



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.  
C07C 237/00 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년01월25일  
(11) 등록번호 10-0674047  
(24) 등록일자 2007년01월18일

(21) 출원번호	10-2003-7000160	(65) 공개번호	10-2003-0017610
(22) 출원일자	2003년01월06일	(43) 공개일자	2003년03월03일
심사청구일자	2003년11월27일		
번역문 제출일자	2003년01월06일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2001/020721	(87) 국제공개번호	WO 2002/04406
국제출원일자	2001년06월29일	국제공개일자	2002년01월17일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 안티구와바부다, 알제리, 벨리제, 모잠비크, 아랍에미리트, 에쿠아도르, 콜롬비아,

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

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

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

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

(30) 우선권주장	60/216,659	2000년07월07일	미국(US)
	60/275,621	2001년03월13일	미국(US)

(73) 특허권자

트러스티즈 오브 터프츠 칼리지  
미국 매사추세츠 보스턴 해리슨 애브뉴 136 (우:02111)

파라테크 파마슈티컬스, 인크.  
미국 02111 매사추세츠주 보스턴 닐랜드 스트리트 75

(72) 발명자

넬슨,마크,엘.  
미국02481매사추세츠주웰슬리워체스터로드735

프레체트,로저  
미국01867매사추세츠주리딩에스테이트레인40

비스키,피터  
미국02467매사추세츠주브록클린웨스트록스버리파크웨이887

이스마일,모하메드  
미국01730매사추세츠주베드포드헌트로드5

보우저,토드  
미국01507매사추세츠주샤를톤해거티로드88

더모네이,지미  
미국02081매사추세츠주월폴켄달스트리트25

레니,글렌  
미국02190매사추세츠주사우쓰웨이하우쓰클라크로드11

리우,구이  
미국02155매사추세츠주메드포드에드워드스트리트73

코자,다렐  
미국02891로드아일랜드주웨스터리레드워드애비뉴16

쉬한,폴  
미국01748매사추세츠주홉킨톤하이덴로웨스트리트103

스테이플톤,카렌  
미국02191매사추세츠주웨이하우쓰브래드미어웨이36

호킨스,폴  
미국02140매사추세츠주캠브릿지월덴스트리트205

바티아,비나  
미국02476매사추세츠주알링턴매사추세츠애비뉴1294

베르마,아툴  
미국02476매사추세츠주알링턴매사추세츠애비뉴1294

맥킨타이어,로라  
미국02139매사추세츠주캠브릿지프랭클린스트리트188아파트먼트2

와콜,태드  
미국01720매사추세츠주액톤그레이트로드411

(74) 대리인

주성민  
김영

심사관 : 이숙주

전체 청구항 수 : 총 9 항

## (54) 9-치환된 미노사이클린 화합물

---

### (57) 요약

본 발명은 적어도 부분적으로는 신규한 9-치환된 미노사이클린 화합물에 관한 것이다. 이들 미노사이클린 화합물은 세균 감염 및 종양과 같은 여러가지 테트라사이클린 화합물-반응성 상태를 치료하는 데, 또 미노사이클린 및 테트라사이클린 화합물의 일반적으로 공지된 다른 용도, 예컨대 테트라사이클린 유출 차단과 같은 테트라사이클린 화합물의 차단 및 유전자 발현 조절에 사용될 수 있다.

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

삭제

#### 청구항 2.

삭제

#### 청구항 3.

삭제

#### 청구항 4.

삭제

#### 청구항 5.

삭제

#### 청구항 6.

삭제

#### 청구항 7.

삭제

#### 청구항 8.

삭제

#### 청구항 9.

삭제

#### 청구항 10.

삭제

#### 청구항 11.

삭제

#### 청구항 12.

삭제

#### 청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

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.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

삭제

청구항 39.

삭제

청구항 40.

삭제

청구항 41.

삭제

청구항 42.

삭제

청구항 43.

삭제

청구항 44.

삭제

청구항 45.

삭제

청구항 46.

삭제

청구항 47.

삭제

청구항 48.

삭제

청구항 49.

삭제

청구항 50.

삭제

청구항 51.

삭제

청구항 52.

삭제

청구항 53.

삭제

청구항 54.

삭제

청구항 55.

삭제

청구항 56.

삭제

청구항 57.

삭제

청구항 58.

삭제

청구항 59.

삭제

청구항 60.

삭제

청구항 61.

삭제

청구항 62.

삭제

청구항 63.

삭제

청구항 64.

삭제

청구항 65.

삭제

청구항 66.

삭제

청구항 67.

삭제

청구항 68.

삭제

청구항 69.

삭제

청구항 70.

삭제

청구항 71.

삭제

청구항 72.

삭제

청구항 73.

삭제

청구항 74.

삭제

청구항 75.

삭제

청구항 76.

삭제

청구항 77.

삭제

청구항 78.

삭제

청구항 79.

삭제

청구항 80.

삭제

청구항 81.

삭제

## 청구항 82.

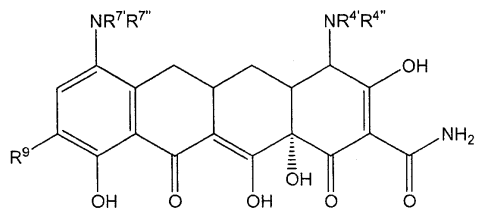
삭제

## 청구항 83.

삭제

## 청구항 84.

테트라사이클린 반응성 상태의 치료에 유효한 하기 화학식의 미노사이클린 화합물 또는 그의 제약학상 허용가능한 염.



식 중,

$R^{4'}$ ,  $R^{4''}$ ,  $R^{7'}$  및  $R^{7''}$ 은 각각  $C_{1-5}$  알킬이고;

$R^9$ 는 아미노기에 의해, 치환될 수 있는 알킬아미노기에 의해, 또는 치환될 수 있는 디알킬아미노기에 의해 치환된 알킬이다.

## 청구항 85.

제84항에 있어서,  $R^9$ 가 치환되거나 치환되지 않은 알킬아미노 또는 디알킬아미노기에 의해 치환된 메틸인 화합물.

## 청구항 86.

제85항에 있어서,  $R^9$ 가 치환되지 않은 알킬아미노기에 의해 치환된 메틸인 화합물.

## 청구항 87.

제86항에 있어서, 치환되지 않은 알킬아미노기가 펜틸아미노인 화합물.

## 청구항 88.

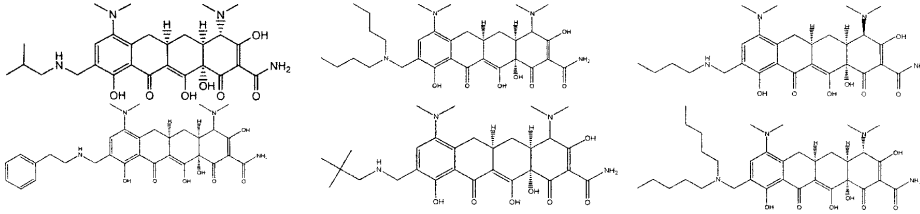
제85항에 있어서, 상기 알킬아미노기가 아릴기로 치환된 화합물.

## 청구항 89.

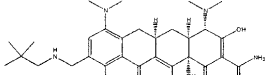
제88항에 있어서, 상기 아릴기가 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 화합물.

### 청구항 90.

제84항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약학상 허용가능한 염.

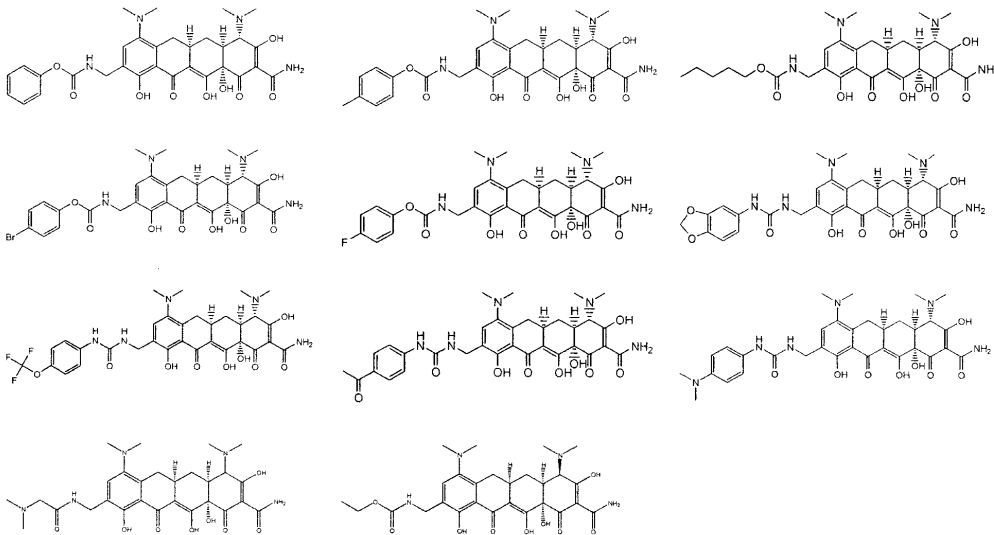


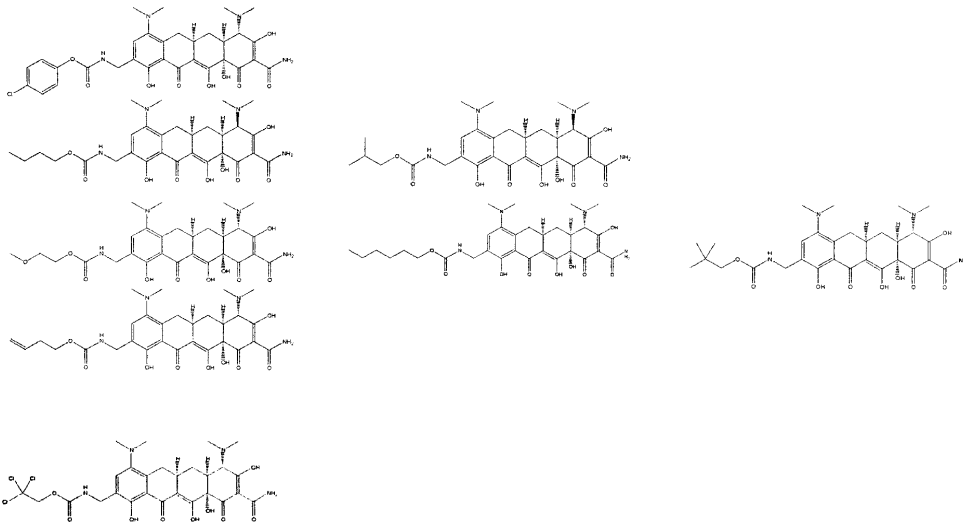
### 청구항 91.

제84항에 있어서,  또는 그의 제약학상 허용가능한 염인 화합물.

### 청구항 92.

하기로 이루어진 군으로부터 선택된 미노사이클린 화합물 또는 그의 제약학상 허용가능한 염.





## 명세서

### 기술분야

본 출원은 2001년 3월 13일에 출원된 "9-치환된 미노사이클린 화합물"이란 발명의 명칭의 미국 가출원 제60/275,621호 및 2000년 7월 7일에 출원된 "9-치환된 미노사이클린 화합물"이란 발명의 명칭의 미국 가출원 제60/216,580호의 우선권을 주장하며, 이로써 두 출원은 모두 참고로 본원에 포함된다. 본 출원은 1999년 9월 14일에 출원된 미국 가출원 제60/154,701호; 2000년 3월 31일에 출원된 동 제60/193,972호; 2000년 3월 31일에 출원된 동 제60/193,879호; 2000년 5월 15일에 출원된 동 제60/204,158호; 2000년 6월 16일에 출원된 동 제60/212,030호; 및 2000년 6월 16일에 출원된 동 제60/212,471호에 관한 것이며, 이들 각각의 전체 기재내용은 본원에 참고로 포함된다.

### 배경기술

테트라사이클린 항생제의 개발은 살균 및(또는) 정균 조성물을 생산할 수 있는 미생물의 입증을 위해 행해진, 세계 여러 지역에서 수집한 토양 표본의 체계적인 스크리닝의 직접적인 결과였다. 이들 신규 화합물들 중 최초 화합물은 클로르테트라사이클린이라고 명명되는 것으로서 1948년에 소개되었다. 2년 후, 옥시테트라사이클린을 얻게 되었다. 이들 화합물의 화학 구조에 대한 상세한 규명으로 그들의 유사성이 확인되었고, 이것이 1952년에 이러한 화합물 군의 세번째 물질인 테트라사이클린을 제조하는 데 분석적 기초를 제공하였다. 1957년에 이르러서는 선행 테트라사이클린에 존재하는 고리에 부착된 메틸기가 없는 신규 테트라사이클린 화합물군을 제조하였고, 1967년에는 이를 공공연히 이용할 수 있게 되었으며; 미노사이클린은 1972년까지 사용하게 되었다.

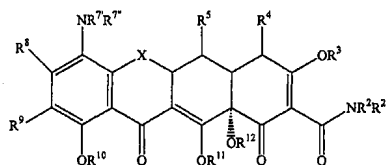
최근 연구는 다양한 치료 조건 및 투여 경로 하에서 효과적인 신규 테트라사이클린 항생제 조성물을 개발하려는 노력에 집중해 왔다. 처음에 소개되었던 테트라사이클린 화합물과 동일하거나 또는 더 효과적인 것으로 입증될 수 있는 신규한 테트라사이클린 유사체 또한 연구되어 왔다. 그 예로는 미국 특허 제2,980,584호, 제2,990,331호, 제3,062,717호, 제3,165,531호, 제3,454,697호, 제3,557,280호, 제3,674,859호, 제3,957,980호, 제4,018,889호, 제4,024,272호 및 제4,126,680호가 있다. 이들 특허들은 약리학적 활성을 갖는 테트라사이클린 및 테트라사이클린 유사체 조성물 범위의 대표적인 것들이다.

역사적으로, 테트라사이클린류가 최초 개발되어 소개된 직후, 이들은 리케치아; 많은 그람양성균 및 그람음성균; 및 성병성립프욕아종, 봉입체 결막염 및 앵무병의 원인이 되는 물질에 대해 약리학적으로 매우 효과적인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 테트라사이클린은 "광범위" 항생제로 알려지게 되었다. 후속적으로 이들 물질의 시험관내 항미생물 활성, 실험적 감염에서의 유효성 및 약리 특성들이 확립되자 테트라사이클린류 전체가 급속하게 치료 목적으로 널리 사용되었다. 그러나, 이처럼 심각하던 심각하지 않던 모든 질병과 질환에 테트라사이클린을 광범위하게 사용함으로써 곧 이어 공생균이건 병원성균(예, 폐렴구균속(*pneumococci*) 및 살모넬라속(*Salmonella*))이건 간에 감응성이 높은 세균종에서조차도 이들 항생제에 대해 내성이 나타나게 되는 결과를 초래했다. 테트라사이클린-내성 유기체의 증가로 인해 테트라사이클린 및 테트라사이클린 유사체 조성물을 정선(精選) 항생제로 사용하는 것이 전반적으로 감소되는 결과를 가져왔다.

<발명의 개요>

본 발명은 적어도 부분적으로는 하기 화학식 I의 미노사이클린 화합물, 및 그의 제약학상 허용가능한 염, 에스테르 및 프로드럭에 관한 것이다.

화학식 I



식 중,

X는  $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ ,  $\text{CR}^{6'}\text{R}^6$ , S,  $\text{NR}^6$  또는 O이고;

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{4'}$ ,  $\text{R}^{7'}$  및  $\text{R}^{7''}$ 은 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노, 아릴알킬, 아릴, 헤테로시클릭, 헤테로방향족 또는 프로드럭 잔기이고;

$\text{R}^{4'}$ 는  $\text{NR}^{4'}\text{R}^{4''}$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 히드록실, 할로젠 또는 수소이고;

$\text{R}^{2'}$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  및  $\text{R}^{12}$ 는 각각 수소 또는 프로드럭 잔기이고;

$\text{R}^5$ 는 히드록실, 수소, 티올, 알카노일, 아로일, 알카로일, 아릴, 헤테로방향족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노, 아릴알킬, 알킬카르보닐옥시 또는 아릴카르보닐옥시이고;

$\text{R}^6$  및  $\text{R}^{6'}$ 은 독립적으로 수소, 메틸렌, 히드록실, 할로젠, 티올, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노, 아릴알킬이거나 또는 존재하지 않고;

$\text{R}^9$ 는 니트로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 아릴알킬, 아미노, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 티오니트로소 또는  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{9c}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9a}$ 이고;

Z는  $\text{CR}^{9d}\text{R}^{9e}$ , S,  $\text{NR}^{9b}$  또는 O이고;

Z'는  $\text{NR}^{9f}$ , O 또는 S이고;

$\text{R}^{9a}$ ,  $\text{R}^{9b}$ ,  $\text{R}^{9c}$ ,  $\text{R}^{9d}$ ,  $\text{R}^{9e}$  및  $\text{R}^{9f}$ 는 각각 독립적으로 수소, 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노, 아릴알킬, 아릴, 헤테로시클릭, 헤테로방향족 또는 프로드럭 잔기이고;

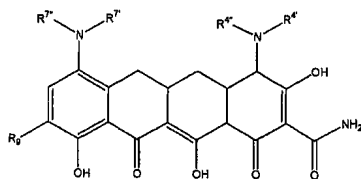
$\text{R}^8$ 은 수소, 히드록실, 할로젠, 티올, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노 또는 아릴알킬이고;

$\text{R}^{13}$ 은 수소, 히드록시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노 또는 아릴알킬이며;

$\text{Y}'$  및  $\text{Y}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 시아노, 술프히드릴, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노 또는 아릴알킬이다.

본 발명은 또한 적어도 부분적으로는 하기 화학식 II의 9-치환된 미노사이클린 화합물, 및 그의 제약학상 허용가능한 염, 에스테르 및 프로드럭에 관한 것이다.

## 화학식 II



식 중,

$R^{4'}$ ,  $R^{4''}$ ,  $R^{7'}$  및  $R^{7''}$ 은 각각 알킬이고;

$R^9$ 는 피리딜에틸닐기; 알케닐카르바메이트기; 할로기; 알킬아크릴레이트기; 나프틸기; 할로아세틸기; 알킬카르바메이트기; 시클로펜틸 또는 시클로펜테닐기; 벤조푸라닐기; 페닐프로피오논아미노기; 토실아미노기; 메톡시피리딜기; 알켄아미노기; N-t-부틸기; t-부틸아미드기; 히드록시부틸아미노기; 히드록시프로필아미노기; 페닐기; 니트로페닐기; 니트로페닐알킬닐기; 아미노페닐기; 알콕시페닐기; 할로페닐 우레아기; 시아노페닐기; 카르복시페닐기; 아실페닐기; 알킬페닐기; 할로페닐기; 알콕시페닐기; 카르복시알킬페닐기; 페닐알킬닐기; 알킬닐기; 알킬글리신에틸에스테르기; 스티렌기; 티오펜기; 및 알킬아미노포스포기이다.

본 발명은 또한 본 발명의 미노사이클린 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 상태를 앓고 있는 대상자를 치료하기 위해 본 발명의 미노사이클린 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

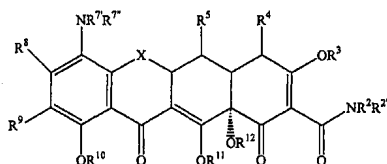
본 발명은 또한 본 발명의 미노사이클린 화합물 및 제약학상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 의약, 예를 들어 테트라사이클린 반응성 상태의 치료용 의약 제조를 위한 본 발명의 미노사이클린 화합물의 용도에 관한 것이다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명은 적어도 부분적으로는 신규한 9-치환된 미노사이클린 화합물에 관한 것이다. 이들 미노사이클린 화합물들은 세균 감염 및 종양과 같은 여러가지 테트라사이클린 화합물-반응성 상태를 치료하는 데, 또 미노사이클린 및 테트라사이클린 화합물의 일반적으로 공지된 다른 용도, 예컨대 테트라사이클린 유출 차단 및 유전자 발현 조절에 사용할 수 있다.

본 발명은 적어도 부분적으로는 하기 화학식 I의 미노사이클린 화합물, 및 그의 제약학상 허용가능한 염, 에스테르 및 프로드럭에 관한 것이다.

### <화학식 I>



식 중,

X는  $CHC(R^{13}Y'Y)$ ,  $CR^{6'}R^6$ , S,  $NR^6$  또는 O이고;

$R^2, R^4, R^4', R^7$  및  $R^{7'}$ 은 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노, 아릴 알킬, 아릴, 헤테로시클릭, 헤테로방향족 또는 프로드릭 잔기이고;

$R^4$ 는  $NR^4'R^4''$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 히드록실, 할로젠 또는 수소이고;

$R^{2'}, R^3, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 수소 또는 프로드릭 잔기이고;

$R^5$ 는 히드록실, 수소, 티올, 알카노일, 아로일, 알카로일, 아릴, 헤테로방향족, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노, 아릴알킬, 알킬카르보닐옥시 또는 아릴카르보닐옥시이고;

$R^6$  및  $R^{6'}$ 은 독립적으로 수소, 메틸렌, 히드록실, 할로젠, 티올, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노, 아릴알킬이거나 또는 존재하지 않고;

$R^9$ 는 니트로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 아릴알킬, 아미노, 아릴알케닐, 아릴 알키닐, 티오니트로소 또는  $-(CH_2)_{0-3}NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$ 이고;

Z는  $CR^{9d}R^{9e}$ , S,  $NR^{9b}$  또는 O이고;

Z'는  $NR^{9f}$ , O 또는 S이고;

$R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}$  및  $R^{9f}$ 는 각각 독립적으로 수소, 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬 술포닐, 알킬아미노, 아릴알킬, 아릴, 헤테로시클릭, 헤테로방향족 또는 프로드릭 잔기이고;

$R^8$ 은 수소, 히드록실, 할로젠, 티올, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노 또는 아릴알킬이고;

$R^{13}$ 은 수소, 히드록시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노 또는 아릴알킬이며;

Y' 및 Y는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 시아노, 술프히드릴, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노 또는 아릴알킬이다.

미노사이클린 화합물이란 용어는 상기 화학식 I의 화합물을 의미한다. 일 실시양태에서, 미노사이클린 화합물이란 용어에 는 X가  $CR^6R^{6'}$ 이고;  $R^2, R^{2'}, R^5, R^6, R^{6'}, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 각각 수소이고;  $R^4$ 가  $NR^4'R^4''$ 이며;  $R^4', R^4'', R^7$  및  $R^{7'}$ 이 각각 저급 알킬, 예를 들어 메틸인 화합물이 포함된다.

$R^9$ 의 예로는 치환 및 비치환 아릴기가 있다. 아릴기로는 치환 및 비치환 헤테로아릴 (예, 푸라닐, 이미다졸릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조디옥사졸릴, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이미다졸릴, 메틸렌디옥시페닐, 인돌릴, 티에닐, 피리미딜, 피라지닐, 푸리닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 나프트리디닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴 또는 데아자푸리닐), 치환 또는 비치환 페닐, 및 나프틸과 같은 1개 초과 방향족 고리를 갖는 기들이 있다.

$R^9$ 의 치환체의 예로는 알킬, 알케닐, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 알킬옥시카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 실릴, 아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 포스페이트, 아르알킬, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노, 아실아미노, 아미도, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 술페이트, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술폰아미도, 술폰아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 헤테로시클릭, 알킬아릴, 아릴 및 헤테로아릴이 있으며, 이에 제한되지 않는다.

추가 실시양태에서, 아릴 R<sup>9</sup>기는 예를 들어 카르복실레이트, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릭, 시아노, 아미노, 할로젠, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아미도, 알킬카르보닐 또는 니트로와 같은 1개 이상의 치환체로 치환된다.

또 다른 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 치환 또는 비치환 알키닐이다. 알키닐 R<sup>9</sup>기는 치환 또는 비치환 아릴기, 예컨대 페닐로 치환될 수 있다. 치환된 페닐기에 대해 가능한 치환체로는 예를 들어 아릴 R<sup>9</sup>기에 대해 상기 열거한 것들이 있다. 추가로, 치환된 알키닐 R<sup>9</sup>기는 헤테로아릴 (예, 피리디닐), 알킬 (예, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등), 알케닐 (예, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐 등), 카르복실레이트, 실릴 (예, 트리알킬실릴, 예, 트리메틸실릴), 아르알킬 또는 알킬옥시카르보닐기로 치환될 수 있다.

이들 기 각각은 또한 알킬, 알케닐, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 알킬옥시카르보닐, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아미노알킬, 아릴알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 실릴, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 아르알킬, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노, 아실아미노, 아미도, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 술페이트, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술포모일, 술포아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 아릴 및 헤테로아릴과 같은 치환체들로 더 치환될 수 있다.

추가 실시양태에서, 알키닐 R<sup>9</sup>기는 아미노알킬기로 치환된다. 이어서 아미노알킬기는 또한 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 카르보닐 또는 알킬술포기로 더 치환될 수 있다.

또 다른 추가 실시양태에서, 알키닐 R<sup>9</sup>기는 예를 들어 시클로펜텐과 같은 시클로알케닐기로 치환된다.

또 다른 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬이다. 알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 알킬기의 예에는 예를 들어 직쇄, 분지쇄 및 시클릭 알킬기 모두가 포함된다. 예를 들어, 알킬기로는 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, i-부틸, n-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등이 있다. 시클릭 알킬기로는 예를 들어 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄 등과 같은 1개 이상의 고리를 갖는 것들이 있다. 일 실시양태에서, 알킬 R<sup>9</sup>기는 2-시클로펜틸에틸이다.

알킬기의 치환체의 예로는 예를 들어 할로젠 (예, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), 히드록실, 알콕시 (예, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 펜톡시, 퍼플루오로메톡시, 퍼클로로메톡시 등), 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 카르복시, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 실릴, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노, 아실아미노, 아미도, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 알케닐, 술포네이트, 술포모일, 술포아미도, 니트로, 알케닐, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 아릴 및 헤테로아릴이 있다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명의 미노사이클린 화합물은 R<sup>9</sup>가 -NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>인 화합물이다. 특정 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 -NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup> 또는 -CH<sub>2</sub>NR<sup>9c</sup>C(=Z')ZR<sup>9a</sup>이다. R<sup>9c</sup>의 예로는 수소가 있다. Z'는 예를 들어 S, NH 또는 O일 수 있다. Z의 예로는 NR<sup>9b</sup> (예, R<sup>9b</sup>가 수소, 알킬 등인 경우), O 또는 S가 있다.

R<sup>9a</sup>기의 예로는 치환 및 비치환 페닐과 같은 아릴기가 있다. 아릴 R<sup>9a</sup>기의 가능한 치환체의 예로는 알킬 (예, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 퍼플루오로메틸, 퍼클로로메틸 등), 알케닐, 할로젠 (예, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), 히드록실, 알콕시 (예, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 퍼플루오로메톡시, 퍼클로로메톡시 등), 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 실릴, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노, 아실아미노, 아미도, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술포모일, 술포아미도, 니트로, 아세틸, 알킬, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 아릴 및 헤테로아릴기가 있으며, 이에 제한되지 않는다.

특정 실시양태에서, 치환된 페닐의 치환체 중 1개 이상은 니트로, 알콕시 (예, 메톡시, 메틸렌디옥시, 퍼플루오로메톡시), 알킬 (예, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸), 아세틸, 할로젠 (예, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드) 또는 아미노 (예, 디알킬 아미노)이다. 특정 실시양태에서, 알콕시기는 퍼플루오로메톡시 등과 같이 과할로젠화된다.

아릴 R<sup>9a</sup>기의 예로는 비치환 페닐, 파라-니트로페닐, 파라-메톡시페닐, 파라-퍼플루오로메톡시페닐, 파라-아세틸페닐, 3,5-메틸렌디옥시페닐, 3,5-디퍼플루오로메틸페닐, 파라-브로모페닐, 파라-클로로페닐 및 파라-플루오로페닐이 있으며, 이에 제한되지 않는다.

아릴 R<sup>9a</sup>기의 다른 예로는 치환 및 비치환 헤테로사이클 (예, 푸라닐, 이미다졸릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조디옥사졸릴, 벤즈사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이미다졸릴, 메틸렌디옥시페닐, 인돌릴, 티에닐, 피리미딜, 피라지닐, 푸리닐, 피라졸릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 나프트리디닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴 또는 데아자푸리닐) 및 치환 및 비치환 비아릴기, 예컨대 나프틸 및 플루오렌이 있다.

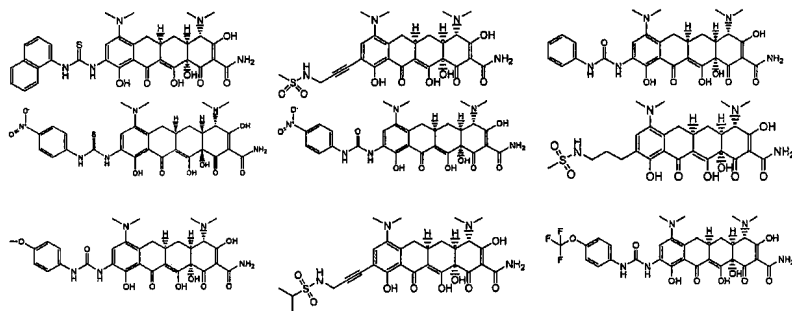
R<sup>9a</sup>는 또한 치환 또는 비치환 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 등일 수 있다. 치환체의 예로는 할로젠 (예, 불소, 브롬, 염소, 요오드 등), 히드록실, 알콕시 (예, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등), 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 실릴, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 시아노, 아미노, 아실아미노, 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술폰이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰아미드, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 알케닐, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 아릴 및 헤테로아릴이 있으며, 이에 제한되지 않는다.

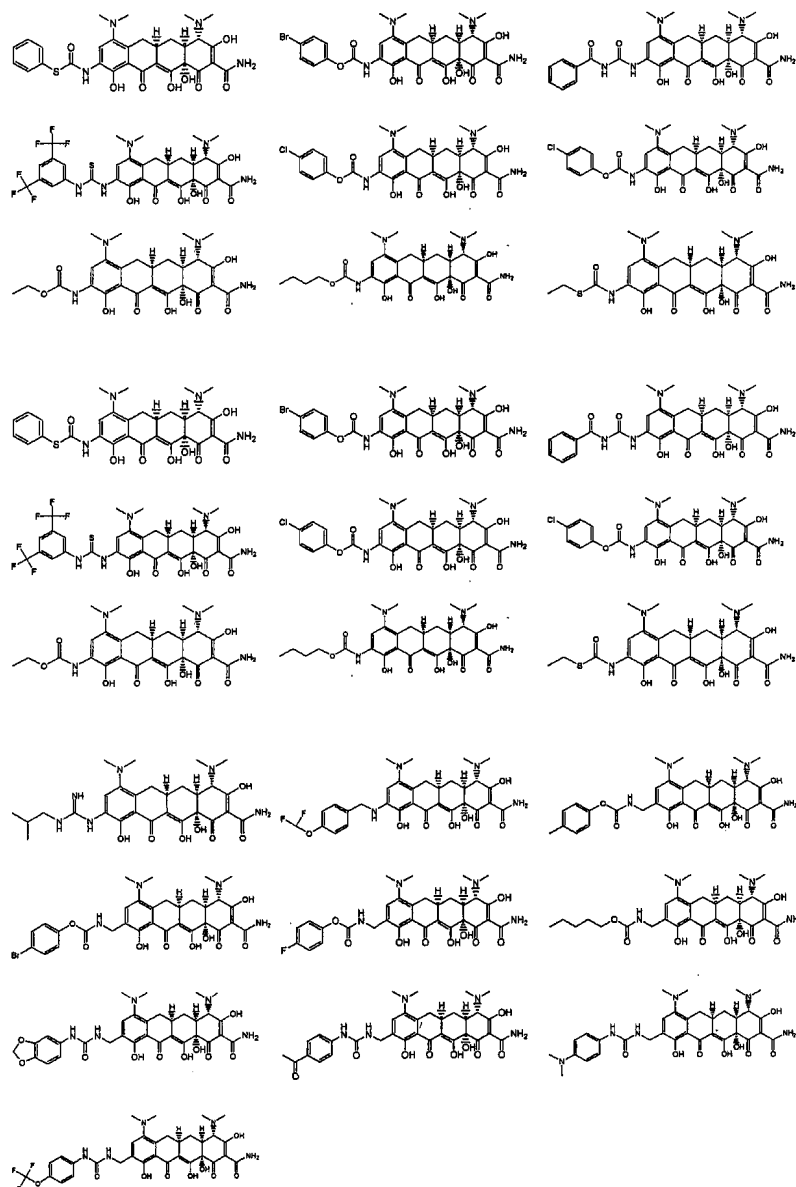
R<sup>9a</sup>는 또한 치환 또는 비치환 알케닐일 수 있다. 알케닐 R<sup>9a</sup>기의 예로는 알킬 R<sup>9a</sup>기에 대해 상기 열거된 것들이 있다. 알케닐 R<sup>9a</sup>기의 예로는 펜트-1-에닐이 있다.

일 실시양태에서, Z'는 NH이고, Z는 NH이며, R<sup>9a</sup>는 알킬이다.

본 발명은 또한 R<sup>9</sup>가 아미노알킬 (예, 아미노메틸)인 화합물에 관한 것이다. 아미노알킬 R<sup>9</sup>기는 더 치환될 수 있다. 치환체의 예로는 본 발명의 화합물이 그의 목적하는 기능을 수행하도록 하는 치환 또는 비치환 페닐 (예, 메틸렌디옥시페닐 또는 파라-퍼플루오로메톡시페닐)과 같은 아릴기, 또는 헤테로방향족기가 있다.

본 발명의 미노사이클린 화합물의 예로는 다음에 열거한 것들 뿐 아니라 표 1에 열거한 것들도 있다:

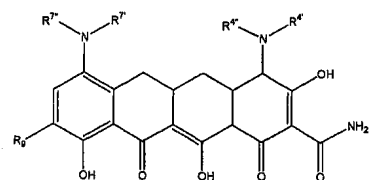




이들 화합물의 제약학상 허용가능한 염 또한 포함된다. 본 발명의 기타 화합물은 표 1에 열거된다.

본 발명은 또한 적어도 부분적으로는 하기 화학식 II의 9-치환된 미노사이클린 화합물 및 그의 제약학상 허용가능한 염에 관한 것이다.

## <화학식 II>



식 중,

R<sup>4'</sup> R<sup>4''</sup> R<sup>7'</sup> 및 R<sup>7''</sup>은 각각 알킬이고;

R<sup>9</sup>는 피리딜에티닐기; 알케닐카르바메이트기; 할로기; 알킬아크릴레이트기; 나프틸 우레아기; 할로아세틸기; 알킬카르바메이트기; 시클로펜틸 또는 시클로펜테닐기; 벤조푸라닐기; 페닐프로피오논아미노기; 토실아미노기; 메톡시피리딜기; 알켄아미노기; N-t-부틸기; t-부틸아미드기; 히드록시부틸아미노기; 히드록시프로필아미노기; 페닐기; 니트로페닐기; 니트로페닐알킬닐기; 아미노페닐기; 할로페닐 우레아기; 알콕시페닐기; 시아노페닐기; 카르복시페닐기; 아실페닐기; 알킬페닐기; 할로페닐기; 알콕시페닐기; 카르복시알킬페닐기; 페닐알킬닐기; 알킬닐기; 알킬글리신에틸에스테르기; 스티렌기; 티오펜기; 및 알킬아미노포스포기이다.

"9-치환된 미노사이클린 화합물"이란 용어에는 9위치에 치환기를 갖는 미노사이클린 화합물이 포함된다. 또 다른 실시양태에서, 이 화합물은 미노사이클린의 유도체이다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알케닐카르바메이트기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-이소프로페닐 카르바메이트 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 피리딜에티닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(2-피리딜에티닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 할로기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-요오도 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬아크릴레이트기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-부틸아크릴레이트 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 나프틸 우레아기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-나프틸 미노사이클린 우레아가 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 할로아세틸기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-클로로아세틸 미노사이클린 우레아가 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬카르바메이트기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-네오펜틸 미노사이클린 카르바메이트가 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 시클로펜틸기 또는 시클로펜테닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-시클로펜텐 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 벤조푸라닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-벤조푸라닐 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 페닐프로피오논아미노기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(페닐프로피오논아미노) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 토실아미노기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-토실아미노 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 메톡시피리딜기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(2-메톡시-3-피리딜) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알켄아미노기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(N-2'-히드록시테실-9'-엔-아미노) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 N-t-부틸기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 N-t-부틸-미노사이클린 HCl이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 t-부틸아미드기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-BOC-NH 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 히드록시부틸아미노기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(N-2'-히드록시부틸아미노) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 히드록시프로필아미노기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(N-3-클로로,2-히드록시프로필아미노) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-페닐 미노사이클린 HCl 및 9-p-톨릴 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 니트로페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(3'-니트로페닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 니트로페닐알킬닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(4'-니트로페닐에틸) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 아미노페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(3-아미노페닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 할로페닐 우레아기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(4-클로로,2-트리플루오로메틸페닐) 미노사이클린 우레아가 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알콕시페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(p-메톡시페닐) 미노사이클린, 9-(4'-메톡시페닐) 미노사이클린 및 9-(3,4-메틸렌디옥시페닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 시아노페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(4'-시아노페닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 카르복시알킬페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(4'-카르복시페닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 아실페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(3-포르밀페닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(4'-t-부틸페닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 할로페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(3-클로로페닐) 미노사이클린, 9-(2',4'-디플루오로페닐) 미노사이클린, 9-(3,4-디플루오로페닐) 미노사이클린, 9-(4'-클로로페닐) 미노사이클린, 9-(3,4-디클로로페닐) 미노사이클린 및 9-(4'-트리플루오로메틸페닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알콕시페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(3-에톡시페닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 카르복시알킬페닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(4-카르복시메틸페닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 페닐알킬닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(페닐에틸닐) 미노사이클린, 9-(3-히드록시페닐에틸닐) 미노사이클린, 9-(p-톨릴에틸닐) 미노사이클린 및 9-(p-메톡시페닐에틸닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬닐기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-에틸닐 미노사이클린, 9-(p-플루오로에틸닐) 미노사이클린, 9-(트리메틸실릴에틸닐) 미노사이클린, 9-(프로피오닐) 미노사이클린, 9-(시클로헥세닐에틸닐) 미노사이클린 및 9-(1-시클로헥실-1-히드록시에틸닐) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬글리신에틸에스테르기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-프로필글리신에틸에스테르 미노사이클린 HCl 및 9-메틸글리신에틸에스테르 미노사이클린이 있다.

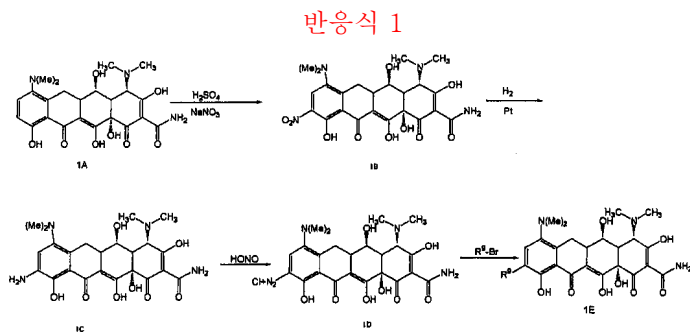
일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 스티렌기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(스티렌) 미노사이클린, 9-(4'-플루오로스티렌) 미노사이클린이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 티오펜기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(2-티오펜) 미노사이클린 및 9-(5'-클로로-2'-티오펜)이 있다.

일 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬아미노포스포기이다. 이러한 R<sup>9</sup> 치환체를 갖는 테트라사이클린 화합물의 예로는 9-(p-메톡시페닐아미노포스포) 미노사이클린 및 9-(페닐아미노포스포) 미노사이클린이 있다.

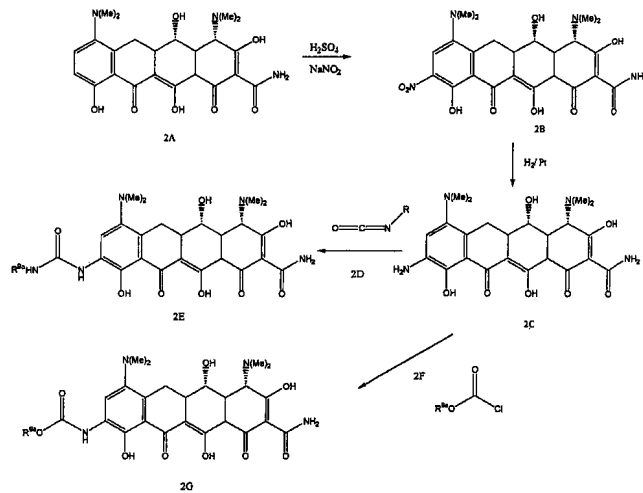
본 발명의 미노사이클린 화합물은 하기 반응식 1 내지 6에 설명된 방법을 이용하여 합성할 수 있다.

9-치환된 미노사이클린은 하기 반응식 1에 제시된 일반 방법에 의해 합성될 수 있다.



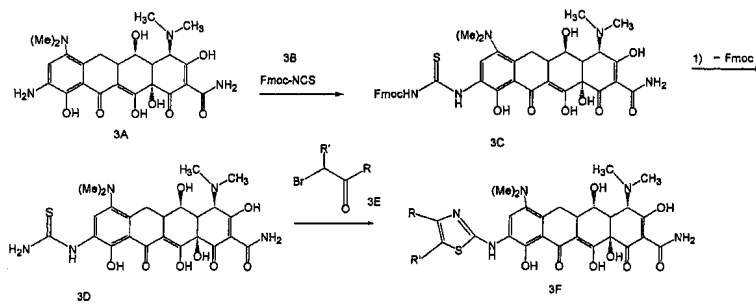
일반적으로, 9-치환된 미노사이클린 화합물은 미노사이클린 (1A)를 황산 및 질산나트륨으로 처리함으로써 상기 반응식 1에서 제시된 대로 합성될 수 있다. 얻어진 생성물은 9-니트로 미노사이클린 (1B)이다. 그 후, 니트로 미노사이클린 화합물을 수소 기체 및 백금 촉매로 처리하여 9-아미노 미노사이클린 화합물 (1C)를 얻는다. 9-아미노 미노사이클린 화합물을 HONO로 처리하여 디아조늄염 (1D)를 얻는다. 후속적으로, 이 염을 알켄 또는 이중 결합 관능기, 예컨대 알켄류, 아릴류 및 알킬닐류 (예, R<sup>9</sup>Br)를 갖는 수많은 화합물로 처리하여 9-치환된 미노사이클린 화합물 (1E)를 얻을 수 있다.

반응식 2



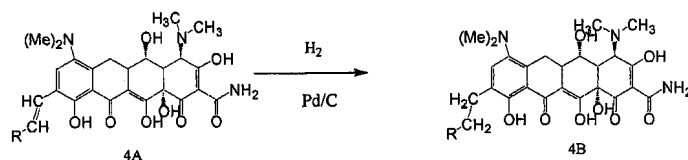
상기 반응식 2에서 제시된 대로, R<sup>9</sup>가 카르바메이트이거나 또는 우레아 유도체인 본 발명의 미노사이클린 화합물은 다음 프로토콜을 이용하여 합성할 수 있다. 미노사이클린 (2A)를 산성 조건하에서 NaNO<sub>2</sub>로 처리하여 9-니트로 미노사이클린 (2B)를 형성한다. 그 후, 9-니트로미노사이클린 (2B)를 H<sub>2</sub> 기체 및 백금 촉매로 처리하여 9-아미노 미노사이클린 유도체 (2C)를 형성한다. 이소시아네이트 (2D)를 9-아미노 미노사이클린 유도체 (2C)와 반응시켜 우레아 유도체 (2E)를 형성한다. 적당한 산 클로라이드 에스테르 (2F)를 화합물 (2C)와 반응시켜 카르바메이트 (2G)를 형성한다.

반응식 3



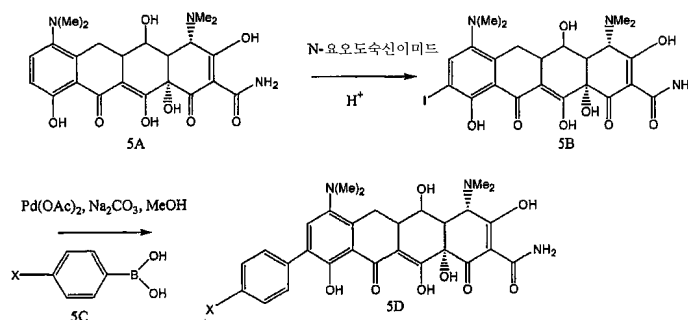
상기 반응식 3에서 제시된 대로, R<sup>9</sup>가 헤테로시클릭 (즉, 티아졸) 치환된 아미노기인 본 발명의 미노사이클린 화합물은 다음 프로토콜을 이용하여 합성될 수 있다. 9-아미노 미노사이클린 (3A)를 Fmoc-이소티오시아네이트 (3B)와 반응시켜 보호된 티오우레아 (3C)를 제조한다. 그 후, 보호된 티오우레아 (3C)를 탈보호시켜 활성 테트라사이클린 우레아 또는 테트라사이클린 티오우레아 (3D) 화합물을 얻는다. 테트라사이클린 티오우레아 (3D)를  $\alpha$ -할로케톤 (3E)와 반응시켜 티아졸 치환된 9-아미노 미노사이클린 (3F)를 제조한다.

반응식 4



상기 반응식 4에서 제시된 대로, 9-알케닐 미노사이클린 화합물 (4A)를 수소화시켜 알킬 9-치환된 미노사이클린 화합물 (4B)를 형성할 수 있다. 반응식 4는 9-위치 이중 결합을 수소 기체 및 팔라듐/탄소 촉매로 선택적으로 수소화시키는 것을 설명한다. 유사하게, 9-알키닐 미노사이클린 또한 수소화시켜 9-알킬 미노사이클린 화합물을 형성할 수 있다.

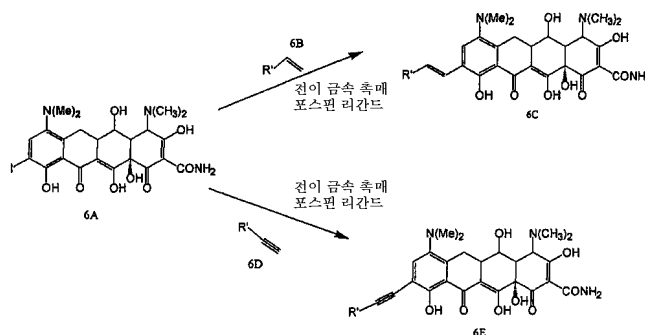
### 반응식 5



상기 반응식 5에서, 미노사이클린 화합물의 9-위치 아릴 유도체를 합성하기 위한 일반적인 합성 반응식이 제시된다. 반응식 5에서는, 아릴 보론산과 요오도미노사이클린 화합물의 스즈끼(Suzuki) 커플링이 제시된다. 요오도 미노사이클린 화합물 (5B)는 미노사이클린 (5A)를 산성 조건하에서 1 당량 이상의 N-요오도숙신이미드 (NIS)로 처리함으로써 산사이클린 으로부터 합성될 수 있다. 반응을 켄칭시킨 후, 얻어진 9-요오도 미노사이클린 (5B)를 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하여 정제할 수 있다. 아릴 유도체를 형성하기 위해, 9-요오도 미노사이클린 (5B)를 보론산 (5C)와 탄산나트륨 수용액으로 처리하고, 팔라듐으로 촉매첨가한다. 생성물 (5D)를 당업계에 공지된 방법 (예컨대, HPLC)에 의해 정제할 수 있다. 기타 9-아릴 미노사이클린 화합물들도 유사한 방법을 이용하여 합성할 수 있다.

또한, 본 발명의 9-치환된 미노사이클린 화합물은 스틸레(Stille) 크로스 커플링을 이용하여 합성할 수 있다. 스틸레 크로스 커플링은 적당한 주석 시약 (예,  $R-SnBu_3$ ) 및 할로젠화 테트라사이클린 화합물 (예, 9-요오도미노사이클린)을 사용하여 수행할 수 있다. 주석 시약 및 요오도미노사이클린 화합물은 팔라듐 촉매 (예,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  또는  $Pd(AsPh_3)_2Cl_2$ ), 및 임의로 추가의 구리염 (예,  $CuI$ )으로 처리할 수 있다. 그 후, 얻어진 화합물을 당업계에 공지된 기술을 사용하여 정제할 수 있다.

### 반응식 6



본 발명의 화합물은 또한 헤크-타입 (Heck-type) 크로스 커플링 반응을 이용하여 합성할 수 있다. 상기 반응식 6에서 제시된 대로, 헤크-타입 크로스 커플링은 할로젠화 테트라사이클린 화합물 (예, 9-요오도미노사이클린 (6A)), 반응성 알켄 (6B) 또는 알킨 (6D), 및 적합한 팔라듐 촉매 또는 기타 전이 금속 촉매를 이용하여 수행할 수 있다. 그 후, 얻어진 9-치환된 알케닐 (6C) 또는 9-치환된 알키닐 (6E) 미노사이클린 화합물을 당업계에 공지된 기술을 이용하여 정제할 수 있다.

"알킬"이라는 용어에는 직쇄 알킬기 (예, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등), 분지쇄 알킬기 (이소프로필, tert-부틸, 이소부틸 등), 시클로알킬(지환족)기 (시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸), 알킬치환된 시클로알킬기 및 시클로알킬 치환된 알킬기를 비롯한 포화 지방족기가 포함된다. "알킬"이라는 용어에는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 추가로 포함할 수 있는 알킬기도 포함된다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 그의 골격에 6 이하의 탄소 원자를 가지며 (예를 들어, 직쇄인 경우는  $C_1-C_6$ , 분지쇄인 경우는  $C_3-C_6$ ), 보다 바람직하게는 4 이하의 탄소 원자를 갖는다. 유사하게, 바람직한 시클로알킬은 그의 고리 구조에 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖고, 보다 바람직하게는 고리 구조에 5 또는 6개의 탄소를 갖는다.

더욱이, "알킬"이라는 용어에는 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬" 모두가 포함되고, "치환된 알킬"은 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 갖는 알킬 잔기를 의미한다. 이같은 치환체로는 예를 들어 알케닐, 알키닐, 할

로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술폰네이트, 술폰모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 들 수 있다.

시클로알킬은 예를 들어 상기한 치환체로 더 치환될 수 있다. "알킬아릴" 또는 "아릴알킬" 잔기는 아릴로 치환된 알킬이다 (예, 페닐메틸(벤질)). "알킬"이란 용어에는 천연 아미노산 및 비천연 아미노산의 측쇄들도 포함된다.

"아릴"이라는 용어에는 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 5원 및 6원 단일 고리 방향족기, 예를 들어 벤젠, 페닐, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등이 포함된다. "아릴"이란 용어에는 또한 멀티시클릭 아릴기, 예컨대 트리시클릭, 비스시클릭 (예, 나프탈렌), 벤조사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 메틸렌디옥시페닐, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프트리딘, 인돌, 벤조푸란, 퓨린, 벤조푸란, 데아자푸린 또는 인돌리진이 포함된다. 고리 구조에 헤테로원자를 갖는 상기 아릴기는 또한 "아릴 헤테로사이클", "헤테로사이클", "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"으로 명명될 수 있다. 방향족 고리는 상기한 치환체로, 예를 들어 할로젠, 히드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술폰네이트, 술폰모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 1개 이상의 고리 위치에서 치환될 수 있다. 아릴기는 또한 폴리사이클 (예, 테트라린)을 형성하기 위해 방향족이 아닌 지환족 또는 헤테로시클릭 고리로 융합 또는 브릿징될 수 있다.

"알케닐"이라는 용어에는 하나 이상의 이중 결합을 갖는 것을 제외하고는, 길이와 가능한 치환기에 있어서 상기한 알킬과 유사한 불포화 지방족기가 포함된다.

예를 들어, "알케닐"이란 용어에는 직쇄 알케닐기 (예, 에틸레닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐 등), 분지쇄 알케닐기, 시클로알케닐 (지환족)기 (시클로프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐), 알킬 또는 알케닐 치환된 시클로알케닐기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알케닐기가 포함된다. 알케닐이란 용어에는 또한 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함하는 알케닐기가 포함된다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기는 그의 골격에 6 이하의 탄소 원자를 갖는다 (예, 직쇄인 경우는  $C_2-C_6$ , 분지쇄인 경우는  $C_3-C_6$ ). 마찬가지로, 시클로알케닐기는 그의 고리 구조에 3 내지 8개의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 보다 바람직하게는 고리 구조에 5 또는 6개의 탄소를 갖는다.  $C_2-C_6$ 이란 용어에는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐기가 포함된다.

더욱이, 알케닐이란 용어에는 "비치환 알케닐" 및 "치환 알케닐"이 모두 포함되며, 치환된 알케닐이란 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 갖는 알케닐 잔기를 의미한다. 이같은 치환체로는, 예를 들어 알킬기, 알킬닐기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술폰네이트, 술폰모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 들 수 있다.

"알키닐"이란 용어에는 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 것을 제외하고는, 길이와 가능한 치환기에 있어서 상기한 알킬과 유사한 불포화 지방족기가 포함된다.

예를 들어, "알킬닐"이란 용어에는 직쇄 알킬닐기 (예, 에틸닐, 프로필닐, 부틸닐, 펜틸닐, 헥실닐, 헵틸닐, 옥틸닐, 노닐닐, 데시닐 등), 분지쇄 알킬닐기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알킬닐기가 포함된다. 알킬닐이란 용어에는 또한 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함하는 알킬닐기가 포함된다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐기는 그의 골격에 6 이하의 탄소 원자를 갖는다 (예, 직쇄인 경우는  $C_2-C_6$ , 분지쇄인 경우는  $C_3-C_6$ ).  $C_2-C_6$ 이란 용어에는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐기가 포함된다.

더욱이, 알킬닐이란 용어에는 "비치환 알킬닐" 및 "치환 알킬닐"이 모두 포함되며, 치환 알킬닐이란 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 갖는 알킬닐 잔기를 의미한다. 이같은 치환체로는 예를 들어 알킬기, 알킬닐기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술포히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 들 수 있다.

탄소수가 달리 특정되지 않는 한, 본원에서 사용되는 "저급 알킬"이라는 용어는 그 골격 구조에 1 내지 5의 탄소 원자수를 갖는 상기한 알킬기를 의미한다. "저급 알케닐" 및 "저급 알킬닐"은 예를 들어 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 사슬 길이를 갖는다.

"아실"이란 용어에는 아실기 ( $CH_3CO-$ ) 또는 카르보닐기를 함유하는 화합물 및 잔기가 포함된다. "치환된 아실"이란 용어에는 수소 원자 1개 이상이 예를 들어 알킬기, 알킬닐기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술포히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 대체되는 아실기가 포함된다.

"아실아미노"란 용어에는 아실 잔기가 아미노기에 결합된 잔기가 포함된다. 예를 들어, 이 용어에는 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도기가 포함된다.

"아로일"이란 용어에는 카르보닐기에 결합된 아릴 또는 헤테로방향족 잔기를 갖는 화합물 및 잔기가 포함된다. 아로일기의 예는 페닐카르복시, 나프틸 카르복시 등이다.

"알콕시알킬", "알킬아미노알킬" 및 "티오알콕시알킬"이란 용어에는 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소를 대체하는 산소, 질소 또는 황 (예, 산소, 질소 또는 황 원자)를 더 포함하는 상기한 알킬기가 포함된다.

"알콕시"란 용어에는 산소 원자에 공유 결합된 치환 및 비치환 알킬, 알케닐 및 알킬닐기가 포함된다. 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시 및 펜톡시기가 있다. 치환된 알콕시기의 예에는 할로젠화 알콕시기가 포함된다. 알콕시기는 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술포히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 치환될 수 있다. 할로젠 치환된 알콕시기의 예로는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시, 트리클로로메톡시 등이 있으며, 이에 제한되지 않는다.

"아민" 및 "아미노"란 용어에는 질소 원자가 1개 이상의 탄소 또는 헤테로원자에 공유 결합된 화합물들이 포함된다. "알킬아미노"란 용어에는 1개 이상의 추가의 알킬기에 질소가 결합된 기 및 화합물들이 포함된다. "디아릴아미노"란 용어에는 2개 이상의 추가의 알킬기에 질소 원자가 결합된 기들이 포함된다. "아릴아미노" 및 "디아릴아미노"란 용어에는 각각 1개 또

는 2개 이상의 아릴기에 질소가 결합된 기들이 포함된다. "알킬아릴아미노", "알킬아미노아릴" 또는 "아릴아미노알킬"이란 용어는 1개 이상의 알킬기 및 1개 이상의 아릴기에 결합된 아미노기를 의미한다. "알크아미노알킬"이란 용어는 알킬기에 결합된 질소 원자에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기를 의미한다.

"아미드" 또는 "아미노카르보닐"이란 용어에는 카르보닐기 또는 티오카르보닐기의 탄소에 결합된 질소 원자를 함유하는 화합물 또는 잔기가 포함된다. 이 용어에는 카르보닐기에 결합된 아미노기에 결합된 알킬, 알케닐, 아릴 또는 알키닐기를 포함하는 "알크아미노카르보닐" 또는 "알킬아미노카르보닐"기가 포함된다. 이 용어에는 카르보닐기 또는 티오카르보닐기의 탄소에 결합된 아미노기에 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 포함하는 아릴아미노카르보닐기가 포함된다. "알킬아미노카르보닐", "알케닐아미노카르보닐", "알키닐아미노카르보닐", "아릴아미노카르보닐", "알킬카르보닐아미노", "알케닐카르보닐아미노", "알키닐카르보닐아미노" 및 "아릴카르보닐아미노"란 용어는 "아미드"란 용어에 포함된다. 아미드에는 또한 우레아기 (아미노카르보닐아미노) 및 카르바메이트 (옥시카르보닐아미노)도 포함된다.

"카르보닐" 또는 "카르복시"란 용어에는 산소 원자에 이중 결합으로 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 잔기가 포함된다. 카르보닐을 함유하는 잔기의 예로는 알데히드, 케톤, 카르복실산, 아미드, 에스테르, 무수물 등이 포함된다.

"티오카르보닐" 또는 "티오카르복시"란 용어에는 황 원자에 이중 결합으로 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 잔기가 포함된다.

"에테르"란 용어에는 2개의 상이한 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합된 산소를 함유하는 화합물 또는 잔기가 포함된다. 예를 들어, 이 용어에는 "알콕시알킬"이 포함되고, "알콕시알킬"이란 또 다른 알킬기에 공유 결합된 산소 원자에 공유 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기를 의미한다.

"에스테르"란 용어에는 카르보닐기의 탄소에 결합된 산소 원자에 결합된 탄소 또는 헤테로원자를 함유하는 화합물 또는 잔기가 포함된다. "에스테르"란 용어에는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐 등과 같은 알콕시카르복시기 포함된다. 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 상기한 바와 같다.

"티오에테르"란 용어에는 2개의 상이한 탄소 또는 헤테로원자에 결합된 황 원자를 함유하는 화합물 및 잔기가 포함된다. 티오에테르의 예로는 알크티오알킬, 알크티오알케닐 및 알크티오알키닐이 있으며, 이에 제한되지 않는다. "알크티오알킬"이란 용어에는 알킬기에 결합된 황 원자에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기를 갖는 화합물이 포함된다. 유사하게, "알크티오알케닐" 및 "알크티오알키닐"이란 용어에는 알킬, 알케닐 또는 알키닐기가 알키닐기에 공유 결합된 황 원자에 결합된 화합물 또는 잔기를 의미한다.

"히드록시" 또는 "히드록실"이란 용어에는 -OH 또는 -O<sup>-</sup>를 갖는 기들이 포함된다.

"할로젠"이란 용어에는 불소, 브롬, 염소, 요오드 등이 포함된다. "과할로젠화"란 용어는 일반적으로 모든 수소가 할로젠 원자에 의해 대체된 잔기를 의미한다.

"폴리시클릴" 또는 "폴리시클릭기"란 용어는 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리 (예, 이들 고리는 "융합 고리"임)에 공유되어 있는 2개 이상의 시클릭 고리 (예, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및(또는) 헤테로시클릴)를 의미한다. 인접하지 않은 원자들을 통해 결합된 고리는 "브릿징" 고리라고 칭한다. 폴리사이클의 각각의 고리는 상기한 치환체들, 예를 들어 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술포네이트, 술포아미도, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 치환될 수 있다.

"헤테로원자"란 용어에는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 구성 원자가 포함된다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소, 황 및 인이다.

"프로드럭 잔기"라는 용어는 생체내에서 신진대사되어 생체내에서 이롭게 에스테르화된 상태로 남을 수 있는 히드록실기 및 잔기로 전환될 수 있는 잔기를 포함한다. 바람직하게는, 프로드럭 잔기는 생체내에서 신진대사되어 에스테라제 또는 기

타 메카니즘에 의해 히드록실기 또는 기타 유리한 기로 전환된다. 프로드럭의 예 및 그의 용도가 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어 문헌[Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J Pharm. Sci. 66 : 1-19] 참조). 프로드럭은 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 동일계에서 제조할 수 있거나, 유리산 형태의 정제된 화합물 또는 히드록실을 적합한 에스테르화제와 개별적으로 반응시켜 제조할 수 있다. 히드록실기는 예를 들어 카르복실산으로 처리하여 에스테르로 전환시킬 수 있다. 프로드럭 잔기의 예로는 치환 및 비치환된 분지 또는 비분지 저급 알킬 에스테르 잔기 (예, 프로피온산 에스테르), 저급 알케닐 에스테르, 디저급 알킬아미노 저급 알킬 에스테르 (예, 디메틸아미노에틸 에스테르), 아실아미노 저급 알킬 에스테르 (예, 아세틸옥시메틸 에스테르), 아실옥시 저급 알킬 에스테르 (예, 피발로일옥시메틸 에스테르), 아릴 에스테르 (페닐 에스테르), 아릴 저급 알킬 에스테르 (예, 벤질 에스테르), (예, 메틸, 할로 또는 메톡시 치환체로) 치환된 아릴 및 아릴 저급 알킬 에스테르, 아마이드, 저급 알킬 아마이드, 디저급 알킬 아마이드 및 히드록시 아마이드를 들 수 있다. 바람직한 프로드럭 잔기는 프로피온산 에스테르 및 아실 에스테르이다.

주목할 점은, 본 발명의 일부 미노사이클린 화합물의 구조는 비대칭 탄소 원자를 포함한다는 것이다. 따라서, 달리 언급되지 않는 한, 이같은 비대칭성에 기인하는 이성질체 (예, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 모두)는 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해해야 한다. 이들 이성질체는 전통적인 분리법 및 입체 화학 조절 합성법에 의해 실질적으로 순수한 형태로 얻어질 수 있다. 또한, 본 출원에서 논의된 구조 및 기타 화합물과 잔기에도 그의 모든 토오토머가 포함된다.

본 발명은 또한 대상자에게 본 발명의 미노사이클린 화합물 (예, 화학식 I의 화합물 또는 표 1에 제시된 화합물)을 테트라사이클린 반응성 상태가 치료되는 유효량으로 투여함으로써 대상자의 테트라사이클린 반응성 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

"테트라사이클린 화합물 반응성 상태"라는 용어에는 본 발명의 미노사이클린 화합물의 투여에 의해 치료, 예방, 또는 다른 식으로 호전될 수 있는 상태가 포함된다. 테트라사이클린 반응성 상태에는 세균 감염 (다른 테트라사이클린 화합물에 대해 내성이 있는 것들 포함), 암, 당뇨병 및 테트라사이클린 화합물이 활성인 것으로 밝혀진 기타 상태가 포함된다 (예를 들어, 미국 특허 제5,789,395호; 제5,834,450호; 및 제5,532,227호 참조). 본 발명의 화합물은 설사, 비노기관 감염, 피부 및 피부 구조의 감염, 귀, 코 및 목 감염, 상처 감염, 유방암 등과 같은 포유류 및 수의학적 주요 질병을 예방하거나 억제하는 데 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 테트라사이클린 화합물을 사용하여 종양을 치료하는 방법도 포함된다 (문헌[van der Bozert et al., Cancer Res., 48 : 6686-6690 (1988)] 참조). 특정 테트라사이클린 반응성 상태를 위해서는 항균 활성이 거의 없거나 전혀 없는 본 발명의 미노사이클린 화합물이 바람직할 것이다.

세균 감염은 광범위한 그람양성균 및 그람음성균에 의해 야기될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다른 테트라사이클린 화합물에 내성이 있는 유기체에 대한 항생제로서 유용하다. 본 발명의 테트라사이클린 화합물의 항생 활성은 실시예 2에서 논의된 방법을 사용하거나, 문헌 [Waitz, J. A., National Commission for Clinical Laboratory Standards, Document M7-A2, vol. 10, no. 8, pp. 13-20, 2nd edition, Villanova, PA (1990)]에 기재된 시험관내 표준 브로크 희석법을 사용하여 결정될 수 있다.

미노사이클린 화합물은 또한 전통적으로 테트라사이클린 화합물로 치료되는 감염, 예를 들어 리케치아; 다수의 그람양성균 및 그람음성균; 및 성병성립프욕아중, 봉입체성 결막염, 앵무병을 일으키는 작용 요인을 치료하는 데 사용될 수 있다. 테트라사이클린 화합물은 예를 들어 폐렴구균(*K. pneumoniae*), 살모넬라(*Salmonella*), 이. 히라에(*E. hirae*), 에이. 바우마니(*A. baumannii*), 비. 카타르할리스(*B. catarrhalis*), 에이치. 인플루엔자(*H. influenzae*), 녹농균(*P. aeruginosa*), 이. 파에시움(*E. faecium*), 이. 콜리(*E. coli*), 에스. 아우레우스(*S. aureus*) 또는 이. 파에칼리스(*E. faecalis*)의 감염을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 미노사이클린 화합물은 테트라사이클린 항생 화합물에 내성이 있는 세균 감염을 치료하는 데 사용된다. 본 발명의 미노사이클린 화합물은 제약학상 허용가능한 담체와 함께 투여될 수 있다.

화합물의 "유효량"이란 용어는 테트라사이클린 화합물 반응성 상태를 치료하거나 예방하는 데 필요하거나 충분한 양이다. 유효량은 대상자의 크기 및 체중, 병의 종류 또는 특정 미노사이클린 화합물과 같은 인자에 좌우되어 변할 수 있다. 예를 들어, 특정 미노사이클린 화합물의 선택이 "유효량"을 어느 정도로 해야할 지에 영향을 미칠 수 있다. 당업계의 통상의 기술을 가진 사람이라면 상기 인자들을 검토하여 불필요한 실험 없이 미노사이클린 화합물의 유효량을 결정할 수 있다.

본 발명은 또한 미생물 감염 및 관련 질병의 치료 방법에 관한 것이다. 이 방법은 대상자에게 1종 이상의 미노사이클린 화합물 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 대상자는 또한 식물, 또는 유리하게는 동물 (예, 포유류, 예, 인간)일 수 있다.

본 발명의 치료 방법에 있어서, 본 발명의 1종 이상의 미노사이클린 화합물을 대상자에게 단독으로 투여하거나, 또는 보다 통상적으로는 본 발명의 화합물을 통상의 부형제, 즉 활성 화합물과 유해한 반응을 하지 않으며 수용자에게 유해하지 않은 비경구, 경구 또는 다른 원하는 투여에 적합한 제약학적 허용가능한 유기 또는 무기 담체 물질과 혼합하여 제약 조성물의 일부로 투여할 수도 있다.

본 발명은 또한 치료 유효량의 미노사이클린 화합물 및 임의로 제약학적 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

"제약학적 허용가능한 담체"란 용어에는 미노사이클린 화합물의 의도하는 작용, 예를 들어 테트라사이클린 반응성 상태를 치료 또는 예방하는 작용을 하도록, 미노사이클린 화합물(들)과 동시 투여될 수 있는 물질이 포함된다. 적합한 제약학적 허용가능한 담체로는 물, 염 용액, 알콜, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 규산, 점성 과라판, 퍼퓸 오일(perfume oil), 지방산 모노글리세라이드 및 디글리세라이드, 페트로에트랄(petroethral) 지방산 에스테르, 히드록시메틸-셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 제약 제제는 멸균시킬 수 있고, 필요하다면 본 발명의 활성 화합물과 유해한 반응을 하지 않는 보조제, 예를 들면 윤활제, 방부제, 안정화제, 습윤화제, 유화제, 삼투압에 영향을 주는 염, 완충제, 착색제, 향미제 및(또는) 방향족 물질 등과 혼합할 수 있다.

염기성인 본 발명의 미노사이클린 화합물은 다양한 무기산 및 유기산과 여러 염을 형성할 수 있다. 염기성인 본 발명의 미노사이클린 화합물의 제약학적 허용가능한 산부가염을 제조하는 데 사용할 수 있는 산은 무독성 산부가염, 즉 제약학적 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 팔모에이트 [즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)]염을 형성하는 산이다. 이러한 염은 대상자, 예를 들어 포유류에게 투여하기에 제약학적 허용가능한 것이어야 하지만, 종종 먼저 반응 혼합물로부터 본 발명의 미노사이클린 화합물을 제약학적 허용되지 않는 염으로서 분리한 후, 이를 알칼리성 시약으로 처리하여 유리 염기 화합물로 간단히 전환시키고, 후속적으로 유리 염기 화합물을 제약학적 허용가능한 산부가염으로 전환시키는 것이 바람직하다. 본 발명의 염기 화합물의 산부가염은 상기 염기 화합물을 수성 용매 매질 또는 적합한 유기 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중에서 실질적으로 등량의 소정 광물산 또는 유기산으로 처리함으로써 쉽게 제조된다. 용매를 조심스럽게 증발시켜 원하는 고체 염을 쉽게 얻는다.

상기 실험 부분에서 구체적으로 기재되지 않은 본 발명의 기타 미노사이클린 화합물의 제법은 당업계의 숙련자에게 명백한 상기한 반응들을 조합하여 수행할 수 있다.

산성인 본 발명의 미노사이클린 화합물은 여러 염기염을 형성할 수 있다. 산성인 본 발명의 미노사이클린 화합물의 제약학적 허용가능한 염기염을 제조하는 데 시약으로서 사용될 수 있는 화학적 염기는 상기 화합물과 무독성 염기염을 형성하는 염기이다. 이러한 무독성 염기염에는 알칼리 금속 양이온(예, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예, 칼슘 및 마그네슘)과 같은 제약학적 허용가능한 양이온, 암모늄 또는 수용성 아민 부가 염, 예컨대 N-메틸글루카민-(메글루민), 및 저급 알칸올암모늄으로부터 유도된 염, 및 제약학적 허용가능한 유기 아민의 다른 염기염이 포함되며, 이에 제한되지 않는다. 산성인 본 발명의 미노사이클린 화합물의 제약학적 허용가능한 염기 부가염은 통상적인 방법에 의해 제약학적 허용가능한 양이온과 형성될 수 있다. 그러므로, 이들 염은 본 발명의 미노사이클린 화합물을 원하는 제약학적 허용가능한 양이온의 수용액으로 처리하고, 생성된 용액을 바람직하게는 감압하에 증발 건조시킴으로써 쉽게 제조할 수 있다. 별법으로, 본 발명의 미노사이클린 화합물의 저급 알킬 알콜 용액을 원하는 금속의 알콕사이드 및 용액과 혼합하고, 후속적으로 증발 건조시킬 수 있다.

상기 실험 부분에 구체적으로 기재되지 않은 본 발명의 다른 미노사이클린 화합물의 제조는 당업계 숙련자들에게 명백한 상기 기재된 반응의 조합을 이용하여 달성될 수 있다.

본 발명의 미노사이클린 화합물 및 그의 제약학적 허용가능한 염은 경구, 비경구 또는 국소 경로를 통해 투여될 수 있다. 일반적으로, 이들 화합물은 치료받을 대상자의 체중 및 상태, 및 선택된 특정 투여 경로에 따라 유효 투여량으로 투여되는 것이 가장 바람직하다. 치료받을 대상자의 중 및 상기 의약에 대한 개별 반응 뿐만 아니라 선택된 제약 제형의 유형 및 이러한 투여가 행해지는 기간 및 간격에 따라 변할 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 단독으로 또는 대상자, 예를 들어 포유류의 테트라사이클린 반응성 상태 치료용으로 공지된 다른 조성물과 조합하여 투여될 수 있다. 바람직한 포유류에는 애완동물 (예, 고양이, 개, 흰담비 등), 가축 (소, 양, 돼지, 말, 염소 등), 실험용 동물 (랫트, 마우스, 원숭이 등) 및 영장류 (침팬지, 인간, 고릴라)가 포함된다. 공지된 조성물"과(와) 조합하여"란 용어는 본 발명의 조성물과 공지된 조성물을 동시에 투여하는 것, 본 발명의 조성물을 먼저 투여한 후에 공지된 조성물을 투여하는 것, 및 공지된 조성물을 먼저 투여한 후에 본 발명의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 테트라사이클린 반응성 상태 치료용으로 당업계에 공지된 임의의 치료학적 조성물이 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다.

본 발명의 미노사이클린 화합물은 단독으로 또는 제약학상 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하여 상기 언급된 임의의 경로에 의해 투여될 수 있으며, 단일 투여 또는 다중 투여로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 신규 치료제는 여러가지 상이한 투여형으로 유리하게 투여될 수 있다. 즉, 본 발명의 신규 치료제는 정제, 캡슐제, 로젠지제, 트로키제, 경질 캔디제, 분말제, 스프레이제, 크림제, 고약, 좌약, 젤리제, 젤제, 페이스트제, 로션제, 연고제, 수현탁액제, 주사용 액제, 엘릭서제, 시럽제 등의 형태로 다양한 제약학상 허용가능한 불활성 담체와 조합될 수 있다. 이러한 담체에는 고상 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질 및 다양한 무독성 유기 용매 등이 포함된다. 또한, 경구용 제약 조성물은 적합하게는 감미제 및(또는) 향미제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 치료학적으로 유효한 본 발명의 화합물은 약 5.0 내지 약 70 중량% 범위의 농도 수준으로 상기 투여형에 존재할 수 있다.

경구 투여의 경우, 미세결정질 셀룰로오스, 시트르산나트륨, 탄산칼슘, 인산이칼슘 및 글리신과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제를 전분 (바람직하게는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 타피오카 전분), 알긴산 및 특정 규산염 착물과 같은 다양한 붕해제, 및 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 과립 결합제와 함께 사용할 수 있다. 또한, 스테아르산마그네슘, 나트륨 라우릴 술페이트 및 탈크와 같은 윤활제는 종종 타정에 매우 유용하다. 유사한 유형의 고정 조성물이 또한 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있으며, 이와 관련해서 바람직한 물질에는 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 수성 현탁액제 및(또는) 엘릭서제가 경구 투여에 바람직한 경우, 활성 성분은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 및 필요하다면 유화제 및(또는) 침강방지제, 및 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 조합물과 같은 희석제와 조합할 수 있다.

비경구 투여(복강내, 피하, 정맥내, 피내 또는 근육내 주사를 포함함)의 경우, 참기름, 땅콩유 또는 수성 프로필렌 글리콜 중의 본 발명의 치료 화합물의 용액이 사용될 수 있다. 수용액은 필요하다면 적합하게 완충되어야 하며(바람직하게는 pH 8 초과), 액상 희석제는 먼저 등장성이 되어야 한다. 이들 수용액은 정맥내 주사에 적합하다. 오일상 용액은 관절내, 근육내 및 피하 주사에 적합하다. 이들 모든 용액을 멸균 조건하에서 제조하는 것은 당업계의 숙련자들에게 잘 알려져 있는 표준 제약 기술에 의해 쉽게 달성된다. 비경구 투여의 경우, 적합한 제제의 예로는 액제, 바람직하게는 오일상 액제 또는 수용액제 뿐만 아니라 좌제를 비롯하여 현탁액제, 에멀전제 또는 이식제가 포함된다. 치료 화합물은 주사용으로 흔히 사용되는 멸균 생리식염수 또는 5% 염수 텍스트로스 용액과 같은 유체 담체 중에 분산된 것과 같이 멸균 형태로 다중 또는 단일 투여 포맷으로 제제화될 수 있다.

또한, 피부의 염증 상태를 치료하는 경우 본 발명의 화합물을 국소적으로 투여할 수도 있다. 국소 투여 방법의 예로는 경피, 구강 또는 설하 투여가 포함된다. 국소 투여의 경우, 치료 화합물은 겔, 연고, 로션 또는 크림과 같이 약리학적 불활성 국소용 담체에 혼합하는 것이 적합할 수 있다. 이러한 국소용 담체에는 물, 글리세롤, 알콜, 프로필렌 글리콜, 지방 알콜, 트리글리세라이드, 지방산 에스테르 또는 미네랄 오일이 포함된다. 다른 가능한 국소용 담체에는 액상 바셀린, 이소프로필팔미테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 95% 에탄올, 물 중 5% 폴리옥시에틸렌 모노라우리에이트, 물 중 5% 나트륨 라우릴 술페이트 등이 포함된다. 추가로, 산화방지제, 보습제, 점도 안정화제 등과 같은 물질도 필요하다면 첨가할 수 있다.

장내 투여의 경우에는, 탈크 및(또는) 탄수화물 담체 결합제 등을 갖는 정제, 당의정 또는 캡슐이 특히 적합하고, 담체는 바람직하게는 락토스 및(또는) 옥수수 전분 및(또는) 감자 전분이다. 가당 비히클을 사용하는 시럽, 엘릭서제 등을 사용할 수 있다. 활성 성분이 차동적 분해 코팅, 예를 들면 미세캡슐화, 다중 코팅 등에 의해 보호되는 것과 같이 서방형 조성물로 제제화할 수 있다.

인간을 치료하는 것 이외에도, 본 발명의 치료방법은 또한 중요한 수의학적 적용, 예를 들면 소, 양, 염소, 젓소, 돼지 등과 같은 가축; 닭, 오리, 거위, 칠면조 등과 같은 가금; 말; 및 개 및 고양이와 같은 애완동물 치료를 위해 적용된다. 또한, 본 발명의 화합물은 식물과 같은 동물이 아닌 대상자를 치료하는 데 사용될 수도 있다.

주어진 치료법에 사용되는 활성 화합물의 실제 바람직한 양은 이용되는 특정 화합물, 제제화된 특정 조성물, 적용 방식, 특정 투여 부위 등에 따라 달라질 것이라는 것을 이해할 것이다. 주어진 투여 프로토콜에 대한 최적 투여량은 상기 지침에 대해서 수행한 통상의 투여량 결정 시험을 이용하여 당업계 숙련자들이 쉽게 확인할 수 있다.

일반적으로, 치료를 위한 본 발명의 화합물은 선행 미노사이클린 치료법에서 사용된 투여량으로 대상자에게 투여할 수 있다. 예를 들면, 의사들의 처방 지침서(Physicians' Desk Reference)를 참조한다. 예를 들면, 1종 이상의 본 발명의 화합물의 적합한 유효 투여량은 0.01 내지 100 mg/kg(수용자 체중)/일의 범위, 바람직하게는 0.1 내지 50 mg/kg(수용자 체중)/일의 범위, 더 바람직하게는 1 내지 20 mg/kg(수용자 체중)/일의 범위일 것이다. 목적하는 투여량은 적합하게는 1일 1회 투여하거나, 또는 수회 분할 투여, 예를 들면 2 내지 5회 분할 투여로 하루에 적당한 간격으로, 또는 다른 적당한 스케줄로 투여한다.

또한, 일반적으로 보통의 사용 환경 하에서 그들의 효능을 보장하기 위해서는 미노사이클린 투여와 관련하여 통상적으로 알려진 주의사항을 유의하여야 할 것이라는 것을 이해할 것이다. 특히, 인간 및 동물의 생체내 치료에 사용하는 경우, 담당 의사는 통상적으로 알려진 부작용 및 독성 효과를 피하기 위해 모든 분별있는 주의를 하여야 한다. 따라서, 위장 곤란증 및 염증, 신독성, 과민 반응, 혈중 변화, 및 알루미늄, 칼슘 및 마그네슘 이온 흡수장애와 같은 통상적으로 인식되는 유해 반응들을 통상적인 방식으로 마땅히 고려해야 한다.

일 실시양태에서, 본 발명의 미노사이클린 화합물에는 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 출원 제09/823,884호에 기재된 것들이 포함되지 않는다.

또한, 본 발명은 의약 제조를 위한 화학식 I 또는 II의 미노사이클린 화합물의 용도에 관한 것이다. 의약은 제약학상 허용가능한 담체를 포함할 수 있으며, 미노사이클린 화합물은 유효량, 예를 들어 테트라사이클린 반응성 상태를 치료하기에 유효한 양이다.

## 실시예

본 발명의 화합물들은 당업계의 숙련자들의 기술 내에서 하기 방법들을 변형하여 하기 기재된 대로 제조할 수 있다.

### 실시예 1: 본 발명의 미노사이클린 화합물의 제조

#### 9-요오도미노사이클린의 제조

97% 메탄술폰산 200 ml에 미노사이클린-비스-히드로클로라이드 염 [30 g; 56.56 mM]을 주변 온도에서 천천히 여러회로 나누어 가하였다. 그 후, N-요오도숙신이미드 [38 g; 169.7 mM]를 3 시간에 걸쳐 동량으로 6회로 나누어 첨가하면서 진한 황갈색 용액을 주변 온도에서 교반하였다. 분석용 LC로 반응을 모니터하여 출발 물질이 사라졌음을 확인하였다.

나트륨 티오술페이트 [17.88 g; 1134.1 mM]를 함유하는 빠르게 교반되는 빙냉수 2L로 반응을 천천히 켜었다. 이 켄치를 주변 온도에서 대략 30분 동안 교반시켰다. 그 후, 수성층을 에틸 아세테이트 200 ml로 6회 추출한 후, 수성층을 n-부탄올 300 ml를 함유하는 탄산수소 나트륨 [259.8 g; 3.08M]에 부었다. 상들을 분리하고, 수성층을 n-부탄올 250 ml로 4회 추출하였다. 유기 분획물들은 수집하여 물 250 ml로 3회, 포화 염수 250 ml로 1회 세척하였다. 얻어진 유기상을 감압하에서 건조 감소시켰다. 잔류물을 메탄올 (약 600 ml)에 현탁시키고, 용액이 될 때까지 이 혼합물에 무수 HCl 기체를 버블링시켰다. 이 용액을 감압하에 건조 감소시켰다. 여액을 감압하에 건조 감소시켰다. 얻어진 물질을 메틸 t-부틸 에테르 300 ml로 처리하고, 여과에 의해 분리하였다. 이 물질을 메탄올 300 ml 중에 재용해시키고, 우드 카본 0.5 g으로 처리하고, 여과하고, 여액은 감압하에 건조 감소시켰다. 이 물질을 다시 메틸 t-부틸 에테르하에서 분쇄하고, 흡인 여과에 의해 분리하고, 추가의 에테르로, 마지막으로 헥산으로 세척하였다. 물질을 진공 건조하여 밝은 황갈색 분말 22.6 g을 얻었다.

#### 9-알키닐 미노사이클린 화합물의 제조를 위한 일반 방법

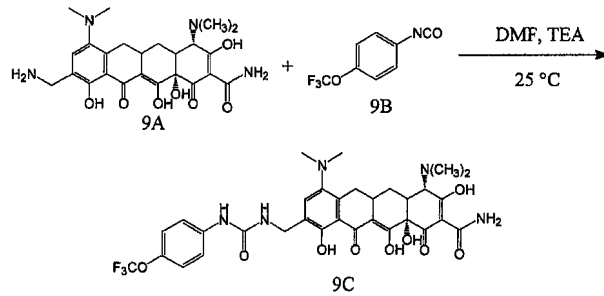
9-요오도 미노사이클린 1 mmol, 테트라키스 트리페닐포스피네이트 팔라데이트 50 mg, 팔라듐 아세테이트 12 mg, 구리(I) 요오다이드 32 mg을 10 ml 아세토니트릴 중에 용해/현탁시켰다. 트리에틸아민 2 내지 5 ml 및 알키닐 유도체 3 내지 5 mmol을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도 내지 70 °C에서 격렬하게 교반시켰다. 반응 시간은 2 내지 24 시간이었다. 반응이 완료되면, 진한 현탁액을 셀라이트 층으로 여과하고 농축하였다. 조생성물을 정제 HPLC에 의해 정제하였다. 수집된 분획물을 농축하고, 약 1 ml의 메탄올에 녹였다. 약 3 ml HCl 포화 메탄올을 첨가하고, 생성물을 에테르로 침전시켰다.

#### 9-아릴 미노사이클린 화합물의 제조를 위한 일반 방법

9-요오도미노사이클린 0.15 mmol, PdOAc (3.2 mg), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 229  $\mu$ l 및 페닐 보론산 2 당량을 메탄올 10 ml 중에 용해/현탁시켰다. 반응 플라스크를 아르곤으로 퍼징하고, 반응을 최소 4 시간 동안 또는 HPLC 모니터링에 의해 출발 물질이 소비되었고(거나) 생성물이 생성되었음이 나타날 때까지 계속 진행하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 디비닐 벤젠 칼럼에서 정제 HPLC에 의해 정제하였다.

화합물 OU (9-(4-트리플루오로메톡시페닐우레이도)-메틸 미노사이클린)

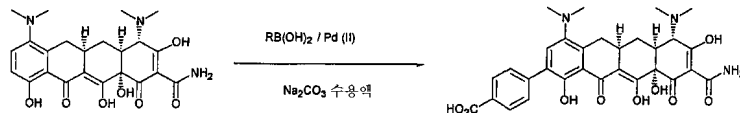
반응식 7



디메틸포름아미드 3 ml에 25 °C에서 9-메틸 아미노미노사이클린 트리히드로클로라이드 150 mg (0.25 mmol) 및 트리ethyl아민 67 ml (0.50 mmol)을 첨가하였다. 교반하면서 4-트리플루오로메톡시페닐이소시아네이트 75 ml (0.50 mmol)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 분석용 HPLC (4.6×50 mm 역상 루나(Luna) C18 칼럼, 5분 선형 구배 1-100% B 완충액, A 완충액은 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물이고, B 완충액은 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세트ونی트릴임)에 의해 모니터링 하였다. 완료 시, 반응을 물 1 ml로 켄칭시키고, pH를 진한 HCl로 약 2.0으로 조정하였다. 용액을 여과하고, 화합물을 정제 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 OU의 수율은 64 mg (37% 수율)이었다. 화합물 OU의 순도는 LCMS에 의해 측정시 95%였다 (M+ 1=690).

화합물 LA (9-(4'카르복시 페닐)미노사이클린)

반응식 8



깨끗하고 건조한 반응기에 시약 등급의 메탄올 10 ml와 함께 9-요오도미노사이클린 [500 mg; 0.762 mmol]비스 HCl염, 팔라듐(II) 아세테이트 [17.2 mg, 0.076 mmol]를 넣었다. 이 용액을 교반시키면서 약 5분 동안 아르곤 기체 스트림으로 즉시 퍼징시켰다. 반응기를 환류시키고, 여기에 스린지를 통해 2M 탄산칼륨 용액 [1.91 ml; 3.81 mmol], 이어서 DMF 시약 5 ml 중의 p-카르복시페닐 보론산 [238.3 mg; 1.53 mmol] 용액을 순차적으로 첨가하였다. 이 두 용액을 약 5분 동안 아르곤 기체로 미리 탈기시켰다. 반응을 45분 동안 가열하고, 역상 HPLC에 의해 진행 정도를 모니터링 하였다. 규조토 패드를 통해 반응을 흡인 여과하고, DMF로 패드를 세척하였다. 여액을 진공하에 감소시켜 오일을 얻고, 잔류물을 t-부틸메틸 에테르로 처리하였다. 조물질을 1.0% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물과 메탄올/아세트ونی트릴의 구배를 이용하여 DVB에서 역상 HPLC를 통해 정제하였다. 질량 스펙트럼에 의해 생성물을 확인하였다: 실측치 M+ 1 578.58; 구조는 1H NMR로 확인하였다.

실시예 2: 시험관내 최소 억제 농도 (MIC) 분석

하기 분석을 이용하여 일반적인 세균에 대한 미노사이클린 화합물의 효능을 측정하였다. 각각의 화합물 2 mg을 DMSO 100  $\mu$ l에 용해시켰다. 그 다음, 용액을 양이온 조정된 뮐러 힌톤 브로쓰 (Mueller Hinton broth (CAMHB))에 첨가하여, 최종 화합물의 농도가 200  $\mu$ g/ml이 되었다. 미노사이클린 화합물 용액을 50  $\mu$ l 부피로 희석하였고, 시험 화합물의 농도는 0.098  $\mu$ g/ml이었다. 시험 균주의 새로운 대수기(log phase)의 브로쓰 배양물로부터 광학 밀도 (OD)를 측정하였다. 최종 세포 밀도가 1 x 10<sup>6</sup> CFU/ml이 되도록 희석하였다. OD=1인 경우, 상이한 종들의 세포 밀도는 대략 다음과 같다:

이. 콜리(*E. coli*), 1×10<sup>9</sup> CFU/ml

에스. 아우레우스(*S. aureus*)  $5 \times 10^8$  CFU/ml

엔테로코커스 종(*Enterococcus sp.*)  $2.5 \times 10^9$  CFU/ml

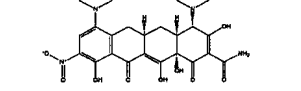
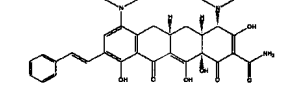
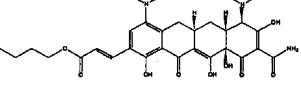
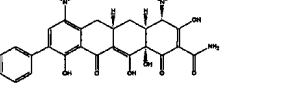
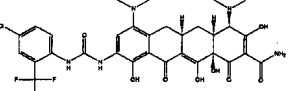
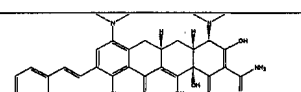
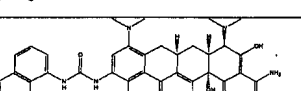
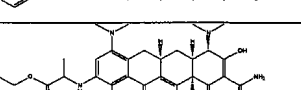
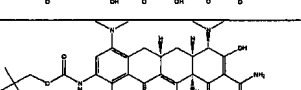
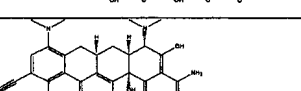
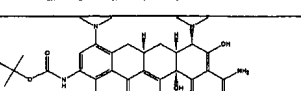
세포 현탁액 50  $\mu$ l를 마이크로티터 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 최종 세포 밀도는 대략  $5 \times 10^5$  CFU/ml이었다. 이들 플레이트를 35°C의 주변 공기 인큐베이터에서 대략 18시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 마이크로플레이트 판독기를 이용하여 판독하고, 필요시 외관상 검사하였다. MIC는 성장을 억제하는 미노사이클린 화합물의 최저 농도로서 정의된다. 본 발명의 화합물들은 성장을 양호하게 억제시킴을 나타낸다.

표 1에, 특정 세균의 양호한 성장 억제제인 화합물은 \*로 표시하고, 특정 세균의 매우 양호한 억제제인 화합물은 \*\*로 표시하며, 특정 세균의 특히 양호한 억제제인 화합물은 \*\*\*로 표시하였다.

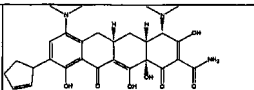
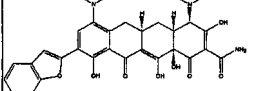
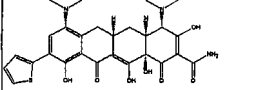
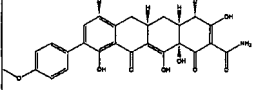
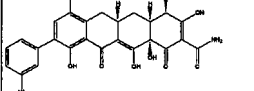
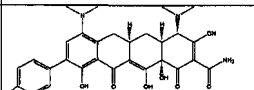
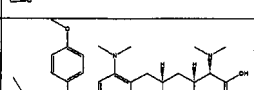
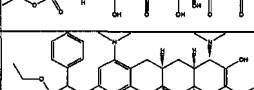
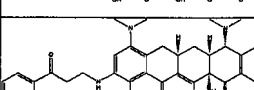
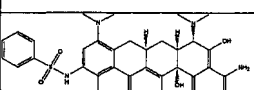
### **균등물**

당업계 숙련자는 단지 관례적인 실험만을 이용해서도 본원 명세서에 기재된 특정 과정에 대한 많은 균등물을 인지 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 여겨지며, 하기 특허청구범위에 포함된다. 본원 전체에 걸쳐서 인용된 모든 참고문헌, 특허 및 특허 출원의 내용은 본원 명세서에 참고로 포함된다. 이들 특허, 출원 및 다른 문헌의 적절한 성분, 공정 및 방법이 본 발명 및 그의 실시양태로 선택될 수 있다.

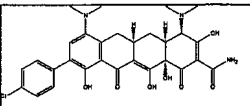
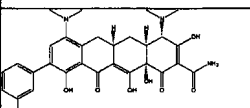
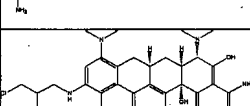
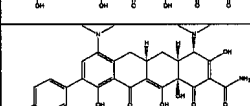
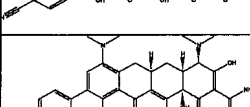
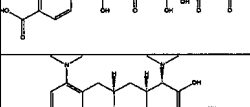
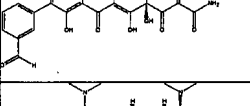
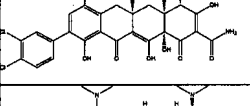
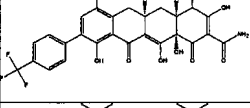
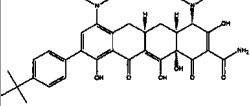
[표 1a]

ID	구조	에스. 아우레우스	이. 히라에	이. 콜리
KA		++	++	+
KB		+++	+++	++
KC		++	++	+
KD		++	++	+
KE		++	+++	+
KF		+++	+++	+
KH		++	++	++
KI		++	++	+
KJ		++	++	+
KK		++	++	++
KL		++	++	+

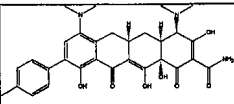
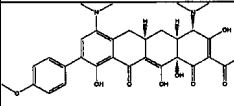
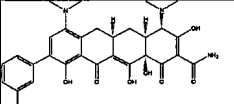
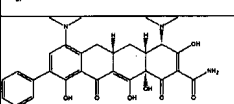

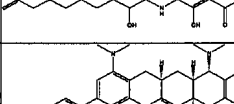
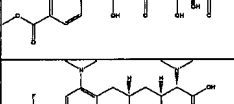
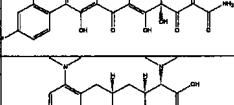
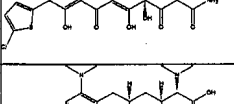
[표 1b]

KM		+	+	+
KN		++	++	++
KO		+	+	+
KP		+	+	+
KQ		+	+	+
KR		+	+	+
KS		+	+	+
KT		+	+	+
KU		+	+	++
KV		+	+	+

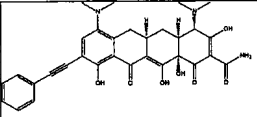
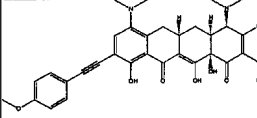
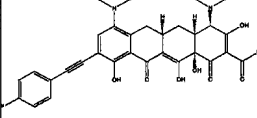
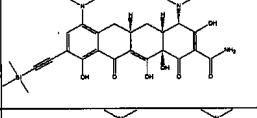
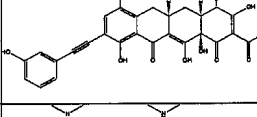
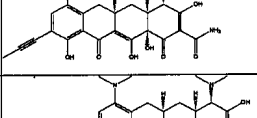
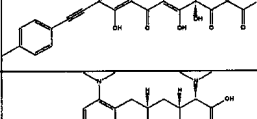
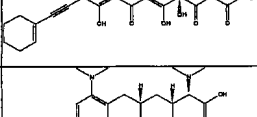
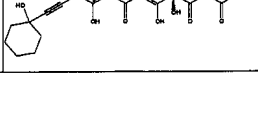
[표 1c]

KW		**	**	*
KX		**	**	*
KY		*	*	*
KZ		**	**	*
LA		**	**	*
LB		**	**	*
LC		**	**	*
LD		**	**	*
LE		**	**	*
LF		*	*	*

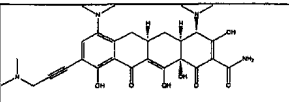
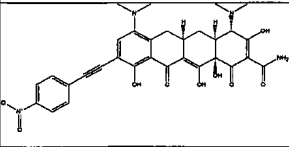
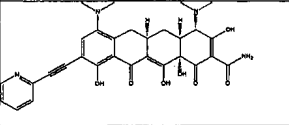
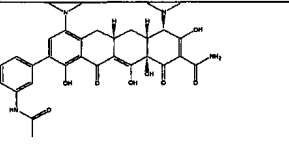
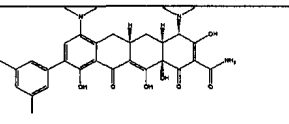
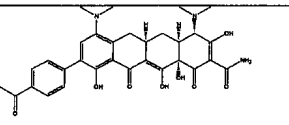
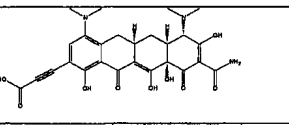
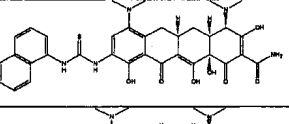
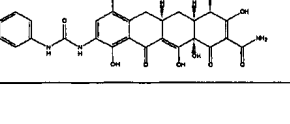
[표 1d]

LG		***	***	*
LH		***	***	*
LI		***	***	*
LJ		***	***	*
LK		***	*	*
LM		***	***	*
LN		***	***	*
LO		***	***	*
LP		***	***	***

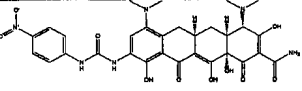
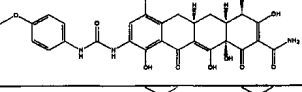
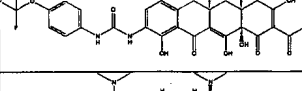
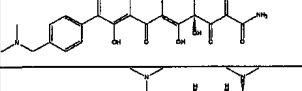
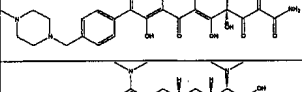
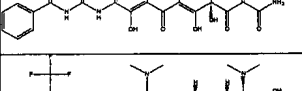
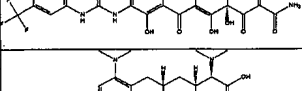
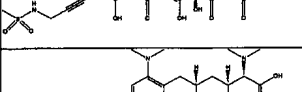
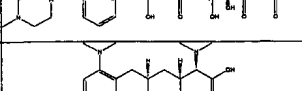
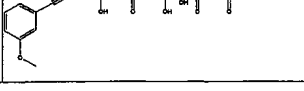
[표 1e]

LQ		*	*	*
LR		**	**	**
LS		**	**	**
LT		**	**	**
LU		**	**	*
LV		*	*	*
LW		**	**	**
LX		**	**	*
LY		*	*	*

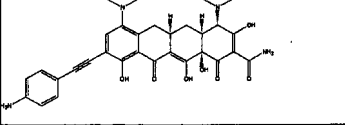
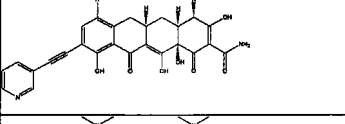
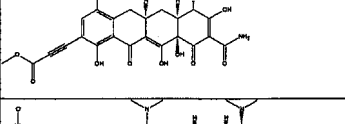
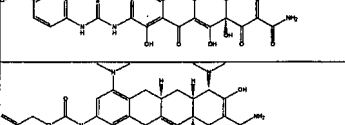
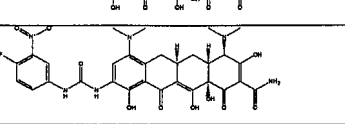
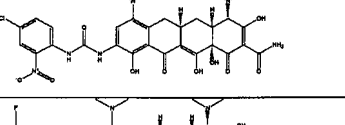
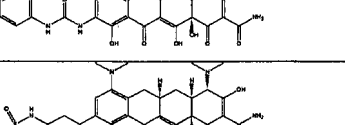
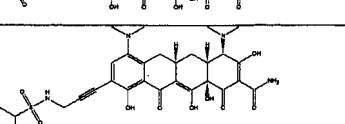


[표 1f]

LZ		*	*	*
MA		**	**	*
MB		*	*	*
MC		*	*	*
MD		**	**	**
ME		*	**	*
MF		*	*	*
MG		**	**	*
MH		**	**	**

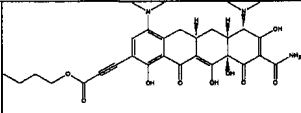
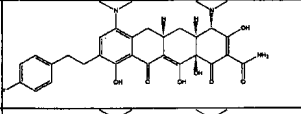
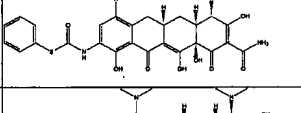
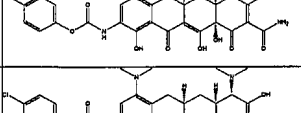
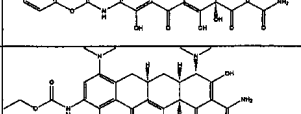
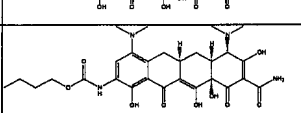
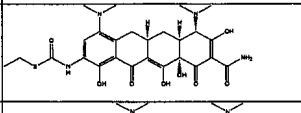
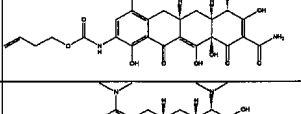
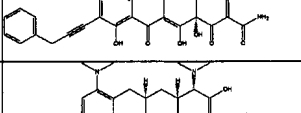
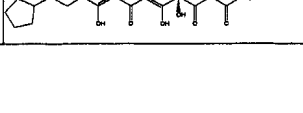

[표 1g]

MI		**	**	*
MK		*	**	**
ML		**	**	**
MM		**	*	**
MN		*	*	*
MO		**	**	*
MP		**	**	**
MQ		*	*	*
MR		*	**	*
MS		***	***	**

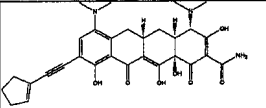
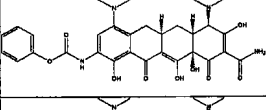
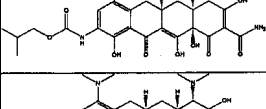
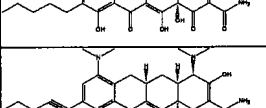
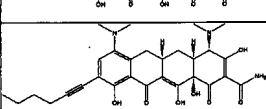
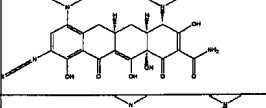
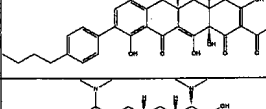
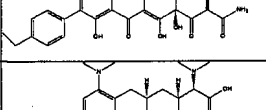
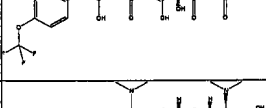
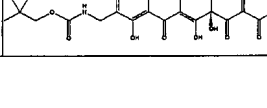

[표 1h]

MT		*	*	*
MU		**	**	*
MV		**	**	*
MW		**	**	*
MX		**	**	*
MY		**	**	*
MZ		**	**	**
NA		**	**	*
NB		*	*	*
NC		*	*	*

[표 1i]

ND		*	*	*
NE		**	**	**
NF		*	*	*
NG		*	*	*
NH		*	*	*
NI		**	**	**
NJ		**	**	**
NK		**	**	*
NL		**	**	**
NM		**	**	**
NO		**	**	**

[표 1j]

NP		**	**	**
NQ		*	*	*
NR		**	**	**
NS		**	**	**
NT		**	**	**
NU		***	***	***
NV		*	*	*
NW		*	***	*
NX		***	***	**
NY		*	***	*
NZ		**	**	*

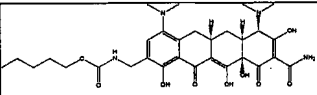
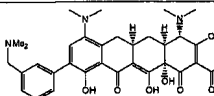
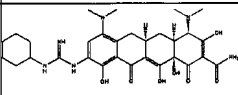
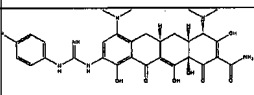
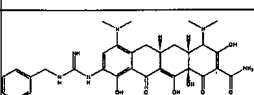
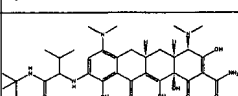
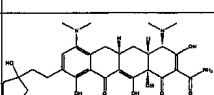
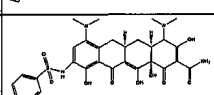
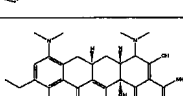
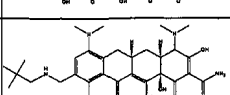
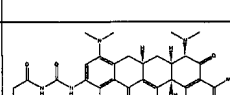
[표 1k]

OA		**	**	*
OB		**	**	*
OC		*	*	*
OD		***	NT	***
OE		*	*	*
OF		*	NT	**
OG		**	NT	**
OH		***	NT	***
OI		**	NT	*
OJ		**	NT	*
OK		**	NT	**

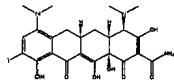
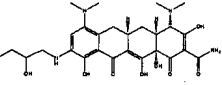
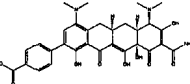
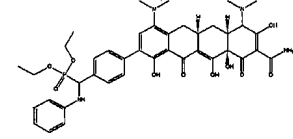
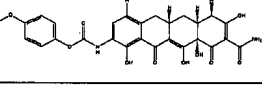
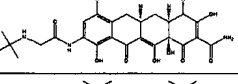
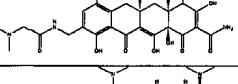
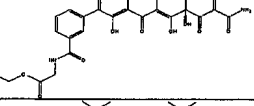
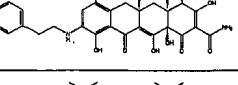
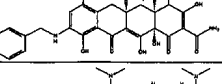
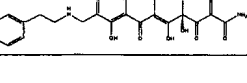
[표 11]

OL		*	NT	*
OM		**	NT	*
ON		**	NT	*
OO		**	NT	**
OP		**	NT	**
OQ		**	NT	*
OR		*	NT	*
OS		*	NT	*
OT		*	NT	*
OU		**	NT	*

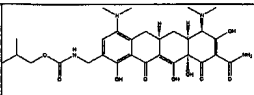
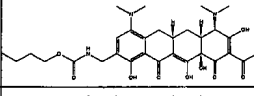
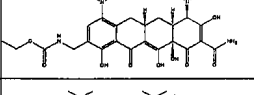
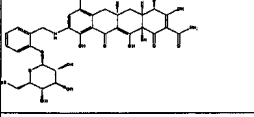
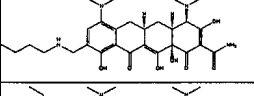
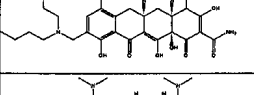
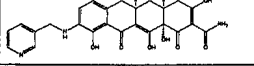
[표 1m]

OV		**	NT	**
OW		NT	NT	NT
OX		NT	NT	NT
OY		NT	NT	NT
OZ		NT	NT	NT
PA		NT	NT	NT
PB		NT	NT	NT
PC		NT	NT	NT
PD		NT	NT	NT
PE		NT	NT	NT
PF		NT	NT	NT

[표 1n]

PG		NT	NT	NT
PH		NT	NT	NT
PI		NT	NT	NT
PJ		NT	NT	NT
PK		NT	NT	NT
PL		NT	NT	NT
PM		NT	NT	NT
PN		NT	NT	NT
PO		NT	NT	NT
PP		NT	NT	NT
PQ		NT	NT	NT

[표 10]

PR		NT	NT	NT
PS		NT	NT	NT
PT		NT	NT	NT
PU		NT	NT	NT
PV		NT	NT	NT
PW		NT	NT	NT
PX		NT	NT	NT