



검체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

## (72) 발명자

**통, 지앙**

미국 01778 매사추세츠 웨이랜드 윈데스 로드 15

**왕, 구오퀴앙**

미국 02478 매사추세츠 벨몬트 크리리 로드 63

**퀴, 야오-링**

미국 01810 매사추세츠 안도버 린다 로드 29

**김, 회진**미국 02134 매사추세츠 올스톤 브레이너드 로드 85  
아파트먼트 314**왕, 얀춘**미국 02461 매사추세츠 뉴튼 원체스터 스트리트  
283**판, 리, 탐**미국 02170 매사추세츠 퀸시 사우쓰 센트럴 애브뉴  
221**오알, 양, 선**미국 02472 매사추세츠 워터타운 파예트 스트리트  
169

## (30) 우선권주장

60/973,201 2007년09월18일 미국(US)

61/051,857 2008년05월09일 미국(US)

61/051,862 2008년05월09일 미국(US)

61/051,875 2008년05월09일 미국(US)

61/076,208 2008년06월27일 미국(US)

61/076,213 2008년06월27일 미국(US)

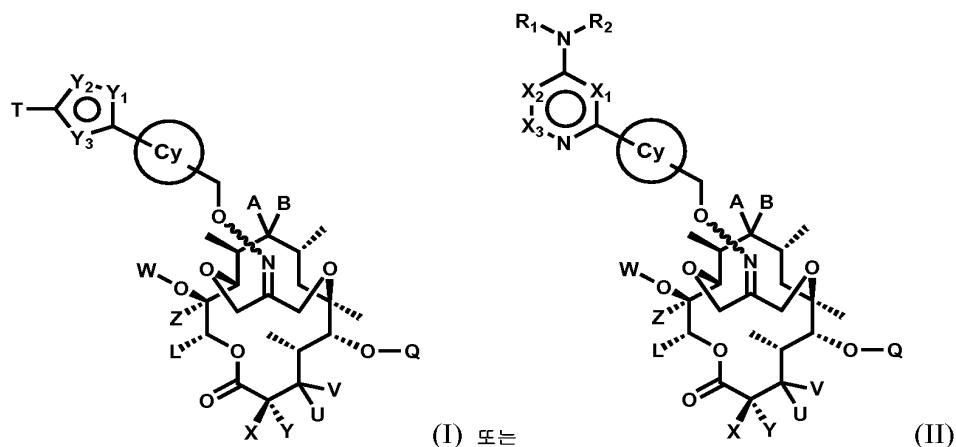
61/095,100 2008년09월08일 미국(US)

61/095,111 2008년09월08일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(I) 또는 (II)로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르:



여기서:

$T$ 는 수소 또는  $NR_1R_2$ 이며, 여기서  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로,

(a) 수소:

(b)  $-R_3$  (여기서  $R_3$ 은 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤テ로원자를 함유하는,  $-C_1-C_6$  알킬,  $-C_2-C_6$  알켄일, 또는  $-C_2-C_6$  알킨일이다);

(c)  $-C(O)R_4$  (여기서  $R_4$ 는 돌립적으로,

(i) 수수: 밀

(ii)  $\neg R_2$ 로 구성된 문으로부터 선택된다): 또는

(d) 야미노산 잔기로부터 선택되고:

$y_1$ 은  $S$  또는  $0$ 이고;

$Y_2$  및  $Y_3$ 는 각각 독립적으로 N 또는  $CR_{10}$ 으로부터 선택되며; 여기서  $R_{10}$ 은 독립적으로 수소, 하이드록시, 아미노, 할로젠,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$  또는 아실로부터 선택되고;

$Y_1$ 이 S이고  $Y_2$ 가 CH 또는 N인 경우, T는 수소가 아니며;

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 각각 독립적으로  $N$  또는  $CR_{10}$ 으로부터 선택되고;

Cy는 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오페닐 또는 퓨라닐로부터 선택되는 헤테로아릴기이거나, 1,3-디옥소란, 피롤리дин, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피리다지노닐 또는 테트라하이드로퓨릴로부터 선택되는 헤테로사이클릭기이며;

A 및 B는 각각 독립적으로,

(a) 수소;

(b)  $-R_3$ ; 또는

(c)  $-OR_4$ 로부터 선택되고;

택일적으로, A 및 B는 이들이 결합된 탄소원자와 함께,

(a) C=O; 또는

(b) C=N-J-R<sub>11</sub>(여기서 J는 부재, O 또는 C(0)이고; 여기서 R<sub>11</sub>은 R<sub>4</sub>이다)로부터 선택되며;

L은 에틸이고;

W는,

(a) 수소;

(b) -R<sub>3</sub>; 또는

(c) -C(0)R<sub>4</sub>로부터 선택되며;

Q는 모노사카라이드 또는 디사카라이드이고;

Z는 메틸이며;

U 및 V는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C=O이며;

각각의 X 및 Y는 독립적으로,

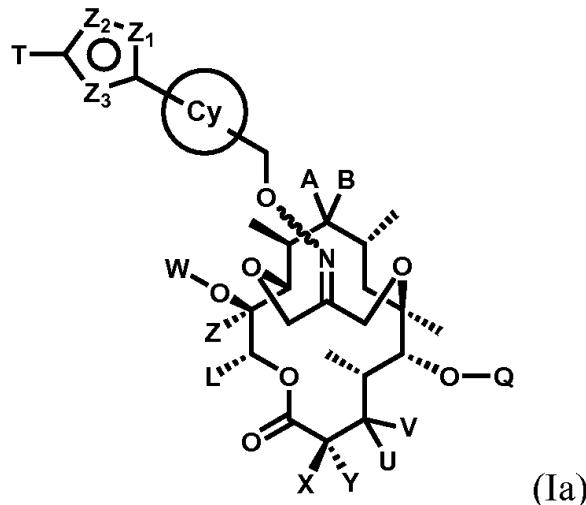
(a) 수소;

(b) 할로젠; 또는

(c) -R<sub>3</sub>O]다.

## 청구항 2

하기 화학식(Ia)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서:

T는 수소 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>O]며, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로,

(a) 수소;

(b) -R<sub>3</sub>(여기서 R<sub>3</sub>는 각각 O, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 혼테로원자를 함유하는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 또는 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킨일이다);

(c) -C(0)R<sub>4</sub>(여기서 R<sub>4</sub>는 독립적으로,

(i) 수소; 및

- (ii)  $-R_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된다); 또는  
 (d) 아미노산 잔기로부터 선택되고;

$Z_1$ 은 N 또는  $CR_{10}$ 이고,  $Z_2$ 는 O, S 또는  $CR_{10}$ 이며,  $Z_3$ 는 N, O, S 또는  $CR_{10}$ 이고; 여기서  $R_{10}$ 은 독립적으로 수소, 하이드록시, 아미노, 할로젠,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$  또는 아실로부터 선택되며;

둘 이상의  $Z_1$ ,  $Z_2$  및  $Z_3$ 는  $CR_{10}$  아니고;

Cy는 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오페닐 또는 퓨라닐로부터 선택되는 헤테로아릴기이나, 1,3-디옥솔란, 피롤리дин, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피리다지노닐 또는 테트라하이드로퓨릴로부터 선택되는 헤테로사이클릭기이며;

A 및 B는 각각 독립적으로,

- (a) 수소;  
 (b)  $-R_3$ ; 또는  
 (c)  $-OR_4$ 로부터 선택되고;

택일적으로, A 및 B는 이들이 결합된 탄소원자와 함께,

- (a)  $C=O$ ; 또는  
 (b)  $C=N-J-R_{11}$ (여기서 J는 부재, O 또는  $C(0)$ 이고; 여기서  $R_{11}$ 은  $R_4$ 이다)로부터 선택되며;

L은 에틸이고;

W는,

- (a) 수소;  
 (b)  $-R_3$ ; 또는  
 (c)  $-C(0)R_4$ 로부터 선택되며;

Q는 모노사카라이드 또는 디사카라이드이고;

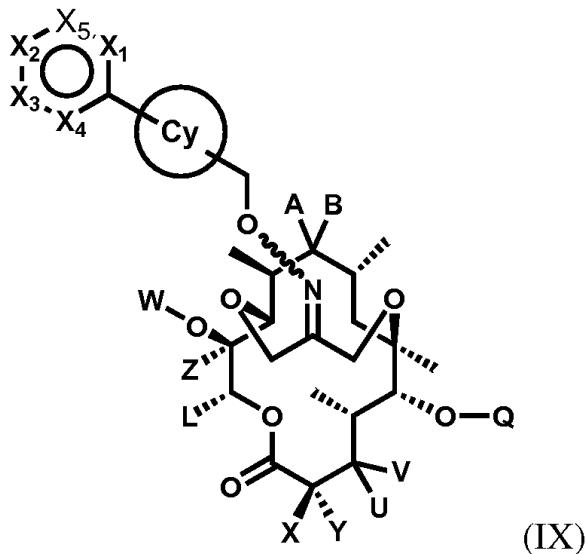
Z는 메틸이며;

U 및 V는 이들이 결합된 탄소원자와 함께  $C=O$ 이며;

- 각각의 X 및 Y는 독립적으로,  
 (a) 수소;  
 (b) 할로젠; 또는  
 (c)  $-R_3$ 이다.

## 청구항 3

하기 화학식(IX)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서,

$X_1, X_2, X_3, X_4$ , 및  $X_5$ 는 각각 독립적으로 N 또는  $CR_{10}$ 으로부터 선택되고, 여기서  $R_{10}$ 은 독립적으로 수소, 하이드록시, 아미노, 할로젠,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ , 아실 또는  $NHR_1$ 으로부터 선택되며;

하나 이상의  $X_1$  내지  $X_5$ 는 N이고 하나 이상의  $X_1-X_5$ 가  $CR_{10}$ 이며, 여기서  $R_{10}$ 은 H 또는  $NHR_1$ 이고, 여기서  $R_1$ 은,

(a) 수소;

(b)  $-R_3$ (여기서  $R_3$ 는 각각 O, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 혼테로원자를 함유하는  $-C_1-C_6$  알킬,  $-C_2-C_6$  알켄일, 또는  $-C_2-C_6$  알킨일이다);

(c)  $-C(O)R_4$ (여기서  $R_4$ 는 독립적으로,

(i) 수소; 및

(ii)  $-R_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된다); 또는

(d) 아미노산 잔기이고;

Cy는 티아디아졸, 옥사디아졸, 티아졸, 옥사졸, 아미노 피리딘, 2-피리딘(여기서 6-원 고리가 5-위치에 연결된다), 피리미딘 및 피라진으로 구성된 군으로부터 선택되며;

A 및 B는 각각 독립적으로,

(a) 수소;

(b)  $-R_3$ ; 또는

(c)  $-QR_4$ 로부터 선택되고;

택일적으로, A 및 B는 이들이 결합된 탄소원자와 함께,

(a)  $C=O$ ; 또는

(b)  $C=N-J-R_{11}$ (여기서 J는 부재, O 또는  $C(O)$ 이고; 여기서  $R_{11}$ 은  $R_4$ 이다)로부터 선택되며;

L은 에틸이고;

W는,

- (a) 수소;
- (b)  $-R_3$ ; 또는
- (c)  $-C(O)R_4$ 로부터 선택되며;

Q는 모노사카라이드 또는 디사카라이드이고;

Z는 메틸이며;

U 및 V는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C=O를 형성하며;

각각의 X 및 Y는 독립적으로,

- (a) 수소;
- (b) 할로젠; 또는
- (e)  $-R_3O$ 다.

#### 청구항 4

제 3항에 있어서, Cy가 옥사졸 및 티아졸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 5

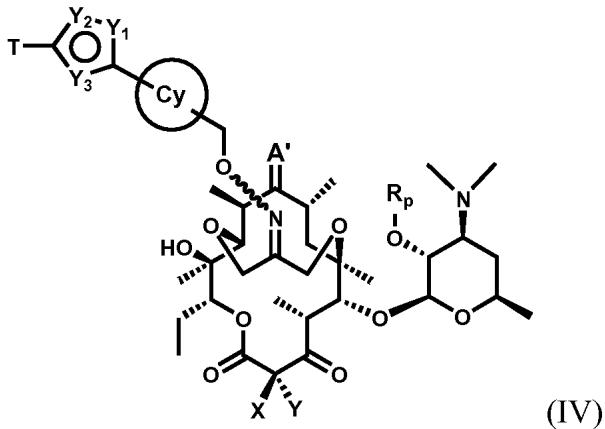
제 4항에 있어서,

- (a)  $X_4$ 는 N,  $X_3$ 는  $C-NHR_1$  및  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_5$ 가 CH이거나;
- (b)  $X_4$ 는  $C-NHR_1$ ,  $X_3$ 는 N 및  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_5$ 가 CH이거나;
- (c)  $X_4$  및  $X_2$ 가 N,  $X_3$  및  $X_5$ 가  $C-NHR_1$  및  $X_1O$  CH이거나;
- (d)  $X_4$  및  $X_5$ 가 N,  $X_3$ 는  $C-NHR_1$  및  $X_1$  및  $X_2$ 가 C-H거나;
- (e)  $X_4$  및  $X_1O$  N,  $X_3$ 가  $C-NHR_1$  및  $X_2$  및  $X_5$ 가 CH이거나;
- (f)  $X_4$ 가  $C-NHR_1$ ,  $X_3$  및  $X_1O$  N 및  $X_2$  및  $X_5$ 가 CH이고,

여기서  $R_1$ 은 수소 또는 아미노산 잔기인 화합물.

#### 청구항 6

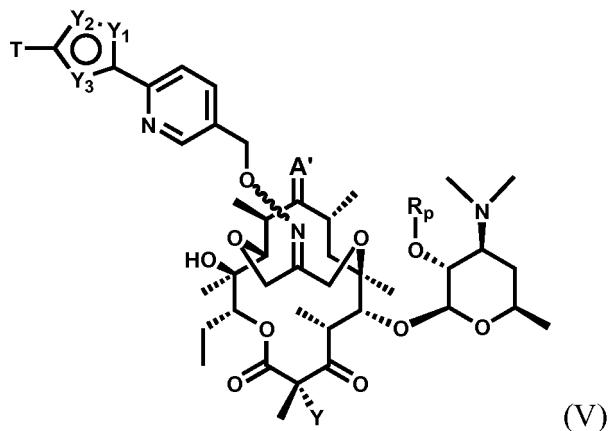
제 1항에 있어서, 하기 화학식(IV)로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서  $A'$ 는  $O$  또는  $NC(O)R_{11}$ 이고;  $R_p$ 는 수소이며;  $T$ ,  $Cy$ ,  $Y_1-Y_3$ ,  $R_{11}$ ,  $X$  및  $Y$ 는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

#### 청구항 7

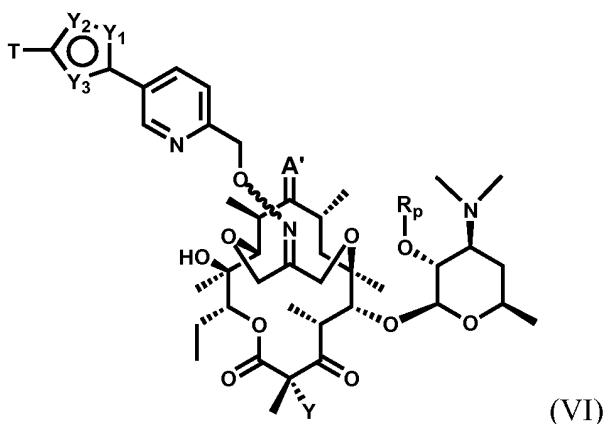
제 1항에 있어서, 하기 화학식(V)로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서  $A'$ 는  $O$  또는  $NC(O)R_{11}$ 이고;  $R_p$ 는 수소이며;  $T$ ,  $Y_1-Y_3$ ,  $R_{11}$  및  $Y$ 는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

#### 청구항 8

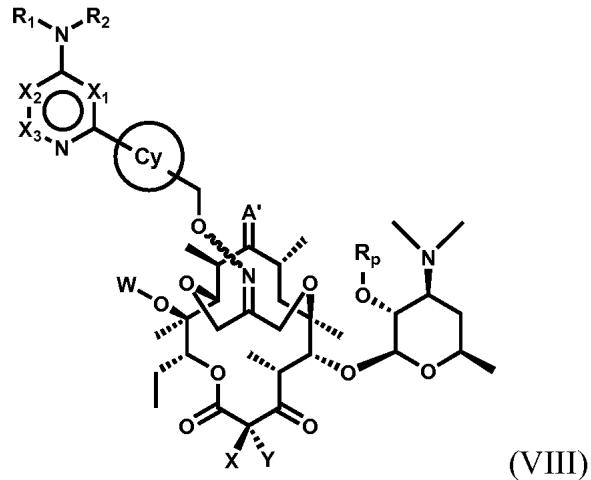
제 1항에 있어서, 하기 화학식(VI)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서  $A'$ 는  $O$  또는  $NC(O)R_{11}$ 이고;  $R_p$ 는 수소이며;  $T$ ,  $Y_1-Y_3$ ,  $R_{11}$  및  $Y$ 는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

## 청구항 9

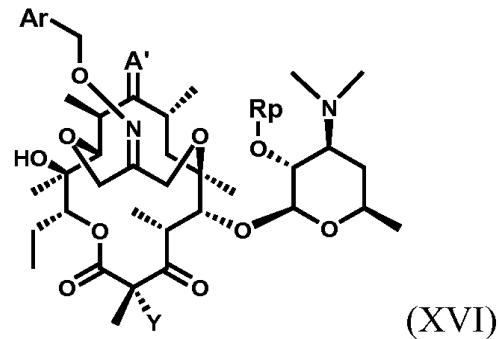
제 1항에 있어서, 하기 화학식(VIII)로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서 A'는 O 또는 NC(O)R<sub>11</sub>이고; R<sub>p</sub>는 수소이며; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub>, R<sub>11</sub>, W, X 및 Y는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

## 청구항 10

하기 화학식(XVI)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서 R<sub>p</sub>는 H이고, Ar, Y 및 A'는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

	Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
(a)		H	NC(O)Me	(e)		H	O
(b)		H	O	(f)		H	O
(c)		H	O	(g)		F	NC(O)Et
(d)		F	NC(O)Et				

## 청구항 11

약제학적으로 허용가능한 담체와 조합된, 제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물, 또는

이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는, 박테리아 감염 치료용 약제학적 조성물.

### 청구항 12

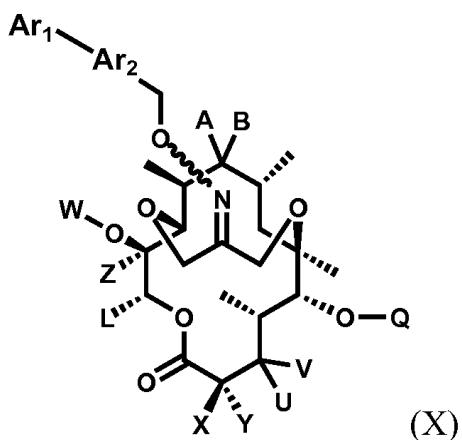
약제학적으로 허용가능한 담체와 조합된, 제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는, 낭성섬유증 치료용 약제학적 조성물.

### 청구항 13

약제학적으로 허용가능한 담체와 조합된, 제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는, 염증 질환 치료용 약제학적 조성물.

### 청구항 14

하기 화학식(X)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서,

$\text{Ar}_1$ 이 아미노 티아졸, 아미노 피라졸, 아미노 이속사졸, 옥사디아졸, 아미노 옥사디아졸, 아미노 옥사졸, 5-아미노-1,2,4-티아디아졸, 아미노 트리아졸 또는 아미노 테트라졸로부터 선택되고;  $\text{Ar}_2$ 가 티아디아졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 티아졸, 피라졸, 옥사졸, 벤젠, 피리딘, 아미노 피리딘, 피리미딘 또는 피라진으로부터 선택되거나;

$\text{Ar}_1$ 이 아미노 피리딘, 아미노 피리미딘 또는 아미노 피라진으로부터 선택되고;  $\text{Ar}_2$ 가 티아디아졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 티아졸, 피라졸, 옥사졸, 아미노 피리딘, 2-피리딘 또는 트리아졸(여기서  $\text{Ar}_1$ 이 5-위치에 연결된다), 피리미딘 또는 피라진으로부터 선택되고;

A 및 B는 각각 독립적으로,

(a) 수소;

(b)  $-\text{R}_3$ (여기서  $\text{R}_3$ 는 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤テ로원자를 함유하는  $-\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$  알킬,  $-\text{C}_2\text{--}\text{C}_6$  알켄일, 또는  $-\text{C}_2\text{--}\text{C}_6$  알킨일이다); 또는

(c)  $-\text{OR}_4$ (여기서  $\text{R}_4$ 는 독립적으로,

(i) 수소; 또는

(ii)  $-\text{R}_3$ 으로부터 선택된다)로부터 선택되고;

택일적으로, A 및 B는 이들이 결합된 탄소원자와 함께,

(a)  $\text{C}=\text{O}$ ; 또는

(b)  $\text{C}=\text{N}-\text{J}-\text{R}_{11}$ (여기서 J는 부재, 0 또는  $\text{C}(\text{O})$ 이고; 여기서  $\text{R}_{11}$ 은  $\text{R}_4$ 이다)로부터 선택되며;

L은 에틸이고;

W는,

(a) 수소;

(b)  $-R_3$ ; 또는

(c)  $-C(O)R_4$ 로부터 선택되며;

Q는 모노카라이드 또는 디사카라이드이고;

Z는 메틸이며;

U 및 V는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C=O를 형성하며;

각각의 X 및 Y는 독립적으로,

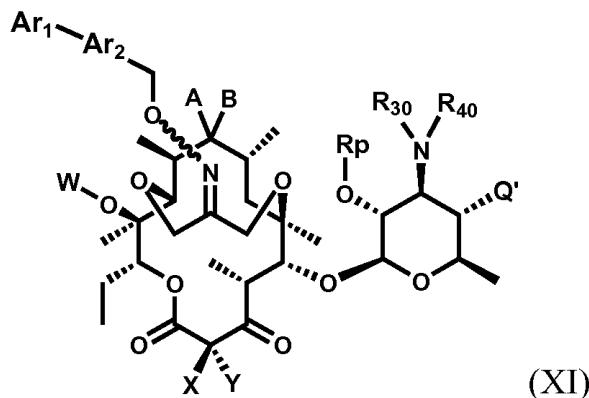
(a) 수소;

(b) 할로젠; 또는

(c)  $-R_3$ 으로부터 선택된다.

### 청구항 15

제 14항에 있어서, 하기 화학식(XI)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서,

$R_p$ 는 수소이고;

$Q'$ 는 수소이며;

$R_{30}$  및  $R_{40}$ 은 각각 메틸이고;

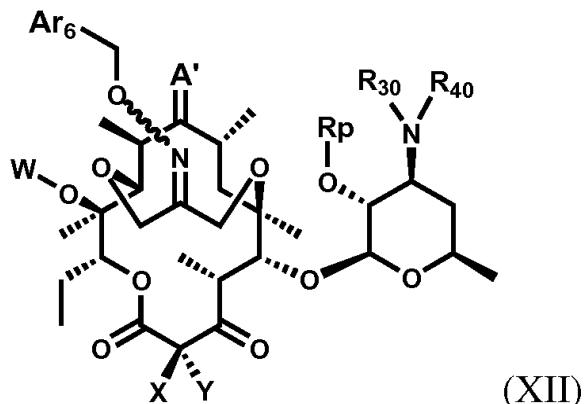
$Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $A$  및  $B$ 는 제 14항에 정의된 바와 같다.

### 청구항 16

제 15항에 있어서,  $Ar_1$ 이 아미노파라졸인 화합물.

## 청구항 17

하기 화학식(XII)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서,

W는

(a) 수소;

(b)  $-R_3$ (여기서  $R_3$ 은 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤テ로원자를 함유하는,  $-C_1-C_6$  알킬,  $-C_2-C_6$  알켄일, 또는  $-C_2-C_6$  알킨일이다); 또는

(c)  $-C(O)R_4$ (여기서  $R_4$ 는 독립적으로,

(i) 수소; 및

(ii)  $-R_3$ 로 구성된 군으로부터 선택된다)로부터 선택되며;

각각의 X 및 Y는 독립적으로,

(a) 수소;

(b) 할로젠; 또는

(c)  $-R_3$ 으로부터 선택되고;

$R_{30}$  및  $R_{40}$ 은 각각 메틸이며;

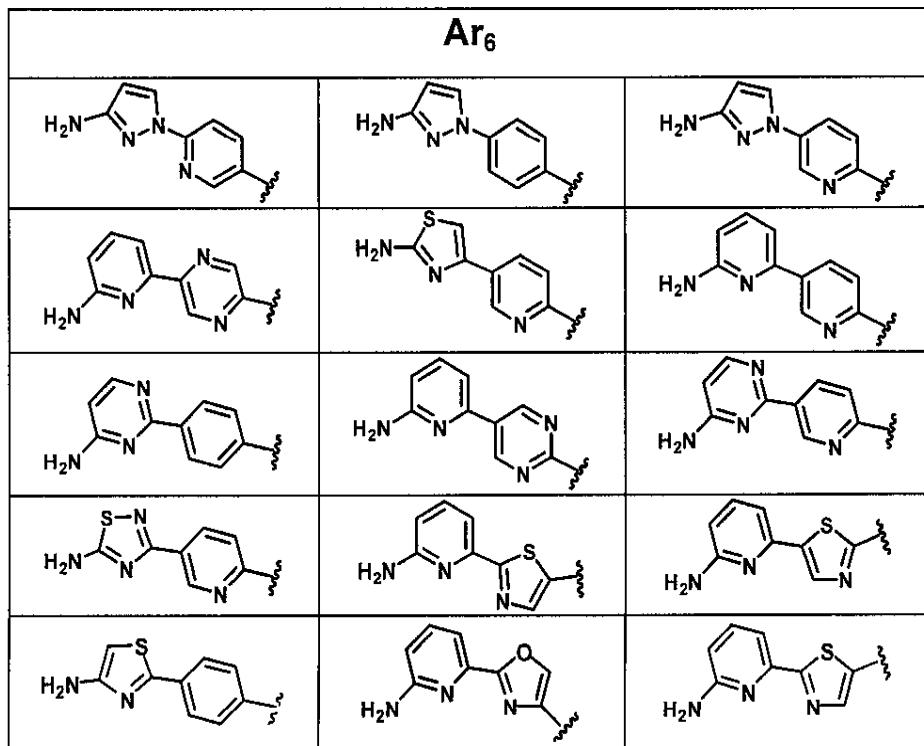
$R_p$ 는 수소이고;

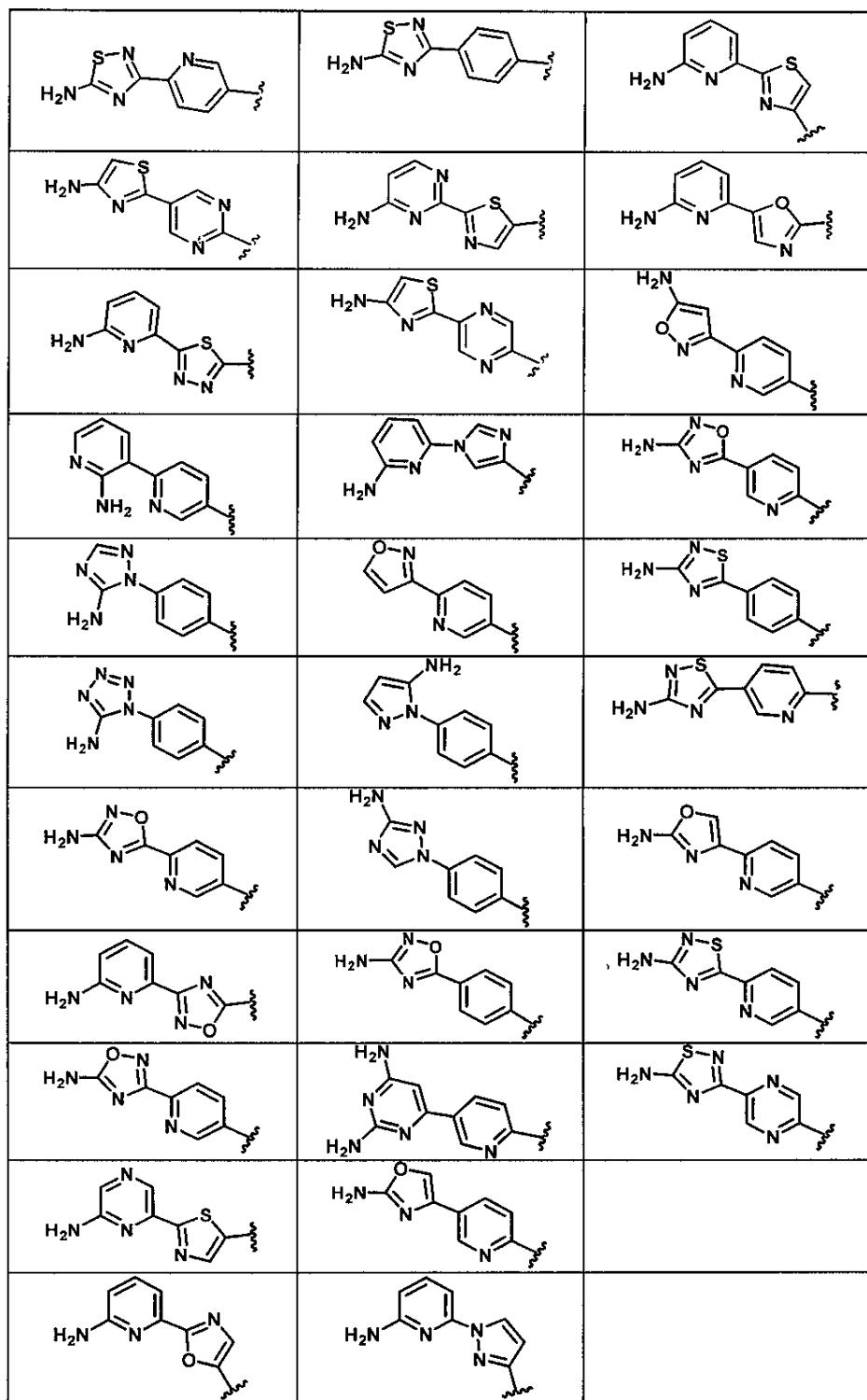
$A'$ 는, 이의 결합된 탄소 원자와 함께,

(a)  $C=O$ ; 또는

(b)  $C=N-J-R_{11}$ (여기서 J는  $C(O)$ 이고; 여기서  $R_{11}$ 은  $C_1-C_6$ -알킬이다)로부터 선택되고;

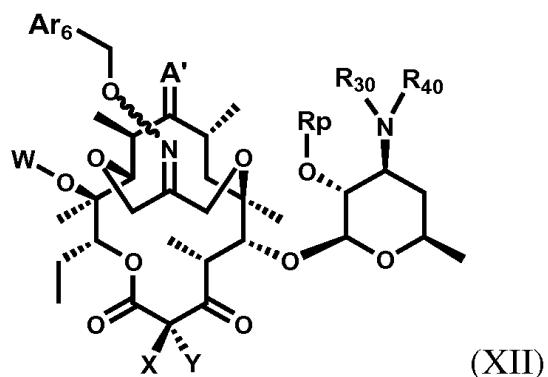
$\text{Ar}_6$ 은 아래에 제시된 기들로부터 선택된다:





청구항 18

제 15항에 있어서, 하기 화학식(XII)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



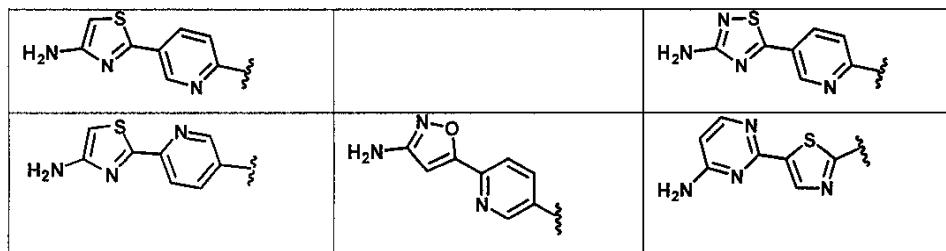
여기서  $R_p$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{40}$ ,  $W$ ,  $X$  및  $Y$ 는 제 15항에 정의된 바와 같고;

$A'$ 는, 이의 결합된 탄소 원자와 함께,

(a)  $C=O$ ; 또는

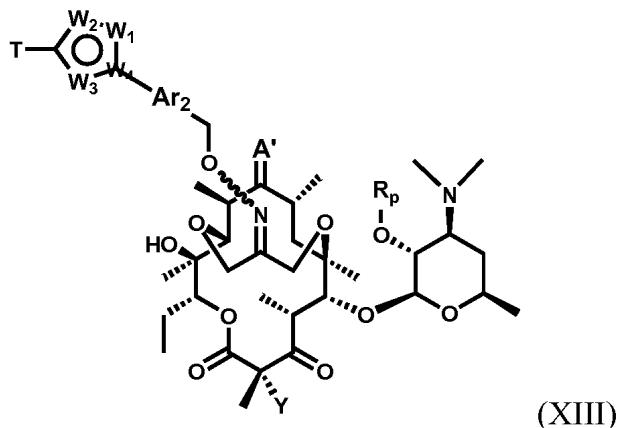
(b)  $C=N-J-R_{11}$ (여기서  $J$ 는  $C(O)$ 이거나; 여기서  $R_{11}$ 은  $C_1-C_6$ -알킬이다)로부터 선택되며;

$Ar_6$ 은 아래에 제시된 기들로부터 선택된다:



### 청구항 19

하기 화학식(XIII)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서  $A'$ 은  $O$  또는  $NC(O)R_{11}$ 이고;

$R_p$ 는 수소이며;

$T$ 는  $NR_1R_2$ 이고, 여기서  $R_1$ 은  $H$ 이며,  $R_2$ 는,

(a) 수소;

(b) 아미노산 잔기; 또는

(c)  $(R_3O)(R_4O)P(O)-($ 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다)로부터 선택되며;

$W_1$ ,  $W_2$  및  $W_3$ 은 각각 독립적으로 S, N, O 또는  $CR_{10}$ 으로부터 선택되며, 여기서  $R_{10}$ 은 수소이고;

$W_4$ 는 N 또는 C이며;

$W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$  및  $W_4$ 는 이들이 속하는 5-원 고리가 티아졸, 피라졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 옥사졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 또는 테트라졸이 되도록 선택되고;

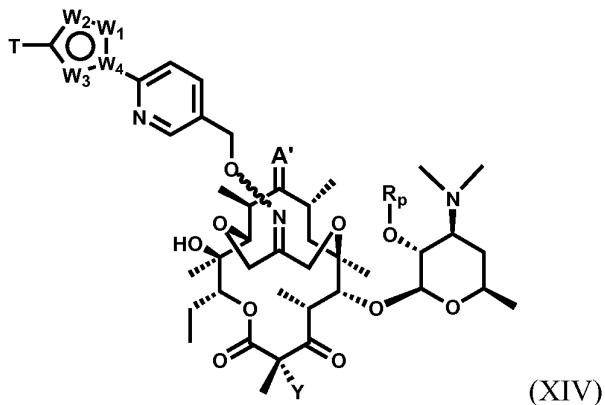
$Ar_2$ 는 티아디아졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 티아졸, 피라졸, 옥사졸, 벤젠, 피리딘, 아미노 피리딘, 피리미딘 또는 피라진이며;

$R_{11}$ 은 수소; 또는 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는  $-C_1-C_6$  알킬,  $-C_2-C_6$  알켄일 또는  $-C_2-C_6$  알킨일이고;

Y는 수소 또는 할로젠이다.

### 청구항 20

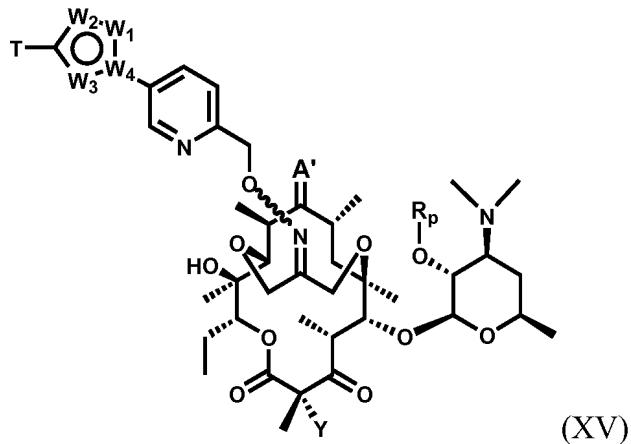
제 19항에 있어서, 하기 화학식(XIV)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서  $A'$ 는 O 또는  $NC(O)R_{11}$ 이고;  $R_p$ 는 수소이며; T,  $W_1-W_4$ ,  $R_{11}$  및 Y는 제 19항에 정의된 바와 같다.

### 청구항 21

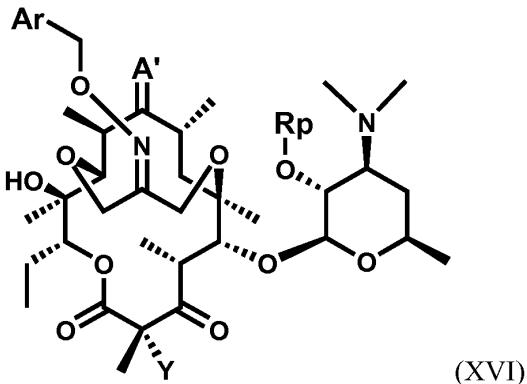
제 19항에 있어서, 하기 화학식(XV)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



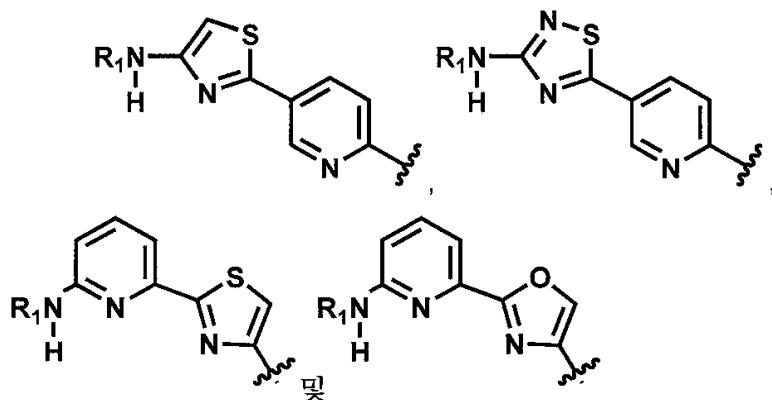
여기서 A'는 O 또는 NC(O)R<sub>11</sub>이고; R<sub>p</sub>는 수소이며; T, W<sub>1</sub>-W<sub>4</sub>, R<sub>11</sub> 및 Y는 제 19항에 정의된 바와 같다.

### 청구항 22

하기 화학식(XVI)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서 Ar은,



로 구성된 군으로부터 선택되고,

여기서 A'는 옥소 또는 NC(O)R<sub>2</sub>이며;

R<sub>1</sub>은 수소, 아미노산 잔기, 또는 (R<sub>3</sub>O)(R<sub>4</sub>O)P(O)-이고;

R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬이며;

R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

Y는 H 또는 F이며;

R<sub>p</sub>는 H이다.

### 청구항 23

제 22항에 있어서, R<sub>1</sub>이 글리신, D- 및 L-알라닌, D- 및 L-페닐알라닌, D- 및 L-타이로신, D- 및 L-루신, D- 및 L-이소루신, D- 및 L-발린, D- 및 L-시스테인, D- 및 L-트레오닌, D- 및 L-세린, D- 및 L-아르지닌, D- 및 L-아스파르트산, D- 및 L-글루탐산, D- 및 L-라이신, D- 및 L-히스티딘, D- 및 L-아스파라진, D- 및 L-프롤린, D- 및 L-트립토판, D- 및 L-글루타민, D- 및 L-메티오닌, D- 및 L-호모프롤린, D- 및 L-β-알라닌, D- 및 L-노르발린, D- 및 L-노르루신, D- 및 L-사이클로헥실알라닌, D- 및 L-t-부틸글리신, D- 및 L-4-하이드록시프롤린, D- 및 L-하이드록시라이신, D- 및 L-데모신, D- 및 L-이소데모신, D- 및 L-3-메틸히스티딘, γ-아미노부틸산(γ-aminobutyric acid), D- 및 L-시트룰린, D- 및 L-호모시스테인, D- 및 L-호모세린, D- 및 L-오르니틴 및 D- 및 L- 메티오닌 설폰의 잔기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 24**

제 23항에 있어서, R<sub>1</sub>이 L-거울상이성질체인 화합물.

**청구항 25**

제 23항에 있어서, R<sub>1</sub>이 L-시트룰린 잔기인 화합물.

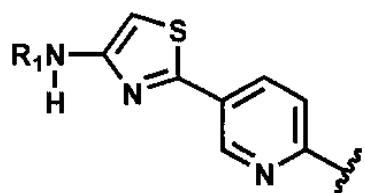
**청구항 26**

제 23항에 있어서, R<sub>1</sub>이 L-알라닌 또는 L-루신 잔기인 화합물.

**청구항 27**

제 23항에 있어서,

Ar<sup>o</sup>]



이고;

A'는 NC(O)R<sub>2</sub>이며, 여기서 R<sub>2</sub>가 에틸이고;

R<sub>1</sub>은 L-알라닌, L-루신 또는 L-시트룰린 잔기이며;

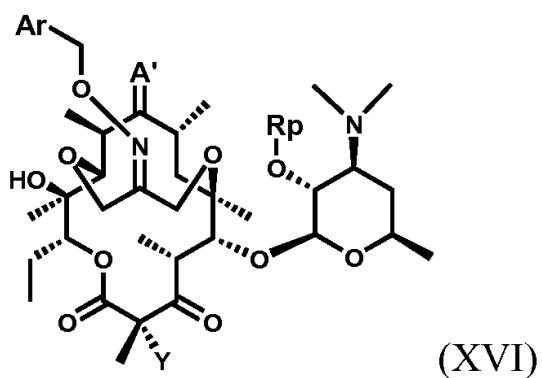
Y는 F인 화합물.

**청구항 28**

제 27항에 있어서, R<sub>1</sub>이 L-시트룰린 잔기인 화합물.

**청구항 29**

하기 화학식(XVI)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서 R<sub>p</sub>는 H이고, 각각의 화합물에 대해 Ar, Y 및 A'는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

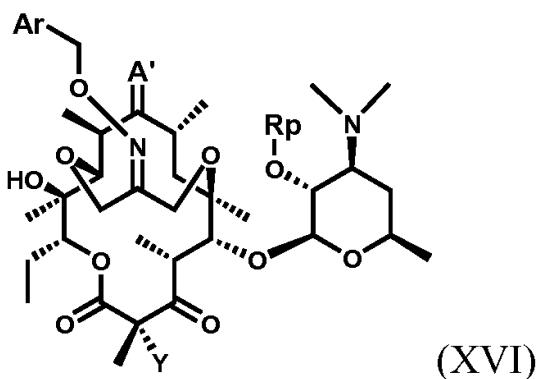
	Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
(a)		F	NC(O)Me	(ee)		H	O
(b)		H	NC(O)Me	(ff)		F	O
(c)		H	O	(gg)		H	O
(d)		H	O	(hh)		H	O
(e)		H	O	(ii)		H	O
(f)		H	O	(jj)		H	NC(O)Me
(g)		H	O	(kk)		H	NC(O)Me
(h)		H	NC(O)Me	(ll)		H	O
(i)		H	NC(O)Me	(mm)		F	O
(j)		H	O	(nn)		H	O

	Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
(k)		H	O	(oo)		H	O
(l)		F	NH	(pp)		F	O
(m)		F	O	(qq)		H	O
(n)		F	NC(O)Me	(rr)		H	O
(o)		F	O	(ss)		F	O
(p)		F	O	(tt)		F	NC(O)Et
(q)		F	NC(O)Me	(uu)		H	O
(r)		F	NC(O)Me	(vv)		H	O
(s)		F	NC(O)Me	(ww)		H	O
(t)		F	NC(O)Me	(xx)		H	O

	Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
(u)		H	O	(yy)		F	O
(v)		F	O	(zz)		F	NC(O)Et
(w)		H	O	(aaa)		H	O
(x)		H	O	(bbb)		F	NC(O)Et
(y)		H	O	(ccc)		H	O
(z)		H	NC(O)Me	(ddd)		H	NC(O)Me
(aa)		F	O	(eee)		H	O
(bb)		H	O				
(cc)		H	NC(O)Me				
(dd)		F	O				

청구항 30

제 14항에 있어서, 하기 화학식(XVI)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



여기서  $R_p$ 는 H이고, 각각의 화합물에 대해 Ar, Y 및 A'는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

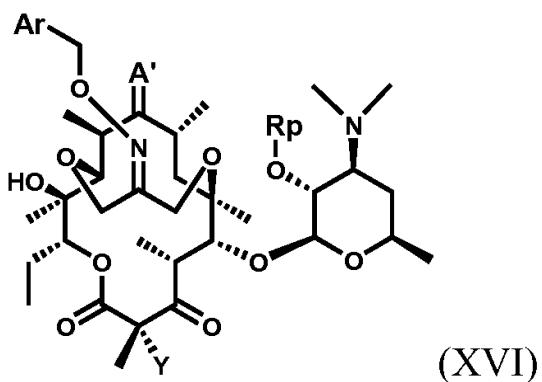
	Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
(a)		F	NC(O)Et	(hh)		F	NC(O)Me
(b)		F	NC(O)Me	(ii)		F	NC(O)Me
(c)		F	NC(O)-이소프로필	(jj)		F	NC(O)Me
(d)		F	NC(O)Me	(kk)		H	NC(O)Me
(e)		F	NC(O)Et	(ll)		F	NC(O)-이소프로필
(f)		F	NC(O)-프로필	(mm)		F	NC(O)Et
(g)		F	NC(O)-사이클로프로필	(nn)		F	NC(O)-이소프로필
(h)		F	NC(O)Et	(oo)		F	NC(O)-사이클로프로필
(i)		F	NC(O)-이소프로필	(pp)		F	NC(O)Et
(j)		F	NC(O)Me	(qq)		F	NC(O)-이소프로필
(k)		F	NC(O)Me	(rr)		F	NC(O)Et
(l)		H	NC(O)Et	(ss)		F	NC(O)Et
(m)		H	NC(O)Me	(tt)		F	NC(O)-이소프로필

	Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
(n)		F	NC(O)Me	(uu)		F	NC(O)Et
(o)		F	NC(O)-이소프로필	(vv)		F	NC(O)-이소프로필
(p)		F	NC(O)-이소프로필	(ww)		H	NC(O)Et
(q)		H	NC(O)Me	(xx)		F	NC(O)Et
(r)		F	NC(O)Me	(yy)		H	NC(O)Et
(s)		H	NC(O)-이소프로필	(zz)		F	NC(O)Et
(t)		F	NC(O)-이소프로필	(aaa)		F	NC(O)OMe
(u)		F	NC(O)Et	(bbb)		F	NC(O)Et
(v)		F	NC(O)-사이클로프로필	116		F	NC(O)Me
(w)		F	NC(O)-사이클로프로필	(ddd)		F	NC(O)Et
(x)		F	NC(O)Me	(eee)		F	NC(O)Me
(y)		F	NC(O)Me	(fff)		F	NC(O)Et
(z)		F	NC(O)Me	(ggg)		F	NC(O)-이소프로필

	Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
(aa)		H	NC(O)-이소프로필	(hhh)		F	NC(O)Et
(bb)		F	NC(O)Me	(iii)		F	NC(O)Et
(cc)		F	NC(O)-이소프로필	(jjj)		F	NC(O)Et
(dd)		F	NC(O)Me	(kkk)		F	NC(O)Et
(ee)		F	NC(O)Me	(lll)		F	NC(O)Et
(ff)		F	NC(O)Me	(mm m)		F	NC(O)Et-d5
(gg)		F	NC(O)Me	(nnn)		F	NC(O)Et

청구항 31

제 14항에 있어서, 하기 화학식(XVI)으로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:

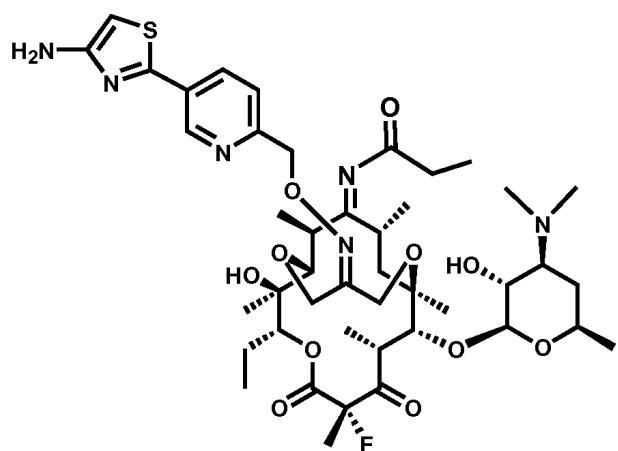


여기서 R<sub>p</sub>는 H이고, 각각의 화합물에 대해 Ar, Y 및 A'는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

	Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
A		H	O	F		H	O
B		F	O	G		H	O
C		H	O	H		H	O
D		H	O	I		F	NC(O)Et
E		F	NC(O)Me				

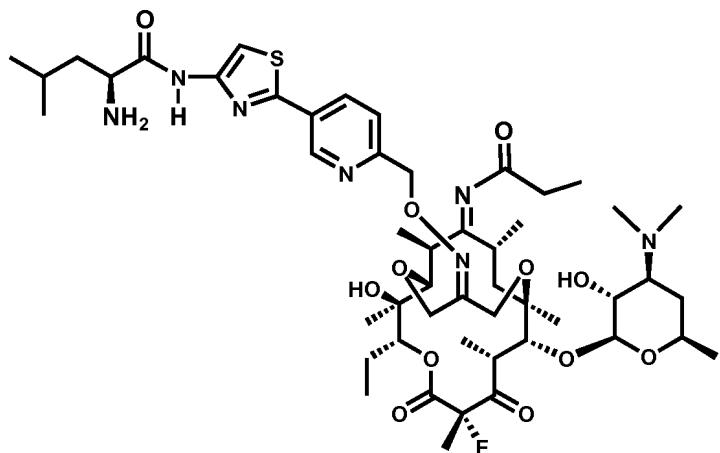
청구항 32

제 22항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



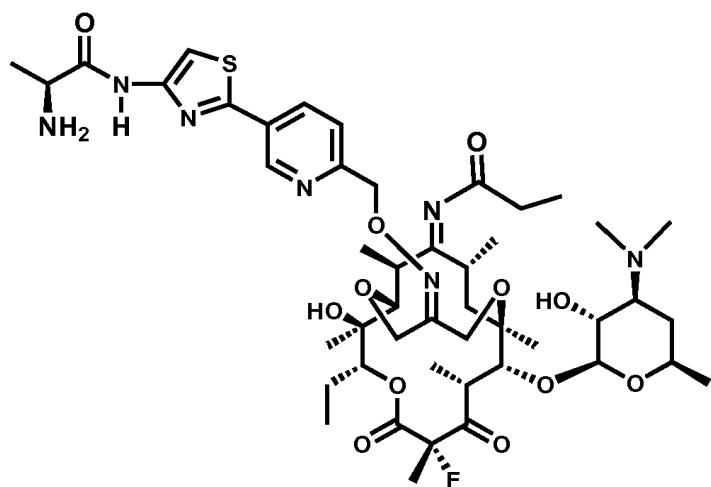
청구항 33

제 22항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



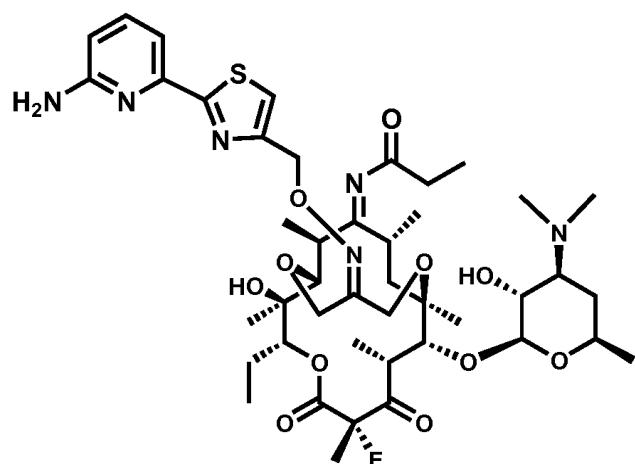
청구항 34

제 22항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



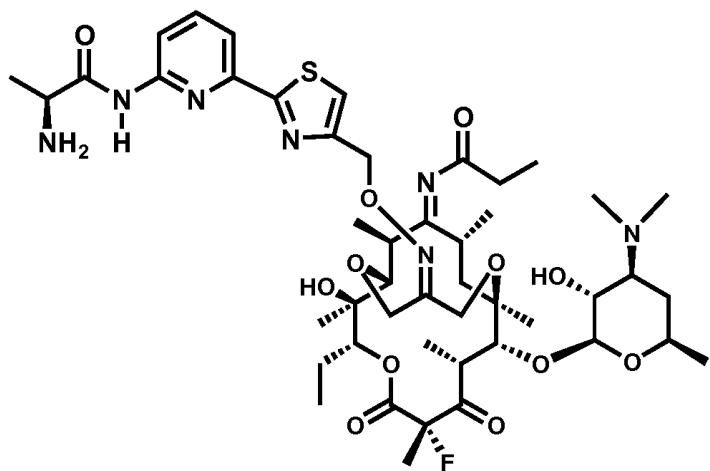
청구항 35

제 22항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



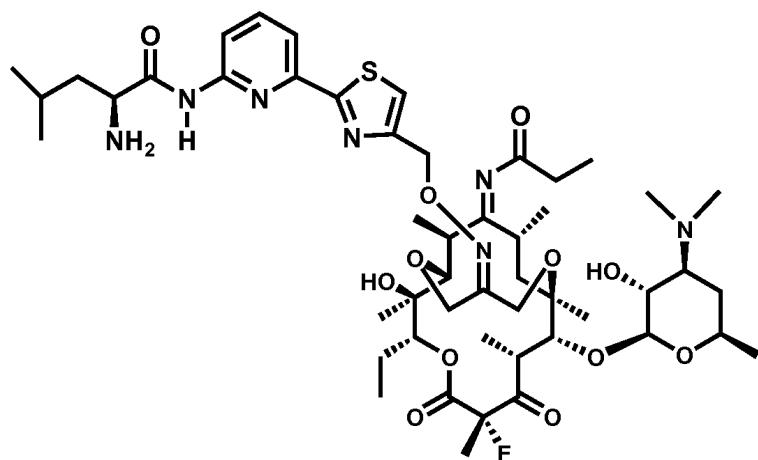
청구항 36

제 22항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



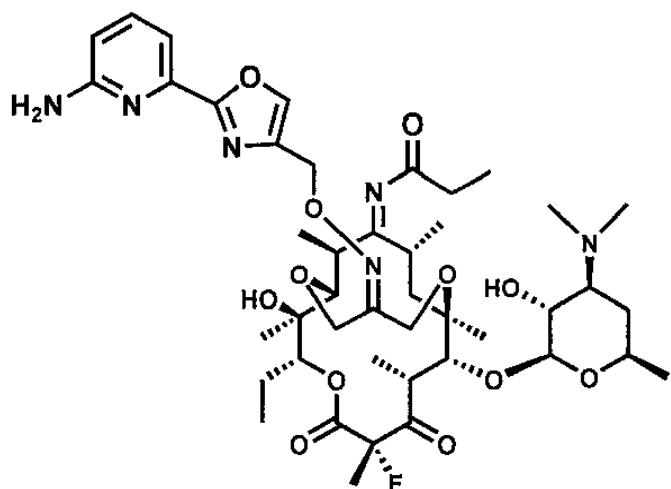
청구항 37

제 22항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



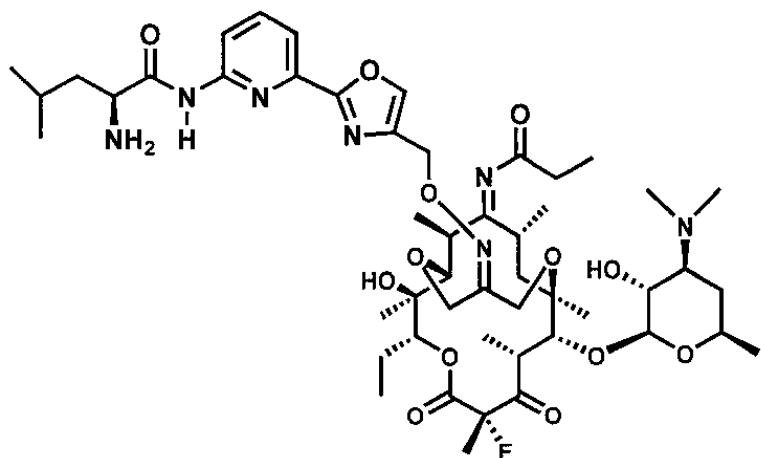
청구항 38

제 22항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



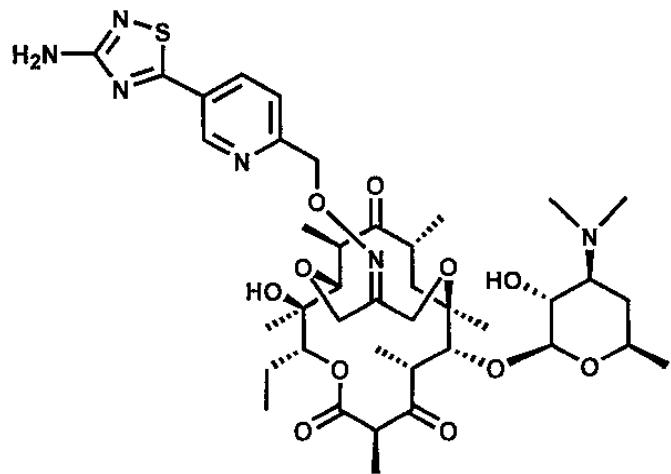
청구항 39

제 22항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



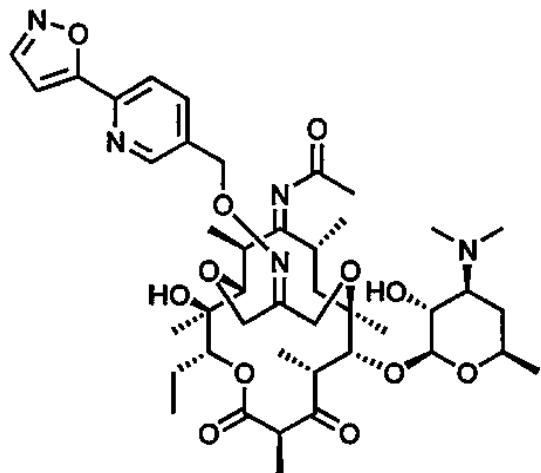
청구항 40

제 22항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



청구항 41

하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:



청구항 42

약제학적으로 허용가능한 담체와 조합된, 제 14항, 제 22항 및 제 41항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물을 포함하는, 박테리아 감염의 치료용 약제학적 조성물.

#### 청구항 43

약제학적으로 허용가능한 담체와 조합된, 제 14항, 제 22항 및 제 41항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물을 포함하는, 낭성섬유증의 치료용 약제학적 조성물.

#### 청구항 44

약제학적으로 허용가능한 담체와 조합된, 제 14항, 제 22항 및 제 41항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물을 포함하는, 염증 질환의 치료용 약제학적 조성물.

#### 청구항 45

삭제

#### 청구항 46

삭제

#### 청구항 47

삭제

#### 청구항 48

삭제

### 명세서

#### 기술 분야

[0001]

본 출원은 2007년 9월 17일에 출원된 US 가출원 번호 60/973,017; 2007년 9월 18일에 출원된 US 가출원 번호 60/973,201; 2008년 5월 9일에 출원된 US 가출원 번호 61/051,875; 2008년 9월 8일에 출원된 US 가출원 번호 61/095,111; 2008년 5월 9일에 출원된 US 가출원 번호 61/051,857; 2008년 6월 27일에 출원된 US 가출원 번호 61/076,208; 2008년 5월 9일에 출원된 US 가출원 번호 61/051,862; 2008년 6월 27일에 출원된 US 가출원 번호 61/076,213; 및 2008년 9월 8일에 출원된 US 가출원 번호 61/095,100의 우선권의 이익을 주장한다. 상기 출원들의 내용은 참조에 의해 여기에 포함된다.

[0002]

본 발명은 박테리아 감염의 치료 및 예방에 유용한 항박테리아 활성을 갖는 신규한 반합성 매크로라이드(semi-synthetic macrolide)에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 6,11-다리결친 매크로라이드 계에 바이아릴모이어티를 포함하는 매크로라이드 유도체, 이러한 화합물을 함유하는 조성물, 이를 이용하기 위한 방법, 및 이러한 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0003]

에리스로마이신을 포함하는 매크로라이드의 활성 스펙트럼은 상부 및 하부 호흡기 계통 감염의 원인과 가장 관련성이 있는 박테리아 종을 포함한다. 14원 고리 매크로라이드는 이들의 전반적인 효능, 안정성 및 심각한 부작용이 없음에 관해 잘 알려져 있다. 그러나, 에리스로마이신은 위의 산성 매질에서 비활성 산물로 빠르게 분해되어 낮은 생체적 합성 및 위장내의 부작용을 초래한다. 에리스로마이신 약동력학의 향상은 보다 산성-안정적인 유도체, 예를 들어 록시스로마이신, 클라리스로마이신 및 15원 고리 매크로라이드 아지스로마이신의 합성을 통해 달성되었다. 그러나, 16원 고리 매크로라이드를 포함하는 이러한 모든 약물은 여러가지 단점이 존재한다. 이들은 MLS<sub>B</sub>-내성 연쇄구균(MLS<sub>B</sub>=매크로라이드-린코사미드-타입 B 스트렙토그라민)에 대해 비활성이며, 아지스로마이신을 제외하고는 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)에 대해 약한 활성을 나타낸다. 더욱이, 에리스로마이신에 대한 스트렙토코쿠스 뉴모니아의 내성은 최근에 현저하게 증가하였다(5% 내지 40% 이상). 이들 분리물 중 페니실린에 대한 교차-내성은 높은 퍼센트로 나타나며, 전세계적인 전염은 일부 구역에서 10 내지 40%로 확산되고 있다.

그러므로, 뉴모코칼 내성의 문제점을 해결하고, H. 인플루엔자에 대해 활성을 유지하면서도 우수한 약동력학적 특성 및 산 안정성을 갖는 신규한 매크로라이드가 분명히 요구된다.

최근 피부 및 연조직 감염에서 메티실린-내성 황색포도상구균(CA-MRSA)을 획득하는 지역사회의 유병율의 증가뿐 아니라 병원내 획득 MRSA로 인해 신규의 약제에 대한 요구가 있다. MRSA는 메티실린을 포함하는 많은 항생제에 내성이 생겨 이의 치료가 어렵게 된 특정한 타입의 박테리아이다. 이전에, MRSA 감염은 병원에서 치료받는 환자에 대한 주된 문제였다. 현재, 우리는 일반적인 지역사회에서 MRSA에 직면해 있으며, 병원뿐 아니라 지역사회환경에서 사용하기 위한 개선된 안정성 프로파일 및 보다 편리한 투여성을 갖는 신규의 항생제에 대한 중대한 필요성이 생겼다. 많은 존재하는 약물에 대한 박테리아 내성의 증대 문제는 또한 전쟁에서 싸우기 위한 신규의 항생제의 개발을 필요로 한다.

현재, 에리스로마이신 A, 클라리스로마이신, 및 아지스로마이신을 포함하는 매크로라이드 항생제들은 호흡기 및 피부 및 연조직 감염의 치료에 성공적으로 사용되고 있다. 매크로라이드는 일반적으로 안전하며 관대하게 허용된다.

그러나, 매크로라이드의 광범위한 임상 용도는 포도구균, 연쇄구균, 및 엔테로코키(enterococci)에 대한 매크로라이드 내성의 빠른 발생이라는 결과로 나타났다. 현재 매크로라이드 항생제는 대다수의 MRSA 집단(isolates)에 대해 활성을 나타내지 않는다.

개선된 헤모필루스 인플루엔자 활성에 더하여 MRSA 집단에 대한 매크로라이드의 개선된 활성이 본 발명의 초점이다.

이들 신규한 매크로라이드는 피부 및 연조직 감염 및 상부 호흡기 계통 감염("URTI") 및 하부 호흡기 계통 감염("LRTI")에 대한 약물 개발을 위한 이상적인 후보물질일 것이다.

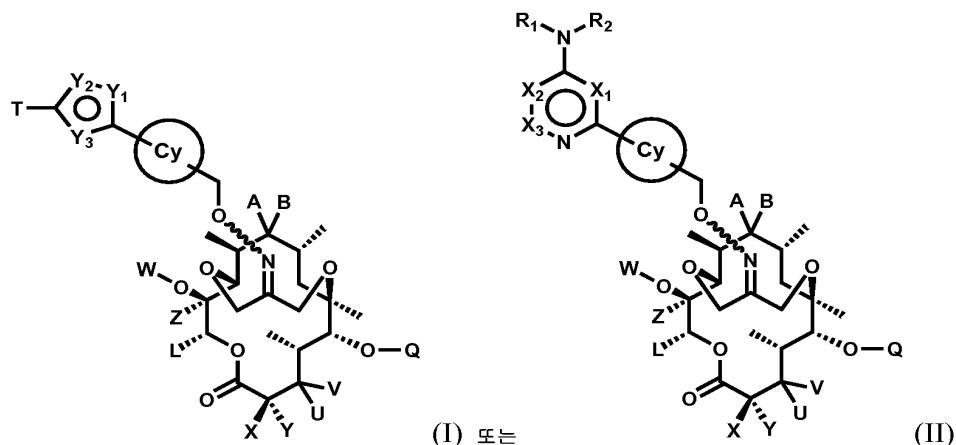
발명의 내용

해결하려는 과제

발명의 요약

본 발명은 개선된 MIC 및/또는 약동력학적 특성을 보여주는 바이아릴 모이어티를 포함하는 14-원 고리의 다리결친 매크로라이드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물을 제공한다. 또한, 본 발명은 항생제 치료가 필요한 피검체에 투여하기 위한 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 투여에 의해 피검체에서 박테리아감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식(I) 또는 (II)로 나타내어지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물이다:



예제 3:

T는 스스로 OR 합집합 또는 NP P이며 여기서 P 뒤 P는 각각 독립적으로

- [0016] (a) 수소;
- [0017] (b)  $-R_3$ (여기서  $R_3$ 는 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는, 치환되거나 치환되지 않은  $-C_1-C_6$  알킬,  $-C_2-C_6$  알켄일, 또는  $-C_2-C_6$  알킨일이다);
- [0018] (c)  $-C(O)R_4$ {여기서  $R_4$ 는 독립적으로,
- [0019] (i) 수소;
- [0020] (ii) 아릴; 치환된 아릴; 헤테로아릴; 치환된 헤테로아릴;
- [0021] (iii)  $-R_3$ ; 및
- [0022] (iv)  $-R_5$ (여기서  $R_5$ 는 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는, 치환되거나 치환되지 않은  $-C_3-C_{12}$  사이클로알킬이다)로 구성된 군으로부터 선택된다};
- [0023] (d)  $-C(O)NHR_4$ ;
- [0024] (e)  $-C(O)OR_4$ ; 및
- [0025] (f)  $-S(O)_2R_4$ 로부터 선택되고;
- [0026] 택일적으로,  $R_1$  및  $R_2$ 는 이들이 결합된 질소와 함께 융합되거나 융합되지 않은, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있으며;
- [0027]  $Y_1$ 은 S 또는 O이고;
- [0028]  $Y_2$  및  $Y_3$ 는 각각 독립적으로 S, N, O 또는 CR<sub>10</sub>으로부터 선택되며; 여기서 R<sub>10</sub>은 독립적으로 수소, 하이드록시, 아미노, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬아미노, 치환되거나 치환되지 않은 디알킬아미노, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, 셀폰일, 아실, 지방족, 및 치환된 지방족으로부터 선택되고;
- [0029]  $Y_1$  또는  $Y_3$ 가 S이고  $Y_2$ 가 CH 또는 N인 경우, T는 수소가 아니며;
- [0030] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sub>10</sub>으로부터 선택되고;
- [0031] Cy는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이며;
- [0032] A 및 B는 각각 독립적으로,
- [0033] (a) 수소;
- [0034] (b)  $-R_3$ ;
- [0035] (c)  $-OR_4$ ;
- [0036] (d)  $-OC(O)R_4$ ;
- [0037] (e)  $-OC(O)NHR_4$ ;
- [0038] (f)  $-OC(O)OR_4$ ;
- [0039] (g)  $-NR_8R_9$ (여기서 R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각 독립적으로 R<sub>3</sub>로부터 선택되고; 택일적으로, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 이들이 결합된 질소와 함께 연결되어  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(C_1-C_6-\text{알킬})-$ ,  $-N(R_{10})-$ ,  $-S(O)_n-$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 관능기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 3- 내지 10-원 고리를 형성하며, 여기서 n = 0, 1 또는 2이고, R<sub>10</sub>은 아릴; 치환된 아릴; 헤테로아릴; 및 치환된 헤테로아릴로부터 선택된다);
- [0040] (h)  $-NHC(O)R_4$ ;

- [0041] (i)  $\text{NHS(O)}_2\text{R}_4$ ;
- [0042] (j)  $\text{NHC(O)}\text{OR}_4$ ; 및
- [0043] (k)  $\text{NHC(O)}\text{NHR}_4$ 로부터 선택되고;
- [0044] 택일적으로, A 및 B는 이들이 결합된 탄소원자와 함께,
- [0045] (a) C=O;
- [0046] (b) C=N-J-R<sub>11</sub>(여기서 J는 부재, O, C(O), SO<sub>2</sub>, NH, NHC(O), NHC(O)NH 또는 NSO<sub>2</sub>이고; 여기서 R<sub>11</sub>은 독립적으로 할로젠 및 R<sub>4</sub>로부터 선택된다);
- [0047] (c) C=CH-J-R<sub>11</sub>; 및
- [0048] (d) 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 5- 내지 10-원 헤테로사이클리으로부터 선택되며;
- [0049] L은 독립적으로 R<sub>3</sub>로부터 선택되고;
- [0050] W는,
- [0051] (a) 수소;
- [0052] (b) 하이드록시 전구약물 기;
- [0053] (c)  $\text{-R}_3$ ;
- [0054] (d)  $\text{-C(O)}\text{R}_4$ ;
- [0055] (e)  $\text{-C(O)}\text{O-R}_4$ ; 및
- [0056] (f)  $\text{-C(O)}\text{N(R}_8\text{R}_9)$ 로부터 선택되며;
- [0057] Q는,
- [0058] (a)  $\text{-R}_4$ ;
- [0059] (b)  $\text{-C(O)}\text{R}_4$ ;
- [0060] (c)  $\text{-C(O)}\text{NHR}_4$ ;
- [0061] (d)  $\text{-C(O)}\text{OR}_4$ ;
- [0062] (e)  $\text{-S(O)}_2\text{R}_4$ ;
- [0063] (f) 모노사카라이드;
- [0064] (g) 디사카라이드; 또는
- [0065] (h) 트리사카라이드이고;
- [0066] Z는,
- [0067] (a) 수소;
- [0068] (b)  $\text{-N}_3$ ;
- [0069] (c)  $\text{-CN}$ ;
- [0070] (d)  $\text{-NO}_2$ ;
- [0071] (e)  $\text{-C(O)}\text{NH}_2$ ;

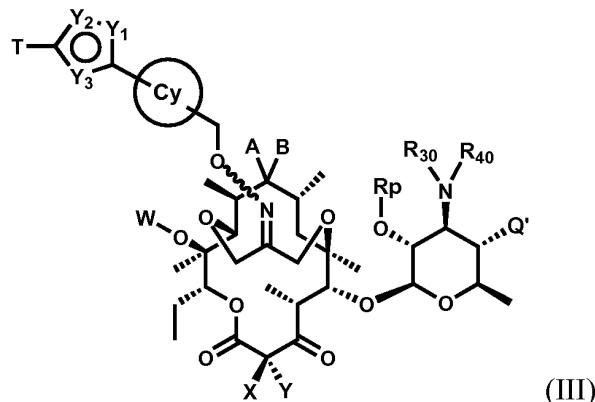
- [0072] (f)  $\text{-C(O)OH}$ ;
- [0073] (g)  $\text{-CHO}$ ;
- [0074] (h)  $\text{-R}_3$ ;
- [0075] (i)  $\text{-C(O)OR}_3$ ;
- [0076] (o)  $\text{-C(O)R}_3$ ; 또는
- [0077] (k)  $\text{-C(O)NR}_8\text{R}_9\text{o}$ 며;
- [0078] U가 수소인 경우, V는,
- [0079] (a) 수소;
- [0080] (b)  $\text{-OR}_4$ ;
- [0081] (c)  $\text{-OC(O)R}_4$ ;
- [0082] (d)  $\text{-OC(O)NHR}_4$ ;
- [0083] (e)  $\text{-OS(O)}_2\text{R}_4$ ;
- [0084] (f)  $\text{-O-}$ 모노사카라이드; 및
- [0085] (g)  $\text{-O-}$ 디사카라이드로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0086] 택일적으로, U 및 V는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C=O이며;
- [0087] 각각의 X 및 Y는 독립적으로,
- [0088] (a) 수소;
- [0089] (b) 하이드록시;
- [0090] (c)  $\text{NR}_8\text{R}_9$ ;
- [0091] (d) 할로젠; 또는
- [0092] (e)  $\text{-R}_3\text{o}$ 이다.
- [0093] 다른 구체예에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합된 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 기재한다. 또다른 구체예에서, 본 발명은 상기 약제학적 조성물로 치료를 필요로 하는 피검체에서 항박테리아 감염을 치료하는 방법을 기재한다. 본 발명의 적절한 담체 및 화합물의 제형을 기재한다.

### 과제의 해결 수단

- [0094] **발명의 상세한 설명**
- [0095] 본 발명의 제 1 구체예는 상술한 화학식(I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물이다. 본 발명의 바람직한 아속(subgenera)은 다음과 같다:

[0096]

화학식(III)의 화합물:



[0097]

[0098]

여기서  $R_p$ 는 수소, 하이드록시 보호된 기 또는 하이드록시 전구약물 기이고;

[0099]

 $Q'$ 은

[0100]

(a) 수소;

[0101]

(b)  $OR_p$ ; 또는

[0102]

(c)  $-OR_5$ (여기서  $R_5$ 는,

[0103]

(i)  $-R_3$ ; 및

[0104]

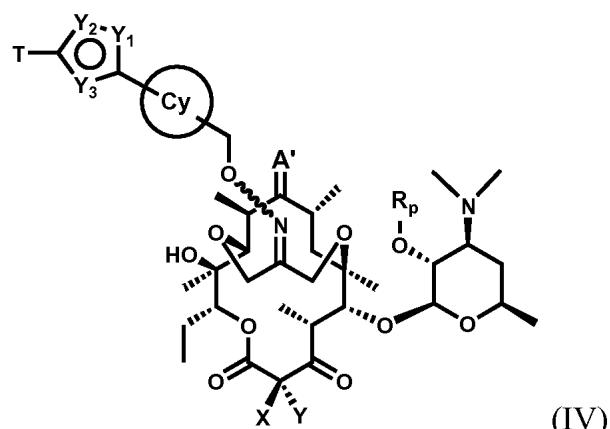
(ii) O, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 치환되거나 치환되지 않은  $-C_3-C_{12}$  사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다)이며;

[0105]

 $R_{30}$  및  $R_{40}$ 은 독립적으로 수소, 아실, 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 지방족 기, 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 지환족 기, 치환되거나 치환되지 않은 방향족 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로방향족 기, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 기로 구성된 군으로부터 선택되거나; 이들이 결합된 질소 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성할 수 있고; T, Cy,  $Y_1-Y_3$ , W, X, Y, A 및 B는 이전에 정의된 바와 같다.

[0106]

화학식(IV)의 화합물:



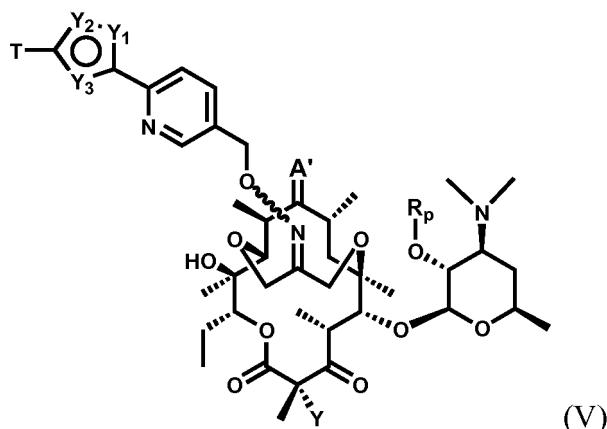
[0107]

[0108]

여기서  $A'$ 은 O 또는  $NC(O)R_{11}$ 이고;  $R_p$ 는 수소, 하이드록시 보호된 기 또는 하이드록시 전구약물 기이며; T, Cy,  $Y_1-Y_3$ , X, 및 Y는 이전에 정의된 바와 같다.

[0109]

화학식(V)의 화합물:



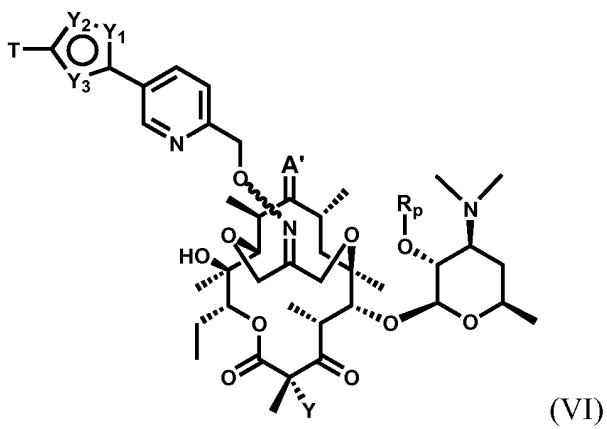
[0110]

[0111]

여기서  $A'$ 은 O 또는  $NC(O)R_{11}$ 이고;  $R_p$ 는 수소, 하이드록시 보호된 기 또는 하이드록시 전구약물 기이며; T,  $Y_1$ - $Y_3$ ,  $R_{11}$  및 Y는 이전에 정의된 바와 같다.

[0112]

화학식(VI)의 화합물:



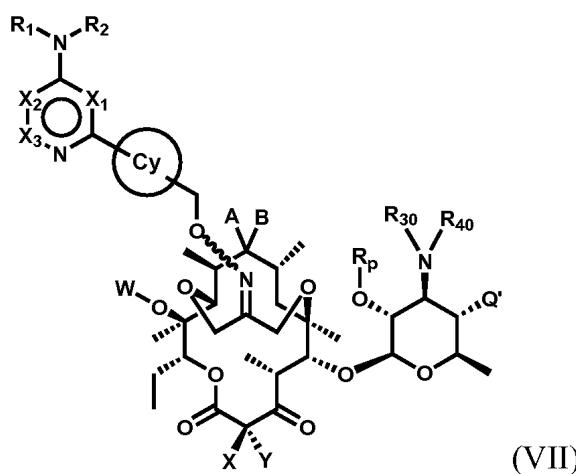
[0113]

[0114]

여기서  $A'$ 은 O 또는  $NC(O)R_{11}$ 이고;  $R_p$ 는 수소, 하이드록시 보호된 기 또는 하이드록시 전구약물 기이며; T,  $Y_1$ - $Y_3$ ,  $R_{11}$  및 Y는 이전에 정의된 바와 같다.

[0115]

화학식(VII)의 화합물:



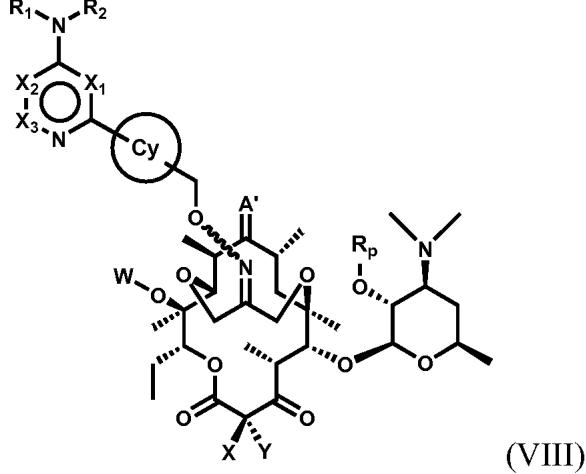
[0116]

[0117]

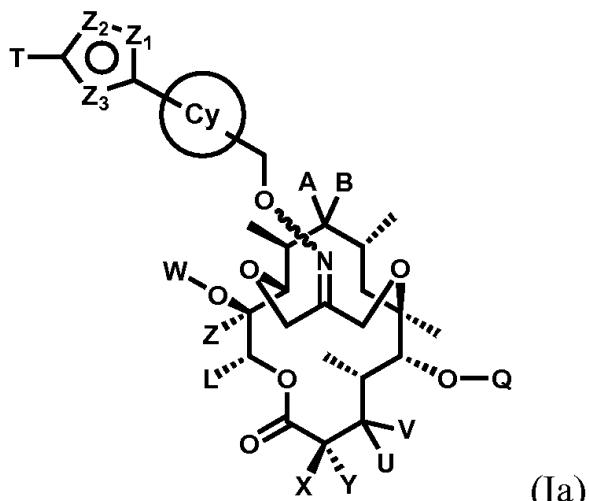
여기서  $R_p$ 는 수소, 하이드록시 보호된 기 또는 하이드록시 전구약물 기이고;

- [0118] Q'은,
- [0119] (a) 수소;
- [0120] (b) OR<sub>p</sub>; 또는
- [0121] (c) -OR<sub>5</sub>(여기서 R<sub>5</sub>는,
- [0122] (i) -R<sub>3</sub>; 및
- [0123] (ii) O, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 치환되거나 치환되지 않은 -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다)이며;
- [0124] R<sub>30</sub> 및 R<sub>40</sub>은 독립적으로 수소, 아실, 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 지방족 기, 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 지방족 기, 치환되거나 치환되지 않은 방향족 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로방향족 기, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 기로 구성된 군으로부터 선택되거나; 이들이 결합된 절소 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성할 수 있고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Cy, X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub>, W, X, Y, A 및 B는 이전에 정의된 바와 같다.

[0125] 화학식(VIII)의 화합물:



- [0126]
- [0127] 여기서 A'은 O 또는 NC(O)R<sub>11</sub>이고; R<sub>p</sub>는 수소, 하이드록시 보호된 기 또는 하이드록시 전구약물 기이며; T, Y<sub>1</sub>-Y<sub>3</sub>, R<sub>11</sub> 및 Y는 이전에 정의된 바와 같다.
- [0128] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식(Ia)의 화합물뿐 아니라, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함한다:



[0129]

여기서:

[0130]

T는 수소, OR<sub>3</sub>, 할로젠 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>이며, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로,

[0131]

(a) 수소;

[0132]

(b) -R<sub>3</sub>(여기서 R<sub>3</sub>는 각각 O, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는, 치환되거나 치환되지 않은 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 또는 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킨일이다);

[0133]

(c) -C(O)R<sub>4</sub>{여기서 R<sub>4</sub>는 독립적으로,

[0134]

(i) 수소;

[0135]

(ii) 아릴; 치환된 아릴; 헤테로아릴; 치환된 헤테로아릴;

[0136]

(iii) -R<sub>3</sub>; 및

[0137]

(iv) -R<sub>5</sub>(여기서 R<sub>5</sub>는 각각 O, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는, 치환되거나 치환되지 않은 -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬이다)로 구성된 군으로부터 선택된다};

[0138]

(d) -C(O)NHR<sub>4</sub>;

[0139]

(e) -C(O)OR<sub>4</sub>;

[0140]

(f) 아미노산 잔기(residue); 및

[0141]

(g) -S(O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>로부터 선택되고;

[0142]

택일적으로, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 이들이 결합된 질소와 함께 융합되거나 융합되지 않은, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. Z<sub>1</sub>은 N 또는 CR<sub>10</sub>이고 Z<sub>2</sub> 및 Z<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N, O, S 또는 CR<sub>10</sub>이며, 여기서 R<sub>10</sub>은 독립적으로 수소, 하이드록시, 아미노, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬아미노, 치환되거나 치환되지 않은 디알킬아미노, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, 살포닐, 아실, 지방족, 및 치환된 지방족으로부터 선택되고; 둘 이상의 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> 및 Z<sub>3</sub>는 CR<sub>10</sub>이 아니다. Cy는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0143]

A 및 B는 각각 독립적으로,

[0144]

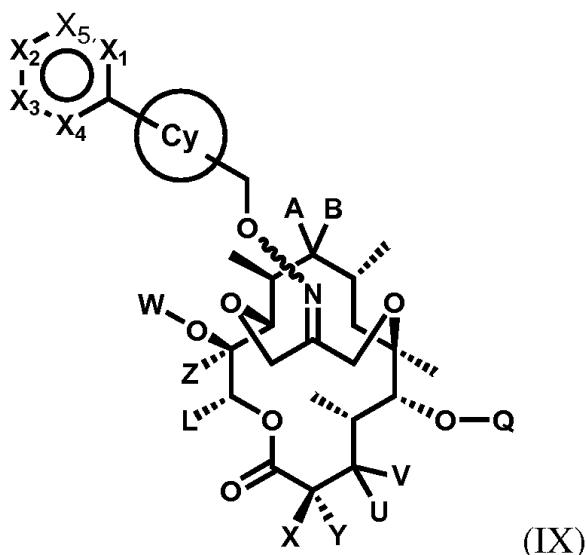
(a) 수소;

[0145]

(b) -R<sub>3</sub>;

- [0147] (c)  $-OR_4$ ;
- [0148] (d)  $-OC(O)R_4$ ;
- [0149] (e)  $-OC(O)NHR_4$ ;
- [0150] (f)  $-OC(O)OR_4$ ;
- [0151] (g)  $-NR_8R_9$ (여기서  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로  $R_3$ 로부터 선택되고; 택일적으로,  $R_8$  및  $R_9$ 는 이들이 결합된 질소와 함께 연결되어  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(C_1-C_6-\text{알킬})-$ ,  $-N(R_{10})-$ ,  $-S(O)_n-$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 관능기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 3- 내지 10-원 고리를 형성하며, 여기서  $n = 0, 1$  또는  $2$ 이고,  $R_{10}$ 은 아릴; 치환된 아릴; 헤테로아릴; 및 치환된 헤테로아릴로부터 선택된다);
- [0152] (h)  $-NHC(O)R_4$ ;
- [0153] (i)  $-NHS(O)_2R_4$ ;
- [0154] (j)  $-NHC(O)OR_4$ ; 및
- [0155] (k)  $-NHC(O)NHR_4$ 로부터 선택되고;
- [0156] 택일적으로, A 및 B는 이들이 결합된 탄소원자와 함께,
- [0157] (a)  $C=O$ ;
- [0158] (b)  $C=N-J-R_{11}$ (여기서 J는 부재, O, C(O), SO<sub>2</sub>, NH, NHC(O), NHC(O)NH 또는 NSO<sub>2</sub>이고; 여기서  $R_{11}$ 은 독립적으로 할로젠 및 R<sub>4</sub>로부터 선택된다);
- [0159] (c)  $C=CH-J-R_{11}$ ; 및
- [0160] (d) 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 5- 내지 10-원 헤테로사이클릭으로부터 선택되며;
- [0161] L은 독립적으로 R<sub>3</sub>로부터 선택되고;
- [0162] W는,
- [0163] (a) 수소;
- [0164] (b) 하이드록시 전구약물 기;
- [0165] (c)  $-R_3$ ;
- [0166] (d)  $-C(O)R_4$ ;
- [0167] (e)  $-C(O)O-R_4$ ; 및
- [0168] (f)  $-C(O)N(R_8R_9)$ 로부터 선택되며;
- [0169] Q는,
- [0170] (a)  $-R_4$ ;
- [0171] (b)  $-C(O)R_4$ ;
- [0172] (c)  $-C(O)NHR_4$ ;
- [0173] (d)  $-C(O)OR_4$ ;
- [0174] (e)  $-S(O)_2R_4$ ;

- [0175] (f) 모노사카라이드;
- [0176] (g) 디사카라이드; 또는
- [0177] (h) 트리사카라이드이고;
- [0178] Z는,
- [0179] (a) 수소;
- [0180] (b)  $\text{-N}_3$ ;
- [0181] (c)  $\text{-CN}$ ;
- [0182] (d)  $\text{-NO}_2$ ;
- [0183] (e)  $\text{-C(O)NH}_2$ ;
- [0184] (f)  $\text{-C(O)OH}$ ;
- [0185] (g)  $\text{-CHO}$ ;
- [0186] (h)  $\text{-R}_3$ ;
- [0187] (i)  $\text{-C(O)OR}_3$ ;
- [0188] (o)  $\text{-C(O)R}_3$ ; 또는
- [0189] (k)  $\text{-C(O)NR}_8\text{R}_9$ 이며;
- [0190] U가 수소인 경우, V는,
- [0191] (a) 수소;
- [0192] (b)  $\text{-OR}_4$ ;
- [0193] (c)  $\text{-OC(O)R}_4$ ;
- [0194] (d)  $\text{-OC(O)NHR}_4$ ;
- [0195] (e)  $\text{-OS(O)}_2\text{R}_4$ ;
- [0196] (f)  $\text{-O-}$ 모노사카라이드; 및
- [0197] (g)  $\text{-O-}$ 디사카라이드로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0198] 택일적으로, U 및 V는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C=O이며;
- [0199] 각각의 X 및 Y는 독립적으로,
- [0200] (a) 수소;
- [0201] (b) 하이드록시;
- [0202] (c)  $\text{NR}_8\text{R}_9$ ;
- [0203] (d) 할로젠; 또는
- [0204] (e)  $\text{-R}_3\text{O}$ 이다.
- [0205] 본 발명의 화합물은 화학식(IX)의 화합물뿐 아니라, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물을 추가로 포함한다:



[0206]

[0207]

여기서:

[0208]

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ , 및  $X_5$ 는 각각 독립적으로 N 또는  $CR_{10}$ 으로부터 선택되고, 여기서  $R_{10}$ 은 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알록시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬아미노, 치환되거나 치환되지 않은 디알킬아미노,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $N_3$ , 셀忿일, 아실, 지방족, 치환된 지방족 또는  $C-NHR_1$ 으로부터 선택되며, 여기서  $R_1$ 은,

[0209]

(a) 수소;

[0210]

(b)  $-R_3$ (여기서  $R_3$ 은 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 혼테로원자를 함유하는, 치환되거나 치환되지 않은  $-C_1-C_6$  알킬,  $-C_2-C_6$  알켄일, 또는  $-C_2-C_6$  알킨일이다);

[0211]

(c)  $-C(O)R_4$ {여기서  $R_4$ 는 독립적으로,

[0212]

(i) 수소;

[0213]

(ii) 아릴; 치환된 아릴; 혼테로아릴; 치환된 혼테로아릴;

[0214]

(iii)  $-R_3$ ; 및

[0215]

(iv)  $-R_5$ (여기서  $R_5$ 는 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 혼테로원자를 함유하는, 치환되거나 치환되지 않은  $-C_3-C_{12}$  사이클로알킬이다)로 구성된 군으로부터 선택된다};

[0216]

(h)  $-C(O)NHR_4$ ;

[0217]

(i)  $-C(O)OR_4$ ;

[0218]

(j) 아미노산 잔기; 및

[0219]

(k)  $-S(O)_2R_4\circ$ 고;

[0220]

하나 이상의  $X_1$  내지  $X_5$ 는 N이고 하나 이상의  $X_1-X_5$ 가  $CR_{10}$ 이며, 여기서  $R_{10}$ 은  $NHR_1$ 이다. Cy는 치환되거나 치환되지 않은 티아디아졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 티아졸, 피라졸, 옥사졸, 아미노 피리딘, 2-피리딘(여기서 6-원고리가 5-위치에 연결된다), 피리미딘 및 피라진으로 구성된 군으로부터 선택된다. 바람직하게 Cy는 옥사졸 또는 티아졸이다.

[0221]

A 및 B는 각각 독립적으로,

[0222]

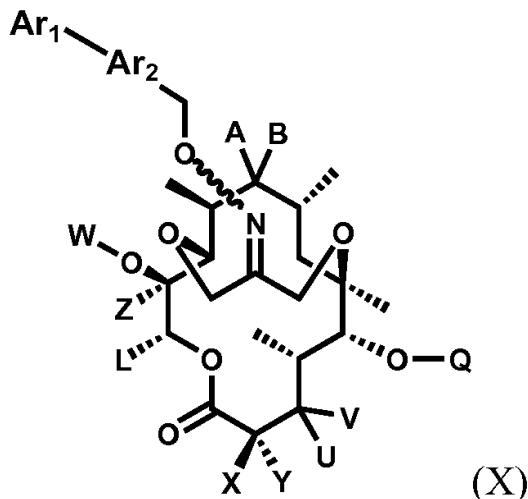
(a) 수소;

- [0223] (b)  $-R_3$ ;
- [0224] (c)  $-OR_4$ ;
- [0225] (d)  $-OC(O)R_4$ ;
- [0226] (e)  $-OC(O)NHR_4$ ;
- [0227] (f)  $-OC(O)OR_4$ ;
- [0228] (g)  $-NR_8R_9$ (여기서  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로  $R_3$ 로부터 선택되고; 택일적으로,  $R_8$  및  $R_9$ 는 이들이 결합된 질소와 함께 연결되어  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(C_1-C_6-\text{알킬})-$ ,  $-N(R_{10})-$ ,  $-S(O)_n-$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 관능기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 3- 내지 10-원 고리를 형성하며, 여기서  $n = 0, 1$  또는  $2\circ$ 이고,  $R_{10}$ 은 아릴; 치환된 아릴; 헤테로아릴; 및 치환된 헤테로아릴로부터 선택된다);
- [0229] (h)  $-NHC(O)R_4$ ;
- [0230] (i)  $-NHS(O)_2R_4$ ;
- [0231] (j)  $-NHC(O)OR_4$ ; 및
- [0232] (k)  $-NHC(O)NHR_4$ 로부터 선택되고;
- [0233] 택일적으로, A 및 B는 이들이 결합된 탄소원자와 함께,
- [0234] (a)  $C=O$ ;
- [0235] (b)  $C=N-J-R_{11}$ (여기서 J는 부재, 0,  $C(O)$ ,  $SO_2$ ,  $NH$ ,  $NHC(O)$ ,  $NHC(O)NH$  또는  $NHSO_2$ 이고; 여기서  $R_{11}$ 은 독립적으로 할로젠 및  $R_4$ 로부터 선택된다);
- [0236] (c)  $C=CH-J-R_{11}$ ; 및
- [0237] (d) 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 5- 내지 10-원 헤테로사이클릭으로부터 선택되며;
- [0238] L은 독립적으로  $R_3$ 로부터 선택되고;
- [0239] W는,
- [0240] (a) 수소;
- [0241] (b) 하이드록시 전구약물 기;
- [0242] (c)  $-R_3$ ;
- [0243] (d)  $-C(O)R_4$ ;
- [0244] (e)  $-C(O)O-R_4$ ; 및
- [0245] (f)  $-C(O)N(R_8R_9)$ 로부터 선택되며;
- [0246] Q는,
- [0247] (a)  $-R_4$ ;
- [0248] (b)  $-C(O)R_4$ ;
- [0249] (c)  $-C(O)NHR_4$ ;
- [0250] (d)  $-C(O)OR_4$ ;

- [0251] (e)  $\text{-S(O)}_2\text{R}_4$ ;
- [0252] (f) 모노사카라이드;
- [0253] (g) 디사카라이드; 또는
- [0254] (h) 트리사카라이드이고;
- [0255] Z는,
- [0256] (a) 수소;
- [0257] (b)  $\text{-N}_3$ ;
- [0258] (c)  $\text{-CN}$ ;
- [0259] (d)  $\text{-NO}_2$ ;
- [0260] (e)  $\text{-C(O)NH}_2$ ;
- [0261] (f)  $\text{-C(O)OH}$ ;
- [0262] (g)  $\text{-CHO}$ ;
- [0263] (h)  $\text{-R}_3$ ;
- [0264] (i)  $\text{-C(O)OR}_3$ ;
- [0265] (j)  $\text{-C(O)R}_3$ ; 또는
- [0266] (k)  $\text{-C(O)NR}_8\text{R}_9$ 이며;
- [0267] U가 수소인 경우, V는,
- [0268] (a) 수소;
- [0269] (b)  $\text{-OR}_4$ ;
- [0270] (c)  $\text{-OC(O)R}_4$ ;
- [0271] (d)  $\text{-OC(O)NHR}_4$ ;
- [0272] (e)  $\text{-OS(O)}_2\text{R}_4$ ;
- [0273] (f)  $\text{-O-}$ 모노사카라이드; 및
- [0274] (g)  $\text{-O-}$ 디사카라이드로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0275] 택일적으로, U 및 V는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C=O이며;
- [0276] 각각의 X 및 Y는 독립적으로,
- [0277] (a) 수소;
- [0278] (b) 하이드록시;
- [0279] (c)  $\text{NR}_8\text{R}_9$ ;
- [0280] (d) 할로젠; 또는
- [0281] (e)  $\text{-R}_3$ 이다.
- [0282] 화학식(IX)의 화합물의 바람직한 아집단(subset)에서,  $\text{X}_4$ 는 N,  $\text{X}_3$ 는  $\text{C-NH}_2$  및  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  및  $\text{X}_5$ 가 CH이거나;  $\text{X}_4$ 는  $\text{C-NH}_2$ ,  $\text{X}_3$ 는 N 및  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  및  $\text{X}_5$ 가 CH이거나;  $\text{X}_4$  및  $\text{X}_2$ 가 N,  $\text{X}_3$  및  $\text{X}_5$ 가  $\text{C-NH}_2$  및  $\text{X}_1$ 이거나;  $\text{X}_4$  및  $\text{X}_5$ 가 N,  $\text{X}_3$ 는

$C-NH_2$  및  $X_1$  및  $X_2$ 가 C-H거나;  $X_4$  및  $X_1$ 이 N,  $X_3$ 가 C- $NH_2$  및  $X_2$  및  $X_5$ 가 CH이거나;  $X_4$ 가 C- $NH_2$ ,  $X_3$  및  $X_1$ 이 N 및  $X_2$  및  $X_5$ 가 CH이다.

[0283] 본 발명은 화학식(X)의 화합물뿐 아니라, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물을 추가로 포함한다:



[0284]

여기서:

[0285]  $Ar_1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 아미노 티아졸, 아미노 피라졸, 이속사졸, 아미노 이속사졸, 옥사디아졸, 아미노 옥사디아졸, 아미노 옥사졸, 5-아미노-1,2,4-티아디아졸, 아미노 트리아졸, 또는 아미노 테트라졸로부터 선택되고;  $Ar_2$ 가 치환되거나 치환되지 않은 티아디아졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 티아졸, 피라졸, 옥사졸, 폐닐, 피리딘, 아미노 피리딘, 피리미딘 또는 피라진으로부터 선택되거나;

[0287]  $Ar_1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 아미노 피리딘, 아미노 피리미딘 또는 아미노 피라진으로부터 선택되고;  $Ar_2$ 가 치환되거나 치환되지 않은 티아디아졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 티아졸, 피라졸, 옥사졸, 아미노 피리딘, 2-피리딘(여기서  $Ar_1$ 이 5-위치에 연결된다), 피리미딘 또는 피라진으로부터 선택된다.

[0288] A 및 B는 각각 독립적으로,

[0289] (a) 수소;

[0290] (b)  $-R_3$ (여기서  $R_3$ 은 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 혼테로원자를 함유하는, 치환되거나 치환되지 않은  $-C_1-C_6$  알킬,  $-C_2-C_6$  알켄일, 또는  $-C_2-C_6$  알킨일이다);

[0291] (c)  $-C(O)R_4$ {여기서  $R_4$ 는 독립적으로,

[0292] (i) 수소;

[0293] (ii) 아릴; 치환된 아릴; 혼테로아릴; 치환된 혼테로아릴;

[0294] (iii)  $-R_3$ ; 및

[0295] (iv)  $-R_5$ (여기서  $R_5$ 은 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 혼테로원자를 함유하는, 치환되거나 치환되지 않은  $-C_3-C_{12}$  사이클로알킬이다)로 구성된 군으로부터 선택된다};

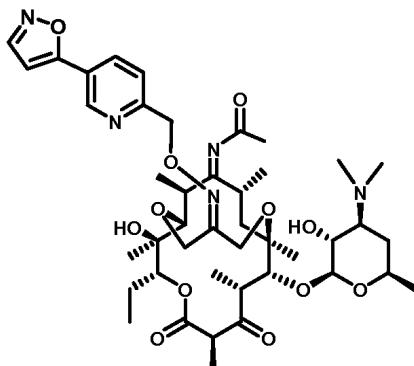
[0296] (d)  $-OC(O)R_4$ ;

[0297] (e)  $-OC(O)NHR_4$ ;

[0298] (f)  $-OC(O)OR_4$ ;

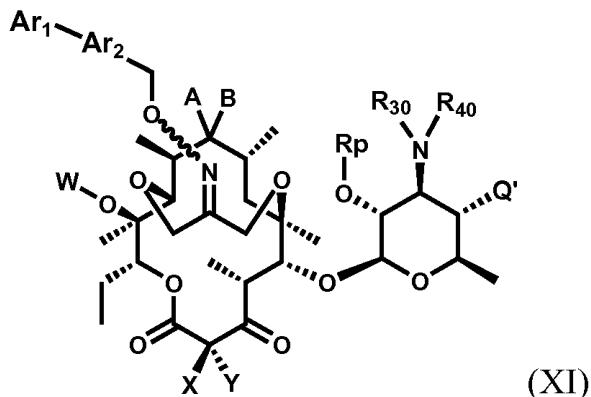
- [0299] (g)  $\text{-NR}_8\text{R}_9$ (여기서  $\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는 각각 독립적으로  $\text{R}_3$ 로부터 선택되고; 택일적으로,  $\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는 이들이 결합된 질소와 함께 연결되어  $\text{-O-}$ ,  $\text{-NH-}$ ,  $\text{-N}(\text{R}_4)\text{-}$ ,  $\text{-S(O)}_n\text{-}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 해태로 관능기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 3- 내지 10-원 고리를 형성하며, 여기서  $n = 0$ , 1 또는 2이다);
- [0300] (h)  $\text{-NHC(O)R}_4$ ;
- [0301] (i)  $\text{-NHS(O)}_2\text{R}_4$ ;
- [0302] (j)  $\text{-NHC(O)OR}_4$ ; 및
- [0303] (k)  $\text{-NHC(O)NHR}_4$ 로부터 선택되고;
- [0304] 택일적으로, A 및 B는 이들이 결합된 탄소원자와 함께,
- [0305] (a)  $\text{C=O}$ ;
- [0306] (b)  $\text{C=N-J-R}_{11}$ (여기서 J는 부재, 0,  $\text{C(O)}$ ,  $\text{SO}_2$ , NH,  $\text{NHC(O)}$ ,  $\text{NHC(O)NH}$  또는  $\text{NHSO}_2$ 이고; 여기서  $\text{R}_{11}$ 은 독립적으로 할로젠,  $\text{NO}_2$  및  $\text{R}_4$ 로부터 선택된다);
- [0307] (c)  $\text{C=CH-J-R}_{11}$ ; 및
- [0308] (d) 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 5- 내지 10-원 해태로사이클릭으로부터 선택되며;
- [0309] L은 독립적으로  $\text{R}_3$ 로부터 선택되고;
- [0310] W는,
- [0311] (a) 수소;
- [0312] (b) 하이드록시 전구약물 기;
- [0313] (c)  $\text{-R}_3$ ;
- [0314] (d)  $\text{-C(O)R}_4$ ;
- [0315] (e)  $\text{-C(O)O-R}_4$ ; 및
- [0316] (f)  $\text{-C(O)N(R}_8\text{R}_9)$ 로부터 선택되며;
- [0317] Q는,
- [0318] (a)  $\text{-R}_4$ ;
- [0319] (b)  $\text{-C(O)R}_4$ ;
- [0320] (c)  $\text{-C(O)NHR}_4$ ;
- [0321] (d)  $\text{-C(O)OR}_4$ ;
- [0322] (e)  $\text{-S(O)}_2\text{R}_4$ ;
- [0323] (f) 모노사카라이드;
- [0324] (g) 디사카라이드; 또는
- [0325] (h) 트리사카라이드이고;
- [0326] Z는,
- [0327] (a) 수소;
- [0328] (b)  $\text{-N}_3$ ;

- [0329] (c)  $-\text{CN}$ ;
- [0330] (d)  $-\text{NO}_2$ ;
- [0331] (e)  $-\text{C(O)NH}_2$ ;
- [0332] (f)  $-\text{C(O)OH}$ ;
- [0333] (g)  $-\text{CHO}$ ;
- [0334] (h)  $-\text{R}_3$ ;
- [0335] (i)  $-\text{C(O)OR}_3$ ;
- [0336] (o)  $-\text{C(O)R}_3$ ; 또는
- [0337] (k)  $-\text{C(O)NR}_8\text{R}_9$ 이며;
- [0338] U가 수소인 경우, V는,
- [0339] (a) 수소;
- [0340] (b)  $-\text{OR}_4$ ;
- [0341] (c)  $-\text{OC(O)R}_4$ ;
- [0342] (d)  $-\text{OC(O)NHR}_4$ ;
- [0343] (e)  $-\text{OS(O)}_2\text{R}_4$ ;
- [0344] (f)  $-0-$ 모노사카라이드; 및
- [0345] (g)  $-0-$ 디사카라이드로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0346] 택일적으로, U 및 V는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C=O이며;
- [0347] 각각의 X 및 Y는 독립적으로,
- [0348] (a) 수소;
- [0349] (b) 하이드록시;
- [0350] (c)  $\text{NR}_8\text{R}_9$ ;
- [0351] (d) 할로젠; 또는
- [0352] (e)  $-\text{R}_3$ 이다.



- [0353] 상기 화합물은 이 아니다.
- [0354] 화학식(X)의 화합물의 한 바람직한 아집단은 화학식(XI)로 나타내어지는 화합물뿐 아니라, 이의 약제학적으로

허용가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물이다:



[0355]

[0356] 여기서  $R_p$ 는 수소, 하이드록시 보호된 기 또는 하이드록시 전구약물 기이고;

[0357]  $Q'$ 은

[0358] (a) 수소;

[0359] (b)  $OR_p$ ; 또는

[0360] (c)  $-OR_5$ (여기서  $R_5$ 는,

[0361] (i)  $-R_3$ ; 및

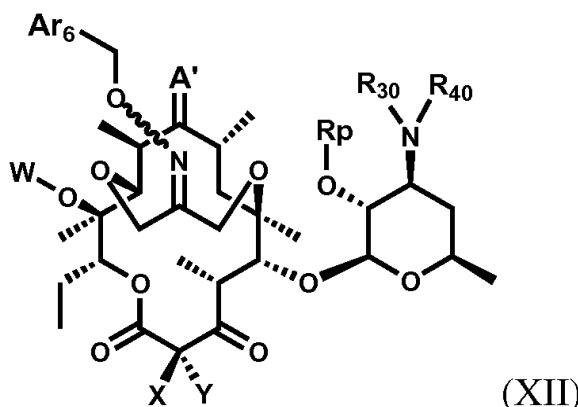
[0362] (ii) O, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 치환되거나 치환되지 않은  $-C_3-C_{12}$  사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다)이며;

[0363]

$R_{30}$  및  $R_{40}$ 은 독립적으로 수소, 아실, 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 지방족 기, 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 지환족 기, 치환되거나 치환되지 않은 방향족 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로방향족 기, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 기로 구성된 군으로부터 선택되거나; 이들이 결합된 질소 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 헤테로방향족 고리를 형성할 수 있고;  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $A$  및  $B$ 는 화학식(X)에 대해 이전에 정의된 바와 같다. 화학식(XI)의 화합물의 한 구체예에서,  $Ar_1$ 은 아미노피라졸이다.

[0364]

한 구체예에서 본 발명의 화합물은 화학식(XII)로 나타내어지는 화합물뿐 아니라, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물이다:



[0365]

[0366] 여기서  $R_p$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{40}$ ,  $W$ ,  $X$  및  $Y$ 는 화학식(X) 및 화학식(XI)에 대해 이전에 정의된 바와 같고;

[0367] A'은, 이의 결합된 탄소 원자와 함께,

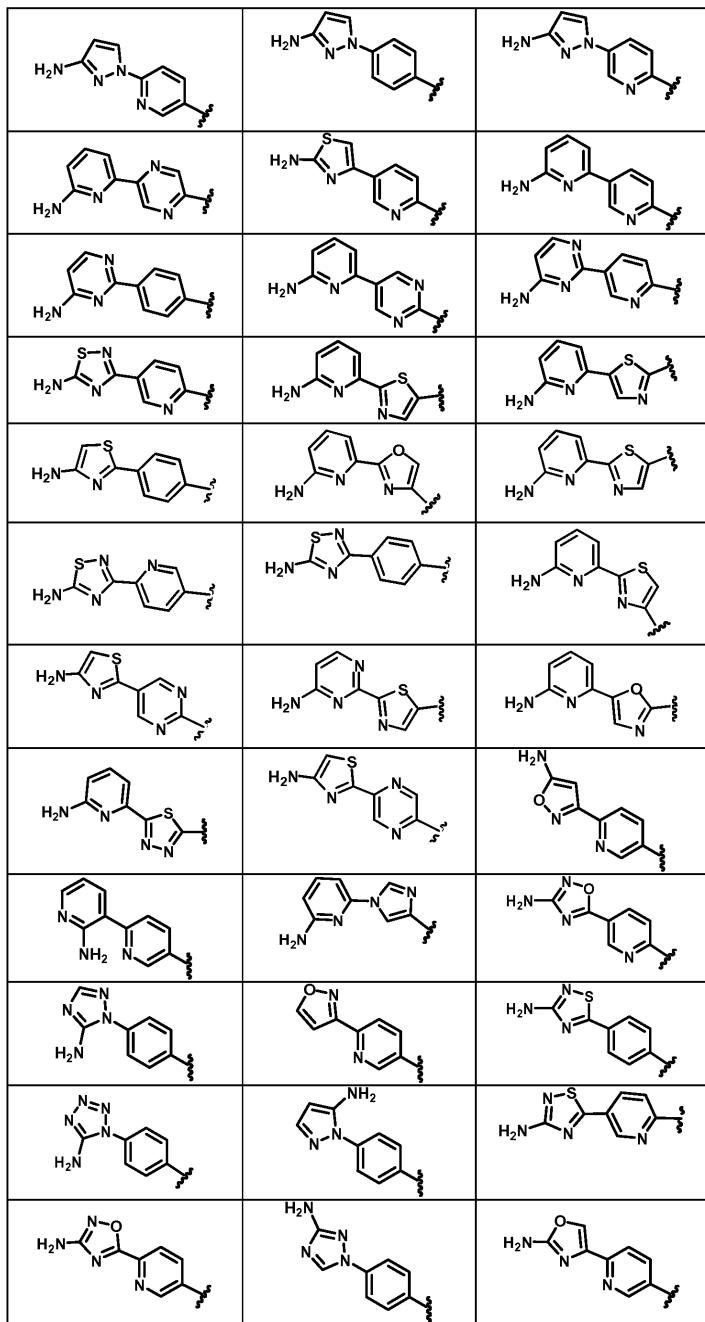
[0368] (a) C=O;

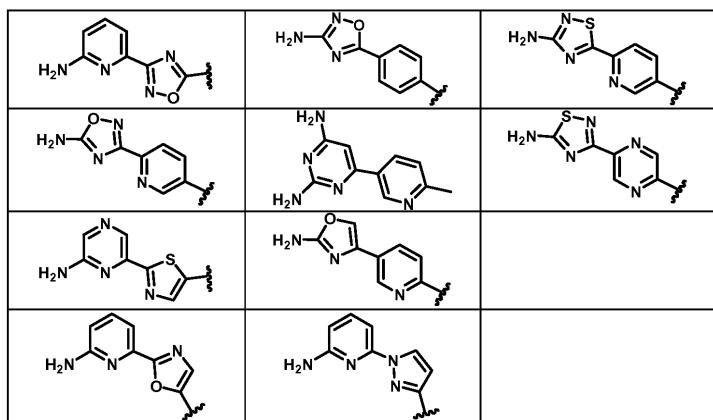
[0369] (b) C=N-J-R<sub>11</sub>(여기서 J는 부재, O, C(O), SO<sub>2</sub>, NH, NHC(O), NHC(O)NH 또는 NHSO<sub>2</sub>이고; 여기서 R<sub>11</sub>은 독립적으로 할로젠 및 R<sub>4</sub>로부터 선택된다);

[0370] (c) C=CH-J-R<sub>11</sub>; 및

[0371] (d) 치환되거나 치환되지 않은, 포화되거나 불포화된 5- 내지 10-원 헤테로사이클릭으로부터 선택되며;

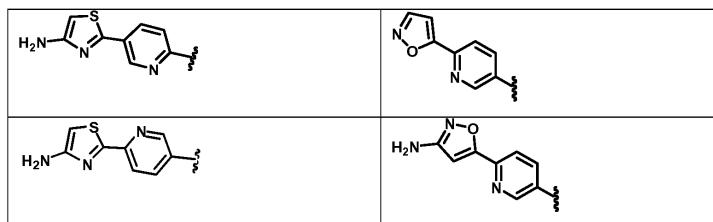
[0372] 화학식(XII)의 화합물의 한 군에서, Ar<sub>6</sub>은 아래에 제시된 기들로부터 선택되고 추가로 치환될 수 있다.





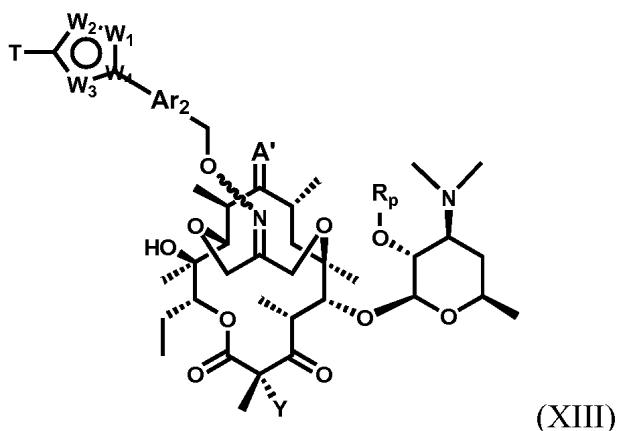
[0374]

화학식(XII)의 화합물의 다른 군에서, Ar<sub>6</sub>은 아래에 제시된 기들로부터 선택되고 추가로 치환될 수 있다.



[0376]

화학식(X)의 화합물의 한 아집단은 화학식(XIII)로 나타내어지는 화합물뿐 아니라, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물이다:



[0378]

여기서 A'은 O 또는 NC(O)R<sub>11</sub>이고;

R<sub>p</sub>는 수소, 하이드록시 보호된 기 또는 하이드록시 전구약물 기이며;

T는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>이고, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로,

(a) 수소;

(b) -R<sub>3</sub>(여기서 R<sub>3</sub>는 각각 O, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는, 치환되거나 치환되지 않은 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알켄일, 또는 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킨일이다);

(c) -C(O)R<sub>4</sub>{여기서 R<sub>4</sub>는 독립적으로,

(i) 수소;

(ii) 아릴; 치환된 아릴; 헤테로아릴; 치환된 헤테로아릴;

[0387] (iii)  $-R_3$ ; 및

[0388] (iv)  $-R_5$ (여기서  $R_5$ 는 각각 0, S 또는 N으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는, 치환되거나 치환되지 않은  $-C_3-C_{12}$  사이클로알킬이다)로 구성된 군으로부터 선택된다};

[0389] (1)  $-C(O)NHR_4$ ;

[0390] (m)  $-C(O)OR_4$ ;

[0391] (n) 아미노산 잔기;

[0392] (o)  $(R_3O)(R_4O)P(O)-$ ; 및

[0393] (p)  $-S(O)_2R_4$ 로부터 선택되고;

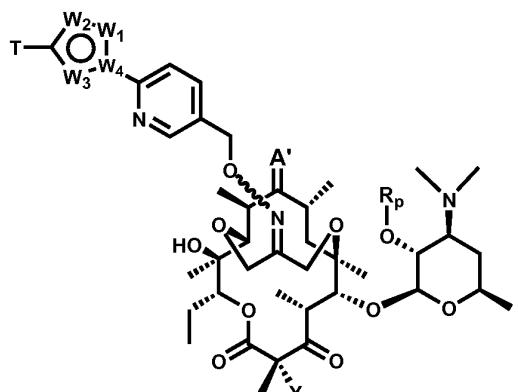
[0394] 택일적으로,  $R_1$  및  $R_2$ 는 이들이 결합된 질소와 함께 융합되거나 융합되지 않은, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있으며;

[0395]  $W_1$ ,  $W_2$  및  $W_3$ 은 각각 독립적으로 S, N, O 또는  $CR_{10}$ 으로부터 선택되며; 여기서  $R_{10}$ 은 독립적으로 수소, 하이드록시, 아미노, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬아미노, 치환되거나 치환되지 않은 디알킬아미노,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $N_3$ , 셀론일, 아실, 지방족, 및 치환된 지방족으로부터 선택되고;

[0396]  $W_4$ 는 N 또는 C이며;

[0397]  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$  및  $W_4$ 는 이들이 속하는 5-원 고리가 티아졸, 피라졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 옥사졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 또는 테트라졸이 되도록 선택되고;  $Ar_2$ ,  $R_{11}$  및 Y는 화학식(X)에 대해 이전에 정의된 바와 같다.

[0398] 화학식(X)의 화합물의 다른 아집단은 화학식(XIV)로 나타내어지는 화합물뿐 아니라, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물이다:



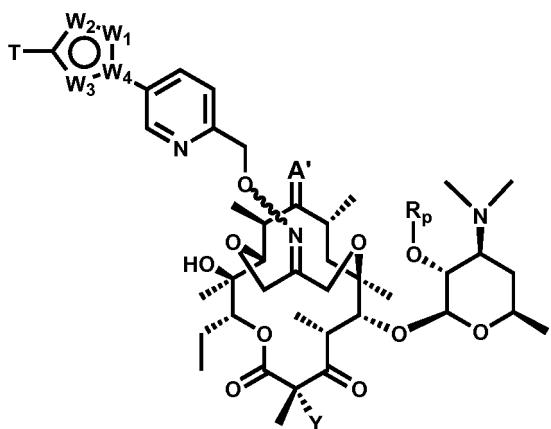
(XIV)

[0399]

[0400] 여기서  $A'$ 은 O 또는  $NC(O)R_{11}$ 이고;  $R_p$ 는 수소, 하이드록시 보호된 기 또는 하이드록시 전구약물 기이며; T,  $W_1-W_4$ ,  $R_{11}$  및 Y는 화학식(XIII)에 대해 이전에 정의된 바와 같다.

[0401]

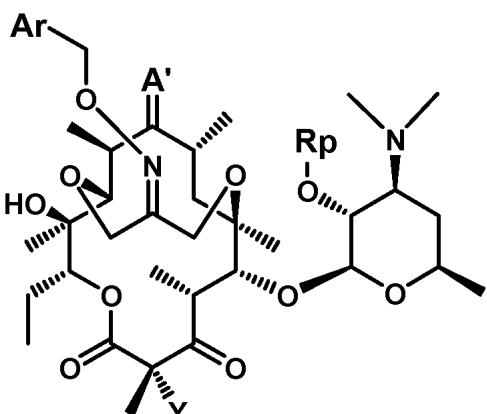
화학식(X)의 화합물의 다른 아집단은 화학식(XV)로 나타내어지는 화합물뿐 아니라, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 또는 전구약물이다:



[0402]

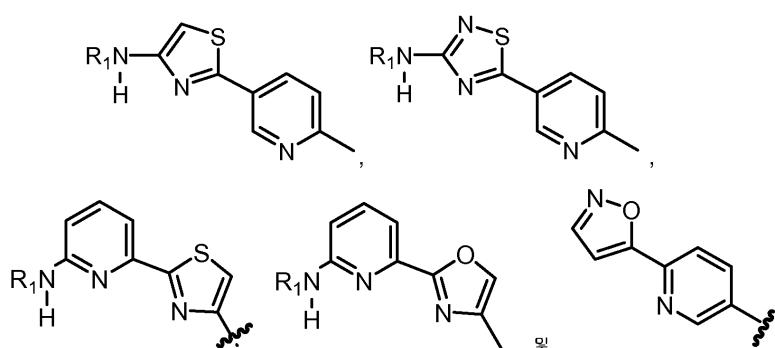
여기서  $A'$ 은  $O$  또는  $NC(O)R_{11}$ 이고;  $R_p$ 는 수소, 하이드록시 보호된 기 또는 하이드록시 전구약물 기이며;  $T$ ,  $W_1$ ~ $W_4$ ,  $R_{11}$ ,  $R_p$  및  $Y$ 는 화학식(XIII)에 대해 이전에 정의된 바와 같다.

[0404] 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식(XVI)의 화합물이 기재된다:



[0405]

여기서  $Ar$ 은,



[0407]

로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0409]

여기서  $A'$ 은 옥소 또는  $NC(O)R_2$ 이며;

[0410]

$R_1$ 은 수소,  $-C(O)R_2$  (바람직하게 아미노산 잔기) 또는  $(R_3O)(R_4O)P(O)-$ 이고;

[0411]

각각의  $R_2$ 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며;

[0412]

각각의  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 알켄일로부터 선택되며;

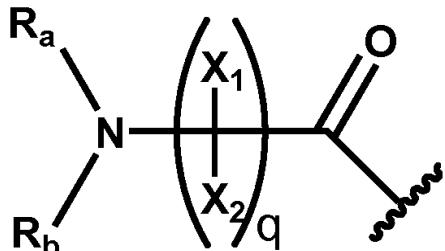
터 선택되고;

[0413] Y는 H 또는 F이며; R<sub>p</sub>는 H 또는 하이드록시 보호기이다.

[0414] 본 발명은 또한 화학식(X)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 및 전구약물을 고려한다.

[0415] 화학식(XVI)의 화합물의 제 1 바람직한 아집단에서, R<sub>1</sub>은 수소 또는 아미노산 잔기이다. 화학식(I)의 화합물의 제 2 바람직한 아집단에서, A'은 옥소 또는 NC(O)R<sub>2</sub>이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이다.

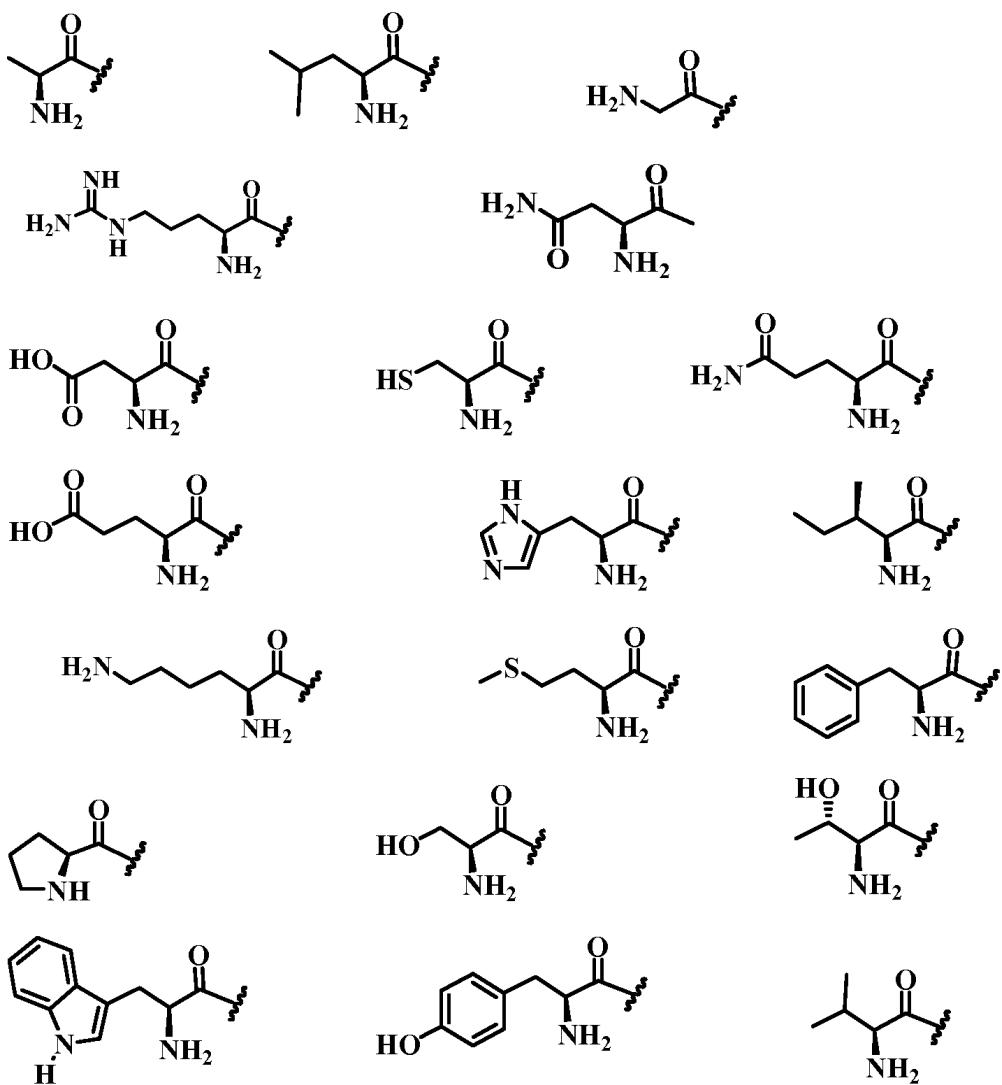
[0416] 한 구체예에서, R<sub>1</sub>은 다음 화학식의 아미노산 잔기이다:



[0417]

여기서 q는 1 내지 5의 정수이고; 각각의 X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤�테로아릴알킬, 치환된 사이클로알킬 알킬 또는 사이클로알킬알킬이다. R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 각각, 독립적으로, 수소, 아실(예를 들어, -C(O)R<sub>2</sub>), 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤�테로알킬, 치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 헤�테로사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬알킬, 치환된 헤�테로사이클로알킬알킬, 치환된 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤�테로아릴알킬 또는 치환된 헤�테로아릴알킬이다. 택일적으로, X<sub>2</sub>가 수소이고 q가 1인 경우, X<sub>1</sub> 및 R<sub>a</sub>는 함께 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-알킬렌 기, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-알켄일렌 기를 형성할 수 있다.

[0419] 바람직한 구체예에서, R<sub>1</sub>은 α-아미노산 잔기, 즉, q는 1이다. 보다 바람직하게, q는 1이고 X<sub>1</sub>은 수소이다. 더 옥 바람직하게, R<sub>1</sub>은 글리신, D- 및 L-알라닌, D- 및 L-페닐알라닌, D- 및 L-타이로신, D- 및 L-루신, D- 및 L-이소루신, D- 및 L-발린, D- 및 L-시스테인, D- 및 L-트레오닌, D- 및 L-세린, D- 및 L-아르지닌, D- 및 L-아스파르트산, D- 및 L-글루탐산, D- 및 L-라이신, D- 및 L-히스티딘, D- 및 L-아스파라진, D- 및 L-프롤린, D- 및 L-트립토판, D- 및 L-글루타민, D- 및 L-메티오닌, D- 및 L-호모프롤린, D- 및 L-β-알라닌, D- 및 L-노르발린, D- 및 L-노르루신, D- 및 L-사이클로헥실알라닌, D- 및 L-t-부틸글리신, D- 및 L-4-하이드록시프롤린, D- 및 L-하이드록시라이신, D- 및 L-데모신, D- 및 L-이소데모신, D- 및 L-3-메틸히스티딘, γ-아미노부틸산, D- 및 L-시트룰린, D- 및 L-호모시스테인, D- 및 L-호모세린, D- 및 L-오르니틴 및 D- 및 L- 메티오닌 설폰의 잔기로 구성된 군으로부터 선택된다. 키랄 아미노산 잔기에 있어서, L-거울상이성질체가 바람직하다. 한 바람직한 구체예에서, R<sub>1</sub>은 천연 생성된 L-아미노산 잔기의 잔기이다. 천연 생성된 L-아미노산 잔기의 적합한 잔기들은 아래에 제시된 것들을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다:

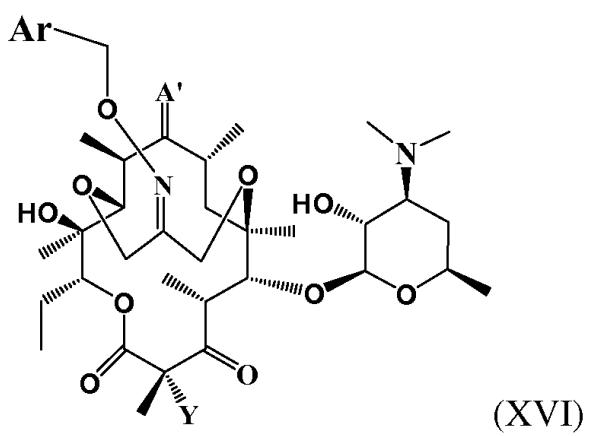


[0420]

[0421] 특정의 바람직한 구체예에서,  $R_1$ 은 L-루신 또는 L-알라닌의 잔기이다.

[0422]

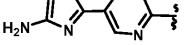
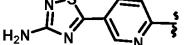
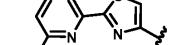
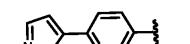
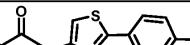
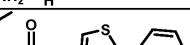
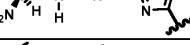
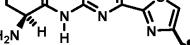
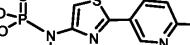
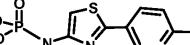
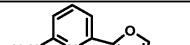
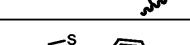
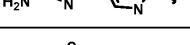
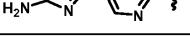
본 발명의 특정 화합물은 아래 표 1에 제시된 화학식(XVI)에 의해 나타내어지는 화합물 1-30뿐 아니라 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르 및 전구약물을 포함한다.



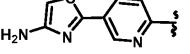
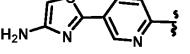
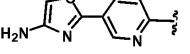
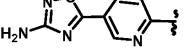
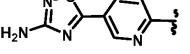
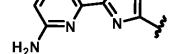
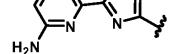
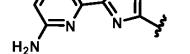
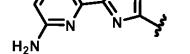
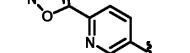
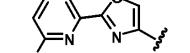
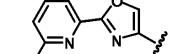
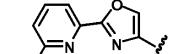
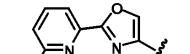
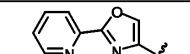
[0423]

[0424]

표 1

화합물	Ar	Y	A'
1		F	NC(O)Et
2		F	O
3		F	NC(O)Et
4		H	NC(O)Me
5		F	NC(O)Et
6		F	NC(O)Et
7		F	NC(O)Et
8		F	NC(O)Et
9		F	NC(O)Et
10		F	NC(O)Et
11		F	NC(O)Et
12		H	NC(O)Et
13		F	NC(O)Me
14		H	NC(O)Me
15		F	NC(O)- 이소프로필

[0425]

화합물	Ar	Y	A'
16		H	O
17		F	O
18		F	NC(O)Et-d <sub>5</sub>
19		F	NC(O)Et
20		H	NC(OMe)
21		H	O
22		F	NC(OMe)
23		F	NC(O)-이소프로필
24		F	O
25		H	O
26		F	NC(O)-이소프로필
27		F	NC(OMe)
28		H	NC(OMe)
29		H	O
30		H	C(O)H

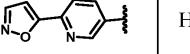
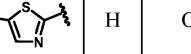
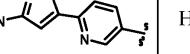
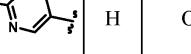
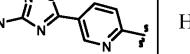
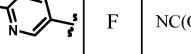
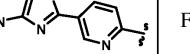
[0426]

[0427]

본 발명에 따른 추가의 대표적인 화합물들은 표 2 내지 5에 제시된 바와 같은 화학식(XVI)의 화합물이다.

[0428]

표 2

Ar	Y	A'	Ar	Y	A'
	H	NC(OMe)		H	O
	H	O		H	O
	H	O		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Et			

[0429]

[0430]

표 3

Ar	Y	A'	Ar	Y	A'
	F	NC(O)Me		H	O
	H	NC(O)Me		F	O
	H	O		H	O
	H	O		H	O
	H	O		H	O
	H	O		H	NC(O)Me

[0431]

	H	O		H	NC(O)Me
	H	NC(O)Me		H	O
	H	NC(O)Me		F	O
	H	O		H	O
	H	O		H	O
	F	NH		F	O
	F	O		H	O
	F	NC(O)Me		H	O
	F	O		F	O
	F	O		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		H	O
	F	NC(O)Me		H	O

[0432]

	F	NC(O)Me		H	O
	F	NC(O)Mc		H	O
	H	O		F	O
	F	O		F	NC(O)Et
	H	O		H	O
	H	O		F	NC(O)Et
	H	O		H	O
	H	NC(O)Me		H	NC(O)Me
	F	O		H	O
	H	O			
	H	NC(O)Me			
	F	O			

[0433]

[0434]

표 4

Ar	Y	A'	Ar	Y	A'
	F	NC(O)Et		F	NC(O)Me
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Me
	F	NC(O)-이소프로필		F	NC(O)Me
	F	NC(O)Me		H	NC(O)Me
	F	NC(O)Et		F	NC(O)-이소프로필
	F	NC(O)-프로필		F	NC(O)Et
	F	NC(O)-사이클로프로필		F	NC(O)-이소프로필
	F	NC(O)Et		F	NC(O)-사이클로프로필
	F	NC(O)-이소프로필		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		F	NC(O)-이소프로필
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et
	H	NC(O)Et		F	NC(O)Et
	H	NC(O)Me		F	NC(O)-이소프로필

[0435]

	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et
	F	NC(O)-이소프로필		F	NC(O)-이소프로필
	F	NC(O)-이소프로필		H	NC(O)Et
	H	NC(O)Me		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		H	NC(O)Et
	H	NC(O)-이소프로필		F	NC(O)Et
	F	NC(O)-이소프로필		F	NC(O)OMe
	F	NC(O)Et		F	NC(O)Et
	F	NC(O)-사이클로프로필		F	NC(O)Me
	F	NC(O)-사이클로프로필		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Me
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		F	NC(O)-이소프로필

[0436]

	H	NC(O)-이소프로필		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et
	F	NC(O)-이소프로필		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et- <sup>d5</sup>
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et

[0437]

[0438] 표 5

Ar	Y	Q'	Ar	Y	Q'
	H	O		H	O
	F	O		H	O
	H	O		H	O
	H	O		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me			

[0439]

[0440]

본 발명의 추가의 구체예는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 본원에 기술된 임의의 단일화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0441]

본 발명의 다른 구체예는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 본원에 기술된 둘 이상의 화합물의 조합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0442]

본 발명의 추가의 구체예는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 하나 이상의 당업계에 공지된 항생제(예컨대 페니실린, 아목시실린, 아지스로마이신, 에리스로마이신, 시프로플록사신, 텔리스로마이신, 세스로마이신, 등)와 조합된 본원에 기술된 임의의 단일 화합물, 또한 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

- [0443] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 합성을 통해 본원에 기재된 임의의 화합물을 제조하는 방법을 고려한다.
- [0444] 정의
- [0445] 아래에 기재된 것은 본 발명을 설명하는데 사용된 다양한 용어들의 정의이다. 특정의 경우에서 제한되지 않는 한, 이들 정의들은 본원의 명세서 및 청구의 범위 전반에 걸쳐 사용되는 용어에, 개별적으로 또는 보다 큰 집합의 일부분으로서 적용된다.
- [0446] 여기에 사용된 용어 "아릴"은, 모노 또는 폴리사이클릭 탄소환 계를 나타내며, 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0447] 여기에 사용된 용어 "헤테로아릴"은, S, O 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 고리 원자를 가지며 나머지 고리 원자는 탄소인 모노 또는 폴리사이클릭 방향족 라디칼을 나타내며, 고리 내에 함유된 임의의 N 또는 S는 산화되거나 산화되지 않을 수 있다. 헤테로아릴은, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴녹살리닐을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0448] 본 발명에 따라, 본원에 기술된 임의의 아릴, 치환된 아릴, 헤�테로아릴 및 치환된 헤�테로아릴은 임의의 방향족 기일 수 있다. 방향족 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0449] 여기에 사용된 용어 " $C_1-C_8$  알킬" 또는 " $C_1-C_{12}$  알킬"은 각각 1개 내지 8개, 또는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다.  $C_1-C_8$  알킬 라디칼의 예들은, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸 및 n-헥실, 햅틸 및 옥틸 라디칼을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니고;  $C_1-C_{12}$  알킬 라디칼의 예들은, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-헥실, 옥틸, 테실, 도데실 라디칼을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 용어 "알킬렌"은 디라디칼 기를 형성하기 위해 추가적으로 수소 원자가 제거된 알킬 기를 나타낸다.  $C_1-C_8$  알킬렌 라디칼의 예들은, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, n-헥실렌, 옥틸렌, 테실렌, 도데실렌 라디칼을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0450] 여기에 사용된 용어 " $C_2-C_8$  알켄일"은, 단일 수소 원자의 제거에 의해 하나 이상의 탄소간 이중 결합을 갖는 2개 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 알켄일 기는, 에텐일, 프로펜일, 부텐일, 1-메틸-2-부텐-1-일, 햅텐일, 옥텐일, 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 용어 "알켄일렌"은 디라디칼 기를 형성하기 위해 추가적으로 수소 원자가 제거된 알켄일 기를 나타낸다. 알켄일렌 기는, 예를 들어, 에텐일렌, 프로펜일렌, 부텐일렌, 1-메틸-2-부텐-1-일렌, 햅텐일렌, 옥텐일렌, 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0451] 여기에 사용된 용어 " $C_2-C_8$  알킨일"은 단일 수소 원자의 제거에 의해 하나 이상의 탄소간 삼중 결합을 갖는 2개 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 대표적인 알킨일기는, 에틴일, 1-프로핀일, 1-부틴일, 햅틴일, 옥틴일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 용어 "알킨일렌"은 디라디칼 기를 형성하기 위해 추가적으로 수소 원자가 제거된 알킨일 기를 나타낸다. 알킨일렌 기는, 예를 들어, 에틴일렌, 1-프로핀일렌, 1-부틴일렌, 햅틴일렌, 옥틴일렌 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0452] 여기에 사용된 용어 " $C_3-C_8$ -사이클로알킬", 또는 " $C_3-C_{12}$ -사이클로알킬"은, 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화된 카보사이클릭 고리 화합물을 나타낸다.  $C_3-C_8$ -사이클로알킬의 예들은, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸 및 사이클로옥틸을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니고;  $C_3-C_{12}$ -사이클로알킬의 예들은, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 및 바이사이클로[2.2.2]옥틸을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0453] 여기에 사용된 용어 " $C_3-C_8$ -사이클로알켄일", 또는 " $C_3-C_{12}$ -사이클로알켄일"은, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카보사이클릭 고리 화합물을 나타낸다.  $C_3-C_8$ -사이클로알켄일의 예들

은, 사이클로프로펜일, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 사이클로옥тен일, 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니고; C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-사이클로알켄일의 예들은 사이클로프로펜일, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 사이클로옥тен일, 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

본원에 기술된 임의의 알킬, 알켄일, 알킨일 및 사이클로알킬 부분은 또한 지방족기, 치환족기 또는 헤테로사이클릭기일 수 있다. "지방족기"는 탄소 원자, 수소 원자, 할로젠 원자, 산소, 질소 또는 기타 원자의 임의의 조합을 함유하고, 임의적으로 하나 이상의 불포화 단위, 예를 들어, 이중결합 및/또는 삼중결합을 함유할 수 있는 비방향족 모이어티이다. 지방족기는 직쇄, 분지쇄 또는 고리형일 수 있으며, 바람직하게는 약 1개 내지 약 24 개의 탄소 원자, 보다 일반적으로는 약 1개 내지 약 12개의 탄소원자를 함유한다. 지방족 탄화수소기에 더하여, 지방족 기는, 예를 들어, 폴리알콕시알킬, 예컨대 폴리알킬렌 글리콜, 폴리아민 및 폴리이민을 포함한다. 이러한 지방족기는 추가로 치환될 수 있다.

여기에 사용된 용어 "지환족"은, 단일 수소 원자의 제거에 의해 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 포화된 카보사이클릭 고리 화합물로부터 유도된 1가 기를 의미한다. 예들로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 및 바이사이클로[2.2.2]옥틸을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 이러한 지환족기는 추가로 치환될 수 있다.

교환하여 사용될 수 있는 용어 "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 비방향족 고리, 또는 바이- 또는 트리-사이클릭기 용합 계를 나타내며, 여기서 (i) 각각의 고리 계는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하고, (ii) 각각의 고리 계는 포화되거나 불포화될 수 있으며, (iii) 질소 및 황 헤테로 원자는 산화되거나 산화되지 않을 수 있고, (iv) 질소 헤테로 원자는 경우에 따라 4차화된 형태가 될 수 있으며, (v) 임의의 상기 고리는 방향족 고리에 용합될 수 있고, (vi) 나머지 고리 원자는 임의적으로 옥소- 치환될 수 있는 탄소 원자이다. 대표적인 헤테로사이클릭 기들은, 1,3-디옥솔란, 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 퀴녹살리닐, 피리다지노닐 및 테트라하이드로푸릴을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 이러한 헤테로사이클릭 기는 추가로 치환될 수 있다.

$C_3-C_{12}$ 사이클로알킬,  $-NHC(NH)-아릴$ ,  $-NHC(NH)-헵테로아릴$ ,  $-NHC(NH)-헵테로사이클로알킬$ ,  $-C(NH)NH-C_1-C_{12}$ 알킬,  $-C(NH)NH-C_2-C_8$ 알켄일,  $-C(NH)NH-C_2-C_8$ 알킨일,  $-C(NH)NH-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬,  $-C(NH)NH-아릴$ ,  $-C(NH)NH-헵테로아릴$ ,  $-C(NH)NH-헵테로사이클로알킬$ ,  $-S(O)-C_1-C_{12}$ 알킬,  $-S(O)-C_2-C_{12}$ 알켄일,  $-S(O)-C_2-C_{12}$ 알킨일,  $-S(O)-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬,  $-S(O)-아릴$ ,  $-S(O)-헵테로아릴$ ,  $-S(O)-헵테로사이클로알킬$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH-C_1-C_{12}$ 알킬,  $-SO_2NH-C_2-C_8$ 알켄일,  $-SO_2NH-C_2-C_8$ 알킨일,  $-SO_2NH-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬,  $-SO_2NH-아릴$ ,  $-SO_2NH-헵테로아릴$ ,  $-SO_2NH-헵테로사이클로알킬$ ,  $-NHSO_2-C_1-C_{12}$ 알킬,  $-NHSO_2-C_2-C_8$ 알켄일,  $-NHSO_2-C_2-C_8$ 알킨일,  $-NHSO_2-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬,  $-NHSO_2-아릴$ ,  $-NHSO_2-헵테로아릴$ ,  $-NHSO_2-헵테로사이클로알킬$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2SO_2CH_3$ ,  $-아릴$ ,  $-아릴알킬$ ,  $-헵테로아릴$ ,  $-헵테로아릴알킬$ ,  $-헵테로사이클로알킬$ ,  $-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬, 폴리알콕시알킬, 폴리알콕시,  $-메톡시메톡시$ ,  $-메톡시에톡시$ ,  $-SH$ ,  $-S-C_1-C_{12}$ 알킬,  $-S-C_2-C_8$ 알켄일,  $-S-C_2-C_8$ 알킨일,  $-S-C_3-C_{12}$ 사이클로알킬,  $-S-아릴$ ,  $-S-헵테로아릴$ ,  $-S-헵테로사이클로알킬$ , 또는 메틸티오메틸을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 아릴, 헵테로아릴, 알킬 등은 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해된다.

[0458]

용어 "모노사카라이드"는 클라디노스, 알로스, 알트로스, 아라비노스, 에리스로스, 에리스룰로스, 프락토스, D-푸시톨, L-푸시톨, 푸코사민, 푸코스, 갈락토사민, D-갈락토사미니톨, 갈락토스, 글루코사민, 글루코사미니톨, 글루코스, 글리세르알데하이드, 글리세롤, 글리세론, 글로스, 아이도스, 리조스(lyxose), 만노사민, 안노스, 시코스(psicose), 퀴노보스, 퀴노보사민, 람니톨, 람노사민, 람노스, 리보스, 리볼로스, 소보스, 타가토스, 타타르산, 스레오스, 자일로스 및 자이루로스의 라디칼을 포함한다. 모노사카라이드는 추가로 데옥시 슈거(알코올성 하이드록시 기가 수소로 치환), 아미노 슈거(알코올성 하이드록시 기가 아미노 기로 치환), 티오 슈거(알코올성 하이드록시 기가 티올로 치환, 또는 C=O가 C=S에 의해 대체되거나, 사이클릭 형태의 고리 산소가 황에 의해 치환), 셀레노 슈거, 텔루로 슈거, 아자 슈거(고리 탄소가 질소로 치환), 이미노 슈거(고리 산소가 질소로 치환), 포스파노 슈거(고리 산소가 포스포러스로 치환), 포스파 슈거(고리 탄소가 포스포러스로 치환), C-치환된 모노사카라이드(말단이 아닌 탄소 원자에서 수소가 탄소로 치환), 불포화된 모노사카라이드, 알디톨(카보닐기가 CHOH 기로 치환), 알돈산(알데하이드성 기가 카복시 기로 치환), 케토알돈산, 우론산, 알드르산, 등이 될 수 있다. 아미노 슈거는 아미노 모노사카라이드, 바람직하게 갈락토사민, 글루코사민, 만노사민, 푸코사민, 퀴노보사민, 뉴라민산, 무라민산, 락토세디아민, 아코사민, 배실로사민, 다우노사민, 테소사민, 포로사민, 가로사민, 카노사민, 칸소사민, 미카미노스, 미코사민, 폐로사민, 뉴모사민, 퍼푸로사민, 로도사민을 포함한다. 모노사카라이드 등은 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해된다.

[0459]

용어 "디사카라이드", "트리사카라이드" 및 "폴리사카라이드"는 아베퀴스, 아미세토스, 아밀로스, 아피오스, 아라카노스, 아스카릴로스, 아스코르브산, 보이비노스, 셀로비오스, 셀로트리오스, 차코트리오스, 찰코스, 코리토스, 시마로스, 2-데옥시리보스, 2-데옥시글루코스, 디지노스, 디지탈로스, 디지토조스, 에발로스, 에브리트로스, 젠티아노스, 젠티오바이오스, 하마멜로스, 이눌린, 이소레보글루코세논, 이소말토스, 이소말토트리오스, 이소파노스, 코지바이오스, 락토스, 락토사민, 락토세디아민, 라미나라바이오스, 레보글루루코세논,  $\beta$ -말토스, 만니노트리오스, 멜레지토스, 멜리바이오스, 무람산, 미카로스, 미시노스, 누람산, 나이제로스, 노지리마이신, 노비오스, 오레안드로스, 파노스, 파라토스, 플랜테오스, 프리메베로스, 라피노스, 로디노스, 루티노스, 사르멘토스, 세도헵투로스, 세도헵투로산, 솔라트리오스, 소포로스, 스타치오스, 스트렙토스, 슈크로스,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -트레할로스, 트레할로사민, 투라노스, 티벨로스, 엡밸리페로스 등의 라디칼을 포함한다. 또한, "디사카라이드", "트리사카라이드" 및 "폴리사카라이드" 등은 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해된다. 디사카라이드는 또한 아미노 슈거 및 이들의 유도체, 특히, C-4' 위치에서 유도체화된 미카미노스 또는 C-6' 위치에서 유도체화된 4-데옥시-3-아미노-글루코스를 포함한다.

[0460]

용어 "트리사카라이드"는 아미노 슈거 및 할로 슈거를 포함하며, 여기서 할로 슈거는 하나 이상의 할로젠 치환체를 갖는 사카라이드 기이다.

[0461]

"할로젠"이라는 용어는 플루오르, 염소, 브롬 및 요오드 원자로부터 선택된 원자를 의미한다.

[0462]

"하이드록시 활성화 기"라는 용어는 치환 또는 제거 반응과 같은 합성 과정 동안 제거되어 하이드록실기를 활성화시키는 당업계에 공지된 분해 가능한 화학적 모이어티를 나타낸다. 하이드록실 활성화 기의 예들은, 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, p-니트로벤조레이트, 포스포네이트 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0463]

여기에서 사용된 용어 "활성화된 하이드록시"는, 이전에 정의된 바와 같이, 예를 들어, 메실레이트, 토실레이트,

트리플레이트, p-니트로벤조에이트, 포스포네이트기를 포함하는 하이드록실 활성화 기로 활성화된 하이드록시기를 나타낸다.

[0464] 여기에 사용된 용어 "하이드록시 보호기"는, 합성 과정에서 원하지 않는 반응에 대하여 하이드록시기를 보호하는 것으로 당해 기술 분야에 알려진 분해 가능한 화학적 모이어티를 나타낸다. 당해 합성 과정이 종료된 후에는, 전술한 바와 같은 하이드록시 보호기를 선택적으로 제거할 수 있다. 일반적으로 알려진 하이드록시 보호기들이 문헌 [T.H. 그린 및 P.G.M. 우츠, Protective Groups in Organic Synthesis, 제3판, John Wiley & Sons, 뉴욕 (1999)]에 기재되어 있다. 하이드록시 보호기의 예들은, 벤질옥시카보닐, 4-니트로벤질옥시카보닐, 4-브로모벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 메톡시카보닐, tert-부톡시카보닐, 이소프로포시카보닐, 디페닐메톡시카보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 2-(트리메틸실릴)에톡시카보닐, 2-퍼푸릴옥시카보닐, 알릴옥시카보닐, 아세틸, 포밀, 클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 메톡시아세틸, 폐녹시아세틸, 벤조일, 메틸, t-부틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴 에틸, 1,1-디메틸-2-프로펜일, 3-메틸-3-부텐일, 알릴, 벤질, 파라-메톡시벤질디페닐메틸, 트리페닐메틸 (트리틸), 테트라하이드로푸릴, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 벤질옥시메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 메탄설포닐, 파라-톨루엔설포닐, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리아이소프로필실릴 등을 포함한다. 본 발명에 대해 바람직한 하이드록실 보호기는 아세틸(Ac 또는  $-C(O)CH_3$ ), 벤조일(Bz 또는  $-C(O)C_6H_5$ ) 및 트리메틸실릴(TMS 또는  $Si(CH_3)_3$ )이다.

[0465] 여기에 사용된 용어 "보호된 하이드록시"는, 전술한 바와 같이, 하이드록시 보호기, 예컨대 벤조일, 아세틸, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 메톡시메틸 기에 의해 보호된 하이드록시 기를 나타낸다.

[0466] 여기에 사용된 용어 "하이드록시 전구약물 기"는, 하이드록시 기를 커버링하거나 차단함으로써 일시적 방식으로 모 약물의 물리화학적 성질을 변화시키고 이에 따라 생물학적 성질을 변화시키는 당업계에 공지된 프로모이어티(promoietiy)를 나타낸다. 상기 합성 과정 후에, 본원에 기술된 하이드록시 전구약물 기는 생체내에서 하이드록시 기로 다시 돌아갈 수 있어야만 한다. 당업계에 공지된 하이드록시 전구약물 기는 일반적으로 문헌[Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992)]에 기재되어 있다.

[0467] 여기에 사용된 용어 "아미노 보호기"는 합성 과정에서 아미노기를 원하지 않는 반응에 대하여 보호하는 것으로 당해 기술 분야에 알려진 분해 가능한 화학적 모이어티를 나타낸다. 당해 합성 과정이 종료된 후에는, 전술한 바와 같은 아미노 보호기를 선택적으로 제거할 수 있다. 일반적으로 알려진 아미노 보호기들이 문헌[T.H. 그린 및 P.G.M. 우츠, Protective Groups in Organic Synthesis, 제3판, John Wiley & Sons, 뉴욕 (1999)]에 기재되어 있다. 아미노 보호기의 예로서는 t-부톡시카보닐, 9-플루오레닐메톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0468] 용어 "이탈기"는 치환 반응, 예컨대 친핵성 치환 반응에서 다른 관능기 또는 원자에 의해 유리될 수 있는 관능기 또는 원자를 의미한다. 예로서, 대표적인 이탈기는 클로로, 브로모 및 아이오도 기; 설폰산 에스터 기, 예컨대 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 노실레이트 등; 및 아실옥시 기, 예컨대 아세톡시, 트리플루오로아세톡시 등을 포함한다.

[0469] 여기에 사용된 용어 "보호된 아미노"는 전술한 바와 같은 아미노 보호기에 의해서 보호된 아미노기를 나타낸다.

[0470] 여기에 사용된 용어 "비양성자성 용매"는, 양성자 활성에 대하여 비교적 불활성인 용매, 즉, 양성자 공여체로서 작용하지 않는 용매를 의미한다. 그 예들은 헥산 및 톨루엔과 같은 탄화수소, 예를 들면 할로겐화탄화수소(예: 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 등), 헤테로사이클릭 화합물(예: 테트라하이드로푸란 및 N-메틸피롤리돈), 및 에테르(예: 디에틸 에테르, 비스메톡시메틸 에테르)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 이와 같은 화합물은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 반응 시약의 용해도, 반응 시약의 반응성 및 바람직한 온도 범위와 같은 인자에 따라 특정 화합물 및 반응 조건에 대해서 단일의 용매 또는 용매 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다는 사실은 당업자에게 자명한 사실이다. 비양성자성 용매에 대해서는 유기 화학 교과서 또는 전공 논문에 심층적으로 고찰되어 있는데, 그러한 문헌의 예로는 [Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 제4판, 존 A. 리딕 등 편집, 제II권, Techniques of Chemistry Series에 수록, John Wiley & Sons, 뉴욕, 1986]이 있다.

[0471] 여기에 사용된 용어 "양성자성 유기 용매"는 양성자를 제공하는 경향이 있는 용매, 예를 들면 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, t-부탄올 등을 나타낸다. 이와 같은 용매는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 반응 시약의 용해도, 반응 시약의 반응성 및 바람직한 온도 범위와 같은 인자에 따라 특정 화합

물 및 반응 조건에 대해서 단일의 용매 또는 용매 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다는 사실은 당업자에게 자명한 사실이다. 비양성자성 용매에 대해서는 유기 화학 교과서 또는 전공 논문에 심층적으로 고찰되어 있는데, 그러한 문헌의 예로는 [Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 제4판, 존 A. 리딕 등 편집, 제II권, Techniques of Chemistry Series에 수록, John Wiley & Sons, 뉴욕, 1986]이 있다.

[0472] 본 발명에서 고찰된 치환체들과 가변부들의 조합은 안정한 화합물을 형성할 수 있는 것들에 제한된다. 여기에 사용된 용어 "안정한"은 화합물의 제조가 가능할 정도로 충분한 안정성을 보유하고 본 명세서에 상세히 설명된 용도(예를 들면, 피검체에게 치료 또는 예방을 목적으로 투여하는 것)에 유용하도록 화합물이 충분한 시간 동안 보전성을 유지하는 경우를 나타낸다.

[0473] 합성된 화합물은 반응 혼합물로부터 분리시킨 후에, 컬럼 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피 또는 재결정화와 같은 방법에 의해서 추가로 정제할 수 있다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 여기서 언급한 화학식들의 화합물들을 합성하는 방법들은 당업자에게 자명한 것이다. 또한, 목적 화합물을 제조하기 위해 다양한 합성 단계들을 대안적인 순서로 수행할 수도 있다. 여기에 기재된 화합물들을 합성하는데 유용한 합성 화학적 변형 및 보호기 방법론(보호 및 보호기 제거)은 당해 기술 분야에 공지되었으며, 예를 들어, 문헌[R. 라록, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)], [T.W. 그린 및 P.G.M. 우츠, Protective Groups in Organic Synthesis, 제2판, John Wiley and Sons (1991)], [L. 파이저 및 M. 파이저, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)] 및 [L. 파퀘트 편집, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)] 및 이들의 후속판들에 기재된 것들을 포함한다.

[0474] 여기에 사용된 용어 "피검체"는 동물을 나타낸다. 바람직하게, 동물은 포유동물이다. 더욱 바람직하게 포유동물은 인간이다. 피검체는 또한, 예를 들어, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 기니아 피그, 어류, 조류 등을 나타낸다.

[0475] 본 발명의 화합물은 적절한 작용기에 의해서 선택적인 생물학적 특성을 증진시키도록 개질시킬 수 있다. 이러한 개질 방법은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 소정의 생물학적 계(예: 혈액, 림프계, 중추신경계)로의 생물학적 침투도를 증가시키는 방법, 경구 이용율을 증가시키는 방법, 주사에 의한 투여가 가능하도록 용해도를 증가시키는 방법, 신진 대사를 변경시키는 방법 및 배설 속도를 변경시키는 것들을 포함할 수 있다.

[0476] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하며, 따라서 (R)- 또는 (S)- 또는 아미노산의 경우 (D)- 또는 (L)-와 같이 절대적인 입체 화학적 용어로 정의될 수 있는, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태가 나타날 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 이성질체뿐 아니라 이들의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태들을 모두 포함하는 것으로 여겨진다. 광학 이성질체는 이들 각자의 광학적 활성 전구물질로부터 전술한 바와 같은 방법에 의해, 또는 라세미 혼합물을 분리함으로써 제조할 수 있다. 분리는 분해제의 존재하에, 크로마토그래피 또는 반복적인 재결정화 또는 당업자에게 알려진 이들 기술의 일부 조합에 의해 수행될 수 있다. 분리에 관한 보다 세부적인 내용은 문헌[Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981)]에서 찾아볼 수 있다. 여기에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합, 기타 불포화 결합 또는 기하학적 비대칭 중심을 가질 경우에는, 특별한 언급이 없는 한, 이들 화합물들은 E 및 Z 기하이성질체 또는 시스 또는 트랜스 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호 biến이성질체 형태의 화합물도 본 발명의 범위에 포함된다. 본 명세서에 나타나는 임의의 탄소-탄소 이중 결합의 배치는 단지 편의상 채택된 것이며, 특별한 언급이 없는 한 특정한 배치를 나타내도록 의도되지 않는다. 따라서, 트랜스로서 여기에 임의적으로 도시된 탄소-탄소 이중결합 또는 탄소-헤테로원자 이중 결합은 시스, 트랜스 또는 임의의 비율의 양자의 혼합 형태가 될 수 있다.

[0477] 여기에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인체 및 하등 동물의 조직과 접촉시키는데 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율로 균형이 잡힌 염들을 언급한 것이다. 약제학적으로 허용되는 염은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들면, S.M. 버지 등은 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)]에 약제학적으로 허용되는 염을 자세히 기술하였다. 이러한 염들은 본 발명의 화합물을 최종적으로 분리 및 정제하는 동안에 동일계상에서 제조하거나, 유리 염기 작용기를 적합한 유기산과 반응시킴으로써 별도로 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예들은, 비독성 산 부가염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니며, 이들은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레인산, 타르타르산, 시트르산, 락토비온산, 숙신산 또는 말론산으로 형성된 아미노기의 염, 또는 이온 교환 등의 당해 분야에 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성

된 염이다. 기타 약제학적으로 허용되는 염들은, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글로코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 햅타노에이트, 혼사노에이트, 요오드화수소산염, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 대표적인 알칼리 금속염 또는 알칼리토금속염은, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 적절한 경우에, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유한 알킬, 설포네이트 및 아릴 설포네이트 음이온과 같은 카운터 이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0478]

여기에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 에스테르"는 생체내에서 가수분해되는 에스테르를 의미하며 인체에서 용이하게 분해되어 모 화합물 또는 이의 염이 되게 하는 에스테르를 의미한다. 적절한 에스테르기는, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 지방족 카복실산, 특히, 알칸산, 알켄산, 시클로알칸산 및 알칸이산(alkanedioic acid)으로부터 유도된 것들을 포함하며, 각각의 알킬 또는 알켄일 모이어티는 유리하게는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 구체적인 에스테르의 예들은 포메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸설크시네이트를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0479]

여기에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 전구약물"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인체 및 하등 동물의 조직과 접촉시키는데 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율로 균형 잡힌, 가능하다면, 본 발명의 화합물의 쓰비터 이온 형태뿐 아니라 이들의 의도된 용도에 효율적인 본 발명의 화합물의 전구약물들을 나타낸다. 여기에 사용된 "전구약물"은 대사 수단에 의해(예를 들어, 가수분해에 의해) 생체내에서 화학식(I)의 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 의미하는 것이다. 예를 들어, 문헌 [Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krosgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-491 (1991); Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); and Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002)]에 기재된 바와 같이 다양한 형태의 전구약물이 당업계에 공지되어 있다.

[0480]

본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 용매화물, 예를 들어 수화물에 관한 것이다.

[0481]

본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 전구약물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 이를 투여함으로써 세균 감염증을 치료하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 유리된 아미노, 아미도, 하이드록시 또는 카복실기를 갖는 화학식(I)의 화합물은 전구약물로 전환될 수 있다. 전구약물은 아미노산 잔기, 또는 둘 이상(예를 들어, 둘, 셋 또는 넷)의 아미노산 잔기 중 폴리펩티드 사슬이 화학식(I)의 화합물의 유리된 아미노, 하이드록시 또는 카복실산기에 결합된 아미드 또는 에스테르를 통해 공유적으로 결합된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 3개의 문자 십불로 통상적으로 표시되는 20개의 천연 생성 아미노산을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니며, 또한 4-하이드록시프롤린, 하이드록시라이신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설폰을 포함한다. 부가적인 타입의 전구약물이 또한 포함된다. 예를 들어, 유리 카복실기는 아미드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화될 수 있다. 유리 하이드록시 기는 문헌[Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115]에 개략된 바와 같은 헤미설크시네이트, 에틸설크시네이트, 포스페이트 에스테르, 디메틸아미노아세테이트, 및 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 기들을 사용하여 유도체화될 수 있다. 하이드록시 및 아미노기의 카바메이트 전구약물이 또한 하이드록시기의 카보네이트 전구약물, 설포네이트 에스테르 및 설페이트 에스테르로서 포함된다. 아실기가 에테르, 아민 및 카복실산 관능기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 기로 임의로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나 아실기가 상술된 바와 같은 아미노산 에스테르인 (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로서 하이드록시기의 유도체화는 또한 포함된다. 이러한 타입의 전구약물은 문헌[J. Med. Chem.

1996, 39, 10]에 기술되어 있다. 유리 아민은 또한 아미드, 살폰아미드 또는 포스폰아미드로서 유도체화될 수 있다. 모든 이들 전구약물 모이어티는 에테르, 아민 및 카복실산 관능기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 기를 도입할 수 있다.

[0482]

특별한 언급이 없는한, "세균 감염증" 또는 "원충 감염증"이라는 용어는 포유류, 어류 및 조류에서 발생하는 세균 감염증과 원충 감염증, 및 본 발명의 화합물과 같은 항생제를 투여함으로써 치료 또는 예방될 수 있는 세균 감염증 및 원충 감염증과 관련된 질병을 의미한다. 이와 같은 세균 감염증과 원충 감염증 및 상기 감염증과 관련된 질병들은, 스트렙토코터스 뉴모니아, 헤모필러스 인플루엔자, 모락셀라 카타르할리스, 스타필로코커스 아우레우스 또는 펩토스트렙토코커스 spp. 슈도모나스 spp.에 의한 감염증과 관련된 폐렴, 중이염, 수막염, 부비동염, 기관지염, 편도염, 낭성섬유증(CF) 및 유양돌기염; 스트렙토코커스 파이오게네스, 그룹 C 및 G 스트렙토코키, 클로스트리디움 디프테리아 또는 악티노바실루스 헤모리티컴에 의한 감염증과 관련된 인후염, 류마티스염 및 사구체신염; 마이코플라스마 뉴모니아, 레지오넬라 뉴모니아, 스트렙토코커스 뉴모니아, 헤모필러스 인플루엔자 또는 칼미디아 뉴모니아에 의한 감염증과 관련된 호흡기 감염증; 스타필로코커스 아우레우스, 혈장응고효소(coagulase)-양성 스타필로코키(즉, S. 에피더미디스, S. 헤모리티커스 등), S. 파이오게네스, S. 아갈락티아, 스트렙토코커스 그룹 C-F(미소군집 스트렙토코키), 비리단스 스트렙토코키, 코리네박테리움 spp., 클로스트리디움 spp., 또는 바르토넬라 헨셀라에 의한 감염증과 관련된 단순 피부 및 연질 조직 감염증, 농양 및 골수염; S. 사프로피티커스 또는 엔테로코커스 spp.에 의한 감염증과 관련된 단순 급성 뇨관 감염증; 요도염 및 자궁경부염; 및 클라미디아 트라코마티스, 헤모필러스 듀크레이, 트레포네마 팔리듐, 우레아플라스마 우레아리티컴 또는 네세리아 고노레아에 의한 감염증과 관련된 성병; S. 아우레우스(식중독 또는 독성 쇼크 증후군) 또는 그룹 A, S 및 C 스트렙토코키에 의한 감염증과 관련된 독소 질환; 헬리코박터 파이로리에 의한 감염증과 관련된 궤양; 보렐리아 레커런티스에 의한 감염증과 관련된 전신 열병 증후군; 보렐리아 부르크도르페리에 의한 감염증과 관련된 라임 관절염(Lyme disease); C. 트라코마티스, N. 고노레아, S. 아우레우스, S. 뉴모니아, S. 파이오게네스, H. 인플루엔자 또는 리스테리아 spp.에 의한 감염증과 관련된 결막염, 각막염 및 누낭염; 마이코박테리움 아비움 또는 마이크로박테리움 인트라셀룰라리에 의한 감염증과 관련된 파종성 마이코박테리움 아비움 컴플렉스(MAC) 질병; 캄필로박터 제쥬니에 의한 감염증과 관련된 위장염; 크립토스포리디움 spp.에 의한 감염증과 관련된 장내 원충; 비리단스 스트렙토코키에 의한 감염증과 관련된 치원성 감염증; 보르데델라 페르투시스에 의한 감염증과 관련된 지속성 기침; 클로스트리디움 페르프링겐스 또는 박테로이드 spp.에 의한 감염증과 관련된 가스괴저; S. 아우레우스에 의한 피부 감염증, 프로파이오니카테리움 좌창; 헬리코박터 파이로리 또는 클라미디아 뉴모니아에 의한 감염증과 관련된 아테롬성 경화증 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0483]

동물에서 치료 또는 예방될 수 있는 세균 감염증과 원충 감염증 및 상기 감염증과 관련된 질병들은, P. 헤몰리티카, P. 멀토시다, 마이코플라스마 보비스 또는 보르데텔라 spp.에 의한 감염증과 관련된 소의 호흡기 질환; 이. 콜라이 또는 원충(즉, 콕시디아, 크립토스포리디아 등)에 의한 감염증과 관련된 소의 장 질환, S. 아우레우스, S. 우베리어스, S. 아갈락티아, S. 디스갈락티아, 클렙시엘라 spp., 코리네박테리움 또는 엔테로코커스 spp.에 의한 감염증과 관련된 젖소의 유선염; A. 플레로뉴모니아, P. 멀토시다 또는 마이코플라스마 spp.에 의한 감염증과 관련된 돼지의 호흡기 질환; 이. 콜라이, 로우소니아 인트라셀룰라리스, 살모넬라 spp. 또는 세르풀리나 하이오디스인테리아에 의한 감염증과 관련된 돼지의 장 질환; 푸소박테리움 spp.에 의한 감염증과 관련된 소의 부제증; 이. 콜라이에 의한 감염증과 관련된 소의 자궁염; 푸소박테리움 네크로포럼 또는 박테로이드 노도서스에 의한 감염증과 관련된 소의 텔사마귀; 모락셀라 보비스에 의한 감염증과 관련된 소의 결막염, 원충(즉, 네오스포리움)에 의한 감염증과 관련된 소의 조기 유산; 이. 콜라이에 의한 감염증과 관련된 개와 고양이의 요관 감염증; S. 에피더미디스, S. 인터메디우스, 혈장응고효소-음성 스타필로코커스 또는 P. 멀토시다에 의한 감염증과 관련된 개와 고양이에 있어서의 피부 및 연질 조직 감염증; 및 알칼리제네스 spp., 박테로이데스 spp., 클로스트리디움 spp., 엔테로박터 spp., 유박테리움 spp., 펩토스트렙토코커스 spp., 포르피로모나스 spp., 캄필로박터 spp., 악티노마이세스 spp., 에리시펠로트릭스 spp., 로도코커스 spp., 트립파노소마 spp., 플라스모디움 spp., 바베시아 spp., 톡소플라스마 spp., 뉴모시스티스 spp., 레이시마니아 spp. 및 트리코모나스 spp. 또는 프레보텔라 spp.에 의한 감염증과 관련된 개와 고양이의 치아 또는 구강 감염증을 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 따라서 치료 또는 예방할 수 있는 기타 세균 감염증과 원충 감염증 및 상기 감염증과 관련된 질병에 관해서는 문헌[J. P. 센포드 등, "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 제26판 (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996)]을 참조할 수 있다.

#### 항균 활성

[0484]

감수성(susceptibility) 시험을 사용하여 주어진 세균 분리물에 대한 시험관내 항미생물 활성을 정량적으로 측

정할 수 있다. 화합물을 미소 희석법에 의해 시험관내 항균 활성에 대해 시험하였다. 최소 억제 농도(MIC)는 판찰된 세균 분리물에 대해 적절한 액체 배지를 사용하여 96웰 미소역가 평판에서 측정하였다. 항미생물제를 순차적으로 DMSO에 희석시켜서(2배) 농도 범위가 약  $64 \mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $0.03 \mu\text{g}/\text{mL}$ 가 되도록 하였다. 이어서, 희석된 화합물( $2 \mu\text{g}/\text{웰}$ )을 96 고정팁 피펫 스테이션을 사용하여 멸균되고 비접종된 배지( $0.2 \text{ mL}$ )에 옮겼다. 0.5 맥팔란드 혼탁도 표준물질과 광학적으로 비교하는 방법을 사용하여 각각의 세균 균주에 대한 접종물을  $5 \times 10^5 \text{ CFU/mL}$ 로 표준화시켰다. 평판을 조정된 세균 접종물  $10 \mu\text{l}/\text{웰}$ 로 접종하였다. 96웰 평판을 포장해서 주위 대기 환경하에  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 24 시간동안 항온 배양시켰다. 배양후에, 평판의 웰들을 광학 밀도 측정법에 의해 성장 여부(혼탁도)에 대하여 시각적으로 조사하였다. 성장이 확인되지 않은 경우의 항미생물제의 최저 농도를 MIC로 정의하였다. 본 발명의 화합물의 MIC 범위는 일반적으로 약  $64 \mu\text{g}/\text{mL}$  내지 약  $0.03 \mu\text{g}/\text{mL}$  범위인 것으로 나타났다.

[0486] 모든 시험관내 시험은 국립 임상 실험 표준 위원회(NCCLS)에 의해 발행된 Approved Standards M7-A4 프로토콜에 기재된 지침을 따라서 수행하였다.

[0487] 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 환자에게 투여함을 포함하여 염증 질환을 앓는 환자를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명에 따라 치료가능한 염증 질환의 특이적 예들은 공막염; 상공막염; 알레르기성 결막염; 다발성 염증 질환, 특히 CF, 천식, 만성 폐색성 폐질환(COPD), 알레르기성 기관지폐 아스페르질루스증(ABPA), 및 유육종증; 직장에스상결장염; 알레르기성 비염; 관절염; 건염; 아프타성 구내염; 및 염증성 장 질환을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0488] 본 발명은 또한 i) CF와 관련된 폐 감염증 및 염증을 포함하는 중후군 CF에 걸리기 쉬운 환자의 예방적 치료, ii) CF와 관련된 폐 감염증 및 염증 증상의 초기 개시에서의 치료, 및 iii) CF와 관련된 감염증 및 염증의 진행 또는 재발의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 임의의 한 화합물이 만성 폐 염증 및 감염증을 포함하는 CF의 증상을 예방하거나, 경감시키거나, 근절하기에 충분한 양으로 CF에 대한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

#### 약제학적 조성물

[0490] 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 포뮬레이트된 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0491] 여기에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제"는 임의의 유형의 비독성, 불활성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 피복 물질 또는 제제화 보조제를 말한다. 약학적으로 허용되는 담체로서 사용할 수 있는 물질의 몇몇 예들은, 당류, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 트라가칸트 분말; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 죄약용 왁스; 오일, 예컨대 낙화생유, 면실유, 해바라기유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 무피로겐 수; 등장 염수; 링거 용액; 에틸 알코올 및 인산염 완충 용액, 그리고 기타 비독성 혼합성 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트이며, 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 방향제, 향료, 방부제 및 항산화제도 처방인의 판단에 따라서 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다.

[0492] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무, 국소, 직장, 비강, 협측, 질내로, 또는 이식된 저장소를 통해서 투여될 수 있으며, 바람직하게는 경구 투여되거나 주사 투여된다. 본 발명의 약학 조성물은 통상적인 비독성 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 부형제를 함유할 수 있다. 경우에 따라서는, 제제의 pH를 약학적으로 허용되는 산, 염기 또는 완충제로 조정함으로써 제제화된 화합물 또는 이의 전달 형태의 안정성을 증가시킬 수 있다. 여기에 사용된 용어 "비경구"는, 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 체낭내, 병소내, 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함하는 의미를 갖는다.

[0493] 경구 투여에 적합한 액체 투여 제형으로서는, 약학적으로 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리시르를 들 수 있다. 이러한 액체 투여 제형은, 활성 화합물 이외에, 당해 분야에 통상 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(구체적으로 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 발아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있

다. 불활성 희석제뿐만 아니라, 경구 투여용 조성물은 보조제, 예를 들면 습윤제, 유화제, 혼탁제, 감미제, 방향제 및 향료를 추가로 함유할 수도 있다.

[0494] 주사할 수 있는 제제, 예를 들면 멸균 주사 수용액 또는 유성 혼탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제제화할 수 있다. 멸균 주사 용액은 비독성의 비경구 투여에 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 용액, 혼탁액 또는 에멀젼일 수 있으며, 예를 들면 1,3-부탄디올 용액으로 존재할 수 있다. 허용되는 부형제와 용매중에서, 구체적인 예로는 물, 릴거 용액(U.S.P) 및 등장 염화나트륨 용액을 사용할 수 있다. 또한, 멸균된 비휘발성 오일이 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 비롯한 비휘발성 오일을 사용할 수 있다. 또한, 올레인산과 같은 지방산도 주사할 수 있는 제제를 제조하는데 사용할 수 있다.

[0495] 주사 제제는 예를 들면 세균 포집 필터를 통해 여과하는 방법에 의해서, 또는 멸균수 또는 기타 멸균 주사 매질에 사용 이전에 용해 또는 분사될 수 있는 멸균 고형 조성물 형태의 멸균제를 혼입시키는 방법에 의해서, 멸균 시킬 수 있다.

[0496] 약물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 때가 많다. 수용성이 낮은 결정질 또는 비정질 물질의 혼탁액을 사용하여 그와 같은 목적을 달성할 수 있다. 이때, 약물의 흡수 속도는 그것의 용해 속도, 따라서 결정 크기와 결정질 형태에 좌우된다. 택일적으로, 약물을 유성 부형제에 용해 또는 혼탁시킴으로써, 비경구 투여용 약물 제형의 흡수를 지연시킬 수도 있다. 주사할 수 있는 데포우(depot) 제형은 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체중에서 약물의 마이크로캡슐 기질을 형성시킴으로써 제조된다. 약물과 중합체간의 비율 및 사용된 특정 중합체의 속성에 따라서, 약물 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예들은 폴리(오르쏘에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사할 수 있는 데포우 제제는 약물을 체조직에 적합한 리포좀 또는 마이크로에멀젼내에 봉입시키는(entrapping) 방법으로 제조할 수도 있다.

[0497] 직장 또는 질내 투여용 조성물은 좌약인 것이 바람직하며, 이러한 좌약은 본 발명의 화합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체로 존재함으로써 직장 또는 질강내에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 좌약용 왁스와 혼합시킴으로써 제조할 수 있다.

[0498] 경구 투여를 위한 고체 투여 제형은, 캡슐, 정제, 환약, 분말 및 과립을 포함한다. 이와 같은 고체 투여 제형에 있어서, 활성 화합물은 1종 이상의 불활성인 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 혼합되는데, 구체적인 예로는 시트르산나트륨, 인산 이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대 카복시메틸 셀룰로오스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 봉해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 김자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀; f) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 캡슐, 정제 및 환약의 경우에, 투여 제형은 완충제를 추가로 포함할 수 있다.

[0499] 유사한 유형의 고체 조성물을 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐내에 충전 물질로서 사용할 수도 있다.

[0500] 정제, 당의정, 캡슐, 환약 및 과립과 같은 고체 투여 제형은 장용피(enteric coating) 및 기타 약제 분야에 잘 알려진 코팅과 같은 코팅 및 외피를 사용하여 제조할 수 있다. 또한, 경우에 따라서, 이러한 고체 투여 제형은 조영제를 함유할 수도 있고, 경우에 따라서는 지연된 방식으로, 바람직하게는 장관내 특정 부위에서만 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용 가능한 봉입용 조성물의 예들은 중합체 물질과 왁스를 포함한다.

[0501] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여에 적합한 투여 제형으로서는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 들 수 있다. 활성 성분은 멸균 조건하에서 약학적으로 허용가능한 담체 및 필요에 따라 방부제 또는 완충제와 혼합시킨다. 안과용 제제, 안 점적액, 안 연고, 분말 및 용액도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0502] 이와 같은 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 본 발명의 활성 화합물 이외에도, 부형제, 예를 들면 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가캔스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트,

규산(silicic acid), 탈크 및 산화아연 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0503] 분말 및 스프레이는, 본 발명의 화합물 이외에도, 부형제, 예를 들면 락토오스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이러한 물질들의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 클로로플루오로탄화수소와 같은 통상의 추진제를 추가로 함유할 수 있다.

[0504] 경피 패취는 체내로의 화합물의 조절된 전달을 제공하는 추가의 장점을 갖는다. 이와 같은 투여 제형은 화합물을 적절한 매질에 용해 또는 분산시킴으로써 제조할 수 있다. 흡수 촉진제를 사용하여 피부를 투과하는 화합물의 양을 증가시킬 수도 있다. 속도는, 속도 조절막을 제공하거나, 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써, 조절할 수 있다.

[0505] 폐 전달을 위해, 본 발명의 치료학적 조성물은 호흡계통으로 직접 투여, 예를 들어 흡입에 의해 고체 또는 액체 미립자 형태로 포뮬레이트되거나 환자에게 투여된다. 본 발명을 실행하기 위해 제조된 활성 화합물의 고체 또는 액체 미립자 형태는 흡입 가능한 크기, 즉 흡입시에 입 및 후두를 통하여 폐의 기관지 및 폐포로 통과하기에 충분히 작은 크기의 입자를 포함한다. 에어로졸화된 치료제, 특히 에어로졸화된 항생제의 전달은 당업계에 공지되어 있다[참조, 미국특허번호 제5,767,068호 (VanDevanter et al.), 미국특허번호 제5,508,269호(Smith et al.) 및 WO 98/43,650(Montgomery), 이들 모두는 참고문헌으로 본원에 포함됨]. 항생제의 폐 전달의 대한 논의는 본원에 참고문헌으로 포함된 미국특허번호 제6,014,969호에서 발견된다.

[0506] 본 발명의 치료 방법에 따르면, 인간 또는 기타 동물과 같은 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을, 목적하는 결과를 얻는데 필요한 양과 시간으로 투여함으로써, 상기 환자의 세균 감염증, 담낭 섬유증 및 염증성 질환을 치료 또는 예방할 수 있다.

[0507] 본 발명의 화합물의 "치료적 유효량"이라는 용어는 의학적 치료 방법에 적용되는 합리적인 이익/위험 비율로서 치료될 피검체에 대한 치료학적 효과를 제공하는데 충분한 화합물의 양을 의미한다.

[0508] 치료학적 효과는 객관적이거나(즉, 몇몇 시험 또는 마커에 의해 측정될 수 있음), 주관적(즉, 피검체는 효과의 표시를 제공하거나 이를 감지한다)일 수 있다. 상술된 화합물의 유효량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 500 mg/kg의 범위가 될 수 있으며, 바람직하게는 약 1 내지 약 50 mg/kg의 범위가 될 수 있다. 효과적인 용량은 또한 투여 경로, 및 다른 제제와의 동시 이용 가능성에 따라 변경될 것이다. 그러나, 본 발명의 화합물과 조성물의 총 1일 사용량은 타당한 의학적 판단하에 전문의에 의해서 결정될 것이다. 특정 환자의 특정 치료 유효 용량 수준은 여러 가지 인자, 예를 들면 치료하고자 하는 질병; 질병의 정도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전신 건강 상태, 성별 및 식이요법; 투여 기간, 투여 경로 및 사용된 특정 화합물의 배설 속도; 치료 지속 기간; 사용된 특정 화합물과 병용되거나 임시로 사용되는 약물; 및 기타 의료 기술 분야에 잘 알려진 인자들에 좌우된다.

[0509] 인간 또는 다른 동물에게 단일 또는 분할된 용량으로 투여되는, 본 발명의 화합물의 총 1일 사용량의 범위는, 예컨대 0.01 내지 50 mg/kg 체중, 더욱 일반적으로는 0.1 내지 25 mg/kg 체중의 양이 될 수 있다. 단일 투여 조성물은 상기 범위의 양 또는 그 분수에 해당하는 함량을 함유하여 1일 용량을 채울 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 따른 치료 방법은, 치료를 필요로 하는 환자에게 매일 단일 또는 수회 투여하는 방식으로, 본 발명의 화합물을 약 10 mg 내지 약 1000 mg 투여하는 것을 포함한다.

[0510] 본 발명의 화합물은, 예컨대 주사, 정맥내, 동맥내, 피내, 복강내, 근육내, 또는 피하 투여; 또는 경구, 협측, 비내, 점막경유, 국소, 안과용 제제 또는 흡입 투여 방식으로, 약 0.1 내지 약 500 mg/kg 체중의 용량 범위로, 택일적으로 단일 투여당 1 mg 내지 1000 mg의 용량 범위로 매 4 내지 120 시간마다, 또는 특정 약물의 요건에 따라서 투여할 수 있다. 이와 같은 방법은 목적하는 또는 정해진 효과를 달성하는데 유효한 양의 화합물 또는 조성물을 투여하는 방법으로 사료된다. 통상적으로, 본 발명의 약제 조성물은 1일당 약 1 내지 약 6회 투여하거나, 연속적인 주입 방식으로 투여한다. 이러한 투여 방법은 만성 또는 급성 치료 방법으로서 사용될 수 있다. 담체 물질과 배합되어 단일의 투여 제형을 만드는 활성 성분의 양은 치료하고자 하는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 대표적인 제제는 약 5% 내지 약 95%(w/w)의 활성 화합물을 함유한다. 택일적으로, 이러한 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 화합물을 함유할 수도 있다.

[0511] 앞에서 설명한 것보다 더 낮거나 높은 용량이 필요할 수도 있다. 특정 환자에 대한 구체적인 용량과 치료 섭생은 여러 가지 인자, 예를 들면 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전신 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 기간, 배설 속도, 약물 배합, 질병의 정도와 경과, 증상 또는 징후, 질병에 대한 환자의 자세, 및 전문의의 판단에 따라서 달라질 것이다.

- [0512] 환자의 증상이 호전될 때, 지속적으로 본 발명의 화합물, 조성물 또는 배합물을 투여할 수 있다. 그 후에는, 투여 용량 또는 빈도 또는 이를 양자를 정후에 대한 함수로서, 증상이 목적하는 정도로 감소되는 경우에 호전된 상태를 유지하는 정도까지 감소시킬 수 있다. 그러나, 환자는 질병의 정후가 재발했을 때에는 장기적으로 간헐적인 치료가 필요할 수도 있다.
- [0513] 본 발명의 조성물이 상기 화학식들로 표시되는 화합물과 1종 이상의 추가의 치료제 또는 예방제와의 배합물을 포함하는 경우에, 본 발명의 화합물과 추가의 약제는 용량 비율 약 1 내지 100%로 존재하여야 하며, 단일요법의 경우에는 정규적으로 투여되는 용량의 약 5 내지 95%인 것이 더욱 바람직하다. 추가의 약제는 본 발명의 화합물과 별도로, 복수 투여 섭생의 일부로서 투여될 수 있다. 택일적으로, 추가의 약제는 단일 투여 제형의 일부분으로 존재하여, 단일의 조성물내에 본 발명의 화합물과 함께 혼합될 수도 있다.
- [0514] 본 발명의 약제 조성물은 어류 먹이에 혼합시킴으로써 어류에게 경구 투여하거나, 또는 감염된 어류가 살고 있는 물에 상기 약제 조성물을 용해시킬 수도 있는데, 후자의 방법은 통상 투약 욕조(medicated bath)로서 언급된다. 어류의 치료 용량은 투여 목적(질병의 예방 또는 치료) 및 투여 유형, 치료하고자 하는 어류의 크기와 감염 정도에 좌우된다. 일반적으로, 어류 체중 1 kg당 5-1000 mg, 바람직하게는 20-100 mg을 매일 1회 또는 수회로 나누어 투여할 수 있다. 상기 특정된 범위는 일반적인 범위에 불과하며, 어류의 연령, 체중, 질병 상태 등에 따라 감소되거나 증가될 수 있다.
- [0515] 특별한 언급이 없는 한, 본 명세에서 사용된 기술 용어 및 과학 용어는 당해 기술 분야에 있어서 통상적인 의미와 일치한다. 본 명세서에 언급된 간행물, 특히, 특히 출원 공개 및 기타 참고 문헌들의 내용은 전체로서 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0516] 약어
- [0517] 하기 반응 도식 및 실시예의 설명에 사용된 약어의 의미는 다음과 같다:
- [0518] Ac: 아세틸;
- [0519] AcOH: 아세트산;
- [0520] AIBN: 아조비스이소부티로니트릴;
- [0521] BINAP: 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸;
- [0522] Boc<sub>2</sub>O: 디-tert-부틸-디카보네이트;
- [0523] Boc: t-부톡시카보닐;
- [0524] Bpoc: 1-메틸-1-(4-바이페닐일)에틸 카보닐;
- [0525] Bz: 벤조일;
- [0526] Bn: 벤질;
- [0527] BocNHOH: tert-부틸 N-하이드록시카바메이트;
- [0528] t-BuOK: 포타슘 tert-부톡사이드;
- [0529] Bu<sub>3</sub>SnH: 트리부틸틴 하이드라이드
- [0530] BOP: (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 혼사플루오로포스페이트;
- [0531] Brine: 수중 소듐 클로라이드 용액;
- [0532] CDI: 카르보닐디이미다졸
- [0533] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 디클로로메탄;
- [0534] CH<sub>3</sub>: 메틸;
- [0535] CH<sub>3</sub>CN: 아세토니트릴;
- [0536] Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 세슘 카보네이트;

- [0537] CuCl: 카파(I) 클로라이드;
- [0538] CuI: 카파(I) 아이오다이드;
- [0539] dba: 디벤질리덴 아세톤
- [0540] dppb: 디페닐포스피노부坦
- [0541] DBU: 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔
- [0542] DCC: N,N'-디사이클로헥실카보디이미드;
- [0543] DEAD: 디에틸아조디카르복실레이트
- [0544] DIAD: 디이소프로필 아조디카복실레이트;
- [0545] DIPEA 또는  $(i\text{-Pr})_2\text{EtN}$ : N,N,-디이소프로필에틸아민;
- [0546] 데스-마틴 퍼아이오디난: 1,1,1-트리스(아세틸록시)-1,1-디하이드로-1,2-벤지오독솔-3-(1H)-온;
- [0547] DMAP: 4-디메틸아미노파리딘
- [0548] DME: 1,2-디메톡시에탄;
- [0549] DMF: N,N-디메틸 포름아미드
- [0550] DMSO: 디메틸설폭사이드;
- [0551] DPPA: 디페닐포스포릴 아지드
- [0552] EDC: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드;
- [0553] EDC HC1: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드;
- [0554] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0555] EtOH: 에탄올;
- [0556] Et<sub>2</sub>O: 디에틸에테르;
- [0557] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0558] HC1: 염산;
- [0559] HOBT: 1-하이드록시벤조트리아졸;
- [0560] K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 포타슘 카보네이트;
- [0561] n-BuLi: n-부틸 리튬;
- [0562] i-BuLi: i-부틸 리튬;
- [0563] t-BuLi: t-부틸 리튬;
- [0564] PhLi: 폐닐 리튬;
- [0565] LDA: 리튬 디이소프로필아미드;
- [0566] TMEDA: N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민;
- [0567] LiTMP: 리튬 2,2,6,6-테트라메틸페리디네이트;
- [0568] MeOH: 메탄올
- [0569] Mg: 마그네슘;
- [0570] MOM: 메톡시메틸;
- [0571] Ms: 메실레이트 또는 O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>

- [0572]  $\text{Ms}_2\text{O}$ : 메탄설포산 무수물 또는 메실-무수물;
- [0573]  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ : 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0574]  $\text{NaCl}$ : 소듐 클로라이드;
- [0575]  $\text{NaH}$ : 소듐 하이드라이드;
- [0576]  $\text{NaHCO}_3$ : 소듐 바이카보네이트 또는 중탄산나트륨;
- [0577]  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 소듐 카보네이트;
- [0578]  $\text{NaOH}$ : 소듐 하이드록사이드;
- [0579]  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ : 소듐 설페이트;
- [0580]  $\text{NaHSO}_3$ : 소듐 바이설파이트 또는 아황산수소나트륨;
- [0581]  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ : 소듐 티오설페이트;
- [0582]  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ : 하이드라진;
- [0583]  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ : 암모늄 바이카보네이트;
- [0584]  $\text{NH}_4\text{Cl}$ : 암모늄 클로라이드;
- [0585] NMMO: N-메틸모폴린 N-옥사이드
- [0586]  $\text{NaIO}_4$ : 소듐 퍼아이오데이트;
- [0587] Ni: 니켈;
- [0588] OH: 하이드록실;
- [0589] OsO<sub>4</sub>: 오스뮴 테트라옥사이드;
- [0590] TEA: 트리에틸아민;
- [0591] TFA: 트리플루오로아세트산;
- [0592] THF: 테트라하이드로푸란;
- [0593] TPP 또는  $\text{PPh}_3$ : 트리페닐포스핀
- [0594] Troc: 2,2,2-트리클로로에틸 카보닐;
- [0595] Ts: 토실 또는  $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ;
- [0596]  $\text{Ts}_2\text{O}$ : 톨릴설폰산 무수물 또는 토실-무수물;
- [0597] TsOH: p-톨릴설�onen;
- [0598] Pd: 팔라듐;
- [0599] Ph: 폐닐
- [0600] POPd: 디하이드로겐 디클로로비스(디-t-부틸포스피노-κP)팔라데이트(II)
- [0601]  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ : 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0);
- [0602]  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ : 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0);
- [0603]  $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ : 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II);

[0604] Pt: 플래티늄;

[0605] Rh: 로듐;

[0606] Ru: 루테늄;

[0607] TBS: tert-부틸디메틸실릴; 또는

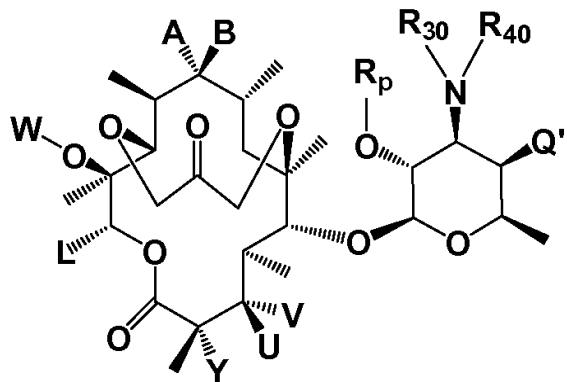
[0608] TMS: 트리메틸실릴

[0609] TMSCl: 트리메틸실릴 클로라이드.

합성방법

[0611] 본 발명의 화합물 및 방법은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 기술하는 하기 합성 반응식과 관련하여 더욱 잘 이해될 것이다.

[0612] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 바람직한 중간체는 아래에 도시된 바와 같은 화학식(XVII)로 나타내어지는 화합물이다:



XVII

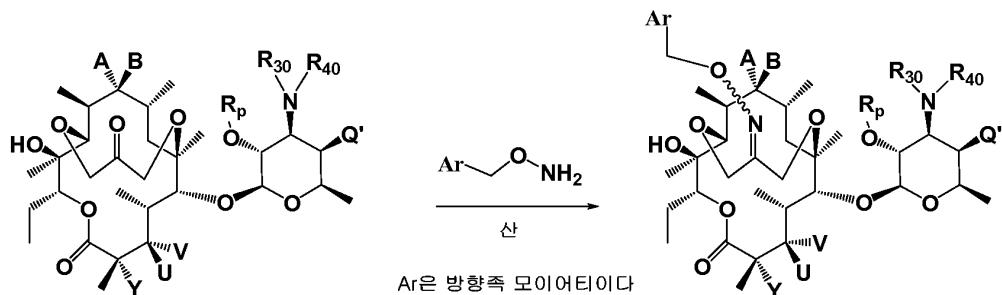
[0613]

여기서  $R_p$ ,  $L$ ,  $U$ ,  $V$ ,  $W$ ,  $A$ ,  $B$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{40}$ ,  $Q'$  및  $Y$ 는 이전에 정의된 바와 같다.

[0615] 도식 1-2는 본 발명에 따른 화합물의 제조를 위한 방법을 기재한다.

[0616] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 출발물질로서 유용한 화학식(XVII)의 화합물은 여기에 참조로서 포함되는 미국 특허번호 제6,878,691호 및 제7,129,221호에 기재된 방법을 사용하여 에리스로마이신으로부터 제조된다.

[0617] 도식 1

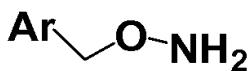


XVII

(1-2)

[0618]

[0619] 도식 1은 VIII의 다리결친 케톤을 아래 화학식의 적당히 치환된 하이드록실아민을 사용하여 화학식(1-2)의 옥심으로 변환함에 의해 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 도시한다:

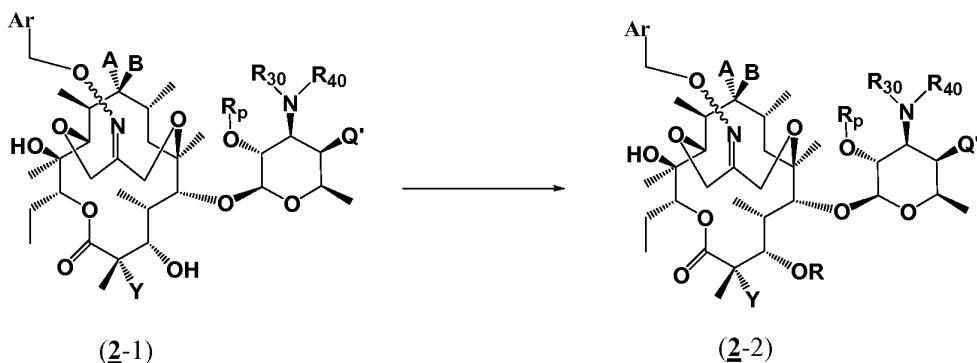


[0620]

[0621]

여기서 BA는 이전에 정의된 바와 같다. 이 옥심 형태는 다양한 용매에서 산성 또는 염기성 조건하에 적절히 치환된 하이드록실아민을 사용하여 형성될 수 있다. 대표적인 산은, 염산, 인산, 황산, p-톨루엔설휠산, 및 피리디늄 p-톨루엔 살포네이트 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 유사하게, 대표적인 염기는 트리에틸아민, 피리딘, 디이소프로필에틸 아민, 2,6-루티딘, 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 적절한 용매는, 메탄올, 에탄올, 물, 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 에틸 아세테이트 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 바람직하게 상기 반응은 수용성 염산을 사용하여 에탄올에서 수행된다. 반응 온도는 일반적으로  $-20^{\circ}\text{C}$  내지  $40^{\circ}\text{C}$ 이고 반응 시간은 1 내지 8 시간이지만, 이들로 제한되는 것은 아니며, 바람직하게 상기 반응은  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 수행된다.

[0622]



[0623]

[0624]

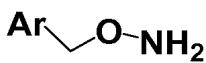
도식 2는 염기 예컨대, 이들로 제한되는 것은 아니지만, 소듐 하이드라이드, 포타슘 하이드라이드, 포타슘 tert-부톡사이드, 포타슘 하이드록사이드, KHMDS, 등의 존재하에 화학식 R<sub>1</sub>-NCO의 이소시아네이트, 화학식 R<sub>1</sub>-C(0)Cl의 산 클로라이드 또는 알킬 이소시아네이트로 처리하여 화학식(2-2)의 화합물로 변환시킬 수 있는 방법을 도시한다. 반응은 일반적으로 비양성자성 용매 예컨대, 이들로 제한되는 것은 아니지만, THF, DMSO, DMF, 또는 디옥살 등에서 수행된다. 반응 온도는 25°C 내지 80°C이다. 바람직한 반응 시간은 5 내지 20 시간이다.

[0625]

택일적으로, 화학식(2-2)의 일부 에스테르 화합물들은 25°C 내지 80°C의 온도에서 비양성자성 용매 예컨대, 이들로 제한되는 것은 아니지만, 디클로로메탄, 에틸렌 클로라이드, THF, DMF, 아세토니트릴 등에서 염기 예컨대, 이들로 제한되는 것은 아니지만, Et<sub>3</sub>N, 피리딘, DMAP 및 커플링제 예컨대, 이들로 제한되는 것은 아니지만, EDC, BOPCI, HATU, 등의 존재하에 화학식(2-1)의 화합물을 화학식 R<sub>1</sub>-C(O)OH의 산으로 처리하여 제조할 수 있으며 반응 시간은 2 내지 24 시간이다.

[0626]

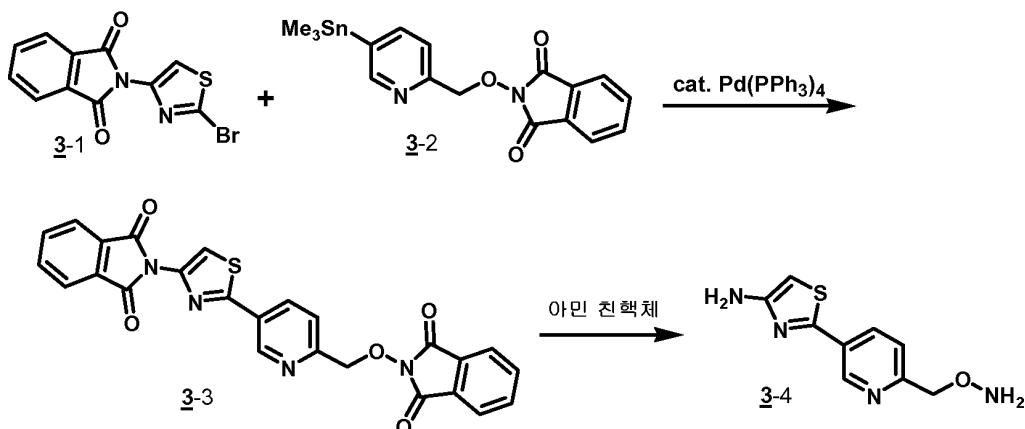
화학식(2-1)의 화합물은 또한 팔라듐 촉매 및 포스핀 첨가제의 존재하에 치환된 tert-부틸 알릴 카보네이트로 처리하여 알릴 에테르를 얻을 수 있다.



화학식의 중간체는 당해 업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 도식 3 및

도식 4는  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{NH}_2$  을 제조하는 몇몇 유용한 방법이다.

[0628]

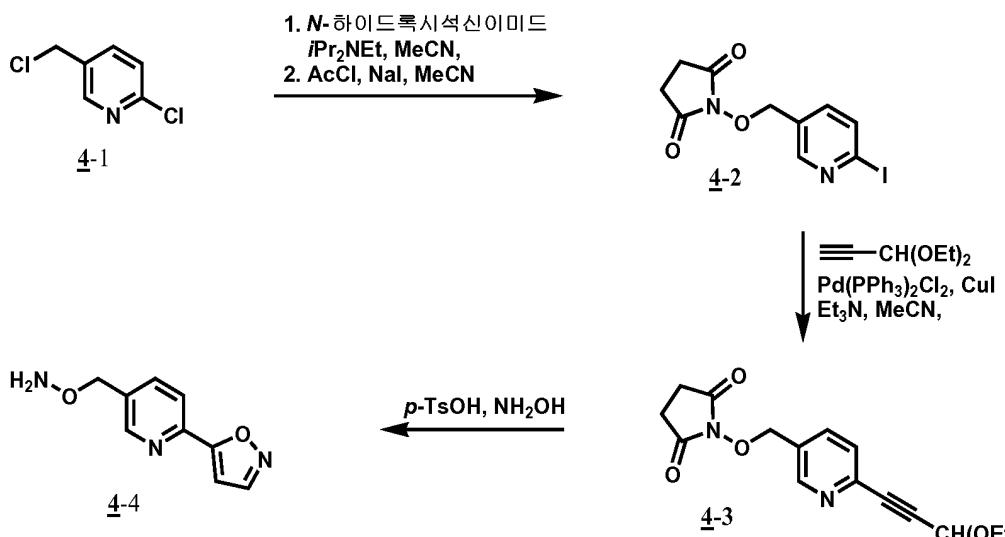
도식 3

[0629]

[0630]

화합물(3-1)은 70~160°C에서 1~24 시간 동안 다양한 용매 예컨대 톨루엔, THF, DMF 등 또는 이들의 조합에서 다양한 팔라듐(0) 커플링 조건하에 화합물(3-2)과 커플링할 수 있다. 생성된 바이아릴(3-3)은 실온 내지 60°C에서 알코올성 용매 예컨대 메탄올 또는 에탄올에서 아민 염기 예컨대 암모니아, 메틸 아민, 하이드라진 등의 존재하에 대응하는 하이드록시 아민(3-4)으로 변환할 수 있다.

[0631]

도식 4

[0632]

[0633]

화합물(4-1)은 유기 용매 예컨대 아세토니트릴, THF, DMF 등 또는 이들의 조합에서 보호된 하이드록실 아민 예컨대 N-Boc 하이드록시 아민 또는 N-하이드록시석신이미드로 알킬화하였다. 생성된 알킬화된 생성물을 아이오다이드 공급원으로 치환하여 피리딜 클로라이드를 피리딜 아이오다이드(4-2)로 변환시켰다. 화합물(4-2)을 다양한 Pd-커플링 조건하에 팔라듐(0) 공급원의 존재에서 아세틸성 모이어티로 커플링하여 화합물(4-3)을 얻었으며, 이를 양성자성 산 예컨대 HCl, MeSO<sub>3</sub>H 또는 p-톨루엔 살포산 등의 존재하에 하이드록시 아민과 추가로 반응시키고 화합물(4-4)로 고리화하였다.

[0634]

본 명세서에 인용된 모든 참고 자료는, 그것이 인쇄물, 전자 컴퓨터 판독 저장 매체 또는 기타 형태, 예를 들면 초록, 논문, 저널, 간행물, 교재, 보고서, 인터넷 웹 사이트, 데이터베이스, 특허 및 특허 공보인지 여부에 무관하게, 그 전체 내용을 참조하여 인용하였음을 밝혀둔다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

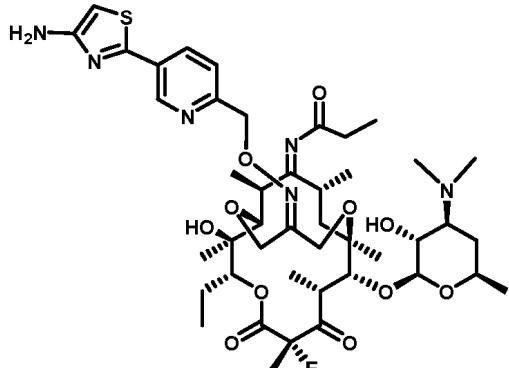
[0635]

실시예

[0636]

이하에서는, 실시예에 의거하여 본 발명의 화합물과 방법을 상세히 설명하고자 하나, 후술하는 실시예는 예시적

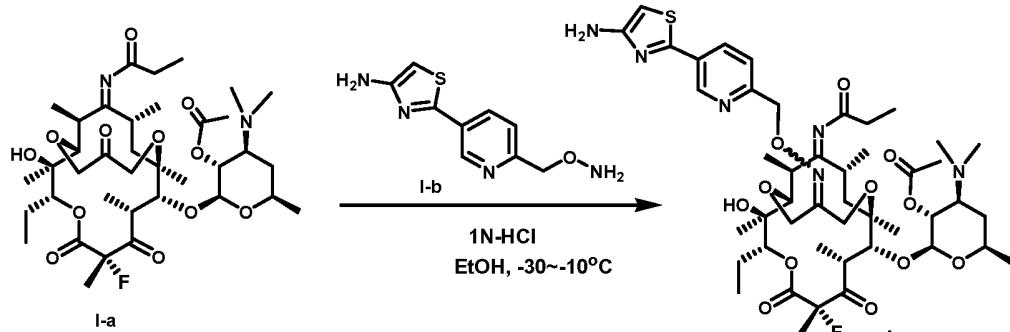
인 것일 뿐, 본 발명의 보호 범위를 한정하는 것은 아니다. 당업자라면 후술하는 실시예의 다양한 개조와 변경을 명백히 파악할 수 있을 것이며, 첨부된 청구의 범위에 의하여 정하여지는 본 발명의 기술 사상으로부터 벗어나지 않는 한도에서, 본 발명의 화학 구조, 치환체, 유도체, 제제화 및/또는 방법에 관한 다양한 개조와 변경을 실시할 수 있을 것이다.

[0637] 실시예 1

화합물 1

[0638]

## 단계 1a:



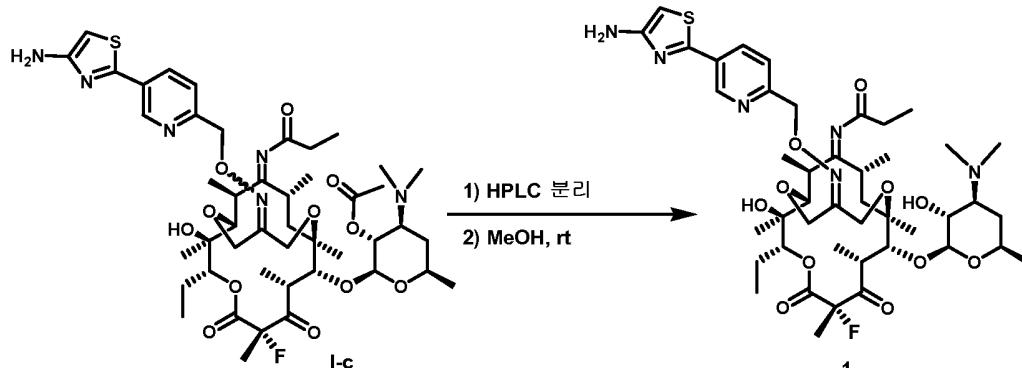
[0640]

[0641]

-30°C에서 에탄올(17 mL) 중 I-a(1.024g, 1.378 mmol) 및 0-[5-(4-아미노티아졸-2-일)-페리딘-2-일메틸]-하이드록실아민(I-b, 306 mg, 1.378 mmol)의 혼합물에 1N-HCl 수용액(2.07 mL)을 방울로 적가하고 -30°C 내지 -10°C에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 이소프로필 아세테이트(200 mL)로 희석시키고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액(50 mL), 물(50 mL) 및 브라인으로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중 30% 아세톤을 사용하는 짙은 실리카겔 컬럼을 통과시켜 목적 화합물(I-c)을 얇은 노란색 품으로 얻었다. E/Z= 3.4:1. MS: (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> 947.7.

[0642]

## 단계 1b:



[0643]

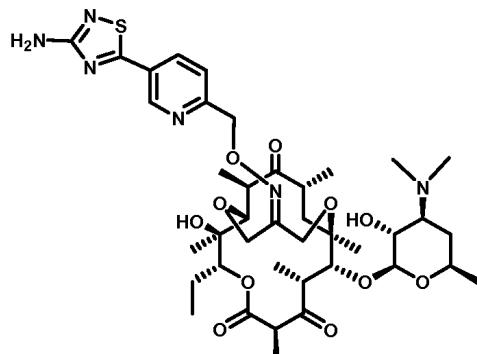
앞에서 얻은 (I-c)를 RP-HPLC로 정제하여 순수한 E-이성질체를 얻었으며 메탄올(10 mL)에 용해시켜, 실온에서

32 시간 동안 보관하여 2'-OAc 보호기를 제거하고 증발시켜 목적 화합물(1)을 얇은 오렌지색 품으로 얻었다.

[0645] MS: (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> 905.4.

[0646] <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 205.1, 204.9, 187.3, 176.9, 164.7, 164.5, 162.3, 159.2, 157.3, 154.2, 146.5, 133.4, 128.3, 121.3, 103.9, 99.5, 97.9, 90.8, 79.4, 76.3, 73.5, 70.4, 69.6, 65.8, 62.9, 62.3, 41.1, 40.2, 38.7, 31.0, 29.6, 28.1, 24.3, 24.1, 22.9, 21.2, 20.6, 17.1, 14.7, 14.2, 12.4, 8.6.

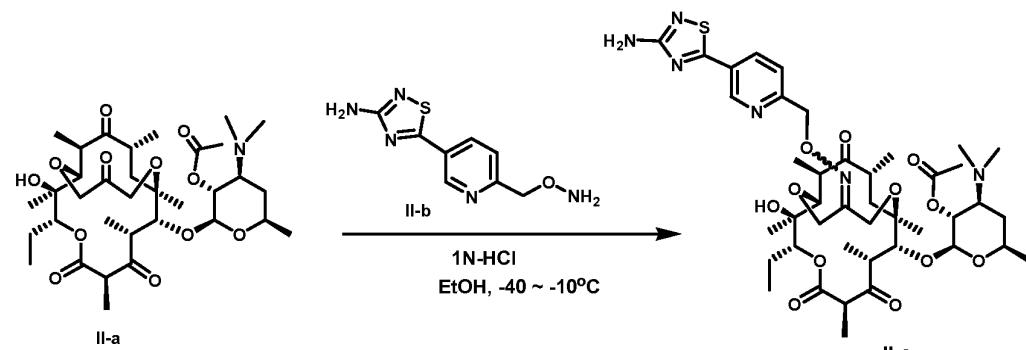
[0647] 실시예 2



화합물 2

[0648]

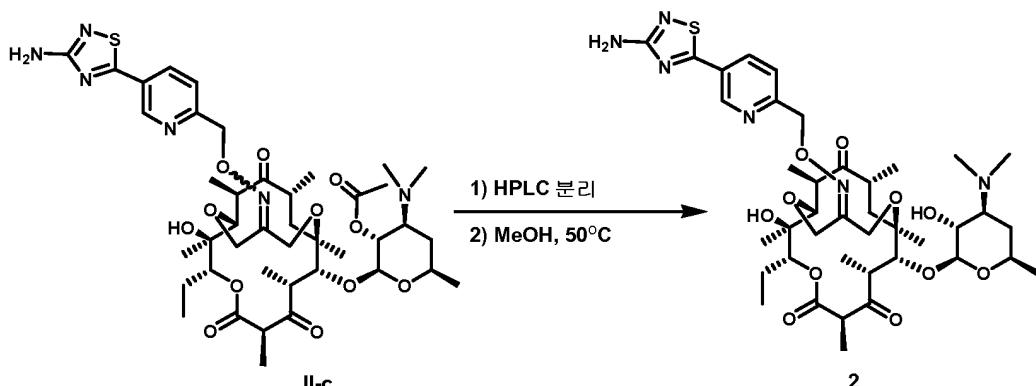
단계 2a:



[0650]

-40°C에서 에탄올(3 mL) 중 (II-a)(120 mg, 0.18 mmol) 및 0-[5-(3-아미노-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-페리딘-2-일메틸]-하이드록실아민(II-b, 0.18 mmol)의 혼합물에 1N-HCl 수용액(0.27 mL)을 방울로 적가하고 -30°C 내지 -10°C에서 30분간 교반하였다. 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)로 회석시키고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(5 mL), 물(5 mL) 및 브라인으로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 증발시켜 정제되지 않은 목적 화합물(II-c)을 흰색 품으로 얻었다. E/Z= 2.0:1. MS: (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> 875.5.

[0652] 단계 2b:



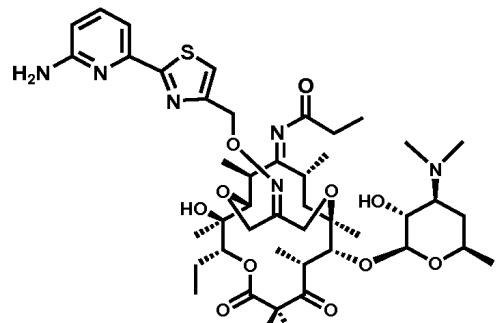
[0653]

[0654] 앞에서 얻은 (II-c)를 RP-HPLC로 정제하여 순수한 E-이성질체를 얻었으며 메탄올(3 mL)에 용해시켜, 50°C에서 3시간 동안 보관하여 2'-OAc 보호기를 제거하고 증발시켜 목적 화합물(2)을 흰색 품으로 얻었다.

[0655] MS: (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> 833.5.

[0656] <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 217.6, 205.6, 184.6, 170.4, 168.3, 161.9, 154.1, 147.5, 134.9, 125.6, 122.3, 103.2, 79.5, 78.8, 76.7, 76.5, 75.9, 75.6, 70.5, 69.7, 66.0, 62.8, 62.0, 51.0, 47.1, 46.1, 40.4, 39.3, 39.2, 28.5, 23.4, 21.4, 20.3, 18.5, 18.0, 14.6, 14.2, 12.4, 12.2.

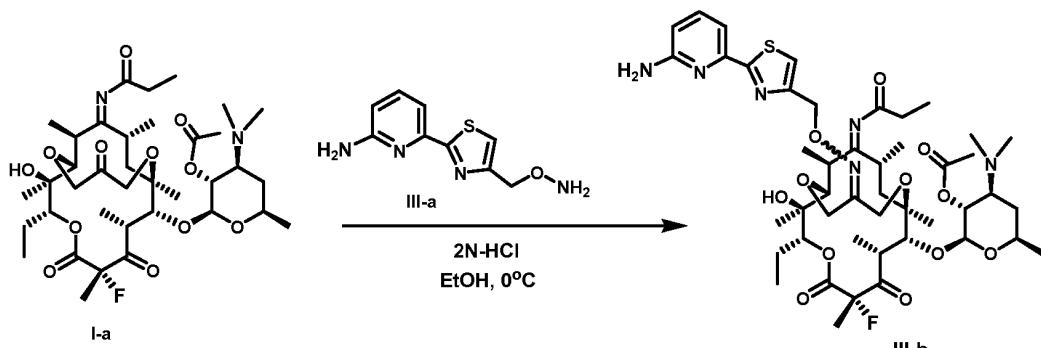
[0657] 실시예 3



화합물 3

[0658]

[0659] 단계 3a:



[0660]

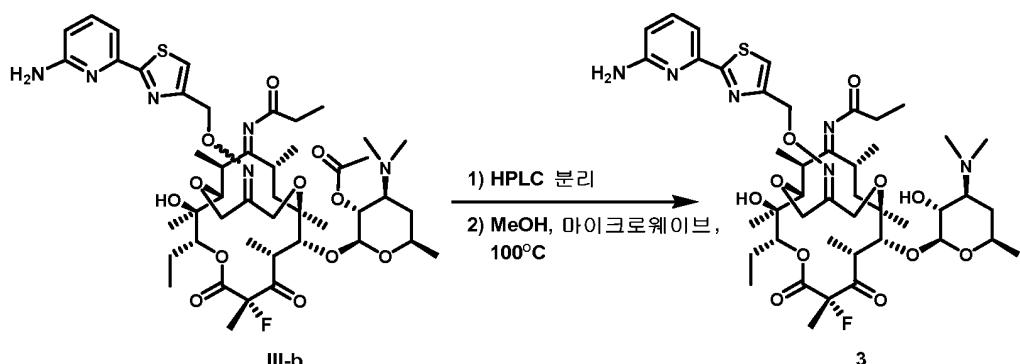
[0661] 0°C에서 에탄올(40 mL) 중 0-[2-(6-아미노피리딜-2-일)-티아졸-4-일메틸]-하이드록실아민(III-a, 655 mg, 2.7 mmol)의 용액에 2N-HCl(2.7 mL)을 첨가하고 5분간 교반하였다. 후에, (I-a)(2.0g, 2.7 mmol)를 상기 반응 혼합물에 한번에 첨가하고 0°C에서 30분간 교반하였다. 반응을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 수용액의 첨가로 끝내고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 70 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 브라인으로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 증발시켜 건조하였다. 정제되지 않은 화합물을 헥산 중 50% 아세톤을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물(III-b)(1.84g)을 흰색 품으로 얻었다.

[0662] E/Z= 2.7:1.

[0663] MS: (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> 947.8.

[0664]

단계 3b:



[0665]

[0666]

앞에서 얻은 (111-b)를 RP-HPLC로 정제하여 순수한 E-이성질체(660 mg)를 얻었으며 메탄올(15 mL)에 용해시켜, 마이크로웨이브파에서 100°C로 15분간 가열하여 2'-OAc 보호기를 제거하고 중발시켜 목적 화합물(3)을 흰색 품으로 얻었다.

[0667]

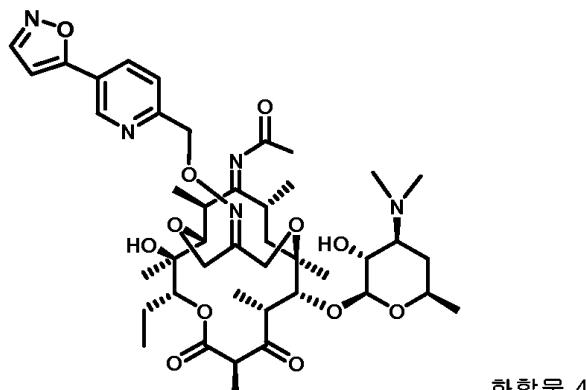
MS: (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> 905.6.

[0668]

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 205.1, 204.9, 187.3, 169.3, 157.9, 154.3, 149.5, 138.5, 118.3, 110.1, 109.6, 103.9, 99.5, 97.8, 79.4, 76.3, 73.3, 72.0, 70.3, 69.6, 65.7, 62.9, 41.0, 40.2, 31.0, 28.1, 24.3, 23.0, 21.2, 20.6, 17.1, 14.7, 14.2, 12.4, 8.6 .

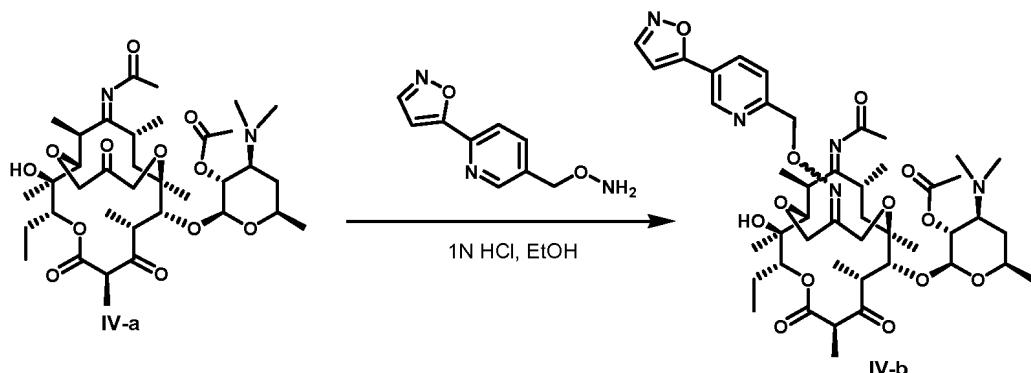
[0669]

실시예 4



[0670]

[0671]



[0672]

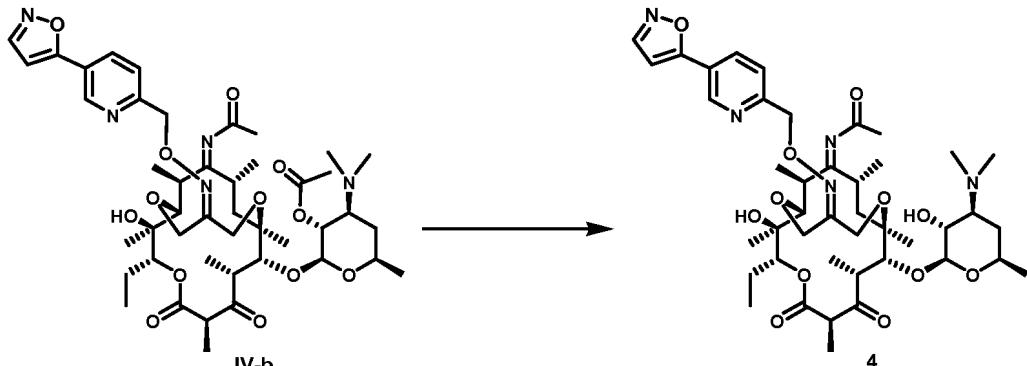
[0673]

-10°C에서 EtOH(30 mL) 및 HCl(1.0 M aq, 20 mL, 20 mmol) 중 0-(6-이속사졸-5-일-페리딘-3-일메틸)-하이드록실아민(4.2 mmol 이하)의 용액에 다리걸친 케톤(IV-a)(3.30 g, 4.2 mmol)을 채웠다. 혼합물을 -10°C에서 1.5

시간 동안 교반한 다음 고체  $\text{NaHCO}_3$ 로 중성화시키고 분배시켰다( $\text{EtOAc-H}_2\text{O}$ ). 유기층을 물 및 브라인으로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켰다. 잔여물을 크로마토그래피하여(실리카, 헥산- $\text{EtOAc}$ ) 목적 화합물(IV-b)(3.22 g, 87%)을 얻었다. MS: (ESI) m/e: 884.42 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[0674] 1.075 g의 이 혼합물을 RP-HPLC로 분리시켜 530 mg의 순수한 E-이성질체를 얻었다.

[0675] 단계 4b:

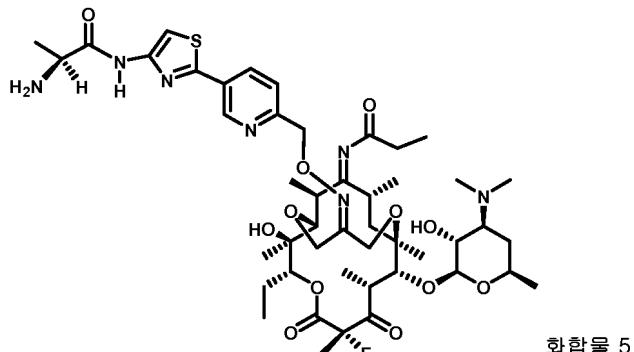


[0676]

[0677] MeOH 중의 단계 4a(546 mg)로부터의 화합물의 용액을 실온에서 63 시간 동안 방치한 다음 증발시키고 건조시켜 목적 화합물 4(520 mg, 100%)를 얻었다.

[0678] MS: (ESI) m/e: 842.39 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>;  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  205.8, 184.7, 177.9, 169.0, 167.9, 154.3, 151.3, 150.0, 145.9, 137.1, 134.8, 120.8, 103.0, 101.6, 79.4, 79.2, 76.8, 75.6, 74.7, 73.2, 70.4, 73.2, 70.4, 69.6, 66.2, 63.0, 62.8, 50.7, 46.2, 40.5, 38.8, 37.2, 28.8, 25.3, 23.8, 21.4, 20.2, 19.5, 17.8, 15.1, 14.1, 13.6, 13.0.

[0679] 실시예 5



[0680]

[0681] 단계 5a:

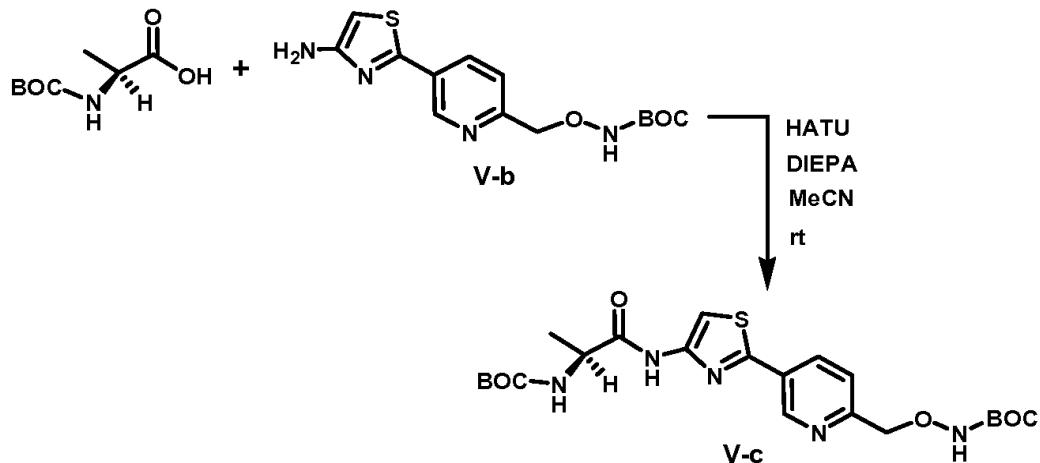


[0682]

[0683] 디옥산-물(1:1, 316 mL) 중 0-[5-(4-아미노티아졸-2-일)-페리딘-2-일메틸]-하이드록실아민(I-b, 31.54 mmol)의 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 소듐 바이카보네이트(3.15 g, 37.85 mmol) 및 BOC-무수물(7.57 g, 34.7 mmol)을 순차적으로 첨가하고 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 프로파이드 칼때기를 통해 고체를 여과하고, 물(50 mL)로 세척하고 진공하에서 밤새 건조시켜 목적 화합물(V-b)(5.65g)을 흰색 고체로 얻었다. 여과액으로부터 얻

은 2차 고체를 메틸렌 클로라이드 중 0-7% 메탄올(0.5N-암모니아 함유)을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물(V-b)(1.713 g)을 흰색 파우더로 얻었다. 모은 수율(7.363g, 73%). MS: (ESI) m/z (M+H)323.2.

[0684]

단계 5b:

[0685]

[0686]

실온에서 아세토니트릴(7 mL) 중 BOC L-알라닌(189.2mg, 1.0 mmol), (V-b)(306 mg, 0.95 mmol) 및 N,N'-디이소프로필에틸아민(0.348 mL, 2.0 mmol)의 혼합물에 HATU(456 mg, 1.2 mmol)를 부분으로 나누어 첨가하고 70분간 교반하였다. 반응 혼합물에 추가적인 0.1 당량의 BOC L-알라닌을 첨가하고 30분간 교반하였다. 반응물을 이소프로필 아세테이트(100 mL)로 회석시키고, 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액(30 mL), 물 (20 mL) 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 증발시켜 건조시켰다. 잔여물을 헥산 중 0-55% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물(V-c)(324 mg, 69%)을 얇은 노란색 폼으로 얻었다.

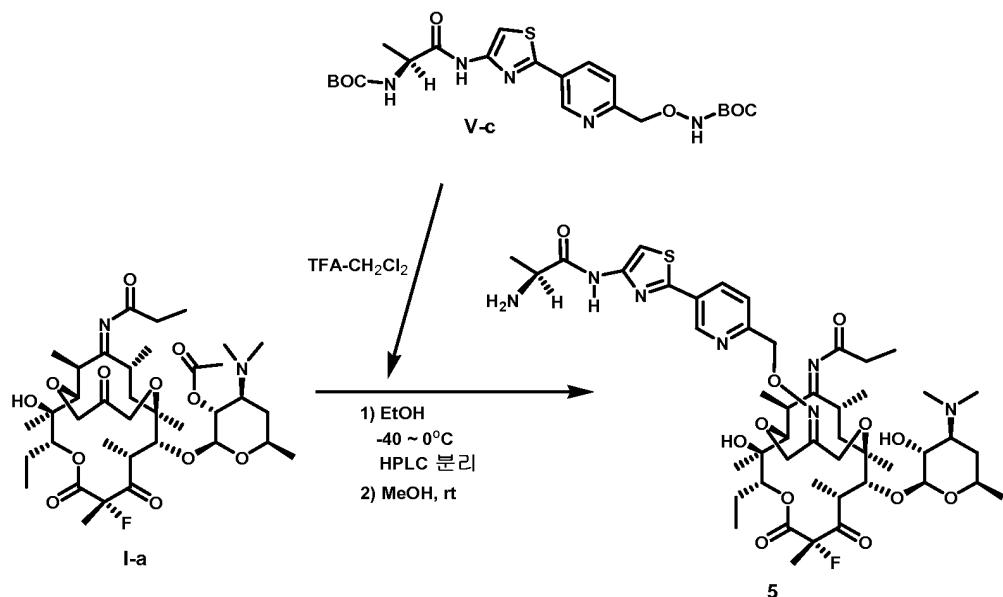
[0687]

MS: (ESI) m/z (M+H) 494.1.

[0688]

$^{13}\text{C}$  NMR(in  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  173.9, 162.6, 159.2, 150.1, 147.2, 135.7, 130.3, 124.6, 104.1, 82.5, 80.9, 79.1, 51.9, 39.0, 28.9, 28.7, 18.6.

[0689]

단계 5c:

[0690]

[0691]

메틸렌 클로라이드(4 mL) 중 (V-c)(296 mg, 0.6 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산(4 mL)

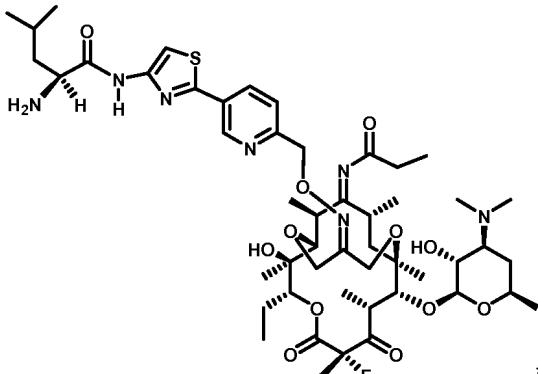
L)으로 처리하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발시키고, 메틸렌 클로라이드(3 mL)에 용해시키고 진공하에 증발시켰다(1회 반복). 잔여물을 에탄올(8.6 mL)에 용해시키고, -40°C로 냉각시켰다. 후에, (I-a)(446 mg, 0.6 mmol)를 상기 반응 혼합물에 부분으로 나누어 첨가하고 40분간 0°C로 천천히 가온하였다. -30°C로 냉각시킨 후, 추가의 (I-a)(22 mg)를 상기 반응에 첨가하고 20분간 0°C로 천천히 가온하였다. 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL)로 희석시키고, 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액(2×10 mL), 물(5 mL) 및 브라인으로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 증발시켜 건조시켰다(E/Z= 12.5:1 분석 RP-HPLC에 의함). 잔여물을 이동상으로 20 mM 암모늄 아세테이트 수용액 중 50% 아세토니트릴을 사용하는 대용량 RP-HPLC로 정제하여 순수한 E-이성질체를 얻었다. 다음에, 순수한 E-이성질체를 메탄올(10 mL)에 용해시키고, 실온에서 48 시간 동안 보관하고 증발시켜 목적 화합물(5)(322 mg, 두 단계에 걸쳐 55%)을 얇은 노란색 품으로 얻었다.

[0692] MS: (ESI) m/z (M+H) 976.2.

[0693] MS: (ESI) m/z (M+H) 976.7.

[0694] <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 205.4, 205.1, 187.6, 177.1, 174.0, 165.0, 164.8, 162.0, 160.0, 154.6, 148.3, 146.9, 134.0, 128.2, 121.8, 104.0, 102.1, 99.8, 98.1, 80.4, 79.7, 76.5, 73.8, 70.6, 69.6, 66.0, 63.2, 62.6, 51.1, 41.4, 40.3, 39.0, 37.6, 31.3, 28.8, 24.6, 24.4, 23.2, 21.8, 21.4, 20.9, 17.4.

[0695] 실시예 6:

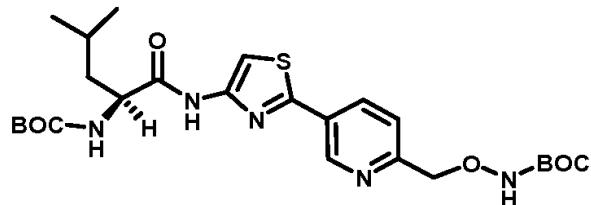


화합물 6

[0696]

[0697] 목적 화합물을 Boc-L-알라닌을 Boc-L-루신으로 대체하여 실시예 5의 방법에 따라 제조하였다.

[0698] 다음 화합물에 대한 분광학적 데이터:



[0699]

[0700] MS: (ESI) m/z (M+H) 536.2.

[0701] <sup>13</sup>C NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 173.8, 162.4, 159.2, 150.0, 147.2, 135.7, 130.3, 124.6, 104.2, 82.5, 80.9, 79.2, 55.0, 42.5, 28.9, 28.7, 26.2, 23.7, 22.2.

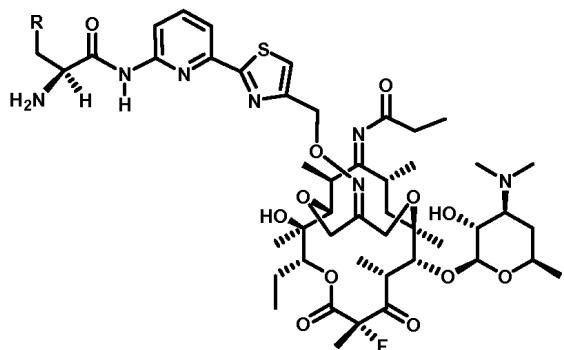
[0702] 목적 화합물 6에 대한 분광학적 데이터:

[0703] MS: (ESI) m/z (M+H) 1018.5.

[0704] <sup>13</sup>C NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 205.4, 205.1, 187.6, 177.2, 174.0, 165.0, 164.8, 162.0, 160.0, 154.6, 148.4, 146.9, 133.9, 128.2, 121.7, 110.0, 104.1, 102.1, 99.8, 98.1, 80.4, 79.7, 76.5, 73.8, 70.6, 69.7, 66.0, 63.2,

62.6, 53.9, 44.2, 41.3, 40.3, 39.0, 37.5, 31.3, 28.6, 25.2, 24.6, 24.4, 23.6, 23.2, 21.

[0705] 실시예 7-8

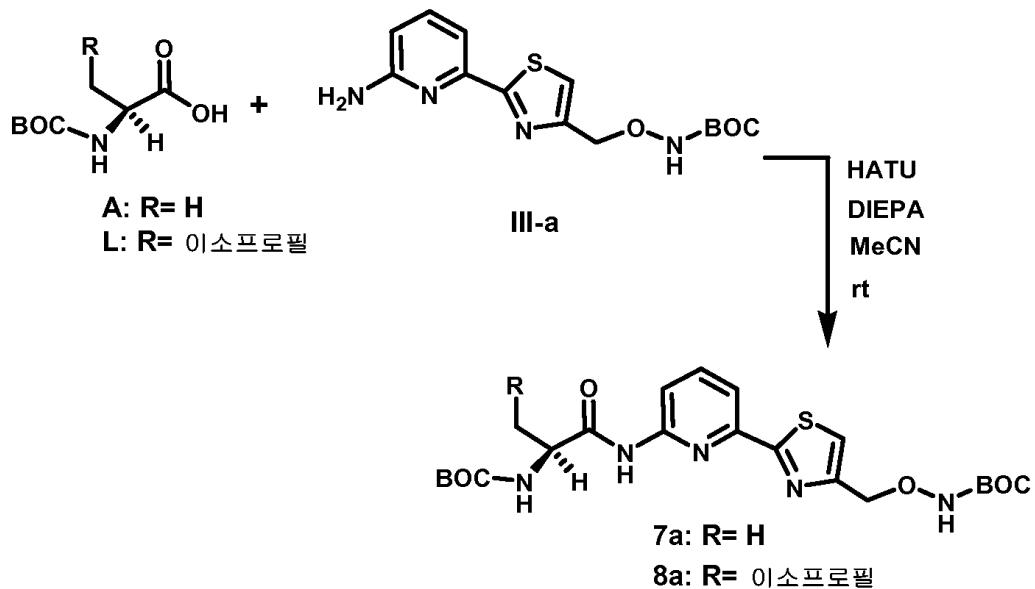


화합물 7: R= H

화합물 8: R= 이소프로필

[0706]

[0707] 단계 7a:



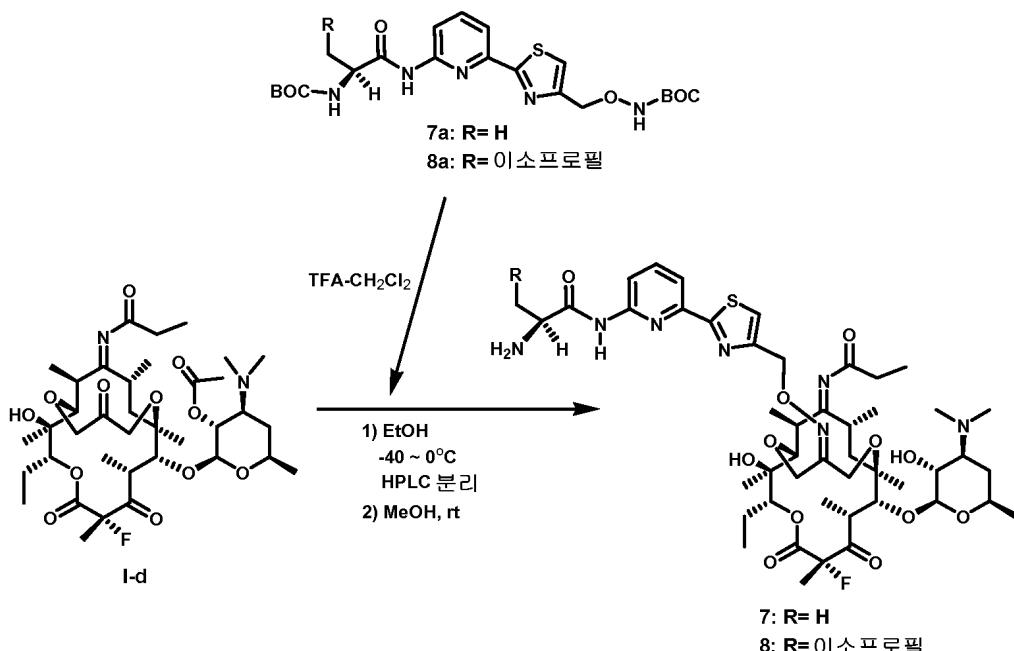
[0708]

[0709] R=H: 목적 화합물(7a)을 (V-c)의 제조에서 기재된 방법(실시예 5, 단계 5b)에 따라 제조하였다. MS: (ESI) m/z (M+H) 494.3.  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 171.8, 168.9, 157.0, 153.0, 150.9, 149.4, 139.5, 120.9, 116.0, 115.1, 82.1, 73.7, 28.5, 28.4, 18.1.

[0710] 단계 8a:

[0711] R=O]소프로필: 목적 화합물(8a)을 (5a)의 제조에서 기재된 방법(실시예 5, 단계 5b)에 따라 제조하였다. MS: (ESI) m/z (M+H) 536.3.

[0712]

단계 7b 및 8b:

[0713]

[0714] 단계 7b:

[0715]

R=H: 목적 화합물(7)(R=H)을 (5)의 제조에서 기재된 방법(실시예 5, 단계 5c)에 따라 제조하였다. MS: (ESI) m/z (M+H) 976.4.

[0716]

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ : 205.4, 205.2, 187.5, 177.1, 174.9, 168.5, 165.0, 164.8, 154.9, 154.1, 151.0, 149.8, 139.5, 119.0, 115.9, 114.5, 104.2, 99.8, 98.1, 80.3, 79.7, 76.6, 73.7, 72.2, 70.6, 69.9, 66.1, 63.1, 62.6, 51.6, 41.3, 40.5, 39.0, 37.5, 31.3, 29.9, 28.4, 24.6, 24.4, 23.2, 21.8, 21.5, 20.9.

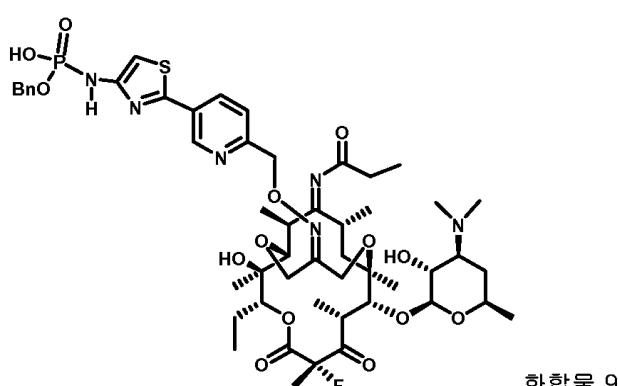
[0717] 단계 8b:

[0718]

R=이소프로필: 목적 화합물(8)(R=이소프로필)을 (5)의 제조에서 기재된 방법(실시예 5, 단계 5c)에 따라 제조하였다. MS: (ESI) m/z (M+H) 1018.5.

[0719]

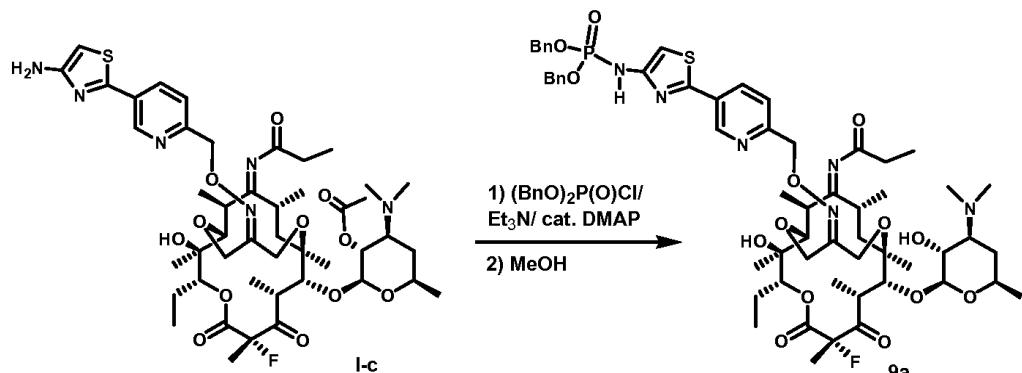
<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ : 205.4, 205.2, 187.5, 177.2, 174.9, 168.5, 165.0, 164.8, 154.9, 154.1, 151.0, 149.8, 139.5, 119.0, 115.8, 114.6, 104.2, 99.8, 98.1, 80.3, 79.7, 76.6, 73.7, 72.2, 70.6, 69.9, 66.0, 63.1, 62.6, 54.3, 44.1, 41.3, 40.5, 39.0, 37.6, 31.3, 29.9, 28.4, 25.2, 24.6, 24.4, 23.6, 23.2.

[0720] 실시예 9

[0721]

[0722]

단계 9a:



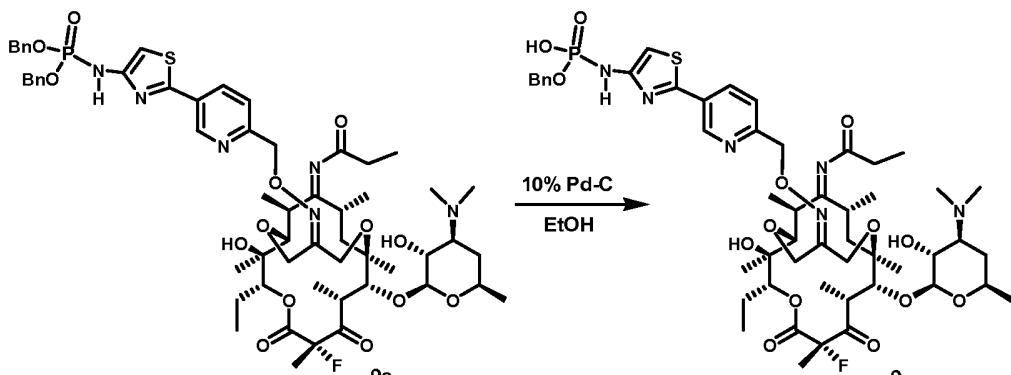
[0723]

[0724]

톨루엔 중 (I-c)(1.1 g, 1.16 mmol) 및 10% 디벤질포스포릴 클로라이드(1.45 mL)의 혼합물에 트리에틸아민(0.3 mL) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(DMAP, 5 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액(2 x 10 mL), 물(10 mL) 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 헥산 중 40-80% 아세톤을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-포스포릴화된 생성물(210 mg, 15%)을 노란색 폼으로 얻었다(MS: (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) 1207.9). 얻은 폼을 메탄올에 용해시키고 실온에서 16 시간 동안 교반시키고 증발시켜 목적 화합물(9a)을 얻었다. MS: (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) 1165.7.

[0725]

### 단계 9b:

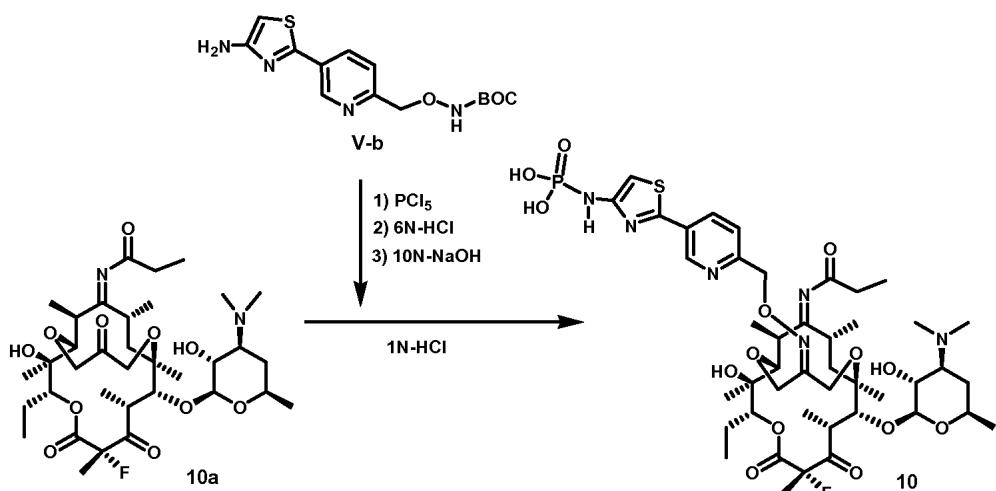


[0726]

[0727]

에탄올(3 mL) 중 (9a)(28 mg) 및 10% 팔라듐 온 카본(10% Pd-C, 30 mg)의 혼합물에서 공기를 제거하고 수소 가스를 채웠다. 수소 대기(16psi)하에서 17 시간 동안 격렬히 교반하여 목적 화합물(9)을 얻었다. MS: (ESI) m/z ( $M+H$ ) 1075.6.

[0728]

실시예 10

[0729]

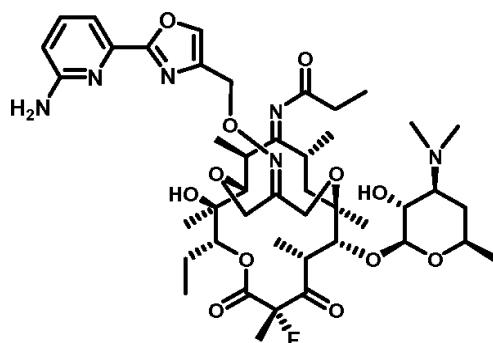
[0730]

에틸 아세테이트(5 mL) 중 포스포러스 펜타클로라이드(458 mg, 2.2 mmol)의 혼합물에 메틸렌 클로라이드(14 mL) 중의 (V-b)(644 mg, 2.0 mmol)를 0°C에서 5분간 방울로 적가하였다. 0°C에서 6N-HCl(1 mL)을 상기 반응 혼합물에 방울로 적가하고 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 증발시킨 후, 물(8 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 에탄올(20 mL)로 희석하고 10N-소듐 하이드록사이드(1.8 mL)로 중성화시켰다. 후에, (10a)(981 mg, 1.4 mmol)를 첨가하고, -30°C로 냉각시키고 아세토니트릴(10 mL)을 첨가하여 추가로 희석하였다. 1N-HCl(3 mL)을 반응물에 방울로 적가하고, 물(20 mL)로 희석시키고 50분간 교반하면서 -10°C까지 천천히 가온하였다. 추가의 1N-HCl(0.5 mL)을 첨가하고 30분간 0°C까지 천천히 가온하였다. 반응물을 농축된 암모니아의 첨가에 의해 중성화시키고 증발시켰다. 반응물을 여과하고 건조시켜 정제되지 않은 생성물을 얻었으며, 이를 이동상으로 물 중 0~50% 메탄올(0.5N-NH<sub>3</sub>)을 사용하는 C18 RP-컬럼으로 정제하고 동결건조하여 목적 화합물(10)을 얻었다.

[0731]

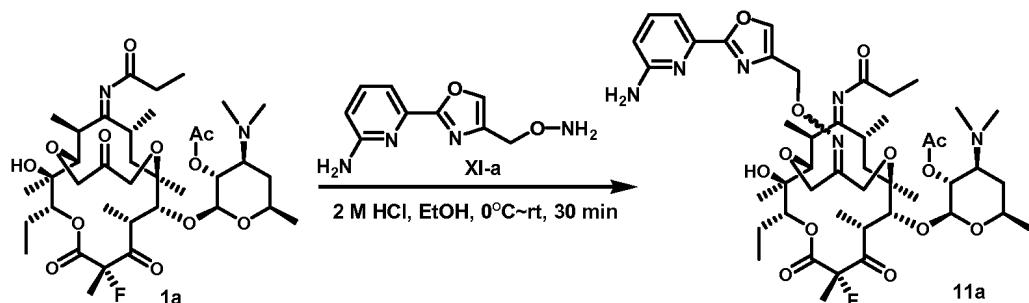
MS: (ESI)  $m/z$  (M+H) 985.5.

[0732]

실시예 11

[0733]

[0734]

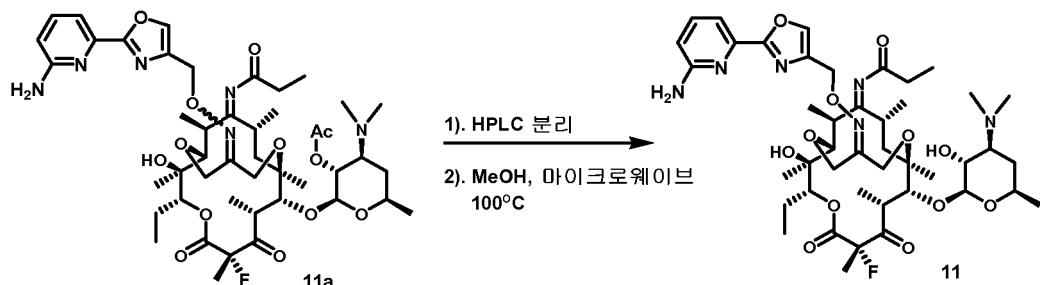
단계 11a:

[0735]

[0736] 0°C에서 EtOH(10 mL) 중 하이드록실아민(XI-a)(187 mg, 0.91 mmol)의 용액에 2 M HCl 수용액(0.37 mL, 0.74 mmol)을 첨가하였다. 5분간 교반 후, 다리걸친 케톤(1a)을 고체로 1회에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액으로 퀸칭하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $\times 3$ )으로 추출하고, 브라인으로 세척하였다. 유기층을 농축하여 건조하였다. 잔여물을 헥산 중 50% 아세톤으로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 408 mg(60% 수율)의 목적 화합물(11a)을 다리걸친 옥심(E/Z = 5:1)의 혼합물로 얻었다. MS: (ESI) m/z ( $\text{M}^+$ ) 931.6.

[0737]

### 단계 11b:



[0738]

[0739]

단계 11a로부터의 E, Z 혼합물을 HPLC로 분리하여 172 mg의 E-이성질체 및 27 mg의 Z-이성질체를 얻었다. E-이성질체(172 mg)를 MeOH(10 mL) 중에 100°C에서 12분간 마이크로웨이브파 처리하였다. 반응 용액을 농축시켜 건조하고, 잔여물을 진공하에서 추가로 건조시켜 목적 화합물(11)(165 mg)을 정량적 수율로 얻었다. MS: (ESI) m/z ( $M+H$ ) 889.4.

[0740]

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 205.1, 204.9, 187.3, 164.5, 160.7, 158.4, 153.8, 144.2, 138.9, 138.3, 137.3, 112.5, 110.1, 103.5, 99.5, 97.9, 79.5, 76.3, 73.4, 70.2, 69.2, 68.2, 66.0, 62.8, 62.4, 41.0, 40.2, 31.0, 24.3, 24.1, 22.9, 21.1, 20.6, 17.1, 14.7, 14.2, 12.4, 8.6.

[0741]

실시예 12-138(표 6)을 실시예 1-11 및 미국특허 제6878691호의 방법에 따라 제조하였다.

[0742]

표 6

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
12		F	NC(O)Me	892	205.1, 204.9, 184.0, 171.7, 168.6, 164.8, 158.2, 155.3, 147.2, 138.6, 111.1, 110.4, 103.9, (99.5, 97.9), 79.5, 76.3, 73.5, 70.6, 70.4, 69.6, 65.8, 62.8, 62.3, 41.1, 40.2, 38.6, 28.2, 25.0, 24.3, 24.1, 23.0, 21.2, 20.7, 17.1, 14.7, 14.1, 12.6
13		H	NC(O)Me	856	205.6, 184.4, 177.7, 167.4, 158.1, 152.9, 147.7, 140.0, 139.6, 134.6, 115.1, 106.2, 102.6, 100.8, 79.1, 78.8, 76.4, 74.5, 70.1, 70.0, 69.3, 65.7, 62.8, 62.5, 50.5, 50.4, 45.9, 40.1, 38.4, 29.8, 29.6, 28.4, 25.0, 23.4, 21.1, 20.2, 19.2, 17.4, 14.7, 14.0, 13.8, 13.4, 12.5
14		H	O	801.4	218.3, 205.5, 169.0, 168.1, 153.7, 151.3, 150.1, 145.9, 137.3, 134.7, 120.8, 103.1, 101.6, 79.4, 79.0, 76.8, 75.9, 74.7, 73.3, 70.4, 69.6, 66.2, 62.9, 61.4, 50.9, 47.1, 46.2, 40.5, 39.4, 39.3, 28.9, 23.5, 21.4, 20.1, 18.5, 18.0, 14.6, 14.2, 12.7, 12.1.
15		H	O	801.4	218.4, 205.5, 168.0, 162.5, 159.2, 153.6, 149.7, 147.8, 137.2, 134.6, 121.6, 103.6, 103.3, 79.4, 79.0, 76.8, 75.9, 74.6, 73.4, 70.5, 69.7, 66.2, 62.9, 61.4, 50.9, 47.1, 46.2, 40.5, 39.4, 39.3, 28.7, 23.5, 21.5, 20.1, 18.5, 18.0, 14.6, 14.2, 12.7, 12.1.
16		H	O	815.46	218.44, 205.5, 168.0, 153.2, 148.3, 139.4, 129.6, 128.6, 111.0, 103.3, 97.3, 79.3, 79.0, 76.9, 76.9, 74.5, 73.5, 70.6, 69.8, 66.1, 6.3.0, 61.4, 50.9, 47.1, 46.2, 40.5, 39.4, 39.3, 28.6, 23.5, 21.5, 20.1, 18.5, 18.0, 14.6, 14.2, 12.7, 12.1.
17		H	O	833.72	217.7, 205.7, 168.3, 160.1, 154.0, 147.5, 134.6, 126.1, 122.3, 103.2, 79.5, 78.9, 75.9, 75.5, 70.5, 69.7, 66.1, 62.9, 62.0, 51.1, 47.1, 46.2, 40.5, 39.4, 39.3, 28.6, 23.4, 21.5, 20.3, 18.5, 18.0, 14.7, 14.3, 12.5, 12.2
18		H	NC(O)Me	857	205.8, 184.7, 178.0, 169.2, 167.9, 164.6, 154.2, 149.4, 148.6, 136.8, 134.4, 121.1, 103.1, 79.4, 79.3, 76.8, 75.6, 74.7, 73.4, 70.5, 69.8, 66.1, 63.1, 62.8, 50.7, 46.3, 40.5, 38.8, 28.5, 25.3, 23.8, 21.5, 20.3, 19.5, 17.8,
19		H	NC(O)Me	867	205.5, 184.4, 177.6, 167.5, 158.4, 157.9, 153.7, 153.2, 147.5, 138.4, 134.5, 133.7, 121.4, 110.7, 107.6, 102.7, 79.0, 76.4, 75.2, 74.7, 70.2, 69.4, 65.7, 62.7, 50.5, 45.9, 40.1, 38.5, 28.2, 25.0, 23.4, 21.1, 19.3, 17.4, 14.8, 13.8, 13.3, 12.5.

[0743]

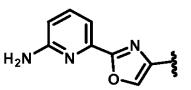
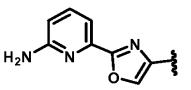
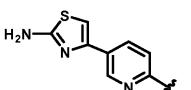
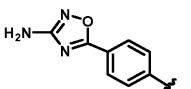
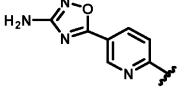
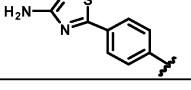
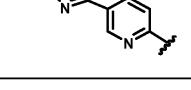
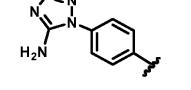
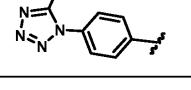
실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
20		H	O	816	218.4, 205.5, 169.2, 168.0, 164.7, 153.6, 149.6, 148.6, 137.0, 134.3, 121.1, 103.4, 79.4, 79.3, 79.0, 76.8, 75.9, 74.6, 73.5, 70.6, 69.8, 66.1, 62.9, 61.4, 50.9, 47.2, 46.2, 40.5, 39.4, 39.3, 28.5, 23.5, 21.5, 20.1, 18.5, 18.0, 14.6, 14.2, 12.7, 12.1.
21		H	O	826	N/A
22		H	NC(O)Me	915.5	205.9, 184.7, 178.0, 167.8, 157.0, 154.1, 152.6, 149.8, 144.6, 142.4, 139.2, 128.2, 124.5, 112.1, 110.4, 103.1, 179.3, 174.5, 170.8, 170.5, 69.8, 66.1, 63.0, 62.8, 50.8, 46.3, 40.5, 38.8, 29.9, 28.5, 25.4, 23.7, 21.5, 20.3, 19.6, 17.8, 15.1, 14.1, 13.8, 12.9.
23		F	NH	843.37	204.5, 204.3, 187.4, 166.1, 166.0, 158.6, 158.0, 154.1, 153.5, 147.9, 138.7, 134.9, 134.1, 121.7, 111.1, 107.9, 104.3, 99.2, 97.5, 81.9, 81.5, 79.9, 76.4, 75.6, 70.6, 69.9, 66.1, 64.7, 62.3, 41.7, 40.8, 40.5, 38.8, 35.2, 28.4, 25.7, 25.5, 22.6, 21.4, 21.2, 20.1, 17.4, 15.5, 13.3, 11.3.
24		F	O	850.4	219.3, 205.3, 205.0, 165.1, 165.0, 162.6, 160.6, 156.2, 153.1, 141.3, 141.2, 131.8, 128.0, 121.3, 121.2, 112.6, 105.4, 105.2, 104.2, 99.5, 97.9, 97.1, 80.3, 79.4, 79.3, 76.7, 73.2, 70.6, 69.8, 66.1, 62.4, 61.4, 46.1, 41.0, 40.4, 40.0, 39.7, 29.9, 28.5, 25.3, 25.2, 23.0, 21.4, 20.8, 20.4, 19.0, 17.9, 15.5, 12.3, 11.3.
25		F	NC(O)Me	873.37	205.4, 205.2, 184.2, 165.1, 164.9, 153.9, 145.2, 140.5, 138.3, 137.2, 129.1, 123.9, 117.7, 104.2, 99.7, 98.1, 90.8, 79.7, 76.5, 75.6, 73.6, 70.6, 69.9, 66.0, 63.2, 62.3, 41.3, 40.5, 38.9, 37.5, 28.4, 25.3, 24.6, 24.5, 23.2, 21.4, 21.0, 17.4, 15.0, 14.3, 12.7.
26		F	O	832.4	N/A.
27		F	O	816	218.4, 205.6, 169.1, 168.1, 164.1, 153.7, 149.9, 146.2, 137.2, 134.5, 120.4, 103.3, 94.7, 79.4, 78.9, 76.8, 75.9, 74.6, 73.3, 70.5, 69.7, 66.1, 62.8, 61.4, 50.9, 47.2, 46.2, 40.5, 39.4, 39.3, 28.6, 23.5, 21.5, 20.1, 18.5, 18.0, 14.7, 14.2, 12.7, 12.1.
28		F	NC(O)Me	874.5	N/A.

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
29		F	NC(O)Me	874.5	N/A.
30		F	NC(O)Me	N/A.	205.3, 184.2, 166.6, 158.9, 155.5, 155.3, 1 54.4, 150.8, 138.8, 130.1, 110.9, 108.7, 10 3.8, 99.7, 79.7, 76.8, 76.5, 73.7, 70.5, 69.5, 66.3, 63.3, 62.5, 41.2, 40.5, 29.0, 25.3, 24. 6, 24.7, 23.2, 21.4, 21.0, 17.4, 15.0, 14.3, 1 2.6.
31		F	NC(O)Me	901	205.36, 184.3, 176.9, 165.1, 164.8, 163.3, 161.7, 159.4, 154.4, 147.8, 135.1, 132.4, 1 21.7, 104.0, 92.6, 79.7, 76.6, 74.0, 70.6, 69 7.66, 1.63, 1.62, 5.41, 3.40, 5.39, 0.28, 7.2 5.3, 24.7, 24.5, 23.2, 21.4, 21.0, 17.6, 15.0, 14.4, 12.6.
32		H	O	832	217.6, 205.6, 168.2, 162.7, 159.6, 157.5, 1 53.7, 146.7, 133.8, 128.6, 122.1, 103, 91.1 .79.4, 78.9, 76.7, 75.8, 75.3, 70.4, 69.6, 66. 2, 62.9, 61.9, 51.0, 46.9, 46.2, 40.5, 39.3, 3 9.2, 28.8, 23.4, 21.4, 20.2, 18.5, 17.9, 14.5, 14.3, 14.2, 12.4, 12.2
33		F	O	850	218.8, 205.2, 205.0, 165.2, 165.0, 159.4, 1 57.5, 153.7, 146.7, 133.7, 128.6, 122.0, 10 4.2, 99.5, 97.8, 91.1, 80.4, 79.4, 79.3, 76.7, 76.6, 73.5, 70.6, 69.9, 66.0, 62.3, 61.7, 46. 0, 41.0, 40.4, 39.9, 39.5, 34.9, 31.8, 28.4, 2 5.3, 22.9, 22.8, 21.4, 20.2, 18.9, 17.8, 15.4, 14.3, 12.3
34		H	O	832	218.6, 205.5, 170.6, 167.9, 158.2, 153.5, 1 49.9, 143.2, 138.7, 136.5, 110.0, 109.8, 10 3.2, 79.3, 79.0, 76.8, 75.8, 74.3, 70.4, 69.6, 68.4, 66.1, 62.8, 61.3, 50.9, 47.0, 46.1, 40. 4, 39.4, 39.2, 28.7, 23.5, 21.4, 20.0, 18.5, 1 7.9, 14.5, 14.2, 12.7, 12.1
35		H	O	833	N/A
36		H	O	832	218.5, 205.5, 168.7, 167.9, 158.4, 154.2, 1 49.2, 141.3, 139.3, 138.5, 110.1, 107.7, 10 3.2, 79.4, 78.8, 76.8, 75.8, 74.5, 73.3, 70.5, 69.7, 66.1, 62.8, 61.4, 50.9, 47.0, 46.2, 40. 4, 39.5, 39.2, 28.6, 23.5, 21.4, 20.0, 18.5, 1 7.9, 14.5, 14.2, 12.5, 12.1
37		H	NC(O)Me	873.46	205.8, 184.6, 178.0, 170.5, 167.7, 158.2, 1 54.1, 149.9, 143.0, 138.7, 136.7, 110.0, 10 9.8, 102.9, 79.4, 79.1, 76.7, 74.5, 70.4, 69. 5, 68.4, 66.2, 63.0, 62.7, 50.7, 46.1, 40.4, 3 8.7, 28.8, 25.3, 23.8, 21.4, 20.2, 19.4, 17.7, 15.0, 14.1, 13.5, 13.0

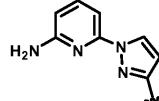
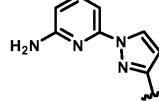
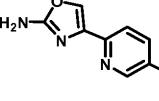
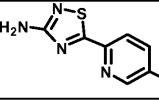
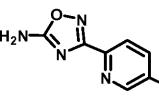
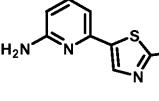
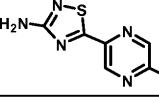
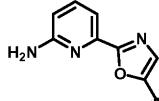
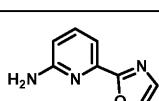
[0745]

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
38		F	O	834.54	219.1, 205.3, 205.0, 174.8, 168.7, 165.2, 165.0, 153.4, 143.1, 128.4, 128.1, 123.7, 104.1, 99.5, 97.9, 80.3, 79.5, 79.2, 76.7, 75.5, 73.3, 70.6, 69.8, 66.1, 62.3, 61.5, 46.1, 41.0, 40.5, 39.9, 39.5, 28.6, 25.3, 25.1, 23.0, 21.4, 20.8, 18.9, 17.9, 15.5, 12.4, 11.3.

[0746]

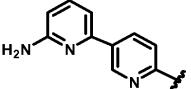
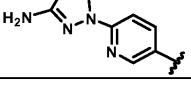
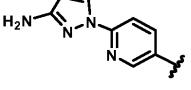
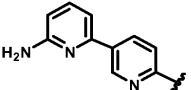
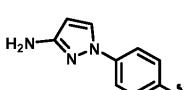
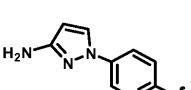
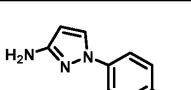
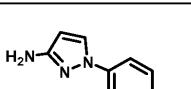
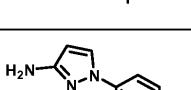
실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$
39		H	O	816	217.7, 205.3, 167.8, 160.7, 158.4, 153.0, 144.3, 139.1, 138.3, 137.7, 112.4, 110.0, 102.9, 79.0, 78.7, 76.5, 75.5, 74.7, 70.2, 69.5, 68.3, 65.8, 62.7, 61.4, 50.7, 46.7, 45.9, 40.2, 39.1, 28.2, 23.2, 21.2, 19.9, 18.2, 17.6, 14.2, 13.9, 12.3, 11.9.
40		H	NC(O)Me	857	205.6, 184.4, 177.7, 167.5, 160.7, 158.4, 153.5, 144.3, 139.0, 138.3, 137.4, 112.5, 110.1, 102.7, 79.1, 78.9, 76.4, 75.2, 74.3, 70.2, 69.5, 68.1, 65.8, 62.8, 50.4, 45.9, 40.2, 38.5, 28.2, 25.1, 23.5, 21.2, 20.0, 19.2, 17.5, 14.8, 13.8, 13.3, 12.6.
41		H	O	832	127.9, 205.7, 168.2, 168.0, 157.0, 153.4, 148.5, 147.2, 133.8, 129.6, 122.1, 103.7, 10 3.2, 79.4, 78.9, 76.8, 76.7, 75.8, 75.1, 70.5, 69.7, 66.1, 62.9, 61.8, 51.0, 47.0, 46.1, 40.4, 39.4, 39.2, 28.5, 23.4, 21.4, 20.1, 18.5, 14.6, 14.2, 14.1, 12.6, 12.5, 12.2.
42		H	O	816	218.2, 205.5, 174.8, 168.7, 168.0, 153.4, 143.2, 128.5, 128.1, 123.7, 103.1, 79.3, 78.9, 76.8, 75.8, 75.4, 74.8, 70.4, 69.6, 66.1, 62.9, 61.5, 50.9, 47.1, 46.2, 40.4, 39.4, 39.3, 28.8, 23.5, 21.4, 20.1, 18.5, 18.0, 14.6, 14.2, 12.6, 12.1.
43		F	O	836	218.6, 205.1, 204.9, 173.1, 168.7, 165.3, 165.1, 163.2, 163.0, 154.1, 148.6, 148.4, 143.4, 140.8, 135.9, 135.7, 122.2, 121.9, 119.5, 103.6, 99.5, 97.9, 80.8, 80.4, 79.5, 79.3, 76.5, 73.8, 70.4, 69.3, 66.5, 62.3, 61.8, 46.1, 41.0, 40.6, 39.9, 39.5, 36.8, 29.5, 25.3, 25.1,
44		H	O	833	N/A
45		H	O	817	217.3, 205.6, 173.1, 168.7, 168.3, 163.0, 154.1, 148.6, 135.8, 122.1, 119.5, 102.8, 79.5, 78.9, 76.7, 76.5, 75.9, 75.8, 70.3, 69.3, 64.6, 62.9, 62.1, 51.0, 46.9, 46.2, 40.5, 39.3, 39.2, 29.4, 23.4, 21.3, 20.2, 18.5, 17.9, 14.5, 14.3, 12.4, 12.2.
46		H	O	816	218.1, 205.6, 168.2, 154.4, 153.7, 140.5, 132.6, 129.9, 123.9, 110.0, 103.2, 79.4, 79.0, 76.8, 75.9, 75.1, 75.0, 70.5, 69.6, 66.1, 62.9, 61.6, 51.0, 47.2, 46.2, 40.4, 39.3, 28.8, 23.5, 21.4, 20.1, 18.5, 18.0, 14.7, 14.2, 12.6, 12.1.
47		H	NC(O)Me	857	205.8, 184.8, 177.7, 168.0, 154.5, 154.2, 140.6, 132.6, 129.7, 123.9, 103.0, 79.4, 79.3, 76.7, 75.5, 75.1, 75.0, 70.4, 69.6, 66.1, 63.0, 50.7, 46.3, 40.2, 38.7, 28.7, 25.3, 23.8, 21.4, 20.3, 19.6, 17.8, 15.1, 14.1, 13.7, 12.

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
48		H	NC(O)Me	873	N/A
49		F	O	833	N/A
50		H	O	827	N/A
51		H	O	817.4	218.2, 205.5, 173.5, 168.8, 168.2, 154.0, 1 50.3, 142.9, 137.1, 123.6, 110.0, 103.1, 79 4, 78.9, 76.8, 75.9, 74.8, 73.0, 70.4, 69.4, 6 6.1, 62.8, 61.4, 50.9, 47.1, 46.2, 40.2, 39.3, 39.2, 29.0, 23.5, 21.4, 20.1, 18.5, 18.0, 14. 6, 14.2, 12.6, 12.1.
52		F	O	835.5	219.3, 205.2, 205.0, 176.3, 168.5, 165.2, 1 65.0, 158.9, 155.0, 144.5, 138.6, 113.9, 11 1.4, 104.0, 99.6, 97.9, 80.4, 79.5, 79.0, 76. 8, 73.3, 70.5, 69.6, 66.8, 66.1, 62.1, 61.3, 4 6.1, 41.1, 40.4, 39.9, 39.5, 28.8, 25.2, 25.1, 23.0, 21.4, 20.7, 18.8, 17.9, 15.4, 12.4, 11. 3.
53		H	O	817.45	218.6, 205.5, 176.4, 168.5, 168.0, 158.9, 1 55.0, 144.6, 138.6, 114.0, 111.4, 103.0, 79 4, 79.0, 76.8, 75.7, 74.5, 70.4, 69.4, 66.8, 6 6.2, 62.6, 61.2, 50.9, 47.0, 46.2, 40.3, 39.4, 39.2, 29.0, 23.6, 21.4, 20.0, 18.5, 18.0, 14. 5, 14.2, 12.7, 12.1.
54		H	O	817.11	218.6, 205.5, 175.2, 168.3, 168.0, 159.2, 1 54.3, 141.7, 138.6, 114.7, 112.8, 103.2, 79 4, 79.0, 76.8, 75.7, 74.5, 70.5, 67.2, 66.1, 6 2.7, 61.3, 50.9, 46.9, 46.2, 40.4, 39.5, 39.3, 28.5, 23.6, 21.5, 20.0, 18.5, 17.9, 14.5, 14. 2, 12.6, 12.1.
55		H	O	816	217.6, 205.6, 168.1, 160.7, 157.4, 153.4, 1 46.3, 137.6, 133.1, 128.2, 126.5, 122.1, 10 2.7, 79.3, 78.9, 76.8, 76.7, 75.8, 75.3, 70.3, 69.2, 66.5, 62.9, 61.9, 51.0, 46.7, 46.1, 40. 5, 39.4, 39.2, 29.9, 29.6, 23.4, 21.3, 20.1, 1 8.5, 17.9, 14.4, 14.3, 12.4, 12.2
56		F	O	850	N/A
57		F	NC(O)Et	888	207.8, 205.1, 204.9, 187.3, 157.3, 153.2, 150.2, 141.7, 140.0, 126.6, 119.4, 105.6, 103.9, 101.3, 99.5, 97.9, 79.6, 79.4, 76.3, 73.3, 70.4, 69.6, 67.2, 65.8, 62.8, 62.4, 41.0, 40.2, 31.0, 28.1, 24.3, 24.2, 22.9, 21.2, 17.1, 14.7, 14.2.

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
58		H	O	815	218.3, 205.3, 167.6, 157.3, 152.4, 150.2, 142.0, 140.0, 126.9, 119.4, 105.5, 103.0, 101.3, 79.0, 78.7, 76.6, 75.6, 74.1, 70.3, 69.5, 67.1, 65.8, 62.7, 61.1, 50.7, 46.8, 45.9, 40.2, 39.3, 39.0, 28.2, 23.2, 21.2, 19.8, 18.3, 17.7, 14.3.
59		F	NC(O)Me	856	205.6, 184.4, 177.8, 67.5, 157.3, 153.0, 150.2, 141.8, 140.0, 126.7, 119.4, 105.5, 102.8, 101.3, 79.1, 78.9, 76.5, 74.3, 70.2, 69.4, 67.1, 65.8, 62.9, 62.5, 50.5, 46.0, 40.2, 38.5, 28.2, 25.1, 23.5, 21.2, 20.1, 19.3, 17.5, 14.8, 13.8, 13.4, 12.6.
60		H	O	816	218.4, 205.5, 168.0, 160.4, 153.3, 150.6, 149.7, 140.4, 137.2, 132.1, 131.0, 119.6, 110.3, 0.79.2, 79.0, 76.8, 75.8, 74.6, 73.6, 70.4, 69.4, 66.3, 62.9, 61.4, 50.9, 47.0, 46.2, 40.5, 39.4, 39.2, 29.1, 23.5, 21.4, 20.0, 18.5, 17.9, 14.5, 14.2, 12.6, 12.1.
61		H	O	833	N/A
62		H	O	817	218.3, 205.6, 172.1, 168.4, 168.2, 153.8, 150.0, 146.2, 136.9, 135.5, 122.4, 102.9, 79.4, 79.0, 76.8, 75.9, 74.9, 73.3, 70.4, 69.4, 6.3, 62.9, 61.5, 51.0, 47.1, 46.2, 40.6, 39.4, 39.3, 29.4, 23.5, 21.4, 20.1, 18.5, 18.0, 14.6, 14.3, 12.6, 12.1.
63		H	O	832	218.6, 205.6, 167.9, 167.7, 158.3, 155.7, 154.3, 151.2, 138.8, 117.2, 111.9, 108.3, 10.3, 3.3, 79.4, 78.9, 76.8, 75.9, 74.5, 73.2, 70.5, 69.8, 66.1, 62.7, 61.5, 51.0, 47.1, 46.2, 40.5, 39.5, 39.3, 29.9, 28.5, 23.5, 21.5, 20.1, 18.5, 17.9, 14.7, 14.2, 12.6, 12.1.
64		F	O	852	N/A
65		F	NC(O)Et	889	205.1, 204.9, 187.2, 161.2, 158.5, 154.2, 148.7, 144.2, 138.2, 128.1, 113.3, 110.1, 103.9, 99.5, 97.9, 79.4, 76.4, 73.4, 70.4, 69.6, 65.8, 62.7, 62.3, 41.1, 40.2, 34.6, 31.5, 31.0, 28.1, 25.2, 24.3, 22.9, 22.6, 21.2, 20.6, 17.2, 14.7.
66		H	O	816	218.4, 205.3, 167.6, 161.2, 158.5, 153.4, 148.9, 144.1, 138.3, 128.2, 112.3, 110.2, 103.0, 79.0, 78.7, 76.3, 76.5, 75.6, 74.0, 70.2, 69.5, 65.7, 65.6, 62.5, 60.9, 50.6, 46.8, 45.9, 40.2, 39.2, 39.0, 29.6, 28.2, 23.3, 21.2, 19.7, 18.2.

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
67		F	NC(O)Et	907	N/A
68		H	O	834	N/A
69		F	NC(O)Et	807	N/A
70		H	NC(O)Me	857	N/A
71		H	O	832	217.9, 205.4, 169.3, 167.8, 157.9, 154.4, 153.0, 149.6, 138.5, 118.6, 110.2, 109.6, 102.9, 79.1, 78.7, 76.5, 75.5, 74.6, 72.1, 70.3, 69.5, 65.8, 62.7, 61.4, 50.7, 46.7, 45.9, 40.2, 39.2, 39.0, 29.7, 28.2, 23.3, 21.2, 19.9, 18.3, 17.6.
72		F	O	850	N/A
73		H	O	833	N/A
74		F	NC(O)Me	885	205.0, 204.8, 183.9, 158.4, 153.9, 153.2, 147.5, 138.4, 134.5, 133.7, 121.2, 110.7, 107.7, 103.8, 79.4, 76.5, 73.4, 70.4, 69.6, 65.7, 47.1, 41.2, 41.0, 40.2, 30.5, 28.2, 28.1, 25.0, 24.3, 22.9, 21.1, 20.7, 17.1, 14.7, 14.0, 12.3.
75		F	NC(O)Et	899	205.1, 204.8, 187.3, 176.9, 164.7, 158.4, 158.0, 154.0, 153.3, 147.6, 138.5, 134.6, 133.7, 121.2, 110.8, 107.7, 103.9, 99.5, 97.9, 80.1, 79.4, 76.5, 76.3, 73.5, 70.4, 69.6, 65.8, 63.0, 62.3, 41.1, 40.9, 40.2, 38.8, 31.6, 29.7, 28.2, 24.3
76		F	NC(O)- 프로필	913	205.0, 204.8, 176.6, 164.7, 164.5, 158.4, 158.0, 154.0, 153.3, 147.6, 138.5, 134.5, 133.7, 121.2, 110.8, 107.7, 103.9, 99.5, 97.9, 80.0, 79.4, 76.5, 76.3, 73.5, 70.4, 19.6, 65.8, 63.0, 62.3, 41.1, 40.2, 39.9, 38.8, 29.7, 28.2, 24.3, 24.1

[0750]

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
77		F	NC(O)- 사이클로프로필	911	N/A
78		F	NC(O)Me	874	N/A
79		F	NC(O)Et	888	205.1, 204.9, 187.3, 164.8, 164.7, 156.4, 1 53.8, 151.0, 147.8, 138.8, 129.4, 128.4, 11 0.7, 104.0, 99.6, 97.9, 97.1, 79.4, 76.3, 73. 4, 73.2, 70.4, 69.6, 65.9, 62.9, 62.5, 41.2, 4 0.2, 38.8, 31.0, 29.7, 28.2, 24.3, 24.1, 23.0, 21.2, 20.6, 17.1, 14.7, 14.2, 12.5, 8.7
80		F	NC(O)- 이소프로필	913	205.4, 205.1, 190.3, 158.7, 158.3, 154.3, 1 53.6, 147.8, 138.7, 134.8, 134.0, 121.4, 11 1.0, 108.0, 104.2, 99.8, 98.2, 80.3, 79.7, 76. .7, 76.6, 73.8, 70.6, 69.9, 66.1, 63.2, 62.6, 4 1.4, 40.5, 39.2, 37.5, 28.4, 24.5, 24.4, 23.2, 21.5, 21.3, 20.0, 18.8, 17.3, 14.9, 14.6, 14. 4, 12.7
81		F	NC(O)Me	873.35	205.1, 204.9, 183.9, 164.6, 155.7, 153.4, 1 39.6, 134.5, 129.1, 127.7, 117.5, 103.9, 99. 5, 97.9, 96.1, 79.4, 76.3, 75.5, 73.4, 70.4, 6 9.6, 65.8, 63.0, 62.4, 41.0, 40.2, 38.8, 28.2, 25.1, 24.4, 24.2, 22.9, 21.2, 20.8, 17.1, 14. 8, 14.1, 12.4
82		F	NC(O)Me	874	205.3, 205.1, 184.2, 165.0, 164.8, 156.6, 1 54.5, 154.3, 138.7, 135.7, 128.0, 125.4, 12 2.3, 104.1, 97.3, 79.7, 76.5, 73.7, 70.6, 69. 8, 66.0, 63.2, 62.5, 41.3, 40.5, 39.0, 37.5, 2 8.4, 25.3, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 21.0, 17.4, 15.0, 14.3, 12.6
83		H	NC(O)Et	887	205.3, 205.1, 187.6, 164.8, 165.0, 156.0, 153.7, 139.8, 134.7, 129.3, 127.9, 117.8, 104.1, 99.8, 99.1, 96.4, 79.8, 76.6, 75.7, 73.6, 70.6, 69.7, 66.1, 63.2, 62.7, 53.7, 51.0, 41.3, 40.5, 31.3, 28.7, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 20.9, 17.4
84		H	NC(O)Me	873	205.9, 184.8, 178.0, 167.8, 162.5, 160.5, 1 56.2, 153.7, 141.3, 141.2, 131.7, 128.0, 12 1.5, 121.4, 112.6, 112.5, 105.4, 105.2, 103 0.97, 0.79, 3.76, 7.75, 6.74, 7, 70.5, 69.7, 6 6.1, 63.1, 62.8, 50.8, 46.2, 40.4, 38.8, 37.3, 28.5, 25.4, 23.8, 21.5, 20.3, 19.6, 17.8, 15. 1,
85		F	NC(O)Me	891.41	205.4, 205.1, 184.2, 165.1, 164.9, 162.5, 1 60.5, 156.2, 153.9, 141.2, 131.5, 128.0, 12 1.3, 112.6, 105.4, 105.2, 104.2, 99.7, 98.1, 97.1, 79.6, 76.5, 73.6, 70.7, 69.9, 66.0, 63. 1, 62.6, 41.3, 40.5, 39.0, 28.4, 25.3, 24.7, 2 4.5, 23.2, 21.5, 21.0, 17.4, 15.0, 14.3, 12.6.

[0751]

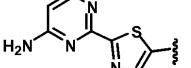
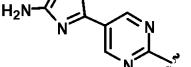
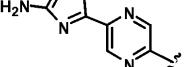
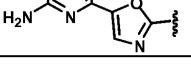
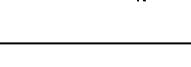
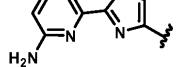
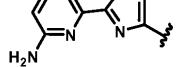
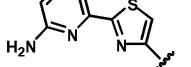
실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$
86		F	NC(O)- 이소프로필	902	:205.4,205.2,190.2,176.9,165.1,164.9, 156.6,154.1,151.2,148.0,139.0,129.6,1 28.6,111.0,104.2,97.3,80.3,79.8,79.7,7 6.6,73.7,73.4,70.6,69.9,66.1,63.1,62.7, 41.4,40.5,39.1,37.5,30.0,28.5,24.5,24. 4,23.2,21.5,21.2,20.7,20.0,18.8,17.4,1 5.0,14.5,1
87		F	NC(O)- 이소프로필	902	13C(CDCl <sub>3</sub> ):205.4,205.1,190.3,177.0,1 64.9,164.8,156.6,154.7,154.4,138.8,13 5.7,128.0,125.5,122.2,104.2,97.3,80.3, 79.8,79.7,76.6,76.5,73.7,70.6,69.9,66. 1,63.2,62.6,41.4,40.5,39.1,37.5,29.9,2 8.5,24.5,24.4,23.2,21.5,21.2,20.7,20.0, 18.8,17.3,15.0,14.6,12.7
88		H	NC(O)Me	889	N/A
89		F	NC(O)Me	907.5	N/A.
90		H	NC(O)- 이소프로필	883	205.9,190.7,178.3,167.7,155.9,153.6,1 39.7,135.0,129.3,128.0,117.7,103.1,96 .3,79.3,79.1,76.8,75.8,75.6,74.5,70.5,6 9.7,66.1,63.1,62.9,50.7,46.3,40.5,39.0, 37.4,28.5,23.8,21.5,210.2,19.8,19.3,18 .8,17.8,15.3,14.1,13.7,12.9.
91		F	NC(O)- 이소프로필	901	205.4,205.2,176.9,165.0,164.8,155.9,1 53.8,139.8,134.8,129.2,127.9,117.8,10 4.2,96.4,80.2,79.8,76.6,75.7,73.6,70.7, 69.9,66.1,63.2,62.7,41.4,40.5,39.2,37. 5,28.4,24.6,24.4,23.2,21.5,21.2,20.7,2 0.0,18.8,17.3,15.0,14.5,12.7.
92		F	NC(O)Et	888	205.4,205.1,187.6,177.2,165.0,164.8,1 56.8,154.5,154.3,138.6,135.7,128.1,12 5.6,122.4,103.9,99.7,98.1,97.3,80.3,79 .6,76.5,76.4,73.7,70.5,69.4,66.0,63.1,6 2.6,41.3,40.1,39.0,37.5,31.3,29.9,28.9, 25.6,25.4,23.2,21.4,20.9,17.4,15.0,14. 4,
93		F	NC(O)- 사이클로프로필	899	N/A
94		F	NC(O)- 사이클로프로필	900	N/A

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$
95		F	NC(O)Me	891	205.4, 205.2, 184.2, 165.1, 155.6, 154.0, 153.9, 151.9, 136.4, 132.4, 132.3, 127.8, 124.4, 116.4, 116.2, 104.2, 99.7, 98.1, 96.6, 9.7, 75.0, 73.7, 70.7, 69.9, 66.0, 63.2, 6.4, 41.3, 40.5, 28.4, 25.3, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 17.4, 15.0, 14.3, 12.7,
96		F	NC(O)Me	900	205.4, 184.2, 165.0, 154.3, 138.7, 135.4, 125.9, 125.4, 125.2, 122.3, 113.2, 110.9, 104.1, 99.8, 79.7, 73.7, 70.7, 69.9, 66.0, 62.5, 41.3, 40.5, 39.0, 28.4, 28.1, 25.3, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 21.0, 17.4, 15.0, 14.3, 13.8, 12.6,
97		F	NC(O)Me	891.55	205.3, 205.1, 184.1, 176.9, 170.6, 165.0, 164.8, 158.2, 154.3, 149.8, 143.0, 138.8, 13.8, 6.6, 136.4, 109.9, 104.1, 99.6, 98.0, 79.7, 6.5, 73.5, 70.6, 69.72, 69.67, 68.5, 65.9, 63.0, 62.5, 54.0, 41.2, 40.3, 38.9, 31.9, 29.8, 9.4, 28.4, 25.2, 24.5, 24.4, 23.1, 21.4, 21.2, 20.9, 17.3, 14.94, 14.92, 14.2, 12.7,
98		H	NC(O)- 이소프로필	901	205.9, 190.7, 178.3, 171.4, 167.6, 162.5, 160.5, 156.2, 153.8, 113.6, 128.0, 112.5, 105.4, 105.2, 97.0, 79.3, 76.8, 74.5, 70.4, 69.6, 69.3, 66.3, 63.1, 62.7, 60.6, 50.7, 40.5, 37.4, 29.9, 29.2, 23.8, 21.4, 21.3, 20.2, 19.8, 19.3, 18.8, 17.8,
99		F	NC(O)Me	903	205.3, 205.0, 184.3, 171.4, 158.3, 155.9, 153.4, 141.0, 128.1, 108.8, 103.9, 101.3, 96.4, 79.7, 73.6, 71.2, 70.5, 69.6, 69.2, 62.7, 60.6, 55.8, 41.2, 40.5, 41.2, 40.5, 25.3, 23.2, 21.4, 21.3, 21.0, 17.3, 15.0, 14.4, 12.5,
100		F	NC(O)- 이소프로필	914	205.4, 205.1, 190.2, 177.0, 166.6, 165.0, 164.8, 158.9, 155.4, 154.5, 150.8, 138.8, 13.0, 9.1, 110.8, 108.7, 104.0, 99.8, 98.2, 80.3, 9.7, 76.8, 76.7, 76.6, 76.5, 73.7, 70.6, 69.6, 66.2, 63.3, 62.6, 41.3, 40.5, 39.2, 37.5, 29.9, 28.8, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 21.3, 20.7, 9.9, 18.9,
101		F	NC(O)Me	891	205.1, 204.9, 184.0, 176.8, 164.8, 164.6, 162.4, 159.2, 157.3, 154.2, 146.5, 133.5, 12.8, 4.1, 21.4, 103.9, 99.5, 97.9, 90.9, 79.4, 76.6, 76.3, 73.5, 70.4, 69.6, 67.1, 65.8, 62.9, 62.3, 41.0, 40.2, 29.7, 28.2, 25.1, 24.3, 24.2, 23.0, 21.2, 20.7, 17.1, 14.7, 14.0, 12.4,
102		F	NC(O)Me	886	205.6, 184.3, 176.9, 165.0, 163.5, 162.7, 159.5, 156.2, 154.2, 149.4, 136.2, 132.9, 12.1, 5.1, 104.0, 103.9, 98.9, 80.3, 79.8, 76.6, 73.7, 70.5, 69.6, 66.1, 63.2, 62.6, 41.2, 40.5, 3.3, 8.9, 37.5, 28.9, 25.3, 24.7, 24.6, 23.3, 21.4, 21.0, 17.4, 15.1, 14.3, 12.7,
103		F	NC(O)Me	886	205.3, 205.1, 184.1, 177.0, 165.0, 164.8, 158.3, 154.7, 152.8, 152.5, 150.3, 142.5, 14.2, 3, 138.8, 112.0, 109.7, 104.1, 99.7, 98.1, 79.7, 76.5, 75.0, 73.7, 70.6, 69.8, 66.0, 63.0, 62.5, 41.3, 40.4, 38.9, 29.5, 28.4, 25.3, 24.5, 24.4, 23.2, 21.4, 20.9, 17.4, 14.9, 14.3, 12.6,

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
104		F	NC(O)Me	891	205.2, 205.0, 184.0, 167.8, 167.7, 164.8, 1 64.6, 156.7, 153.9, 148.3, 147.0, 133.5, 12 9.3, 121.5, 103.9, 103.6, 99.5, 97.9, 80.1, 7 9.7, 79.5, 76.6, 76.5, 73.5, 70.4, 70.3, 69.6, 65.8, 62.9, 62.3, 41.0, 40.2, 38.7, 28.1, 25. 1, 24.4, 24.2, 23.0, 21.2, 20.8, 17.1, 17.0, 1 4.8, 14.0, 12.4
105		F	NC(O)Me	885	205.2, 184.2, 177.0, 165.0, 164.6, 163.2, 1 56.6, 153.7, 140.1, 137.6, 128.2, 127.9, 10 3.6, 98.9, 79.7, 76.5, 76.0, 73.6, 70.5, 69.6, 66.2, 63.2, 62.6, 41.2, 40.5, 39.0, 28.9, 25. 3, 24.7, 24.5, 23.2, 21.4, 21.0, 17.4, 15.0, 1 4.3, 12.6.
106		F	NC(O)Me	891	205.3, 205.1, 184.2, 176.9, 168.6, 165.0, 1 64.8, 158.5, 155.0, 149.1, 141.2, 139.2, 13 8.6, 110.1, 107.7, 104.1, 99.7, 98.1, 80.3, 7 9.7, 76.5, 73.7, 73.3, 70.6, 69.8, 66.0, 63.1, 62.5, 41.3, 40.4, 38.9, 37.5, 29.9, 28.4, 25. 3, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 21.2, 20.9, 17.3, 1 4.9, 14.3,
107		F	NC(O)Me	892	206.9, 206.7, 184.3, 183.8, 176.6, 166.9, 1 65.2, 165.0, 157.4, 153.5, 135.4, 128.9, 12 3.1, 104.1, 99.3, 97.7, 80.0, 79.5, 76.3, 76. 1, 73.4, 70.4, 69.7, 65.8, 62.7, 62.3, 40.9, 4 0.2, 38.7, 37.2, 29.7, 28.1, 25.0, 24.9, 24.7, 21.1, 20.9, 20.7, 17.2, 15.0, 14.1, 12.7
108		H	NC(O)Me	873	207.8, 205.5, 184.5, 177.6, 167.5, 162.4, 1 59.3, 157.3, 153.9, 146.5, 133.4, 128.3, 12 1.6, 102.7, 90.8, 79.0, 76.4, 76.2, 74.7, 70.2, 69.5, 65.8, 62. 7, 50.5, 45.9, 40.2, 38.5, 28.2, 25.1, 23.5, 2 1.2, 20.0, 19.3, 17.5, 14.9, 13.8, 13.3, 12.5
109		F	NC(O)- 이소프로필	919	205.1, 204.9, 190.0, 164.7, 164.5, 162.4, 1 59.3, 154.3, 146.5, 133.4, 128.3, 121.3, 103.9, 99.5, 97.9, 90.9, 80.1, 76.3, 7 6.2, 73.5, 70.4, 69.2, 65.8, 62.9, 62.3, 41.1, 40.2, 38.9, 37.3, 29.7, 28.1, 24.3, 24.1, 23. 0, 21.2, 20.9, 20.4, 19.7, 18.5, 17.1, 14.6, 1 4.3, 12.4
110		F	NC(O)Et	905	205.3, 205.0, 187.6, 177.2, 168.8, 164.9, 1 64.8, 158.4, 155.1, 149.2, 141.2, 139.2, 13 8.5, 110.1, 107.7, 103.8, 99.8, 98.2, 80.37 9.7, 76.6, 73.7, 73.5, 70.5, 69.5, 66.3, 63.1, 62.5, 41.3, 40.5, 38.9, 37.5, 31.3, 29.9, 29. 0, 24.5, 24.3, 23.2, 21.3, 20.8, 17.3, 14.9, 1 4.5, 12.7,
111		F	NC(O)- 이소프로필	919	205.3, 205.1, 190.3, 176.9, 168.8, 164.9, 1 64.8, 158.4, 155.1, 149.1, 141.2, 139.2, 13 8.5, 110.1, 107.7, 103.9, 99.8, 98.2, 80.3, 7 9.7, 76.8, 76.6, 73.7, 73.4, 70.5, 69.5, 66.3, 63.1, 62.6, 41.4, 40.5, 39.1, 37.5, 29.9, 28. 9, 24.5, 24.3, 23.2, 21.4, 21.1, 20.7, 20.0, 1 8.7, 17.3, 14.9, 14.6, 12.7.

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
112		F	NC(O)- 사이클로프로필	917	205.3, 205.1, 188.1, 178.2, 168.8, 164.9, 1 64.8, 158.4, 155.1, 149.1, 141.2, 139.2, 13 8.5, 110.1, 107.7, 103.9, 99.8, 98.2, 95.2, 8 0.3, 79.7, 76.8, 76.6, 73.7, 73.4, 70.5, 69.6, 66.2, 63.1, 62.5, 41.4, 40.9, 40.5, 38.8, 37. 6, 29.5, 29.0, 24.5, 24.3, 23.2, 21.3, 21.2, 2 0.8, 17.4, 16.6, 14.9, 14.5, 12.7, 10.0, 9.8.
113		F	NC(O)Et	901	205.6, 205.4, 187.6, 177.1, 165.0, 164.8, 1 63.4, 162.8, 159.6, 156.3, 154.2, 149.4, 13 6.2, 132.7, 121.4, 103.9, 103.8, 99.7, 98.1, 80.3, 79.8, 76.8, 76.6, 73.7, 70.5, 69.6, 66. 2, 63.2, 62.6, 54.0, 41.3, 40.5, 39.0, 37.5, 3 1.3, 29.5, 28.8, 24.7, 24.5, 23.3, 21.4, 20.9, 17.3, 15.0, 14.4, 12.7, 8.9
114		F	NC(O)- 이소프로필	915	205.7, 205.4, 190.3, 176.9, 165.0, 164.8, 1 63.4, 162.8, 159.6, 156.2, 154.3, 149.4, 13 6.2, 132.7, 121.4, 104.0, 103.8, 99.7, 98.1, 80.3, 79.8, 76.8, 76.6, 73.7, 70.5, 69.7, 66. 2, 63.2, 62.6, 41.3, 40.5, 39.1, 37.5, 29.5, 2 8.8, 24.6, 24.4, 23.3, 21.4, 21.2, 20.7, 20.2, 18.7, 17.3, 14.9, 14.5, 12.7
115		F	NC(O)Et	922	N/A
116		F	NC(O)- 이소프로필	936	N/A
117		F	NC(O)Et	905	205.3, 205.1, 187.5, 170.6, 158.2, 154.4, 1 49.9, 143.0, 138.7, 136.5, 110.0, 109.9, 10 3.9, 99.7, 98.1, 79.7, 76.5, 73.6, 70.5, 69.5, 68.5, 66.2, 63.1, 62.6, 60.6, 41.3, 40.5, 39. 0, 31.2, 29.0, 24.5, 24.3, 23.2, 21.4, 21.3, 2 0.8, 17.3, 14.9, 14.4, 12.8, 8.9
118		F	NC(O)- 이소프로필	903	189.9, 158.3, 153.9, 144.3, 139.0, 138.4, 137.3, 112.5, 110.1, 103.8, 103.6, 99.2, 79.4, 76.3, 73.4, 70.3, 69.5, 69.4, 68.3, 66.0, 62.8, 62.4, 53.8, 41.1, 40.2, 37.2, 36.6, 31.7, 29.2, 28.4, 24.7, 23.0, 21.1, 20.4, 19.7, 18.5, 17.1, 17.0, 14.7, 14.3, 12.4.
119		H	NC(O)Et	887	205.8, 188.0, 178.2, 167.7, 162.7, 159.7, 1 57.5, 154.2, 146.7, 133.6, 128.5, 121.8, 10 2.8, 91.1, 79.3, 79.2, 76.7, 76.5, 74.9, 70.4, 69.5, 66.2, 63.0, 50.7, 46.1, 40.5, 38.8, 31. 3, 28.8, 23.8, 21.4, 20.3, 19.4, 17.7, 15.2, 1 4.3, 14.1, 13.5, 12.8, 8.8
120		F	NC(O)Et	905	205.3, 205.1, 187.6, 177.2, 166.0, 165.0, 1 64.8, 157.1, 153.8, 139.7, 133.2, 128.4, 12 6.1, 104.0, 99.8, 98.1, 90.6, 80.2, 79.7, 76. 6, 75.8, 73.7, 70.6, 69.7, 66.2, 63.2, 62.7, 4 1.3, 40.4, 39.0, 37.5, 31.3, 29.9, 28.8, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 20.9, 17.4, 15.0, 14.5, 12. 6,

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	
					δ	
121		H	NC(O)Et	887	205.8, 188.0, 178.4, 167.7, 166.0, 157.1, 1 53.7, 139.9, 133.2, 128.5, 126.1, 103.0, 90 6, 79.4, 79.1, 76.8, 75.6, 74.6, 70.5, 69.6, 6 6.1, 63.1, 62.9, 50.7, 46.2, 40.5, 38.9, 37.3, 31.3, 29.9, 28.7, 23.8, 21.4, 20.4, 19.4, 17. 8, 15.2, 14.1, 13.7, 12.9, 8.9.	
122		F	NC(O)Et	904.62	205.3, 205.1, 187.6, 177.1, 167.6, 165.0, 1 64.8, 153.6, 151.3, 137.4, 134.4, 128.3, 12 6.1, 103.9, 102.9, 99.8, 98.1, 80.2, 79.9, 79 7.7, 76.5, 76.0, 73.6, 70.5, 69.6, 66.1, 63.2, 6 2.7, 41.3, 40.5, 39.0, 37.5, 31.3, 29.9, 28.9, 24.6, 24.4, 23.1, 21.4, 20.9, 17.3, 15.0, 14. 5, 12.6, 9.0.	
123		F	NC(O)Et	906	N/A	
124		F	NC(O)OMe	890.5	205.4, 185.8, 163.5, 156.6, 154.6, 154.1, 138.8, 135.7, 128.0, 125.5, 122.4, 104.1, 97.3, 73.9, 70.6, 69.9, 66.1, 62.6, 53.2, 41.4, 40.5, 38.7, 28.5, 23.2, 21.4, 17.3, 14.9, 14.1, 12.6	
125		F	NC(O)Et	905	205.5, 205.2, 187.6, 168.3, 165.0, 164.8, 1 56.9, 154.1, 148.5, 147.2, 133.7, 129.6, 12 1.7, 104.1, 103.6, 99.7, 98.1, 79.7, 76.6, 76 5, 73.7, 70.6, 69.8, 66.1, 63.1, 62.6, 41.3, 4 0.4, 39.0, 31.2, 28.5, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 20.9, 17.3, 14.9, 14.4, 12.6, 8.9	
126		F	NC(O)Me	875	205.1, 204.9, 183.9, 164.8, 164.6, 160.7, 158.4, 153.8, 138.3, 137.3, 112.5, 110.1, 103.9, 99.5, 97.8, 79.4, 76.3, 73.5, 70.4, 69.6, 68.3, 65.8, 62.8, 62.3, 41.0, 40.2, 38.7, 29.6, 28.1, 25.0, 24.3, 24.1, 22.9, 21.2, 20.7, 17.1, 14.7, 14.0, 12.4.	
127		F	NC(O)Et	905.6	N/A.	
128		F	NC(O)Et	905.6	N/A.	
129		F	NC(O)Et	906.6	205.5, 205.2, 187.6, 183.9, 169.2, 165.1, 1 65.0, 154.4, 150.4, 149.3, 136.5, 134.4, 12 2.7, 104.2, 99.7, 98.1, 80.3, 79.7, 76.8, 76 6, 73.7, 73.3, 70.7, 69.9, 66.1, 63.1, 62.6, 4 1.3, 40.5, 39.0, 31.3, 29.9, 28.4, 24.6, 24.4, 23.2, 21.5, 20.9, 17.4, 15.0, 14.4, 12.7, 8.9.	
130		F	NC(O)- 이소프로필	920.4	N/A.	

실시예	Ar	Y	A'	MS (M+H): m/e	선택된 <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
131		F	NC(O)Et	906.61	205.4, 205.1, 187.5, 177.2, 172.7, 168.1, 1 65.0, 164.9, 163.3, 159.5, 156.5, 154.6, 14 3.5, 138.5, 104.9, 104.1, 99.7, 98.1, 79.7, 7 6.5, 73.6, 70.6, 69.8, 68.4, 66.0, 63.1, 62.6, 41.3, 40.4, 38.9, 31.7, 31.2, 30.3, 28.5, 24. 5, 24.3, 23.2, 22.8, 21.4, 21.3, 20.8, 17.3, 1 4.9, 14.4, 12.8, 8.9.
132		F	NC(O)Et	906.6	205.4, 205.2, 187.5, 167.5, 159.0, 158.1, 1 54.6, 154.2, 126.3, 104.1, 99.8, 98.1, 91.8, 79.7, 76.6, 76.3, 73.7, 70.6, 69.8, 66.1, 63. 3, 62.6, 41.3, 40.4, 39.0, 37.6, 31.3, 29.9, 2 9.6, 28.5, 24.6, 24.4, 23.3, 21.4, 20.9, 17.4, 15.0, 14.4, 12.7, 8.9.
133		F	NC(O)Et	906	205.3, 205.1, 187.5, 165.0, 164.8, 163.7, 1 58.1, 154.9, 153.6, 145.6, 142.9, 140.1, 10 4.1, 99.8, 98.1, 94.5, 79.7, 76.6, 74.8, 73.8, 70.6, 69.8, 66.0, 63.0, 62.5, 41. 4, 40.4, 38.9, 31.2, 29.9, 28.4, 24.5, 24.3, 2 3.2, 21.4, 21.3, 20.8, 17.4, 14.9, 14.4, 12.7, 8.9
134		F	NC(O)Et	889	N/A.
135		F	NC(O)Et-d <sub>5</sub>	910.5	205.4, 205.2, 187.7, 177.1, 165.0, 164.8, 1 62.5, 159.4, 157.7, 154.5, 146.7, 133.7, 12 8.6, 121.6, 104.1, 99.8, 98.1, 91.0, 80.4, 79 .7, 76.5, 73.8, 70.6, 69.8, 66.0, 63.2, 62.5, 4 1.3, 40.4, 39.0, 37.5, 28.4, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 20.9, 17.4, 14.9, 14.4, 12.6.
136		F	NC(O)Me	891	205.1, 204.9, 183.9, 169.3, 158.0, 154.3, 153.6, 149.5, 138.5, 118.3, 110.1, 109.6, 103.8, 99.5, 97.8, 79.4, 76.3, 73.4, 72.0, 69.5, 65.8, 62.9, 62.3, 41.0, 40.2, 28.1, 25.0, 24.3, 24.2, 23.0, 21.1, 20.7, 17.1, 14.7, 14.1, 12.4.
137		F	NC(O)- 이소프로필	919	205.1, 204.9, 189.9, 169.3, 157.9, 154.4, 153.7, 149.6, 138.5, 118.2, 110.1, 109.6, 103.9, 99.5, 97.9, 80.0, 79.4, 76.3, 73.4, 72.0, 70.4, 69.6, 65.8, 62.9, 62.4, 41.1, 40.2, 38.9, 37.2, 28.1, 24.3, 24.1, 23.0, 21.2, 20.9, 20.4, 19.7, 18.5, 17.0, 14.7, 14.3, 12.4.
138		F	NC(O)Et	850	N/A.

[0757]

## [0758] 전구약물 연구

화합물 1 및 3의 유리된 아미노 티아졸 및 아미노 퍼리딘을 얻기 위해 아미드 결합에서 깨지는 이들 아미노산 유도체들의 효과를 보고자 각각 화합물 1 또는 화합물 3의 아미노산 전구약물인, 화합물 5, 6, 7 및 8에 대한 시험관내 및 생체내 연구를 수행하였다.

[0760]

아미노산 유도체들은 인간, 랫트 및 마우스 혈액 플라즈마 및 인간 장 조직에서 활성 유리 아미노산 화합물로 빠르게 분해된다. 아미노산 유도체들은 랫트 또는 마우스 혈액에서보다 인간 혈액에서 더욱 짧은 반감기를 가지며 매우 효율적으로 분해된다. 랫트에서의 생체내 약동력학 연구 또한 아미노산의 빠른 분해가 상응하는 아미노 티아졸, 화합물 1을 제공함을 확인하였다. 더욱이, 루신 아미노펩타이드와의 인큐베이션은 1분 내에 아미노산을 완전히 분해시킨다(데이터는 보여지지 않음).

[0761]

실험 방법 및 결과가 아래 표 7-11에 요약되었다.

[0762]

생체내 실험 방법

[0763]

인간 장 S9 인큐베이션

[0764]

화합물 5(1 μM)를 37±1°C에서 NADPH(2 mM)의 존재하에 MgCl<sub>2</sub>(5 mM)를 함유한 포타슘 포스페이트 버퍼(100 mM,

pH 7.2)에서 인간 장 S9 및 인간 간 S9(2 mg 단백질/mL)와 함께 인큐베이션하였다. 화합물(5)의 첨가에 의해 반응을 시작시키고, 미리 예정된 시간 포인트(0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 및 60분)에서 인큐베이션 혼합물로부터 한 분취량을 덜어(분취량(aliquot) 당 0.1 mL) 이를 3배 부피의 정지제(stop reagent)(얼음-냉각된 아세토니트릴, 0.3 mL)에 첨가하여 정지시켰다. 침전된 단백질을 원심분리로 제거하였다. 상청액에서 전구약물 화합물(5) 및 모 화합물(1)의 농도를 LC/MS/MS로 분석하였다.

[0765] 인간, 랫트 및 마우스 혈액 인큐베이션

[0766] 화합물 5, 6, 7 및 8(2  $\mu$ M)을 신선한 인간 혈액(이중 수행), 랫트 및 마우스 혈액과 인큐베이션하였다. 화합물(5)의 첨가에 의해 반응을 시작시키고, 미리 예정된 시간 포인트(0, 5, 10, 15, 30, 45 및 60분)에서 인큐베이션 혼합물로부터 한 분취량을 덜어(분취량 당 0.1 mL) 이를 3배 부피의 정지제(얼음-냉각된 아세토니트릴, 0.3 mL)에 첨가하여 정지시켰다. 침전된 단백질을 원심분리로 제거하였다. 상청액에서 전구약물 화합물(5-8) 및 모 화합물(1 또는 3)의 농도를 LC/MS/MS로 분석하였다.

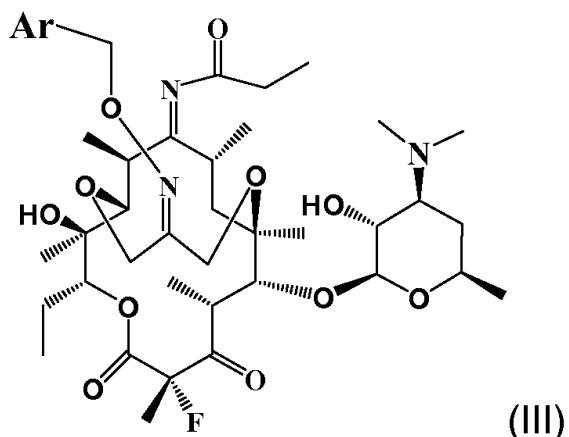


표 7: 혈액 인큐베이션에서 아미노산 전구약물의 분해(cleavage)

화합물	화학식 III Ar	60분 후 잔존(%)하는 생체 내 인큐베이션		
		Mice	Rat	Human
5		9.0 %	23.7%	12.9 %
6		5.6%	9.3%	8.3%
7		27.5%	38.7%	23.5%
8		8.6%	8.7%	12.0%

[0769]

[0770] 랫트에 화합물 5 또는 6의 경구(po) 및 IV 투여 후, 이는 빠르게 모 아미노 유도체(화합물 1)로 변환된다.

[0771]

표 8: 화합물 5 또는 화합물 6의 IV/PO 투여 후 아미노산 전구약물의 랫트 PK 파라미터

투여량 mg/kg	투여 경로	화합물	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	V <sub>d</sub> (L/kg)	Cl <sub>F</sub> (L/hr•kg)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}•\text{hr}/\text{mL}$ )	F (%)
10	IV	5	1.16	0.08	4.94	23.8	0.14	0.42	
		1로 변환	4.85	0.08	2.09	0.45	3.19	22.03	
10	PO	5	경구 경로를 통해 플라즈마에서 검출되는 것은 없음 - 모두 모화합물로 분해						
		1로 변환	1.32	6.0			2.98	8.84	40.1

[0772]

투여량 mg/kg	투여 경로	화합물	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	V <sub>d</sub> (L/kg)	Cl <sub>F</sub> (L/hr•kg)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}•\text{hr}/\text{mL}$ )	F (%)
10	IV	6	0.31	0.08	13.3	47.3	0.2	0.21	
		1로 변환	5.97	0.08	2.35	0.41	3.98	24.4	
10	PO	6	경구 경로를 통해 플라즈마에서 검출되는 것은 없음 - 모두 모화합물로 분해						
		1로 변환	1.35	3.0			3.34	8.21	33.6

[0773]

화합물 5 또는 6이 경구로 주어졌을 때, 플라즈마에서 검출된 전구약물은 없었다. 모든 화합물이 모 화합물 1로 변환되었다.

[0775]

#### 생물학적 활성

본 발명의 대표적인 화합물은 미국특허번호 제6,878,691호에 기재된 화합물보다 개선된 MICs(최소 억제 농도) 및/또는 약동력학적 특성을 보여준다. 특히, 본 발명의 화합물은 메티실린 내성 황색포도상구균(MRSA) 및/또는 혜모필루스 인플루엔자 분리주에 대해 개선된 활성을 갖는다. 전형적인 매크로라이드 항생제는 내성 MRSA에 대한 활성이 없다. 그러나 몇몇 특정 측쇄가 매크로라이드 항생제에 약한 H. 인플루엔자 분리주에 대한 활성을 개선하는 동안 제공되는 본 발명의 바이아릴 측쇄의 독특한 특성은 구조적 내성 분리주를 함유하는 이 높은 내성 MRSA에 대한 활성을 개선하였다. 더욱이 제공된 실시예 4와 유사한 화합물은 생체내 야리적 데이터 예컨대 동물 감염 모델 및 약동력학적 특성 특히 개에서의 고 AUC(곡선하의 영역)를 개선하였다.

아래의 표 9 및 10은 본 발명의 미생물학적 데이터를 보여주며 표 11은 참고를 위한 미국특허 제6,878,691호의 관련 화합물에 대한 미생물학적 데이터를 보여준다.

단순함을 위해 여기에서는 MRSA 또는 H. 인플루엔자 분리주에 대한 선택된 데이터만을 강조하였다.

[0779]

표 9

화합물	Ar	Y	A'	H. 인플루엔자	
				33929	49247
2		H	O	2	1
4		H	NC(O)Me	4	4
12		F	NC(O)Me	4.00	2.00
13		H	NC(O)Me	4.00	2.00
14		H	O	4.00	2.00
15		H	O	4.00	2.00
16		H	O	2.00	2.00
17		H	O	2.00	1.00
18		H	NC(O)Me	4.00	2.00
19		H	NC(O)Me	4.00	2.00
20		H	O	4.00	2.00
21		H	O	2.00	4.00

[0780]

화합물	Ar	Y	A'	H. 인플루엔자
22		H	NC(O)Me	33929 2.00 2.00
23		F	NH	4.00 2.00
24		F	O	4.00 4.00
25		F	NC(O)Me	4.00 4.00
26		F	O	4.00 4.00
27		F	O	2.00 2.00
28		F	NC(O)Me	2.00 2.00
29		F	NC(O)Me	4.00 2.00
30		F	NC(O)Me	4.00 2.00
31		F	NC(O)Me	4 2
32		H	O	2 2
33		F	O	4 2

[0781]

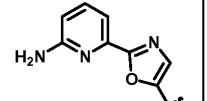
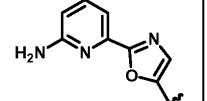
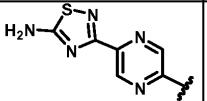
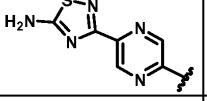
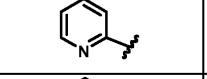
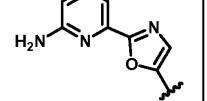
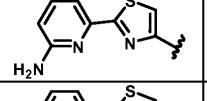
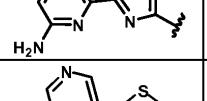
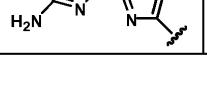
화합물	Ar	Y	A'	H. 인플루엔자	
34		H	O	2	2
35		H	O	2	2
36		H	O	2	2
37		H	NC(O)Me	4	2
38		F	O	2	4

[0782]

화합물	Ar	Y	A'	H. 인플루엔자	
				33929	49247
39		H	O	1	1
40		H	NC(O)Me	2	2
41		H	O	2	1
42		H	O	2	1
43		F	O	2	2
44		H	O	2	1
45		H	O	2	1
46		H	O	2	2
47		H	NC(O)Me	2	-
48		H	NC(O)Me	2	-
49		F	O	2	2
50		H	O	2	2
51		H	O	2	2

화합물	Ar	Y	A'	H. 인플루엔자
				33929 49247
52		F	O	1 2
53		H	O	1 1
54		H	O	1 1
55		H	O	2 1
56		F	O	2 2
57		F	NC(O)Et	4 2
58		H	O	2 2
59		F	NC(O)Me	2 2
60		H	O	2 2
61		H	O	2 2
62		H	O	2 2
63		H	O	2 1
64		F	O	2 1

[0784]

화합물	Ar	Y	A'	<i>H.</i> 인플루엔자	
				33929	49247
65		F	NC(O)Et	4	1
66		H	O	2	0.5
67		F	NC(O)Et	4	2
68		H	O	2	2
69		F	NC(O)Et	2	2
70		H	NC(O)Me	2	2
71		H	O	2	N/A
72		F	O	1	0.5
73		H	O	2	N/A

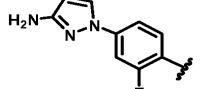
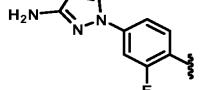
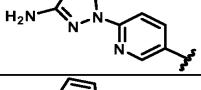
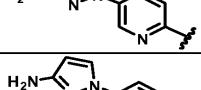
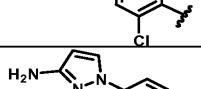
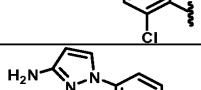
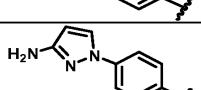
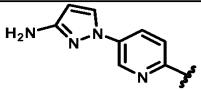
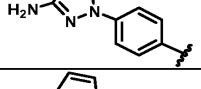
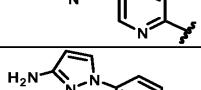
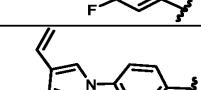
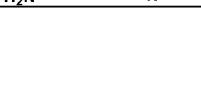
[0785]

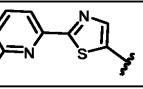
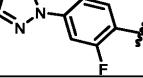
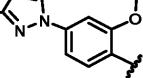
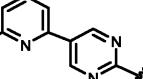
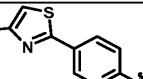
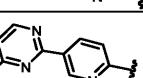
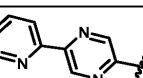
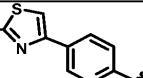
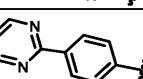
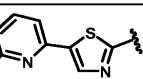
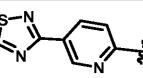
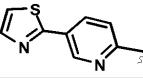
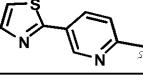
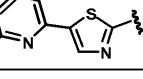
[0786]

표 10

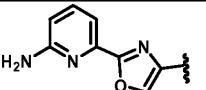
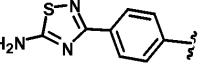
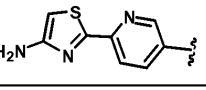
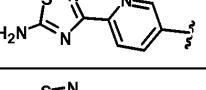
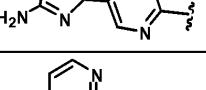
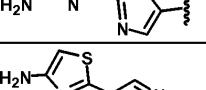
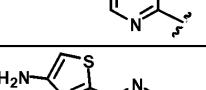
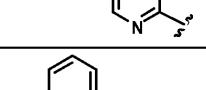
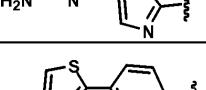
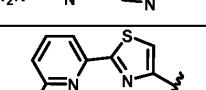
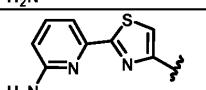
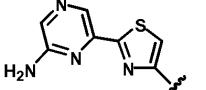
화합물	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
1		F	NC(O)Et	2	1
3		F	NC(O)Et	2	1
11		F	NC(O)Et	4	2
74		F	NC(O)Me	8	8
75		F	NC(O)Et	4	4
76		F	NC(O)-프로필	4	4
77		F	NC(O)-사이클로프로필	8	8
78		F	NC(O)Me	8	8
79		F	NC(O)Et	4	2
80		F	NC(O)-이소프로필	4	4
81		F	NC(O)Me	4	4
82		F	NC(O)Me	8	4
83		H	NC(O)Et	4	2

[0787]

화합물	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
84		H	NC(O)Me	8	8
85		F	NC(O)Me	8	4
86		F	NC(O)-이소프로필	4	4
87		F	NC(O)-이소프로필	4	2
88		H	NC(O)Me	8	8
89		F	NC(O)Me	4	4
90		H	NC(O)-이소프로필	8	8
91		F	NC(O)-이소프로필	4	4
92		F	NC(O)Et	4	2
93		F	NC(O)-사이클로프로필	8	8
94		F	NC(O)-사이클로프로필	8	8
95		F	NC(O)Me	8	8
96		F	NC(O)Me	8	8

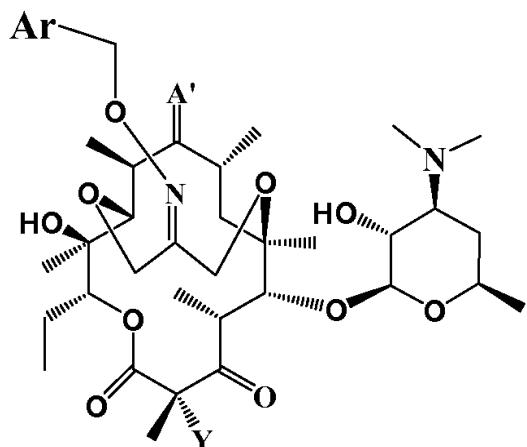
화합물	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
97		F	NC(O)Me	8	8
98		H	NC(O)-이소프로필	8	8
99		F	NC(O)Me	8	8
100		F	NC(O)-이소프로필	8	8
101		F	NC(O)Me	4	2
102		F	NC(O)Me	8	8
103		F	NC(O)Me	8	8
104		F	NC(O)Me	8	8
105		F	NC(O)Me	8	8
106		F	NC(O)Me	8	4
107		F	NC(O)Me	16	8
108		H	NC(O)Me	8	8
109		F	NC(O)-이소프로필	2	2
110		F	NC(O)Et	2	2

화합물	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
111		F	NC(O)-이소프로필	2	2
112		F	NC(O)-사이클로프로필	8	4
113		F	NC(O)Et	8	4
114		F	NC(O)-이소프로필	8	4
115		F	NC(O)Et	4	4
116		F	NC(O)-이소프로필	4	4
117		F	NC(O)Et	4	2
118		F	NC(O)-이소프로필	8	4
119		H	NC(O)Et	8	4
120		F	NC(O)Et	4	4
121		H	NC(O)Et	8	8
122		F	NC(O)Et	4.00	4.00
123		F	NC(O)Et	4	4
124		F	NC(O)OMe	8.00	4.00
125		F	NC(O)Et	8	4

화합물	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
126		F	NC(O)Me	8	4
127		F	NC(O)Et	4.00	2.00
128		F	NC(O)Et	8.00	4.00
129		F	NC(O)Et	8.00	4.00
130		F	NC(O)-이소프로필	4.00	2.00
131		F	NC(O)Et	8.00	4.00
132		F	NC(O)Et	4.00	2.00
133		F	NC(O)Et	4.00	2.00
134		F	NC(O)Et	8.00	4.00
135		F	NC(O)Et-d5	2.00	2.00
136		F	NC(O)Me	2.00	2.00
137		F	NC(O)-이소프로필	2.00	1.00
138		F	NC(O)Et	4.00	4.00

[0792]

표 11은 참고를 위한 미국특허 제6,878,691호의 관련 화합물에 대한 미생물학적 데이터를 보여준다.



[0793]

[0794]

표 11

				MRSA	<i>H.</i> 인플루엔자	
US 6878691 내의 실시예 번호	Ar	Y	A'	33591	33929	49247
115		H	NC(O)Me	>64	16	16
66		H	NC(O)Me	>64	16	16
69		H	NC(O)Me	>64	16	16
91		H	NC(O)Me	>64	16	8
72		H	NC(O)Me	>64	8	8
140		F	NC(O)Me	16	8	8
141		F	NC(O)Me	32	8	8
173		F	NC(O)Me	4	4	4
205		H	NC(O)Me	>64	4	8
193		H	NC(O)Me	64	8	8
195		H	NC(O)Me	>64	32	32
212		H	NC(O)Me	64	4	8
214		F	NC(O)Me	64	4	8
219		F	NC(O)Me	32	4	4

[0795]

				MRSA	<i>H.</i> 인플루엔자	
US 6878691 내의 실시예 번호	Ar	Y	A'	33591	33929	49247
106		H	NC(O)Me	>64	8	8
227		H	NC(O)Me	32	4	4
234		H	NC(O)Me	>64	4	4
259		H	NC(O)Me	>64	8	8

[0796]

[0797] 미국특허 제6,878,691호의 화합물에 대한 MRSA 7662 데이터는 유효하지 않다.

[0798] 화합물 1(실시예 1)은 MRSA에 대해 극단적으로 강력한 MIC를 가질 뿐 아니라 감염의 다양한 동물 모델에서 매우 효율적이며 감염된 마우스의 피부조직에서 감염부위에 고농도로 축적된다.

[0799] 화합물 1의 전신 마우스 보호 모델에서 생체내 효능

화합물	세균	경로	<b>MIC (mg/ml)</b>	<b>ED<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
1	<i>S. 아우레우스</i> Smith	<i>po</i>	0.13	13.3
1	<i>S. 아우레우스</i> Smith	<i>iv</i>	0.13	4.8
1	<i>S. 아우레우스</i> 7662	<i>iv</i>	1	3.6

[0800]

[0801] 화합물 1의 마우스 피부 및 연조직에서 생체내 효능

화합물	세균	경로	<b>MIC (mg/ml)</b>	<b>ED50 (mg/kg)</b>
1	<i>MRSA</i> 7662	<i>po</i>	1	<b>29</b>
1	<i>MRSA</i> 7662	<i>iv</i>	1	<b>12</b>

[0802]

[0803] 감염 부위에서 화합물 1의 고 조직 축적

<b>50 mg/kg</b>	<b>po</b>	<b>플라즈마</b>	<b>감염되지 않은 피부</b>	<b>감염된 피부 농양</b>
Cmax	mg/ml	5.12	3.80	9.03
Tmax	hr	0.5	3.0	3.0
AUC 0-24h	mg-h/ml	24.4	54.6	257
AUC 0-∞	mg-h/ml	24.5	66.6	617
T1/2	hr	5.2	17.9	52.4
조직/플라즈마	AUC 0-∞ 비율		<b>2.72</b>	<b>25.2</b>

[0804]

[0805] 화합물 4(실시예 4)는, *S. 아우레우스*, *S. 뉴모니아* 및 암피실린-내성 *H. 인플루엔자*에 대해 효력을 갖는 항균 활성을 보여줄 뿐 아니라 동물 감염 모델에서 생체내에서 매우 효율적이다. 더욱이, 화합물 4는 동물 약동력학적 특성에서 현저한 개선을 보여주며, 특히 개에서 낮은 청소율, 우수한 경구 흡수율(생체이용률) 및 AUC(곡선 하의 영역)를 갖는다.

[0806]

마우스 및 랫트에서 화합물 4의 감염의 동물 모델

모델				MPT에 대한 ED <sub>50</sub> (mg/kg) 및 RLI에 대한 2Log Red			
				화합물 4		텔리스레오마이신(Tel)	
				MIC	ED <sub>50</sub>	MIC	ED <sub>50</sub>
<b>S. 아우레우스</b>		Smith	MPT	0.25	<b>9</b>	0.13	<b>11</b>
<b>S. 뉴모니애</b>		7701	MPT	<=0.06	<b>9</b>	0.25	<b>10</b>
<b>H. 인플루엔자</b>		1435	RLI	4	<b>33</b>	2	<b>49</b>
<b>H. 인플루엔자</b>		S1280	RLI	8	<b>46</b>	2	<b>56</b>
<b>H. 인플루엔자</b>		3643	RLI	16	<b>64</b>	4	<b>78</b>

[0807]

MPT = 마우스 보호 테스트 모델; RLI = 랫트 폐 감염 모델

[0809]

다른 종에서 화합물 4의 경구 약동력학

종	투여량 (mg/kg)	Vd (L/kg)	CL <sub>F</sub> (L/hr.kg)	T <sub>1/2</sub> (hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu$ g.hr/mL)	F (%)
마우스	15	6.8	1.6	<b>2.4</b>	2.43	0.5	<b>9.8</b>	100
랫트	10	1.97	0.64	<b>2.1</b>	2.54	1.7	<b>13.89</b>	87
개	5	1.0	0.10	<b>7.3</b>	2.47	1.3	<b>32.6</b>	71
개	10	1.54	0.10	<b>15.8</b>	5.04	6.0	<b>84.4</b>	100

[0810]

랫트 플라즈마 및 폐 조직에서 화합물 4의 경구 약동력학

투여량 mg/kg	투여 경로	조직	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	Cmax 폐/플라즈마	AUC 폐/플라즈마
10	PO	플라즈마	2.54 $\pm$ 0.08	1.67 $\pm$ 1.15	2.06 $\pm$ 0.45	13.89 $\pm$ 2.81		
10	PO	폐	19.00 $\pm$ 0.08	2.33 $\pm$ 1.15	2.51 $\pm$ 0.10	110.34 $\pm$ 12.94	7.5 $\pm$ 1.0	8.0 $\pm$ 0.9

[0812]

따라서, 화합물(1) 및 화합물(4)는 우수한 생체내 효능, 우수한 약동력학 및 고 폐 조직 분산을 갖는 MRSA 감염 예컨대 피부 및 연조직 감염 및/또는 호흡기 병원체에 대한 내성의 넓은 스펙트럼을 갖는 치료에 대한 신규의 항균제가 될 가능성이 있는 높은 효력을 갖는 매크로라이드이다.

[0813]

비록 본 발명이 다양한 바람직한 구체예에 관해 기재되었지만, 이로 제한되는 것으로 의도되는 것은 아니며, 당업자는 본 발명의 기술 사상 및 첨부된 청구의 범위내에서 다양한 개조와 변경이 이루어질 수 있음을 명백히 파악할 수 있을 것이다.