수소 디메틸아미노

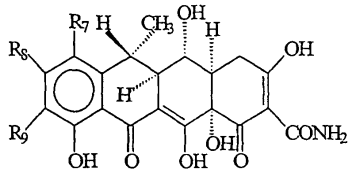
트리메틸암모늄 수소 수소



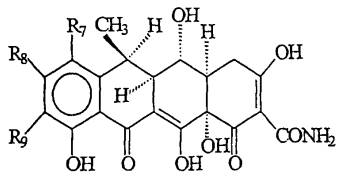
구조 L



구조 M



구조 N



구조 O

상기 식에서, R7, R8 및 R9는 각각 다음과 같은 의미를 갖는다:

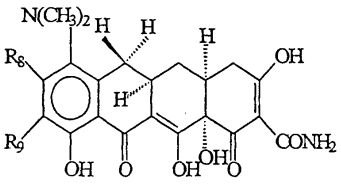
R7 R8 R9

수소 수소 아세트아미도

수소 수소 디메틸아미노아세트아미도

수소 수소 니트로

수소 수소 아미노



구조 P

상기 식에서, R8 및 R9는 각각 수소 및 니트로이다.

테트라사이클린 화합물은 바람직하게는 전신 또는 국소 투여된다. 본 명세서의 목적을 위해 '전신 투여'는 화합물이 혈류로 흡수되도록 하는 방법으로 인간에게 투여하는 것을 의미한다.

예를 들면 테트라사이클린 화합물은 본 기술 분야에 공지되어 있는 임의의 방법에 의해 경구 투여될 수 있다. 예를 들면, 경구 투여는 정제, 캡슐, 환제, 트로치(troche), 엘릭시르(elixir), 현탁액, 시럽, 웨이퍼(wafer), 츄잉검 등과 같은 제형으로 실시될 수 있다.

또한, 테트라사이클린 화합물은 장내 또는 비경구, 예를 들면 정맥내, 근육내, 주사용 용액 또는 현탁액으로서 피하 주사; 복강내; 또는 직장내 투여될 수 있 다. 또한 예를 들면 비강내 분무의 형태로 비강내 투여되거나; 또는 예를 들면 패치 형태로 경피(transdermally) 투여될 수 있다. 천식을 치료하기 위해서는, 흡입 투여가 바람직하다.

상술한 약제학적 목적을 위해, 상기 테트라사이클린 화합물은 경우에 따라 본 기술 분야의 당업자에 의해 이해될 수 있는 적합한 약제학적 담체(전달체) 또는 부형제로 약제학적 제제로 제형화될 수 있다. 이러한 제제는 종래의 화학적 방법에 따라 제조될 수 있다.

경구용 정제 및 캡슐의 경우, 통상적으로 사용되는 담체로는 락토오스 및 옥수수 전분이 있으며, 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제가 통상 첨가된다. 담체 및 부형제의 또 다른 예로서는 우유, 설탕, 특정 유형의 점토, 젤라틴, 스테아르산 또는 그의 염, 스테아르산 칼슘, 탈크, 식물성 지방 또는 오일, 검 및 글리콜을 포함한다.

수성 현탁액이 경구 투여용으로 사용될 때, 유화제 및/또는 현탁제가 통상 첨가된다. 또한, 감미료 및/또는 향료 약제가 경구 조성물로 첨가될 수 있다.

근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 사용을 위해, 테트라사이클린 화합물의 멸균액이 사용될 수 있다. 이러한 용액의 pH는 조절되고 완충화되는 것이 바람직하다. 정맥내 투여를 위해, 제제를 등장화(isotonic)시키기 위해 용질(들)의 전체 농도를 조절할 수 있다.

본 발명의 테트라사이클린 화합물은 백반(alum), 안정화제, 완충액, 착색제, 향료 등과 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 추가적인 성분(들)을 더 포함 할 수 있다.

테트라사이클린 화합물은 간헐적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 테트라사이클린 화합물은 1일 1-6회, 바람직하게는 1일 1-4회 투여될 수 있다.

이와 달리, 테트라사이클린 화합물은 서방성(sustained release) 투여될 수 있다. 서방성 투여는 특정 기간에 걸쳐 약물이 임의 수준에 도달하도록 하는 약물 전달 방법이다. 이러한 수준은 전형적으로 혈청 농도에 의해 측정된다. 테트라사이클린 화합물을 서방적으로 전달하는 방법에 관한 내용은 2001년 4월 5일자로 출원하고 펜실바니아주 뉴타운 소재의 CollaGenex Pharmaceuticals사가 양도받은 미국 가출원 제 60/281,854호에서 찾아 볼 수 있다. 상술한 특허출원은 본 명세서에 참고 문헌으로 그 전체 내용이 포함된다. 예를 들면, 독시사이클린 40밀리그램이 24시간에 걸쳐 서방 투여될 수 있다.

국소 적용을 위해, 상기 테트라사이클린 화합물은 국소 사용에 적합하다고 생각되는 겔, 고약(salve), 로션, 크림, 연고, 안약 용액, 즉 안구용 점액 등과 같은 담체 조성물에 위치시킨다. 상기 담체 조성물은 또한 치료 부위에 직접 적용될 수 있는 지지 기재(support base) 또는 매트릭스 등에 포함될 수 있다. 지지 기재의 예는 거즈 또는 붕대를 포함한다.

상기 담체 조성물은 테트라사이클린 화합물 약 25%(w/w) 이하의 양을 포함한다. 약 0.1% 내지 약 10%의 양이 바람직하다.

제한된 생체내 분포(biodistribution)만을 갖는 특정 테트라사이클린 화합물, 예를 들면 CMT-5에 대한 국소 적용이 바람직하다.

테트라사이클린 화합물의 조합 또는 조화된 국소 및 전신 투여가 또한 본 발명에서 고려된다. 예를 들면, 전신적으로 비-흡수성인 비-항생성 테트라사이클린 화합물이 국소적으로 투여될 수 있는 반면, 실질적인 흡수 및 효과적인 전신 분포가 가능한 테트라사이클린 화합물은 전신 투여될 수 있다.

테트라사이클린 화합물은 본 기술 분야에 공지되어 있는 방법에 의해 제조된다. 예를 들면, 천연 테트라사이클린은 구조 중 일부 요소가 유지되어야 하지만, 항생제 특성을 상실하는 것 없이 변형될 수 있다. 기본 테트라사이클린 구조에 대한 변형 가능성이 Mitscher의 *The Chemistry of the Tetracycline Antibiotics* , Chapter 6, Marcel Dekker, New York (1978)에서 논의되어 있다. Mitscher에 의하면, 테트라사이클린 고리계의 5-9 위치에 있는 치환기가 항생 특성의 완전한 상실을 유발하는 것 없이 변형될 수 있다. 그러나, 상기 기본 고리계의 구조를 변화시키거나, 1-4 및 10-12 위치의 치환기를 치환하면, 실질적으로 항균 활성성이 적거나 또는 유효적으로 항생 활성이 전혀 없는 합성 테트라사이클린을 제조할 수 있다.

테트라사이클린 화합물을 제조하는 또 다른 방법들이 하기 실시예에 기재되어 있다.

실시예

하기 실시예는 본 발명의 더 많은 이해를 위해 제공되는 것으로, 본 발명의 유효 범위를 한정하는 의미는 결코 아니다.

화합물의 제조

실시예 1

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

25ml 진한 황산 중의 4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라사이클린 1밀리몰 용액에 1.05밀리몰의 질산 칼륨을 0°C에서 첨가하였다. 그 결과 생성된 용액을 얼음조 온도에서 15분 동안 교반하고, 차가운 에테르 1리터에 교반과 함께 부었다. 침전된 고체를 가라앉히고, 용액 대부분을 분주하였다. 잔류 물질을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 회수된 고체를 차가운 에테르로 잘 세척하였다. 생성물을 진공 건조기에서 밤새 건조시켰다.

실시예 2

9-아미노-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라사이클린 술페이트

에탄올 30ml 중 실시예 1에서 얻은 9-니트로 화합물 300mg의 용액에, 50mg의 PtO_2를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 대기압에서 수소의 이론양이 흡수될 때까지 대기압에서 수소화 반응시켰다. 이 장치를 질소로 세척(flushing)하고, 촉매 PtO_2를 여과하고, 여액을 300ml의 에테르에 적가하였다. 분리된 생성물을 여과하고 진공 건조기에서 건조시켰다.

실시예 3

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

2.0ml의 1.3-디메틸-2-이미다졸리디논 중 실시예 2에서 얻은 9-아미노-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라사이클린 술페이트 500mg의 잘 교반된 차가운 용액에, 500mg의 중탄산나트륨을 첨가한 후, 0.21ml의 아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 이 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하고, 여과하고, 그 여액을 500ml의 에테르에 적가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 4

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

얼음조에서 냉각시킨 메탄올 중 10ml의 0.1N 염산 용액 10ml에서 실시예 2에서 얻은 9-아미노-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라사이클린 술페이트 0.5g의 용액에, 0.5ml의 n-부틸 니트라이트를 첨가하였다. 상기 용액을 얼음조 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 250ml의 에테르에 부었다. 분리된 생성물을 여과하고, 에테르로 세척한 다음, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 5

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

0.1N 메탄올 중 염산에서 실시예 4에서 얻은 4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-디아조늄테트라사이클린 술페이트 0.3밀리몰 용액에, 0.33밀리몰의 소듐 아지드를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 200ml의 에테르에 부었다. 분리된 생성물을 여과하고, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 6

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

실시예 4에서 얻은 9-아지도-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라사이클린 염산염 1g을 0°C에서 10ml의 염산으로 포화시킨 진한 황산에 용해시켰다. 상기 혼합물을 얼음조 온도에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 천천히 500ml의 차가운 에테르에 적가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 에테르로 세척한 다음, 진공 건조기

에서 건조하였다.

실시예 7

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

15ml의 물 중 실시예 4에서 얻은 4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데메틸6-데옥시-9-디아조늄테트라사이클린 술페이트 1.0밀리몰의 용액을 15ml의 물 중 칼륨 에틸 크산테이트 1.15밀리몰의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 분리하고, 여과한 다음 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 8A

질산화 반응을 위한 일반적인 과정

교반과 함께 질산칼륨 1밀리몰을 25ml의 진한 황산 중의 1밀리몰의 4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린에 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응 용액을 15분 동안 교반한 다음, 100g의 분쇄된 얼음에 부었다. 상기 수용액을 20ml의 부탄올로 5번 추출하였다. 상기 부탄올 추출물을 10ml의 물로 3번 세척하고, 진공하에서 농축하여 부피 25ml로 하였다. 침전된 연황색 결정 고체를 여과하고, 2ml의 부탄올로 세척한 다음, 2시간 동안 60°C의 진공에서 건조하였다. 상기 고체는 2개의 모노니트로 이성질체 혼합물이었다.

실시예 8B

4-데디메틸아미노-6-데옥시-9-니트로테트라사이클린

25ml 메탄올 중 980mg의 4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 (2개의 이성질체 혼합물)의 니트로화 생성물에 충분한 양의 트리에틸아민을 첨가하여 고체 를 용해하였다. 여과된 용액(pH 9.0)을 진한 황산으로 pH 5.2로 조절하였다. 결정성 황색 고체(236mg)를 얻었다(수율: 29%). 이때, 상기 물질은 매우 순수하였고, 소량의 7-이성질체를 함유하였다. 최종 정제는 규조토로 충전시킨 칼럼 및 용매계(클로로포름: 부탄올: 0.5M 인산염 완충액(pH 2)(16:1:10)를 사용하는 액체 분배 크로마토그래피에 의해 달성하였다.

실시예 9

4-데디메틸아미노-6-데옥시-7-니트로테트라사이클린

실시예 8에서 얻은 메탄올 여액을 즉시 진한 황산으로 pH 1.0로 조정하였다. 연황색의 결정 고체가 술페이트염으로서 얻어졌다. 술페이트염의 수용액을(25mg/ml) 2N 탄산나트륨을 사용하여 pH 5.2로 조정함으로써 정제된 유리 염기를 얻었다.

실시예 10

9-아미노-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린

에탄올 30ml 중 실시예 8에서 얻은 9-니트로 화합물 300mg 용액에, 50mg의 PtO_2 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 대기압에서 수소의 이론양이 흡수될 때까지 대기압에서 수소화 반응시켰다. 이 장치를 질소로 세척(flushing)하고, 촉매 PtO_2 를 여과하고, 그 여액을 300ml 에테르에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고 진공 건조기에서 건조시켰다.

실시예 11

9-아세트아미도-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 술페이트

2.0ml의 1.3-디메틸-2-이미다졸리디논 중 실시예 10에서 얻은 500mg의 9-아미노-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 술페이트의 잘 교반된 차가운 용액에, 500mg의 중탄산나트륨을 첨가한 후, 0.21ml의 아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 이 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하고, 여과하고, 그 여액을 500ml의 에테르에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 12

4-데디메틸아미노-6-데옥시-9-디아조늄테트라사이클린 술페이트

얼음조에서 냉각시킨 메탄올 중 10ml의 0. 1N 염산 용액 중 실시예 10에서 얻은 9-아미노-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 술페이트 0.5g의 용액에 0.5ml의 n-부틸 니트라이트를 첨가하였다. 상기 용액을 얼음조 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 250ml의 에테르에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척한 다음, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 13

9-아지도-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 술페이트

10ml의 0.1N 메탄올 중 염산에서 실시예 12에서 얻은 4-데디메틸아미노-6-데옥시-9디아조늄테트라사이클린 술페이트 0.3밀리몰 용액에, 0.33밀리몰의 소듐 아지드를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 200ml의 에테르에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 14

9-아미노-8-클로로-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 술페이트

실시예 13에서 얻은 9-아지도-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 염산염 1g을 0°C의 염산으로 포화시킨 진한 황산 10ml에 용해시켰다. 상기 혼합물을 얼음조 온도에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 천천히 500ml의 차가운 에테르에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척한 다음, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 15

4-데디메틸아미노-6-데옥시-9-에톡시티오카르보닐티오테트라사이클린 술페이트

15ml의 물 중 실시예 12에서 얻은 4-데디메틸아미노-6-데옥시-9-디아조늄테트라사이클린 술페이트 1.0밀리몰의 용액을 15ml의 물 중 칼륨 에틸 크산테이트 1.15밀리몰의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 분리된 고체를 분리하고, 여과한 다음 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 16

9-디메틸아미노-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 술페이트

10ml의 에틸렌 글리콜 모노메틸에테르 중 실시예 10에서 얻은 9-아미노 화합물의 100mg 용액에, 진한 황산 0.05ml, 0.4ml의 40% 포름알데히드 수용액 및 100mg의 10% 팔라듐-탄소 촉매를 첨가하였다. 상기 혼합물을 대기압 및 상온에서 20분 동안 수소화 반응시켰다. 상기 촉매를 여과하고 그 여액을 감압 증발시켜 건조시켰다. 잔사를 5ml의 메탄올에 용해시키고 상기 용액을 100ml의 에테르에 첨가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 건조하여 수득량 98mg을 얻었다.

실시예 17

7-아미노-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린

상기 혼합물을 과정 A 또는 B를 사용하여 제조할 수 있다. 과정 A. 에탄올 30ml 중 실시예 1에서 얻은 7-니트로 화합물 300mg 용액에, 50mg의 PtO_2를 첨가하였다. 상기 혼합물을 대기압에서 수소의 이론양이 흡수될 때까지 대기압에서 수소화 반응시켰다. 이 장치를 질소로 세척하고, 촉매 PtO_2를 여과하고, 그 여액을 300ml 에테르에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고 진공 건조기에서 건조시켰다.

과정 B. 1g의 6-데옥시-4-데디메틸아미노-테트라사이클린을 -10°C에서 7.6ml THF 및 10.4ml의 메탄술폰산에 용해시켰다. 상기 혼합물을 0°C로 승온시킨후, 0.86g의 디벤질 아조디카르복실레이트의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하여 7-[1,2-비스(카르보벤질옥시)히드라지노]-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린을 얻었다. 70ml의 2-메톡시에탄올 및 300mg의 10% Pd-C 중에서 상기 물질 1밀리몰 용액을 상온에서 수소화시켜 7-아미노-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린을 얻었다.

실시예 18

7-아미노-6-데옥시-5-히드록시-4-데디메틸아미노테트라사이클린

1g의 6-데옥시-5-히드록시-4-데디메틸아미노테트라사이클린 3을 -10℃에서 7.6ml THF 및 10.4ml의 메탄술폰산에 용해시켰다. 상기 혼합물을 0℃로 승온시킨후, 0.5ml의 THF 중 0.86g의 디벤질 아조디카르복실레이트의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하여 7-[1,2-비스(카르보벤질옥시)히드라지노]-4-데디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시테트라사이클린을 얻었다. 70ml의 2-메톡시에탄올 및 300mg의 10% Pd-C 중에서 상기 물질 1밀리몰 용액을 상온에서 수소화시켜 7-아미노-6-데옥시-5-히드록시테트라사이클린을 얻었다.

실시예 19

7-아세트아미도-4-데디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시테트라사이클린 술페이트

2.0ml의 1.3-디메틸-2-이미다졸리디논 중 실시예 18에서 얻은 500mg의 7-아미노-4-데디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시테트라사이클린 술페이트의 잘 교반된 차가운 용액에, 500mg의 중탄산나트륨을 첨가한 후, 0.21ml의 아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 이 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하고, 여과하고, 그 여액을 500ml의 에테르에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 20

4-데디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시-7-디아조늄테트라사이클린 염산염

얼음조에서 냉각시킨 메탄올 중 10ml의 0.1N 염산 용액에서 실시예 20에서 얻은 7-아미노-4-데디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시테트라사이클린 술페이트 0.5g의 용액에, 0.5ml의 n-부틸 니트라이트를 첨가하였다. 상기 용액을 얼음조 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 250ml의 에테르에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척한 다음, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 21

7-아지도-4-데디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시테트라사이클린

0.1N 메탄올 중 염산 10ml 중에서 실시예 20에서 얻은 4-데디메틸아미노-6- 데옥시-5-히드록시-7-디아조늄테트라사이클린 염산염 0.3밀리몰 용액에, 0.33밀리몰의 소듐 아지드를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 다음, 상기 반응 혼합물을 200ml의 에테르에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 22

7-아미노-8-클로로-4-데디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시테트라사이클린 술페이트

실시예 21의 7-아지도-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시테트라사이클린 술페이트 1g을 0℃에서 10ml의 진한 황산(미리 염산으로 포화시킨)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 얼음조 온도에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 천천히 500ml의 차가운 에테르에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척한 다음, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 23

4-데디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시-7-에톡시티오카르보닐티오테트라사이클린

15ml의 물 중 실시예 20에서 얻은 4-데디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시-7-디아조늄테트라사이클린 염산염 1.0밀리몰의 용액을 15ml의 물 중 칼륨 에틸 크산테이트 1.15밀리몰의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교 반하였다. 분리된 고체를 여과한 다음 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 24

7-디메틸아미노-4-데디메틸아미노-6-데옥시-5-히드록시테트라사이클린 술페이트

10ml의 에틸렌 글리콜 모노메틸에테르 중 7-아미노 화합물의 100mg 용액에, 진한 황산 0.05ml, 0.4ml의 40% 포름알데히드 수용액 및 100mg의 10% 팔라듐-탄소 촉매를 첨가하였다. 상기 혼합물을 대기압 및 상온에서 20분 동안 수소화 반응시켰다. 상기 촉매를 여과하고, 그 여액을 감압 증발시켜 건조시켰다. 잔사를 5ml의 메탄올에 용해시키고, 상기 용액을 100ml의 에테르에 첨가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 건조하여 수득량 78mg을 얻었다.

실시예 25

7-디에틸아미노-4-데디메틸아미노-5-히드록시테트라사이클린 술페이트

10ml의 에틸렌 글리콜 모노메틸에테르 중 100mg의 7-아미노 화합물 용액에, 진한 황산 0.05ml, 0.4ml의 아세트알데히드 및 100mg의 10% 팔라듐-탄소 촉매를 첨가하였다. 상기 혼합물을 대기압 및 상온에서 20분 동안 수소로 환원시켰다. 상기 촉매를 여과하고 그 여액을 감압 증발시켜 건조시켰다. 잔사를 5ml의 메탄올에 용해시키고, 상기 용액을 100ml의 에테르에 첨가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 건조하였다.

실시예 26

4-데디메틸아미노-6-데옥시-7-디아조늄테트라사이클린 염산염

얼음조에서 냉각시킨 메탄올 중 10ml의 0.1N 염산 용액 10ml에서 실시예 17에서 얻은 7-아미노-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 술페이트 0.5g의 용액에 0.5ml의 n-부틸 니트라이트를 첨가하였다. 상기 용액을 얼음조 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 250ml의 에테르에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척한 다음, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 27

7-아지도-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린

0.1N 메탄올 중 염산에서 실시예 26에서 얻은 4-데디메틸아미노-6-데옥시-7-디아조늄테트라사이클린 염산염 0.3밀리몰 용액에, 0.33밀리몰의 소듐 아지드를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 200ml의 에테르에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 28

7-아미노-8-클로로-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 술페이트

7-아지도-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 술페이트 1g을 10ml의 진한 황산(미리 염산으로 포화시킨)에 0℃에서 용해시켰다. 상기 혼합물을 얼음조 온도에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 천천히 500ml의 차가운 에테르에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척한 다음, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 29

4-데디메틸아미노-6-데옥시-7-에톡시티오카르보닐티오테트라사이클린

15ml의 물 중 실시예 26에서 얻은 4-데디메틸아미노-6-데옥시-7-디아조늄테트라사이클린 염산염 1.0밀리몰의 용액을 15ml의 물 중 칼륨 에틸 크산테이트 1.15밀리몰의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 30

7-디메틸아미노-4-데디메틸아미노-6-데옥시테트라사이클린 술페이트

10ml의 에틸렌 글리콜 모노메틸에테르 중 실시예 26에서 얻은 7-아미노 화합물의 100mg 용액에, 진한 황산 0.05ml, 0.4ml의 40% 포름알데히드 수용액 및 100mg의 10% 팔라듐-탄소 촉매를 첨가하였다. 상기 혼합물을 대기압 및 상온에서 20분 동안 수소로 환원반응시켰다. 상기 촉매를 여과하고 그 여액을 감압 증발시켜 건조시켰다. 잔사를 5ml의 메탄올에 용해시키고 상기 용액을 100ml의 에테르에 첨가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 건조하였다.

실시예 31

9-아세트아미도-8-클로로-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시-6-데메틸테트라사이클린

2.0ml의 1.3-디메틸-2-이미다졸리디논 중 실시예 6에서 얻은 500mg의 9-아미노-8-클로로-4-데디메틸아미노-6-데옥시-6-데메틸-7-디메틸 아미노 테트라사이클린 술페이트의 잘 교반된 차가운 용액에, 500mg의 중탄산나트륨을 첨가한 후, 0.21ml의 아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 이 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하고, 여과하고, 그

여액을 500ml의 에테르에 적가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 32

8-클로로-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시-6-데메틸-9-에톡시티오카르보닐티오테트라사이클린

15ml의 물 중 8-클로로-4-데디메틸아미노-6-데옥시-6-데메틸-7-디메틸 아미노-9-디아조늄테트라사이클린 염산염 1.0밀리몰의 용액을 15ml의 물 중 칼륨 에틸 크산테이트 1.15밀리몰의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공 건조기에서 건조하였다.

실시예 33

8-클로로-9-디메틸아미노-4-데디메틸아미노-7-디메틸아미노-6-데옥시-6-데메 틸테트라사이클린 술페이트

10ml의 에틸렌 글리콜 모노메틸에테르 중 실시예 6에서 얻은 9-아미노 화합물의 100mg 용액에, 진한 황산 0.05ml, 0.4ml의 아세트알데히드 및 100mg의 10% 팔라듐-탄소 촉매를 첨가하였다. 상기 혼합물을 대기압 및 상온에서 20분 동안 수소로 환원반응시켰다. 상기 촉매를 여과하고, 그 여액을 감압 증발시켜 건조시켰다. 잔사를 5ml의 메탄올에 용해시키고, 상기 용액을 100ml의 에테르에 첨가하였다. 분리된 생성물을 여과하고, 건조하였다.

실시예 34

N-(4-메틸피페라진-1-일) 메틸-4-데디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라사이클린

58mg(37%)의 포름알데히드(0.72밀리몰) 수용액을 5.0ml의 에틸렌 글리콜 디메틸에테르 중의 203mg(0.49밀리몰)의 4-데디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라사이클린 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 56mg(0.56밀리몰)의 1-메틸피페라진을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 밤새 교반하고, 20분 동안 환류시켰다. 이후, 상기 혼합물을 냉각시키고, 고체 생성물을 여과하여 수득하였다. 상기 고체 생성물을 용매로 세척하고, 진공 여과에 의해 건조하였다.

실시예 35

N-(4-메틸피페라진-1-일)메틸-4-데디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-헥사노 일아미노테트라사이클린

49mg(37%)의 포름알데히드(0.60밀리몰) 수용액을 5.0ml 에틸렌 글리콜 디메틸에테르 중의 146mg(0.30밀리몰)의 4-데디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-헥사노일아미노테트라사이클린 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 60mg(0.60밀리몰)의 1-메틸피페라진을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 밤새 교반하고, 20분 동안 환류시켰다. 이후, 상기 혼합물을 냉각시키고, 고체 생성물을 여과하여 수득하였다. 상기 생성물을 용매로 세척하고, 고체 진공 여과에 의해 건조하였다.

실시예 36

4-데디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-9-헥사노일아미노테트라사이클린

1.54g(7.2밀리몰)의 헥사노익 무수물 및 150mg의 10% Pd/C 촉매를 6.0ml의 1,4-디옥산 및 6.0ml의 메탄올 중 300mg(0.72밀리몰)의 4-데디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라사이클린에 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 수소화반응시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 그 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 7ml의 에틸아세테이트에 용해시키고, 50ml의 헥산으로 연화(trituation)시켜 고체 생성물을 얻었다. 얻어진 고체 생성물을 여과하고, 진공 여과에 의해 건조하였다.

실시예 37

광독성 결정

BALB/c 3T3(CCL-163) 세포를 ATCC로부터 얻어 항생제가 없는 L-글루타민(4mM) 및 10% 우태아 혈청을 함유하는 둘베코 최소 필수 배지(Dulbecco's Minimum Essential Medium)(4.5g/l 글루코오스) (DMEM)에서 배양하였다. 실험 세포 은행(cell bank)을 준비한 결과, 미코플라즈마(mycoplasma)가 없는 것으로 밝혀졌다. 상기 세포를 96-웰 플레이트에서 시험체(test article)로 처리한 후, 스트렙토마이신(Streptomycin) 술페이트(100μg/ml) 및 페니실린(100 IU/ml)을 상기 배지에 첨가하였다.

테트라사이클린 유도체의 일련의 희석액들을 최종 시험 농도의 100배 농도로 DMSO에서 준비하였다. 이후, DMSO 중 COL 희석액을 세포에 적용하기 위해 Hanks' Balanced Salt Solution(HBSS)에서 희석하였다. 처리 배양물 및 대조 배양물에서 최종 DMSO 농도는 1%이었다. 투여량 범위 검색 분석을 위해, 8개의 일련의 희석액은 1/2 로그 단계(half log steps)에서 100 내지 0.03μg/ml 범위이었다. 투여량 범위 검색 분석에 의해 측정된 예상 50% 독성 포인트를 중심으로 하는 1/4 로그 단계에서 준비된 6 내지 8개의 연속 희석액을 사용하여 한정 분석을 실시하였다. 투여 용액에 의한 UV 흡수로부터 의사 음성(false negative) 결과를 방지하기 위해 권장되는 최고 투여량은 100μg/ml이었다. 1번의 투여량 범위 검색 및 최소한 2번 이상의 한정 시험을 각 테트라사이클린 유도체 및 대조군 화합물에 대해 수행하였다.

대조군 : 각 분석법은 음성(용매) 및 양성 대조군을 포함하였다. 음성 대조군 배양물의 12개 웰을 각 96-웰 플레이트에서 사용하였다. 클로로프로마진 (Chlorpromazine, Sigma Chemicals)을 양성 대조군으로 사용하였고, 시험 테트라사이클린 유도체와 같이 투여하였다.

모의 태양(Solar Simulator): UVA H1 필터(320-400 nm)를 구비한 Dermalight SOL 3 모의 태양을 적절한 높이로 조정하였다. 96-웰 미세티터(microtiter) 플레이트의 덮개를 통한 에너지 측정은 보정된 UV 라디오미터 UVA 센서(UV radiometer UVA sensor)를 통해 수행하였다. 모의 태양의 높이를 조정하여 1.7±0.1 m/Wcm ^{2} 의 UVA 에너지(최종 투여량은 10분 노출 시간 당 1J/cm ^{2} 이었다)를 전달하였다.

광독성 분석: 처리 24시간 전에 완전 배지에서 각 웰당 10 ^{4} 3T3 세포를 접종함으로써 각 시험 물질에 대해 이중판(duplicate plate)을 준비하였다. 처리 전, 상기 배지를 제거하고, 세포를 125μℓ 예비 가온한 HBSS로 1회 세척하였다. 예비 가온한 HBSS 50μℓ를 각 웰에 첨가하였다. 각 시험체 희석액 50μℓ를 약 1시간 동안 적절한 웰에 첨가하고, 플레이트를 다시 배양기에 옮겼다. 6개의 웰을 각 플레이트상의 시험 또는 대조군 시험체의 각 투여량으로 처리하였다. 1시간 동안 배양한 후, 광자극성 분석(photoirritation assay)을 위해 설계된 플레이트를 상온에서 50±2분 동안 조사선량 5J/cm ^{2} 을 초래하는 1.7±0.1 mW/cm ^{2} UVA 광에 (덮개를 개방하여) 노출시켰다. 세포 독성 분석을 위해 설계된 이중 플레이트를 상온의 암소(dark room)에서 50±2분 동안 보관하였다. 50분 동안 노출시킨 후(광 존재 또는 부재하), 시험체 희석액을 플레이트로부터 따라내고, 세포를 125μℓ의 HBSS로 1회 세척하였다. 배지 100μℓ를 모든 웰에 첨가하고, 세포를 상술한 바와 같이 24±1 시간 동안 배양하였다.

24시간 동안 배양한 후, 배지를 따라내고, 배지를 함유한 뉴트럴 레드(Neutral Red)의 100μℓ를 각 웰에 첨가하였다. 상기 플레이트를 배양기에 다시 옮기고, 약 3시간 동안 배양하였다. 3시간 후, 배지를 따라내고, 각 웰을 250μℓ HBSS로 1회 린스하였다. 플레이트를 블롯팅(blot)하여 HBSS를 제거하고, 뉴트럴 레드 솔벤트 100μℓ를 각 웰에 첨가하였다. 상온에서 (진탕하면서) 최소 20분 동안 배양한 후, 비교군으로서 블랭크 아우터 웰(blank outer wells)의 평균값을 이용하여 550 nm에서 흡광도를 플레이트 리더(plate reader)로 측정하였다. 상대적 생존율을 시험체 및 양성 대조군으로 처리한 각 웰에 의해 취해진 뉴트럴 레드의 양을 동일한 플레이트 상에서 음성 웰(12웰)의 평균값에 의해 취해진 뉴트럴 레드의 양과 비교함으로써 구하였다. 음성 대조군 웰에 의해 취해진 뉴트럴 레드의 양은 100% 생존율로 간주한다.

상대적 광독성, 예를 들면 후술하는 광자극성 인자(PIF) 및 평균 광효과(MPE)를 정량화하는 몇가지 방법이 있다.

<u>PIF 평가에 의한 광독성 결정</u>

상대적 생존율이 50% 감소되는 투여량을 결정하기 위해서, 상대적 세포 생존율을 투여량 증가 함수로서 그래프를 그리고, 다항식을 계산하여 모든 포인트를 통과하는 '최선의 적정' 곡선을 얻는다. 이 곡선이 50% 생존율 포인트를 지나는 지 점에 상응하는 시험 물질의 투여량을 계산하고(억제 농도 50% 또는 IC $_{50}$), UVA/가시광의 존재 및 부재하에서 시험 화합물의 독성을 비교하기 위해 사용한다.

테트라사이클린 유도체의 광독성을 그 광자극성 인자(PIF)로서 측정할 수 있다. 광-자극성 인자(PIF)는 광 존재하의 값인 IC $_{50}$ 에 대한 광 부재하의 값인 IC $_{50}$ 의 비율을 의미한다. 즉, PIF는 UVA 부재하의 IC $_{50}$ [IC $_{50}$ (-UVA)]과 UVA 존재하의 IC $_{50}$ [IC $_{50}$ (+UVA)]를 비교함으로써 측정하였다:

$$PIF = \frac{IC50(-UVA)}{IC50(+UVA)}$$

UVA 노출 및 비-노출된 군에 대한 IC $_{50}$ 값을 가능할 때마다 측정하였다. 2개의 값이 동일한 경우, PIF는 1이고, 어떠한 광독성 효과가 없다. 만일 광의 작용이 독성을 증가시킨다면, 광 존재하의 IC $_{50}$ 은 광 부재하의 IC $_{50}$ 보다 낮을 것이고, PIF는 증가할 것이다.

IC_{50} (+UVA)을 측정할 수 있지만, IC_{50} (-UVA)을 측정할 수 없다면, 비록 시험 화합물이 일정 수준의 광독성 잠재성을 가진다 해도 PIF를 계산할 수 없다. 이 경우, '> PIF'를 계산할 수 있고, 시험 가능한 최고 투여량 (-UVA)을 사용하여 '> PIF'를 계산할 것이다.

$$>PIF = \frac{\text{최대투여량}(-UVA)}{IC50(+UVA)}$$

화합물 투여량이 최고 시험 투여량 이하의 세포 독성(생존성 감소율 50%)을 나타내지 않기 때문에 IC_{50} (-UVA) 및 IC_{50} (+UVA)을 계산할 수 없다면, 이것은 광독성 잠재성이 부족하다는 것을 의미한다.

PIF 값을 계산할 때, 상기 분석 과정에서 얻은 데이터를 상이한 방법으로 해석할 수 있다.

예를 들면, 1999년 3월 2일부터 1999년 4월 16일까지의 기간 동안, 초기 광독성 소프트웨어와 곡선-적정 알고리즘을 이용하여 PIF 값, 즉 PIF1을 얻었다.

1999년 4월 이후, 3T3 광독성 분석은 광범위한 유효성이 있음이 밝혀져 현재 경제 협력 개발 기구(OECD)에 의한 초안 지침에 포함되어 있다(초안 지침 432) (Spielmann 등, The International EU/COLIPA *In Vitro* Phototoxicity Validation Study; Results of Phase II (blind trial). Part 1: The 3T3 NRU Phototoxicity Test. Toxicology *In Vitro* 12: 305-327 (1998); 및 Spielmann 등, A Study on UV Filter Chemicals from Annex VII of European Union Directive 76/768/EEC, in the *In Vitro* 3T3 Phototoxicity Test. ATLA 26: 679-708 (1998). 참조). 이와 같은 신규 지침은 동일한 분석 과정을 따르지만, 얻어진 데이터의 해석에 있어서는 몇몇 추가적인 지침을 제공하며, 최신 소프트웨어를 포함한다. 이러한 방법에 의해 해석되어 본 명세서에서 사용되고 있는 PIF 값은 PIF2로 명명한다.

최근의 OECD 초안 지침에 따르면, IC_{50} 값은 다중 부트 스트랩 알고리즘에 의해 데이터 적정되는 곡선으로부터 얻어진다. 이러한 곡선 적정과 PIF의 계산은 독일 정부(ZEBET, 베를린)와 계약하에 개발된 소프트웨어를 사용하여 수행한다.

특히, 각 투여량에 대해 6개의 웰(따라서, 6개의 상대적 생존율값)이 있기 때문에, 상기 소프트웨어는 소위 부트 스트래핑을 이용하여 최선의 적정 곡선의 다중 계산을 수행한다. 이러한 방법을 이용하면, 데이터 변화를 설명할 수 있다. 부트 스트랩한 곡선으로부터, 상기 소프트웨어는 처리에 대한 평균 IC_{50} 을 측정한다. IC_{50} 은 UVA/가시광의 존재 및 부재하에서 시험 화합물의 독성을 비교하기 위해 사용한다. 도 2는 양성 대조 화합물인 클로르프로마진에 대해 제공되는 일련의 투여량 반응 곡선의 일례를 나타낸다. IC_{50} 값에 있어 차이점은 광독성이 매우 큰 화합물의 예에서 명백하게 알 수 있다.

초기 소프트웨어와 평가 과정을 이용하여, 2개의 IC_{50} 값이 결정되는 경우, 광독성 물질과 비-광독성 물질을 구별하기 위한 인자의 컷 오프 값은 5이다. 5보다 큰 인자는 시험 물질이 광독성 잠재성이 있음을 의미한다. 이러한 소프트웨어를 이용하여, COL 10에 대한 평균 PIF1을 측정하였더니, 1.83이었다. COL 1002에 대한 평균 PIF1은 1.12로 측정되었다.

OECD 초안 지침은 광독성 물질, 잠재적인 광독성 물질 및 비-광독성 물질을 구별하기 위해 사용되는 PIF에 대한 값을 갱신하여 왔다. 2 미만의 PIF2는 비-광 독성이고, 2 내지 5 미만은 잠재적 광독성이며, 5 이상은 명백한 광독성인 것으로 간주된다. 이러한 OECD 초안 지침에 따르면, COL 10과 COL 1002의 평균 PIF2 값은 각각 2.04와 1.35이다.

MPE 평가에 의해 측정된 광독성

각 데이터 포인트에서, 광효과는 다음과 같은 식에 따라 계산된다:

광효과 $_c$ = 투여량 효과 $_c$ x 반응 효과 $_c$ (즉, $PE_c = DE_c \times RE_c$)

상기 식에서 c는 농도를 의미한다.

투여량 효과 $_c$ 는 UVA 부재하에 생존율 n을 달성하기 위해 필요한 투여량(c)을 UVA 존재하에서 동일한 생존율을 달성하기 위해 필요한 투여량(c')과 비교한다:

투여량 효과 $_n$ = {생존율 n을 제공하기 위한 투여량 (-UVA)/생존율 n을 제공하기 위한 투여량(+UVA) - 1}/{생존

율 n을 제공하기 위한 투여량 (-UVA)/생존율 n을 제공하기 위한 투여량(+UVA) + 1}

상기 비율이 증가함에 따라, 투여량 효과는 거의 1이다.

도 3의 실시예에서, 투여량 효과는 1 포인트에 대해 계산한다. 0.4 투여량 단위의 투여량은 광 부재하에서 66%까지 세포 생존율을 감소시키는데 필요한 반면, 0.16 투여량 단위는 광 존재하에서 생존율을 유사하게 감소시키는데 필요하다. 0.4 투여량 단위에 대한 투여량 효과는 다음과 같다.

$DE_{0.4} = |(0.4/0.16)-1| / |(0.4/0.16)+1| = 0.43$

투여량 c에서 투여량 효과는 해당 투여량에서 UVA 존재 및 부재하에서의 생존율을 비교하고, 평가된 투여량 범위에 대한 반응의 전체 범위(n_1 내지 n_i)에 대해 평균화한다.

$반응\ 효과_c = \{R(-UVA)_c - R(+UVA)_c\}/R_0$

상기 식에서, R_0는 총 생존 범위(100% 이하)이고, $R(-UVA)_c$는 투여량 c에서 UVA 부재하의 생존율이며, $R(+UVA)_c$는 투여량 c에서 UVA 존재하의 생존율이다.

투여량 c에서 UVA 부재하의 생존율과 투여량 c에서 UVA 존재하의 생존율 사이의 차이[즉, R(-UVA)c - R(+UVA)c](광독성 잠재성의 지표)가 증가함에 따라, 반응 효과 $_c$는 1.0에 근접한다.

도 3에서, 0.4 투여량에 대한 반응 효과는 다음과 같다:

$RE_{0.4}$ = (66%-11%)/100% = 0.55이다.

본 실시예에서 PE는 $PE_{0.4} = 0.43 * 0.55 = 0.24$이다.

평균 광효과는 평가된 범위에 대한 개별적인 광효과 값의 평균이다. 이러한 평균값은 다음의 식으로부터 구해진다:

$$MPE = \frac{\sum_{i=1}^{n} w_i * PE_{ci}}{\sum_{i=1}^{n} w_i}$$

상기 식에서, w_i는 각 곡선에서 관찰된 가장 높은 생존율에 대한 중량 인자 이다.

MPE 값은 광독성 잠재성을 측정하기 위해 사용된다. 유효성 데이터의 초기 분석에서, 어떤 물질의 MPE가 0.1 미만(음수의 MPE를 포함함)이면 비-광독성으로 간주하고, MPE가 0.1 초과이면 광독성으로 간주하였다(Spielmann 등, 1998). 소프트웨어가 갱신되고, 중량 인자가 추가되었다면, 이러한 컷 오프를 다시 검사하였다. 경제 협력 개발 기구의 광독성 시험 초안 지침(지침 432)에서, 0.1 미만의 MEP 값(음수 값을 포함)은 비-광독성 물질의 지표로 간주되며, 0.1 내지 0.15 미만의 값은 광독성 추측 물질인 것으로 간주되며, 0.15 이상은 명백한 광독성 물질로 간주된다. 상기 지침은 2003년 최종 승인 후 표준이 될 것으로 기대된다. MPE 값을 계산하기 위해 사용되는 상기 소프트웨어는 상기 지침서의 일부이다.

이상, 본 발명의 바람직한 실시형태로 믿어지는 바를 기재하였지만, 본 기술 분야의 당업자는 본 발명의 정신으로 벗어나지 않는 범위에서 다른 실시형태를 추가적으로 수행할 수 있다는 것을 인식할 수 있고, 이러한 추가적인 변형 및 변경들은 모두 후술하는 청구범위 내에 해당함은 물론이다.

하기 표는 몇몇 테트라사이클린 유도체에 대한 광독성 값을 나타내고 있다. 양성 대조군은 클로르프로마진이다. 새로운 OECD 초안 지침을 이용하여 MPE와 PIF 측면에서 광독성을 평가한다.

광독성 값

화합물	MPE	PIF1	PIF2
클로르프로마진	0.639	N/D	40.38
테트라사이클린	0.340	5.38	N/A

독시사이클린	0.522	23.37	26.71
미노사이클린	0.041	2.04	N/A
COL 10	0.099	1.82	2.04
COL 1	0.460	N/D	N/A
COL 2	0.005	N/D	N/A
COL 3	0.654	647	84.72
COL 302	0.378	23.16	23.32
COL 303	0.309	5.27	13.82
COL 305	0.420	N/D	N/A
COL 306	0.038	1.64	1.56
COL 307	0.056	1.17	N/A
COL 308	0.015	1.0	N/A
COL 309	0.170	5.17	12.87
COL 311	0.013	1.0	N/A
COL 312	0.442	62.67	75.11
COL 313	0.462	80.27	58.22
COL 314	0.475	41.1	89.48
COL 315	0.276	15.8	35.30
COL 4	0.570	N/D	N/A
COL 5	0.186	N/D	N/A
COL 6	0.155	N/D	N/A
COL 7	0.531	N/D	N/A
COL 8	0.703	165	82.61
COL 801	-0.001	1.0	N/A
COL 802	-0.123	1.0	N/A
COL 803	0.047	N/D	N/A
COL 804	0.003	1.0	N/A
COL 805	0.022	1.0	N/A
COL 807	0.382	40.4	N/A
COL 808	0.387	N/D	N/A
COL 809	0.420	N/D	N/A
COL 9	0.546	N/D	N/A
COL 1001	0.025	N/D	N/A
COL 1002	0.040	1.0	1.35

N/A는 IC_{50} 값이 UVA 노출되고/또는 비-노출된 군에 대해 결정될 수 없었음을 의미한다.

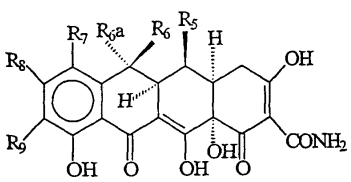
N/D는 PIF1이 특정 화합물에 대해 결정되지 않았거나, 상기 정의한 바와 같이 N/A이었음을 의미한다.

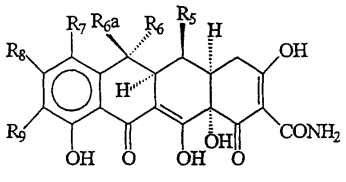
본 명세서에서, 본 발명에 따른 화합물 중 몇몇은 코드명으로 언급되어 있다. 해당 화합물과 코드명은 다음과 같다.

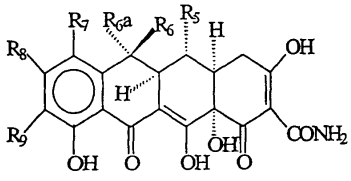
COL 화합물의 화합물명

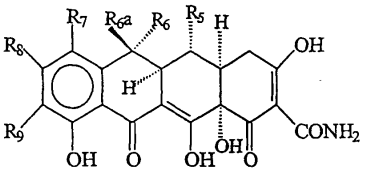
COL-1	4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-3	6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-301	7-브로모-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-302	7-니트로-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-303	9-니트로-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-304	7-아세트아미도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-305	9-아세트아미도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-306	9-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-307	7-아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-308	9-아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-309	9-디메틸아미노아세트아미도-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-310	7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-311	9-팔미트아미드-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-312	2-$CONHCH_2$-피롤리딘-l-일-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-313	2-$CONHCH_2$-피페리딘-1-일-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-314	2-$CONHCH_2$-모르폴린-1-일-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-315	2-$CONHCH_2$-피페라진-1-일-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-4	7-클로로-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-5	테트라사이클린 피라졸
COL-6	4-히드록시-4-데디메틸아미노테트라사이클린
COL-7	4-데디메틸아미노-12α-데옥시테트라사이클린
COL-8	4-데디메틸아미노미노독시사이클린
COL-801	9-아세트아미도-4-데디메틸아미노독시사이클린
COL-802	9-디메틸아미노아세트아미도-4-데디메틸아미노독시사이클린
COL-803	9-팔미트아미드-4-데디메틸아미노독시사이클린
COL-804	9-니트로-4-데디메틸아미노독시사이클린
COL-805	9-아미노-4-데디메틸아미노독시사이클린
COL-806	9-디메틸아미노-4-데디메틸아미노독시사이클린
COL-807	2-$CONHCH_2$-피롤리딘-l-일-4-데디메틸아미노독시사이클린
COL-808	2-$CONHCH_2$-피페리딘-1-일-4-데디메틸아미노독시사이클린
COL-809	2-$CONHCH_2$-피페라진-l-일-4-데디메틸아미노독시사이클린
COL-10	4-데디메틸아미노미노사이클린(a. k. a. COL-310)
COL-1001	7-트리메틸암모늄-4-데디메틸아미노산사이클린
COL-1002	9-니트로-4-데디메틸아미노미노사이클린

구조 색인


구조 C

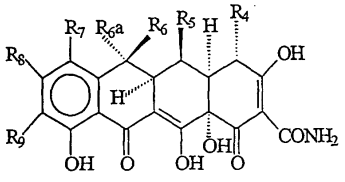

구조 D

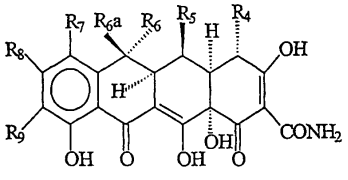

구조 E

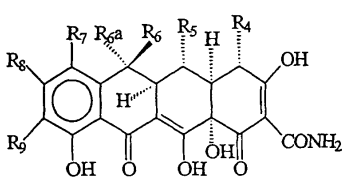

구조 F

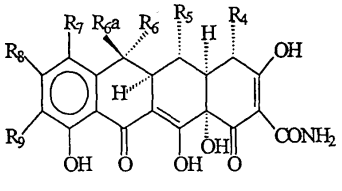
및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

상기 식에서, R7은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오카르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되며; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되며; R8는 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되며; R9는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오카르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디아조늄, 디(저급 알킬)아미노 및 RCH(NH_2)CO로 이루어진 군으로부터 선택되며; R은 수소 또는 저급 알킬이며; 단, R7 및 R9가 수소이면, R8은 할로겐이어야 하고; R6-a, R6, R5 및 R9이 모두 수소이고, R7이 수소, 아미노, 니트로, 할로겐, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노이며, R8은 할로겐이어야 하며; R6- a가 메틸이고, R6 및 R9이 모두 수소이며, R5가 히드록실이고 R7이 수소, 아미노, 니트로, 할로겐 또는 디에틸아미노이면, R8은 할로겐이며; R6-a가 메틸이고, R6이 히드록실이며, R5, R7 및 R9가 모두 수소이면, R8은 할로겐이어야 하며; R6-a, R6 및 R5가 모두 수소이고, R9가 메틸아미노이며 R7이 디메틸아미노이면, R8은 할로겐이어야 하고; R6-a가 메틸이고, R6이 수소이며, R5가 히드록실이고, R9가 메틸아미노이며 R7이 디메틸아미노이면, R8은 할로겐이어야 하며; R6-a이 메틸이고, R6, R5 및 R9가 모두 수소이고, R7이 시아노이면, R8은 할로겐이어야 한다.


구조 G


구조 H


구조 I

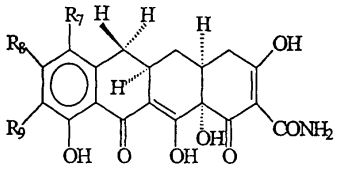

구조 J

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

상기 식에서, R7은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오카르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되며; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되며; R4는 NOH, N-NH-A, 및 NH-A로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이때 A는 저급알킬기이며; R8는 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되며; R9는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오카르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디아조늄, 디(저급 알킬)아미노 및 RCH(NH_2)CO로 이루어진 군으로부터 선택되며; R은 수소 또는 저급 알킬이며; 단, R4가 NOH, N-NH-알킬 또는 NH-알킬이고, R7, R6-a, R6, R5 및 R9가 모두 수소이면, R8은 할로겐이어야 하고; R4가 NOH, R6-a가 메틸이고, R6가 수소 또는 히드록시이고, R7이 할로겐이며, R5 및 R9가 모두 수소이면, R8은 할로겐이어야 하고; R4가 N-NH-알킬이고, R6-a가 메틸이고, R6가 히드록실이며 R7, R5, R9가 모

두 수소이면, R8은 할로겐이어야 하고; R4가 NH-알킬, R6-a, R6, R5 및 R9가 모두 수소이고, R7이 수소, 아미노, 모노(저급알킬)아미노, 할로겐, 디(저급알킬)아미노 또는 히드록실이면, R8은 할로겐이어야 하고; R4가 NH-알킬, R6-a가 메틸, R6 및 R9가 모두 수소이고, R5가 히드록시이고, R7이 모노(저급알킬)아미노 또는 디(저급알킬)아미노이면, R8은 할로겐이어야 하고; R4가 NH-알킬, R6-a가 메틸이고, R6가 히드록실 또는 수소이고 R7, R5 및 R9가 모두 수소이면, R8은 할로겐이어야 한다.

화학식 I



구조 K

상기 식에서, R7, R8 및 R9는 각각 다음과 같은 의미를 갖는다:

R7 R8 R9

아지도 수소 수소

디메틸아미노 수소 아지도

수소 수소 아미노

수소 수소 아지도

수소 수소 니트로

디메틸아미노 수소 아미노

아실아미노 수소 수소

수소 수소 아실아미노

아미노 수소 니트로

수소 수소 (N,N-디메틸)글리실아미노

아미노 수소 아미노

수소 수소 에톡시티오카르보닐티오

디메틸아미노 수소 아실아미노

디메틸아미노 수소 디아조늄

디메틸아미노 클로로 아미노

수소 클로로 아미노

아미노 클로로 아미노

아실아미노 클로로 아실아미노

아미노 클로로 수소

아실아미노 클로로 수소

모노알킬아미노 클로로 아미노

니트로 클로로 아미노

디메틸아미노 클로로 아실아미노

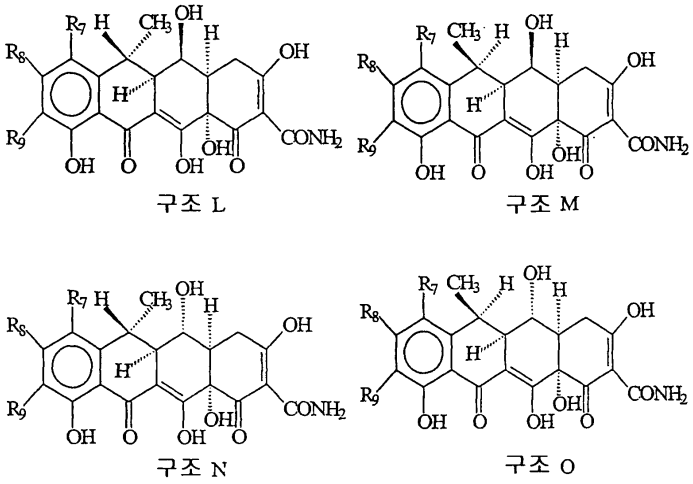
디메틸아미노 클로로 디메틸아미노

디메틸아미노 수소 수소

수소 수소 디메틸아미노,

트리메틸암모늄 수소 수소

화학식 II



상기 식에서, R7, R8 및 R9 는 각각 다음과 같은 의미를 갖는다:

R7 R8 R9

아지도 수소 수소

디메틸아미노 수소 아지도

수소 수소 아미노

수소 수소 아지도

수소 수소 니트로

디메틸아미노 수소 아미노

아실아미노 수소 수소

수소 수소 아실아미노

아미노 수소 니트로

수소 수소 (N,N-디메틸)글리실아미노

아미노 수소 아미노

수소 수소 에톡시티오카르보닐티오

디메틸아미노 수소 아실아미노

수소 수소 디아조늄

수소 수소 디메틸아미노

디아조늄 수소 수소

에톡시티오카르보닐티오 수소 수소

디메틸아미노 클로로 아미노

아미노 클로로 아미노

아실아미노 클로로 아실아미노

수소 클로로 아미노

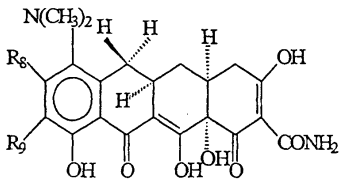
아미노 클로로 수소

아실아미노 클로로 수소

모노알킬 아미노 클로로 아미노

니트로 클로로 아미노,

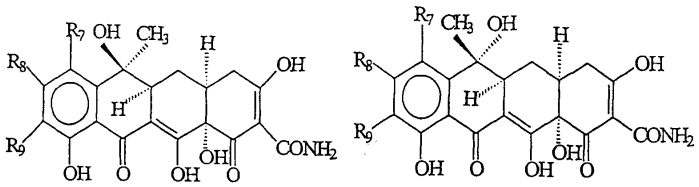
화학식 III



구조 P

상기 식에서, R8은 수소 또는 할로겐이고, R9는 니트로, (N,N-디메틸)글리실아미노, 및 에톡시티오카르보닐티오로 이루어진 군으로부터 선택되며,

화학식 IV



구조 Q 구조 R

상기 식에서, R7, R8 및 R9는 각각 다음과 같은 의미를 가진다:

R7 R8 R9

아미노 수소 수소

니트로 수소 수소

아지도 수소 수소

디메틸아미노 수소 아지도

수소 수소 아미노

수소 수소 아지도

수소 수소 니트로

브로모 수소 수소

디메틸아미노 수소 아미노

아실아미노 수소 수소

수소 수소 아실아미노

아미노 수소 니트로

수소 수소 (N,N-디메틸)글리실아미노

아미노 수소 아미노

디에틸아미노 수소 수소

수소 수소 에톡시티오카르보닐티오

디메틸아미노 수소 메틸아미노

디메틸아미노 수소 아실아미노

디메틸아미노 클로로 아미노

아미노 클로로 아미노

아실아미노 클로로 아실아미노

수소 클로로 아미노

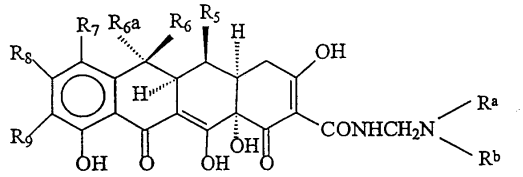
아미노 클로로 수소

아실아미노 클로로 수소

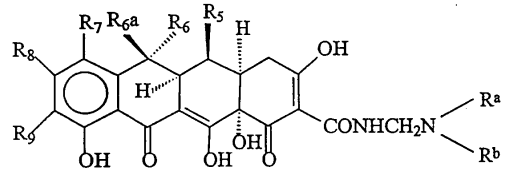
모노알킬아미노 클로로 아미노

니트로 클로로 아미노;

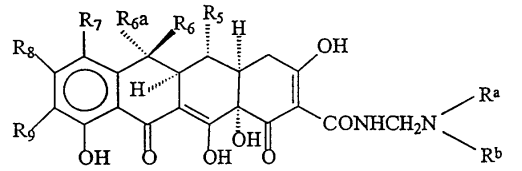
및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염.



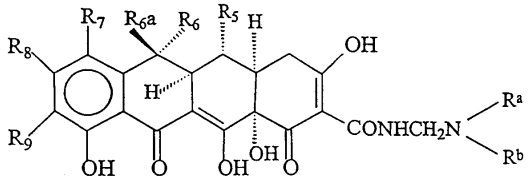
구조 S



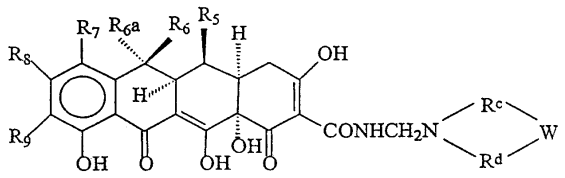
구조 T



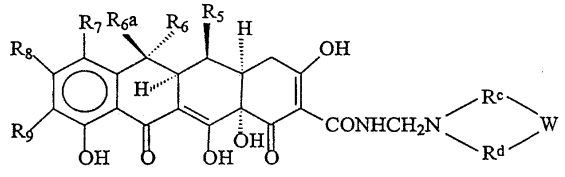
구조 U



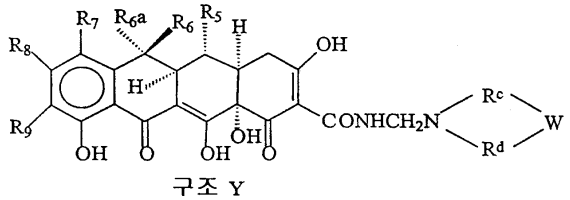
구조 V



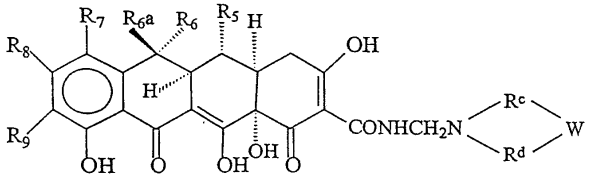
구조 W



구조 X



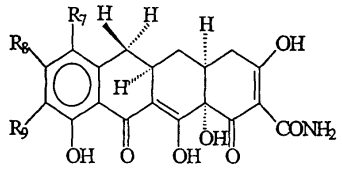
구조 Y



구조 Z

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

상기 식에서, R7은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오카르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되며; R9는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오카르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디아조늄, 디(저급 알킬)아미노 및 RCH(NH_2)CO로 이루어진 군으로부터 선택되고; R은 수소 또는 저급 알킬 ; R^a 및 R^b는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 1-메틸에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다; 단 R^a 및 R^b는 모두 수소일 수 없으며; R^C 및 R^d는 서로 독립적으로 $(CH_2)_n CHR^e$, 이때 n은 0 또는 1이고, R^e는 수소, 알킬, 히드록시, 저급(C_1-C_3)알콕시, 아미노, 또는 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되며; W는 $(CHR^e)_m$이며, 이때 m은 0-3이고, R^e는 상술한 바와 같거나, NH, N(C_1-C_3) 직쇄 또는 분지된 알킬, O, S 및 N (C_1-C_4) 직쇄 또는 분지된 알콕시이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 다음과 같은 전제 조건이 적용된다: R7 및 R9가 수소이면, R8은 할로겐이어야 하고; R6-a, R6, R5 및 R9가 모두 수소이고, R7은 수소, 아미노, 니트로, 할로겐, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노이면, R8은 할로겐이 어야 하며; R6-a가 메틸, R6 및 R9가 둘 다 수소이고, R5가 히드록실이고, R7가 수소, 아미노, 니트로, 할로겐 또는 디에틸아미노이면, R8 할로겐이어야 하며; R6-a가 메틸, R6가 히드록실이고, R5, R7 및 R9가 모두 수소이면, R8은 할로겐이어야 하고; R6-a, R6 및 R5가 모두 수소이고, R9가 메틸아미노, R7가 디메틸아미노이면, R8은 할로겐이어야 하며; R6-a가 메틸, R6가 수소, R5가 히드록실, R9가 메틸아미노이고, R7이 디메틸아미노이면, R8은 할로겐이어야 하며; R6-a가 메틸, R6, R5 및 R9가 모두 수소이고, R7가 시아노이면, R8은 할로겐이어야 한다.



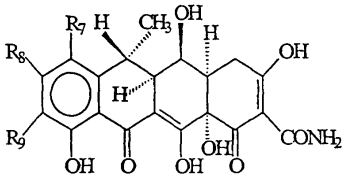
구조 K

상기 식에서, R7, R8 및 R9는 각각 다음과 같은 의미를 갖는다:

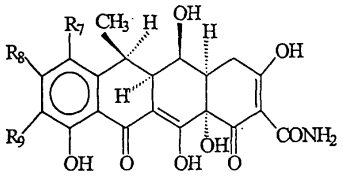
R7 R8 R9

수소 수소 아미노

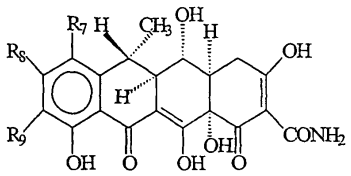
수소 수소 팔미트아미드,



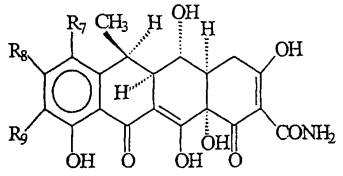
구조 L



구조 M



구조 N



구조 O

상기 식에서, R7, R8 및 R9는 각각 다음과 같은 의미를 갖는다:

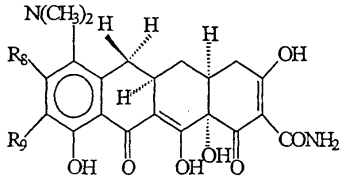
R7 R8 R9

수소 수소 아세트아미도

수소 수소 디메틸아미노아세트아미도

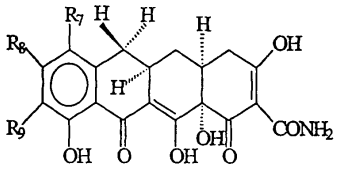
수소 수소 니트로

수소 수소 아미노,



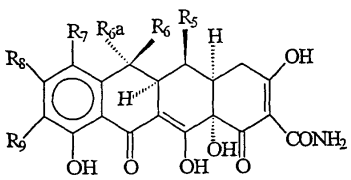
구조 P

상기 식에서, R8 및 R9는 각각 수소 및 니트로이다.

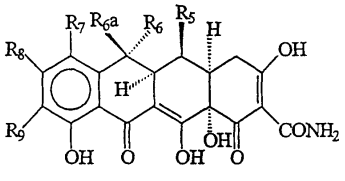


구조 K

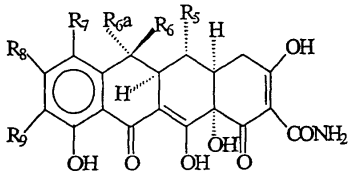
상기 식에서, R7, R8 및 R9는 각각 수소 및 디메틸아미노이다.



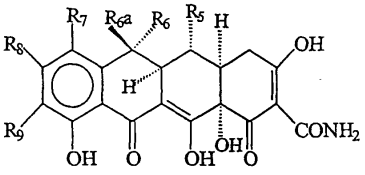
구조 C



구조 D



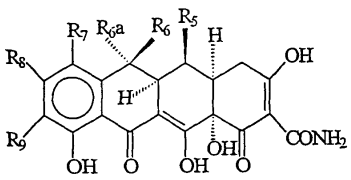
구조 E



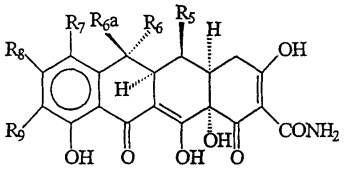
구조 F

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

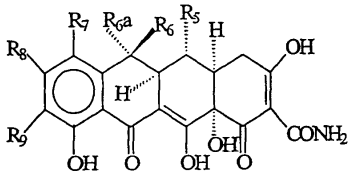
상기 식에서, R7은 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되며; R9는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오카르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디아조늄, 디(저급 알킬) 아미노 및 RCH(NH_2)CO로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



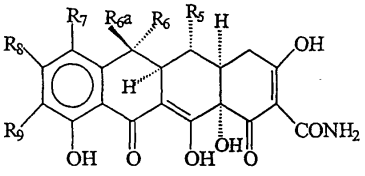
구조 C



구조 D



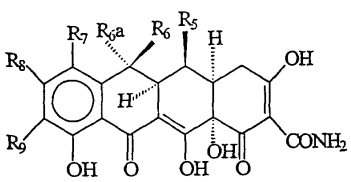
구조 E

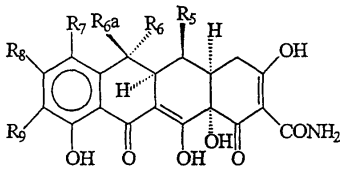


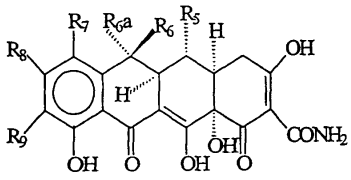
구조 F

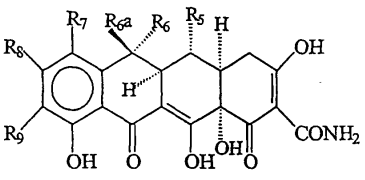
및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

상기 식에서, R7은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오카르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되며; R9 는 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는


구조 C

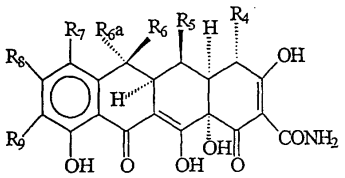

구조 D

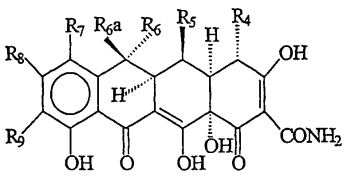

구조 E

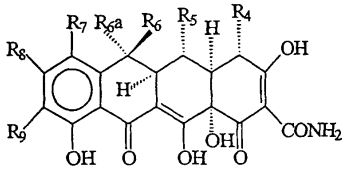

구조 F

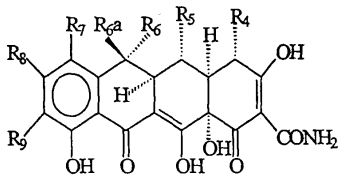
및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

상기 식에서, R7 및 R9는 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나 또는 또는 이들의 혼합물이며; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.


구조 G

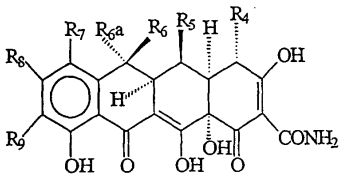

구조 H


구조 I

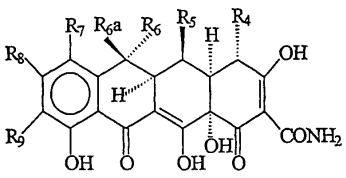

구조 J

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

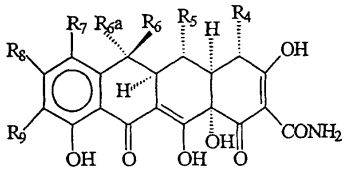
상기 식에서, R7은 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R4는 NOH, N-NH-A, 및 NH-A로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이때 A는 저급 알킬기이며; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R9는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오카르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미 노 및 RCH(NH_2)CO로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



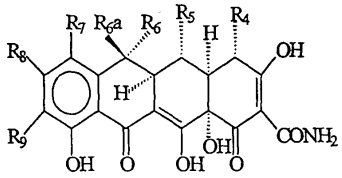
구조 G



구조 H



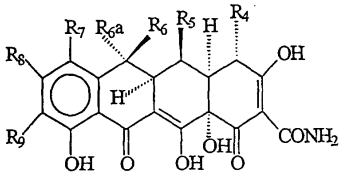
구조 I



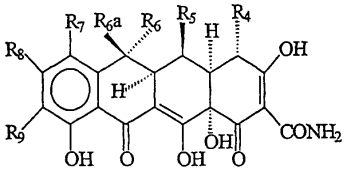
구조 J

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

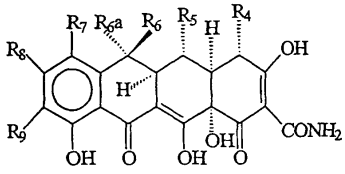
상기 식에서, R7은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오카르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R4는 NOH, N-NH-A, 및 NH-A로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 A는 저급 알킬기이며; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R9는 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



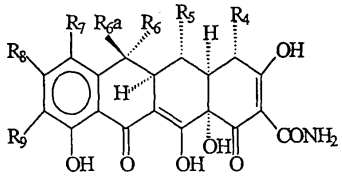
구조 G



구조 H



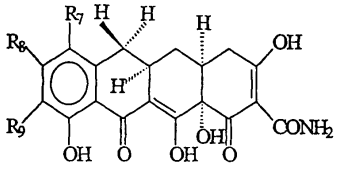
구조 I



구조 J

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

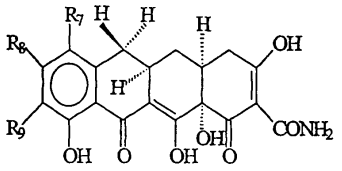
상기 식에서, R7 및 R9는 아릴, 알케닐, 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 이들의 혼합물이며; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R4는 NOH, N-NH-A, 및 NH-A로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 A는 저급 알킬기이고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



구조 K

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

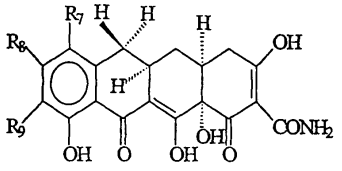
상기 식에서, R7은 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R9는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오카르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노 및 RCH(NH_2)CO로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



구조 K

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

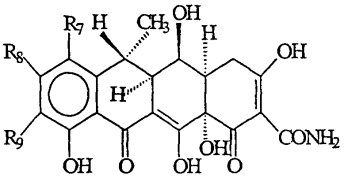
상기 식에서, R7은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오카르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R9는 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



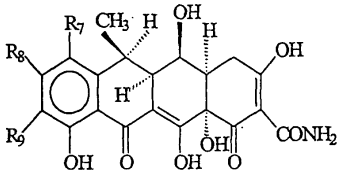
구조 K

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

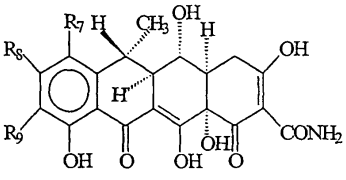
상기 식에서, R7 및 R9는 아릴, 알케닐, 알키닐 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;



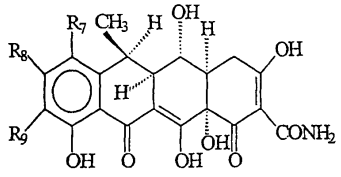
구조 L



구조 M



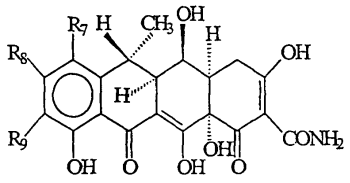
구조 N



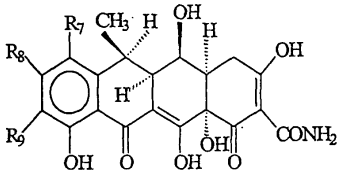
구조 O

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

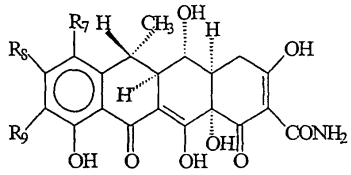
상기 식에서, R7은 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되 고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



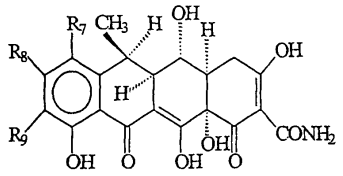
구조 L



구조 M



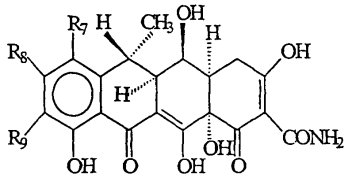
구조 N



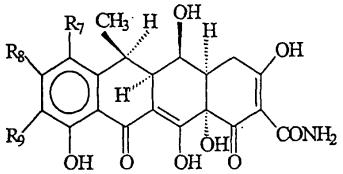
구조 O

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

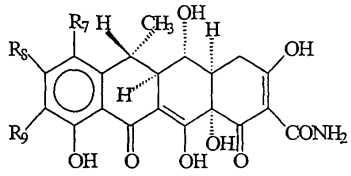
상기 식에서, R7은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오카르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R9는 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



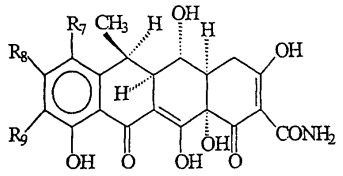
구조 L



구조 M



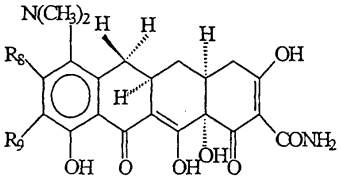
구조 N



구조 O

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

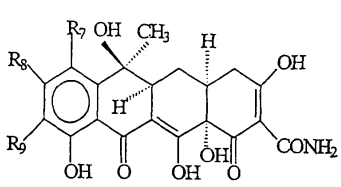
상기 식에서, R7 및 R9는 아릴, 알케닐, 알키닐 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R9는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오카르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노 및 RCH(NH_2)CO로 이루어진 군으로부터 선택되고;



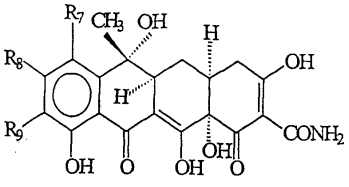
구조 P

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

상기 식에서, R9는 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;



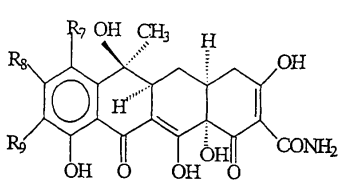
구조 Q



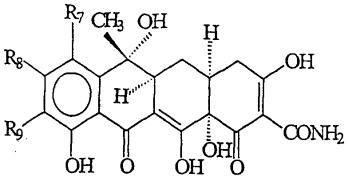
구조 R

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

상기 식에서, R7은 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R9는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오카르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노 및 RCH(NH_2)CO로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



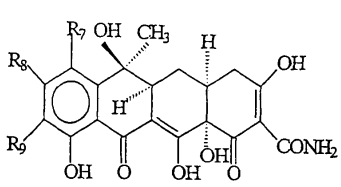
구조 Q



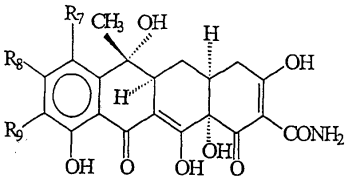
구조 R

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

상기 식에서, R7은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오카르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시 아노, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R9는 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



구조 Q

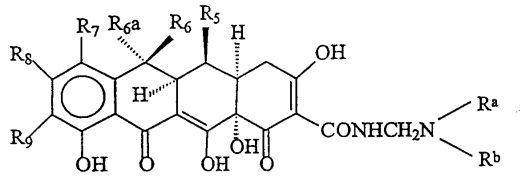


구조 R

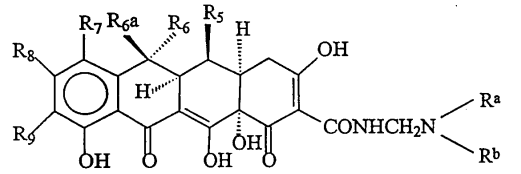
및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

상기식에서,

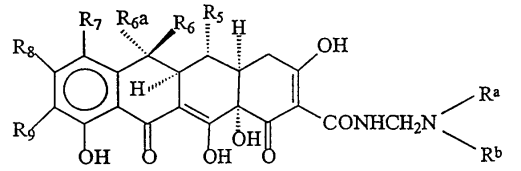
R7 및 R9는 아릴, 알케닐, 알키닐; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



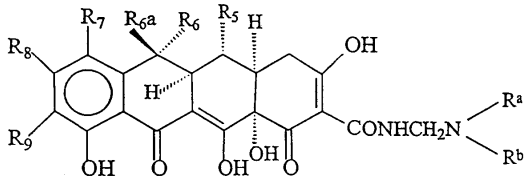
구조 S



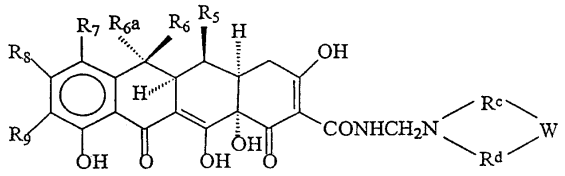
구조 T



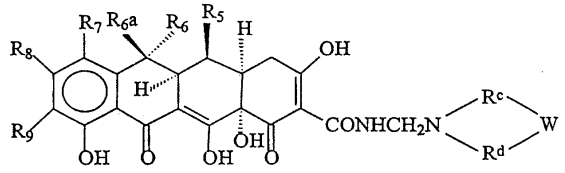
구조 U



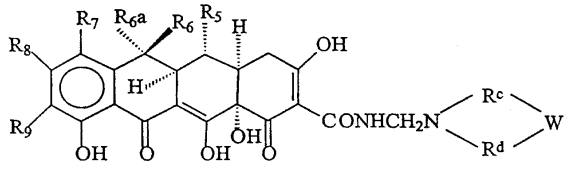
구조 V



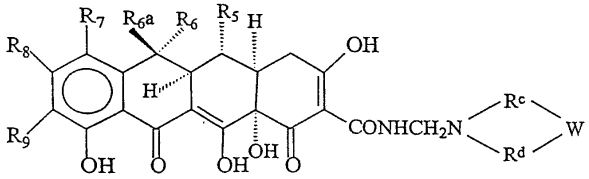
구조 W



구조 X



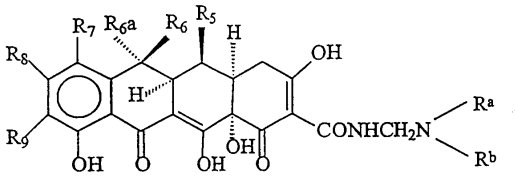
구조 Y



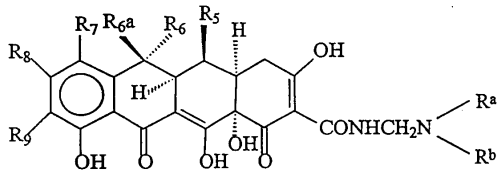
구조 Z

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

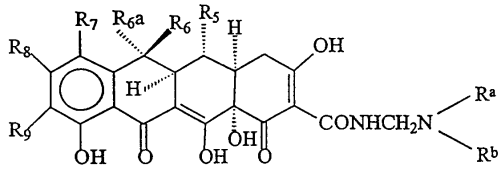
상기 식에서, R7은 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R9는 수소, 아미노, 아지도, 니트로, 아실아미노, 히드록시, 에톡시티오카르보닐티오, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디아조늄, 디(저급 알킬)아미노 및 RCH(NH $_2$)CO로 이루어진 군으로부터 선택되고; R ^{a} 및 R ^{b} 는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 1-메틸에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단 R ^{a} 및 R ^{b} 이 둘 다 수소일 수 없으며; R ^{c} 및 R ^{d} 는 독립적으로 (CH $_2$) $_n$ CHR ^{e} 이고, 이때 n은 0 또는 1이고, R ^{e} 는 수소, 알킬, 히드록시, 저급(C $_1$-C $_3$)알콕시, 아미노, 또는 니트로이고; W는 (CHR ^{e}) $_m$ 이며, 이때 m은 0-3이고, 상기 R ^{e} 는 상술한 바와 같거나, NH, N (C $_1$-C $_3$) 직쇄 또는 분지된 알킬, O, S 및 N(C $_1$-C $_4$) 직쇄 또는 분지된 알콕시이거나, 또는



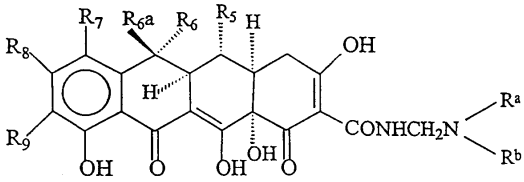
구조 S



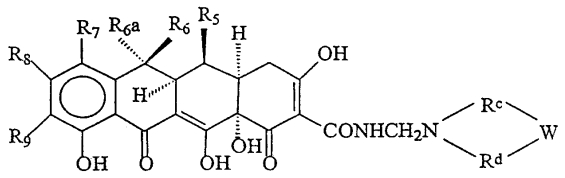
구조 T



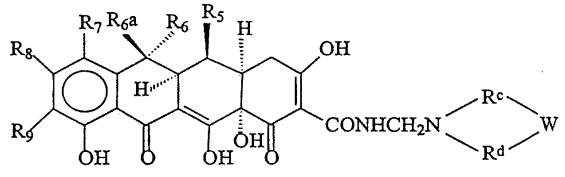
구조 U



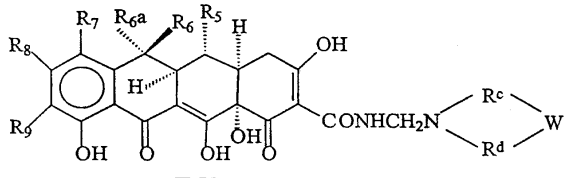
구조 V



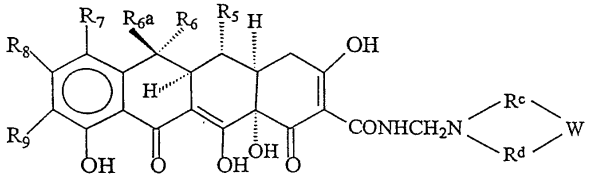
구조 W



구조 X



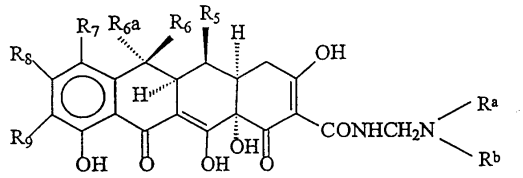
구조 Y



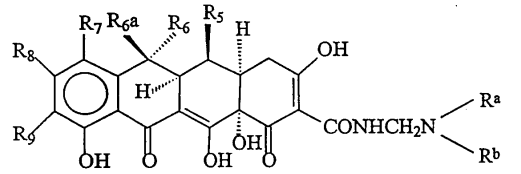
구조 Z

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

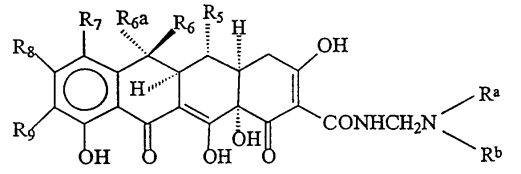
상기 식에서, R7은 수소, 아미노, 니트로, 모노(저급 알킬)아미노, 할로겐, 디(저급 알킬)아미노, 에톡시티오카르보닐티오, 아지도, 아실아미노, 디아조늄, 시아노, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R9는 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^a 및 R^b는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 1-메틸에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단 R^a 및 R^b는 둘 다 수소일 수 없으며; R^c 및 R^d는 독립적으로 $(CH_2)_n CHR^e$이고, 이때 n은 0 또는 1이고, R^e는 수소, 알킬, 히드록시, 저급 (C_1-C_3)알콕시, 아미노, 또는 니트로이고; W는 $(CHR^e)_m$이며, 이때 m은 0-3이고, 상기 R^e는 상술한 바와 같거나, NH, $N(C_1-C_3)$ 직쇄 또는 분지된 알킬, O, S 및 $N(C_1-C_4)$ 직쇄 또는 분지된 알콕시이거나, 또는



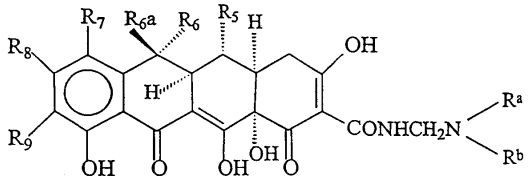
구조 S



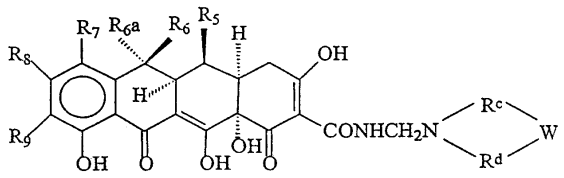
구조 T



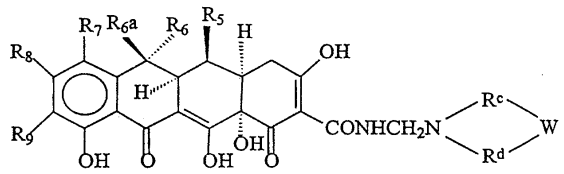
구조 U



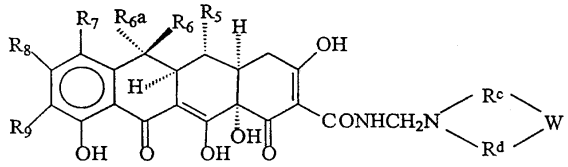
구조 V



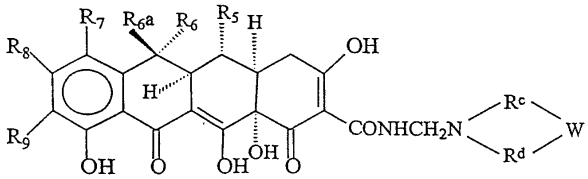
구조 W



구조 X



구조 Y



구조 Z

및 이들의 약제학적으로 허용 및 허용되지 않는 염:

상기 식에서, R7 및 R9는 아릴, 알케닐, 알키닐 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6-a는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고; R6 및 R5는 수소 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고; R8은 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^a 및 R^b 는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 1-메틸에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단 R^a 및 R^b 는 둘 다 수소일 수 없으며; R^c 및 R^d 는 독자적으로 $(CH_2)_n CHR^e$ 이고, 이때 n은 0 또는 1이고, R^e 는 수소, 알킬, 히드록시, 저급(C_1-C_3)알콕시, 아미노, 또는 니트로이고; W는 $(CHR^e)_m$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 m은 0-3이고, 상기 R^e 는 상술한 바와 같거나, NH, $N(C_1-C_3)$ 직쇄 또는 분지된 알킬, O, S 및 $N(C_1-C_4)$ 직쇄 또는 분지된 알콕시이다.

본 명세서 전반에 걸쳐, 몇몇 구조에 대한 기재 내용은 용어 '저급 알킬'을 포함한다. 상기 용어 '저급 알킬'은 상대적으로 적은 수의 탄소 원자, 예를 들면 약 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기를 의미한다. 이러한 범위의 바람직한 탄소 원자의 하한은 1, 2, 3, 4 또는 5개이고; 바람직한 탄소 원자의 상한은 6, 7, 8, 9 또는 10개이다. '저급 알킬'기의 몇몇 예로서, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기 등을 포함한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

알레르기 반응을 치료하기에 유효한 양의 테트라사이클린 화합물을 치료를 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서 천식 이외의 알레르기 반응을 치료하는 방법.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 알레르기 반응이 알레르겐 흡입에 의한 것인 방법.

청구항 3.
제 1 항에 있어서, 상기 포유류가 인간인 방법.

청구항 4.
제 1 항에 있어서, 상기 치료가 상기 테트라사이클린 화합물을 전신 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 5.
제 4 항에 있어서, 상기 전신 투여가 경구 투여, 정맥내 주사, 근육내 주사, 피하 투여, 경피 투여 또는 비강내 투여인 방법.

청구항 6.
제 1 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 항생 투여량의 10-80%인 양으로 투여되는 항생성 테트라사이클린 화합물인 방법.

청구항 7.
제 6 항에 있어서, 상기 항생성 테트라사이클린 화합물이 독시사이클린, 미 노사이클린, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 클로로테트라사이클린, 데메클로사이클린, 리메사이클린 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 8.
제 7 항에 있어서, 상기 항생성 테트라사이클린 화합물이 독시사이클린인 방법.

청구항 9.
제 8 항에 있어서, 상기 독시사이클린이 20mg의 투여량으로 1일 2회 투여되는 방법.

청구항 10.
제 8 항에 있어서, 상기 독시사이클린이 24시간에 걸쳐 서방성으로 투여되는 방법.

청구항 11.
제 8 항에 있어서, 상기 독시사이클린이 40밀리그램의 양으로 1일 1회 투여되는 방법.

청구항 12.
제 7 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 미노사이클린인 방법.

청구항 13.
제 7 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 테트라사이클린인 방법.

청구항 14.
제 1 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 최소 항생제 혈청 농도의 10-80%인 혈청 테트라사이클린 농도를 초래하는 양으로 투여되는 항생성 테트라사이클린 화합물인 방법.

청구항 15.
제 14 항에 있어서, 상기 항생성 테트라사이클린 화합물이 독시사이클린, 미노사이클린, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 클로로테트라사이클린, 데메클로사이클린, 리메사이클린 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 16.
제 15 항에 있어서, 상기 독시사이클린이 약 0.1 내지 약 0.8μg/ml 범위의 혈청 농도를 제공하는 양으로 투여되는 방법.

청구항 17.
제 15 항에 있어서, 상기 독시사이클린이 약 1μg/ml인 혈청 농도를 초래하는 양으로 투여되는 방법.

청구항 18.
제 15 항에 있어서, 상기 미노사이클린이 약 0.8μg/ml인 혈청 농도를 초래하는 양으로 투여되는 방법.

청구항 19.
제 15 항에 있어서, 상기 테트라사이클린이 약 0.5μg/ml인 혈청 농도를 초래하는 양으로 투여되는 방법.

청구항 20.
제 1 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 실질적으로 항생 활성을 갖지 않는 방법.

청구항 21.
제 20 항에 있어서, 상기 비-항생성 테트라사이클린 화합물이:

4-데(디메틸아미노)테트라사이클린(CMT-1),

테트라사이클리노니트릴(CMT-2),

6-데메틸-6-데옥시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린(CMT-3),

4-데(디메틸아미노)-7-클로로테트라사이클린(CMT-4),

테트라사이클린 피라졸(CMT-5),

4-히드록시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린(CMT-6),

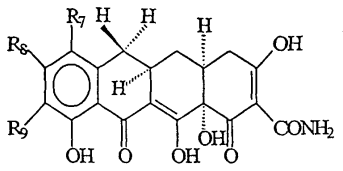
4-데(디메틸아미노-12α-데옥시테트라사이클린(CMT-7),

6-α데옥시-5-히드록시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린(CMT-8),

4-데(디메틸아미노)-12α-데옥시안하이드로테트라사이클린(CMT-9) 또는

4-데(디메틸아미노)미노사이클린 (CMT-10)인 방법.

청구항 22.
제 20 항에 있어서, 상기 비-항생성 테트라사이클린 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법:



구조 K

상기 식에서,

R7, R8 및 R9는 각각 다음과 같은 의미를 갖는다:

R7 R8 R9

아지도 수소 수소

디메틸아미노 수소 아지도

수소 수소 아미노

수소 수소 아지도

수소 수소 니트로

디메틸아미노 수소 아미노

아실아미노 수소 수소

수소 수소 아실아미노

아미노 수소 니트로

수소 수소 (N,N-디메틸)글리실아미노

아미노 수소 아미노

수소 수소 에톡시티오카르보닐티오

디메틸아미노 수소 아실아미노

디메틸아미노 수소 디아조늄

디메틸아미노 클로로 아미노

수소 클로로 아미노

아미노 클로로 아미노

아실아미노 클로로 아실아미노

아미노 클로로 수소

아실아미노 클로로 수소

모노알킬아미노 클로로 아미노

니트로 클로로 아미노

디메틸아미노 클로로 아실아미노

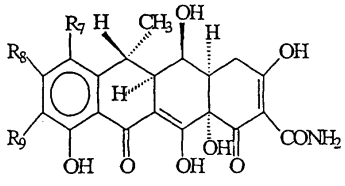
디메틸아미노 클로로 디메틸아미노

디메틸아미노 수소 수소

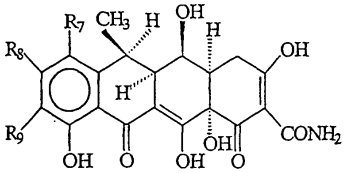
수소 수소 디메틸아미노

디메틸아미노 수소 수소

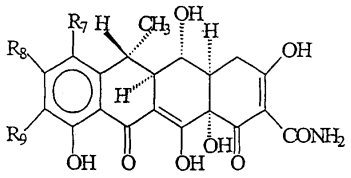
트리메틸암모늄 수소 수소;



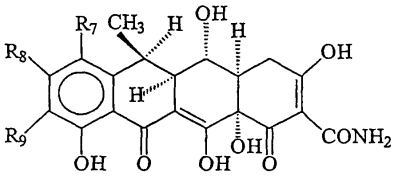
구조 L



구조 M



구조 N



구조 O

상기 식에서,

R7, R8 및 R9 는 각각 다음과 같은 의미를 갖는다:

R7 R8 R9

아지도 수소 수소

디메틸아미노 수소 아지도

수소 수소 아미노

수소 수소 아지도

수소 수소 니트로

디메틸아미노 수소 아미노

아실아미노 수소 수소

수소 수소 아실아미노

아미노 수소 니트로

수소 수소 (N,N-디메틸)글리실아미노

아미노 수소 아미노

수소 수소 에톡시티오카르보닐티오

디메틸아미노 수소 아실아미노

수소 수소 디아조늄

수소 수소 디메틸아미노

디아조늄 수소 수소

에톡시티오카르보닐티오 수소 수소

디메틸아미노 클로로 아미노

아미노 클로로 아미노

아실아미노 클로로 아실아미노

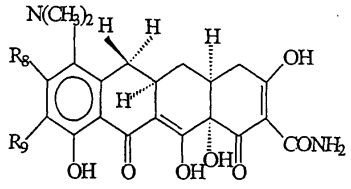
수소 클로로 아미노

아미노 클로로 수소

아실아미노 클로로 수소

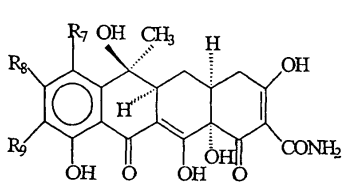
모노알킬 아미노 클로로 아미노

니트로 클로로 아미노;

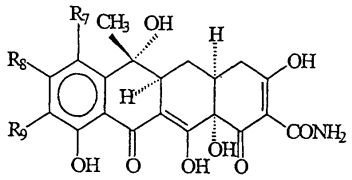


구조 P

상기 식에서, R8은 수소 또는 할로겐이고, R9는 니트로, (N,N-디메틸)글리실아미노 및 에톡시티오카르보닐티오로 이루어진 군으로부터 선택된다;



구조 Q



구조 R

상기 식에서,

R7, R8 및 R9는 각각 다음과 같은 의미를 가진다:

R7 R8 R9

아미노 수소 수소

니트로 수소 수소

아지도 수소 수소

디메틸아미노 수소 아지도

수소 수소 아미노

수소 수소 아지도

수소 수소 니트로

브로모 수소 수소

디메틸아미노 수소 아미노

아실아미노 수소 수소

수소 수소 아실아미노

아미노 수소 니트로

수소 수소 (N,N-디메틸)글리실아미노

아미노 수소 아미노

디에틸아미노 수소 수소

수소 수소 에톡시티오카르보닐티오

디메틸아미노 수소 메틸아미노

디메틸아미노 수소 아실아미노

디메틸아미노 클로로 아미노

아미노 클로로 아미노

아실아미노 클로로 아실아미노

수소 클로로 아미노

아미노 클로로 수소

아실아미노 클로로 수소

모노알킬아미노 클로로 아미노

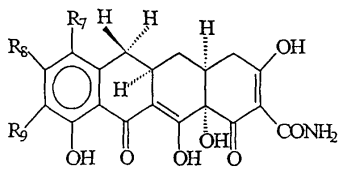
니트로 클로로 아미노;

및 이들의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 23.
제 1 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 독시사이클린의 광자극성 인자에 비해 적은 광자극성 인자를 갖는 방법.

청구항 24.
제 1 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 약 1 내지 약 2의 광자극성 인자를 갖는 방법.

청구항 25.
제 24 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 하기 일반식을 갖는 방법:



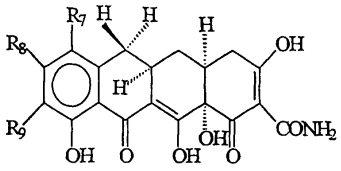
구조 K

상기 식에서,

R7, R8 및 R9는 각각 수소, 수소, 디메틸아미노이다.

청구항 26.
제 1 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 약 1.0 내지 약 1.2의 광자극성 인자를 갖는 방법.

청구항 27.
제 26 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 다음으로 이루어지는 군 으로부터 선택되는 방법:



구조 K

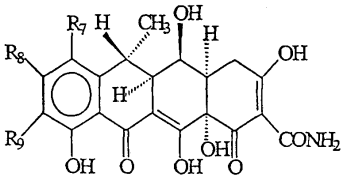
상기 식에서,

R7, R8 및 R9는 각각 다음과 같은 의미를 갖는다:

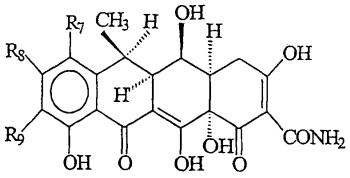
R7 R8 R9

수소 수소 아미노

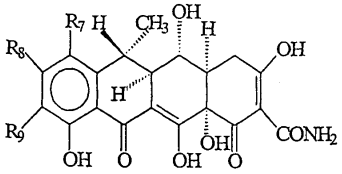
수소 수소 팔미트아미드;



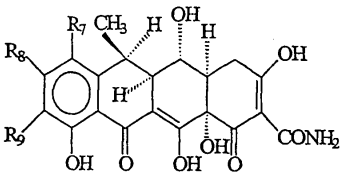
구조 L



구조 M



구조 N



구조 O

상기 식에서,

R7, R8 및 R9는 각각 다음과 같은 의미를 갖는다:

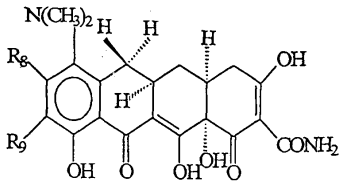
R7 R8 R9

수소 수소 아세트아미도

수소 수소 디메틸아미노아세트아미도

수소 수소 니트로

수소 수소 아미노;



구조 P

상기 식에서,

R8 및 R9는 각각 수소 및 니트로이다.

청구항 28.
제 1 항에 있어서, 상기 치료가 상기 테트라사이클린 화합물을 전신 투여하는 것을 포함하는 방법.

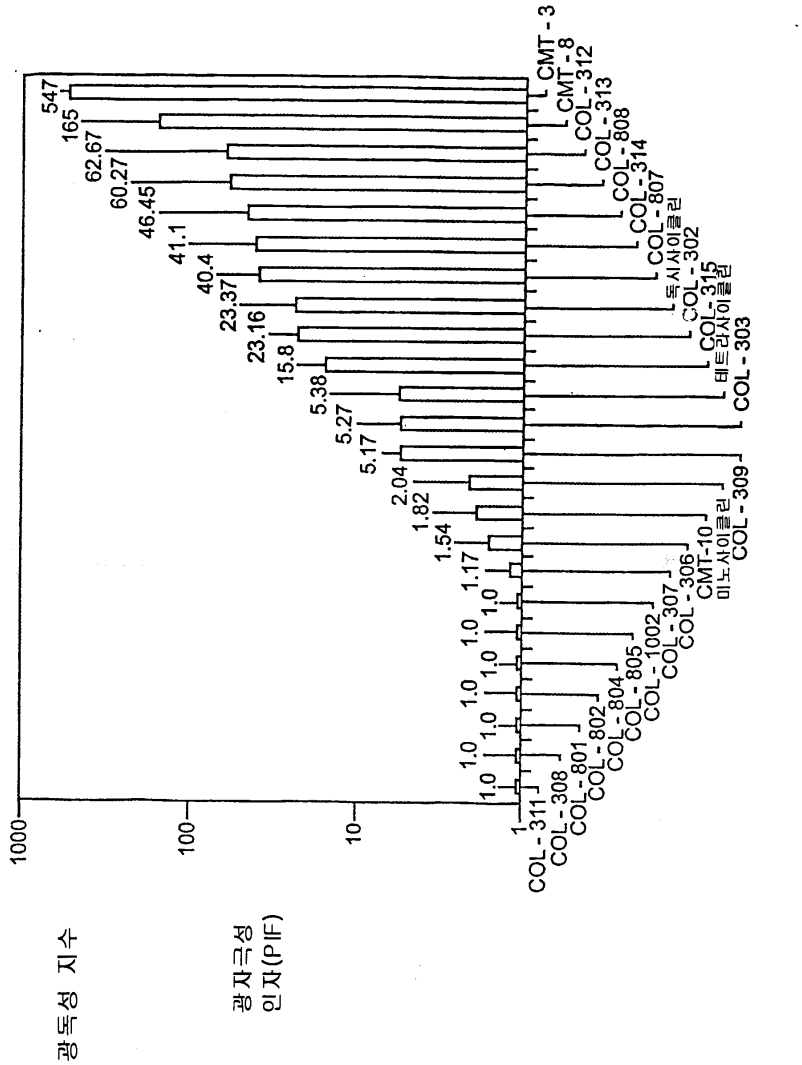
청구항 29.
제 28 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 양치액으로 투여되는 방법.

청구항 30.
제 28 항에 있어서, 상기 테트라사이클린 화합물이 안약 용액으로 투여되는 방법.

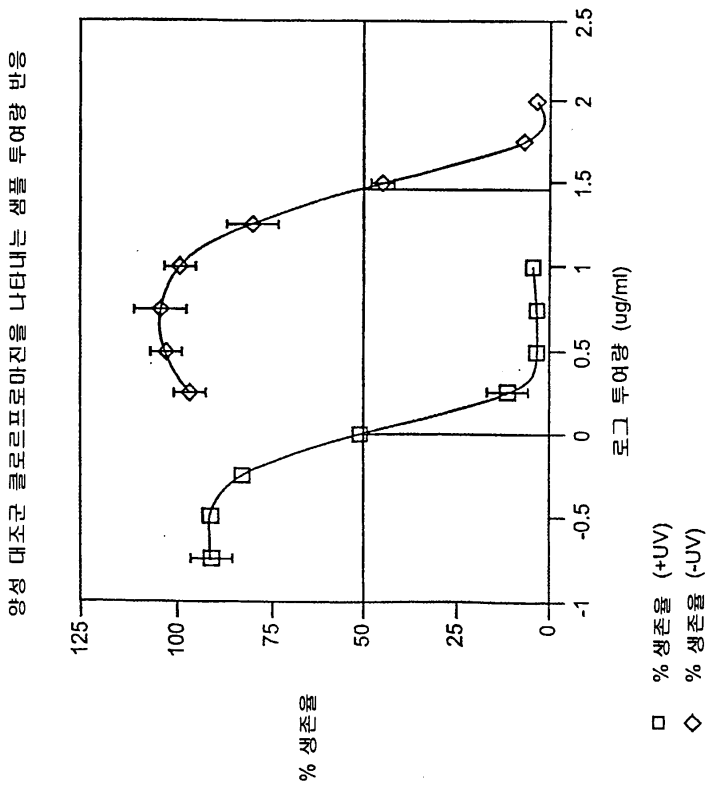
청구항 31.
비스포스포네이트 화합물을 투여하는 것 없이 천식을 치료하기에 유효한 양의 테트라사이클린 화합물을 치료를 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서 천식을 치료하는 방법.

도면

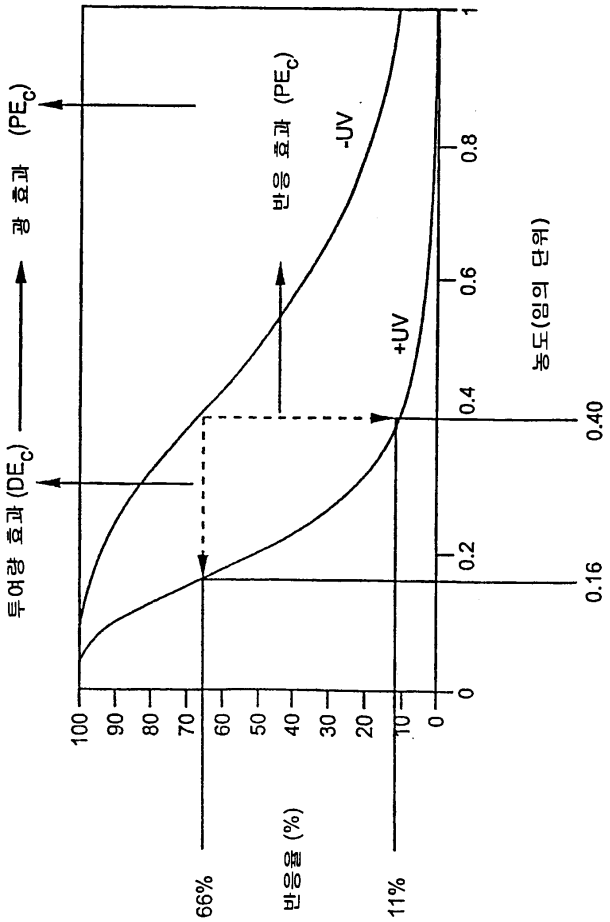
도면1


광독성 지수
광자극성
인자(PIF)
1000
100
10
1
547
165
62.67
60.27
46.45
41.1
40.4
23.37
23.16
15.8
5.38
5.27
5.17
2.04
1.82
1.54
1.17
1.0
COL-311
COL-308
COL-801
COL-802
COL-804
COL-805
COL-1002
COL-307
COL-306
CMT-10
미노사이클린
COL-309
COL-303
테트라사이클린
COL-315
COL-302
독시사이클린
COL-807
COL-314
COL-808
COL-313
CMT-8
CMT-3

도면2


양성 대조군 클로르프로마진을 나타내는 샘플 투여량 반응
% 생존율
125
100
75
50
25
0
-1
-0.5
0
0.5
1
1.5
2
2.5
로그 투여량 (ug/ml)
% 생존율 (+UV)
% 생존율 (-UV)

도면3


투여광 효과 (DE_c)
광 효과 (PE_c)
반응 효과 (PE_c)
-UV
+UV
농도(임의 단위)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
0.16
0.40
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
66%
반응율 (%)
11%