(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월29일
(11) 등록번호 10-2724114
(24) 등록일자 2024년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 17/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 17/08 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7017001
(22) 출원일자(국제) 2016년11월21일
심사청구일자 2021년11월17일
(85) 번역문제출일자 2018년06월15일
(65) 공개번호 10-2018-0077282
(43) 공개일자 2018년07월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/078360
(87) 국제공개번호 WO 2017/085329
국제공개일자 2017년05월26일
(30) 우선권주장
1520419.1 2015년11월19일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
WO2006087644 A1
WO2004005310 A1
WO2004139821 A1

(73) 특허권자
에피-엔도 파마슈티컬즈 이에이치에프.
아이슬란드, 105 레이캬비크, 보르가르투니 28
(72) 발명자
가다슨, 프리드릭 루나
아이슬란드, 105 레이캬비크, 보르가르투니 28, 에피 엔도 파마슈티컬즈 이에이치에프. 씨/오
레만, 프레드릭
스웨덴, 754 50 웁살라, 비딩스 알레 32b, 레시팜 오티 케미스트리 에이비 씨/오
테오도로빅, 피터
스웨덴, 754 50 웁살라, 비딩스 알레 32b, 레시팜 오티 케미스트리 에이비 씨/오
(74) 대리인
이원희

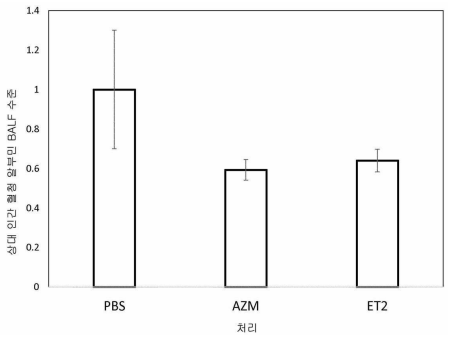
전체 청구항 수 : 총 9 항 심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 **상피성 장벽 향상 특성을 갖는 아지트로마이신 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 아지트로마이신의 유도체이고 낮은 항미생물 활성을 갖지만 상당한 상피성 장벽 향상 특성을 갖도록 본 발명자들에 의해 발견된 신규한 화합물을 제공한다. 본 발명은, 특히 상피 세포 또는 조직의 결함에 의해 야기된 질환 또는 병태, 또는 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 질환 또는 병태, 예를 들면 기도의 질환의 치료 또는 예방에서 약제로서의 본 화합물의 용도를 추가로 제공한다.

대 표 도

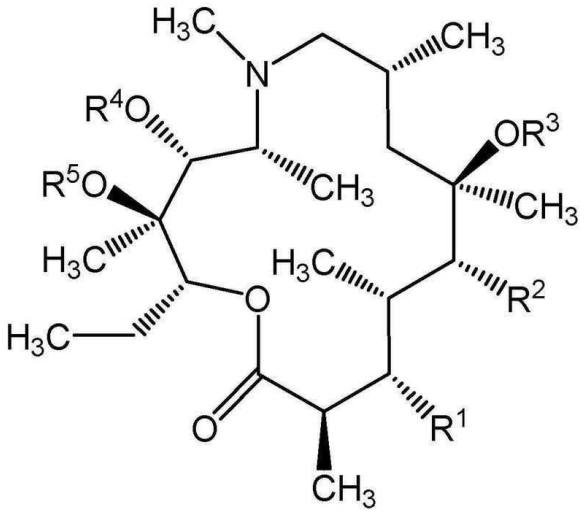


명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 에스테르, 아미드, 카바메이트, 용매화물 또는 염으로서:

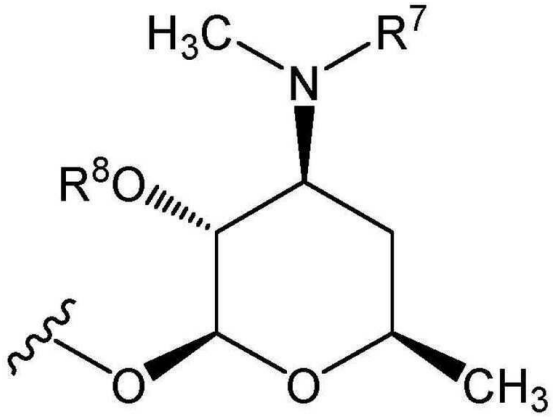


(I)

식 (I) 중,

R1은 OH이고;

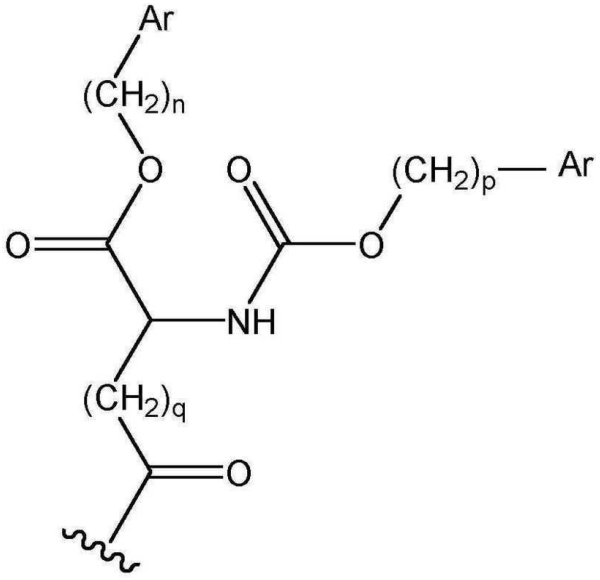
R2는 하기 식 (III)에 따른 것이고



(III),

식 (III) 중,

R7은 C1-6-알킬, C6-14-아릴-C1-6-알킬, C3-6-알킬카보닐, C6-14-아릴카보닐, C1-6-알킬-C6-14-아릴카보닐, C6-14-아릴설포닐, C1-6-알킬-C6-14-아릴설포닐, C6-14-아릴-C1-6-알킬카보닐, C6-14-아릴-O-C1-6-알킬카보닐, C6-14-아릴-C1-6-알킬-O-C1-6-알킬-카보닐, HOOC-(CH2)m-(CO)- (여기서 m은 0 내지 6임), 식 (V.1)의 치환체



(V.1)

(식 **V.1** 중, Ar은 C6-14-아릴이고, n, p 및 q는 독립적으로 0 내지 6임),

C6-14-아릴-C1-6-알킬-O-CO-NH-C1-6-알킬-CO-, 및

C6-14-아릴설포닐, 및 C1-6-알킬-C6-14-아릴설포닐로 구성된 군으로부터 선택되고,

R7 **의** 알킬, 아릴 또는 알킬 및 아릴은 1 내지 6개의 할로겐, CN 또는 할로겐 및 CN에 의해 비치환 또는 치환되고; 그리고

R8은 할로겐 원자, C1-3-알킬 설포닐기, C1-3-알킬기 및 C1-3-알콕시기로부터 선택된 1 내지 5개의 기로 비치환 또는 치환된 C6-14-아릴카보닐; C3-6-알킬카보닐; HOOC-(CH2)m-(CO)- (여기서 m은 0 내지 6임), 위에서 묘사된 식 (V.1)의 치환체 (식 중, Ar은 C6-14-아릴이고, n, p 및 q는 독립적으로 0 내지 6임); 및 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 고리를 갖는 헤테로아릴카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴카보닐의 고리는 C1-4-알킬, C1-4-알콕시, C2-4-알케닐, C2-4-알케녹시, 할로겐 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 비치환 또는 치환되고,

R8 **의** 알킬, 아릴 또는 알킬 및 아릴은 1 내지 6개의 할로겐, CN 또는 할로겐 및 CN에 의해 비치환 또는 치환되고;

R3은 H이고; 그리고

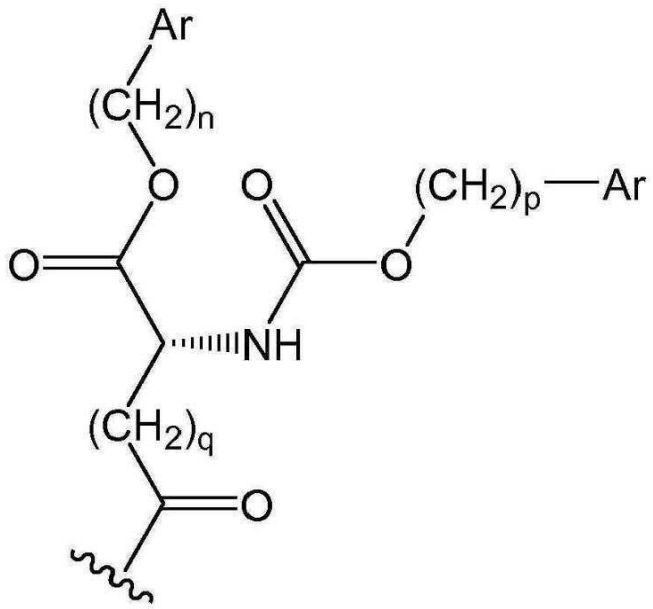
R4 및 R5는 H 및 C1-6-알킬카보닐로부터 독립적으로 선택되고, 알킬은 1 내지 6개의 할로겐, CN 또는 할로겐 및 CN에 의해 비치환 또는 치환되거나, 또는

R4 및 R5는 함께 단일 카보닐기를 형성하는데, 이는 결합된 산소 원자 둘 모두와 함께 환형 카보네이트를 형성**하는, 화합물.**

청구항 2

청구항 1에 있어서,

R7은 C1-3-알킬, C6-10-아릴-C1-3-알킬, 선형 또는 분지형 C3-4-알킬카보닐, C6-10-아릴카보닐, C6-10-아릴-C1-3-알킬카보닐, C6-10-아릴-O-C1-3-알킬카보닐, C6-10-아릴-C1-3-알킬-O-C1-3-알킬-카보닐, HOOC-(CH2)m-(CO)- (여기서 m은 0 내지 3), 식 (V.2)에 따른 모이어티



(V.2)

(식 **V.2** 중, Ar은 C6-10-아릴이고, 그리고 n, p 및 q 각각은 독립적으로 0 내지 3임),

C6-10-아릴-C1-3-알킬-O-CO-NH-C1-3-알킬-CO-,

C6-10-아릴설포닐, 및 C1-3-알킬-C6-10-아릴설포닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

R7 **의** 알킬, 아릴 또는 알킬 및 아릴은 1 내지 6의 할로겐, CN 또는 할로겐 및 CN에 의해 비치환 또는 치환되고; 그리고

R8은 할로겐 원자, C1-2-알킬기, 및 C1-2-알콕시기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 비치환 또는 치환된 C6-10-아릴카보닐, 선형 또는 분지형 C3-4-알킬카보닐, HOOC-(CH2)m -(CO)- (여기서 m은 0 내지 3임),

위에서 묘사된 식 (V.2) (식 중, Ar은 C6-10-아릴이고, 그리고 n, p 및 q 각각은 독립적으로 0 내지 3임)에 따른 모이어티,

C1-3-알킬설포닐-바이-C6-10-아릴-카보닐, 및

1, 2 또는 3개의 헤테로원자(이들 헤테로원자(들)는 각 경우에 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택됨)를 함유하는 5-, 6- 또는 10-원 고리를 갖는 헤테로아릴카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴카보닐의 고리는 C1-2-알킬, C1-2-알콕시, C2-3-알케닐, C2-3-알케녹시, 할로겐, 및 CN로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 비치환 또는 치환되고;

R8 **의** 알킬, 아릴, 복소환 또는 알킬, 아릴 및 복소환으로부터 선택되는 둘 이상은 1 내지 6개의 할로겐, CN 또는 할로겐 및 CN에 의해 비치환 또는 치환되는, 화합물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서,

R7은 C1-3-알킬, 식 (V.2) (식 **V.2** 중, Ar은 페닐이고, n 및 p 각각은 동일하고 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3임)에 따른 모이어티, 페닐-C1-2-알킬-O-CO-NH-C1-2-알킬-CO- 및 페닐-O-C1-3-알킬카보닐 로 구성된 군으로부터 선택되고, R7 **의** 알킬, 아릴, 복소환 또는 알킬, 아릴 및 복소환으로부터 선택되는 둘 이상은 1 내지 3개의 할로겐, CN 또는 할로겐 및 CN에 의해 비치환 또는 치환되고; 그리고

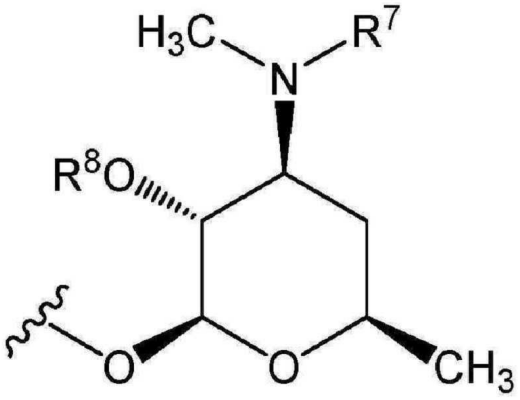
R8은 HOOC-(CH2)m -(CO)- (여기서 m은 1 내지 3임), 벤조일, 메틸벤조일, 에틸벤조일, 메톡시벤조일, 에톡시벤조일, 메틸설포닐페닐벤조일 및 나프틸카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, R8 **의** 알킬, 아릴, 복소환 또는 알킬, 아릴 및 복소환으로부터 선택되는 둘 이상은 1 내지 3개의 할로겐, CN 또는 할로겐 및 CN에 의해 비치환

또는 치환되는, 화합물.

청구항 4

청구항 1항에 있어서,

R2는 하기 식 (III)에 따른 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 에스테르, 아미드, 카바메이트, 용매화물 또는 염**으로서**:

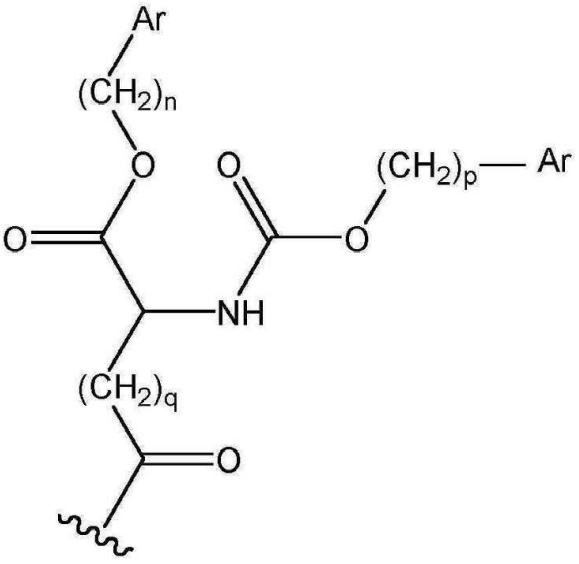


(III)

식 **(III)** 중,

R7은 C1-6-알킬이고; 그리고

R8은 C1-3-알킬 설포닐기, C1-3-알킬기 또는 C1-3-알킬 설포닐기 및 C1-3-알킬기로부터 선택된 1 내지 5개의 기로 비치환 또는 치환된 C6-14-아릴카보닐; HOOC-(CH2)m-(CO)- (여기서 m은 0 내지 6임), 식 (V.1)의 치환체



(V.1)

(식 **V.1** 중, Ar은 C6-14-아릴이고, n, p 및 q는 독립적으로 0 내지 6임) 로 구성된 군으로부터 선택되고;

R3은 H이고; 그리고

R4 및 R5 둘 모두는 H**인, 화합물**.

청구항 5

청구항 1항에 있어서, **상기 화합물은**

(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 벤조에이트;

(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 4-(4-메탄설포닐페닐)벤조에이트;

(2S,3R,4S,6R)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸-4-(N-메틸나프탈렌-2-설폰아미도)옥산-3-일 벤조에이트;

{2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 4-아이오도벤조에이트;

1-벤질 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R, 12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 (2R)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}펜탄디오에이트;

4-{[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일]옥시}-4-옥소부탄산;

(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 피리딘-3-카복실레이트;

[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 2,5-디메틸피라졸-3-카복실레이트;

[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 5-클로로티오펜-2-카복실레이트;

[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 4-에틸벤조에이트;

[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 4-메톡시벤조에이트;

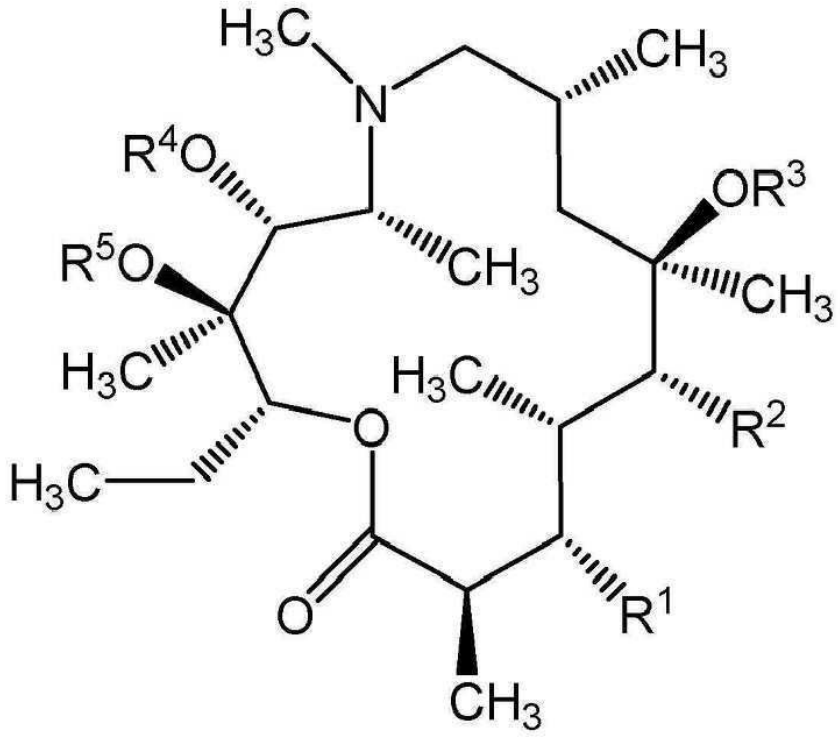
[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 나프탈렌-2-카복실레이트;

[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 퀴놀린-3-카복실레이트;

[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 2-메틸프로파노에이트 로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

식 (Ia)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 에스테르, 아미드, 카바메이트, 용매화물을 포함하는, **천식, 만성적 폐쇄성 폐 질환(COPD), 낭포성 섬유증(CF), 비-CF 기관지 확장증, 만성 비부비동염, 미만성 범세기관지염(DPB), 만성 기관지염, 화학요법 또는 이식 후 상태에 대해 1차 또는 2차인 폐쇄 세기관지염 기질화 폐렴(BOOP), 유아의 호흡 곤란 증후군(IRDS) 및 그것의 장기간 합병증, 기관지폐 이형성증, 신경근육 호흡 우울증 또는 부전, 폐렴 및 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 및 관련된 바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 질환 또는 질병의 치료용** 약제학적 조성물**으로서**:

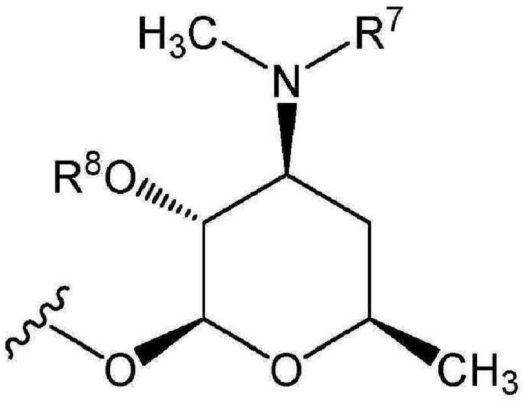


(Ia)

식 **(Ia)** 중,

R1은 OH이고;

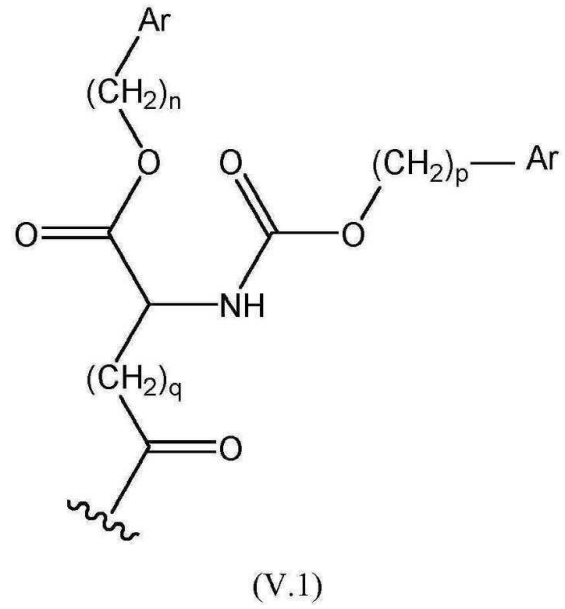
R2는 하기 식 (III)에 따른 것이고



(III),

식 (III) 중,

R7은 C1-6-알킬, C6-14-아릴-C1-6-알킬, C3-6-알킬카보닐, C6-14-아릴카보닐, C1-6-알킬-C6-14-아릴카보닐, C6-14-아릴설포닐, C1-6-알킬-C6-14-아릴설포닐, C6-14-아릴-C1-6-알킬카보닐, C6-14-아릴-O-C1-6-알킬카보닐, C6-14-아릴-C1-6-알킬-O-C1-6-알킬-카보닐, HOOC-(CH2)m-(CO)- (여기서 m은 0 내지 6임), 식 (V.1)의 치환체



(V.1)

(식 V.1 중, Ar은 C6-14-아릴이고, n, p 및 q는 독립적으로 0 내지 6임),

C6-14-아릴-C1-6-알킬-O-CO-NH-C1-6-알킬-CO-, 및

C6-14-아릴설포닐, 및 C1-6-알킬-C6-14-아릴설포닐로 구성된 군으로부터 선택되고,

R7 의 알킬, 아릴 또는 알킬 및 아릴은 1 내지 6개의 할로겐, CN 또는 할로겐 및 CN에 의해 비치환 또는 치환되고; 그리고

R8은 할로겐 원자, C1-3-알킬 설포닐기, C1-3-알킬기 및 C1-3-알콕시기로부터 선택된 1 내지 5개의 기로 비치환 또는 치환된 C6-14-아릴카보닐; C3-6-알킬카보닐; HOOC-(CH2)m-(CO)- (여기서 m은 0 내지 6임), 위에서 묘사된 식 (V.1)의 치환체 (식 중, Ar은 C6-14-아릴이고, n, p 및 q는 독립적으로 0 내지 6임); 및 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 고리를 갖는 헤테로아릴카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴카보닐의 고리는 C1-4-알킬, C1-4-알콕시, C2-4-알케닐, C2-4-알케녹시, 할로겐 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 비치환 또는 치환되고,

R8 의 알킬, 아릴 또는 알킬 및 아릴은 1 내지 6개의 할로겐, CN 또는 할로겐 및 CN에 의해 비치환 또는 치환되

고;

R3은 H이고; 그리고

R4 및 R5는 H 및 C1-6-알킬카보닐로부터 독립적으로 선택되고, 이로써 알킬은 1 내지 6개의 할로겐, CN 또는 할로겐 및 CN에 의해 비치환 또는 치환되거나, 또는

R4 및 R5는 함께 단일 카보닐기를 형성하는데, 이는 결합된 산소 원자 둘 모두와 함께 환형 카보네이트를 형성**하는, 화합물.**

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상피 세포 또는 **상피성** 조직의 결함에 의해 야기된 질환 또는 병태, 또는 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 질환 또는 병태의 치료용 약학적 조성물**이고,**

상기 질환 또는 병태는 기도 질환이고 상기 상피성 조직은 기도 상피성 조직인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

청구항 6에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상피 세포 또는 상피성 조직의 결함에 의해 야기된 질환 또는 병태, 또는 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 질환 또는 병태의 치료용 약학적 조성물이고, 상기 질환 또는 병태는 선천적인, 만성, 지속적 또는 장기적인 기도 질환인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

청구항 6의 식 (Ia)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 약학적으로 허용가능한 부형제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 염으로서, 전신 염증 곤란 증후군(SIRS), 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 염증성 장 질환, 궤양성 대장염 및 크론병으로 구성된 군으로부터 선택되는 **질환 또는 병태의 치료용** 약학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 특히 유익한 약리적 특성을 갖는 매크롤라이드 유도체에 관한 것이다. 상기 화합물은 기도의 병태, 예를 들면 천식, COPD, 미만성 범세기관지염 (DPB) 및 낭포성 섬유증 (CF)를 포함하는 다양한 병태의 치료에 사용된다.

배 경 기 술

[0002] 매크롤라이드는 다양한 생리적 활성을 갖는다. 다수의 매크롤라이드는 그것의 치료 작용 방식의 일부로서 항미생물 효과를 갖는다. 매크롤라이드는 활성에 관하여 분류되고 뿐만 아니라 구조에 기반된다. 최초 자연 발생 매크롤라이드인, 에리트로마이신은 14-원 매크로락톤을 골격으로서 갖는다. 12-, 13-, 15- 및 16-원 매크롤라이드는, 광범위 스펙트럼 항미생물제인, 에리트로마이신의 주로 변형된 유도체 뿐만 아니라 밀접하게 관련된 케토라이드이다.

[0003] 많은 매크롤라이드는 외견상으로 관련없는 병인학의 다양한 질환에서 다양한 질환 조절 활성을 나타낸다. 항미생물 활성에 더하여, 일부 매크롤라이드는 대안적인 "비-항미생물" 효과를 소유하도록 제안되어 왔다. 그들 효과의 일부는 주로 항-염증성 또는 면역조절성인 인간내 질환 조절 작용 방식에서 자체를 명시하도록 제안되어 왔다 (Kanoh, S. and Rubin B.K., Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications, *Clinical Microbiology Reviews*, 2010, **23(3)**, 590-615). 용어 "임뮤놀라이드"는 선택적 면역조절 효과를 갖는 매크롤라이드 화합물을 기재하는데 사용되어 왔다 (참조 Fecik 등, *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 2005, **8(6)**, 741-747).

[0004] 적어도 2종의 이중맹검 임상시험에서 아지토마이신 ("Azm")은 COPD를 가진 환자에서 30%만큼 질환 관련된 악화 및 입원율을 감소시키는 것으로 나타났다 (참조 Uzun 등, *Lancet Respiratory Medicine*, 2014, **2(5)**, 361-368 and Albert 등, *New England Journal of Medicine*, 2011, **365(8)**, 689-698). Azm은 또한 *P. 에어루기노사*에 대한 숙주 방어를 증가 뿐만 아니라 시험관 ALI 배양물내 상피 세포에서 경상피 저항 ("TER") 증가 그리고 융합막의 세포성 가공을 증가시키는 것으로 나타났다. 에리트로마이신 및 페니실린은 유사한 효과를 나타내지 않는 것으로 밝혀졌다. (참조 Asgrimsson V 등 (2006) Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia, *Antimicrob Agents Chemother*, 50: 1805-1812 and Halldorsson S 등 (2010) Azithromycin Maintains Airway Epithelial Integrity During Pseudomonas aeruginosa Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010, 42(1),62-68.).

[0005] TER은 TEER ("경상피 전기 저항")으로도 공지되고, 세포 층의 전기 임피던스 (impendence)의 측정이다. 형성된 및 기능성 융합막의 지표로서 사용된다, 참조, 예를 들면, Rezaee F 및 Georas SN, 2014, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 857-869. 증가된 TER은 양호한 장벽 특성의 파라미터이고 건강한 극성화된 상피성 조직과 관련되고 반면에 이환 또는 저조하게-효과적인 상피성 조직은 더 불량한 장벽 기능 (참조, 예를 들면, Marchiando 등, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2010, 5, 119-144), 및 더 높은 투과도, 그리고 따라서 더 높은 투과도와 관련된다.

[0006] 항생제의 남용은 박테리아의 항생제-저항성 균주의 증가를 야기한다. 박테리아 감염 이외의 병태의 치료에서 매크롤라이드의 사용은 따라서 항생제 화합물의 불필요한 널리 퍼진 사용을 피하기 위한 필요성에 의해 제한되어 왔다. 따라서 임상적으로 유용한 면역조절 활성을 갖지만 저항-촉진 위험을 구성하지 않도록 충분히 낮은 항미생물 활성을 가진 매크롤라이드 화합물에 대하여 임상 필요성이 있다. 상기 임뮤놀라이드의 개발에서 상당한 관심에도 불구하고, 적합한 화합물은 아직 개발되지 않았다. 특정 화합물은 양호한 비-항생제 특성 그러나 감소된 항미생물 활성을 갖는 것으로서 WO2014/166503에 기재된다. 실제로는 거기에 기재된 화합물은 임상적으로 유용한 충분한 활성을 갖지 않는다.

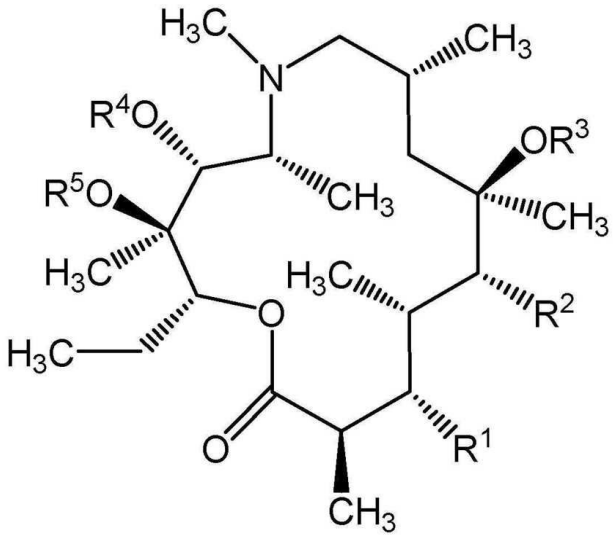
[0007] 아지트로마이신의 유도체의 일부 제한된 수는, 예를 들면 특허 공개 WO2006/087644, WO2004/005310,

WO2004/139821, WO03/070174 및 CN1837225로부터 공지된다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0008] 제1 구현예에서, 본 발명은 식 (I)에 따른 화합물 또는 그와 같은 에스테르, 아미드 또는 카바메이트의 염, 및 그와 같은 에스테르, 아미드, 카바메이트 또는 염의 용매화물을 포함하는 그것의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아미드, 카바메이트, 용매화물 또는 염을 제공한다.

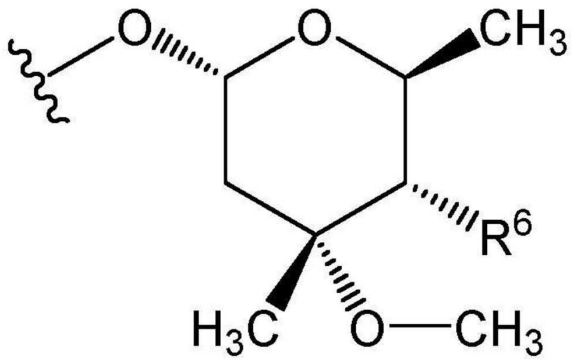


(I)

[0009]

[0010] 식 중,

[0011] R^1은 OH, 카바모일옥시, N-C_{1-6}-알킬카바모일옥시, N-(C_{6-14}-아릴-C_{1-6}-알킬)카바모일옥시, N,N-디-C_{1-6}-알킬카바모일옥시, 카바메이트 모이어티의 질소 원자와 함께 5- 내지 8-원 복소환을 함께 형성하는 2개의 알킬 치환체를 갖는 N,N-디-알킬카바모일옥시, C_{1-6}-알킬카복시 및 식 (II)에 따른 모이어티로 구성된 군으로부터 선택되고



(II),

[0012]

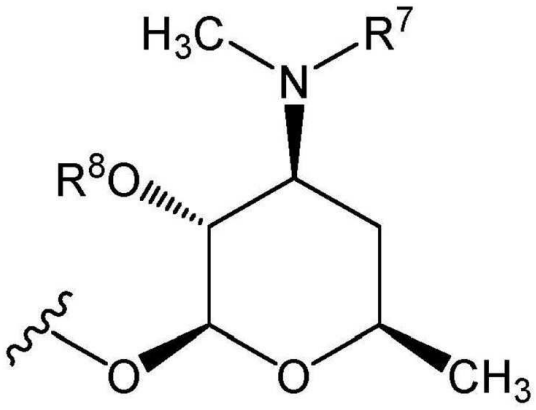
[0013] 식 중,

[0014] R^6은 H, OH 및 C_{1-6}-알킬로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0015] 이로써 R^1 중 알킬, 아릴 및/또는 복소환은 1 내지 6개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환되고; 그리

고

[0016] R^2은 식 (III)에 따른 것이고



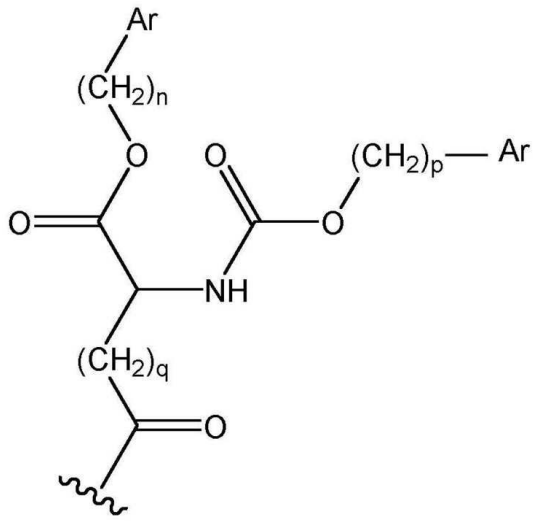
(III),

[0017]

[0018] 식 중,

[0019] R^7은 C_{1-6}-알킬, C_{6-14}-아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-6}-알킬카보닐, C_{6-14}-아릴카보닐, C_{1-6}-알킬-C_{6-14}-아릴카보닐, C_{6-14}-아릴설포닐, C_{1-6}-알킬-C_{6-14}-아릴설포닐, C_{6-14}-아릴-C_{1-6}-알킬카보닐, C_{6-14}-아릴-O-C_{1-6}-알킬카보닐, C_{6-14}-아릴-C_{1-6}-알킬-O-C_{1-6}-알킬-카보닐, HOOC-$(CH_2)_m$-(CO)- (여기서 m은 0 내지 6임),

[0020] 식 (V.1)의 치환체



(V.1)

[0021]

[0022] (식 중, Ar은 C_{6-14}-아릴이고, n, p 및 q는 독립적으로 0 내지 6임),

[0023] C_{6-14}-아릴-C_{1-6}-알킬-O-CO-NH-C_{1-6}-알킬-CO-, 및

[0024] C_{6-14}-아릴설포닐, 및 C_{1-6}-알킬-C_{6-14}-아릴설포닐로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0025] 이로써 R^7 중 알킬 및/또는 아릴은 1 내지 6개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0026] R^8은 H; 할로겐 원자, C_{1-3}-알킬 설포닐기, C_{1-3}-알킬기 및/또는 C_{1-3}-알콕시기로부터 선택된 1 내지 5개의 기로

선택적으로 치환된 C_{6-14}-아릴카보닐; C_{3-6}-알킬카보닐; C_{3-6}-알킬카보닐; HOOC-$(CH_2)_m$-(CO)- (여기서 m은 0 내지 6임), 위에서 묘사된 식 (V.1) (식 중, Ar은 C_{6-14}-아릴이고, n, p 및 q는 독립적으로 0 내지 6임)의 치환체; 및 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 고리를 갖는 헤테로아릴카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴카보닐의 고리는 C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, C_{2-4}-알케닐, C_{2-4}-알케녹시, 할로겐 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

[0027] 이로써 R^8 중 알킬 및/또는 아릴은 1 내지 6개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환되고;

[0028] R^3은 H이고; 그리고

[0029] R^4 및 R^5는 H 및 C_{1-6}-알킬카보닐로부터 독립적으로 선택되고, 이로써 알킬은 1 내지 6개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환되거나, 또는

[0030] R^4 및 R^5는 함께 단일 카보닐기를 형성하는데, 이는 결합된 산소 원자 둘 모두와 함께 환형 카보네이트를 형성하고; 그리고

[0031] 단, R^6이 H 또는 메틸이면, R^8은 H가 아니고, 그리고

[0032] 단, R^1은 OH이고 R^7은 메틸이면, R^8은 H가 아니고; 그리고

[0033] 단, R^8이 C_4 알킬카보닐이면, R^1은 식 (II)에 따른 모이어티가 아니다.

[0034] 본 발명은 추가로, 상기에서 정의된 바와 같은 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 그와 같은 약제학적 조성물에서, R^1은 OH이고 R^7은 메틸이면, R^8은 H일 수 있다.

[0035] 본 발명은 추가로, 약제로서 사용되는 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 제공한다.

[0036] 본 발명은 추가로, 상피 세포 또는 조직의 결함에 의해 야기된 질환 또는 병태, 또는 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 질환 또는 병태의 치료에서 사용되는 화합물 또는 조성물을 제공한다.

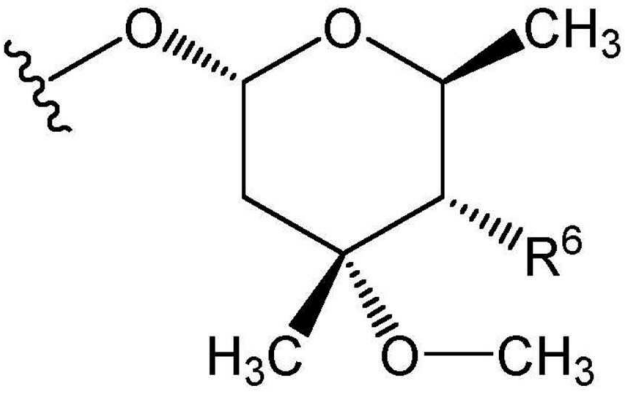
[0037] 본 발명은 추가로, 상피 세포 또는 조직의 결함에 의해 야기된 질환 또는 병태, 또는 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 포유동물에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0038] 본 발명의 화합물은 인간 기도 상피성 재생의 모델에서 양호한 활성을 가지며 다양한 박테리아에 대해 시험 패널에서 감소된 항미생물 활성을 갖도록 본 발명자들에 의해 발견되었다. 본 발명의 화합물은 폐에서 장벽 도전의 생체내 모델에서 시험되었고 폐 상피성 장벽 기능의 향상에서 상당한 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다.

[0039] 본 발명은 추가로, 약제로서 사용되는 식 (I)의 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

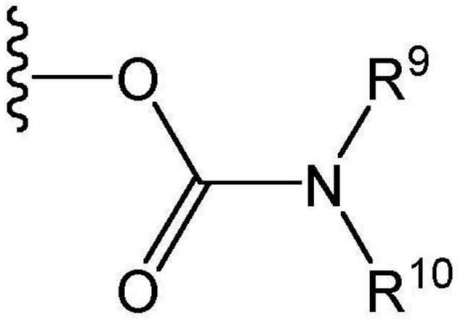
[0040] 상기에 기재된 바와 같이, 본 발명은 식 (I)의 화합물을 제공한다. 바람직한 식 (I)의 화합물은 본 발명에 따른 화합물이고, 식 중, R^1은 OH, C_{1-3}-알킬카복시, 식 (II)에 따른 모이어티로 구성된 군으로부터 선택되고:



(II)

[0041]

[0042] 식 중, R^6은 OH, 및 하기 식 (IV)에 따른 모이어티이고



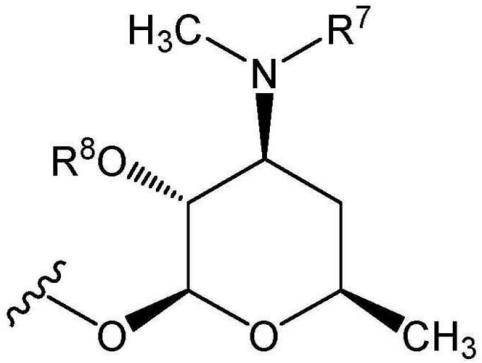
(IV)

[0043]

[0044] 식 중, R^9 및 R^{10}는 H, C_{1-3}-알킬 및 C_{6-10}-아릴-C_{1-3}-알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 함께 둘 모두가 결합된 질소 원자와 함께 5- 또는 6-원 지방족 복소환을 형성하는 알킬이고, 이로써 상기 복소환은 선택적으로, N, O 및 S로 구성된 군, 바람직하게는 N 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2, 바람직하게는 1개의 추가 헤테로원자(들), 더 바람직하게는 선택적으로 1 또는 2개의 추가 O 원자, 더욱더 바람직하게는 선택적으로 1개의 추가 O 원자를 함유하거나, 또는 상기 복소환은 피페리딘, 피페라진 및 모폴린으로 구성된 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 모폴린이고, 이로써 R^1 중 알킬, 아릴 및/또는 복소환은 1 내지 6개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환된다.

[0045] 본 발명에 따른 특히 바람직한 화합물은, R^1이 OH인 것이다.

[0046] 식 (I)에서, R^2은 식 (III)의 기이다:

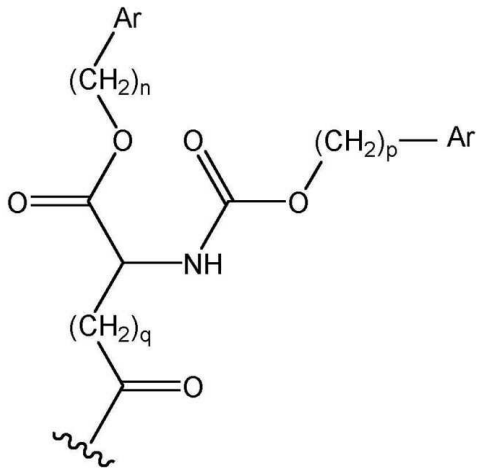


(III)

[0047]

[0048] 일 구현예에서, R^7은 C_{1-6}-알킬, C_{6-14}-아릴-C_{1-6}-알킬, C_{6-14}-아릴카보닐, C_{1-6}-알킬-C_{6-14}-아릴카보닐, C_{6-14}-아릴설포닐, C_{1-6}-알킬-C_{6-14}-아릴설포닐, C_{6-14}-아릴-C_{1-6}-알킬카보닐, C_{6-14}-아릴-O-C_{1-6}-알킬카보닐, C_{6-14}-아릴-C_{1-6}-알킬-O-C_{1-6}-알킬-카보닐, HOOC-$(CH_2)_m$-(CO)- (여기서 m은 0 내지 6임),

[0049] 식 (V.1)의 치환체



(V.1)

[0050]

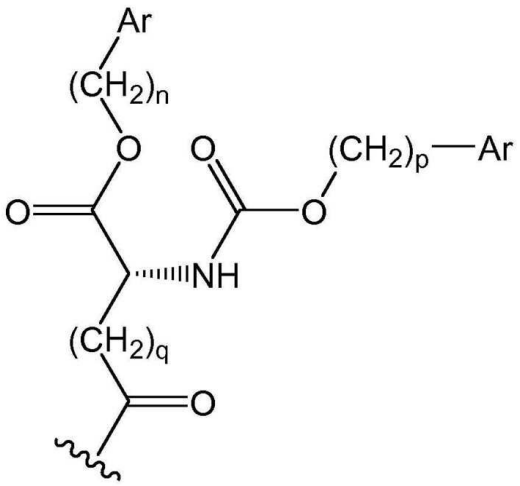
[0051] (식 중, Ar은 C_{6-14}-아릴이고, n, p 및 q는 독립적으로 0 내지 6임),

[0052] C_{6-14}-아릴-C_{1-6}-알킬-O-CO-NH-C_{1-6}-알킬-CO-, 및

[0053] C_{6-14}-아릴설포닐, 및 C_{1-6}-알킬-C_{6-14}-아릴설포닐로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0054] 이로써 R^7 중 알킬 및/또는 아릴은 1 내지 6개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환된다.

[0055] 더 바람직한 본 발명의 화합물은, R^7은 C_{1-3}-알킬, C_{6-10}-아릴-C_{1-3}-알킬, 선형 또는 분지형, 바람직하게는 분지형 C_{3-4}-알킬카보닐, C_{6-10}-아릴카보닐, C_{6-10}-아릴-C_{1-3}-알킬카보닐, C_{6-10}-아릴-O-C_{1-3}-알킬카보닐, C_{6-10}-아릴-C_{1-3}-알킬-O-C_{1-3}-알킬-카보닐, HOOC-$(CH_2)_m$-(CO)- (여기서 m은 0 내지 3, 바람직하게는 1 내지 3, 가장 바람직하게는 1 또는 2임), 식 (V.2)에 따른 모이어티



(V.2)

[0056]

[0057] (식 중, Ar은 C_{6-10}-아릴이고, 그리고 n, p 및 q 각각은 독립적으로 0 내지 3이고, 바람직하게는 n 및 p 각각은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3이고, 가장 바람직하게는 n 및 p 각각은 동일하고 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3임), C_{6-10}-아릴-C_{1-3}-알킬-O-CO-NH-C_{1-3}-알킬-CO-, C_{6-10}-아릴설포닐, 및 C_{1-3}-알킬-C_{6-10}-아릴설포닐로 구성된 군으로부터 선택되는 것이다.

[0058] 더욱더 바람직하게는 R^7은 메틸, 벤질, 벤조일, 나프틸설포닐, 메틸페닐설포닐, 이소프로필카보닐, 석시닐, 벤질카보닐, 페녹시에틸카보닐, 벤질옥시메틸카보닐, 벤질-O-CO-NH-CH_2-CO- 및 식 (V.2) (식 중, Ar은 페닐, n=p=1 및 q=2임)에 따른 모이어티 로 구성된 군으로부터 선택되고, 이로써 R^7 중 알킬 및/또는 아릴은 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 3개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환된다.

[0059] 일 구현예에서, R^8은 H; 할로겐 원자, C_{1-3}-알킬 설포닐기, C_{1-3}-알킬기 및/또는 C_{1-3}-알콕시기로부터 선택된 1 내지 5개의 기로 선택적으로 치환된 C_{6-14}-아릴카보닐; C_{3-6}-알킬카보닐; HOOC-$(CH_2)_m$-(CO)- (여기서 m은 0 내지 6임), 위에서 묘사된 식 (V.1)의 치환체 (식 중, Ar은 C_{6-14}-아릴이고, n, p 및 q는 독립적으로 0 내지 6임); 및 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 고리를 갖는 헤테로아릴카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴카보닐의 고리는 C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, C_{2-4}-알케닐, C_{2-4}-알케녹시, 할로겐 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

[0060] 이로써 R^8 중 알킬 및/또는 아릴은 1 내지 6개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환되고;

[0061] 바람직하게는 R^8은 H, C_{6-10}-아릴카보닐, 1 내지 3개의 할로겐 원자, C_{1-2}-알킬기 및/또는 C_{1-2}-알콕시기로 치환된 C_{6-10}-아릴카보닐, 선형 또는 분지형, 바람직하게는 분지형 C_{3-4}-알킬카보닐, HOOC-$(CH_2)_m$ -(CO)- (여기서 m은 0 내지 3, 바람직하게는 1 내지 3, 가장 바람직하게는 1 또는 2임), 위에서 묘사된 식 (V.2)에 따른 모이어티 (식 중, Ar은 C_{6-10}-아릴이고, 그리고 n, p 및 q 각각은 독립적으로 0 내지 3이고, 바람직하게는 n 및 p 각각은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3이고, 가장 바람직하게는 n 및 p 각각은 동일하고 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3임), C_{1-3}-알킬설포닐-바이-C_{6-10}-아릴-카보닐, 및 1, 2 또는 3개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자, 가장 바람직하게는 1개의 헤테로원자 (이들 헤테로원자(들)는 각 경우에 N, O 및 S로 구성된 군, 바람직하게는 N 및 O로 구성된 군, 가장 바람직하게는 N임)를 함유하는 5-, 6- 또는 10-원 고리를 갖는 헤테로아릴카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴카보닐의 고리는 C_{1-2}-알킬, C_{1-2}-알콕시, C_{2-3}-알케닐, C_{2-3}-알케녹시, 할로겐, 특히 F 및 Cl, 및 CN로 구성된 군, 바람직하게는 메틸, 메톡시, F 및 Cl로 구성된 군, 가장 바람직하게는 메틸 및 Cl로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0062] 더욱더 바람직하게는 R^8은 이소프로필카보닐, 석시닐, 벤조일, 아이오도벤조일, 에틸페닐카보닐, 메톡시페닐카보

닐, 메틸설포닐페닐벤조일, 나프틸카보닐, 식 (V.2) (식 중, Ar은 페닐, n=p=1 및 q=2임)에 따른 모이어티, 피라졸릴카보닐, 디메틸피라졸릴카보닐, 티오페닐, 클로로티오페닐, 피리딜카보닐 및 퀴놀릴카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이로써 R^8 중 알킬, 아릴 및/또는 복소환은 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 3개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환된다.

[0063] 특히 바람직한 본 발명의 화합물에 대해, R^1은 OH이고; 그리고/또는

[0064] R^7은 C_{1-3}-알킬, 특히 메틸, 식 (V.2) (식 중, Ar은 페닐이고, n 및 p 각각은 동일하고 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3임)에 따른 모이어티, 페닐-C_{1-2}-알킬-O-CO-NH-C_{1-2}-알킬-CO- 및 페닐-O-C_{1-3}-알킬카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이로써 R^7 중 알킬, 아릴 및/또는 복소환은 1 내지 3개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고/또는

[0065] R^8은 H, HOOC-$(CH_2)_m$-(CO)- (여기서 m은 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2, 가장 바람직하게는 2임), 벤조일, 메틸벤조일, 에틸벤조일, 메톡시벤조일, 에톡시벤조일, 메틸설포닐페닐벤조일 및 나프틸카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이로써 R^8 중 알킬, 아릴 및/또는 복소환은 1 내지 3개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환된다.

[0066] 특히 바람직한 본 발명의 화합물에 대해, R^1은 OH이고; R^8은 H 및 R^7은 C_{1-3}-알킬, 특히 메틸, 식 (V.2) (식 중, Ar은 페닐이고, n 및 p 각각은 동일하고 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3임)에 따른 모이어티, 페닐-C_{1-2}-알킬-O-CO-NH-C_{1-2}-알킬-CO- 및 페닐-O-C_{1-3}-알킬카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이로써 R^7 중 알킬, 아릴 및/또는 복소환은 1 내지 3개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환된다. 바람직하게는, 상기 R^7 기는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유한다.

[0067] 특히 바람직한 본 발명의 화합물에 대해, R^1은 OH이고; R^7은 Me이고, R^8은 H, HOOC-$(CH_2)_m$-(CO)- (여기서 m은 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2, 가장 바람직하게는 2임), 벤조일, 메틸벤조일, 에틸벤조일, 메톡시벤조일, 에톡시벤조일, 메틸설포닐페닐벤조일 및 나프틸카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이로써 R^8 중 알킬 및/또는 아릴은 1 내지 3개의 할로겐 및/또는 CN에 의해 선택적으로 치환된다. 바람직하게는, R^8 기는 적어도 1개의 방향족 고리를 함유한다.

[0068] 본 발명의 화합물의 특히 바람직한 기는 하기인 기이다: R^1은 OH이고; R^8은 H 및 R^7은 C_{6-10}-아릴-C_{1-3}-알킬, C_{6-10}-아릴카보닐, C_{6-10}-아릴-C_{1-3}-알킬카보닐, C_{6-10}-아릴-O-C_{1-3}-알킬카보닐, C_{6-10}-아릴-C_{1-3}-알킬-O-C_{1-3}-알킬-카보닐, HOOC-$(CH_2)_m$-(CO)- (여기서 m은 0 내지 3, 바람직하게는 1 내지 3, 가장 바람직하게는 1 또는 2임), 식 (V.2)에 따른 모이어티 (식 중, Ar은 C_{6-10}-아릴이고, 그리고 n, p 및 q 각각은 독립적으로 0 내지 3이고, 바람직하게는 n 및 p 각각은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3이고, 가장 바람직하게는 n 및 p 각각은 동일하고 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3임), C_{6-10}-아릴-C_{1-3}-알킬-O-CO-NH-C_{1-3}-알킬-CO-, C_{6-10}-아릴설포닐, 및 C_{1-3}-알킬-C_{6-10}-아릴설포닐로 구성된 군으로부터 선택되고; 이로써 R^7 중 알킬 및/또는 아릴은 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 3개의 할로겐 및/또는 CN 기에 의해 선택적으로 치환된다.

[0069] 본 발명의 화합물의 특히 바람직한 기는 하기인 기이다: R^1은 OH이고; R^8은 H 및 R^7은 벤질, 벤조일, 메틸벤조일, 에틸벤조일, 메톡시벤조일, 에톡시벤조일, 메틸설포닐페닐벤조일 나프틸카보닐, 나프틸설포닐, 메틸페닐설포닐, 석시닐, 및 식 (V.2) (식 중, Ar은 페닐이고, n 및 p 각각은 동일하고 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3임)에 따른 모이어티로 구성된 군으로부터 선택된다. R^7에 대해, 벤질, 벤조일, 나프틸설포닐, 메틸페닐설포닐, 석시닐, 및 식 (V.2) (식 중, Ar은 페닐이고, n 및 p 각각은 동일하고 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3임)에 따른 모이어티는 특히 바람직하다.

[0070] 본 발명의 대안적인 특히 바람직한 화합물은 하기인 그룹이다: R^1은 OH이고; R^7은 Me이고, R^8은 로 구성된 군으

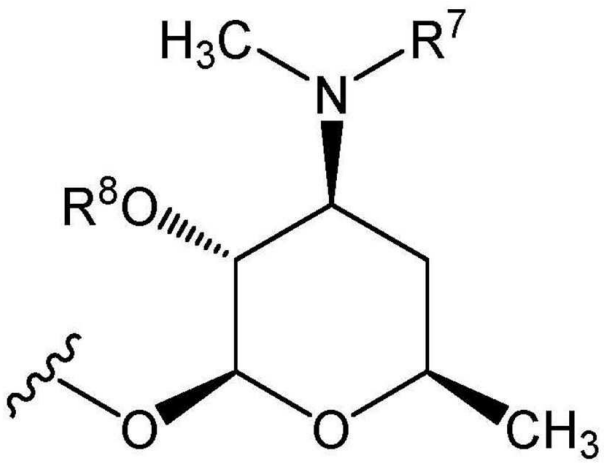
로부터 선택되고 C_{6-10}-아릴카보닐, 1 내지 3개의 할로겐 원자, C_{1-2}-알킬기 및/또는 C_{1-2}-알콕시기로 치환된 C_{6-10}-아릴카보닐, 분지형 C_{3-4}-알킬카보닐, $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$ (여기서 m은 0 내지 3, 바람직하게는 1 내지 3, 가장 바람직하게는 1 또는 2임), 위에서 묘사된 식 (V.2)에 따른 모이어티 여기서 Ar은 C_{6-10}-아릴이고, 그리고 n, p 및 q 각각은 독립적으로 0 내지 3이고, 바람직하게는 n 및 p 각각은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3이고, 가장 바람직하게는 n 및 p 각각은 동일하고 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3, C_{1-3}-알킬설포닐-바이-C_{6-10}-아릴-카보닐, 및 1, 2 또는 3개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자, 가장 바람직하게는 1개의 헤테로원자 (이들 헤테로원자(들)는 각 경우에 N, O 및 S로 구성된 군, 바람직하게는 N 및 O로 구성된 군, 가장 바람직하게는 N임)를 함유하는 5-, 6- 또는 10-원 고리를 갖는 헤테로아릴카보닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴카보닐의 고리는 C_{1-2}-알킬, C_{1-2}-알콕시, C_{2-3}-알케닐, C_{2-3}-알케녹시, 할로겐, 특히 F 및 Cl, 및 CN, 바람직하게는 메틸, 메톡시, F 및 Cl로 구성된 군, 가장 바람직하게는 메틸 및 Cl로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다. R^8 기 내에, 알킬, 아릴 및/또는 복소환형기는 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 3개의 할로겐 원자 및/또는 CN 기(들)에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0071] 본 발명의 추가의 특히 바람직한 화합물은, R^1은 OH이고; R^7은 Me이고, R^8은 이소프로필카보닐, 석시닐, 벤조일, 할로벤조일 (예를 들면 아이오도벤조일), 에틸페닐카보닐, 메톡시페닐카보닐, 메틸설포닐페닐벤조일, 나프틸카보닐, 식 (V.2) (식 중, Ar은 페닐, n=p=1 및 q=2임)에 따른 모이어티, 피라졸릴카보닐, 디메틸피라졸릴카보닐, 티오페닐, 클로로티오페닐, 피리딜카보닐 및 퀴놀릴카보닐로 구성된 군으로부터 선택되는 그룹이다.

[0072] 본 발명의 화합물의 특히 바람직한 군은 하기 식 (I)의 화합물 또는 그와 같은 에스테르, 아미드 또는 카바메이트의 염, 및 그와 같은 에스테르, 아미드, 카바메이트 또는 염의 용매화물을 포함하는 그것의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아미드, 카바메이트, 용매화물 또는 염이다:

[0073] R^1은 OH이고;

[0074] R^2은 하기 식 (III)을 따르고



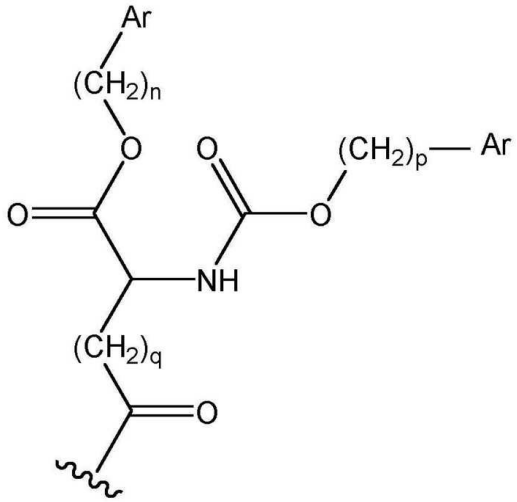
(III)

[0075]

[0076] 식 중,

[0077] R^7은 C_{1-6}-알킬이고; 그리고

[0078] R^8은 C_{1-3}-알킬 설포닐기 및/또는 C_{1-3}-알킬기로부터 선택된 1 내지 5개의 기로 선택적으로 치환된 C_{6-14}-아릴카보닐; $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$ (여기서 m은 0 내지 6임), 식 (V.1)의 치환체로 구성된 군으로부터 선택되고



(V.1)

[0079]

[0080] (식 중, Ar은 C_{6-14}-아릴이고, n, p 및 q는 독립적으로 0 내지 6임);

[0081] R^3은 H이고; 그리고

[0082] R^4 및 R^5 둘 모두는 H이다.

[0083] 그와 같은 화합물에서, 예를 들면 R^7은 Me이다. 예를 들면, R^7은 Me이고, R^8은 C_{6-10}-아릴카보닐, 1 내지 3 C_{1-2}-알킬 설포닐기 또는 C_{1-2}-알킬기로 치환된 C_{6-10}-아릴카보닐, $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$ (여기서 m은 0 내지 3, 바람직하게는 1 내지 3, 가장 바람직하게는 1 또는 2임), 위에서 묘사된 식 (V.1)에 따른 모이어티 (식 중, Ar은 C_{6-10}-아릴이고, 그리고 n, p 및 q 각각은 독립적으로 0 내지 3이고, 바람직하게는 n 및 p 각각은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3이고, 가장 바람직하게는 n 및 p 각각은 동일하고 1 또는 2이고, 그리고 q는 2 또는 3임)로 구성된 군으로부터 선택된다. R^8 기 내에서, 알킬, 아릴 및/또는 복소환형 기는 1 내지 6, 예를 들면 1 내지 3개의 할로겐 원자 및/또는 CN 기(들)에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들면, R^7은 Me이고, R^8은 석시닐, 벤조일, 할로벤조일 (예를 들면 아이오도벤조일), 에틸페닐카보닐, 메틸설포닐페닐벤조일, 나프틸카보닐 및 식 (V.2) (식 중, Ar은 페닐, n=p=1 및 q=2임)에 따른 모이어티로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0084] 본 발명에 따른 추가의 바람직한 화합물은 다음과 같다:

[0085] (2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-11-{[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸옥산-2-일]옥시}-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1);

[0086] (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 벤조에이트 (실시예 2);

[0087] (3aR,4R,7R,8S,9S,10R,11S,13R,16R,16aR)-10-{[(2S,3R,4S,6R)-3-

[0088] (벤조일옥시)-4-(디메틸아미노)-6-메틸옥산-2-일]옥시}-4-에틸-11-하이드록시-3a,7,9,11,13,15,16-헵타메틸-2,6-디옥소-테트라데카하이드로-2H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-8-일 모폴린-4-카복실레이트 (실시예 3);

[0089] (2S,3R,4S,6R)-2-{[(3aR,4R,7R,8S,9S,10R,11S,13R,16R,16aR)-8-

[0090] [(벤질카바모일)옥시]-4-에틸-11-하이드록시-3a,7,9,11,13,15,16-헵타메틸-2,6-디옥소-테트라데카하이드로-2H-[1,3]디옥솔로[4,5-c]1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-10-일]옥시}-4-(디메틸아미노)-6-메틸옥산-3-일 벤조에이트 (실시예 4);

[0091] (2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-11-{[(2S,3R,4S,6R)-4-

[0092] [벤질(메틸)아미노]-3-하이드록시-6-메틸옥산-2-일]옥시}-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-{[(4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸옥산-2-일]옥시}-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 5);

[0093] N-[(2S,3R,4S,6R)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-

[0094] 3,4,10-트리하이드록시-13-{[(4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸옥산-2-일]옥시}-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-3-하이드록시-6-메틸옥산-4-일]-N-메틸벤즈아미드 (실시예 6);

[0095] N-[(2S,3R.4S,6R)-2-{[{2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-

[0096] 3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-3-하이드록시-6-메틸옥산-4-일]-N-메틸벤즈아미드 (실시예 7);

[0097] N-[(2S,3R,4S,6R)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-

[0098] 3,4,10-트리하이드록시-13-{[(4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸옥산-2-일] 옥시}-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-3-하이드록시-6-메틸옥산-4-일]-N-메틸나프탈렌-2-설폰아미드 (실시예 8);

[0099] N-[(2S,3R,4S,6R)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-

[0100] 3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-3-하이드록시-6-메틸옥산-4-일]-N-메틸나프탈렌-2-설폰아미드 (실시예 9);

[0101] N-[(2S,3R,4S,6R)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-

[0102] 3,4,10-트리하이드록시-13-{[(4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸옥산-2-일]옥시}-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11 -일]옥시}-3-하이드록시-6-메틸옥산-4-일]-N,4-디메틸벤젠-1-설폰아미드 (실시예 10);

[0103] (2S,3R,4S,6R)-2-{[(2R,3R,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-4,13-

[0104] 비스(아세틸옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-4-(디메틸아미노)-6-메틸옥산-3-일 벤조에이트 (실시예 11);

[0105] (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일-4-(4-메탄설포닐페닐)벤조에이트 (실시예 12);

[0106] (2S,3R,4S,6R)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸-4-(N-메틸나프탈렌-2-설폰아미도)옥산-3-일 벤조에이트 (실시예 13);

[0107] {2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 4-아이오도벤조에이트 (실시예 14);

[0108] 1-벤질 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R, 12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 (2R)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}펜탄디오에이트 (실시예 15);

[0109] 벤질 (2R)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-4-{[(2S,3R,4S,6R)-2{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-3-하이드록시-6-메틸옥산-4-일](메틸)카바모일} 부타노에이트 (실시예 16);

[0110] 4-{[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일]옥

시}-4-옥소부탄산 (실시예 17);

[0111] 3-{[(2S,3R,4S,6R)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-3-하이드록시-6-메틸옥산-4-일](메틸)카바모일}프로판산 (실시예 18); 및

[0112] (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 피리딘-3-카복실레이트 (실시예 19);

[0113] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 2,5-디메틸피라졸-3-카복실레이트 (실시예 20);

[0114] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 5-클로로티오펜-2-카복실레이트 (실시예 21);

[0115] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 4-에틸벤조에이트 (실시예 22);

[0116] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 4-메톡시벤조에이트 (실시예 23);

[0117] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 나프탈렌-2-카복실레이트 (실시예 24);

[0118] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 퀴놀린-3-카복실레이트 (실시예 25);

[0119] 2-벤질옥시-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-아세트아미드 (실시예 26);

[0120] 벤질 N-[2-[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-메틸-아미노]-2-옥소-에틸]카바메이트 (실시예 27);

[0121] N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-3-페녹시-프로판아미드 (실시예 28);

[0122] N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-2-페닐-아세트아미드 (실시예 29);

[0123] (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 30);

[0124] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 2-메틸프로파노에이트 (실시예 31);

[0125] 가장 바람직하게 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

[0126] (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 벤조에이트 (실시예 2);

[0127] (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 4-(4-메탄설포닐페닐)벤조에이트 (실시예 12);

[0128] 1-벤질 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R, 12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일 (2R)-2-

[0129] {[(벤질옥시)카보닐]아미노}펜탄디오에이트 (실시예 15);

[0130] 벤질 (2R)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-4-{[(2S,3R,4S,6R)-2{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-3-하이드록시-6-메틸옥산-4-일](메틸)카바모일} 부타노에이트 (실시예 16);

[0131] 4-{[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-{[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시}-6-메틸옥산-3-일]옥시}-4-옥소부탄산 (실시예 17);

[0132] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 4-에틸벤조에이트 (실시예 22);

[0133] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 나프탈렌-2-카복실레이트 (실시예 24);

[0134] 벤질 N-[2-[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-메틸-아미노]-2-옥소-에틸]카바메이트 (실시예 27); 및

[0135] N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-3-페녹시-프로판아미드 (실시예 28).

[0136] 본 발명은 또한 적어도 1종의 본 발명의 화합물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 이로써 이는 또한, R^1이 OH 및 R^7이면, R^8은 H일 수 있는 화합물을 포함한다.

[0137] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 약제로서 사용하기에 적합하고, 이로써 이는 또한, R^1이 OH 및 R^7이면, R^8은 H일 수 있는 화합물을 포함한다.

[0138] 상기에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 현행 발명자들에 의해 인간 기도 상피성 재생의 모델에서 양호한 활성을 갖는 것, 그리고 다양한 박테리아에 대한 시험의 패널에서 감소된 항미생물 활성을 갖는 것이 밝혀졌다. 본 발명의 화합물을 평가하는데 사용될 수 있는 상피성 장벽 기능의 다양한 시험관내 및 생체내 시험이 있다. 생체내 시험은 병원성 제제 SO_2로 공격, 람노지질로 공격, 및 고압 트라우마로 공격을 포함한다. 본 발명의 화합물은 SO_2 공격 실험에서 생체내 시험되었고 화합물은 폐 상피성 장벽 기능 보호에서 상당한 효과를 제공하는 것이 밝혀졌다.

[0139] 본 발명에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물은 상피 세포 또는 조직의 결함에 의해 야기된 질환 또는 병태, 또는 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 질환 또는 병태의 치료에 효과적이다. 질환 또는 병태는 기도 질환일 수 있고 상피성 조직은 기도 상피성 조직, 특히 코, 비강, 부비강, 후두, 기관, 기관지, 세기관지, 말단 기도 및 폐포로 구성된 군으로부터 선택된 기도의 일부 내에 있을 수 있다.

[0140] 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물은 선천적인, 만성, 지속적 또는 장기적인 기도 질환의 치료에 효과적이다.

예를 들면, 상기는 하기를 포함하는 병태의 치료에 효과적이다: 천식, 만성적 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 낭포성 섬유증 (CF), 비-CF 기관지 확장증, 만성 비부비동염, 미만성 범세기관지염 (DPB), 만성 기관지염, 화학요법 또는 이식후 상태에 대해 1차 또는 2차인 폐쇄 세기관지염 기질화 폐렴 (BOOP), 유아의 호흡 곤란 증후군 (IRDS) 및 그것의 장기간 합병증, 기관지폐 이형성증, 신경근육 호흡 우울증 및/또는 부전, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 및 관련된 바이러스와 과련되고 그것과 관련된 폐렴 (특히 공동체-획득된 폐렴) 및 병태, 예를 들면 인간-메타-뉴모 바이러스, 예컨대 만성 유아의 쌕쌕거림 및 관련된 소아기 천식 기관지 과민반응.

[0141] 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물은 염증과 통상적으로 관련된 많은 질환 및 장애에서 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복에 또한 효과적이고, 상기 질환은 바람직하게는 전신 염증 곤란 증후군 (SIRS), 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 염증성 장 질환, 궤양성 대장염 및 크론병으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0142] 본 발명은 또한, 본 명세서에서 언급된 임의의 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 (예를 들면 포유동물, 전형적으로 인간) 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0143] 식 (I)의 화합물에 존재하는 치환체에 따라, 화합물은 의약으로서 사용하기에 적합한 식 (I)의 화합물의 에스테르, 아미드, 카바메이트 및/또는 염. 염 및 용매화물을 형성할 수 있고, 반대이온 또는 관련된 용매가 약제학적으로 허용가능하다. 그러나, 비-약제학적으로 허용가능한 반대이온 또는 관련된 용매를 갖는 염 및 용매화물은 예를 들면, 식 (I)의 화합물 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아미드 또는 카바메이트 염, 또는 그것의 용매화물의 제조에서의 중간체로서 사용하기 위해 본 발명의 범위 내에 있다.

[0144] 본 발명에 따른 적합한 염은 유기 또는 무기 산 또는 염기로 형성된 것을 포함한다. 특히, 본 발명에 따른 산으로 형성된 적합한 염은 무기산, 강한 유기 카복실산, 예를 들면, 할로겐, 예컨대 포화 또는 불포화된 디카복실산, 예컨대 하이드록시카복실산, 예컨대 아미노산에 의해 비치환되거나 치환된 1 내지 4개의 탄소 원자의 알칸 카복실산, 또는 유기 설폰산, 예컨대 예를 들면 할로겐에 의해 비치환되거나 치환된 (C_1-C_4)-알킬- 또는 아릴-설폰산으로 형성된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 시트르산, 타르타르산, 아세트산, 인산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 석신산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 글라이콜산, 락트산, 살리실산, 옥살로아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산, 이세티온산, 아스코르브산, 말산, 프탈산, 아스파르트산, 및 글루탐산, 라이신 및 아르기닌으로 형성된 것을 포함한다. 다른 산 예컨대 옥살산은, 그 자체로 약제학적으로 허용가능하지는 않지만, 본 발명의 화합물 및 그것의 약제학적 허용가능한 산 부가 염을 얻을 때 중간체로서 유용할 수 있다.

[0145] 약제학적으로 허용가능한 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예를 들면 칼륨 및 나트륨의 염, 알칼리토 금속 염, 예를 들면 칼슘 및 마그네슘의 염, 및 유기 염기, 예를 들면 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루코민, 모폴린, 티오모폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬아민, 예를 들면 에틸-, tert-부틸-, 디에틸-, 디이소프로필-, 트리에틸-, 트리부틸- 또는 디메틸-프로필아민, 또는 모노-, 디- 또는 트리하이드록시 저급 알킬아민, 예를 들면 모노-, 디- 또는 트리에탄올아민을 갖는 염을 포함한다. 상응하는 내부 염이 또한 형성될 수 있다.

[0146] 식 (I)의 화합물은 에스테르, 아미드 또는 카바메이트로 전환된 적절한 기를 가질 수 있다. 따라서 식 (I)의 화합물 중 산성기로부터 형성된 전형적인 에스테르 및 아미드 기는 $-COOR^B$, $-CONR^B_2$, $-SO_2.OR^B$, 또는 $-SO_2.NR^B_2$를 포함하고, 한편 식 (I)의 화합물 중 -OH 또는 $-NHR^B$ 기로부터 형성된 전형적인 에스테르 및 아미드 및 카바메이트 기는 $-O.CO.R^B$, $-NR^B.CO.R^B$, $-NR^B.CO_2R^B$ $-O.SO_2R^B$, 및 $-NR^B.SO_2R^B$를 포함하되, 여기서 각각의 R^B은 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐, C_{3-8}사이클로알킬, C_{3-8}사이클로알킬C_{1-6}알킬, C_{6-10}아릴 및 C_{6-10} 아릴C_{1-6}알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1 내지 3개의 할로겐 원자에 의해 선택적으로 치환된다. 바람직하게는, 각각의 R^B은 수소 및 C_{1-4}알킬 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들면, 식 (I)의 화합물에서, R^3, R^4 및 R^5 중 하나 이상이 H일 때 존재하는 OH 기 중 중 하나 이상은 식 $-O.CO.R^B$의 에스테르로 전환될 수 있고; 다시 말하면 상기 화합물은 $CO.R^B$로 표시되는 R^3, R^4 및 R^5 중 하나 이상을 가지며, R^B 는 바로 위에서 주어진 바와 같다.

[0147] 수령체에 투여시, 상기에 기재된 바와 같은 식 (I)의 화합물, 또는 이의 활성 대사물 또는 잔기로 전환될 수 있는 화합물은 "전구약물"으로 공지되어 있다. 전구약물은, , 예를 들면, 신체 내에서, 예를 들면 혈액 중 가수분해에 의해, 의료 효과를 가지고 있는 그것의 활성 형태로 전환될 수 있다. 상기에 기재된 특정 에스테르, 아미드 및 카바메이트는 전구약물일 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 전구약물은 하기에 기재되어 있다: T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. SymposiumSeries (1976); "Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard,Elsevier, 1985; 및 Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (이는 편입된 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0148] 유기 화학의 당해 분야의 숙련가는, 많은 유기 화합물이 반응되거나 침전 또는 결정화되는 용매와의 복합체를 형성함을 인식할 것이다. 이들 복합체는 "용매화물"로서 공지되어 있다. 예를 들면, 물과의 복합체는 "수화물"로서 공지되어 있다.

[0149] 다음과 같은 정의는, 특정사례에서 달리 제한되지 않으면, 본 명세서서 전체에 사용된 용어들에 적용된다.

[0150] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 포화된 탄화수소 기 둘 모두를 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, t-부틸, i-부틸, sec-부틸, 펜틸 및 헥실 기를 포함한다. 비분지형 알킬기 중에서, 바람직한 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸 기가 있다. 분지형 알킬기 중에서, 언급된 t-부틸, i-부틸, 1-에틸프로필 및 1-에틸부틸 기가 있을 수 있다.

[0151] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시"는 O-알킬기를 의미하고, 상기 "알킬"은 상기에 기재된 바와 같이 사용된다. 알콕시기의 예는 메톡시 및 에톡시기를 포함한다. 다른 예는 프로폭시 및 부톡시를 포함한다.

[0152] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 적어도 1개의 탄소 탄소 이중 결합를 갖는 직쇄 및 분지쇄 불포화된 탄화수소기 둘 모두를 의미한다. 알케닐기의 예는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐을 포함한다. 바람직한 알케닐기는 에테닐, 1- 프로페닐 및 2- 프로페닐을 포함한다.

[0153] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 적어도 1개의 탄소 탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 및 분지쇄 불포화된 탄화수소기 둘 모두를 의미한다. 알키닐기의 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐. 바람직한 알키닐기는 에티닐 1- 프로피닐 및 2- 프로피닐을 포함한다.

[0154] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 고리계 중 포화된 기를 의미한다. 사이클로알킬 기는 단환형 또는 이환형일 수 있다. 이환형 기는, 예를 들면, 융합된 또는 브릿징될 수 있다. 단환형 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸를 포함한다. 단환형 사이클로알킬기의 다른 예는 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 이환형 사이클로알킬기의 예는 바이사이클로 [2. 2.1] 헵트-2-일을 포함한다. 바람직하게는, 사이클로알킬 기는 단환형이다.

[0155] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 단환형 또는 이환형 방향족 탄소환형 기를 의미한다. 아릴기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 나프틸 기는 1 또는 2개의 위치를 통해 부착될 수 있다. 이환형 방향족기에서, 고리 중 하나는, 예를 들면, 부분적으로 포화될 수 있다. 그와 같은 기의 예는 인다닐 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다. 구체적으로, 용어 C_{5-10} 아릴은 사 단환형 또는 이환형 방향족기 중 5 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 기를 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 특히 바람직한 C_{5-10} 아릴기는 페닐이다.

[0156] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 불소, 염소 및 브롬가 특히 바람직하다.

[0157] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴"은 탄소 원자의 방향족 또는 비-방향족 환형 기를 의미하고, 여기서 탄소 원자의 1 내지 3개는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자에 의해 대체된다. 헤테로사이클릴기는, 예를 들면, 단환형 또는 이환형일 수 있다. 이환형 헤테로사이클릴기에서, 각각의 고리에서, 또는 고리 중 하나에서만 하나 이상의 헤테로원자가 있을 수 있다. 헤테로원자는 바람직하게는 O 또는 N이다. 적합한 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴기는 상응하는 N-산화물을 포함한다.

[0158] 단환형 비-방향족 헤테로사이클릴기 (또한 일명 단환형 헤테로사이클로알킬 고리)의 예는 아지리디닐, 아제티딜, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐 및 아제파닐을 포함한다.

[0159] 고리 중 하나가 비-방향족인 이환형 헤테로사이클릴기의 예는 디하이드로벤조푸라닐, 인다닐, 인돌리닐, 이소인

돌리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀릴 및 벤조아제파닐을 포함한다.

[0160] 단환형 방향족 헤테로사이클릴기 (또한 일명 단환형 헤테로아릴기)의 예는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 트리아지닐, 피리다질, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴 및 피리미디닐을 포함한다.

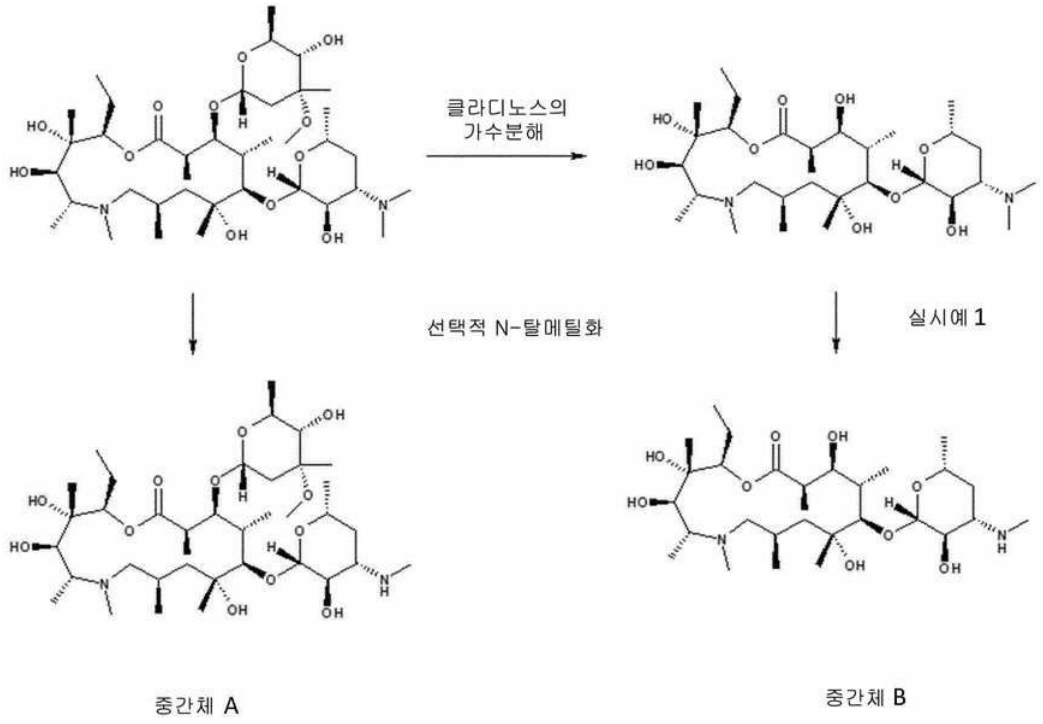
[0161] 이환형 방향족 헤테로사이클릴기 (또한 일명 이환형 헤테로아릴기)의 예는 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 피리도피라지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, 나프티리디닐, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 옥사졸릴[4,5-b]피리디일, 피리도피리미디닐, 이소퀴놀리닐 및 벤조디록사졸을 포함한다.

[0162] 바람직한 헤테로사이클릴기의 예는 피페리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피리딜, 피리미디닐 및 인돌릴을 포함한다. 바람직한 헤테로사이클릴기는 또한, 티에닐, 티아졸릴, 푸라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 이속사졸릴 및 이미다졸릴을 포함한다.

[0163] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "사이클로알킬알킬"은 알킬 기를 통해 부탁된 사이클로알킬-알킬- 기를 의미하고, "사이클로알킬" 및 "알킬"은 상기에 설명된 의미를 갖는 것으로 이해된다.

[0164] 본 발명의 화합물은 몇 개의 키랄 (비대칭) 중심 및 분자 전체적으로는 키랄을 함유한다. 개별 입체이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0165] 본 발명의 화합물은 당해 분야에서 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 아지트로마이신은 Sigma-Aldrich를 포함하는 상업적 공급원으로부터 널리 입수가능하다. 주요 중간체 데스클라디노스 아지트로마이신 (실시예 1)은 반응식 1 에서 나타낸 바와 같이 공개된 프로토콜에 따라 메탄올 HCl(aq)를 사용하는 아지트로마이신의 선택적 산성 가수분해에 의해 제조될 수 있다. 주요 중간체 탈메틸화된 아지트로마이신 (중간체 A), 및 탈메틸화된 데스클라디노스 아지트로마이신 (중간체 B)은 MeOH 또는 iPrOH에서 요오드 및 NaOAc를 사용하는 N-탈메틸화에 의해 제조될 수 있고, 상기 방법은 US3,725,385에서 제시되고 또한 European Journal of Medicinal Chemistry 49 (2012) 365-378, 엔트리 5.1.3에서 기재되어 있다. 상기는 또한 반응식 1에서 나타낸다:



반응식 1

[0166]

[0167] 반응식 1에서 나타낸 진전된 중간체는 표준 커플링 기술을 사용하여 본 발명의 화합물로 유도체화될 수 있다.

[0168] 본 발명의 화합물은 약제로서 유용하다. 특히, 상피 세포 또는 조직의 결함에 의해 야기된 질환 또는 병태, 또는 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 질환 또는 병태의 치료용 약제로서 유용하다. 질환

또는 병태은 기도 질환일 수 있고 상피성 조직은 기도 상피성 조직, 특히 코, 비강, 부비강, 후두, 기관, 기관지, 세기관지, 말단 기도 및 폐포로 구성된 군으로부터 선택된 기도의 일부에 있을 수 있다.

[0169] 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물은 선천적인, 만성, 지속적 또는 장기적인 기도 질환의 치료용 약제로서 유용하다. 예를 들면, 상기는 하기를 포함하는 병태의 치료에 효과적이다: 천식, 만성적 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 낭포성 섬유증 (CF), 비-CF 기관지 확장증, 만성 비부비동염, 미만성 범세기관지염 (DPB), 만성 기관지염, 화학요법 또는 이식후 상태에 대해 1차 또는 2차인 폐쇄 세기관지염 기질화 폐렴 (BOOP), 유아의 호흡 곤란 증후군 (IRDS) 및 그것의 장기간 합병증, 기관지폐 이형성증, 신경근육 호흡 우울증 및/또는 부전, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 및 관련된 바이러스와 과련되고 그것과 관련된 폐렴 (특히 공동체-획득된 폐렴) 및 병태, 예를 들면 인간-메타-뉴모 바이러스, 예컨대 만성 유아의 쌕쌕거림 및 관련된 소아기 천식 기관지 과민반응.

[0170] 본 발명의 화합물은 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 염증과 통상적으로 관련된 질환 및 장애의 치료 또는 예방용 약제로서 유용하고, 상기 질환은 바람직하게는 전신 염증 곤란 증후군 (SIRS), 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 염증성 장 질환, 궤양성 대장염 및 크론병으로 구성된 군을부터 선택된다.

[0171] 본 발명은 또한, 상피 세포 또는 조직의 결함에 의해 야기된 질환 또는 병태, 또는 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 병태 및 질환은 바람직하게는 상기에 기재된 것들이다. 본 발명은 또한, 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 염증과 관련된 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 그와 같은 병태 및 질환은 바람직하게는 상기에 기재된 것들이다.

[0172] 본 발명은 또한, 상피 세포 또는 조직의 결함에 의해 야기된 질환 또는 병태, 또는 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 질환 또는 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조에서의, 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다. 치료될 수 있는 병태 및 질환은 바람직하게는 상기에 기재된 것들이다. 본 발명은 또한, 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 염증과 관련된 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다. 그와 같은 병태 및 질환은 바람직하게는 상기에 기재된 것들이다.

[0173] 치료 효과를 달성하도록 요구된 활성 성분의 양은, 물론, 특정한 화합물, 투여 경로, 대상체의 유형, 종, 연령, 체중, 성별, 및 의료 병태를 포함하는 치료 중인 대상체 및 대상체의 신장 및 간 기능, 및 치료되고 있는 특정한 장애 또는 질환, 뿐만 아니라 그것의 중증도와 함께 변할 것이다. 통상적으로 숙련된 의사, 수의사 또는 임상의는 병태의 진행을 예방, 대항 또는 막기에 유구된 유효량의 약물을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다.

[0174] 본 발명의 특정 화합물은 다른 것보다 더 나은 경구 생체이용률을 갖는다. 특히 양호한 생체이용률 (특히 경구 생체이용률)을 갖는 화합물은 전신 의약품 전달에 의한 치료에 적합한 병태의 치료에 특히 유용하다. 더 좋지 못한 생체이용률을 갖는 화합물은, 다른 한편으로, 자체 국소 전달로 (및 전신 부작용은 낮은 생체이용률에 의해 최소화될 것이다), 그리고 따라서 국소 약물 전달에 의해 (예를 들면 흡입으로 또는 진피, 구강, 설하 또는 안구내 적용에 의해) 치료에 적합한 병태로 이어진다.

[0175] 본 발명의 경구 투약량은, 지시된 효과를 위해 사용될 때, 성인 인간에 대해 약 0.01 mg /체중 kg/1일 (mg/kg/1일) 내지 약 100 mg/kg/1일, 바람직하게는 0.01 mg /체중 kg/1일 (mg/kg/1일) 내지 10 mg/kg/1일, 및 가장 바람직하게는 0.1 내지 5.0 mg/kg/1일의 범위일 것이다. 전형적인 1일 용량은 따라서 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분, 바람직하게는 약 20 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분, 예를 들면 50mg 내지 500mg, 예를 들면 100mg 내지 400mg, 예를 들면 200mg 내지 300mg, 예를 들면 250mg의 활성 성분이다. 경구 투여에 대해, 조성물은 바람직하게는 정제의 형태로 제공되거나, 다른 형태의 제시는 치료될 환자에 대한 투약량의 증상 조정을 위해 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 200, 250 또는 500 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 별개의 단위로 제공된다.

[0176] 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정한 속도의 주입 동안에 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 유익하게는, 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있고, 또는 총 1일 투약량은 매일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 바람직한 화합물은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알여진 경피 피부 패티의 형태를 사용하여 적합한 비강내 비히클의 국소용을 통해, 또는 경피 경로를 통해 비강내로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 투여되기 위해, 투약은, 물론, 투약 요법 전체에 간헐적이기보다 연속적일 것이다.

[0177] 활성 성분이 단독으로 투여될 수 있지만, 약제학적 제형 또는 조성물 내에 존재하는 것이 바람직하다. 따라서,

본 발명은 본 발명에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 캐리어 (집합적으로 본 명세서에서 일명 "캐리어" 물질)을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 아래에 기재된 바와 같은 약제학적 제형을 취할 수 있다.

[0178] 본 발명에 따른 약제학적 제형은 경구, 비경구 (피하, 진피내, 근육내, 정맥내 (볼러스 또는 주입), 및 관절내 포함), 흡입 (다양한 유형의 정량 가압된 에어로졸, 분무기 또는 취입기에 의해 생성된 미세 입자 분진 또는 미스트 포함), 직장, 복강내 및 국소 (진피, 구강, 설하, 및 안구내 포함) 투여에 적합한 것을 포함하지만, 대분분의 적합한 경로는, 예를 들면, 수령체의 병태 및 장애에 좌우될 수 있다.

[0179] 제형은 단위 투약량 형태로 편리하게 제시될 수 있고 약학의 당해 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 캐리어와 활성 성분을 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로 제형은 액체 캐리어 또는 미세하게 분쇄된 고체 캐리어 또는 둘 모두와 활성 성분을 균일하게 및 친밀하게 회합시킴 및 그 다음, 필요하면, 생성물을 요망된 제형으로 형상화시킴으로써 제조된다.

[0180] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 활성 성분의 예정된 양을 함유하는 별개의 유닛 예컨대 캡슐, 카세, 알약 또는 정제 각각으로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비-수성 액체에서 용액 또는 현탁액으로서, 예를 들면 엘릭시르, 팅크, 현탁액 또는 시럽으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제시될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼러스, 연약 또는 페이스트로서 제시될 수 있다.

[0181] 정제는, 선택적으로 하나 이상의 부속 성분과, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는, 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활 제제, 표면 활성제 또는 분산제와 선택적으로 혼합된, 적합한 기계에서 활성 성분을 자유 흐름 형태 예컨대 분말 또는 과립으로 압축에 의해 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물 성형에 의해 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅 또는 스코어링될 수 있고 그 안에서 활성 성분의 느린 또는 조절 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있다. 본 화합물은, 예를 들면, 즉시 방출 또는 연장 방출에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 즉시 방출 또는 연장 방출은 본 화합물을 포함하는 적합한 약제학적 조성물의 사용에 의해, 또는, 특히 연장 방출의 경우에서, 디바이스 예컨대 피하 임플란트 또는 삼투 펌프의 사용에 의해 달성될 수 있다. 본 화합물은 또한 리포좀에 의해 투여될 수 있다.

[0182] 경구 투여용 예시적인 조성물은 현탁액을 포함하고, 이는, 예를 들면, 하기를 함유할 수 있다: 벌크 부여용 미세결정성 셀룰로오스, 현탁화제로서의 알긴산 또는 나트륨 알기네이트, 점도 증강제로서의 메틸셀룰로오스, 및 감미제 또는 풍미제 예컨대 당해 분야에서 공지된 것들; 및 즉시 방출 정제 (이는, 예를 들면, 미세결정성 셀룰로오스, 인산제2칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘, 황산칼슘, 소르비톨, 글루코스 및/또는 락토오스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제 및 윤활제 예컨대 당해 분야에서 공지된 것들를 함유할 수 있음). 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당류 예컨대 글루코스 또는 베타-락토오스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸쓰 또는 나트륨 알기네이트, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 및 기타 동종의 것을 포함한다. 붕해제는 비제한적으로 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 및 기타 동종의 것을 포함한다. 식 (I)의 화합물은 또한 설하 및/또는 구강 투여에 의해 구강을 통해 전달될 수 있다. 성형된 정제, 압축 정제 또는 냉동건조된 정제는 사용될 수 있는 예시적인 형태이다. 예시적인 조성물은 빠른 용해 희석제 예컨대 만니톨, 락토오스, 수크로오스 및/또는 사이클로덱스트린으로 본 화합물(들)을 제형화하는 것을 포함한다. 또한 그와 같은 제형 내에 고분자량 부형제 예컨대 셀룰로오스 (avicel) 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이 포함될 수 있다. 그와 같은 제형은 또한 점막 접착을 돕기 위한 부형제 예컨대 하이드록시 프로필 셀룰로오스 (HPC), 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC), 나트륨 카복시 메틸 셀룰로오스 (SCMC), 말레산 무수물 코폴리머 (예를 들면, Gantrez), 및 방출을 조절하기 위한 제제 예컨대 폴리아크릴산 코폴리머 (예를 들면 카보폴 934)를 포함할 수 있다. 윤활제, 활윤제, 풍미제, 착색제 및 안정화제는 또한, 제작 및 사용을 쉽게 하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 투약 형태에 사용된 윤활제는 나트륨 올레이트, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 나트륨 벤조에이트, 아세트산나트륨, 염화나트륨 및 기타 동종의 것을 포함한다. 액체 형태의 경구 투여에 대해, 경구 약물 성분은 임의의 경구, 무독성, 약제학적으로 허용가능한 불활성 캐리어 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물, 및 기타 동종의 것과 조합될 수 있다.

[0183] 비경구 투여용 제형은 수성 및 비-수성 멸균된 주사 용액을 포함하고, 이는 산화방지제, 완충액, 정균제 및 용질 (이는 제형을 의도된 수령체의 혈액과 등장으로 만듦); 및 수성 및 비-수성 멸균된 현탁액 (이는 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있음)을 함유할 수 있다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들면 밀봉된 앰풀 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균된 액체 캐리어, 예를 들면 염수 또는 주사용 증류수의 첨가

만을 필요로 하는 냉동건조된 (동결건조된) 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균된 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 비경구 투여용 예시적인 조성물은 주사가능 용액 또는 현탁액을 포함하고, 이는, 예를 들면, 적합한 무독성, 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액, 등장의 염화나트륨 용액, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제 (합성 모노- 또는 디글리세라이드 포함), 및 지방산 (올레산, 또는 크레마포르 포함)를 함유할 수 있다.

[0184] 비강, 에어로졸 또는 흡입 투여용 예시적인 조성물은, 예를 들면, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 및/또는 다른 가용화 또는 분산제 예컨대 당해 분야에서 공지된 것들을 함유할 수 있는 염수 중 용액을 포함한다.

[0185] 직장 투여용 제형은 통상적인 캐리어 예컨대 코코아 버터, 합성 글리세라이드 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 좌약으로서 제공될 수 있다. 그와 같은 캐리어는 전형적으로 상온에서 고체이지만, 직장 공동에서 액화 및/또는 용해되어 약물을 방출한다.

[0186] 입으로, 예를 들면 구강으로 또는 설하로 국소 투여되는 제형은, 풍미 기재 예컨대 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸쓰 중 활성 성분을 포함하는 로젠지, 및 기재 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아 중 활성 성분을 포함하는 사탕형 알약을 포함한다. 국소 투여용 예시적인 조성물은 국소 캐리어 예컨대 플라스티베이스 (폴리에틸렌으로 겔화된 광유)를 포함한다.

[0187] 바람직한 단위 투약 제형은 활성 성분의, 위에서 인용된 효과적인 용량, 또는 이의 적절한 분획을 함유하는 것들이다.

[0188] 상기에서 특히 언급된 성분 외에, 본 발명의 제형은 문제의 제형의 유형에 대한 것을 갖는 당해 분야의 다른 제제를 포함할 수 있고, 예를 들면 경구 투여에 적합한 것들은 풍미제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0189] 본 발명의 화합물은 약제 중 유일한 활성 성분으로서 사용될 수 있지만, 상기 화합물은 또한 하나 이상의 추가 활성제와 함께 사용될 수 있다. 그와 같은 추가 활성제는 본 발명에 따른 추가 화합물일 수 있거나, 또는 상이한 치료제, 예를 들면 호흡 병태 또는 질환의 치료에 유용한 추가 화합물, 예를 들면 천식, 만성적 폐쇄성 폐질환 (COPD) 또는 낭포성 섬유증 (CF)의 치료에 유용한 화합물일 수 있다.

[0190] 천식의 치료에 유용한 화합물은 하기를 포함한다: 흡입된 코르티코스테로이드 (예를 들면 플루티카손 (Flonase, Flovent HFA), 부데소니드 (Pulmicort Flexhaler, Rhinocort), 플루니솔라이드 (Aerospan HFA), 시클레소나이드 (Alvesco, Omnaris, Zetonna), 베클로메타손 (Qnasl, Qvar), 모메타손 (Asmanex) 또는 플루티카손 푸로에이트 (Arnuity Ellipta)), 류코트리엔 개질제(예를 들면 몬텔루카스트 (Singulair), 자피를루카스트 (Accolate) 또는 질류톤 (Zyflo); 지속성 베타 효능제 (예를 들면 살메테롤 (Serevent) 또는 포르모테롤 (Foradil, Perforomist); 조합 흡입기 (예를 들면 플루티카손-살메테롤 (Advair Diskus / Seretide), 부데소니드-포르모테롤 (Symbicort) 또는 포르모테롤-모메타손 (Dulera) (이는 코르티코스테로이드와 함께 지속성 베타 효능제 를 함유함)); 테오필린 (예를 들면 Theo-24 또는 Elixophyllin), 단기 작용 베타 효능제 (예를 들면 알부테롤 (ProAir HFA, Ventolin HFA, 기타) 및 레발부테롤 (Xopenex)), 이프라트로피움 (Atrovent) 또는 경구 또는 정맥내 코르티코스테로이드 (예를 들면 프레드니손 또는 메틸프레드니솔론).

[0191] COPD의 치료에 유용한 화합물은 하기를 포함한다: 단기 작용 기관지확장제 (예를 들면 알부테롤 (ProAir HFA, Ventolin HFA, 기타), 레발부테롤 (크소페넥스), 및 이프라트로피움 (Atrovent)), 지속성 기관지확장제 (티오트로피움 (Spiriva), 살메테롤 (Serevent), 포르모테롤 (Foradil, Perforomist), 아르포르모테롤 (Brovana), 인다카테롤 (Arcapta) 및 아클리디늄 (Tudorza) 포함), 흡입된 스테로이드 (플루티카손 (Flovent) 및 부데소니드 (Pulmicort) 포함), 조합 흡입기 (예를 들면 배합시키는 기관지확장제 및 흡입된 스테로이드, 예를 들면 살메테롤 및 플루티카손 (Advair) 및 포르모테롤 및 부데소니드 (Symbicort)), 경구 스테로이드, 포스포디에스테라제-4 억제제 (예를 들면 로플루밀라스트 (Daliresp)) 테오필린 및 항생제.

[0192] CF의 치료에 유용한 화합물은 항생제, 점액-묽게하는 약물, 기관지확장제 및 경구 췌장 효소를 포함한다.

[0193] 본 발명의 화합물이 상피성 장벽 기능의 향상 또는 회복으로부터 이익을 얻은 염증과 관련된 병태의 치료를 위해 사용될 수 있다면, 이때 추가 활성제는 문제의 병태에 적합한 제제로부터 선택된다.

[0194] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합으로 이용된 경우, 예를 들면, Physicians' Desk Reference (PDR)에서 지시된 그들 양으로 사용될 수 있거나 달리 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

[0195] 다음과 같은 실시예는 본 발명을 설명한다.

[0196] **실시예**

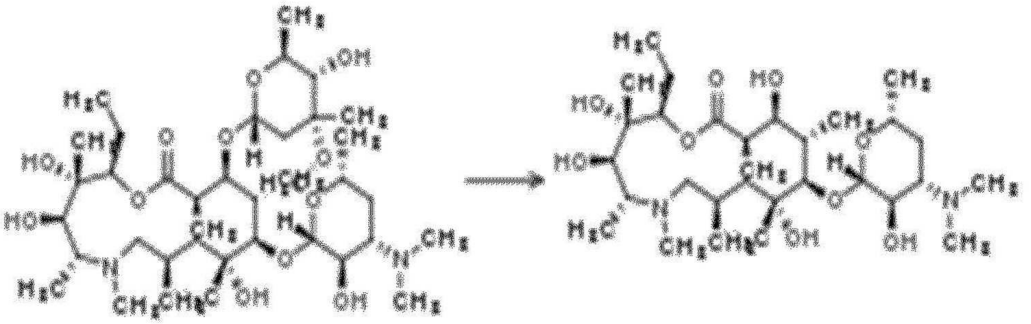
[0197] **일반적인 방법**

[0198] 분취 역상 크로마토그래피는 X-브릿지, prep C18 (5 ㎛), 50mM 중탄산암모늄/아세토니트릴 구배에서 수행되었다. 모든 화합물은 분석적 HPLC/LCMS에 의해 분석되었다. 분석은 전기분무 계면 및 UV 다이오드 어레이 검출기가 구비된 Agilent 1100 시리즈 액체 크로마토그래프/질량 선택적 검출기 (MSD) (단일 사중극자)를 이용하여 수행되었다. 제조된 화합물은 소프트웨어 Marvin Sketch 5.2.6으로부터 수득된 IUPAC 명칭이 주어졌다.

[0199] 개시 물질은 종래의, 즉시-이용가능한 공급원으로부터 수득되었다.

[0200] 모든 화합물 MS / ESI에 대하여, 양이온화는 $[M+H]^+$를 제공한다. 형질전환의 수율은 요망된 생성물의 형질전환에서 수율보다 정제의 작업을 더 많이 반영한다는 점으로 인해 생략된다. 각각의 화합물의 단리된 수율은 몇몇을 예외로 요망된 50mg 초과이다.

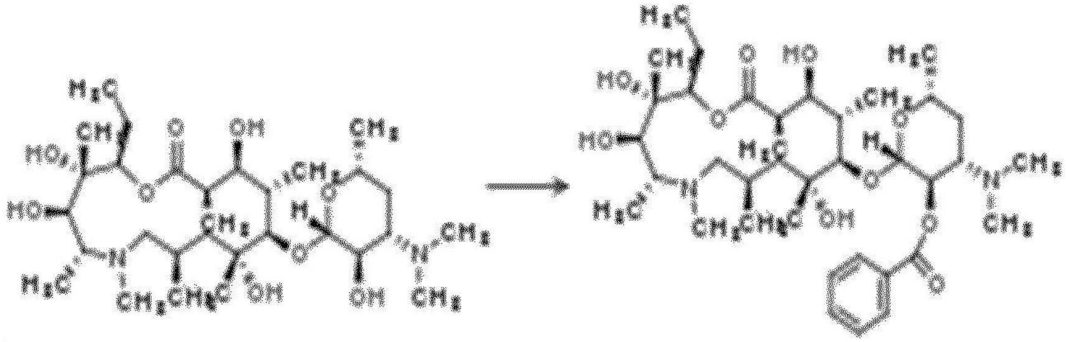
[0201] **실시예 1: 데스클라디노스 아지트로마이신: (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온)**



[0202]

[0203] 메탄올 (100mL) HCl (1M) 중 아지트로마이신 ((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온) (10g, 13.35mmol)의 용액에 pH가 1.25에서 안정화될 때까지 첨가하고 수득한 용액을 24시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물의 pH를 NaOH (1M)를 사용하여 pH 10.75로 다시 조정했다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고 NaHCO3 (5%)와 DCM 사이에서 분할했다. 수성 상을 DCM의 제2 부분으로 세정하고 조합된 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거하고 생성물을 백색 형상으로서 얻었다. 샘플을 연속 단계 실리카 크로마토그래피 (DCM 내지 DCM 중 5%메탄올, 이동상에 첨가된 0.1% 트리에틸아민)로 정제했다.

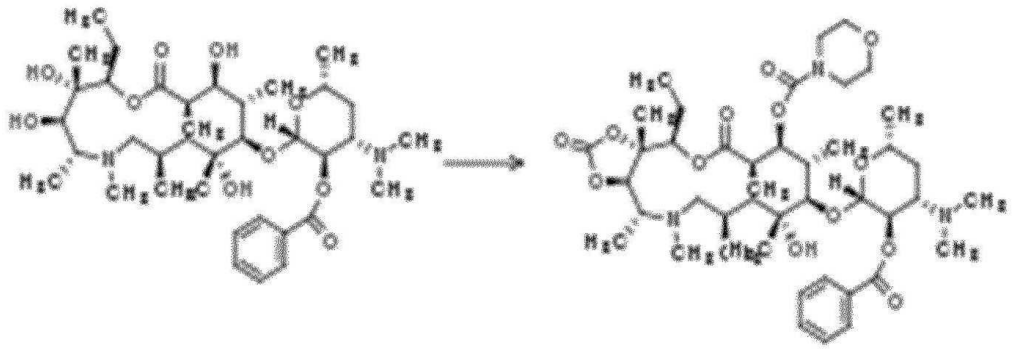
[0204] **실시예 2: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S, 14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 벤조에이트)**



[0205]

[0206] 얼음 상에서 냉각된 DCM (5ml) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (0.5g, 0.8500mmol) 및 트리에틸아민 (428.2mg, 4.23mmol)의 혼합물에, 벤조일 염화물 (356.9mg, 2.54mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 했다. 3일 후 요망된 벤조일화된 생성물에 대한 양호한 전환을 수득하고 혼합물을 DCM 및 포화된 탄산수소나트륨 용액 사이에서 분할했다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 백색 형상을 얻었다. 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 정보 참고).

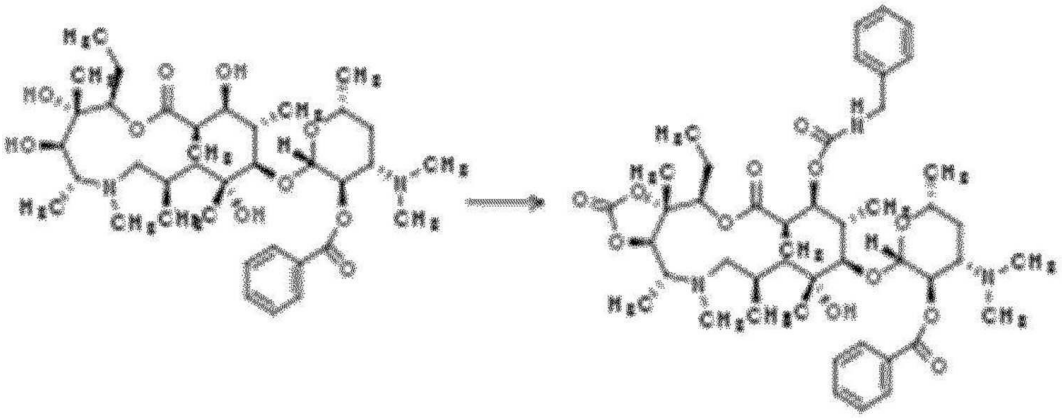
[0207] **실시예 3: (1R,2R,5R,7R,8R,9S,10S,11R,14R,15R)-8-[(2S,3R,4S,6R)-3-벤조일옥시-4-(디메틸아미노)-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-14-에틸-7-하이드록시-2,3,5,7,9,11,15-헵타메틸-12,17-디옥소-13,16,18-트리옥사-3-아자바이사이클로[13.3.0]옥타데칸-10-일] 모폴린-4-카복실레이트)**



[0208]

[0209] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 벤조에이트 (실시예 2) (250.mg, 0.3600mmol)을 THF (2.5mL) 중 카보닐디이미다졸 (466.73mg, 2.88mmol) 및 트리에틸아민 (291.27mg, 2.88mmol)와 혼합했다. 2일 동안 교반한 후, 중간 생성물을 DCM과 포화된 탄산수소나트륨 용액 사이에서 분배하여 단리했다. DCM 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. DMF (1mL)을 이어서 모폴린 (37.61mg, 0.4300mmol) 및 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (65.73mg, 0.4300mmol)을 첨가했다. 개시 물질이 남지 않을 때까지 물질을 DCM과 포화된 탄산수소나트륨 용액 사이에서 다시 분배했다. DCM 상을 다시 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 물질을 아세토니트릴에 용해시키고 역상 크로마토그래피로 정제했다 (일반적인 방법 참고). 깨끗한 분획을 농축시키고 동결건조시켜 고형물을 얻었다.

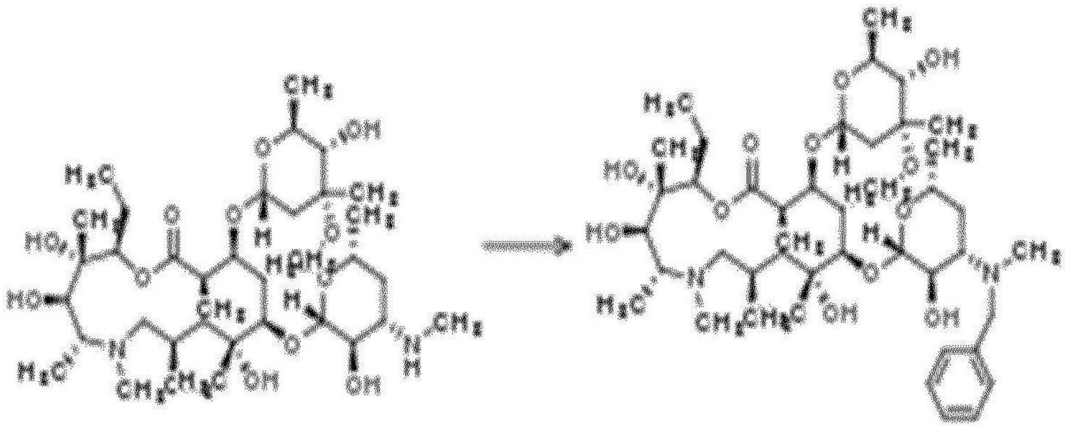
[0210] **실시예 4: [(2S,3R,4S,6R)-2-[[(1R,2R,5R,7R,8R,9S,10S,11R,14R,15R)-10-(벤질카바모일옥시)-14-에틸-7-하이드록시-2,3,5,7,9,11,15-헵타메틸-12,17-디옥소-13,16,18-트리옥사-3-아자바이사이클로[13.3.0]옥타데칸-8-일]옥시]-4-(디메틸아미노)-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 벤조에이트**



[0211]

[0212] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 벤조에이트 (실시예 2) (250.mg, 0.3600mmol)을 THF (2.5mL) 중 카보닐디이미다졸 (466.73mg, 2.88mmol) 및 트리에틸아민 (291.27mg, 2.88mmol)와 혼합했다. 2 일 동알 교반한 후, 중간 생성물을 DCM과 포화된 탄산수소나트륨 용액 사이에서 분배하여 단리했다. DCM 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. DMF (1mL)을 이어서 벤질아민 (46.26mg, 0.4300mmol) 및 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (65.73mg, 0.4300mmol)을 첨가했다. 개시 물질이 남지 않을 때까지 물질을 DCM과 포화된 탄산수소나트륨 용액 사이에서 다시 분배했다. DCM 상을 다시 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 물질을 아세토니트릴에 용해시키고 역상 크로마토그래피로 정제했다 (일반적인 방법 참고). 깨끗한 분획을 농축시키고 동결건조시켜 고형물을 얻었다.

[0213] **실시예 5: (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[벤질(메틸)아미노]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온**



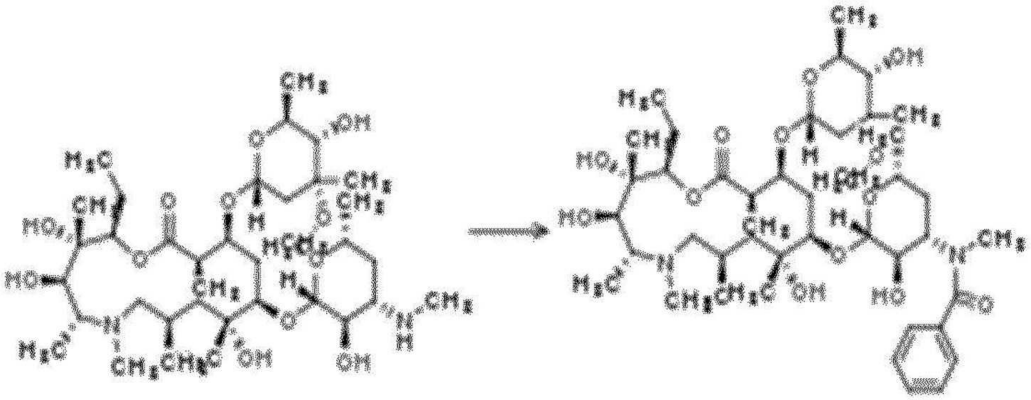
[0214]

[0215] **중간체 A**은 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온이다. 그 화합물을, US3,725,385에서 제시되고, 또한 *European Journal of Medicinal Chemistry* 49 (2012) 365-378, 엔트리 5.1.3에서 기재된 방법을 사용하여 아지트로마이신의 N-탈메틸화로 제조했다.

[0216] 벤질 브로마이드 (43.63mg, 0.2600mmol)을의 혼합물에 첨가하고 ((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온) **(중간체 A)** (125.mg, 0.1700mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (32.97mg, 0.2600mmol) in IPA (1mL). 개시 물질이 관측되지 않을 때 반응을 DCM과 탄산수소나트륨 용액 사이에서 분배했다. DCM을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 아세토니트릴에 용해시키고 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 깨끗한 분획을 조합하고 농축하고, 이어서 동결건조하여 생성물을 고형물

로서 얻었다.

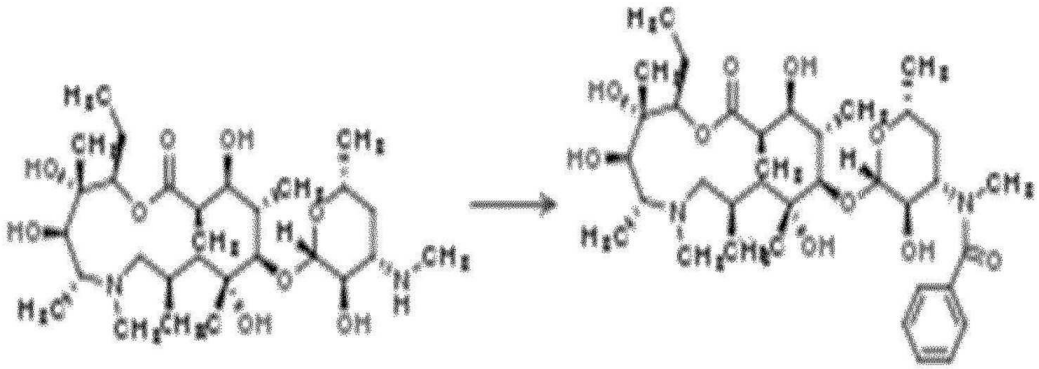
[0217] **실시예 6: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-벤즈아미드**



[0218] ---

[0219] 벤조일 염화물 (27.83mg, 0.2000mmol)을 IPA (1mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (97.mg, 0.1300mmol) **(중간체 A)** 및 탄산수소나트륨 (16.63mg, 0.2000mmol)의 혼합물에 첨가했다. 개시 물질이 남지 않을 때까지 혼합물을 포화된 탄산수소나트륨과 DCM 사이에서 분배했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 아세토니트릴로 희석하고 역상 크로마토그래피 (일반적인 방법 참고) 농축을 사용하여 정제하고 동결건조하여 생성물을 고형물로서 얻었다.

[0220] ***실시예 7: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-벤즈아미드***



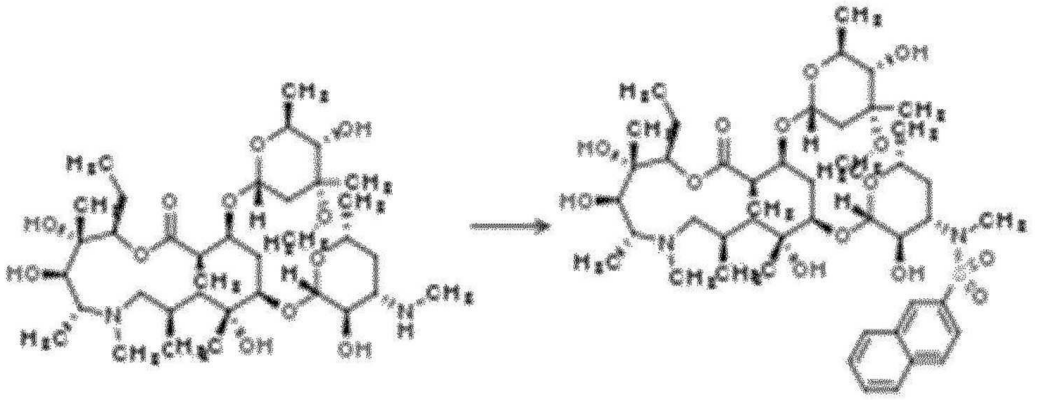
[0221] ---

[0222] **중간체 B**은 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온이다. 그 화합물을, US3,725,385에서 제시되고, 또한 *European Journal of Medicinal Chemistry* 49 (2012) 365-378, 엔트리 5.1.3에서 기재된 방법을 사용하여 데스-클라디노스 아지트로마이신의 N-탈메틸화 (실시예 1)로 제조했다.

[0223] 벤조일 염화물 (20.96mg, 0.1500mmol)을 IPA (1.25mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 **(중간체 B)** (57.33mg, 0.1000mmol) 및 탄산수소나트륨 (12.53mg, 0.1500mmol)의 혼합물에 첨가했다. 개시 물질이 남지 않을 때까지 혼합물을 포화된 탄산수소나트륨과 DCM 사이에서 분배했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 아세토니트릴로 희석하고 역

상 크로마토그래피 (일반적인 방법 참고) 농축을 사용하여 정제하고 동결건조하여 생성물을 고형물로서 얻었다.

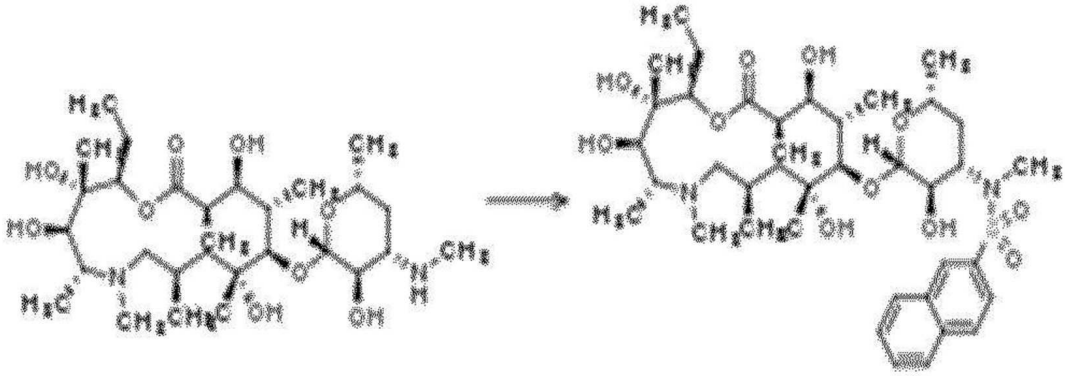
[0224] **실시예 8: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-나프탈렌-2-설폰아미드**



[0225]

[0226] (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 **(중간체 A)** (195.mg, 0.2700mmol) 200mg (이는 요망된 개시 물질의 약 50% 뿐만 아니라 논(non) 탈메틸화된 물질을 함유함), 탄산수소나트륨 (33.43mg, 0.4000mmol) 및 2-나프탈렌설포닐 염화물 (90.21mg, 0.4000mmol)에 THF (1mL) 및 IPA (1mL)을 첨가했다. 반응을 밤새 교반하고 요망된 생성물에 대한 양호한 전환을 수득했다. 반응을 DCM 및 포화된 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 워크업했다. 유기상을 수집하고 농축시켜 황색 오일을 얻었다. 조 생성물을 약 4ml의 ACN에 용해시키고 여과하고 분취 LC 상 크로마토그래피 (일반적인 정보 참고)를 수행하여 순수한 생성물 분획을 얻었고, 이것을 농축시키고 동결건조시켜 고형 물질을 얻었다.

[0227] **실시예 9: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-나프탈렌-2-설폰아미드**

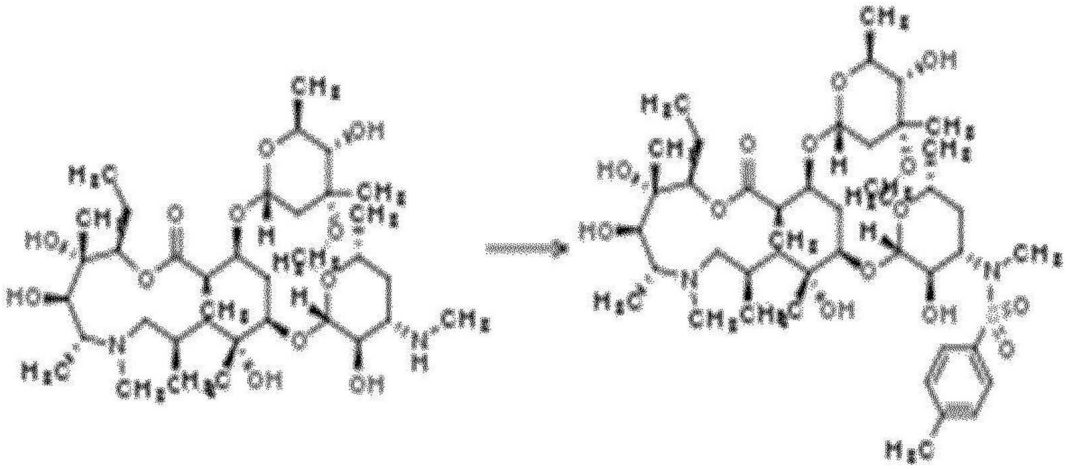


[0228]

[0229] (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 **(중간체 B)** (175.mg, 0.3000mmol) (이는 요망된 개시 물질의 약 50% 뿐만 아니라 논(non) 탈메틸화된 물질을 함유함), 탄산수소나트륨 (38.24mg, 0.4600mmol) 및 2-나프탈렌설포닐 염화물 (103.17mg, 0.4600mmol)에 IPA (2mL)을 첨가했다. 반응을 밤새 교반했다. 반응을 DCM 및 포화된 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 워크업했다. 유기상을 수집하고 농축했다. 조 생성물을 약 4ml의 ACN에 용해시키고 여과하고 분취 LC (일반적인 정보 참고) 상에서 분리하여 순수한 생성물 분획을 얻었고, 이것을 농축시키고 동결건조시켜 고형 물질을 얻었다.

[0230] **실시예 10: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-**

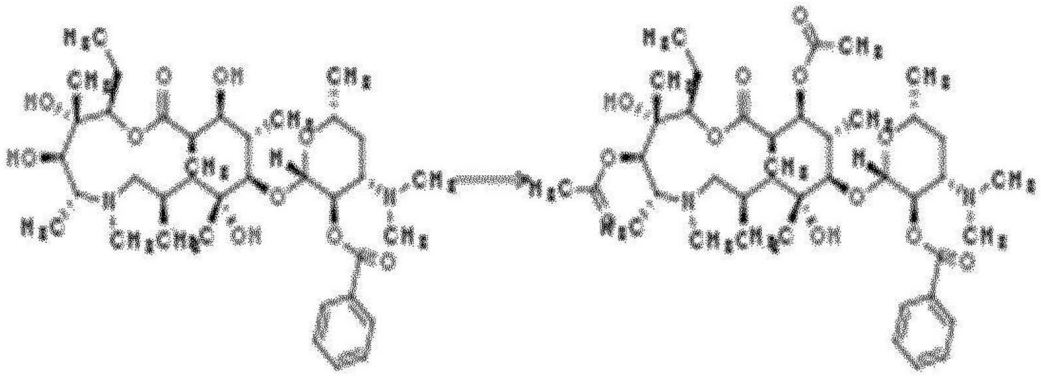
15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N,4-디메틸-벤젠설폰아미드



[0231]

[0232] (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 **(중간체 A)** (199.98mg, 0.2700mmol) (이는 요망된 개시 물질의 약 50% 뿐만 아니라 논(non) 탈메틸화된 물질을 함유함), 탄산수소나트륨 (34.29mg, 0.4100mmol) 및 p-톨루엔설포닐 염화물 (77.81mg, 0.4100mmol)에 IPA (2mL)을 첨가했다. 반응을 밤새 교반했다 (t전환 및 순도는 2-나프틸 유사체만큼 양호하지 않았다). 반응을 DCM 및 포화된 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 워크업했다. 유기상을 수집하고 농축했다. 조 생성물을 약 4ml의 ACN에 용해시키고 여과하고 분취 LC (일반적인 정보 참고) 상에서 분리하여 순수한 생성물 분획을 얻었고, 이것을 농축시키고 동결건조시켜 고형 물질을 얻었다.

[0233] **실시예 11: [(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-4,13-디아세톡시-2-에틸-3,10-디하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-4-(디메틸아미노)-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 벤조에이트**

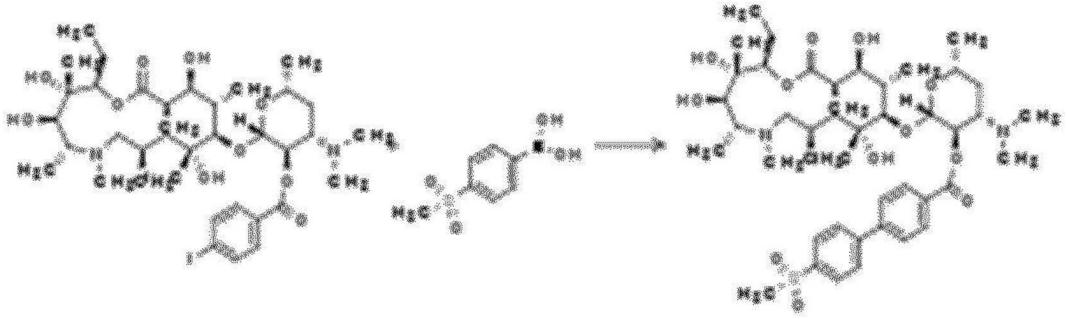


[0234]

[0235] DCM (2mL) 중 [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R, 10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 벤조에이트 (실시예 2) (200.mg, 0.2900mmol)의 용액에, 아세트산 무수물 (146.91mg, 1.44mmol) 및 피리딘 (113.82mg, 1.44mmol)을 첨가했다. 혼합물을 주요 생성물이 탈아세틸화될 때까지 교반했다. 혼합물을 반응 혼합물과 거의 동일한 용적의 포화된 탄산수소나트륨 용액의 첨가로 워크업했다. 유기상을 농축시키고 아세토니트릴 (약 4ml)에 용해시켰다. 용액을 여과하고 역상 크로마토그래피 상에서 정제했다 (일반적인 방법 참고). 깨끗한 분획을 수집하고 감압 하에서 농축하고 동결건조시켜 생성물을 고형물로서 얻었다.

[0236] **실시예 12: [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라**

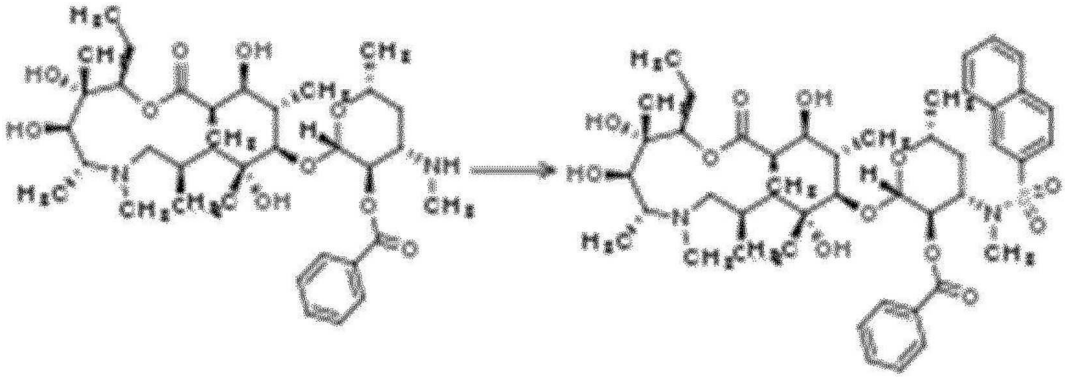
하이드로피란-3-일] 4-(4-메틸설포닐페닐) 벤조에이트)



[0237]

[0238] [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 4-아이오도벤조에이트 (실시예 14) (200.mg, 0.2400mmol), 탄산칼륨 (101.05mg, 0.7300mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 이염화물 (8.55mg, 0.0100mmol) 및 (4-메틸설포닐페닐)붕산 (73.12mg, 0.3700mmol)의 불활성 (질소 씻어 낸) 혼합물에 물 0.2ml 및 DME (2ml)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃로 가열시켰다. 개시물질이 남아있지 않을 때 반응을 포화된 탄산수소나트륨 용액과 DCM 사이세서 분할하여 워크업했다. DCM 상을 농축시키고 혼합물을 아세토니트릴에 용해시키고, 여과하고 역상 크로마토그래피 상에서 정제했다 (일반적인 방법 참고). 깨끗한 분획을 농축시키고 동결건조시켜 생성물을 고형물로서 얻었다.

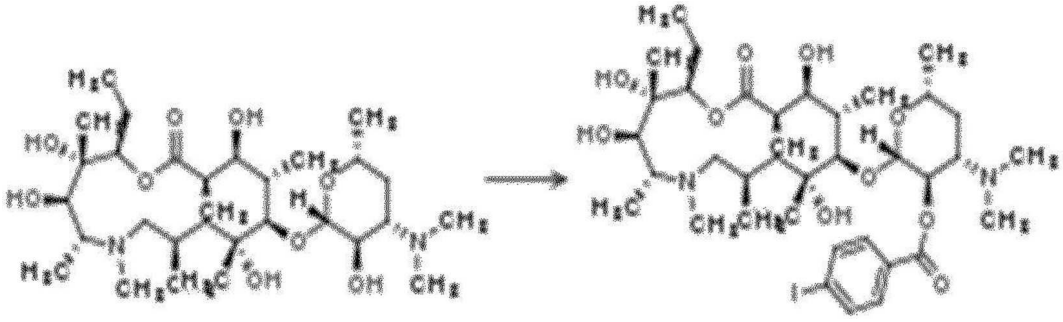
[0239] **실시예 13: [(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-4-[메틸(2-나프틸설포닐)아미노]테트라하이드로피란-3-일] 벤조에이트)**



[0240]

[0241] [(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-3-일] 벤조에이트 (실시예 2) (150.mg, 0.2200mmol)을 IPA (1.5mL)에서 2-나프탈렌설포닐 염화물 (59.93mg, 0.2600mmol)과 혼합했다. 탄산수소나트륨 (24.06mg, 0.2900mmol)을 산 포착제로서 첨가했다. 반응은 아주 빠르고 약 30분 후 혼합물을 DCM 및 포화된 탄산수소나트륨 용액 사이에서 분할했다. 유기상을 농축시키고 아세토니트릴로 희석했다. 혼합물을 여과하고 역상 크로마토그래피로 정제했다 (일반적인 정보 참고). 깨끗한 분획을 농축시키고 동결건조시켜 생성물을 고형물로서 얻었다.

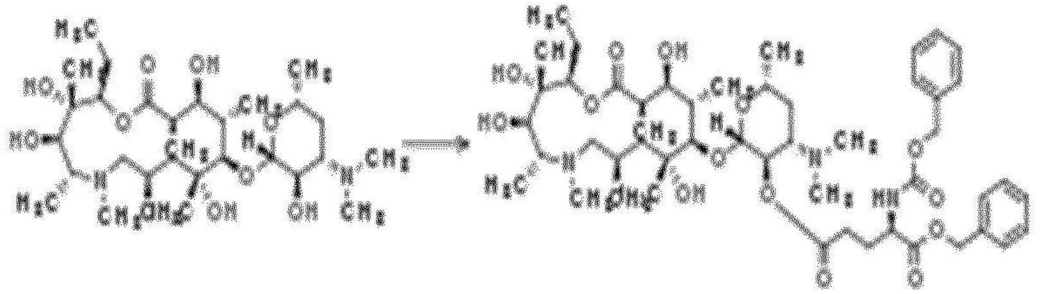
[0242] **실시예 14: [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 4-아이오도벤조에이트)**



[0243]

[0244] 4-아이오도벤조일 염화물 (270.61mg, 1.02mmol)을 얼음에서 냉각된 THF (5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (500.mg, 0.8500mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (164.07mg, 1.27mmol)의 혼합물에 첨가했다. 첨가 후, 혼합물을 실온에 도달하도록 했다. 반응을 약 3시간 동안 교반하고 그 다음 DCM과 포화된 탄산수소나트륨 사이에서 분배했다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 황백색 고형물을 얻었다. 조 물질의 일부를 역상 크로마토그래피로 정제하고 (일반적인 정보 참고), 물질의 나머지는 팔라듐 촉매 교차결합 반응에서 조물질로서 사용될 것이다.

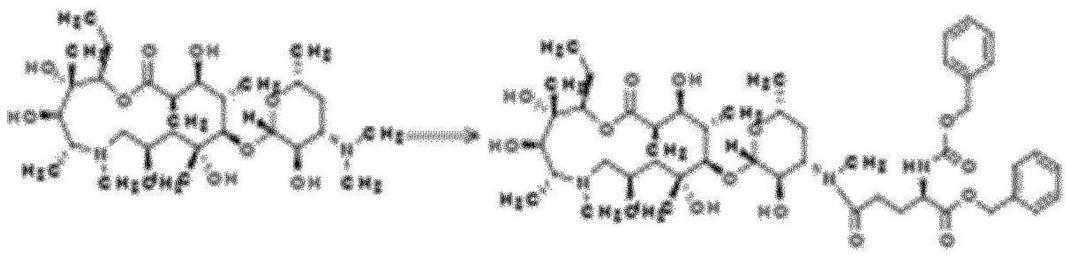
[0245] **실시예 15: 01-벤질05-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S, 14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] (2R)-2-(벤질옥시카보닐아미노) 펜탄디오에이트**



[0246]

[0247] (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (250mg, 0.4200mmol)을 DCM (2.5mL) 중 Z-D-글루탐산 1-벤질 에스테르 (235.71mg, 0.6300mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (5.17mg, 0.0400mmol) 및 DCC (130.96mg, 0.6300mmol)의 혼합물에 첨가했다. 반응을 밤새 교반하고 물 0.1ml을 첨가했다. 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석하고, 여과하고 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다. (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 농축시키고 물을 동결건조로 제거하여 표제 화합물을 고형물로서 얻었다.

[0248] **실시예 16: 벤질 (2R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5-[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-메틸-아미노]-5-옥소-펜타노에이트**

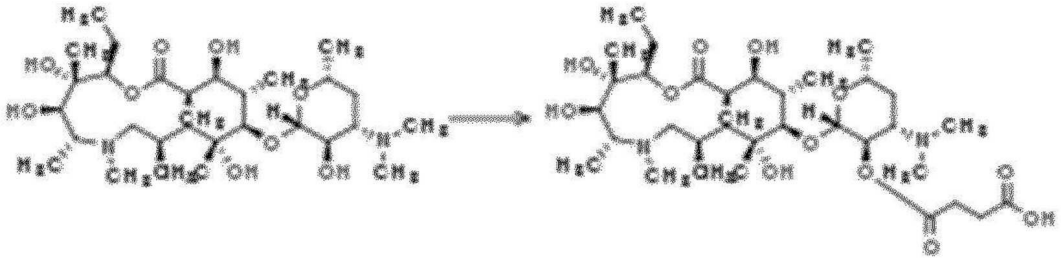


[0249]

[0250] DCM (3mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메

틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (300.mg, 0.5100mmol), EDC 하이드로클로라이드 (113.93mg, 0.7600mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (6.2mg, 0.0500mmol)의 혼합물에 Z-D-글루탐산 1-벤질 에스테르 (282.88mg, 0.7600mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을, 개시 물질이 사라질 때까지 (약 2h) 교반했다. 물 0.1ml을 첨가했다. 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석하고, 여과하고 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 농축시키고 물을 동결건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0251] **실시예 17: 4-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일]옥시-4-옥소-부탄산**

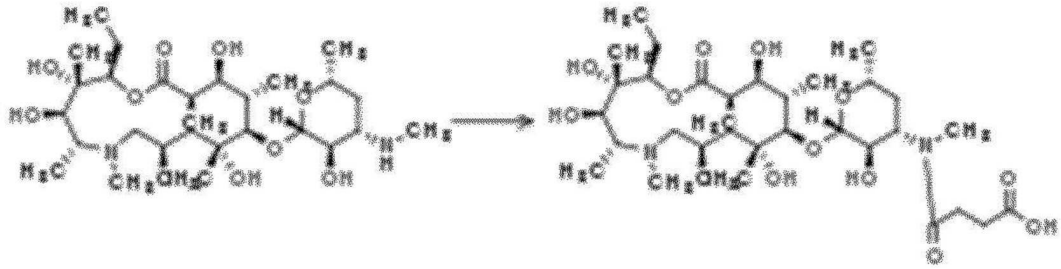


[0252]

[0253] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (250.mg, 0.4200mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (5.17mg, 0.0400mmol)의 혼합물에 석신산 무수물 (63.52mg, 0.6300mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 아세토니트릴로 약 4ml의 용적으로 희석했다. 혼합물을 여과하고 역상 크로마토그래피 상에서 정제했다 (일반적인 방법 참고), 깨끗한 분획을 농축시키고 동결건조하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0254] **실시예 18: 데스클라디노스 아지트로마이신 N-석시닐**

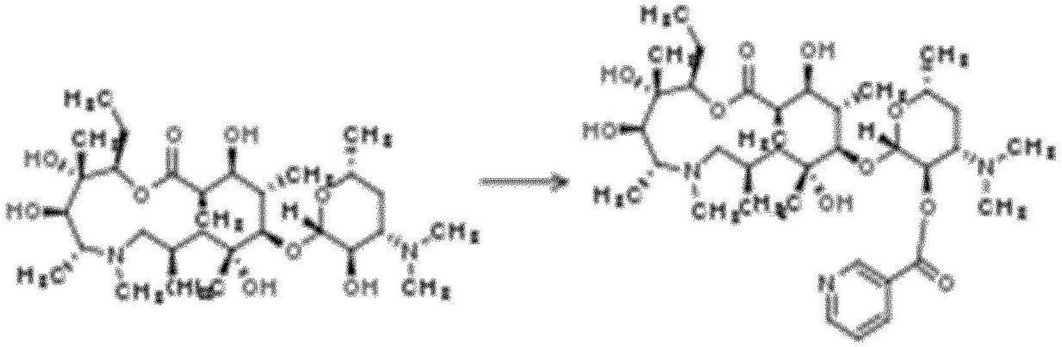
[0255] 4-[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-메틸-아미노]-4-옥소-부탄산



[0256]

[0257] DCM (3mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (중간체 B) (300.mg, 0.5200mmol), (N-탈메틸 데스클라디노스 *아지트로마이신*) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (6.35mg, 0.0500mmol)의 용액에 석신산 무수물 (78.07mg, 0.7800mmol)을 하나의 부분으로서 RT에서 첨가했다. 혼합물을 약 2시간 동안 교반하고 개시 물질이 관측되지 않을 때까지 (LC), 물 (0.1ml)을 혼합물에 첨가했다. 용액을 감압 하에서 농축하고 아세토니트릴을 약 4ml의 용적에 첨가했다. 혼합물을 여과하고 역상 크로마토그래피 상에서 정제했다 (일반적인 방법 참고). 깨끗한 분획을 수집하고 농축하고, 이어서 동결건조하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

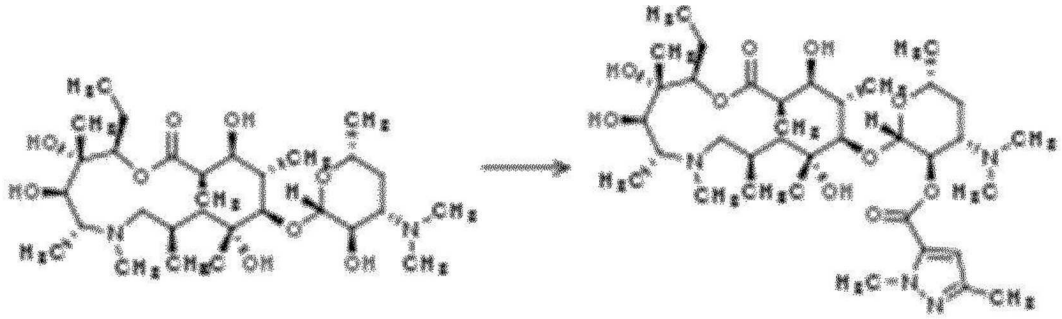
[0258] **실시예 19: [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 피리딘-3-카복실레이트)**



[0259]

[0260] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (250 mg, 0.4200 mmol), 니코틴산 (78.15mg, 0.6300mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (12.93mg, 0.1100mmol)의 혼합물에, DCC (130.98mg, 0.6300mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 아세토니트릴로 약 4ml의 용적으로 희석했다. 혼합물을 여과하고 역상 크로마토그래피 상에서 정제했다 (일반적인 방법 참고), 깨끗한 분획을 농축시키고 동결건조하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

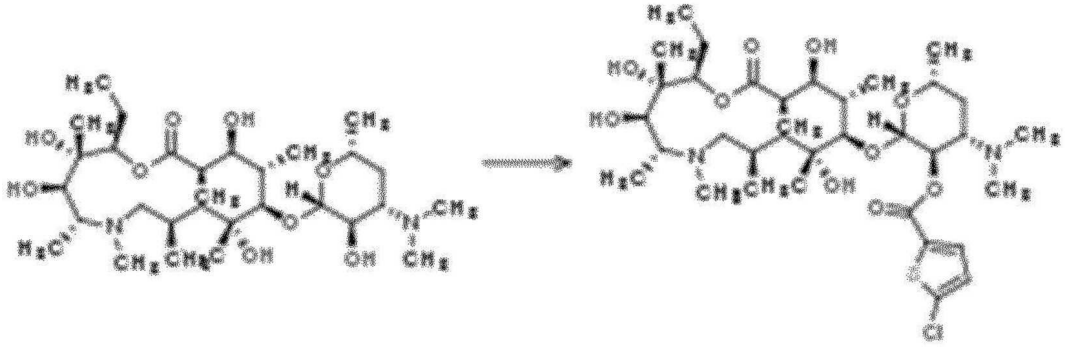
[0261] **실시예 20: [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 2,5-디메틸피라졸-3-카복실레이트**



[0262]

[0263] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (210.mg, 0.3600mmol), EDC 하이드로클로라이드 (79.76mg, 0.5300mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (21.72mg, 0.1800mmol)의 혼합물에 1,3-디메틸-1H-피라졸-5-카복실산 (74.73mg, 0.5300mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응을 약 0.1ml의 물의 첨가로 켄칭하고, 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석했다. 혼합물을 여과하고 생성물 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 감압 하에서 농축하여 (아세토니트릴의 주요 부분을 제거하고), 그리고 물을 동결건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

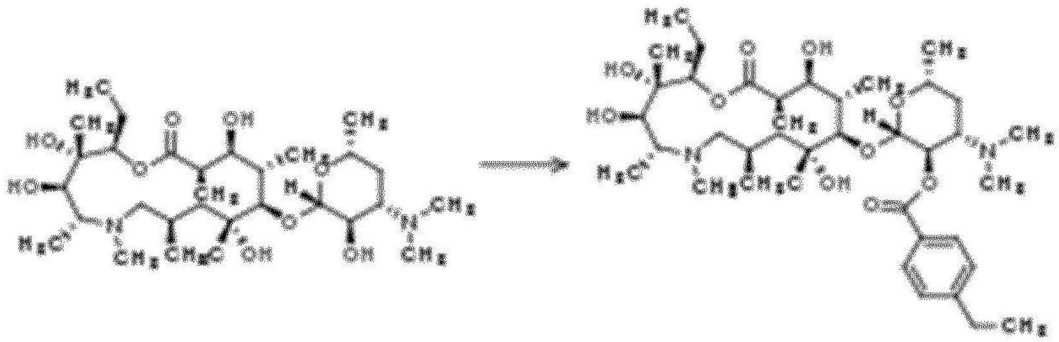
[0264] **실시예 21: [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 5-클로로티오펜-2-카복실레이트**



[0265]

[0266] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (210.mg, 0.3600mmol), EDC 하이드로클로라이드 (79.76mg, 0.5300mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (21.72mg, 0.1800mmol)의 혼합물에 5-클로로티오펜-2-카복실산 (86.7mg, 0.5300mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 물 0.1ml을 첨가했다. 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석했다. 물질을 여과 후 역상 크로마토그래피을 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 감압 하에서 농축하고 물을 동결건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

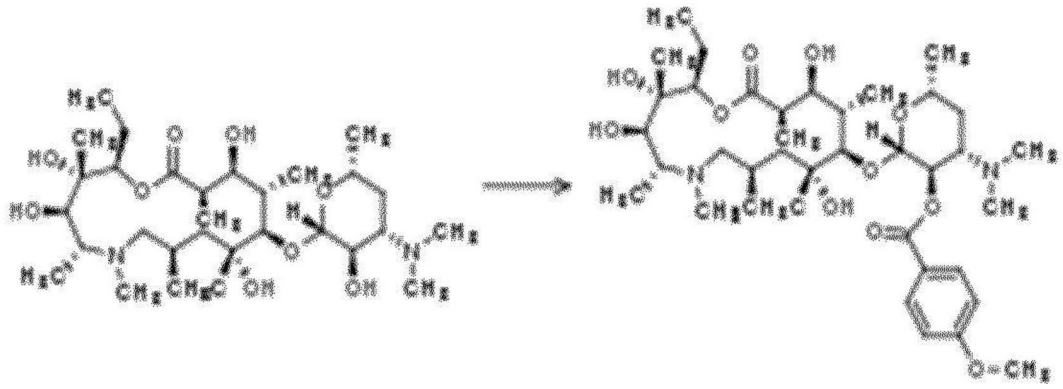
[0267] **실시예 22: [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 4-에틸벤조에이트**



[0268]

[0269] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (242.mg, 0.4100mmol), EDC 하이드로클로라이드 (91.9mg, 0.6100mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (25.02mg, 0.2000mmol)의 혼합물에 4-에틸벤조산 (92.27mg, 0.6100mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 물 (0.1ml)을 첨가하여 반응을 켄칭했다. 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석하고, 여과하고 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 감압 하에서 농축하고 물을 동결건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

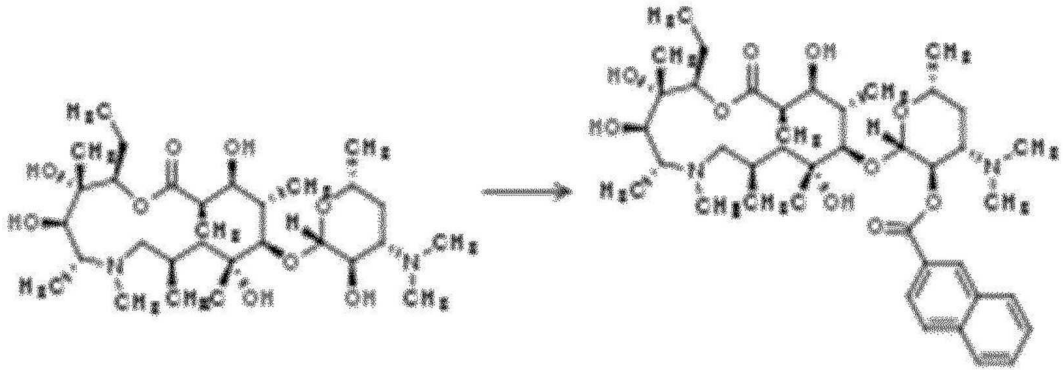
[0270] **실시예 23: [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 4-메톡시벤조에이트**



[0271]

[0272] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (226.mg, 0.3800mmol), EDC 하이드로클로라이드 (85.82mg, 0.5700mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (23.37mg, 0.1900mmol)의 혼합물에 4-메톡시벤조산 (87.3mg, 0.5700mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 물 (0.1ml)을 반응에 첨가했다. 그 다음 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석하고, 여과하고 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 감압 하에서 농축하여 아세토니트릴을 제거하고 잔존 물을 동결건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

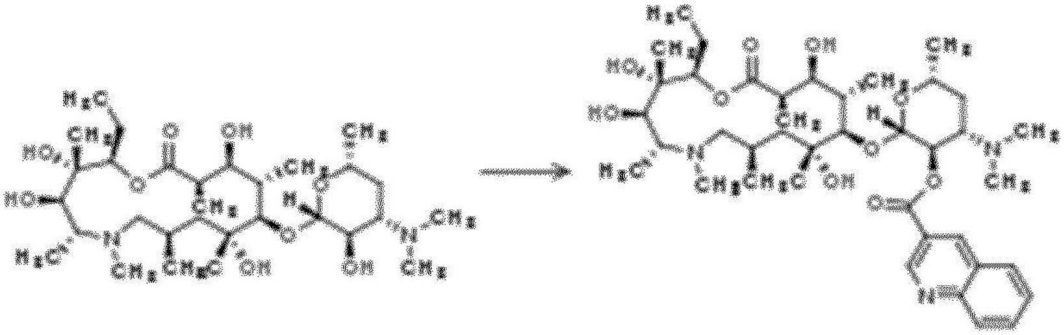
[0273] **실시예 24: [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 나프탈렌-2-카복실레이트**



[0274]

[0275] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (231.mg, 0.3900mmol), EDC 하이드로클로라이드 (87.72mg, 0.5900mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (23.88mg, 0.2000mmol)의 혼합물에 2-나프탈렌카복실산 (100.98mg, 0.5900mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 물 약 0.1ml을 첨가했다. 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석했다. 혼합물을 여과하고 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 감압 하에서 농축하고 물을 동결건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

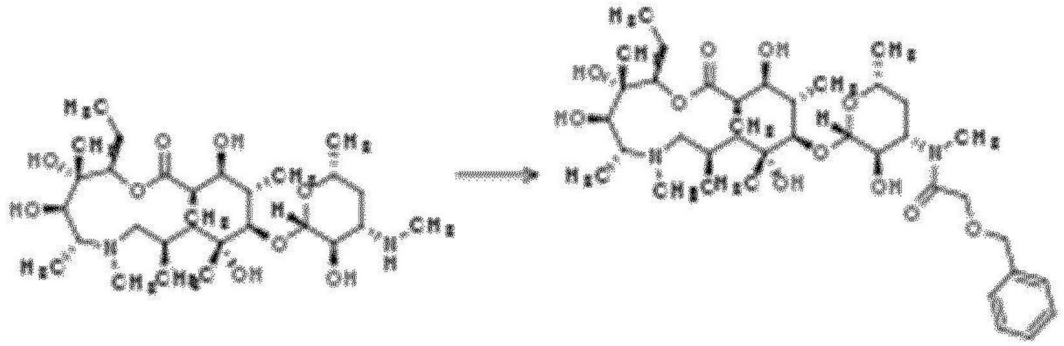
[0276] **실시예 25: [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 퀴놀린-3-카복실레이트**



[0277]

[0278] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (218.mg, 0.3700mmol), EDC 하이드로클로라이드 (82.79mg, 0.5500mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (22.54mg, 0.1800mmol)의 혼합물에 3-퀴놀린카복실산 (95.85mg, 0.5500mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 물 0.1ml을 첨가했다. 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석하고, 여과하고 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 감압 하에서 농축하여 아세토니트릴을 제거하고 물을 동결건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

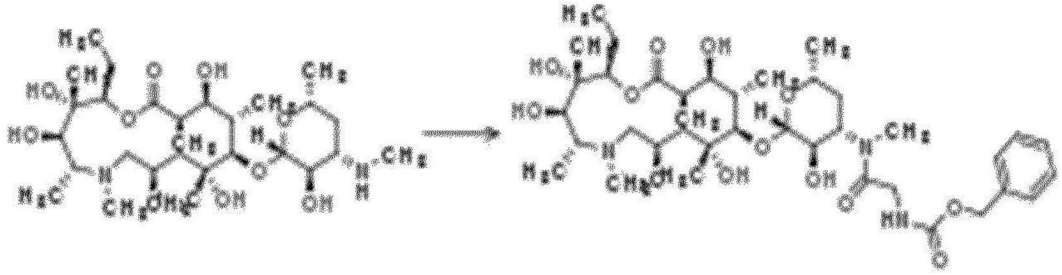
[0279] **실시예 26: 2-벤질옥시-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-아세트아미드**



[0280]

[0281] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (**중간체 B**) (254.mg, 0.4400mmol), EDC 하이드로클로라이드 (98.8mg, 0.6600mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (26.9mg, 0.2200mmol)의 혼합물에 벤질옥시아세트산 (109.77mg, 0.66mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 물 0.1ml을 첨가하여 과잉의 시약을 켄칭했다. 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석하고, 여과하고 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 감압 하에서 농축하고 물을 동결건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

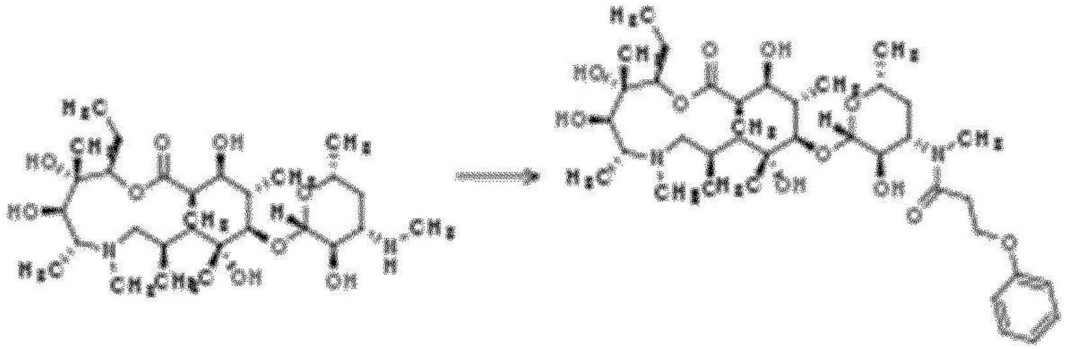
[0282] **실시예 27: 벤질 N-[2-[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-메틸-아미노]-2-옥소-에틸]카바메이트**



[0283]

[0284] 얼음에서 냉각된 DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (**중간체 B**) (241mg, 0.4200mmol), EDC 하이드로클로라이드 (93.75mg, 0.6300mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (25.52mg, 0.2100mmol)의 용액에, Z-글리신 (131.12mg, 0.6300mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 실온에 도달하도록 하고 밤새 교반했다. 물 0.1ml을 첨가했다. 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석하고, 여과하고 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 감압 하에서 농축하고 물을 동결건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

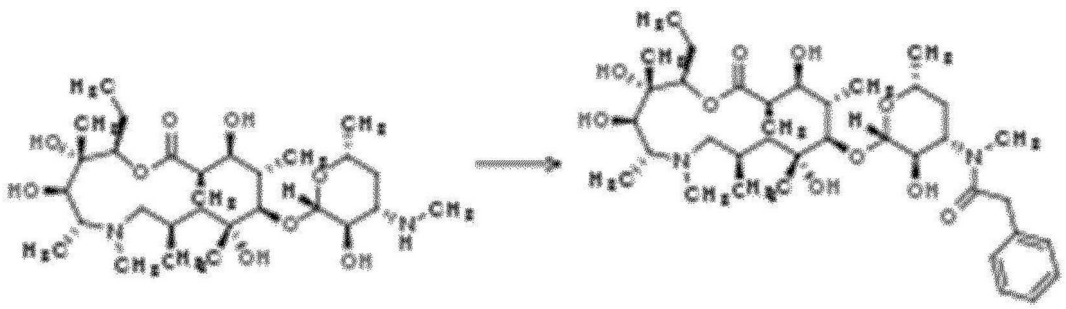
[0285] **실시예 28: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-3-페녹시-프로판아미드**



[0286]

[0287] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (**중간체 B**) (286.mg, 0.5000mmol), EDC 하이드로클로라이드 (111.25mg, 0.7400mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (30.29mg, 0.2500mmol)의 혼합물 (얼음 냉각)에 3-페녹시프로피온산 (123.6mg, 0.7400mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 물 (약 0.1ml)을 첨가하여 반응을 켄칭했다. 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석하고, 여과하고 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 감압 하에서 농축하고 물을 동결건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

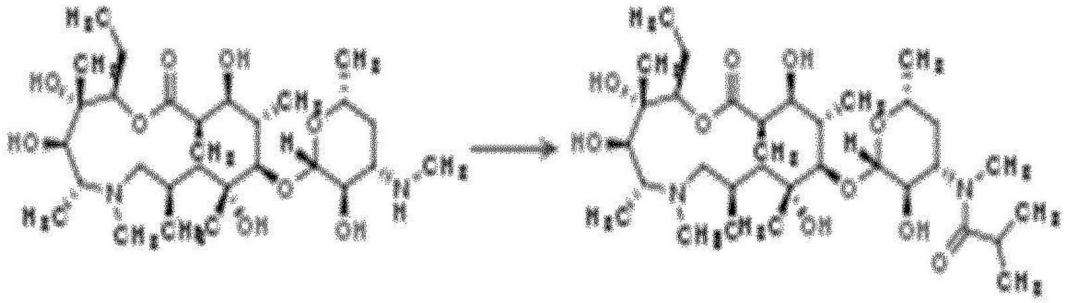
[0288] **실시예 29: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-4-일]-N-메틸-2-페닐-아세트아미드**



[0289]

[0290] 얼음에서 냉각된 DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (**중간체 B**) (246.mg, 0.4300mmol)의 용액에 페닐아세틸 염화물 (98.9mg, 0.6400mmol)을 주의하여 첨가했다. 수득한 혼합물을 실온에 도달하도록 하고 약 1시간 후 반응을 2 방울의 물의 첨가로 켄칭했다. 용매를 제거하고 아세토니트릴을 약 4ml 총 용적에 첨가했다. 혼합물을 여과하고 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 용매를 감압에서 제거하고 수득한 물을 냉동 건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

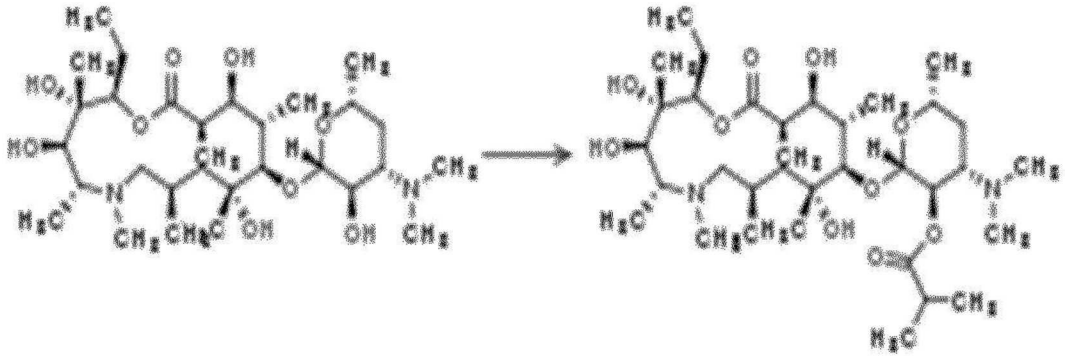
[0291] **실시예 30: (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온**



[0292]

[0293] 얼음에서 냉각된 DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-하이드록시-6-메틸-4-(메틸아미노)테트라하이드로피란-2-일]옥시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (**중간체 B**) (249.mg, 0.4300mmol)의 용액에 이소부티릴 염화물 (69.mg, 0.6500mmol)을 주의하여 첨가했다. 수득한 혼합물을 실온에 도달하도록 하고 약 1시간 후 반응을 2 방울의 물의 첨가로 켄칭했다. 용매를 제거하고 아세토니트릴을 약 4ml 총 용적에 첨가했다. 혼합물을 여과하고 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 용매를 감압에서 제거하고 수득한 물을 냉동 건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0294] **실시예 31: [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타덱-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 2-메틸프로파노에이트**



[0295]

[0296] DCM (2.5mL) 중 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸-아미노)-3-하이드록시-6-메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시-2-에틸-3,4,10,13-테트라하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-15-온 (실시예 1) (231.mg, 0.3900mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (23.88mg, 0.2000mmol)의 혼합물에 이소부티릴 염화물 (62.49mg, 0.5900mmol)을 한번에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 물 0.1ml을 첨가했다. 반응을 농축시키고 아세토니트릴로 약 4ml로 희석하고, 여과하고 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다 (일반적인 방법 참고). 순수한 분획을 감압 하에서 농축하고 물을 동결 건조로 제거하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0297] **화합물의 시험**

[0298] **실시예 A: 항미생물 활성**

[0299] 각각의 실시예 화합물의 항미생물 활성은 조사되었다. 최소 억제성 농도 (MIC - 박테리아 성장을 억제시키는데 요구된 최소 용량) 및 최소 살균 농도 (MBC - 박테리아를 사멸시키는데 요구된 최소 용량)은 미세적정 플레이트에서 항미생물 액체배지 희석 방법을 이용하여 *연쇄상구균 뉴모니아에* (ATCC49619), *스타필로코쿠스 아우레스* (ATCC29213), *바실러스 메가테리움* (BM-11) 및 *에스케리치아 콜라이* (D-21)용 각각의 화합물에 대하여 측정되었다. 최소 억제성 농도 (MIC)는 양쪽 *M. 아비움* 및 *M. 인트라셀룰라레*를 포함하는 용어인 *마이코박테리움 아비움 복합체* (MAC). *마이코박테리움 아비움 복합체* (MAC)를 가진 아지트로마이신 및 각각의 실시예 화합물에 대하여 또한 측정되었다.

[0300] **검정 1:**

[0301] 실시예 화합물 1 내지 31 및 아지트로마이신의 항균 활성은 조사되었다. 최소 억제성 농도 (MIC - 박테리아 성장을 억제시키는데 요구된 최소 용량) 및 최소 살균 농도 (MBC - 박테리아를 사멸시키는데 요구된 최소 용량)은 96 웰 미세적정 플레이트에서 항미생물 액체배지 희석 방법을 이용하여 *연쇄상구균 뉴모니아에* (ATCC49619), *스타필로코쿠스 아우레스* (ATCC29213), *바실러스 메가테리움* (BM-11) 및 *에스케리치아 콜라이* (D-21)용 각각의 화합물에 대하여 측정되었다.

[0302] 각각의 화합물의 256 ㎍/ml 모액은 Mueller-Hinton액체배지에서 제조되었고 그 다음 추가로 2-배 연속 희석으로 희석되었다. 연속 희석은 96 웰 미세적정 플레이트에서 수행되어 50 ㎕ of 희석된 화합물 / 웰을 남겼다. 각각의 화합물은 2중으로 희석되었다. *연쇄상구균 뉴모니아에* (ATCC49619)로 인큐베이션되는 화합물은 5% 말 혈액 및 20 ml/L βNAD를 함유하는 Mueller-Hinton 액체배지에서 희석되었다.

[0303] 박테리아 배양물은 멸균된 염수로 희석되어 McFarland 탁도 표준에서 0.5의 값을 가진 용액을 제공한다. 상기 용액은 그 다음 추가로 Mueller-Hinton액체배지에서 희석되었다 (1:100). 희석된 배양물의 50 ㎕는 96 웰 플레이트의 각 웰에 첨가되어 대략 10^6 세포/ml의 세포 밀도 및 100 ㎕의 최종 검정 용적을 제공하였다. 박테리아 용액의 첨가후 화합물의 최종 농도 범위는 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5 및 0.25 ㎍/ml이었다. 화합물은 또한 500 및 1000 ㎍/ml의 더 높은 농도에서 시험되었다. 대조군은 단지 액체배지 및 박테리아를 함유하는 웰들, 및 단지 액체배지를 함유하는 웰들을 포함하였다.

[0304] 박테리아 용액의 첨가후, 플레이트는 35 ° C에서 18시간 동안 인큐베이션되었다. 각각의 웰의 박테리아 성장은 그 다음 기록되었고 그 다음 최소 억제성 농도 (MIC) 및 최소 살균 농도 (MIB)는 결정되었다.

[0305] **검정 2:**

[0306] 최소 억제성 농도 (MIC)는 *마이코박테리움 아비움 복합체* (MAC)를 가진 아지트로마이신 및 실시예 화합물로 측정되었다. 마이코박테리움 아비움 복합체 (MAC)는 양쪽 *M. 아비움* 및 *M. 인트라셀룰라레*를 포함하는 용어이다. 시험 화합물에 대한 MAC의 감수성은 하기에 의해 기재된 2,3-디페닐-5-티에닐-(2)-테트라졸륨 염화물 (STC) 비색 마이크로플레이트 검정을 이용하여 평가되었다: Park 등 (J Korean Med Sci. 2009, 24(3), 511-2).

[0307] 각각의 화합물은 *M. 아비움* (S1002170205 및 S1003050114) 및 *M. 인트라셀룰라레* (S1005200018 및 S1303150028)의 2개의 상이한 균주로 2중으로 시험되었다. 모든 균주는 클라리트로마이신 (CLR)에 감수성이었고, MAC 감염에 대한 선택 약물, 그러나 다른 약물 (아미카신, 클로파지민, 클라리트로마이신, 에탐부톨, 오플라옥사신, 리파부틴, 리팜핀 및 이소니아지드)에 대한 감수성은 다양하였다.

[0308] 각각의 화합물의 256 ㎍/ml 모액은 Middlebrook 액체배지에서 제조되었고 그 다음 추가로 2-배 연속 희석에 의해 희석되었다. 연속 희석은 96 웰 미세적정 플레이트에서 수행되어 50 ㎕의 희석된 화합물 / 웰을 남겼다. 각각의 화합물은 2중으로 희석되었다. Middlebrook 액체배지는 STC로 보충되어 50 ㎍/ml의 최종 검정 농도를 제공하였다.

[0309] MAC 균주는 뢰벤스타인 TB 배지에서 10 일 동안 증식되었고 Middlebrook 액체배지에 전달되었고 추가 5 일 동안 37 ° C에서 배양되었다. 균주는 그 다음 희석되어 McFarland 탁도 표준에서 1의 판독을 제공하였다. 배양물은 그 다음 추가로 희석되었고 총 50 ㎕가 96 웰 플레이트의 각 웰에 첨가되어 대략 10^6 세포/ml의 세포 밀도 및 100 ㎕의 최종 검정 용적을 제공하였다. 박테리아 용액의 첨가후 화합물의 최종 농도 범위는 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5 및 0.25 ㎍/ml이었다. 대조군은 단지 액체배지 및 박테리아를 함유하는 웰들, 및 단지 액체배지를 함유하는 웰들을 포함하였다. 균주 S1002170205 (*M.아비움*) 및 S1303150028 (*M. 인트라셀룰라레*)에 대하여 화합물은 또한 250, 500 및 1000 ㎍/ml의 더 높은 농도에서 시험되었다.

[0310] 7 일후, 박테리아 성장은 STC의 표색 변화 기록에 의해 결정되었다. 상기 데이터는 그 다음 각각의 화합물에 대하여 최소 억제성 농도 (MIC)를 결정하는데 사용되었다.

[0311] **결과:**

[0312] 검정 1에서 항균 연구에 대하여, 아지트로마이신은 MIC 및 MBC 농도를 아래와 같이 갖는 것으로 밝혀졌다:

[0313]

Str, 뉴모니아에 (ATCC49619),		*S. 아우레스* (ATCC29213)		*바실러스 메가테리움* (BM-11)		*E. 콜리* (D-21)	
MIC µg/ml	MBC µg/ml	MIC µg/ml	MBC µg/ml	MIC µg/ml	MBC µg/ml	MIC µg/ml	MBC µg/ml
0.06	0.06	2	8	1	2	4	32

[0314] 본 발명의 모든 실시예 화합물은 연구된 4개 박테리아의 각각에 대하여 아지트로마이신보다 더 높은 MIC 또는 MBC 농도를 가졌다. 실시예 화합물 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 및 31에 대하여, MIC 또는 MBC 농도는 연구된 4개 박테리아의 각각에 대하여 아지트로마이신의 16x MIC 및 MBC 농도 초과이었다. 실시예 화합물 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 16, 18, 22, 24, 26, 27, 28, 29 및 30은 연구된 4개 박테리아의 각각에 대하여 아지트로마이신의 32x MIC 및 MBC 농도 초과이었던 MIC 및 MBC 농도를 가졌다.

[0315] 검정 2에서, 아지트로마이신은 MIC (㎍/ml) 농도를 아래와 같이 갖는 것으로 밝혀졌다:

[0316]

MIC (µg/ml)			
마이코박테리움 아비움 S1002170205	*마이코박테리움 아비움* S1003050114	*마이코박테리움 인트라셀룰라레* S1005200118	*마이코박테리움 인트라셀룰라레* S1305150028
16	32	32	4

[0317] 본 발명의 모든 실시예 화합물은 연구된 마이코박테리아의 각각에 대하여 아지트로마이신보다 더 높은 MIC 농도를 가졌다. 실시예 화합물 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 및 31에 대하여, MIC 농도는 연구된 마이코박테리아의 각각에 대하여 아지트로마이신의 4x MIC 농도 초과이었다. *마이코박테리움 아비움* S1002170205 및 *마이코박테리움 인트라셀룰라레* S1305150028에 대하여 MIC 농도는, 각각의 화합물로, 실시예 화합물 2, 3, 4, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 및 31에 대하여 아지트로마이신의 15x MIC 농도 초과이었다.

[0318] **실시예 B: 시험 화합물의 존재하에 공기-액체 계면 (ALI)에서 배양된 불멸화된 VA10 또는 BCi-NS1.1 세포의 경상피성 저항 측정:**

[0319] 모액은 아래와 같이 제조되었다:

[0320] *DMEM/F12 + FBS 용액*: 500 ml DMEM/F12 용액 (Gibco 11330-032)에 2.5ml Pen/Strep (Gibco 15070)이 첨가되었다. 45ml 분취액은 취득되고 5ml FBS 용액은 첨가되어, FBS의 10% 최종 농도를 제공하였다:

[0321] *DMEM/F12 + Ultroser G (UG) 용액*: UG의 하나의 병에 20ml 멸균된 세포 배양 등급 물이 첨가되었고 30 분 동안 암실에 실온에서 용해되었다. 10 mL의 UG 혼합물은 500 ml DMEM/F-12에 첨가되었다. 2.5ml Pen/Strep (Gibco 15070)은 첨가되었고 용액은 4 ℃에서 암실에 저장되었다. 다른 10ml UG는 -20° C에서 암실에 저장되었다.

[0322] *콜라겐:* 166 ㎕ 아세트산은 83.3 ml 세포 배양 등급 물과 조합되었다. 콜라겐은 3-5 mL의 상기 혼합물에 용해되었다. 콜라겐의 전체 병 (인간 유형 IV 콜라겐 (Sigma C7521-50 MG))는 아세트산/물 혼합물에 첨가되었다. 상기 10X 모액은 -20° C에서 저장되었다. 작은 부분은 1X 작업 용액용 세포 배양 등급 물에서 희석되었다. 작업 용액 및 모액은 0.2㎛ 기공-크기 필터를 통해 여과되었다.

[0323] *ALI 웰들*: ALI 트랜스웰 필터: 6.5mm (Corning 3470), 12mm (Corning 3460)은 사용되었다. 충분한 1X 콜라겐은 웰들에 첨가되어 막을 밀폐하였고, 이들은 그 다음 적어도 1 시간, 실온에서, 또는 37° C에서 인큐베이션되었다. 콜라겐은 흡인되었다. 막은 1X PBS로 세정되었고, 그 다음 뚜껑으로 부분적으로 밀폐된 막은

사용에 앞서 완전히 (~30 분) 건조하게 되었다.

[0324] 절차:

[0325] -2 일째에, DMEM/F-12 + FBS에 현탁된 BCi-NS1.1/VA10 세포는 각각의 막의 상부 챔버에 아래와 같이 전달되었다:

[0326] - 6.5 mm 웰들: 200 ㎕ 배지내 BCi-NS1.1 세포 15 x 10^4 세포

[0327] - 6.5 mm 웰들: 200 ㎕ 배지내 VA10 세포 6 x 10^4 세포

[0328] - 12 mm 웰들: 500 ㎕ 배지내 BCi-NS1.1 세포 0.5 x 10^6 세포

[0329] - 12 mm 웰들: 500 ㎕ 배지내 VA10 세포 0.2 x 10^6 세포

[0330] DMEM/F-12 + FBS 배지는 하부 챔버에 아래와 같이 첨가되었다:

[0331] - 6.5 mm 웰들: 1 ml 배지

[0332] - 12 mm 웰들: 1.5 ml 배지

[0333] 세포는 37° C, 5% CO_2에서 저장되었다.

[0334] -1 일째에, 배지는 하부, 그 다음 상부 챔버로부터 흡인되었다. 양쪽 챔버내 배지는 그 다음 DMEM/F-12 + UG로 아래와 같이 대체되었다:

[0335] - 6.5 mm 웰들: 하부 챔버에서 1 ml; 상부 챔버에서 200 ㎕

[0336] - 12 mm 웰들: 하부 챔버에서 1.5 ml; 상부 챔버에서500 ㎕

[0337] 막은 37° C, 5% CO_2에서 저장되었다

[0338] 0 일째에, 경상피성 저항 (TER)은 측정되었다. 그 다음 배지는 하부 챔버로부터 흡인되었고 (이전에 적용된 바와 동일 용적으로) DMEM/F-12 + UG에서 조사하에 시험 샘플로 하부 챔버에서 대체되었다. 상부 챔버에서 배지는 그 다음 흡인되었다. 챔버는 PBS로 1x 린스되었고, 그 다음 흡인되어 상부 챔버를 무액체로 남겼다.

[0339] 막은 37° C, 5% CO_2에서 저장되었다

[0340] 하부 챔버에서 배지는 매 2 일 변화되었고, 임의의 액체는 상부 챔버로부터 흡인되었다. TER은 매 2일 측정되었다.

[0341] 시험 화합물의 존재하에 TER과 배지 + 희석제 단독의 존재하에 TER 사이 비는 각각의 화합물에 대하여 계산되었다.

[0342] 공기-액체 계면 (ALI)에서 배양된 불멸화된 VA10 세포의 TER 저항은 실시예 화합물 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 및 30에 대하여 측정되었다. 각 경우에, 시험 화합물의 존재하에 TER과 배지 + 희석제 단독의 존재하에 TER 사이 비는 1.0 초과이었다. 비는 실시예 화합물 1, 2, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27 및 28에 대하여 2.0 초과이었다. 비는 실시예 화합물 2, 5, 9, 11, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24 및 25에 대하여 3.0 초과이었다. 이들 데이터는 본 발명의 화합물이 상피 세포의 장벽 기능을 향상시킨다는 것을 보여준다.

[0343] 공기-액체 계면 (ALI)에서 배양된 불멸화된 BCi-NS1.1 세포의 TER 저항은 실시예 화합물 1, 2, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 23, 24 및 25에 대하여 측정되었다. 시험 화합물의 존재하에 TER과 배지 + 희석제 단독의 존재하에 TER 사이 비는 계산되었다. 비는 실시예 화합물 1, 2, 11, 14, 16, 23 및 25에 대하여 2.0 초과이었다. 비는 실시예 화합물 1, 2, 11 및 16에 대하여 3.0 초과이었다. 이들 데이터는 본 발명의 화합물이 상피 세포의 장벽 기능을 향상시킨다는 것을 보여준다.

[0344] **실시예 C: 용해도 및 안정성**

[0345] The in 혈장내 용해도 및 안정성은 특정 화합물에 대하여 측정되었다. 방법은 아래와 같았다:

[0346] **10 mM 인산염 버퍼 (pH 7.4)내 용해도:**

[0347] 화합물의 용해도 샘플 시험은 pH 7.4에서 인산염 버퍼에 의해 그리고 HPLC-MS 검출을 이용하여 수행되었다. DMSO내 10M의 모액은 각각의 화합물에 대하여 제조되었다. 용해도 시험 샘플을 위하여, 100 μL의 모액은 3.9 mL의 10 mM 인산염 버퍼로 pH 4.7에서 250 mM의 최종 농도까지 희석되었다. 버퍼 용액은 60 분 동안 실온에서 방치되었고 그 다음 여과되었다. 여과물은 HPLC-MS를 이용하여 250 mM 및 25 mM에서 제조된 동일한 피분석물의 2 보정 포인트에 대해 분석되었다. 이들 보정 포인트는 DMSO:H2O (1:1) 1:40 및 그 다음 재차 1:10으로 희석시킴으로써 용해도 샘플과 동일한 모액으로부터 제조되었다. 용해도 샘플에서 피분석물의 크로마토그래피 신호 영역은 그 다음 2 보정 샘플의 크로마토그래피 신호 영역에 비교되었다.

[0348] 크로마토그래피 분리는 50 x 2.1 mm xBridge C_{18} 칼럼 그리고 0.1% 포름산으로 물 및 0.1% 포름산으로 아세토니트릴의 구배 용출을 이용하는 Waters HPLC-MS 시스템에서 수행되었다. 피분석물은 단일 이온 기록에서 $(M+H)^+$를 이용하는 양성 전기-분무 방식으로 분석되었다.

[0349] **마우스 및 인간 혈장내 안정성:**

[0350] 마우스 및 인간 혈장내 화합물의 안정성은 샘플 정화로서 단백질 침전 및 HPLC-MS 검출을 이용하여 수행되었다. 화합물의 혈장 안정성 연구는 실온에서 최대 4 시간 동안 수행되었다. DMSO내 10M의 모액은 각각의 화합물에 대하여 제조되었다. 혈장 안정성 샘플을 위하여, 100 μL의 모액은 3.9 mL의 어느 한쪽 마우스 또는 인간 혈장으로 250 mM의 최종 농도까지 희석되었다. 혈장은 제1 분석전 실온에서 10분 동안 평형화하게 되었다. 각각의 분석된 시점 (0, 30, 60, 120, 240 및 360 분)에 대하여 100 μL 분취량의 혈장은 제거되었고 단백질 침전 (PPT)는 (ACN:DMSO) 95:5의 900μL 첨가에 의해 분취액에서 수행되었다. 침전된 샘플은 60 초 동안 진탕되었고 그 다음 원심분리되었다. 상청액은 HPLC 바이알에 전달되었고 HPLC-MS를 이용하여 분석되었다. 상이한 시점에서 샘플의 크로마토그래피 신호 영역은 그 다음, 100%로서 t=0 분에서 초기 분석 셋팅 및 그 다음 각각의 차후의 시점에 대하여 %-값 계산에 의해, 서로에 대해 비교되었다.

[0351] 크로마토그래피 분리는 50 x 2.1 mm xBridge C_{18} 칼럼 그리고 0.1% 포름산으로 물 및 0.1% 포름산으로 아세토니트릴의 구배 용출을 이용하는 Waters HPLC-MS 시스템에서 수행되었다. 피분석물은 단일 이온 기록에서 $(M+H)^+$를 이용하는 양성 전기-분무 방식으로 분석되었다.

[0352] 결과는 아래와 같다:

실시예	RT 에서 인간 혈장의 열화	RT 에서 마우스 혈장의 열화	완충액 (pH 7.4) 중 MTS 용해도
	시간당 %	시간당 %	μM
아지트로마이신	6		0.26
2	안정적		3.62
7	안정적		0.23
12	2	2	0.30
16	안정적	ca.15%	0.03
17	20	ca.20%	0.66
18	안정적		0.40
22	안정적	안정적	1.43
24	안정적	안정적	2.40
26	안정적	4	0.30
27	안정적	3	0.30
28	안정적	안정적	1.42
29	2	안정적	0.77
30	안정적	안정적	0.49

[0353]

[0354] **실시예 D: 폐에서 장벽 완전성 향상**

[0355] 황 디옥사이드 상해하에 마우스의 폐에서 장벽 완전성의 유지에 관한 본 발명의 화합물의 효과는 조사되었다.

[0356] 방법:

[0357] 1. 15 암컷 마우스는 5 마우스의 3 그룹으로 랜덤화되었다. 3 그룹은 하기이었다:

[0358] a) 대조군 그룹

[0359] b) 아지트로마이신 처리 그룹

[0360] c) 조사 화합물 처리 그룹

[0361] 2. 마우스는 3 일 동안 하기로 전처리되었다:

[0362] a) 100㎕ 3회 / 주의 정맥내 주사에서 10mg/kg의 용량으로 제공된 위약 (포스페이트 완충 식염수 - PBS).

[0363] b) 아지트로마이신: 100㎕ 3회 / 주의 정맥내 주사에서 10mg/kg의 용량으로 제공됨.

[0364] c) 실시예 2의 화합물: 100㎕ 3회 / 주의 정맥내 주사에서 10mg/kg의 용량으로 제공됨.

[0365] 3. 각각의 그룹내 1마리 마우스는 대조군으로서 따로 세팅되었다. 4마리 마우스는 그 다음 이산화황 가스에 200 ppm의 농도로 공기 중에서 60 분의 기간 동안 노출되었다. 마우스는 제거가능 뚜껑, 가스 공급선 및 가스 배출 구멍을 가진 45L 처리 박스에 삽입되었던 케이지 안에 있었다. 가스는 거의 7 용적 변화 / 시간을 초래하였던 속도로 박스에 공급되었다. 가스는 제1 박스에서 병에 담은 공기 및 병에 담은 200ppm SO_2로부터 사전혼합되었고 그 다음 처리 박스에 공급되었다. 처리 박스에 공급되는 SO_2의 수준은 2 공급원 실린더로부터 상대 공기 흐름 및 SO_2 조정에 의해 다양할 수 있다. 상기 실험에서 이산화황 농도가 200 ppm임에 따라, 이와 혼합되는 추가의 공기 없이, 순수하게 사용되었다. 마우스는 처리의 지속기간 동안 음식 및 물에 접근하였다.

[0366] 4. 처리의 마지막 24 시간후, 100㎕ 염수내 1mg의 인간 혈청 알부민 (HSA)는 각각의 마우스의 꼬리 정맥에 주사

되었고, 형광 덱스트란 (FDs)는 기도에 주사되었다. 마우스는 그 다음 90 분 동안 진정되었다.

[0367] 5. 90 분후, 마우스는 방혈을 통해 희생되었다. 혈장 및 기관지폐포 세척물 (BAL)은 수집되었고 폐는 파라핀 삽입을 위하여 가공되었다.

[0368] 6. BAL에서 HAS의 수준은 ELISA에 의해 정량화되었다. 사용된 ELISA 시험은 abcam으로부터 상업적으로 입수가능한 것이었다 (인간 혈청 알부민 키트 ab179887). 키트 제조자의 지침에 따라, 600nm에서 흡광도는 측정되었다. 형광 덱스트란은 형광 플레이트 리더를 이용하여 정량화된다.

[0369] BAL에서 발견된 바와 같이, 폐에 누출하는 HAS의 수준은 폐 상피성 장벽의 완전성의 측정이다.

[0370] **결과:**

[0371] 위약 그룹에서, 4마리 마우스 중 2마리로 실험적 어려움이 있었고; 아지트로마이신 그룹에서, 4마리 마우스 중 한마리로 실험적 어려움이 있었고; 조사 화합물 그룹에서, 4마리 마우스 중 2마리에서 실험적 어려움이 있었다. 따라서, 결과는 위약 및 조사 화합물 그룹의 각각에서 2마리 마우스로부터, 그리고 아지트로마이신 그룹에서 3마리 마우스로부터 수득되었다. HSA 데이터 판독은 아래와 같았다:

[0372]

그룹	HSA 수준 – 600nm 에서 흡광도	HSA 수준 – 대조군에 대한 600nm 에서의 흡광도
PBS 대조군	0.584 ± 0.175	1.000 ± 0.300
아지트로마이신	0.346 ± 0.031	0.593 ± 0.053
실시예 2	0.373 ± 0.037	0.640 ± 0.058

[0373] 데이터는 도 1에서 막대형 차트에서 보여진다.

[0374] 실시예 2의 아지트로마이신 및 화합물 둘 모두에 대해, SO_2 모성에 따른 폐로의 HSA 누출은 대조군과 비교하여 감소되었음을 나타낸다. 이는, 실시예 2의 아지트로마이신 및 화합물이 폐에서 상피 세포의 장벽 기능의 회복력을 향상시킴을 나타낸다.

도면

도면1

