



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0100945
(43) 공개일자 2015년09월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/87 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)
C07D 307/88 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류(Coo. Cl.)
C07D 307/87 (2013.01)
A61K 31/69 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7021997(분할)
(22) 출원일자(국제) 2008년06월19일
심사청구일자 2015년08월13일
- (62) 원출원 특허 10-2010-7001062
원출원일자(국제) 2008년06월19일
심사청구일자 2013년05월20일
- (85) 번역문제출일자 2015년08월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/067550
(87) 국제공개번호 WO 2008/157726
국제공개일자 2008년12월24일
- (30) 우선권주장
60/945,294 2007년06월20일 미국(US)
61/041,178 2008년03월31일 미국(US)

- (71) 출원인
아나코르 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94303 팔로 알토 이스트 메도우
서클 1020
- (72) 발명자
베이커, 스티븐, 제이.
미국 캘리포니아 94040 마운틴 뷰 비겐 애비뉴
1568
에르난데스, 빈센트, 에스.
미국 캘리포니아 95076 왓슨빌 길크리스트 레인
287
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
송봉식, 정삼영

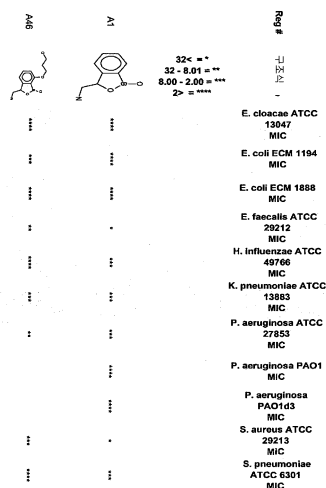
전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 발명의 명칭 봉소를 함유하는 소분자

(57) 요약

본 발명은 특히 박테리아 감염을 치료하는데 유용한 신규 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물뿐만 아니라 이들 화합물과 적어도 하나의 추가의 치료적으로 유효한 약제의 조합을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)

C07D 307/88 (2013.01)

C07F 5/02 (2013.01)

(72) 발명자

샤르마, 라시미

캐나다 티6티 0에이7 알버타 에드몬톤 23알디 스트리트 3304

니먼, 제임스, 에이.

캐나다 티8에이치 2피8 알버타 셔우드 파크 썬머코트 클로즈 61

아카마, 츠토마

미국 캘리포니아 94087 씨니베일 애저 스트리트 832

장, 용-강

미국 캘리포니아 95130 새너제이 웨스트몬트 애비뉴 5151

플레트너, 제이콥, 제이.

미국 캘리포니아 94705 버클리 아미토 애비뉴 1016

엘리, 마이클, 리차드, 케빈

미국 캘리포니아 95051 산타 클라라 킬릭 드라이브 3751

싱, 라제시워

캐나다 티6알 2와이1 알버타 에드몬톤 로웬 코트 1435

시아, 이

미국 캘리포니아 94306 팔로알토 엘 카르멜로 애비뉴 338

조우, 후첸

중국 상하이 110-202 구다이 로드 1199

모하마드, 라힘

캐나다 티6알 0에이2 알버타 에드몬톤 트렐 루프 3174

케라만, 엘 메흐디

캐나다 티6에이치 4제이6 알버타 에드몬톤 브룩사이드 테라스 240

루, 샤오송

캐나다 티3알 0제이9 알버타 에드몬톤 스트롬 레인 6963

하, 민

캐나다 티6알 2피5 알버타 에드몬톤 포베스 웨이 1633

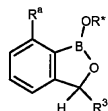
필립스, 제임스, 쥘.

미국 오하이오 44140 베이 빌리지 브래들리 로드 552

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식에 따르는 구조를 가지는 화합물:



(상기식에서

R^* 은 H 및 음전하로부터 선택되는 멤버이고;

R^3 은 H, 시아노, 치환된 니트로알킬 및 치환 또는 비치환된 아미노알킬로부터 선택되는 멤버이고;

R^a 는 H 및 $-YR^5$ 로부터 선택되는 멤버이고

상기식에서

Y는 O 및 S로부터 선택되는 멤버이고;

R^5 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로알킬로부터 선택되는 멤버이고,

단, R^a 및 R^3 은 둘 다 H일 수 없고;

단, R^a 및 R^* 은 그것들이 부착되는 원자와 함께 선택적으로 조합되어 6- 내지 10-원 치환 또는 비치환된 헤테로 시클로알킬 환을 형성하고;

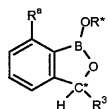
단, R^3 이 H일 때, R^a 는 비치환된 벤질옥시, $-OCH_2COOH$, 메톡시, 또는 에톡시로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지 지 않고,

단, R^a 가 H일 때, R^3 은 시아노가 아니다)

또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 하기 화학식에 따르는 구조를 가지고



상기식에서, C^* 은 탄소 원자이고, 단, R^3 이 H가 아닐 때, C^* 은 (R) 및 (S)로부터 선택되는 멤버인 배치를 가지는 입체 중심인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R^3 은 $-(CR^{20}R^{21})_nNR^{22}R^{23}$ 이며

n은 1 내지 10으로부터 선택되는 정수이고;

각각의 R^{20} 및 각각의 R^{21} 은 H, R^{26} , OR^{26} , $NR^{26}R^{27}$, SR^{26} , $-S(O)R^{26}$, $-S(O)_2R^{26}$, $-S(O)_2NR^{26}R^{27}$, $-C(O)R^{27}$, $-C(O)OR^{27}$,

$-C(O)NR^{26}R^{27}$ 로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고, R^{22} 및 R^{23} 은 H, $-S(O)R^{28}$, $-S(O)_2R^{28}$, $-S(O)_2NR^{28}R^{29}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NR^{28}R^{29}$, 니트로, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고,

각각의 R^{26} , 각각의 R^{27} , 각각의 R^{28} 및 각각의 R^{29} 는 H, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, n은 1 또는 5로부터 선택되는 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, n은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 3 항에 있어서, R^{20} 은 치환 또는 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, R^{20} 은 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, R^{20} 은 C_1-C_4 비치환된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, R^{20} 은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제 3 항에 있어서, R^{21} 은 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 3 항에 있어서, R^{23} 은 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, R^3 은 시아노인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제 3 항에 있어서, R^{22} 는 $-C(O)R^{28}$ 및 $-C(O)OR^{28}$ 로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제 3 항에 있어서, R^{28} 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬 및 치환 또는 비치환된 아릴로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

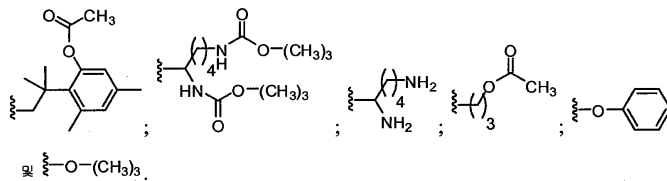
제 3 항에 있어서, R^{28} 은 $-(CR^{30}R^{31})_mR^{32}$ 로부터 선택되는 멤버이며, R^{32} 는 치환 또는 비치환된 아릴, $-NR^{33}R^{34}$ 및 OR^{33} 으로부터 선택되는 멤버이고,

m 은 0 내지 10으로부터 선택되는 정수이고;

각각의 R^{33} 및 각각의 R^{34} 는 H, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제 3 항에 있어서, R^{28} 은

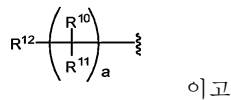


로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는

화합물.

청구항 17

제 1 항에 있어서, R^5 는



이고

상기식에서,

a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이고;

각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, OH 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버이고;

R^{12} 는 H, R^7 , 할로젠, 시아노, 아미디노, OR^7 , NR^7R^8 , SR^7 , $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$ 로부터 선택되는 멤버이고,

각각의 R^7 및 각각의 R^8 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, a 는 1 내지 5로부터 선택되는 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제 17 항에 있어서, a 는 2 내지 4로부터 선택되는 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제 17 항에 있어서, 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, OH 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H, 히드록시알킬 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제 17 항에 있어서, 적어도 하나의 R^{10} 또는 R^{11} 은 히드록시알킬 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제 17 항에 있어서, 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제 17 항에 있어서, R^{12} 는 H, 시아노, 아미디노, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, OR^7 , NR^7R^8 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$ 로부터 선택되는 멤버이고,

각각의 R^7 및 각각의 R^8 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 각각의 R^7 및 각각의 R^8 은 H, $-C(O)R^9$, $-C(O)NHR^9$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고,

R^9 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

제 24 항에 있어서, R^7 및 R^8 로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 $-C(O)R^9$ 및 $-C(O)NHR^9$ 로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고,

R^9 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

제 17 항에 있어서, R^{12} 는 OH, NH_2 , 메틸, 에틸, $-NHS(O)_2CH_3$, 시아노, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(메톡시)페닐, 벤질, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 및 $-C(NH_2)(NH)$ 로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28

제 17 항에 있어서, R^{12} 가 OR^7 을 포함할 때, 상기 R^7 은 히드록시-보호기를 포함하고;

R^{12} 가 NR^7R^8 을 포함할 때, 상기 R^7 또는 R^8 중 적어도 하나는 아미노-보호기를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29

제 17 항에 있어서, R^3 은 H, $-CH_2NH_2$ 및 $-CH_2NO_2$ 로부터 선택되는 멤버이고;

R^{12} 는 OH, NH_2 , 메틸, 에틸, $-NHS(O)_2CH_3$, 시아노, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(메톡시)페닐, 벤질, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 및 $-C(NH_2)(NH)$ 로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30

제 1 항에 있어서, R^3 은 H 및 $-CH_2NH_2$ 로부터 선택되는 멤버이고;

R^a 는 H, $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-OCH_2Ph$ (4-메톡시), $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$, $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3C(NH_2)(NH)$, $-C(O)OCH_3$, $-OCH_2C(O)OH$ 및 $-OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$ 로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31

제 30 항에 있어서, R^3 이 H일 때, R^a 는 $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-OCH_2Ph$ (4-메톡시), $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$, $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$ 및 $-OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$ 로부터 선택되는 멤버이고;

R^3 이 $-CH_2NH_2$ 일 때, R^a 는 H, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NH_2$ 로부터 선택되는 멤버이고;

R^3 이 $-CH_2NO_2$ 일 때, R^a 는 $-O(CH_2)_3CN$ 및 $-OCH_2CH_3$ 으로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32

제 30 항에 있어서, R^3 이 H일 때, R^a 는 $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$ 로부터 선택되는 멤버이고,

R^3 이 $-CH_2NH_2$ 일 때, R^a 는 H, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-OCH_3$ 로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

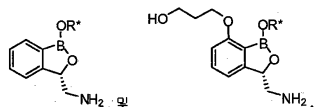
청구항 33

제 30 항에 있어서, R^3 이 H일 때, R^a 는 $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$ 으로부터 선택되는 멤버이고;

R^3 이 $-CH_2NH_2$ 일 때, R^a 는 H, $-O(CH_2)_3OH$, 및 $-OCH_2CH_3$ 로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

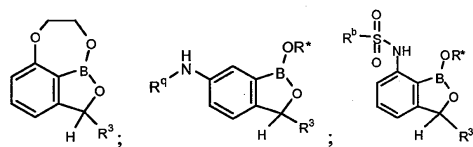
청구항 34

제 1 항에 있어서,



로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35



로부터 선택되는 멤버인 화학식에 따르는 구조를 가지는 화합

물:

(R*은 H 및 음전하로부터 선택되는 멤버이고;

R^q는 H 및 -SO₂-R^b로부터 선택되는 멤버이고;

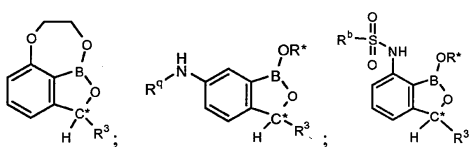
R^b는 비치환된 페닐 및 비치환된 피리디닐로부터 선택되는 멤버이고;

R³은 H, 시아노, 치환 또는 비치환된 니트로알킬 및 치환 또는 비치환된 아미노알킬로부터 선택되는 멤버이다);

또는 그것의 염.

청구항 36

제 35 항에 있어서,



로부터 선택되는 멤버인 화학식에 따르는 구조를 가지고

상기식에서 C*은 탄소 원자이고,

단, R³이 H가 아닐 때, C*은 (R) 및 (S)로부터 선택되는 멤버인 배치를 가지는 입체 중심인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 37

제 1 항에 있어서, R³은 H 또는 -CH₂NH₂로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 38

제 1 항에 있어서, R*은 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 39

제 2 항에 있어서, R³은 H가 아니고, C* 입체중심은 (S) 배치에 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 40

제 39 항에 있어서, R³은 -CH₂NH₂인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 41

제 1 항에 있어서, R^5 의 각각의 상기 치환 또는 비치환된 알킬의 알킬 또는 R^5 의 각각의 상기 치환 또는 비치환된 헤테로알킬의 헤테로알킬은 선형 알킬 또는 분지된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 42

a) 제 2 항의 화합물의 제 1 입체이성질체 (R^3 은 H가 아니다);

b) 제 1 입체이성질체의 적어도 하나의 추가 입체이성질체를 포함하며, 제 1 입체이성질체는 상기 적어도 하나의 추가 입체이성질체에 대하여 적어도 80%의 거울상체 과잉률로 존재하는 조성물.

청구항 43

제 42 항에 있어서, 상기 거울상체의 과잉률은 적어도 92%인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 44

제 42 항에 있어서, 제 1 입체이성질체의 C^* 입체중심은 (S) 배치에 있는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 45

제 44 항에 있어서, R^3 은 $-CH_2NH_2$ 인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 46

제 2 항의 화합물(R^3 은 H가 아니고, C^* 입체중심은 (S) 배치에 있다)을 포함하며, 실질적으로 화합물의 (R)-거울상체가 없는 조성물.

청구항 47

제 40 항의 화합물을 포함하며, 실질적으로 화합물의 (R)-거울상체가 없는 조성물.

청구항 48

제 1 항의 화합물(염은 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다)을 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 약제와 함께 포함하는 조합.

청구항 49

- a) 제 1 항의 화합물 또는 그것의 염 (상기 염은 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다); 및
- b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조제물.

청구항 50

제 49 항에 있어서, 약학 조제물은 단위 투약 형태인 것을 특징으로 하는 약학 조제물.

청구항 51

제 1 항 또는 제 35 항의 화합물과 효소를 접촉하여, 이에 의해 효소를 억제하는 단계를 포함하는, 효소를 억제하는 방법.

청구항 52

제 51 항에 있어서, 효소는 에디팅 도메인을 포함하는 t-RNA 합성효소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53

제 52 항에 있어서, 효소는 류실 t-RNA 합성효소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 54

제 1 항 또는 제 35 항의 화합물의 유효한 양과 미생물을 접촉하여, 이에 의해 미생물을 죽이고 및/또는 미생물의 성장을 예방하는 단계를 포함하는 미생물을 죽이고 및/또는 미생물의 성장을 예방하는 방법.

청구항 55

제 54 항에 있어서, 미생물은 박테리아인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 56

치료적으로 유효한 양의 제 1 항 또는 제 35 항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 동물에 투여하고, 이에 의해 질병을 치료 및/또는 예방하는 단계를 포함하는 동물에서 질병을 치료 및/또는 예방하는 방법.

청구항 57

제 56 항에 있어서, 질병은 폐렴인 것을 특징으로 하는 방법.

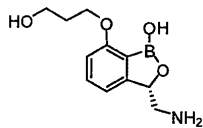
청구항 58

제 56 항에 있어서, 동물은 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59

제 1 항 또는 제 35 항에 있어서, 염은 약학적으로 허용가능한 염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 60



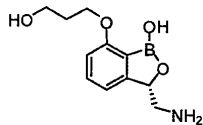
인 화합물, 또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물.

청구항 61

제 60 항에 있어서, 염은 약학적으로 허용가능한 염인 것을 특징으로 하는 화합물.

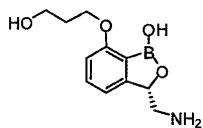
청구항 62

제 60 항에 있어서,



인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 63



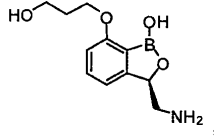
a)

인 제 1 입체이성질체, 또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물;

b) 제 1 입체이성질체의 적어도 하나의 추가 입체이성질체를 포함하며, 제 1 입체이성질체는 상기 적어도 하나

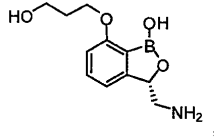
의 추가 입체이성질체에 대하여 적어도 80%의 거울상체 과잉물로 존재하고,

제 1 입체이성질체의 적어도 하나의 추가 입체이성질체는



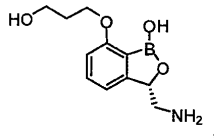
또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물인 조성물.

청구항 64



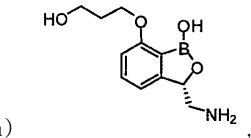
또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물을 포함하며, 실질적으로 화합물의 (R)-거울상체가 없는 조성물.

청구항 65



또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화합물을 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 약제와 함께 포함하는 조합.

청구항 66



a)

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화합물, 및

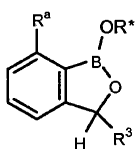
b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조제물.

청구항 67

제 66 항에 있어서, 약학 조제물은 단위 투약 형태인 것을 특징으로 하는 약학 조제물.

청구항 68

하기 화학식에 따르는 구조를 가지는 화합물:



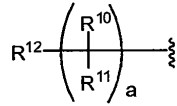
(상기식에서

R^3 은 H, $-CH_2NH_2$ 또는 $-CH_2NO_2$ 로부터 선택되고;

R^a 는 YR^5 이고;

Y 는 O 또는 S이고;

R^5 는



이고

상기식에서,

a 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10으로부터 선택되는 정수이고;

각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, OH 또는 NH_2 로부터 선택되고;

R^{12} 는 OH, NH_2 , 메틸, 에틸, $-NHS(O)_2CH_3$, 시아노, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(메톡시)페닐, 벤질, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 또는 $-C(NH_2)(NH)$ 로부터 선택되고;

R^* 은 H 또는 음전하로부터 선택되고;

단, R^a 및 R^* 은 그것들이 부착되는 원자와 함께 선택적으로 조합되어 6- 내지 10-원 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 환을 형성하고;

단, R^3 이 H일 때, R^a 는 비치환된 벤질옥시, $-OCH_2COOH$, 메톡시 또는 에톡시로부터 선택되는 구조를 가지지 않는다)

또는 그것의 염, 용매화합물 또는 수화물.

청구항 69

제 68 항에 있어서, R^a 는 $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-OCH_2Ph$ (4-메톡시), $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$, $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3C(NH_2)(NH)$, $-C(O)OCH_3$, $-OCH_2C(O)OH$ 또는 $-OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$ 로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 70

제 68 항에 있어서, R^3 은 $-CH_2NO_2$ 이고, R^a 는 $-O(CH_2)_3CN$ 및 $-OCH_2CH_3$ 로부터 선택되는 멤버인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 71

- a) 제 68 항 또는 제 69 항에 따르는 화합물; 및
- b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조제물.

청구항 72

제 1 항에 있어서, R^3 의 상기 치환된 니트로알킬의 알킬 또는 R^3 의 상기 치환 또는 비치환된 아미노알킬의 알킬은 선형 알킬 또는 분지된 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

명세서

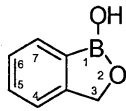
기술분야

[0001] 이 출원은 모든 목적을 위해 전체가 참고로써 포함되는 2007년 6월 20일 출원된 미국의 가특허 출원 번호 60/945,294, 및 2008년 3월 31일 출원된 미국의 가특허 출원 번호 61/041,178의 우선권을 주장한다.

배경기술

[0002] 항생제 및 항균제에 내성이 있는 박테리아 및 다른 미생물의 세계적 증가는 일반적으로 큰 위협을 지닌다. 지난 60년 동안 생물권에 항균제의 대량 배포는 항균제-내성 병원체의 출현과 퍼짐에 대하여 강력한 선택적 압박을 시작하였다. 따라서, 특히 다약물-내성을 가지는 미생물과 싸우는데 유용한, 항생제와 같은 새로운 광범위 항균제를 찾을 필요가 있다.

[0003] 항균제로서 유용한 옥사보롤과 같은 붕소-함유 분자는 미국 특허 공개번호 US20060234981 및 US20070155699에서와 같이 이전에 기술되었다. 일반적으로, 옥사보롤은 하기의 구조와 치환기 넘버링 시스템을 가진다:



[0004]

[0005] 3-, 6-, 또는 7-위치에서 일치환 또는 3-/6- 또는 3-/7- 위치에서 이치환된 옥사보롤의 일정한 부류가 놀랍게도 유효한 항균제임이 발견되었다. 이것, 및 이들 옥사보롤의 다른 사용을 본원에 기술한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 특히 박테리아 감염을 치료하는데 유용한 신규 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물뿐만 아니라 이들 화합물과 적어도 하나의 추가의 치료적으로 유효한 약제의 조합을 제공한다.

과제의 해결 수단

I. 정의 및 약어

[0008] 본원에 사용되는 약어는 일반적으로 화학 및 생물 분야에서 그것들의 통상적인 의미를 가진다.

[0009] 하기 약어가 사용된다: aq.-수성; HATU-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 엑사플루오로포스페이트; EDCI-N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산염; m-CPBA-3-클로로퍼옥시벤조산; equiv-당량; DIAD-디이소프로필 아조디카르복실레이트; DMF-N,N-디메틸포름아미드; DMSO-디메틸설폭시드; AcOH-아세트산; NaCNBH₃-나트륨 시아노보로하이드라이드; Rt-실온; THF-테트라히드로푸란; Boc₂O-디-tert-부틸 디카르보네이트; MeOH-메탄올; EtOH-에탄올; TFA-트리플루오로아세트산; DIPEA-N,N-디이소프로필에틸아민; ProH-1-프로판올; i-ProH-2-프로판올; mp-용점; NMM-N-메틸모르폴린; B₂pin₂-비스(피나콜라토)디보론; O/N-밤새; BzOOH-벤조일 퍼옥시드; THP-테트라히드로피란일; Ac-아세틸; PTSA-para-톨루엔 술폰산; Pyr.-피리딘; Cbz-벤질 옥시카르보닐; MPM-p-메톡시벤질; DHP-디히드로피란; CSA-캠퍼 술폰산; CTAB-세틸트리메틸 암모늄 브로마이드; sat.-포화; Cy-시클로헥실.

[0010] 본원에 사용된 바와 같은 "본 발명의 화합물"은 본원에서 논의되는 화합물, 이들 화합물의 염(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염), 프로드러그, 용매화합물 및 수화물을 말한다.


[0011] MIC, 또는 최소 억제 농도는 미처리 대조군에 대하여 화합물이 세포 성장의 50% 이상, 바람직하게는 세포 성장의 60%, 바람직하게는 세포 성장의 70%, 바람직하게는 세포 성장의 80%, 바람직하게는 세포 성장의 90%를 멈추게 하는 지점이다.

[0012] 치환기가 왼쪽에서 오른쪽으로 기재되는 그것의 통상적인 화학식에 의해 구체화되면, 그것들은 오른쪽에서 왼쪽으로 구조를 기재하는 것으로부터 초래되는 화학적으로 동일한 치환기를 동일하게 포함하는데, 예를 들어,

-CH₂O-는 또한 -OCH₂-를 기술하는 것으로 의도된다.

[0013] 본원에 사용되는 용어 "폴리"는 적어도 2를 의미한다. 예를 들어, 다가의 금속 이온은 적어도 2의 원자가를 가지는 금속 이온이다.

[0014] "부분"은 분자의 나머지에 부착되는 분자의 라디칼을 말한다.

[0015] 기호  는, 결합으로서 이용되든 또는 결합에 대해 수직을 나타내든, 나타낸 부분이 분자의 나머지에 부착되는 지점을 나타낸다.

[0016] 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로서 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는다면, 직쇄 또는 분지쇄, 또는 고리 탄화수소 라디칼, 또는 그것의 조합을 나타내며, 이것은 완전히 포화, 일- 또는 다불포화(polyunsaturate)될 수 있고, 지정된 탄소 원자의 수(즉, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소를 의미한다)를 가지는 이- 및 다가의 라디칼을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄, 또는 그것의 조합을 의미하며, 이것은 완전히 포화, 일- 또는 다불포화될 수 있고, 이- 및 다가의 라디칼을 포함할 수 있다. 포화 탄화수소 라디칼의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 시클로헥실, (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등의 동족체 및 이성질체와 같은 기를 포함한다. 불포화 알킬기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 가지는 것이다. 불포화 알킬기의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디엔일), 2,4-펜타디엔일, 3-(1,4-펜타디엔일), 에틸닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 더 긴 동족체 및 이성질체를 포함한다.

[0017] 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로서 용어 "알킬렌"은, 제한되는 것은 아니지만, -CH₂CH₂CH₂CH₂-로써 예시되는 바와 같은 알칸으로부터 유도된 2가의 라디칼을 의미하며, 추가로 하기 "헤테로알킬렌"으로서 기술되는 기들을 포함한다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌) 기는 본 발명에서 바람직하게 되는 10개 또는 더 적은 탄소 원자를 가지는 기들과 함께 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은, 일반적으로 8개 또는 더 적은 탄소 원자를 가지는 더 짧은 사슬 알킬 또는 알킬렌 기이다.

[0018] 용어 "알콕시", "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 그것의 통상적인 의미로 사용되며, 각각 산소 원자, 아미노기, 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되는 알킬기를 말한다.

[0019] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 용어 "헤테로알킬"은, 달리 언급되지 않는다면, 언급된 탄소 원자의 수 및 적어도 하나의 헤테로원자로 구성되는 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 고리 탄화수소 라디칼, 또는 그것의 조합을 의미한다. 일부 구체예에서, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 용어 "헤테로알킬"은 언급된 탄소 원자의 수 및 적어도 하나의 헤테로원자로 구성되는 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 그것의 조합을 의미한다. 대표적인 구체예에서, 헤테로원자는 B, O, N 및 S로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있고, 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) B, O, N 및 S는 헤테로알킬기의 어떤 내부 위치 또는 알킬기가 분자의 나머지에 부착되는 위치에 위치될 수 있다. 예들은, 제한되는 것은 아니지만, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, 및 -CH=CH-N(CH₃)-CH₃를 포함한다. 2개까지의 헤테로원자는 예를 들어, -CH₂-NH-OCH₃와 같이 연속적일 수 있다. 유사하게, 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로서 용어 "헤테로알킬렌"은, 제한되는 것은 아니지만, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-로써 예시되는 바와 같은 헤테로알킬로부터 유도되는 2가의 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌 기에 대해, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 중 하나 또는 둘 다를 점유할 수 있다(예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 또한 더 나아가, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기에 대해, 연결기의 위치는 연결기의 화학식이 기재된 방향에 의해 암시된다. 예를 들어, 화학식 -C(O)₂R'-는 -C(O)₂R'-와 R⁵C(O)₂- 둘 다를 나타낸다.

[0020] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 용어 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은, 달리 언급되지 않는다면, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 고리형을 나타낸다. 추가적으로, 헤테로시클로알킬에 대해, 헤테로원자는 헤테로고리가 분자의 나머지에 부착되는 위치를 점유할 수 있다. 시클로알킬의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등을 포함한다. 헤테로시클로알킬의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티

엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 등을 포함한다.

[0021] 단독으로 또는 다른 치환기의 부분으로서 용어 "할로" 또는 "할로겐"은, 달리 언급되지 않는다면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원소를 의미한다. 추가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로(C₁-C₄)알킬"은, 제한되는 것은 아니지만, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0022] 용어 "아릴"은, 달리 언급되지 않는다면, 단일 환 또는 함께 융합되거나 또는 공유적으로 연결된 다중 환(바람직하게는 1 내지 3개의 환)일 수 있는 다불포화, 방향족, 치환기를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 아릴 기(또는 환)을 말한다. 대표적인 구체예에서, 헤테로원자는 B, N, O, 및 S로부터 선택되고, 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)은 선택적으로 4차화된다. 헤테로아릴 기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기의 비-제한적 예는, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 디옥시보톨란, 디옥사보리난 및 디옥사보레판을 포함한다. 상기 언급한 아릴 및 헤테로아릴 환 시스템의 각각에 대한 치환기는 하기 기술하는 허용가능한 치환기의 군으로부터 선택된다.

[0023] 간략하게, 다른 용어와 조합하여 사용될 때(예를 들어, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬) 용어 "아릴"은 아릴기가 다음 부분을 통해 분자의 나머지에 부착되는 라디칼을 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬"은 아릴기가 알킬기에 부착되는 라디칼을 포함하는 것을 의미한다(예를 들어, 벤질, 1-(3-니트로페닐)에틸 등). 벤질 또는 1-(3-니트로페닐)에틸과 같은 치환기는 또한 '치환된 알킬'로써 나타낼 수 있으며, 에틸 라디칼은 3-니트로페닐 부분으로 치환된다. 용어 "아릴옥시"는 아릴기가 산소 원자에 부착되는 라디칼을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "아릴옥시알킬"은 아릴기가 이후에 알킬 기에 부착되는 산소 원자에 부착되는 라디칼을 포함하는 것을 의미한다(예를 들어, 페녹시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등).

[0024] 간략하게, 다른 용어와 조합하여 사용될 때(예를 들어, 헤테로 아릴옥시, 헤테로아릴티옥시, 헤테로아릴알킬) 용어 "헤테로아릴"은 다음 부분을 통해서 분자의 나머지에 부착되는 라디칼을 포함한다. 따라서, 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴기가 알킬기에 부착되는 라디칼을 포함하는 것을 의미한다(예를 들어, 피리디메틸 등). 용어 "헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴 기가 산소 원자에 부착되는 라디칼을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "헤테로아릴옥시알킬"은 아릴 기가 이후에 알킬기에 부착되는 산소 원자에 부착되는 라디칼을 포함하는 것을 의미한다(예를 들어, 2-피리디옥시메틸 등).

[0025] 각각의 상기 용어(예를 들어, "알킬" "헤테로알킬," "아릴" 및 "헤테로아릴")는 치환 및 비치환된 형태의 표시된 라디칼을 포함하는 것을 의미한다. 각 종류의 라디칼에 바람직한 치환기는 하기에 제공된다.

[0026] 알킬 및 헤테로알킬 라디칼(알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐, 및 헤테로시클로알케닐로서 종종 언급되는 기를 포함)에 대한 치환기는 "알킬기 치환기"로서 일반적으로 언급되며, 그것들은, 제한되는 것은 아니지만, 0 내지 (2m'+1)의 범위에 있는 수에서 -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -할로겐, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R"', -NR'C(O)₂R', -NR'''-C(NR'R"R'')=NR"', -NR'''-C(NR'R'')=NR"', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR₃R", -NR'SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, 플루오로(C₁-C₄)알콕시, 및 플루오로(C₁-C₄)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 다양한 기일 수 있고, m'는 이러한 라디칼에서 탄소 원자의 총 수이다. R', R", R"', R'' 및 R'''은 각각 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 예를 들어, 1-3개의 할로겐으로 치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기, 또는 아릴 알킬기를 말한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의 R기는 하나 이상의 이들 기가 존재할 때 각각 R', R", R"', R'' 및 R'''기로서 독립적으로 선택된다. R' 및 R"가 동일한 질소 원자에 부착될 때, 그것들은 질소 원자와 함께 조합되어 5-, 6-, 또는 7-원 환을 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R"는, 제한되는 것은 아니지만, 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다. 치환기의 상기 논의로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 수소 기 이외의 기, 예로써, 할로알킬(예를 들어, -CF₃ 및 -CH₂CF₃)

및 아실(예를 들어, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ 등)에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기를 포함하는 것을 의미한다는 것을 이해할 것이다.

[0027] 알킬 라디칼에 대해 기술된 치환기와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 치환기는 일반적으로 "아릴 치환기"로서 언급된다. 치환기는 방향족 환 시스템에서 0 내지 개방 원자가(open valence)의 총 수의 범위에 있는 수에서, 예를 들어, $-R'$, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-할로젠$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR'R'''$, $-NR'C(O)_2R'$, $-NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR''''-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR''SO_2R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕시, 및 플루오로(C_1-C_4)알킬로부터 선택되고; R' , R'' , R''' , R'''' 및 R''''' 는 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의 R기는 하나 이상의 이들 기가 존재할 때 각각 R' , R'' , R''' , R'''' 및 R''''' 기로서 독립적으로 선택된다.

[0028] 아릴 또는 헤테로아릴 환의 인접한 원자 상의 2개의 치환기는 화학식 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, T 및 U는 독립적으로 $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수이다. 또 다르게는, 아릴 또는 헤테로아릴 환의 인접한 원자 상의 2개의 치환기는 화학식 $-A-(CH_2)_r-B-$ 의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, A 및 B는 독립적으로 $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 4의 정수이다. 이렇게 형성된 새로운 환의 단일 결합 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 치환될 수 있다. 또 다르게는, 아릴 또는 헤테로아릴 환의 인접한 원자에서 2개의 치환기는 화학식 $-(CRR')_s-X-(CR'R'')_d-$ 의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR'-$ 이다. 치환기 R , R' , R'' 및 R''' 는 바람직하게는 수소 또는 치환 또는 비치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0029] 본원에서 사용되는 "환"은 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 의미한다. 환은 융합된 환 부분을 포함한다. 환의 원자 수는 전형적으로 환의 멤버의 수에 의해 정의된다. 예를 들어, "5- 내지 7-원 환"은 원형 배열에 5 내지 7개의 원자가 있는 것을 의미한다. 달리 명시되지 않는다면, 환은 선택적으로 헤테로원자를 포함한다. 따라서, 용어 "5- 내지 7-원 환"은, 예를 들어, 페닐, 피리디닐 및 피페리디닐을 포함한다. 반면에, 용어 "5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 환"은 피리디닐 및 피페리디닐을 포함하지만, 페닐을 포함하지 않는다. 용어 "환은 더 나아가 하나 이상의 "환"을 포함하는 환 시스템을 포함하며, 각각의 "환"은 독립적으로 상기와 같이 정의된다.

[0030] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로원자"는 탄소(C) 및 수소(H) 이외의 원자를 포함한다. 예는 산소(O), 질소(N), 황(S), 규소(Si), 게르마늄(Ge), 알루미늄(Al) 및 붕소(B)를 포함한다.

[0031] 용어 "이탈기"는 친핵성 치환 반응과 같은 치환 반응에서 다른 작용기 또는 원자에 의해 치환될 수 있는 작용기 또는 원자를 의미한다. 예로써, 대표적인 이탈기는 트리플레이트, 클로로, 브로모 및 요오도 기; 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 노실레이트 등과 같은 술폰산 에스테르 기; 및 아세톡시, 트리플루오로아세톡시 등과 같은 아실옥시 기를 포함한다.

[0032] 용어 "아미노-보호기"는 아미노 질소에서 원치않는 반응을 방지하는데 적당한 보호기를 의미한다. 대표적인 아미노-보호기는, 제한되는 것은 아니지만, 포르밀; 아실기, 예를 들어, 아세틸, 트리클로로아세틸 또는 트리플루오로아세틸과 같은 알카노일기; tert-부톡시카르보닐 (Boc)과 같은 알콕시카르보닐기; 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 및 9-플루오레닐메톡시카르보닐 (Fmoc)과 같은 아릴메톡시카르보닐 기; 벤질 (Bn), 트리틸 (Tr), 및 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸과 같은 아릴메틸기; 트리메틸실릴 (TMS) 및 tert-부틸디메틸실릴 (TBS)과 같은 실릴기; 등을 포함한다.

[0033] 용어 "히드록시-보호기"는 히드록시기에서 원치않는 반응을 방지하는데 적당한 보호기를 의미한다. 대표적인 히드록시-보호기는, 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 및 tert-부틸과 같은 알킬기; 아실기, 예를 들어, 아세틸과 같은 알카노일기; 벤질 (Bn), p-메톡시벤질 (PMB), 9-플루오레닐메틸 (Fm), 및 디페닐메틸 (벤즈히드릴, DPM)과 같은 아릴메틸 기; 트리메틸실릴 (TMS) 및 tert-부틸디메틸실릴 (TBS)과 같은 실릴기; 등을 포함한다.

- [0034] 기호 "R"은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기를 나타내는 일반적인 약어이다.
- [0035] 용어 "로부터 유도된"은 언급한 분자에 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 75%, 70%, 65%, 또는 60% 일치하는 분자를 의미하고 또한 언급하는 그것의 명백한 언어 의미를 포함한다. 이 정의에서 언급되는 분자는 RNA 또는 DNA, 올리고뉴클레오타이드, 폴리펩티드, 또는 어떤 길이의 단백질의 사슬 및 조성물을 포함한다.
- [0036] 용어 "비동질(noncognate)"은 단어의 단수와 복수 형태를 둘 다 포함하는 것을 의미하며, 즉, 어구 "비동질 아미노산"은 하나 이상의 아미노산을 포함하는 것을 의미한다.
- [0037] 약물, 조제물, 또는 침투물의 "유효한" 양은 원하는 국소 또는 전신 효과를 제공하기에 충분한 양의 활성 약제를 의미한다. "국소적으로 유효한", "화장품에 유효한", "약학적으로 유효한" 또는 "치료적으로 유효한" 양은 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요로 되는 약물의 양을 말한다.
- [0038] "국소적으로 유효한"은, 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 사용될 때, 재료 중의 활성 성분의 경피 포장의 결과로서 적용자리에서 국소적으로 또는 전신에 원하는 약리학적 결과를 만드는 재료를 말한다.
- [0039] "화장품에 유효한"은, 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 사용될 때, 재료 중의 활성 성분의 적용 자리에서 국소적으로 원하는 미용적인 결과를 만드는 재료를 말한다.
- [0040] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 본원에서 기술되는 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라서 상대적으로 비독성인 산 또는 염기와 함께 제조되는 본 발명의 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물은 상대적으로 산성인 작용기를 함유하고, 염기 부가 염은 순수한 또는 적당한 비활성 용매 중 하나에서, 이러한 화합물의 중성 형태와 원하는 염기의 충분한 양을 접촉하는 것에 의해 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성인 작용기를 함유할 때, 산 부가 염은 순수한 또는 적당한 비활성 용매 중 하나에서, 이러한 화합물의 중성 형태와 요망되는 산의 충분한 양을 접촉하는 것에 의해 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 예는, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술폰산 등과 같은 상대적으로 비독성인 유기산으로부터 유도되는 염뿐만 아니라 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화 수소산, 또는 아인산등과 같은 무기산으로부터 유도된 것을 포함한다. 또한 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다(예를 들어, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977) 참조). 본 발명의 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염 중 하나로 변환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 둘 다 함유한다.
- [0041] 본 화합물의 중성 형태는 바람직하게는 염을 염기 또는 산과 접촉하고 통상적인 방법으로 모 화합물을 분리함으로써 재형성된다. 화합물의 모 형태는 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 어떤 물리적 특성에서의 다양한 염 형태와 다르다.
- [0042] 염 형태에 더하여, 본 발명은 프로드러그 형태의 화합물을 제공한다. 본 화합물 또는 본원에 기술된 복합체의 프로드러그는 생리적 조건하에서 화학적 변화를 용이하게 겪고 본 발명의 화합물을 제공한다. 추가적으로, 프로드러그는 생체 밖 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0043] 본 발명의 어떤 화합물은 수화 형태를 포함하는 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하고 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명의 어떤 화합물은 다양한 결정 또는 무정형으로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 생각되는 사용과 동등하며 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 의도된다.
- [0044] 본 발명의 어떤 화합물은 비대칭의 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 소유하며; 라세미화물, 부분입체 이성질체, 기하학적 이성질체 및 개개의 이성질체는 본 발명의 범주에 포함된다. 본원에서 사용되는 라세미, 앰비스칼레믹(ambiscalemic) 및 스칼레믹(scalemic) 또는 거울상적으로 순수한 화합물의 시각적 표시는 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120로부터 얻는다. 고체 및 브로큰 웨지(broken wedge)를 달리 기록되지 않는다면 입체중심의 절대배열을 표시하기 위해 사용한다. 본원에 기술되는 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 다른 기하학적

비대칭성의 중심을 함유할 때, 달리 언급되지 않는다면, 본 화합물은 E 및 Z 기하학적 이성질체를 둘 다 포함한다. 마찬가지로, 모든 호변체 형태가 포함된다.

[0045] 본 발명의 화합물은 특히 기하학적 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 범주 내인 시스- 및 트랜스-이성질체, (-)- 및 (+)-거울상체, (R)- 및 (S)-거울상체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 그것의 라세미 혼합물, 및 거울상체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 풍부한 혼합물과 같은 그것의 다른 혼합물을 포함하는 모든 이러한 혼합물을 고려한다. 추가적인 비대칭 탄소 원자는 알킬기와 같은 치환기에 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체뿐 아니라 그것의 혼합물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0046] 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-이성질체 및 d 및 l 이성질체는 키랄 중간체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있고, 또는 통상적인 기술을 사용하여 분석될 수 있다. 만약에, 예를 들어, 본 발명의 화합물의 특정 거울상체가 요망된다면, 그것은 비대칭 합성, 또는 키랄 보조제에 의한 유도체화에 의해 제조될 수 있는데, 결과된 부분입체이성질체 혼합물은 분리되고, 보조기는 분해되어 순수한 원하는 거울상체를 제공한다. 또 다르게는, 분자는 아미노기와 같은 염기성 작용기 또는 카르복실기와 같은 산성 작용기를 함유하며, 부분입체이성질체 염은 적절한 선택적으로 활성인 산 또는 염기와 함께 형성된 후, 이렇게 형성된 부분입체이성질체를 당업계에 공지된 분별결정 또는 크로마토그래피에 의해 분석하여, 이후에 순수한 거울상체를 회수할 수 있다. 게다가, 거울상체 및 부분입체이성질체의 분리는 화학적 유도체화와 선택적으로 조합하여 키랄, 정지상을 사용하는 크로마토그래피를 사용하여 빈번하게 수행된다(예를 들어, 아민의 카르바메이트의 형성).

[0047] 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 부분의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 화합물은, 예를 들어, 트리튬 (^3H), 요오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C)와 같은 방사성 동위원소로 표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성이든 아니든, 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 의도된다.

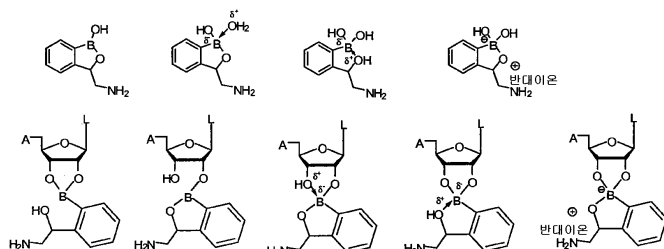
[0048] 용어 "약학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용가능한 비히클"은 본원에서 정의되는 활성 약제의 유효한 양의 적절한 전달을 제공하며, 활성 약제의 생물학적 활성의 유효성을 방해하지 않고, 숙주 또는 환자에게 충분히 비-독성인 어떤 조제물 또는 담체를 말한다. 대표적인 담체는, 물, 오일, 식물성과 미네랄 둘 다, 크림 베이스, 로션 베이스, 연고 베이스 등을 포함한다. 이들 염기는 현탁제, 증점제, 침투 향상제 등을 포함한다. 그것의 조제물은 화장품 및 국소 약제의 분야에서 공지되어 있다. 담체에 관한 추가 정보는, 본원에 참고로써 포함되는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)에서 찾을 수 있다.

[0049] "약학적으로 허용가능한 국소 담체" 및 동일한 용어는 국소 적용에 적당한 본원에서 상기 기술한 바와 같은 약학적으로 허용가능한 담체를 말한다. 활성 약제(들)을 현탁 또는 용해할 수 있고, 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 도포될 때 비독성 및 비-염증성의 특성을 가지는 불활성 액체 또는 크림 비히클은 약학적으로 허용가능한 국소 담체의 예이다. 이 용어는 구체적으로 국소 화장품에서의 사용에 대해서도 승인된 담체 물질을 포함하는 것으로 의도된다.

[0050] 용어 "약학적으로 허용가능한 첨가제"는 약물 조제물의 분야에서 공지 또는 사용되고, 활성 약제의 생물학적 활성의 유효성을 과도하게 방해하지 않으며, 숙주 또는 환자에게 충분히 비-독성인 보존제, 향산화제, 향미제, 에멀전화제, 염료 및 부형제를 말한다. 국소 조제물에 대한 첨가제는 당업계에 공지되어 있으며, 그것들이 약학적으로 허용가능하고 표피 세포 또는 그것의 기능에 해롭지 않다면, 국소 조성물에 첨가될 수 있다. 더 나아가, 그것들은 본 조성물의 안정성의 악화를 야기해서는 안 된다. 예를 들어, 불활성 충전제, 항-자극제, 점착제, 부형제, 향미제, 유백제, 향산화제, 겔화제, 안정제, 계면활성제, 연화제, 착색제, 보존제, 완충제, 다른 침투 향상제, 및 국소 또는 경피 전달 조제물의 다른 통상적인 성분이 당업계에 공지되어 있다.

[0051] 용어 "향상", "투과 향상" 또는 "침투 향상"은 약물이 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 투과하는 속도를 증가시키기 위한 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 투과성의 증가를 말한다. 이러한 향상제의 사용을 통해 달성되는 향상된 투과는, 예를 들어, 확산 세포 장치를 사용하여 동물의 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 통한 약물의 확산 속도를 측정함으로써 관찰될 수 있다. 확산 세포는 Merritt et al. *Diffusion Apparatus for Skin Penetration*, J of Controlled Release, 1 (1984) pp. 161-162에 의해 기술된다. 용어 "투과 향상제" 또는 "침투 향상제"는 단독으로 또는 조합하여, 약물에 대한 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 투과성을 증가시키도록 작용하는 약제 또는 약제의 혼합물을 의도한다.

- [0052] 용어 "부형제"는 통상적으로 원하는 사용에 유효한 약물 조성물을 조제하는데 사용되는 담체, 희석제 및/또는 비히클을 의미하는 것으로 알려져 있다.
- [0053] 용어 "국소 투여"는 약제가 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 외면을 가로질러서 내부 조직에 들어가는, 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 외면에 약학적 약제의 적용을 말한다. 국소 투여는 무결함 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽, 또는 골절상, 찰과상 또는 개방창에 조성물의 적용을 포함한다. 약학적 약제의 국소 투여는 피부 및 주위 조직에 약제의 제한된 분배를 야기하고, 또는 약제가 혈류에 의해 치료 부위로부터 제거될 때, 약제의 전신 분배를 야기할 수 있다.
- [0054] 용어 "경피 전달"은 국소 투여 또는 다른 조성물의 적용으로부터 초래되는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 장애물을 가로지르는 약제의 확산을 말한다. 각질층은 장애물로서 작용하며, 몇몇의 약제는 무결함 피부를 침투할 수 있다. 대조적으로, 표피 및 진피는 다수의 용질로 침투할 수 있고, 따라서 약물의 흡수는 표피를 드러내기 위해 각질층을 벗겨낸 또는 다르게 제거한 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 통해 더 용이하게 일어난다. 경피 전달은 주사 또는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽 또는 점막의 어떤 부분을 통한 다른 전달 및 남은 부분을 통한 흡수 또는 침투를 포함한다. 무결함 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 통한 흡수는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 적용 전 적당한 약학적으로 허용가능한 비히클 중에 활성 약제를 넣음으로써 향상될 수 있다. 수동 국소 투여는 연화제 또는 투과 향상제와 조합하여 치료 자리에 직접 활성 약제를 적용하는 것으로 구성될 수 있다. 본원에서 사용되는, 경피 전달은 외피, 즉, 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽을 통한 또는 지나치는 투과에 의한 전달을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0055] 용어 "세균 감염" 또는 "미생물에 의한 감염"은, 제한되는 것은 아니지만, 바이러스, 박테리아, 마이코박테리아, 진균 및 기생충을 포함하는 감염인자에 의한 숙주 조직의 어떤 감염을 말한다(예를 들어, 본원에 전체가 각각 참고로써 포함되는 Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98 (Wilson et al, eds., 12th ed. 1991); Williams et al, J. of Medicinal Chem. 42:1481-1485 (1999), 참조).
- [0056] 본원에서 사용되는 "생물학적 배지"는 시험관 내와 생체 내 생물학적 환경을 둘 다 말한다. 대표적인 시험관 내 "생물학적 배지"는, 제한되는 것은 아니지만, 세포 배양물, 조직 배양물, 호모제네이트, 혈장 및 혈액을 포함한다. 생체 내 적용은 일반적으로 포유동물, 바람직하게는 인간에서 수행된다.
- [0057] 본원에서 서로 바꾸어서 사용되는 "억제하는" 및 "차단하는"은 효소의 부분적 또는 전체적인 차단을 말한다. 대표적인 구체예에서, 효소는 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인(editing domain)이다.
- [0058] 본원에서 정의되는 "인간 손톱 단위"는 조판(nail plate), 조상(nail bed), 근위부 손톱주름(proximal nail fold), 조곽피(lateral nail fold) 및 그것의 조합일 수 있다.
- [0059] 붕소는 본 발명의 일부 환경하에서 산소 또는 질소와 함께 배위결합을 형성할 수 있다. 배위결합은 보통 공유결합보다 약하다. 붕소가 적어도 하나의 산소 또는 질소에 공유적으로 결합 되고, 동시에 산소 또는 질소에 배위결합 되는 상황에서, 붕소와 2개의 동일한 헤테로원자 사이의 배위결합과 공유결합은 상호 전환되거나 또는 각각 공명 혼성체의 형태로 있을 수 있다. 이 상황에서 전자 공유의 정확한 특징 및 정도를 둘러싼 잠재적인 불확실성이 있다. 공급된 구조들은 그것이 결합된 붕소와 원자 사이의 어떤 및 모든 가능한 결합 시나리오를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이들 결합의 비 제한적 예는 하기와 같다:



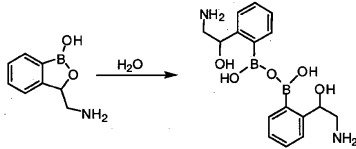
[0060]

- [0061] 탄소 및 3개의 헤테로원자(예로써, 이 섹션에 기술되는 3개의 산소)에 결합되는 붕소를 포함하는 화합물은 붕소와 하나의 산소 사이의 배위결합의 특성에 기인하여, 선택적으로 완전히 음으로 하전된 붕소 또는 부분적으로 음으로 하전된 붕소를 함유할 수 있다. 음전하 때문에, 양으로 하전된 반대이온은 이 화합물과 결합될 수 있고, 따라서 염을 형성한다. 양으로 하전된 반대이온의 예는, H^+ , H_3O^+ , 칼슘, 나트륨, 암모늄, 칼륨을 포함한다. 이

들 화합물의 염은 이들 화합물의 기술에서 함축적으로 함유된다.

[0062]

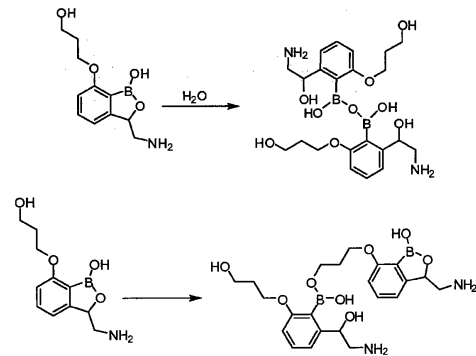
본 발명은 또한, 예를 들어, 본 발명에서 사용되는 화합물의 다이머, 트리머, 테트라머, 및 더 높은 동족체 또는 그것의 반응 유사체와 같은 종을 포함하는 폴리- 또는 다가의 종인 화합물을 포함한다. 예를 들어, (A1)의 다이머는 하기 조건하에서 형성될 수 있다:



[0063]

[0064]

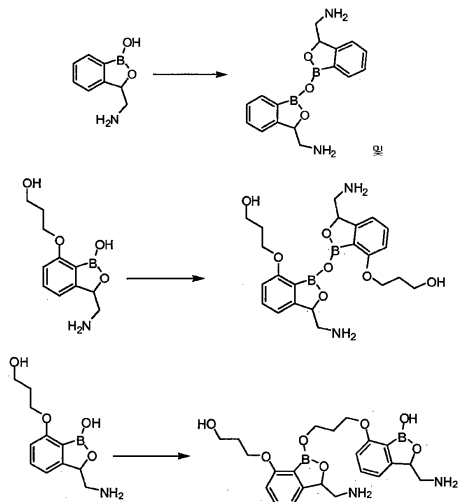
다른 예에서, (A46)의 다이머는 하기 조건하에서 형성될 수 있다:



[0065]

[0066]

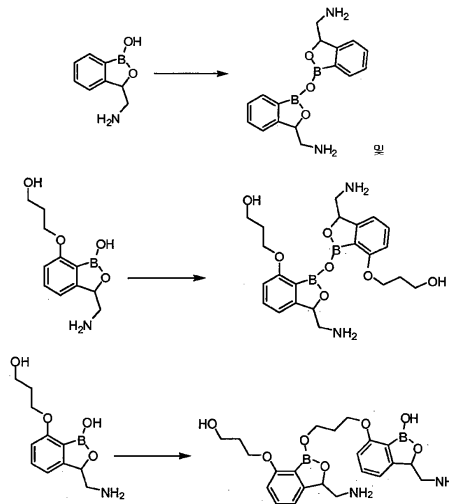
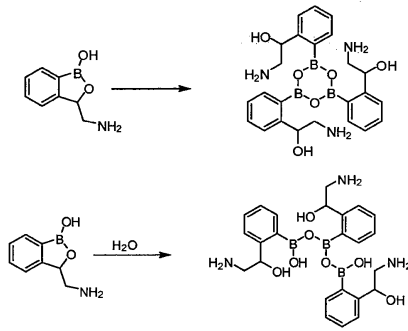
본 발명은 또한 탈수 조건을 받음으로써 합성되는 고리형 붕산 에스테르의 무수물인 화합물을 포함한다. 이들 무수물의 예는 하기 제공된다:



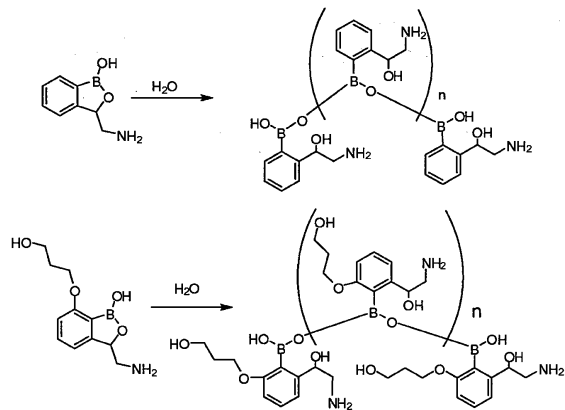
[0067]

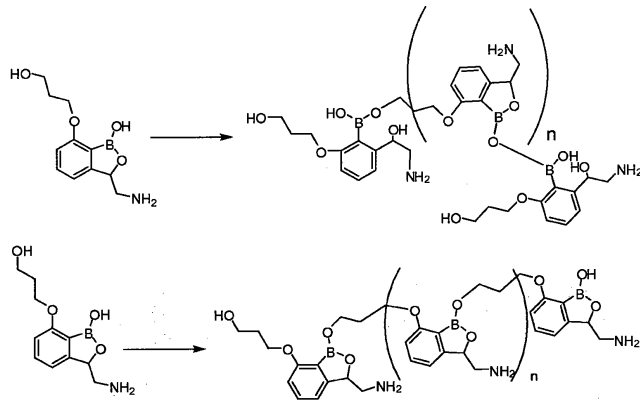
[0068]

본 발명의 화합물의 트리머가 또한 생성된다. 예를 들어, 아실 붕산 에스테르의 트리머는 하기와 같이 형성될 수 있다:



[0071] 본 발명의 화합물의 폴리머는 또한 강산 중에서 특정 보호기의 제거를 통해 생성될 수 있다. 예를 들어, 아실 붕산 에스테르의 트리머는 하기와 같이 형성될 수 있다.





또한 본 발명의 사용되는 다이머, 트리머, 테트라머, 및 더 높은 동족체 또는 그것의 반응 유사체와 같은 종을 포함하는 폴리- 또는 다가의 중인 화합물이 있다. 폴리- 및 다가의 종은 본 발명의 단일 종 또는 하나 이상의 종으로부터 만들어질 수 있다. 예를 들어, 다이머 구성체는 "호모-다이머" 또는 헤테로다이머일 수 있다. 게다가, 본 발명의 화합물 또는 그것의 반응 유사체가 올리고머 또는 폴리머 골격(예를 들어, 폴리리신, 텍스트란, 히드록시에틸 전분 등)에 부착되는 폴리 및 다가의 구성체는 본 발명의 범주 내이다. 골격은 바람직하게는 다작용성(즉, 본 발명에서 사용되는 화합물을 부착하기 위한 반응 자리의 배열을 가짐)이다. 게다가, 골격은 본 발명의 단일 종 또는 본 발명의 하나 이상의 종으로 유도체화 될 수 있다.

게다가, 본 발명은 본원에 함유되는 화학식에서 출발하는 모티프 내의 화합물의 사용을 포함하며, 유사하게 기능화되지 않는 유사체 화합물에 대해 향상되는 물-용해도를 가지는 화합물을 제공하도록 기능화된다. 따라서, 본원에 나타내는 어떤 치환기는 물 용해도가 향상된 유사한 라디칼로 치환될 수 있다. 예를 들어, 히드록실기를 디올, 또는 아민을 4차 아민, 히드록시 아민 또는 유사한 더 수용성인 부분으로 치환하는 것은 본 발명의 범주 내이다. 바람직한 구체예에서, 추가의 물 용해도는 모 화합물의 물 용해도를 향상시키는 부분을 가지는 본원에 나타낸 화합물의 에디팅 도메인에 대한 활성화에 필수적이지 않은 자리에서 치환됨으로써 더해질 수 있다. 유기 화합물의 물 용해도를 향상시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이러한 방법은, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 영구 하전 모이어티, 예를 들어 4차 암모늄, 또는 생리적으로 적절한 pH에서 하전된 기, 예를 들어, 카르복실산, 아민과 함께 유기 핵을 기능화하는 것을 포함한다. 다른 방법, 유기 핵 히드록실- 또는 아민-함유 기, 예를 들어, 알코올, 폴리올, 폴리에테르 등을 부착하는 것을 포함한다. 대표적인 예는, 제한되는 것은 아니지만, 폴리리신, 폴리에틸렌이민, 폴리(에틸렌글리콜) 및 폴리(프로필렌글리콜)를 포함한다. 이들 화합물에 대한 적당한 기능화 화학 및 전략은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, Dunn, R. L., et al, Eds. POLYMERIC DRUGS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, ACS Symposium Series Vol. 469, American Chemical Society, Washington, D.C. 1991 참조.

II. 도입

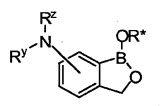
본 발명은 신규한 붕소 화합물을 제공한다.

III. 화합물

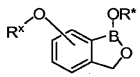
III. a) 고리형 붕산 에스테르

대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조식을 가지며:

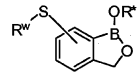
(화학식 Iaa)

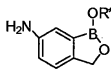


(화학식 Iab)



(화학식 Iac)

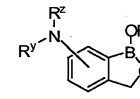


단, 화합물은  이 아니고;

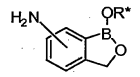
R^z , R^y , R^x 및 R^w 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. R^* 은 H 및 음전하로부터 선택되는 멤버이다.

대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기에 따르는 구조식을 가지며

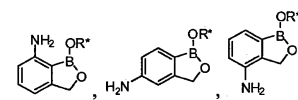
(화학식 Iaa)



상기식에서, R^* 은 본원에서 기술되는 바와 같고, R^z 는 H이고 R^y 는 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 카르복시알킬로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 화합물은 하기의 구조식을 가지며

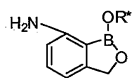


상기식에서, R^* 은 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조식을 가지며:



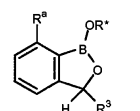
상기식에서, R^* 은 본원에서 기술되는 바와 같다.

다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 구조식:



를 가진다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이다.

다른 양태에서, 본 발명은 하기 화학식에 따르는 구조식을 가지는 화합물:



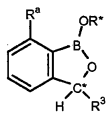
(상기식에서, R^* 은 H 및 음전하로부터 선택되는 멤버이다. R^3 은 H, 시아노, 치환 또는 비치환된 니트로알킬 및 치환 또는 비치환된 아미노알킬로부터 선택되는 멤버이다. R^a 는 H 및 $-YR^5$ 로부터 선택되는 멤버이고, Y는 O 및 S로부터 선택되는 멤버이다. R^5 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로알킬로부터 독립적으로

로 선택되는 멤버이고; 단, R^a 및 R^3 은 둘 다 H 일 수 없고; 단, R^a 및 R^3 은 그것들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합되어 6- 내지 10- 원 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 환을 형성한다) 또는 그것의 염, 프로드러그, 수화물 또는 용매화합물, 또는 그것의 조합을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 그것의 염, 프로드러그, 수화물 또는 용매화합물을 제공한다.

[0102] 대표적인 구체예에서, R^3 이 H일 때, R^a 는 비치환된 벤질옥시, $-OCH_2COOH$, 메톡시, 에톡시로부터 선택되는 멤버인 구조식을 가지지 않는다. 대표적인 구체예에서, R^3 이 H일 때, R^a 는 벤질옥시가 아니다. 대표적인 구체예에서, R^3 이 H일 때, R^a 는 비치환된 알킬옥시가 아니다. 대표적인 구체예에서, R^3 이 H일 때, R^a 는 치환된 비치환된 알킬티오가 아니다. 대표적인 구체예에서, R^3 이 H일 때, R^a 는 카르복실산 부분을 포함하지 않는다.

[0103] 대표적인 구체예에서, R^a 가 H일 때, R^3 은 시아노가 아니다.

[0104] 대표적인 구체예에서, 화합물은 하기 화학식에 따르는 구조를 가지며:

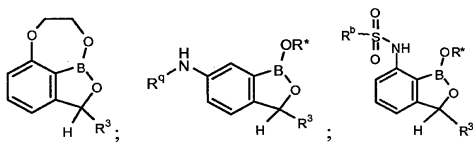


[0105]

[0106] 상기식에서, R^a , R^* 및 R^3 은 본원에 기술되는 바와 같고, C^* 은 탄소 원자이고, 단, R^3 이 H가 아닐 때, C^* 은 (R) 및 (S)로부터 선택되는 멤버의 배치를 가지는 입체이성질체이다.

[0107] 대표적인 구체예에서, Y는 O이다. 대표적인 구체예에서, Y는 S이다.

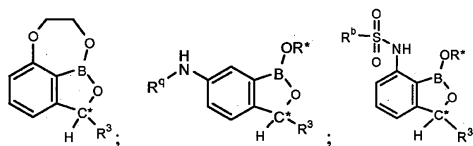
[0108] 다른 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 멤버에 따르는 구조를 가지는 화합물을 제공하며:



[0109]

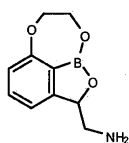
[0110] 상기식에서, R^* 은 H 및 음전하로부터 선택되는 멤버이다. R^9 는 H 및 $-SO_2-R^b$ 로부터 선택되는 멤버이다. R^b 는 비치환된 페닐 및 비치환된 피리디닐로부터 선택되는 멤버이다. R^3 은 H, 시아노, 치환 또는 비치환된 니트로알킬 및 치환 또는 비치환된 아미노알킬로부터 선택되는 멤버이다.

[0111] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기 화학식에 따르는 구조를 가지며:



[0112]

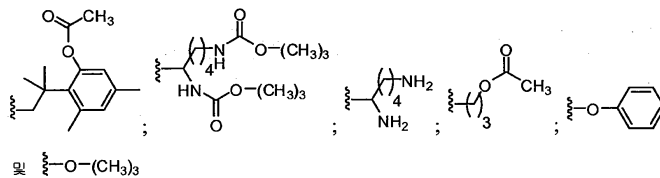
[0113] 상기식에서 R^a , R^* 및 R^3 은 본원에 기술되는 바와 같고, C^* 은 탄소 원자이고, 단, R^3 이 H가 아닐 때, C^* 은 (R) 및 (S)로부터 선택되는 멤버의 배치를 가지는 입체 이성질체이다. 대표적인 구체예에서, R^3 은 H, $-CH_2NH_2$ 및 $-CH_2NO_2$ 로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명은 하기 구조를 가진다:



[0114]

[0115]

대표적인 구체예에서, R^3 은 $-(CR^{20}R^{21})_nNR^{22}R^{23}$ 이고, 지수 n 은 1 내지 10으로부터 선택되는 정수이고; 각각의 R^{20} 및 각각의 R^{21} 은 H, R^{26} , OR^{26} , $NR^{26}R^{27}$, SR^{26} , $-S(O)R^{26}$, $-S(O)_2R^{26}$, $-S(O)_2NR^{26}R^{27}$, $-C(O)R^{27}$, $-C(O)OR^{27}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$ 로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고; R^{22} 및 R^{23} 은 H, $-S(O)R^{28}$, $-S(O)_2R^{28}$, $-S(O)_2NR^{28}R^{29}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NR^{28}R^{29}$, 니트로, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고, 각각의 R^{26} , 각각의 R^{27} , 각각의 R^{28} 및 각각의 R^{29} 는 H, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, n 은 1 내지 5로부터 선택되는 정수이다. 대표적인 구체예에서, n 은 1이다. 대표적인 구체예에서, R^{20} 은 치환 또는 비치환된 알킬이다. 대표적인 구체예에서, R^{20} 은 비치환된 알킬이다. 대표적인 구체예에서, R^{20} 은 C_1 - C_4 비치환된 알킬이다. 대표적인 구체예에서, R^{20} 은 메틸이다. 대표적인 구체예에서, R^{21} 은 H이다. 대표적인 구체예에서, R^{23} 은 H이다. 대표적인 구체예에서, R^3 은 시아노 및 $-CH_2NO_2$ 로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^{22} 는 $-C(O)R^{28}$ 및 $-C(O)OR^{28}$ 로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^{28} 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬 및 치환 또는 비치환된 아릴로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^{28} 은 $-(CR^{30}R^{31})_mR^{32}$ 로부터 선택되는 멤버이며, R^{32} 는 치환 또는 비치환된 아릴, $-NR^{33}R^{34}$ 및 OR^{33} 으로부터 선택되는 멤버이고, 지수 m 은 0 내지 10으로부터 선택되는 정수이고; 각각의 R^{33} 및 각각의 R^{34} 는 H, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^{28} 은

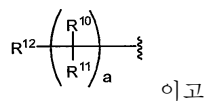


[0116]

로부터 선택되는 멤버이다.

[0117]

대표적인 구체예에서, R^5 는



[0118]

이고

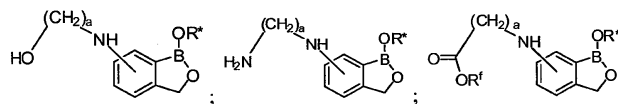
[0119]

상기식에서, 지수 a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, OH 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버이다. R^{12} 는 H, R^7 , 할로젠, 시아노, 아미디노, OR^7 , NR^7R^8 , SR^7 , $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$ 로부터 선택되는 멤버이다. 각각의 R^7 및 각각의 R^8 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 지수 a 는 1 내지 8로부터 선택되는 정수이다. 대표적인 구체예에서, 지수 a 는 2 내지 4로부터 선택되는 정수이다. 대표적인 구체예에서, 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, OH 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H, 히드록시알킬 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 적어도 하나의 R^{10} 또는 R^{11} 은 히드록시알킬 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H이다. 대표적인 구체예에서, R^{12} 는 H, 시아노, 아

미디노, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, OR^7 , NR^7R^8 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$ 로부터 선택되는 멤버이고, 각각의 R^7 및 각각의 R^8 은 H 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 각각의 R^7 및 각각의 R^8 은 H, $-C(O)R^9$, $-C(O)NHR^9$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고, R^9 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 대표적인 구체예에서, R^7 및 R^8 로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 $-C(O)R^9$ 및 $-C(O)NHR^9$ 로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고, R^9 는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 대표적인 구체예에서, R^{12} 는 OH, NH_2 , 메틸, 에틸, $-NHS(O)_2CH_3$, 시아노, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(메톡시)페닐, 벤질, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 및 $-C(NH_2)(NH)$ 로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^{12} 가 OR^7 을 포함할 때, R^7 은 히드록시-보호기를 포함하고; R^{12} 가 NR^7R^8 을 포함할 때, 적어도 하나의 R^7 또는 R^8 은 아미노-보호기를 포함한다.

[0120]

다른 대표적인 구체예에서, 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며,



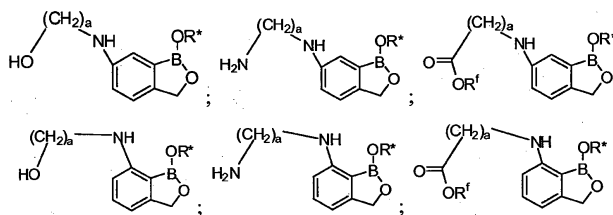
[0121]

[0122]

상기식에서, 지수 a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 지수 a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이고, R^f 는 H이고 a 는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0123]

다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



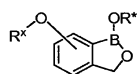
[0124]

[0125]

상기식에서 a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이고, R^f 는 H이고 a 는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0126]

대표적인 구체예에서, 화합물은 하기에 따르는 구조식을 가지며:

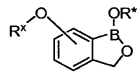


[0127]

[0128]

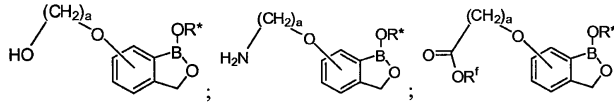
상기식에서 R^* 은 본원에서 기술되고, R^x 는 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 카르복시알킬로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^x 는 치환 또는 비치환된 알

킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로알킬로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^x 는 치환 또는 비치환된 히드록시알킬이다. 대표적인 구체예에서, 화합물은



[0129] 이다.

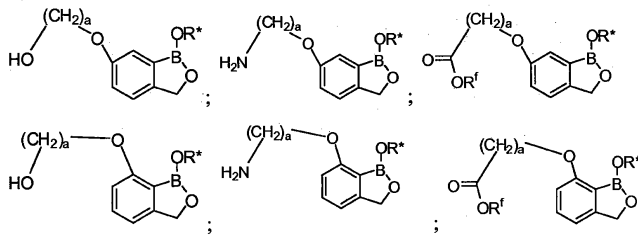
[0130] 다른 대표적인 구체예에서, 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0131]

[0132] 상기식에서 a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이고, R^f 는 H이고 a 는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0133] 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:

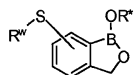


[0134]

[0135] 상기식에서, a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이고, R^f 는 H이고 a 는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0136] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기에 따르는 구조를 가지며

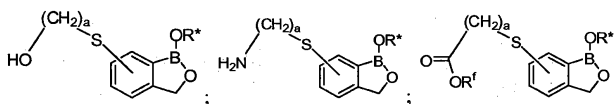
[0137] (화학식 1ac)



[0138]

[0139] 상기식에서, R^* 은 본원에 기술되는 바와 같고, R^w 는 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 카르복시알킬로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^w 는 치환 또는 비치환된 알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로알킬로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^w 는 치환 또는 비치환된 히드록시알킬이다.

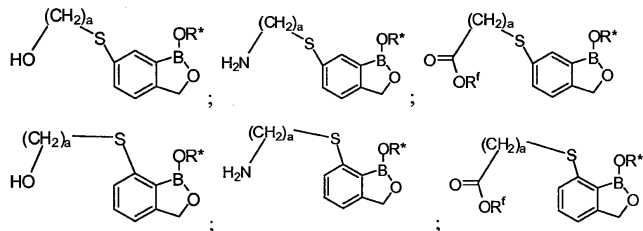
[0140] 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0141]

[0142] 상기식에서, a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이고, R^f 는 H이고 a 는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0143] 다른 대표적인 구체예에서, 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:

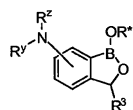


[0144]

[0145] 상기식에서, a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이고, R^f 는 H이고 a 는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

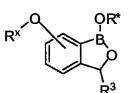
[0146] 다른 대표적인 구체예에서, 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:

[0147] (화학식 IIa)



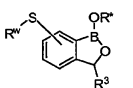
[0148]

[0149] (화학식 IIb)



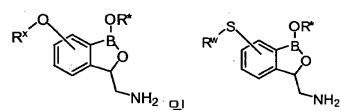
[0150]

[0151] (화학식 IIc)



[0152]

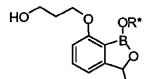
[0153] 상기식에서, R^z , R^y , R^x 및 R^w 는 치환 또는 비치환된 알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. R^* 및 R^3 은 본원에서 기술되는 바와 같다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0154]

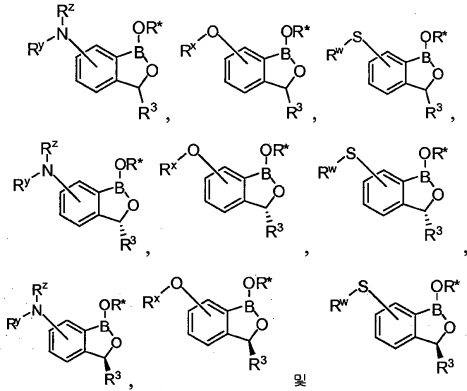
[0155] 상기식에서, R^* 은 본원에서 정의되는 바와 같고, R^x 및 R^w 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체

예에서, R^x 및 R^w 는 치환 또는 비치환된 알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^x 및 R^w 는 치환 또는 비치환된 히드록시알킬로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 화합물은:



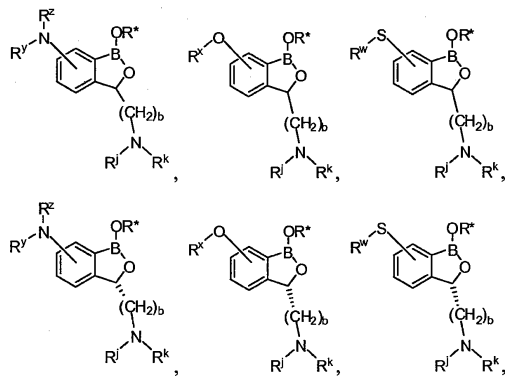
[0156] 이고, R^* 은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0157] 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:

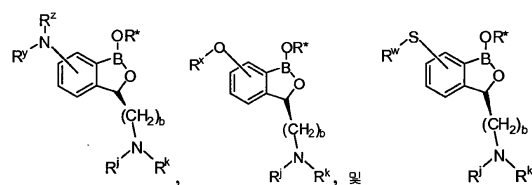


[0158]

[0159] 상기식에서, R^* 은 본원에서 정의되는 바와 같고, R^3 은 치환 또는 비치환된 아미노알킬이고; R^Z , R^Y , R^X 및 R^W 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며



[0160]

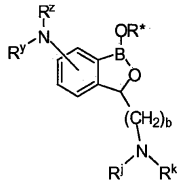


[0161]

[0162] 상기식에서 R^* 은 본원에서 정의되는 바와 같고, b 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고 R^Z , R^Y , R^X , R^W , R^j 및 R^k 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, b 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, b 는 1

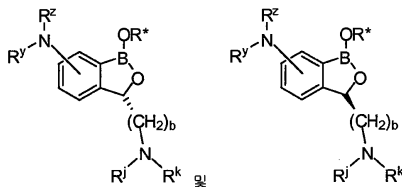
내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, b 는 1이고, R^j 및 R^k 는 H이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^j 및 R^k 로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 아미노 보호기이다.

[0163] 대표적인 구체예에서, 화합물은 하기 구조를 가지며:



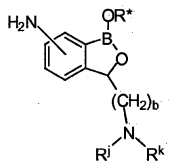
[0164]

[0165] 상기식에서, R^* , b , R^j 및 R^k 는 본원에서 기술되는 바와 같고, R^Z 및 R^Y 는 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 카르복시알킬로부터 독립적으로 선택되는 각각의 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, b 는 1이고, R^j 및 R^k 는 H이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^j 및 R^k 로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 아미노 보호기이다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며



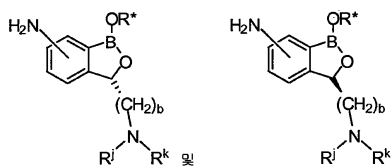
[0166]

[0167] 상기식에서, R^* 은 본원에서 기술되는 바와 같고, R^Y 는 H이고 R^Z 는 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 카르복시알킬로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, b 는 1이고, R^j 및 R^k 는 H이다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기 구조를 가지며:



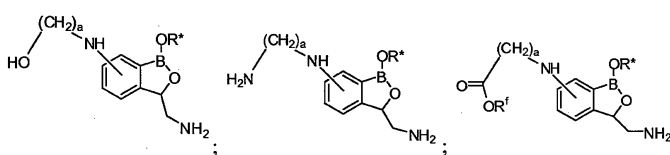
[0168]

[0169] 상기식에서, R^* , b , R^j 및 R^k 는 본원에서 정의되는 바와 같다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



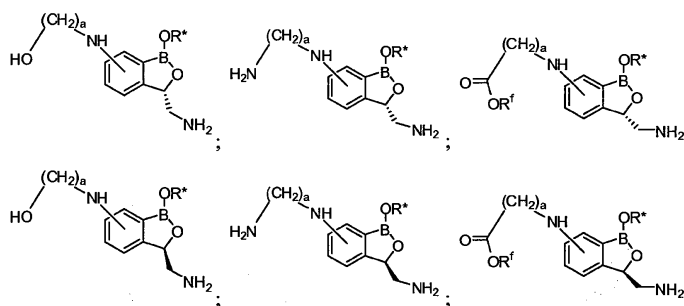
[0170]

[0171] 상기식에서, R^* , b , R^j 및 R^k 는 본원에서 정의되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



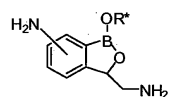
[0172]

[0173] 상기식에서, R^* 은 본원에서 정의되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 구조를 가지며:



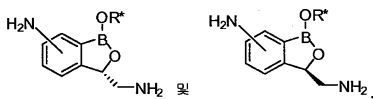
[0174]

[0175] 상기식에서, R^* 은 본원에서 정의되는 바와 같고, a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 지수 a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 지수 a 는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버이며



[0176]

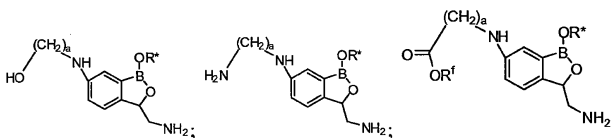
[0177] 상기식에서, R^* 은 본원에서 정의되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버이며,



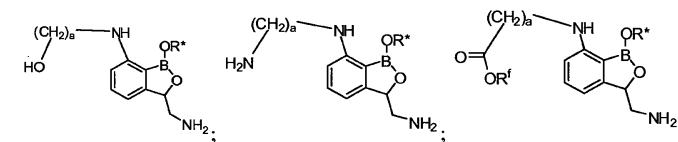
[0178]

[0179] 상기식에서, R^* 은 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0180] 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:

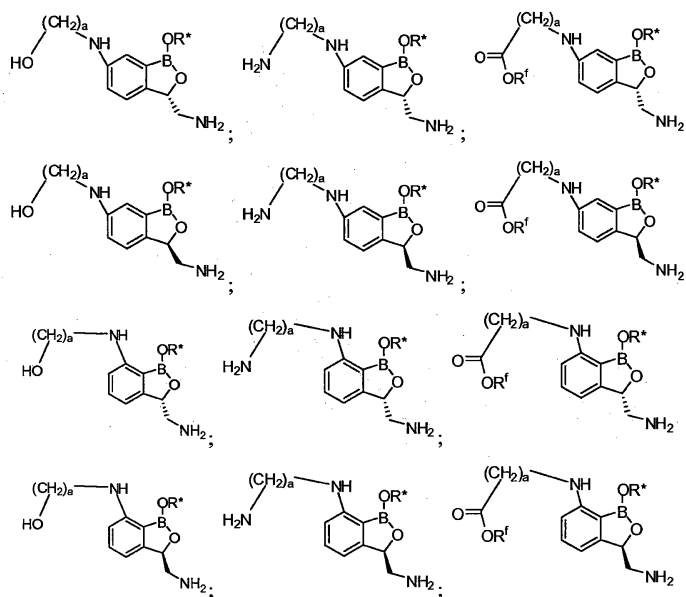


[0181]



[0182]

[0183] 상기식에서, R^* 은 본원에서 정의되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



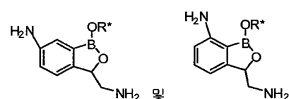
[0184]

[0185]

상기식에서, R^* 은 본원에서 기술되는 바와 같고, a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이고, R^f 는 H이고 a 는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0186]

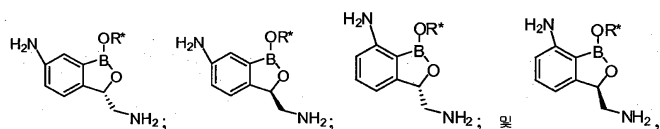
다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0187]

[0188]

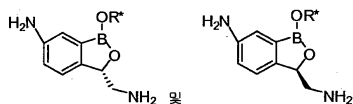
상기식에서, R^* 은 본원에서 정의되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0189]

[0190]

상기식에서, R^* 은 본원에서 정의된 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:

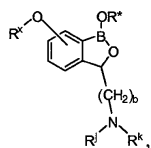


[0191]

[0192]

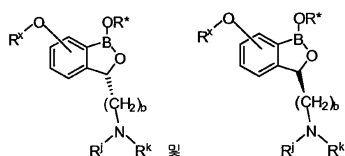
상기식에서, R^* 은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0193] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며,



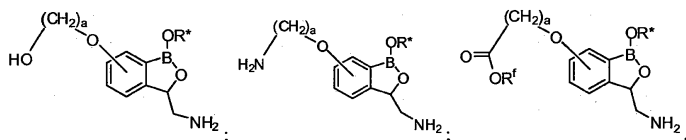
[0194]

[0195] 상기식에서, R^* , b , R^x , R^j 및 R^k 는 본원에 정의되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, R^j 및 R^k 로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 아미노 보호기이다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며,



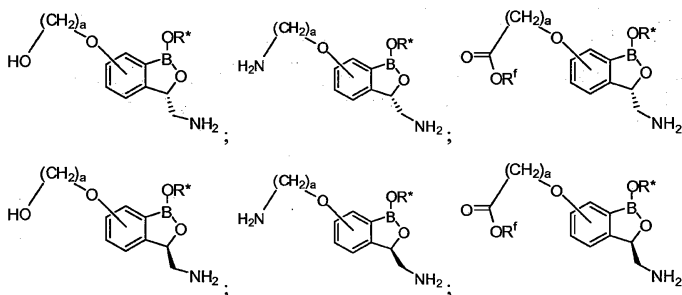
[0196]

[0197] 상기식에서, R^* , b , R^x , R^j 및 R^k 는 본원에서 정의되는 바와 같고, R^x 는 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 카르복시알킬로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0198]

[0199] R^* , R^f 및 a 는 본원에서 정의되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:

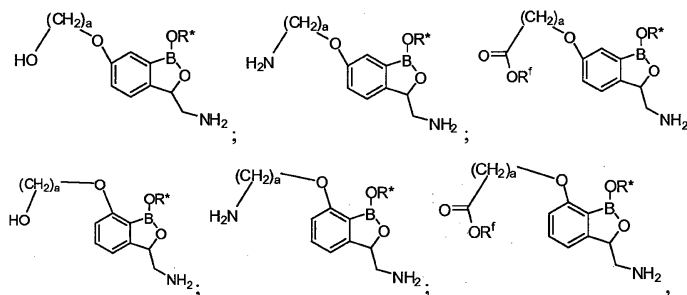


[0200]

[0201] 상기식에서, R^* 은 본원에서 기술되는 바와 같고, a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이고, R^f 는 H이고 a 는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0202]

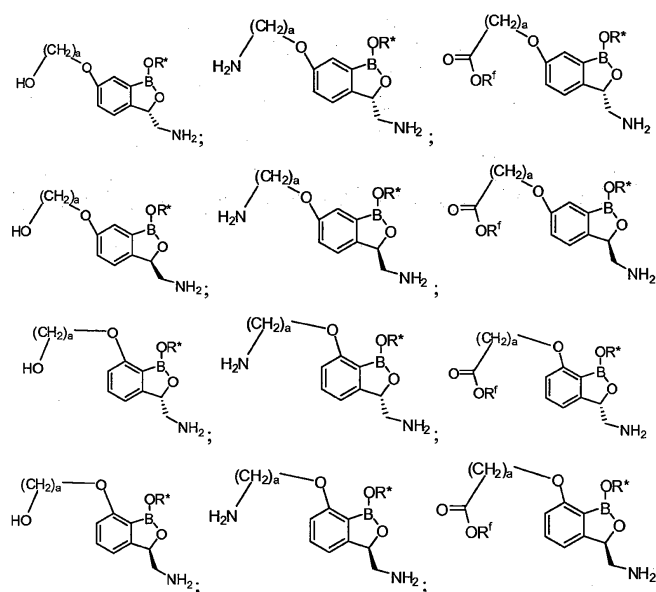
다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0203]

[0204]

상기식에서, R^{*} 및 R^a는 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



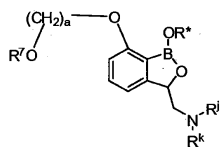
[0205]

[0206]

상기식에서, R^{*}은 본원에서 기술되는 바와 같고, a는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R¹은 H이고, R^f는 H이고 a는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0207]

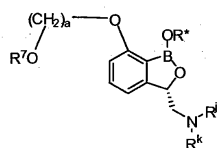
다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기 구조를 가지며:



[0208]

[0209]

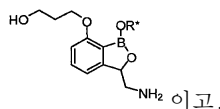
a 및 R^{*}은 본원에서 정의되는 바와 같고, R⁷은 H 및 히드록실 보호기로부터 선택되는 멤버이고, R^j 및 R^k는 H 및 아미노 보호기로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^j 및 R^k로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 아미노 보호기이다. 대표적인 구체예에서, a는 2, 3, 및 4로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기 구조를 가지며:



[0210]

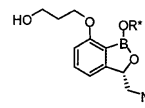
[0211] 상기식에서, a 및 R*은 본원에서 정의되는 바와 같고, R⁷은 H 및 히드록실 보호기로부터 선택되는 멤버이고, R^j 및 R^k는 H 및 아미노 보호기로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^j 및 R^k로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 아미노 보호기이다. 대표적인 구체예에서, 지수 a는 2, 3, 및 4로부터 선택되는 멤버이다.

[0212] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은



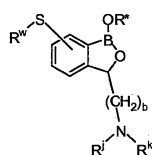
[0213]

[0214] 상기식에서, R*은 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, R*은 H이다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은



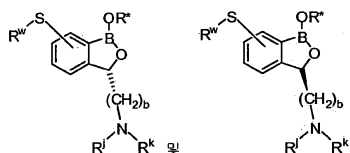
[0215] 이고, R*은 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, R*은 H이다.

[0216] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기 구조를 가지며:



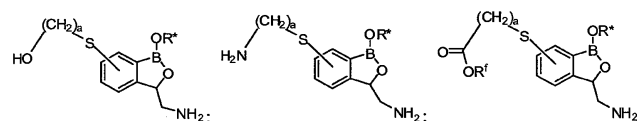
[0217]

[0218] 상기식에서, R*, b, R^w, R^j 및 R^k는 본원에서 정의되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, R^j 및 R^k로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 아미노 보호기이다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



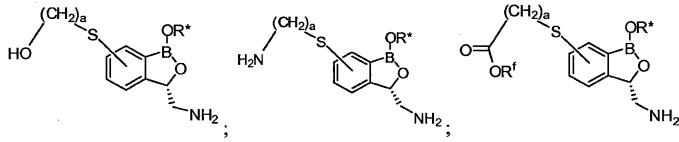
[0219]

[0220] 상기식에서, R*, b, R^j 및 R^k는 본원에서 기술되는 바와 같고, R^w는 치환 또는 비치환된 아미노알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 카르복시알킬로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 구조를 가지며:

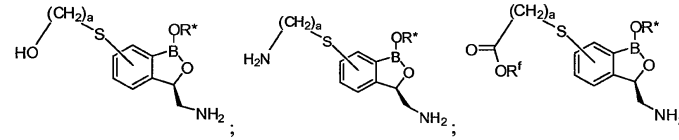


[0221]

[0222] 상기식에서, R*, R^f 및 a는 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0223]



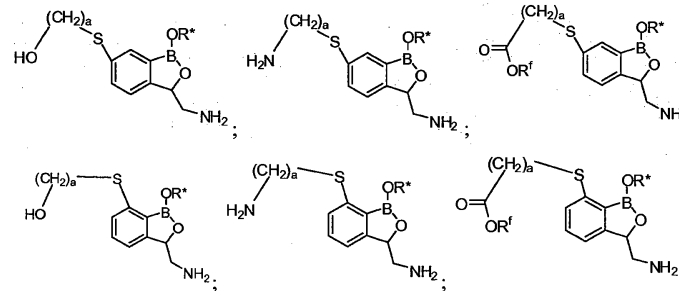
[0224]

[0225]

상기식에서, R^* 은 본원에서 기술되는 바와 같고, a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a 는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이고, R^f 는 H이고 a 는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0226]

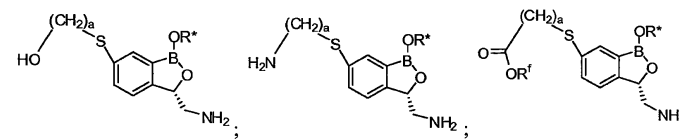
다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



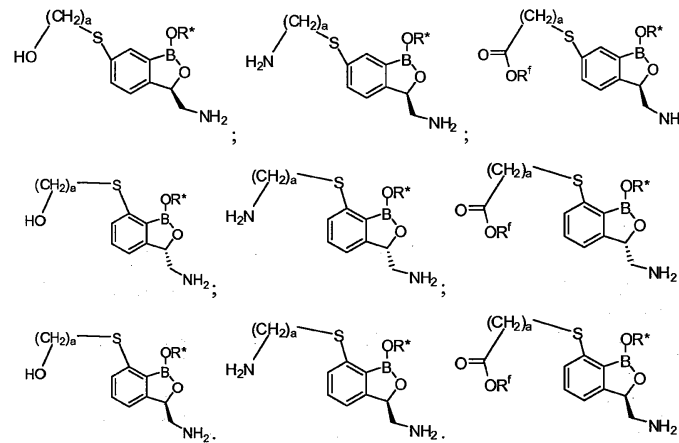
[0227]

[0228]

상기식에서, R^* , R^f 및 a 는 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0229]



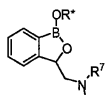
[0230]

[0231]

상기식에서, R^* 은 본원에서 기술되는 바와 같고, a 는 1 내지 20으로부터 선택되는 정수이고, R^f 는 H, 치환 또는

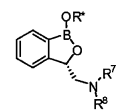
비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, a는 1 내지 5로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^{*}은 H이고, R^f는 H이고 a는 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이다.

[0232] 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기 구조를 가지며:



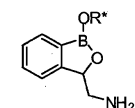
[0233] , R^{*}은 본원에서 정의되는 바와 같고, R^j 및 R^k는 H 및 아미노 보호기로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^j 및 R^k로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 아미노 보호기이다.

[0234] 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기 구조를 가지며:



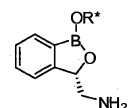
[0235] , R^{*}은 본원에서 정의되는 바와 같고, R^j 및 R^k는 H 및 아미노 보호기로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^j 및 R^k로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 아미노 보호기이다.

[0236] 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기 구조를 가지며:

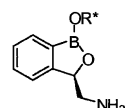


[0237]

[0238] 상기식에서, R^{*}은 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기 구조를 가지며:

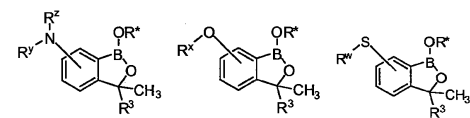


[0239] , R^{*}은 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, R^{*}은 H이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기 구조를 가지며:



[0240] , R^{*}은 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, R^{*}은 H이다.

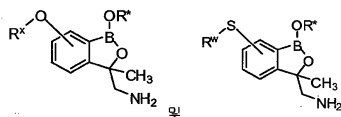
[0241] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0242]

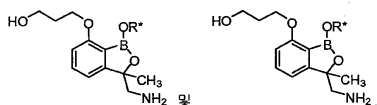
[0243] 상기식에서, R^{*}은 본원에서 기술되는 바와 같고, R³은 치환 또는 비치환된 아미노알킬이고; R^z, R^y, R^x 및 R^w는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다.

[0244] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0245]

[0246] 상기식에서, R*은 본원에서 기술되는 바와 같고, R^x 및 R^w는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^x 및 R^w는 치환 또는 비치환된 알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R^x 및 R^w는 치환 또는 비치환된 히드록시알킬로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가진다:



[0247]

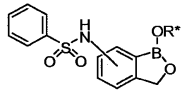
[0248] 대표적인 구체예에서, R³은 H, -CH₂NH₂ 및 -CH₂NO₂로부터 선택되는 멤버이고; R¹²는 OH, NH₂, 메틸, 에틸, -NHS(O)₂CH₃, 시아노, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)OH, 4-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(메톡시)페닐, 벤질, -NHC(O)OCH₂Ph, -C(O)NHCH₂CH₂OH 및 -C(NH₂)(NH)로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R³은 H, -CH₂NH₂ 및 -CH₂NO₂로부터 선택되는 멤버이고; R^a는 H, -O(CH₂)₃NH₂, -O(CH₂)₃OH, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₃NHS(O)₂CH₃, -O(CH₂)₃CN, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃NHCH₃, -O(CH₂)₃OCH₃, -O(CH₂)₄OH, -OCH₃, -O(CH₂)₃NHC(O)NHCH₂CH₃, -O(CH₂)₃C(O)NH₂, -O(CH₂)₃C(O)OH, -C(O)NHCH₂Ph(4-CF₃), -O(CH₂)₄NH₂, -O(CH₂)₂NH₂, -OCH₂CH₂CH(NH₂)CH₂OH, -OCH₂Ph(4-메톡시), -O(CH₂)₄OCH₂Ph, -O(CH₂)₃NHC(O)OCH₂Ph, -OCH₂C(O)NH(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃C(NH₂)(NH), -C(O)OCH₃, -OCH₂C(O)OH 및 -OCH₂CH(CH₂OH)(CH₂)OH로부터 선택되는 멤버이다.

[0249]

대표적인 구체예에서, R³이 H일 때, R^a는 -O(CH₂)₃NH₂, -O(CH₂)₃NHS(O)₂CH₃, -O(CH₂)₃CN, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃NHCH₃, -O(CH₂)₄OH, -O(CH₂)₃NHC(O)NHCH₂CH₃, -O(CH₂)₃C(O)NH₂, -O(CH₂)₃C(O)OH, -O(CH₂)₄NH₂, -O(CH₂)₂NH₂, -OCH₂CH₂CH(NH₂)CH₂OH, -OCH₂Ph(4-메톡시), -O(CH₂)₄OCH₂Ph, -OCH₂C(O)NH(CH₂)₂OH 및 -OCH₂CH(CH₂OH)(CH₂)OH로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R³이 -CH₂NH₂일 때, R^a는 H, -O(CH₂)₃OH, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₃OCH₃, -OCH₃, -O(CH₂)₄NH₂, -O(CH₂)₃NHS(O)₂CH₃, -O(CH₂)₃NHC(O)OCH₂Ph, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃NH₂로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R³이 -CH₂NO₂일 때, R^a는 -O(CH₂)₃CN 및 -OCH₂CH₃로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R³이 H일 때, R^a는 -O(CH₂)₃NH₂, -O(CH₂)₃NHS(O)₂CH₃, -O(CH₂)₃CN, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃NHCH₃, -O(CH₂)₄OH, -O(CH₂)₃NHC(O)NHCH₂CH₃, -O(CH₂)₃C(O)NH₂, -O(CH₂)₃C(O)OH, -O(CH₂)₄NH₂, -O(CH₂)₂NH₂, -OCH₂CH₂CH(NH₂)CH₂OH로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R³이 -CH₂NH₂일 때, R^a는 H, -O(CH₂)₃OH, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₃OCH₃, -OCH₃로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R³이 H일 때, R^a는 -O(CH₂)₃NH₂, -O(CH₂)₃CN, -O(CH₂)₃NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₃NHCH₃로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, R³이 -CH₂NH₂일 때, R^a는 H, -O(CH₂)₃OH 및 -OCH₂CH₃로부터 선택되는 멤버이다.

[0250]

다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은

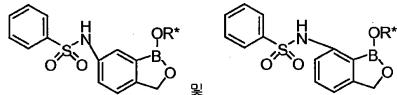


[0251]

이고,

[0252]

상기식에서, R*은 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은



[0253]

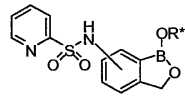
로부터 선택되고,

[0254]

R*은 본원에서 기술되는 바와 같다.

[0255]

다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은

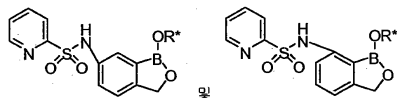


[0256]

이고,

[0257]

상기식에서, R*은 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되고,



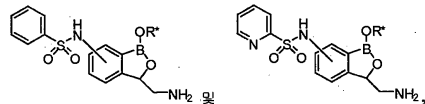
[0258]

[0259]

상기식에서 R*은 본원에서 기술되는 바와 같다.

[0260]

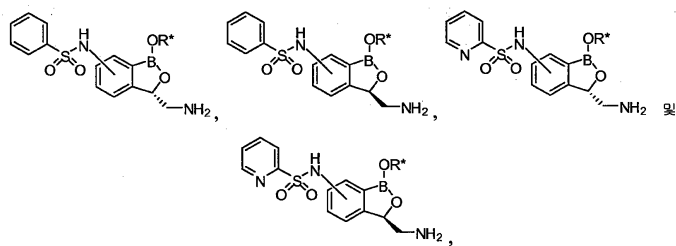
다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버이고,



[0261]

[0262]

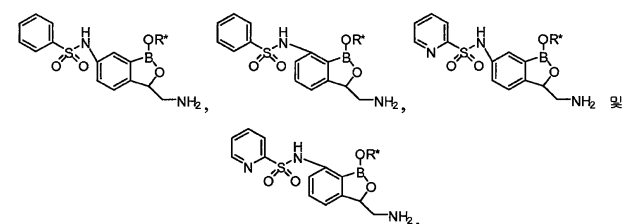
상기식에서, R*은 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되고,



[0263]

[0264]

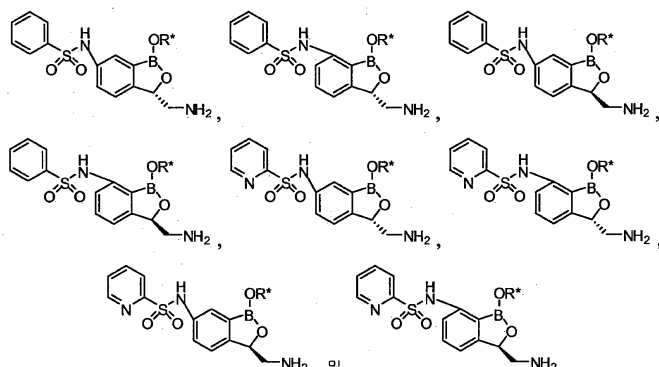
상기식에서, R*은 본원에서 기술되는 바와 같다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버이고,



[0265]

[0266] 상기식에서, R*은 본원에서 기술되는 바와 같다.

[0267] 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버이며,



[0268] 및

[0269] 상기식에서, R*은 본원에서 기술되는 바와 같다.

[0270] 대표적인 구체예에서, R*은 H이다. 대표적인 구체예에서, C* 입체중심은 (R) 및 (S)로부터 선택되는 멤버인 배치에 있다. 대표적인 구체예에서, C* 입체중심은 (S) 배치에 있다. 대표적인 구체예에서, C* 입체중심은 (S) 배치에 있고, R³은 -CH₂NH₂이다. 대표적인 구체예에서, C* 입체중심은 (S) 배치에 있고, R³은 -CH₂NH₂이고 R^a는 H 및 -O(CH₂)₃OH로부터 선택되는 멤버이다.

[0271] 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에서 기술되는 화합물, 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물, 또는 그것의 조합을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 염은 약학적으로 허용가능한 염이다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 수화물을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 용매화합물을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 프로드러그를 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물의 염을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물의 수화물을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물의 용매화합물을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물의 프로드러그를 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 도 1 또는 도 2에 기술되는 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0272] 대표적인 구체예에서, 알킬은 선형 알킬 및 분지된 알킬로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 헤테로알킬은 선형 헤테로알킬 및 분지된 헤테로알킬로부터 선택되는 멤버이다.

[0273] **III. b) 입체이성질체를 수반하는 조성물**

[0274] 본원에서 사용되는, 용어 "키랄", "거울상체적으로 풍부한" 또는 "부분입체이성질체적으로 풍부한"은 약 50% 초과, 바람직하게는 약 70% 초과 및 더 바람직하게는 약 90% 초과, 거울상체의 과잉률(ee) 또는 부분입체이성질체 과잉률(de)을 가지는 조성물을 말한다. 일반적으로, 약 90% 초과, 거울상체 또는 부분입체이성질체 과잉률, 예를 들어, 약 95% 초과, 약 97% 초과 및 약 99% 초과, ee 또는 de가 특히 바람직하다.

[0275] 용어 "거울상체의 과잉률" 및 "부분입체이성질체 과잉률"은 본원에서 서로바꾸어 사용된다. 단일 입체중심을 가지는 화합물이 "거울상체의 과잉률"에서 존재하는 것으로 언급되며, 적어도 2개의 입체중심은 "부분입체이성질체의 과잉률"에 존재하는 것으로 언급된다.

[0276] 용어 "거울상체의 과잉률"은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 하기와 같이 정의된다:

$$ee_a = \left(\frac{a \text{의 농도} - b \text{의 농도}}{a \text{의 농도} + b \text{의 농도}} \right) \times 100$$

[0277]

- [0278] 용어 "거울상체의 과잉률"은 동일한 현상의 측정이라는 점에서 더 오래된 용어인 "광학 순도"와 관련되어 있다. ee의 값은 0 내지 100의 수일 수 있고, 0은 라세미이고 100은 거울상체적으로 순수하다. 과거에 98% 광학적으로 순수한 것으로 불렸던 조성물은 현재 더 정확하게 96% ee를 특징으로 한다. 90% ee는 당해 재료에서 95%의 하나의 거울상체 및 5%의 다른 것(들)의 존재를 반영한다.
- [0279] 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제 1 입체이성질체 및 적어도 하나의 추가 입체이성질체를 포함하는 조성물을 제공한다. 제 1 입체이성질체는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 92% 또는 적어도 약 95%의 부분입체이성질체 또는 거울상체 과잉률로 존재할 수 있다. 다른 대표적인 구체예에서, 제 1 입체이성질체는 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 적어도 약 99.5%의 부분입체이성질체 또는 거울상체 과잉률로 존재할 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 거울상체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수하다(부분입체이성질체 또는 거울상체 과잉률은 약 100%이다). 거울상체 또는 부분입체이성질체 과잉률은 정확하게 하나의 다른 입체이성질체에 대해 결정될 수 있고, 또는 적어도 2개의 다른 입체이성질체의 합에 대해 결정될 수 있다. 대표적인 구체예에서, 거울상체 또는 부분입체이성질체 과잉률은 혼합물에 존재하는 모든 다른 검출가능한 입체이성질체에 대해 결정될 수 있다. 키랄 HPLC와 같은 통상의 분석 방법을 사용하여 분석 혼합물에서 이러한 입체이성질체의 농도가 결정될 수 있다면, 입체이성질체는 검출가능하다.
- [0280] 달리 나타내지 않는다면, 본원에서 사용되는 화합물이 "실질적으로 없는" 조성물은 화합물의 약 20중량% 미만, 또는 약 15중량% 미만, 또는 약 10중량% 미만, 또는 약 5중량% 미만, 또는 약 3중량% 미만, 또는 약 2중량% 미만, 또는 약 1중량% 미만을 함유하는 것을 의미한다.
- [0281] 본원에서 사용되는, 용어 "실질적으로 (또는 그것의) 거울상체가 없는"은 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물이 그것의 광학적 대장체의 비율보다 거울상체의 유의하게 더 큰 비율로 구성되는 것을 의미한다. 본 발명의 한 구체예에서, 용어 "실질적으로 거울상체가 없는"은 화합물이 적어도 약 90중량%의 (S) 거울상체 및 약 10중량% 미만의 (R) 입체이성질체로 구성되는 것을 의미한다. 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에서, 용어 "실질적으로 거울상체가 없는"은 화합물이 적어도 약 95중량%의 (S) 거울상체 및 약 5중량% 미만의 (R) 입체이성질체로 구성되는 것을 의미한다. 훨씬 더 바람직한 구체예에서, 용어 "거울상체가 실질적으로 없는"은 화합물이 적어도 약 98중량%의 (S) 거울상체 및 약 2% 미만의 (R) 입체이성질체로 구성되는 것을 의미한다. 훨씬 더 바람직한 구체예에서, 용어 "실질적으로 거울상체가 없는"은 화합물이 적어도 약 99중량%의 (S) 거울상체 및 약 1% 미만의 (R) 입체이성질체로 구성되는 것을 의미한다.
- [0282] 대표적인 구체예에서, 본 발명은 a) 본원에 기술되는 화합물의 제 1 입체이성질체(R^3 은 H가 아니다); b) 제 1 입체이성질체의 적어도 하나의 추가 입체이성질체를 포함하는 조성물을 제공하며, 제 1 입체이성질체는 상기 적어도 하나의 추가적인 입체이성질체에 대해 적어도 80%의 거울상체 과잉률로 존재한다. 대표적인 구체예에서, 거울상체 과잉률은 적어도 92%이다. 대표적인 구체예에서, 제 1 입체이성질체의 C* 입체중심은 (S) 배치에 있다. 대표적인 구체예에서, 제 1 입체이성질체의 C* 입체중심은 (S) 배치에 있고, R^3 은 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 이다.
- [0283] 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 제공되며, R^3 은 H가 아니고, C* 입체중심은 (S) 배치에 있고, 상기 조성물은 본 화합물의 거울상체가 실질적으로 없다. 대표적인 구체예에서, 본 조성물은 A2, A49 또는 그것의 조합을 포함하며, 조성물은 A2 또는 A49의 거울상체가 실질적으로 없다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에서 기술되는 화합물을 포함하는 조성물을 제공하며, R^3 은 H가 아니고, C* 입체중심은 (R) 배치에 있다.
- [0284] **III. c) 추가의 치료 약제를 포함하는 조합**
- [0285] 본 발명의 화합물은 또한 추가의 치료 약제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명은 따라서, 추가 양태에서, 본원에 기술되는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 적어도 하나의 추가적인 치료제와 함께 포함하는 조합을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 추가의 치료 약제는 본 발명의 화합물이다. 대표적인 구체예에서, 추가의 치료 약제는 붕소 원자를 포함한다. 대표적인 구체예에서, 추가의 치료 약제는 붕소 원자를 포함하지 않는다. 대표적인 구체예에서, 추가의 치료 약제는 섹션 III. c)에서 기술되는 화합물이다.
- [0286] 본 발명의 화합물이 동일한 질병 상태에 대해 제 2 치료 약제 활성화와 조합하여 사용될 때, 각 화합물의 용량은 화합물이 단독으로 사용될 때와 다를 수 있다. 적절한 용량은 당업자에 의해 용이하게 인식될 것이다. 치료에서 사용을 위해 요구되는 본 발명의 화합물의 양은 치료되는 질환의 특성 및 환자의 연령 및 질환에 따라 다양할

것이고 결국 수행하는 의사 또는 수의사의 재량에 따를 것이다. 대표적인 구체예에서, 추가의 치료 약제는 항생제이다. 본 용도에 이용될 수 있는 항생제 부류의 예는 아미노글리코사이드, 안사마이신, 카르바세뎀, 카르바페넴, 제1세대 세팔로스포린, 제2세대 세팔로스포린, 제3세대 세팔로스포린, 제4세대 세팔로스포린, 제5세대 세팔로스포린, 글리코펩티드, 마크로라이드, 퀴놀론, 숄론아미드, 및 테트라사이클린을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 아미카신, 겐타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 파로모마이신으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 젤다나마이신 및 헤르비마이신으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 로라카르베프이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴, 실라스타틴 및 메로페넴으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴 및 세팔렉신으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 세파클러, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질 및 세푸록심으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 세픽심, 세프디니르, 세프디토렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프로독심, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티족심 및 세프트리아존으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 세페핍이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 세프트비프롤이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 테이코플라닌 및 반코마이신으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 트롤레안드로마이신, 텔리트로마이신 및 스펙티노마이신으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 아스트레오남이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 아목실린, 암피실린, 아즐로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메트로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린, 피페라실린 및 티카르실린으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료제는 바시트라신, 콜리스틴 및 폴리믹신 B로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 오폴록사신 및 트로바플록사신으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 마펜나이드, 프론토실, 설파세타마이드, 설파메티졸, 설파닐이미드, 설파살라진, 설피속사졸, 트리메토프림 및 설파메톡사졸로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 데메클로사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린 및 테트라사이클린으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 추가 치료 약제는 아르스펜아민, 클로르암페니콜, 린코마이신, 에탐부톨, 포스포마이신, 푸시딘산, 푸라졸리돈, 이소니아지드, 리네졸리드, 메트로니다졸, 무피로신, 니트로푸란토인, 플라텐시마이신, 피라진아미드, 퀴누프리스틴, 리팜핀 및 티니다졸로부터 선택되는 멤버이다.

[0287] 본 발명의 화합물 또는 그것의 약학 조제물은 또한 다른 치료 약제, 예를 들어 면역 치료제[예를 들어, 인터페론 알파-2a (ROFERON®)-A; Hoffmann-La Roche), 인터페론 알파-2b (INTRON®)-A; Schering-Plough), 인터페론 알파곤-1 (INFERGEN®; Intermune), 페그인터페론 알파-2b (PEGINTRON™; Schering-Plough) 또는 페그인터페론 알파-2a (PEGASYS®); Hoffmann-La Roche)와 같은 인터페론, 치료 백신, 항염유성 약제, 항염증 약제[예로써, 코르티코스테로이드 또는 NSAID], 기관지 확장제[예로써, 베타-2 아드레날린 작용제 및 크산틴(예를 들어, 테오필린)], 점액용해제, 항-무스카린, 항류코트리엔, 세포 부착의 억제제[예를 들어, ICAM 길항제], 항산화제[예를 들어, N-아세틸시스테인], 시토킨 작용제, 시토킨 길항제, 폐 계면활성제, 및/또는 항균제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명에 따르는 조성물은 또한 유전자 치환 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0288] 이러한 조합의 개별 성분은 단위 투약 형태로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 단위 투약 형태는 1회 또는 다회의 단위 투약 형태일 수 있다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 1회 단위 투약 형태의 조합을 제공한다. 단일 단위 투약 형태의 예는 캡슐이며, 본 발명의 화합물과 추가 치료 약제가 동일 캡슐에 함유된다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 2 단위 투약 형태의 조합을 제공한다. 2 단위 투약 형태의 예는 본 발명의 화합물을 함유하는 제 1 캡슐과 추가의 치료 약제를 함유하는 제 2 캡슐이다. 따라서 용어 '1회 단위' 또는 '2 단위' 또는 '다회 단위'는 환자가 섭취하는 대상을 말하며, 본 대상의 내부 성분이 아니다. 공지된 치료 약제의 적절한 용량은 당업자에 의해 용이하게 인식될 것이다.

[0289] 본원에 언급되는 조합은 약학 조제물 형태로 사용을 위해 편리하게 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 대표적인 구체예는 a) 본 발명의 화합물; b) 추가 치료 약제 및 c) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조제물이다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 단위 투약 형태이다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 단일 단위 투약 형태이다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 2 단위 투약 형태이다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 제 1 단위 투약 형태 및 제 2 단위 투약 형태를 포함하는 2개의 단위 투약 형태이며, 제 1 단위 투약 형태는 a) 본 발명의 화합물 및 b) 제 1 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고; 제 2 단위 투약 형태는 c)

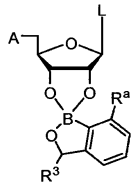
추가 치료 약제 및 d) 제 2 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.

III. d) 본 발명의 추가 화합물

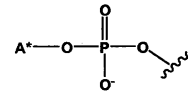
본 발명의 추가 화합물은 핵산, 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드의 리보오스 환의 2',3' 디올과 본원에 기술되는 화합물 또는 본원에 기술되는 화학식에 따르는 화합물 사이에 형성되는 것을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 본원에 기술되는 것과 같은 고리 또는 비고리 붕산 에스테르이다. 이들 화합물은 본원에 기술되는 질병을 치료하기 위해서 뿐만 아니라 본원에 기술되는 미생물을 죽이고 또는 미생물의 성장을 억제하기 위해 동물에 사용될 수 있다. 이들 화합물은 생체 내 뿐 아니라 시험관 내에서 형성될 수 있다. 이들 화합물을 제조하는 방법은 실시예 섹션에서 제공된다.

다른 양태에서, 본 발명은 하기의 화학식에 따르는 구조를 가지는 화합물을 제공하며:

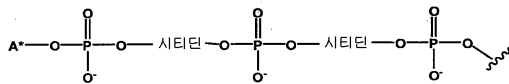
(화학식 XII)



상기식에서, R^a 및 R^3 은 본원에 기술되는 바와 같다. L은 OR^7 , 치환 또는 비치환된 퓨린, 치환 또는 비치환된 피리미딘, 치환 또는 비치환된 피리미딘 및 치환 또는 비치환된 이미다졸로부터 선택되는 멤버이다. R^7 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 멤버이다. A는 OH, 치환 또는 비치환된 모노포스페이트,

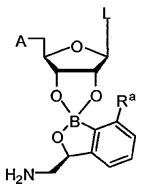


치환 또는 비치환된 디포스페이트, 치환 또는 비치환된 트리포스페이트,



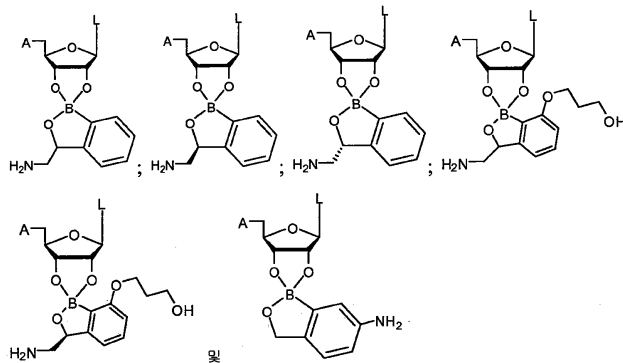
로부터 선택되는 멤버이다. A*은 1 내지 100개의 뉴클레오타이드를 포함하는 핵산이다.

대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기의 화학식에 따르는 구조를 가지며:



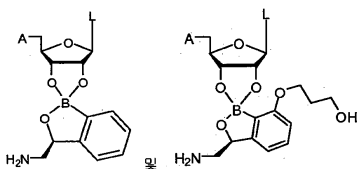
상기식에서, R^a , L 및 A는 본원에 기술되는 바와 같다.

[0299] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며:



[0300]

[0301] 상기식에서, L 및 A는 본원에 기술되는 바와 같다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지며



[0302]

, L 및 A는 본원에 기술되는 바와 같다.

[0303]

III. e) 케라틴이 있는 조제물

[0304]

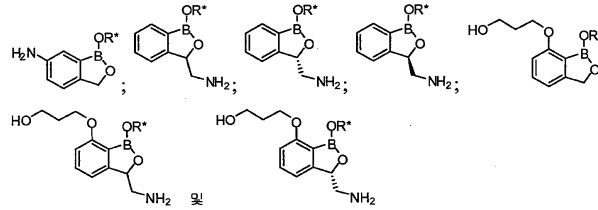
본 발명의 화합물이 인간의 손톱 성분에 사용될 때, 본 화합물은 손톱에 흡착 또는 침투한다. 인간 손톱은 미량의 지질 성분뿐만 아니라 케라틴(즉, 모발 케라틴 또는 α-케라틴)으로 주로 구성된다. 따라서, 손톱의 질병을 치료하거나 또는 미생물을 죽이거나 미생물의 성장을 억제하는 방법에서, 인간 손톱 단위 및 본 발명의 화합물을 포함하는 조제물이 형성된다.

[0305]

다른 양태에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 화합물; 및 (b) 동물의 성분을 함유하는 케라틴을 포함하는 조제물을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다. 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 제공되는 화학식에 기술되는 화합물이다. 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되는 화합물이다. 대표적인 구체예에서, 동물의 성분을 함유하는 케라틴은 동물의 손톱 단위, 피부 및 모발로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 파트 (a)의 화합물은 파트 (b)의 성분과 접촉한다. 대표적인 구체예에서, 동물은 인간이다. 대표적인 구체예에서, 성분을 함유하는 케라틴은 인간 손톱 단위의 조판이다. 대표적인 구체예에서, 성분을 함유하는 케라틴은 인간 손톱 단위의 조상이다. 대표적인 구체예에서, 성분을 함유하는 케라틴은 인간 손톱 단위의 근위부 손톱주름이다. 대표적인 구체예에서, 성분을 함유하는 케라틴은 인간 손톱 단위의 조곽피이다. 다른 대표적인 구체예에서, 인간 손톱 단위는 케라틴 및 지질로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 케라틴은 피부 케라틴 및 손톱/모발 케라틴으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 지질은 콜레스테롤 술페이트, 세레브로사이드, 세라마이드, 유리 스테롤, 유리 지방산, 트리글리세라이드, 스테롤 에스테르, 왁스 에스테르, 및 스쿠알렌으로부터 선택되는 멤버이다.

[0306]

대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 0.001%, 약 0.01%, 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%로부터 선택되는 멤버인 농도의 조제물로 존재한다. 다른 대표적인 구체예에서, 케라틴은 약 99.99%, 약 99.95%, 약 99.90%, 약 99.5%, 약 99.0%, 약 98.5%, 약 98.0%, 약 97.5% 및 약 97%로부터 선택되는 멤버인 농도의 상기 조제물에 존재한다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 본원에 기술된다. 다른



대표적인 구체예에서, 로부터 선택되는 멤버인 화합물은 약 0.001%, 약 0.01%, 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 1%, 및 약 1.5%로부터 선택되는 멤버인 농도의 상기 조제물로 존재한다.

다른 양태에서, 본 발명은 이 조제물을 형성하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 조제물을 형성하는 것에 의해, 케라틴을 포함하는 조제물에 상기 화합물을 사용하는 방법을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 케라틴을 포함하는 조제물은 인간 손톱 단위이다. 대표적인 구체예에서, 케라틴을 포함하는 조제물은 조판, 조상, 근위부 손톱주름, 및 조각피로부터 선택되는 멤버이다. 이들 조제물을 조제하는 방법은 실시예 섹션에서 기술된다.

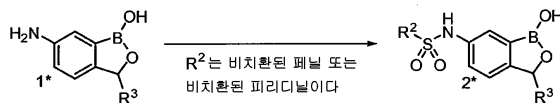
본 발명은 본원에 기술되는 적절하고, 편리하고, 바람직한 군 뿐만 아니라 양태 및/또는 구체예의 모든 조합을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

III. f) 불소-함유 에디팅 도메인 억제제의 제조

본 발명의 사용의 화합물은 상업적으로 이용가능한 출발 물질, 공지된 중간체를 사용하고, 또는 미국 특허 공개 번호 US20060234981, US20070155699 및 US20070293457과 같이, 본원에 기술되고 참고로써 포함되는 참고문헌에서 공개된 합성 방법을 사용함으로써 제조될 수 있다.

하기 일반적 과정을 실시예를 초래하는 것에 나타난 바와 같이 사용하였고, 추가의 유사체를 얻기 위해 다른 적절한 화합물에 당업자의 지식을 사용하여 적용할 수 있다.

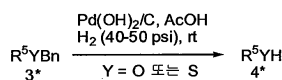
일반 공정 1: 아미노 3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올의 술폰닐화



술폰닐화 조건을 받는 것을 통해, 화합물 1*은 화합물 2*로 변환될 수 있다.

이 일반 공정의 일부 적용에서, 비치환된 페닐 또는 비치환된 피리디닐 술폰닐 클로라이드(1-1.2 당량) 및 염기(예로써, NMM, K₂CO₃, 또는 피리딘 3-4 당량)를 실온에서 MeCN (20 mL/g) 중의 아민의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 완료 후(전형적인 지속 0/N) 휘발물을 진공에서 제거하였다. H₂O를 잔여물에 첨가하고 혼합물을 묽은 HCl에 의해 ~ pH 6으로 조절하였다. 수층을 그 후 유기 용매(예로써, EtOAc)로 추출하였고, 합한 유기 부분을 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄와 같은 건조제로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성물은 전형적으로 H₂O로부터 재결정화, CH₂Cl₂ 또는 EtOAc로 분말화, 또는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

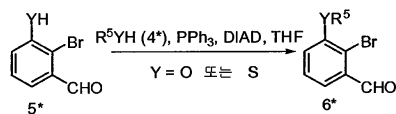
일반 공정 2: 벤질 보호된 알코올 또는 티올의 탈보호



탈보호 조건을 받는 것을 통해, 화합물 3*을 화합물 4*로 변환시킬 수 있다.

빙초산(10 mL/g) 중의 벤질화된 알코올 또는 티올(1 당량) 및 탄소 (50% 습량, 촉매에 대해 1:2 w/w 기질)에서 20% Pd(OH)₂의 혼합물을 파르(Parr) 진탕기에서 H₂ (40-50 psi)의 분위기 하에서 진탕하였다. 일단 반응이 완료되면(TLC), 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하였고, 남은 AcOH를 톨루엔과 함께 동시증착에 의해 제거하여(3 x) 알코올을 얻었다. 필요하다면 추가의 정제를 플래쉬 크로마토그래피 또는 분취 HPLC로써 수행하였다.

[0320] 일반 공정 3: 미츠노부 조건을 사용하는 페놀 또는 티오펜올 알킬화

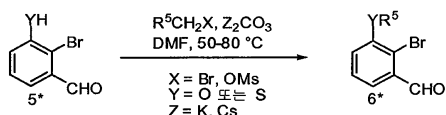


[0321]

[0322] 미츠노부 조건을 받는 것을 통해, 화합물 5*을 화합물 5*로 변환할 수 있다.

[0323] DIAD (1 당량)을 THF (200 mL/7 g 페놀) 중에서 페놀 또는 티오펜올(1 당량) 및 무수 PPh₃의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 교반하였고, 반응을 완료하였다(TLC에 의해 결정함). 혼합물을 그 후 진공에서 농축하였다. Et₂O를 잔여물에 첨가하였고, 혼합물을 그 후 진공에서 농축하였다. Et₂O를 다시 첨가하였고, 형성된 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 2 N NaOH 및 H₂O로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄) 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피로 추가로 정제하였다.

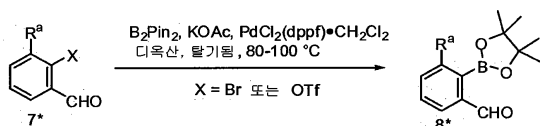
[0324] 일반 공정 4: 알킬 브로마이드 및 알킬 메실레이트에 의한 페놀 또는 티오펜올의 알킬화



[0325]

[0326] DMF와 같은 비양성자성 용매 중에서 알킬 할로겐화물 또는 메실레이트 (1-1.5 당량), 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 또는 2-브로모-3-메르캅토-벤즈알데히드 (1 당량), 및 K₂CO₃ (1-1.2 당량) 또는 Cs₂CO₃ (1.5-2 당량)와 같은 염기의 용액을 반응이 완료될 때까지 50-80℃(욕 온도)에서 교반하였다(전형적으로 0/N). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 희석하고, EtOAc와 같은 용매로 추출하였다. 유기 부분을 H₂O 다음에 염수로 세척하였고, MgSO₄와 같은 건조제로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 필요하다면 추가 정제를 플래쉬 크로마토그래피로써 수행하였다.

[0327] 일반 공정 5: 아릴 할로겐화물 및 트리플레이트의 보릴화

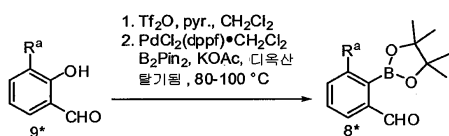


[0328]

[0329] 보릴화 조건을 받는 것을 통해, 화합물 7*은 화합물 8*로 변환할 수 있다.

[0330] 무수 1,4-디옥산 (20 mL/ 1 g) 중의 아릴 브로마이드 또는 트리플레이트의 용액을 실온에서 B₂pin₂ (2 당량) 및 KOAc (3 당량)에 첨가한 후, 10 내지 40분 동안 N₂로 기체를 제거하였다. PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (4-8 mol%)를 첨가하였고, 반응이 완료될 때까지(2 내지 16 시간) 결과 용액을 80-100℃에서 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시켰고 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 H₂O 다음에 염수로 세척한 후, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성물을 전형적으로 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0331] 일반 공정 6: 페놀 또는 티오펜올의 그것의 아릴 트리플레이트를 통한 보릴화



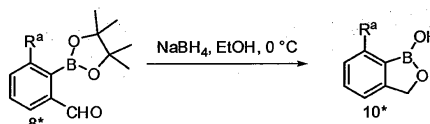
[0332]

[0333] 보릴화 조건을 받는 것을 통해, 화합물 9*을 화합물 8*로 변환할 수 있다.

[0334] 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (1.2 당량)을 0℃(욕 온도)에서 CH₂Cl₂ (40 mL/8.6 g) 중에서 피리딘(1.2 당량)

및 페놀 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 출발 물질의 완전한 소비(TLC로 결정함)까지 교반하였다. Et₂O 및 2 N HCl을 그 후 첨가하였다. 유기층을 분리하였고 포화 NaHCO₃ 다음에 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄) 소형 실리카겔 플러그를 통해 여과하고, Et₂O로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축하여 일반 공정 5에서 직접 사용한 원하는 트리플레이트를 얻었다.

[0335] 일반 공정 7: 치환된 2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드의 폐환

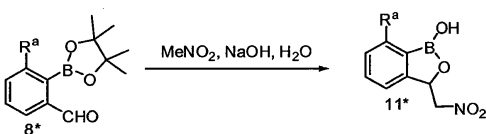


[0336]

[0337] 폐환 조건을 받는 것을 통해, 화합물 8*을 화합물 10*로 변환할 수 있다.

[0338] NaBH₄ (1.5 당량)를 알코올 (전형적으로 절대 EtOH 또는 무수 MeOH (c = 0.1 M)) 중에서 알데히드의 빙냉 용액에 부분적으로 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하였고 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 그 후 1 N NaHSO₄ 또는 2 M HCl을 사용하여 ~ pH 3으로 산성화하였고 밤새 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하였고, H₂O로 반복해서 세척하였고 진공에서 건조시켰다. 추가 정제를 필요할 때 플래쉬 크로마토그래피로 수행하였다.

[0339] 일반 공정 8: 치환된 2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드의 헨리 반응

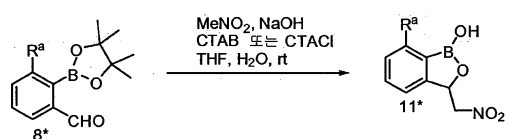


[0340]

[0341] 헨리 반응 조건을 받는 것을 통해, 화합물 8*을 화합물 11*로 변환할 수 있다.

[0342] NaOH aq. (1.0 당량)을 실온에서 알데히드(H₂O 또는 THF 중 하나)에 첨가하였고, 반응 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하였다. MeNO₂ (3 당량)를 적가하였고 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 2 N HCl로 산성화하였고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 H₂O 다음에 염수로 세척하였고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 정제를 전형적으로 플래쉬 크로마토그래피 또는 산성화된 반응 혼합물로부터의 침전에 의해 수행하였다.

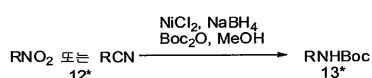
[0343] 일반 공정 9: 치환된 2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드의 상전이 촉매를 사용하는 헨리 반응



[0344]

[0345] CTAB 또는 CTACl (5 mol%)을 실온에서 수성 NaOH, 및 THF (1 mL/300 mg 알데히드)중에서 MeNO₂ 및 알데히드의 혼합물에 첨가하였다. 반응을 TLC로 모니터링 하였다. 완료 시(전형적으로 1-1.5 h), 혼합물을 2 N HCl 또는 1 M NaHSO₄를 사용하여 pH 2-3으로 조절하였고, 혼합물을 그 후 30분 동안 교반하였다. 고형물을 여과하고 건조시켜 원하는 니트로 화합물을 얻어서 다음 단계에서 직접 사용하였다. 침전물이 없다면, 유기 물질을 EtOAc로 반응 혼합물로부터 추출하였다. 유기 부분을 그 후 건조시키고(MgSO₄) 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0346] 일반 공정 10: N-Boc 보호된 아민으로 알킬 니트로 및/또는 알킬 니트릴 화합물의 환원.



[0347]

[0349]

[0350]

[0351]



[0353]

[0354]

[0355]



[0357]

[0358]

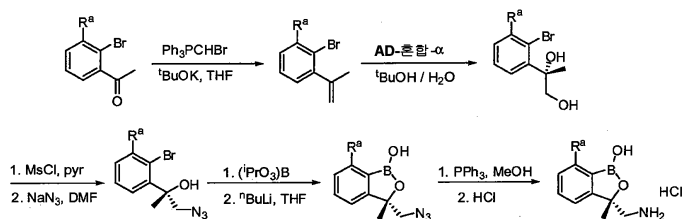
[0359]



[0361]

- 48 -

[0362] 일반 공정 14: 치환된 (S)-3-(아미노메틸)-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 염산염(A??)의 합성



[0363]

[0364]

실온에서 THF 중의 메틸트리페닐 포스포늄 브로마이드(1.2eq)의 현탁액에 KOtBu (1.2eq)를 부분적으로 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 적절하게 치환된 2' 브로모아세트페논(1eq)으로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 포화된 염화암모늄으로 퀀칭한다. 퀀칭한 혼합물을 그 후 Et₂O로 3× 추출하였고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 층을 그 후 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 치환된 1-브로모-2-(프로프-1-엔-2-일)벤젠을 제공한다.

[0365]

혼합물을 그 후 물과 tBuOH의 2상성 혼합물에 용해하고 0℃로 냉각시킨다. 치환된 1-브로모-2-(프로프-1-엔-2-일)벤젠을 첨가하고, 이중 혼합물을 0℃에서 18시간 동안 교반하고, 황산 나트륨으로 퀀칭하고, 실온으로 가온하고, 추가 시간 동안 교반한다. 퀀칭 혼합물을 그 후 DCM으로 5× 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제로 치환된 (S)-2-(2-브로모페닐)프로판-1,2-디올을 제공한다.

[0366]

치환된 (S)-2-(2-브로모페닐)프로판-1,2-디올을 피리딘(1eq) 중에서 용해하고, 메탄술폰릴 클로라이드(1eq)의 첨가 전에 0℃로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반한다. 피리딘을 진공하에서 제거하고, 잔여물을 DCM과 수성 NaHCO₃ 사이에서 나눈다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 진공하에서 증발시켜, 미정제 메실레이트를 제공한다. 이 물질을 DMF 중에서 NaN₃ (4.5eq)와 합하고, 80℃로 18시간 동안 가열한다. 물을 첨가하고 Et₂O로 3× 추출한다. 합한 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공하에서 증발하였다. 다음에 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 치환된 (S)-1-아지도-2-(2-브로모페닐)프로판-2-올을 제공한다.

[0367]

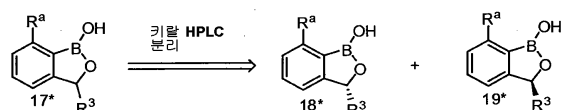
치환된 (S)-1-아지도-2-(2-브로모페닐)프로판-2-올 (1eq) 및 트리이소프로필 보레이트(1.2eq)를 20eq의 톨루엔에 용해시킨다. 반응 혼합물을 Dean/Stark 장치로 환류하여 톨루엔을 제거하고, 잔여물을 17eq의 건조 THF 중에서 용해시킨다. 이 용액을 -78℃로 냉각시키고 BuLi(헥산 중의 25M, 1.15eq)를 적가하고, 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반한 후 6M HCl로 퀀칭하고, 진공하에서 농축한다. 이것을 DCM으로 3× 추출한다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 진공하에서 증발시킨다. 다음에 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 치환된 (S)-3-(아지도메틸)-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올을 제공한다.

[0368]

치환된 (S)-3-(아지도메틸)-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (1eq) 및 트리페닐 포스핀(2eq)을 아세트니트릴 중에서 용해한다. 5분 후, 진한 염산(2eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공하에서 농축한다. 잔여물을 DCM 중에서 녹이고, 2M HCl로 3× 세척한다. 합한 수층을 증발시켜 진공하에서 건조시킨다. 결과된 고체를 EtOH로 세척하고, 여과하여 부산물을 제거하고, 농축하고, 아세트니트릴로부터 결정화하여 백색 고체로서 치환된 (S)-3-(아미노메틸)-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 염산염을 제공하였다.

[0369]

거울상체의 키랄 HPLC 분리를 위한 일반 공정



[0370]

[0371]

키랄 HPLC 분리 조건을 받는 것을 통해, 화합물 17*을 거울상체 18* 및 19*로 분리할 수 있다.

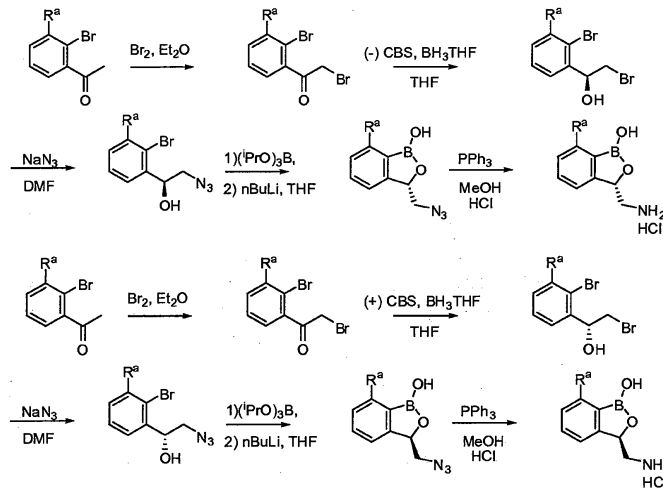
[0372]

2개의 이성질체의 분리를 적당한 용매 중에서 재료를 용해하고, 적절한 키랄 컬럼 및 용리 시스템을 사용하는 것에 의해 달성하였다. 수집한 분리된 거울상체 샘플을 그 후 농축하였고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용

하였다. 이 기술을 사용하여, 분리된 거울상체의 거울상체의 과잉물의 범위를 얻을 수 있다.

[0373]

3-아미노메틸벤조사보롤의 키랄 합성을 위한 일반 공정



[0374]

[0375]

3-아미노메틸벤조사보롤의 직접적인 입체 특이적 합성을 5- 또는 6- 치환된 2-브로모아세토펴으로부터 출발하여 달성할 수 있다. 브롬(1.0 eq)을 실온에서 디에틸 에테르 중에서 적절하게 치환된 2'-브로모아세토펴(1.0 eq)에 서서히 첨가하고, 2시간 동안 교반한다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 색이 바랄 때까지 교반하였다. 상을 분리하고 수층을 디에틸 에테르로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축하여, 치환된 2-브로모-1-(2-브로모페닐)에탄올을 제공한다. (R)-(+)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘[R-이성질체에 대해] 또는 (S)-(-)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘[S-이성질체에 대해] (0.11 eq)을 THF 중에서 치환된 2-브로모-1-(2-브로모페닐)에탄올 (1.0 eq)의 교반 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 -10℃로 냉각시키고, BH₃·THF (THF 중의 1.0 M, 1.20 eq)를 4시간에 걸쳐 첨가한다. 반응 혼합물을 메탄올(130 mL)의 첨가 전에 -10℃에서 추가 45분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축한다. 결과 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 받게 하여 치환된 키랄 2-브로모-1-(2-브로모페닐)에탄올을 제공한다. DMF 중에서 이 알코올(1.00 eq)의 용액에 실온에서 아지드화 나트륨을 첨가한다. 반응 혼합물을 그 후 24시간 동안 80℃로 가열한다. 물(150 mL)을 첨가하고 이 용액을 디에틸에테르로 추출한다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 받게하여 치환된 2-아지도-1-(2-브로모페닐)에탄올을 수득한다. 톨루엔 중의 이 재료(1.00 eq)의 용액에 트리이소프로필 보레이트(1.50 eq)를 첨가한다. 반응 플라스크는 부착된 딥 앤 스타크(Dean and Stark) 콘덴서를 장착하였고, 반응 혼합물을 환류하여 용매 부피의 대략 3/4을 제거한다. 진한 반응 혼합물을 실온에서 냉각하고, THF를 첨가한 후 -78℃로 냉각하였다. n-부틸 리튬(헥산 중의 2.5 M, 1.15 eq)을 -78℃에서 반응 혼합물에 적가한 후, 이 온도에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 그 후 실온으로 가온하고, 그것을 3시간 동안 교반한 후, 6 M HCl (30 mL)로 퀀칭한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 결과된 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 받게 하여, 치환된 3-(아지도메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올을 제공한다.

[0376]

메탄올 중의 이 혼합물(1.0 eq)의 용액에 트리페닐 포스핀(1.0 eq)을 첨가하고, 이를 3시간 동안 실온에서 교반한다. 농축한 HCl을 첨가하고 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 교반한 후 감압하에서 농축건조시킨다. 디클로로메탄을 첨가하고 2 M HCl로 추출한다. 합한 수층을 디클로로메탄으로 세척한 후, 감압하에서 농축시킨다. 잔여물을 그 후 뜨거운 물/아세트니트릴(화합물의 그램 당 3 mL 물/ 50-80 mL 아세트니트릴)로부터 재결정화하여 염산염으로서 치환된 키랄(R 또는 S) 3-(아미노메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올을 제공한다.

[0377]

본원에 기술되는 화합물을 본원에 기술되는 것과 유사한 방법에 의해 수화물 및 용매화합물로 변환시킬 수 있다.

[0378]

IV. tRNA 합성효소 에디팅 도메인의 억제제에 대한 분석

[0379]

유전학 및 분자 생물학의 당업계에 인식된 기술은 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인을 결합 및/또는 억제하는 화합물을 확인하기 위한 사용을 가진다. 게다가, 이들 기술은 화합물이 합성 도메인, 에디팅 도메인 또는 에디팅

과 합성 도메인 둘 다를 결합 및/또는 억제하는 화합물인지 여부를 구별하기 위한 사용을 가진다.

- [0380] 대표적인 분석에서, 에디팅 도메인에 대한 대표적인 화합물의 활성을 확인하였다. 신규한 붕소-함유 항균성 화합물(A1)의 표적을 확인하기 위해, 화합물(A1)에 저항성을 나타내는 *E.coli*에서의 돌연변이를 분리하였다. 돌연변이의 특징은 그것들이 야생형을 넘어 (A1)에 대한 저항성에서 32-256배 증가를 가지는 것을 나타내었다. 돌연변이는 더 나아가 알려진 작용 방식을 가지는 다양한 항균 약제에 민감하게 되는 것을 나타내었고, (A1)의 세포 표적이 다른 항균 약제의 표적과 별개임을 제안하였다. 돌연변이의 *leuS* 유전자를 플라스미드에서 클로닝하였고 그것의 저항성을 MIC에 의해 확인하였다. 이들 돌연변이로부터의 에디팅 도메인을 서열화하였고, 돌연변이를 모두 이 효소의 에디팅 도메인에 위치시켰다.
- [0381] 특정 화합물이 또한 본원에서 앞서 설명한 선택된 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인을 결합 및/또는 억제하는지 여부, 그리고 어떻게 효과적으로 결합 및/또는 억제하는지를 결정하기 위한 분석은 당업자에게 용이하게 이용 가능하다. 간단하게, 대표적인 분석에서, 부적절하게 하전된 tRNA 및 부적절하게 하전된 tRNA를 에디팅할 수 있는 tRNA 합성효소가 조합된다. 결과 혼합물은 추정된 억제제와 접촉되며, 에디팅 억제제의 정도가 관찰된다.
- [0382] 다른 분석은 에디팅 도메인을 통한 약물 작용을 나타내는 유전학을 사용한다. 이 분석에서, 화합물은 첫번째로 tRNA 합성효소 유전자의 복제물을 과발현시키는 세포의 균주에 대해 시험된다. 화합물이 합성효소에 대해 활성 인지 여부를 결정하기 위해 과발현 균주에서 화합물의 효과를 대조군 균주와 비교한다. 최소 억제 농도(MIC)가 야생형 세포에 대한 억제제의 MIC보다 합성효소 유전자의 여분의 복제물을 가지는 균주에서 2-배 더 높다면, 증가된 저항이 에디팅 도메인 중의 돌연변이에 기인하는 것인지 여부를 결정하기 위해 추가의 유전적 스크리닝을 수행한다. 이런 제 2 스크리닝에서, 대조군 균주를 높은 농도의 억제제에 대해 챌린지한다. 챌린지로부터 살아 있는 콜로니를 분리하고, 이들 세포로부터 DNA를 분리한다. 에디팅 도메인을 프루프-리딩 PCR 효소 및 적절한 프라이머를 사용하여 증폭한다. PCR 생성물을 표준 공정을 사용하여 정제할 수 있다. 서열이 증폭된 돌연변이 DNA를 야생형과 비교한다. 돌연변이 DNA가 에디팅 도메인 중의 돌연변이를 건딘다면, 이러한 결과는 화합물이 에디팅 도메인에 결합하고 이 도메인을 통한 분자의 에디팅 기능에 영향을 미침이 제안될 것이다.
- [0383] 상기 설명한 분석은 필수적으로 어떤 미생물 시스템, 예를 들어, 박테리아, 진균, 기생충, 바이러스 등에 유용하다.
- [0384] 일반적으로, 시험되는 화합물은 약 1 pM 내지 약 100 mM, 바람직하게는 약 1 pM 내지 약 1 μM의 범위의 분석에서 존재한다. 다른 화합물은 약 1 nM 내지 약 100 nM, 바람직하게는 약 1 nM 내지 약 1 μM의 범위에 있다.
- [0385] 효소의 기능에서 시험 화합물의 효과는 또한 어떤 적절한 생리학적 변화에 의해 측정될 수 있다. 기능적 결과가 무결함 세포 또는 동물을 사용하여 결정될 때, 트랜스미터 방출, 호르몬 방출, 알려지고 특징적이지 않은 유전자 표지에 대한 전사 변화, 세포 성장 또는 pH 변화와 같은 세포 대사의 변화, 및 Ca^{2+} , 또는 고리형 뉴클레오타이드와 같은 세포 내 2차 메신저의 변화와 같은 다양한 효과를 측정할 수 있다.
- [0386] 고속약효검색(High-throughput Screening, HTS)은 또한 본 발명의 가능성 있는 후보자를 확인하는데 사용된다.
- [0387] 본원에서 설명하였고, 당업계에서 용이하게 이용가능한 분석을 이용하는 것은 당업자에게 용이하게 이용가능할 것이며, 통상적으로 다른 화합물 및 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인에 결합 및/또는 억제하도록 작용하는 화합물의 종류를 결정할 것이다.
- [0388] 다른 양태에서, 본 발명은 a) 적당한 결합 조건하에서 상기 에디팅 도메인을 시험 화합물과 접촉하는 단계; 및 b) 상기 에디팅 도메인에 대한 상기 시험 화합물의 결합을 검출하는 단계를 포함하는 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인에 결합하는 화합물을 확인하는 방법을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 상기 화합물의 결합을 검출하는 단계는 적어도 하나의 검출가능한 원소, 동위원소, 또는 상기 화합물에 부착된 화학적 표지의 사용을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 원소, 동위원소 또는 화학적 표지는 형광, 발광, 방사성, 또는 흡광도 판독에 의해 검출된다. 대표적인 구체예에서, 상기 시험 화합물과 상기 에디팅 도메인의 접촉은 또한 상기 시험 화합물과 상기 에디팅 도메인을 AMP로부터 선택된 멤버 및 말단 아데노신을 가지는 분자와 더 접촉하는 단계를 포함한다. 대표적인 구체예에서, 상기 tRNA 합성효소는 알라닌 합성효소, 이소류실 tRNA 합성효소, 류실 tRNA 합성효소, 메티오닐 tRNA 합성효소, 리실 tRNA 합성효소, 페닐알라닌 tRNA 합성효소, 프롤릴 tRNA 합성효소, 트레오닐 tRNA 합성효소 및 발릴 tRNA 합성효소로부터 선택되는 멤버로부터 유도된다. 대표적인 구체예에서, tRNA 합성효소는 류실 tRNA 합성효소로부터 유도된다. 대표적인 구체예에서, tRNA 합성효소는 돌연변이된 tRNA 합성효소로부터 유도되며, 상기 돌연변이된 tRNA 합성효소는 에디팅 도메인에서 아미노산 돌연변이를 포함한다. 다른 대표적인 구

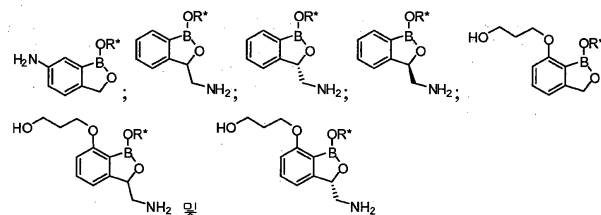
체에서, tRNA 합성효소의 상기 에디팅 도메인은 본원에 기술되는 펩티드 서열의 아미노산 서열을 포함한다.

[0389]

다른 양태에서, 본 발명은 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인을 결합하는 화합물을 확인하기 위한 방법을 제공하며, 상기 분석은 a) 상기 화합물과 tRNA 합성효소의 상기 에디팅 도메인의 결합에 적당한 조건하에서 tRNA 합성효소의 상기 에디팅 도메인과 상기 화합물을 접촉하는 단계; b) 상기 화합물에 접촉한 tRNA 합성효소의 상기 에디팅 도메인의 생물학적 활성과 상기 화합물과 접촉하지 않았을 때 상기 생물학적 활성을 비교하는 단계; 및 c) 상기 화합물과 접촉했을 때 tRNA 합성효소의 상기 에디팅 도메인의 상기 생물학적 활성이 감소했다면, tRNA 합성효소의 상기 에디팅 도메인에 결합하는 상기 화합물을 확인하는 단계를 포함한다. 대표적인 구체예에서, 생물학적 활성은 비동질 아미노산의 가수분해이다. 다른 대표적인 구체예에서, 상기 비동질 아미노산의 가수분해는 하나 이상의 표지의 사용을 통해 검출된다. 다른 대표적인 구체예에서, 표지는 방사선표지, 형광 마커, 항체 또는 그것의 조합을 포함한다. 다른 대표적인 구체예에서, 상기 표지는 분광학을 사용하여 검출될 수 있다. 다른 대표적인 구체예에서, tRNA 합성효소의 에디팅 도메인은 알라닐 tRNA 합성효소, 이소류실 tRNA 합성효소, 류실 tRNA 합성효소, 메티오닐 tRNA 합성효소, 리실 tRNA 합성효소, 페닐알라닐 tRNA 합성효소, 프로릴 tRNA 합성효소, 트레오닐 tRNA 합성효소 및 발릴 tRNA 합성효소로부터 선택되는 멤버로부터 유도된다. 다른 대표적인 구체예에서, tRNA 합성효소의 상기 에디팅 도메인은 류실 tRNA 합성효소로부터 유도된다.

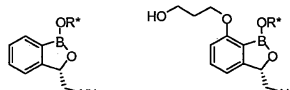
[0390]

다른 양태에서, 본 발명은 a) 변형된 아미노산 에디팅 도메인을 가지는 돌연변이된 tRNA 합성효소를 만들거나 또는 분리하는 단계; 및 b) tRNA 분자를 상기 돌연변이된 tRNA 합성효소 및 비동질 아미노산과 접촉하는 단계를 포함한다. 다른 대표적인 구체예에서, 돌연변이된 tRNA 합성효소는 에디팅 도메인에서 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 함유한다. 다른 대표적인 구체예에서, 돌연변이된 tRNA 합성효소는 본 발명의 화합물과 결합할 수 없다. 다른 대표적인 구체예에서, 돌연변이된 tRNA 합성효소는 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 결합할 수 없다. 다른 대표적인 구체예에서, 돌연변이된 tRNA 합성효소는 본원에 기술되는 화합물에 따르는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 결합할 수 없다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은



[0391]

로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 화

합물은  으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^{*}은 H이다.

[0392]

다른 양태에서, 본 발명은 비동질 아미노산에 부착되는 하나 이상의 tRNA 분자를 포함하는 조성물을 제공하며, 상기 tRNA 분자는 미생물로부터 분리된 하나 이상의 돌연변이된 tRNA 합성효소 또는 미생물로부터 유도된 셀라인을 사용하여 합성된다. 대표적인 구체예에서, 미생물은 박테리아이다. 대표적인 구체예에서, 상기 돌연변이된 tRNA 합성효소는 그것의 에디팅 도메인에서 아미노산 돌연변이를 함유한다.

[0393]

V. 분석에서 사용되는 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열

[0394]

tRNA 합성효소-본 발명의 화합물-AMP 복합체와 상호작용하는 tRNA 서열

[0395]

트랜스퍼 RNA (tRNA)는 mRNA를 리보솜의 단백질로 번역한다. 각각의 트랜스퍼 RNA는 mRNA와 혼성화하는 안티-코돈 영역, 및 성장 펩티드에 부착될 수 있는 아미노산을 함유한다. tRNA의 구조적 유전자는 약 72 내지 90개의 뉴클레오타이드 길이며, 네 잎 클로버형 구조로 접힌다(Sharp S. J., Schaack J., Coolen L., Burke D. J. and Soil D., "Structure and transcription of eukaryotic tRNA genes", Crit. Rev. Biochem, 19:107 144 (1985); Geiduschek E. O., and Tocchini-Valentini, "Transcription by RNA polymerase III", Annu. Rev. Biochem. 57:873 914 (1988)).

[0396]

한 구체예에서, 본원에 기술되는 화합물은 AMP 및 tRNA 합성효소와 접촉하고, tRNA 합성효소는 tRNA 분자와 차례로 접촉한다. 다른 구체예에서, 본원에 기술되는 화합물은 tRNA 분자로부터의 AMP 및 tRNA 합성효소와 접촉한다. tRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열은 수반된 tRNA 합성효소의 동일성에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 류실

tRNA 합성효소에 대해, 결합된 동질 tRNA 분자는 tRNA-류신일 것이지만(SEQ ID NO: 1), 이소류신과 같은 비동질 tRNA(SEQ ID NO: 2)는 일정한 조건하에서 결합될 것이다. 다른 구체예에서, tRNA 분자는 류실 t-RNA이다. 다른 구체예에서, tRNA 분자는 본원에서 기술되는 SEQ ID에 의해 나타낸다. 다른 구체예에서, tRNA 분자는 SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23 및 SEQ ID NO:24에 의해 나타낸다. 이것 및 다른 구체예에서, 용어 "비동질"은 단어의 단수와 복수 형태를 둘 다 포함하는 것을 의미하며, 즉, 어구 "비동질 아미노산"은 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 하기 서열에서; s4U = S⁴U; 4-티오우리딘; Gm = 메틸구아닌; Y = 피리미딘; ms²i⁶A = 2-메틸티오-N-6-이소펜테닐 아데노신 및 D = 디히드로우리딘이다.

[0397] SEQ ID NO: 1은 싸카로마이세스 쉼리 비지에(*Saccharomyces cerevisiae*)로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다: gggagtttgg ccgagtgggt taaggcgtca gatttaggct ctgatatctt cggatgcaagggttcgaatc ccttagctct cacca

[0398] SEQ ID NO: 2는 싸카로마이세스 쉼리 비지에(*Saccharomyces cerevisiae*)로부터의 tRNA-Ile 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다: gaaactataa ttcaattgggt tagaatagta ttttgataag gtacaaatat aggttcaatc cctgttagtt tcatcca

[0399] SEQ ID NO: 14는 *E. coli*로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:
gcgaaggtggcggaattggtagacgcgctagcttcaggtgttagtgccttacggacgtgggggtcaagtccccccctc
gcacca

[0400] SEQ ID NO: 15는 *E. coli*로부터의 tRNA-Leu의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:
gcgggagtgggcgaaattggtagacgcaccagatttaggttctggcgccgcaaggtgtgaggttcaagtctcgctcccg
cacca

[0403] SEQ ID NO: 16은 *E. coli*로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:
gccgaagtggcgaaatcggtagacgcagttgattcaaaatcaaccgtagaatacgtgccggttcgagtcggccttcgg
cacca

[0405] SEQ ID NO: 17은 *E. coli*로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:
gccgaggtggtggaattggtagacacgctaccttgaggtggtagtcccaatagggttacgggttcaagtccgctcctg
gtacca

[0407] SEQ ID NO: 18은 *E. coli*로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:
gcccggatggtggaatcggtagacacaagggttataatccctcggcggttcgctgtgagggttcaagtcccgtctcg
ggtacca

[0409] SEQ ID NO: 19는 *E. coli*로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:
GCCCCGGA_s4UGGUGGAADCGmGDAGACACAAGGGAYUunkAA_{ms}2i6AA_Y
CCCUCGGCGUUCGCGCUGUGCGGGTYCAAGUCCCCGCUCCGGGUACCA

[0411] SEQ ID NO: 20은 *E. coli*로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:
GCGAAGGUGGCGGAADDGmGDAGACGCGCUAGCUUCAGunkGYGYUAGU
GUCCUUACGGACGUGGGGGTYCAAGUCCCCCCCCUCGCACCA

[0413] SEQ ID NO: 21은 *E. coli*로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:

**GCCGAGGUGGUGGAADDGmGDAGACACGCUACCUUGAGunkGYGGUAGU
GCCCAAUAGGGCUUACGGGTYCAAGUCCCCGUCCUCGGUACCA**

[0414]

[0415] SEQ ID NO: 22는 슈도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:

**gcggacgtggtggaattgtagacacactggatttaggtccagcgccgaaggcgtgagatcgcagtctctccgtccgc
acca**

[0416]

[0417] SEQ ID NO: 23은 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:

**gccggggtggcggaactggcagacgcacaggactaaaatcctgcggtgagagatcacggtaccgggtcgattccggtc
ctcggcacca**

[0418]

[0419] SEQ ID NO: 24는 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)로부터의 tRNA-Leu 유전자의 뉴클레오티드 서열과 대응한다:

**gccggggtggcggaactggcagacgcacaggactaaaatcctgcggtgagatcacggtaccgggtcgattccggtcc
tcggcacca**

[0420]

[0421] 결합 및 억제 분석에 사용되는 폴리펩티드

[0422] 일부 결합 및 억제 분석에서, tRNA 합성효소 분자의 부분을 사용하는 것은 전체 단백질 자체보다 더 효과적이다. 이러한 분석에서, tRNA 합성효소로부터 유래된 폴리펩티드는 실험에서 사용된다.

[0423] 한 바람직한 구체예에서, tRNA 합성효소 분자의 에디팅 도메인에 대응하는 폴리펩티드 부분은 분석 및 결합 실험에 사용된다. 이러한 부분은 SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 및 SEQ ID NO:7로써 나타난다. 대표적인 구체예에서, 부분은 SEQ ID NO:5, SEQ ID NO: 6 및 SEQ ID NO:7로써 나타난다.

[0424] SEQ ID NO 3:

**TPQEYIGVKIEALEFADDAAKIIDSSSDLKSKKFYFVAATLRPETMYGQTCCF
VSPTIEYGIFDAGDSYFITTERAFKNMSYQKLTPKRGFYKPIVTVPGKAFIGTKI
HAPQSVYPELRILPMETVIATKGTGVVTCVPSNSPDDYITTKDLLHKPEYYGIK
PEWIDHEIVPIMHTEKYGDLTAKAIVEEKKIQSPKDKNLLAEAKKIAYKEDYY
TGTMIYGPYKGEKVEQAKNKVKADMIAAGEAFVYNPESQDP**

[0425]

[0426] SEQ ID NO 4:

**MTPQEYIGVKIEALEFADDAAKIIDSSSDLKSKKFYFVAATLRPETMYGQTC
CFVSPTIEYGIFDAGDSYFITTERAFKNMSYQKLTPKRGFYKPIVTVPGKAFIGT
KIHAPQSVYPELRILPMETVIATKGTGVVTCVPSNSPDDYITTKDLLHKPEYYG
IKPEWIDHEIVPIMHTEKYGDLTAKAIVEEKKIQSPKDKNLLAEAKKIAYKED
YYTGTMIYGPYKGEKVEQAKNKVKADMIAAGEAFVYNPESQDPQDPNSSS
VDKLAALAEHHHHH**

[0427]

[0428]

SEQ ID NO 5:

TCTPEYYRWEQKFFTELYKKGLVYKKTSAVNWCPNDQTVLANEQVIDGCC
WRCDTKVERKEIPQWFKITAYADELLNDLDKLDHWPDTVKTMRNWIGRS
EGVEITFNVNDYDNTLTVYTTTRPDTFMGCTYLAVAAGHPLAQKAAENNP
AAFIDECRNTKVAEAEMATMEKKGVDTGFKAVHPLTGEEIPVWAANFVLM
YGTGAVMAVPGHDQRDYEFASKYGLNKPVILAADGSEPDLSQQALTEKGV
L FNSGEFNGLDHEAAFNAIADKLTAMGVGERKVNRYRLRDWGVSRQRYWG

[0429]

[0430]

SEQ ID NO 6:

TCKPDYYRWEQWLFTRLFEKGVYRKNGTVNWDPADQTVLANEQVIDGRG
WRSGALIEKREIPMYFRITDYADELLESDELPGWPEQVKTMQRNWIGKSR
GMEVQFPYDQASIGHEGTLKVFTTRPDTLMGATYVAVAAEHPLATQAAQGN
AALQAFIDECKSGSVAEADMATQEKKGMATSLFVEHPLTGEKLPVWVANYV
LMHYGDGAVMAVPAHDERDFEFAHKYNLPKAVVRTSAGDDVGSEWLAA
YGEHGQLINSGEFDGLDFQGAFDAIEAALIRKDLGKSRTQFRLRDWGISRQRY
WG

[0431]

[0432]

SEQ ID NO 7:

TTDPEYYKWTQWIFIQLYNKGLAYVDEVAVNWCPALGTVLSNEEVIDGVSE
RGGHPVYRKPMKQWVLKITEYADQLLADLDDLDWPESLKDMMQRNWIGRSE
GAKVSFDVDNTEGKVEVFTTRPDTIYGASFLVLSPEHALVNSITTDEYKEKVK
AYQTEASKKSDLERTDLAKDKSGVFTGAYAINPLSGEKVQIWIADYVLSTYG
TGAIMAVPAHDDRDFEFAKKFDLLIEVIEGGNVEEAAYTGEGKHINSDELG
LENEAAITKAIQLLEQKGAGEKKVYKLRDWLFSRQRYWG

[0433]

[0434]

SEQ ID NO 8은 대장균(*Escherichia coli*)에 대한 leu-tRNA 합성효소 에디팅 도메인에 대한 펩티드 서열에 대응한다:

GRSEGVEITFNVNDYDNTLTVYTTTRPDTFMGCTYLAVAAGHPLAQKAAENN
PELA AFIDECRNTKVAEAEMATMEKKGVDTGFKAVHPLTGEEIPVWAANFV
LMEYGTGAVMAVPGHDQRDYEFASKYGLNKPVILAADGSEPDLSQQALTE
KGVLFNSGEFNGLDHEAAFNAIADKLTAMGVGERKVNRY

[0435]

[0436]

SEQ ID NO 9는 슈도모나스 (*Pseudomonas*)에 대한 leu-tRNA 합성효소 에디팅 도메인에 대한 펩티드 서열과 대응한다:

GKSRGMEVQFPYDQASIGHEGTLKVFTTRPDTLMGATYVAVAAEHPLATQA
AQQNAALQAFIDECKSGSVAEADMATQEKKGMATSLFVEHPLTGEKLPVWV
ANYVLMHYGDGAVMAVPAHDERDFEFAHKYNLPKAVVRTSAGDDVGSE
WLAAYGEHGQLINSGEFDGLDFQGAFDAIEAALIRKDLGKSRTQFR

[0437]

[0438]

SEQ ID NO 10은 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)로부터의 leu-tRNA 합성효소 에디팅 도메인에 대한 펩티드 서열과 대응한다:

GRSEGA KVSFDVDNTEGKVEVFTTRPDTIYGASFLVLSPEHALVNSITIDEYK
EKVKAYQTEASKKSDLERTDLAKDKSGVFTGAYAINPLSGEKVQIWIADYVL
STYGTGAIMAVPAHDDRDYEFAKKFDLLIEVIEGGNVEEAAAYTGEGKHNSG
ELDGLNEAAITKAIQLEQKGAGEKKVYK

[0439]

[0440]

한 바람직한 구체예에서, tRNA 합성효소 분자에 대응하는 폴리펩티드는 분석 및 결합 실험에 사용된다. 이러한 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 및 SEQ ID NO: 13에 의해 나타난다.

[0441]

SEQ ID NO 11은 대장균(*Escherichia coli*)에 대한 leu-tRNA 합성효소에 대한 펩티드 서열에 대응한다.

MQEQYRPEEIESKVQLHWDEKRTFEVTEDESKEKYCLSMPLPYPSGRLHMGHVRNYT
IGDVIARYQRM LGKNVLQPIGWDAFGLPAEGA AVKNNTAPAPWTYDNIAYMKNQLKM
LGFGYDWSRELATCTPEYYRWEQKFTELYKKGLVYKTS AVNWCPNDQTVLANEQV
IDGCCWRCDTKVERKEIPQWFIKITAYADELLNDLDKLDHWPDTVKTMQRNWIGRSE
GVEITFNVNDYDNTLTVYTTRPDTFMGCTYLAVAAGHPLAQKAAENNP ELAAFIDEC
RNTKVAEAE MATMEKKGVDTGFKAVHPLTGEEIPVWAANFVLM EYGTGAVMAVPGHD
QRDYEFASKYGLNIKPVILAADGSEPDLSQQALTEKGVLFNSG EFNGLDHEAAFNAI
ADKLTAMGVGERKVN YRLRDWGVSRQRYWGAPIPMVTLEDGTVMPTPDDQLPVILPE
DVVMDGITSPIKADPEWAKTTVNGMPALRETDTFDTFM ESSWYYARYTCPQYKEGML
DSEAANYWLPVDIYIGGIEHAIMHLLYFRFFHKL MRDAGMVNSDEPAKQLLCQGMVL
ADAFYYVG ENGERN WVS PVD AIVERDEKGRIVKAKDAAGHEL VYTGMSKMSKSKNNG
IDPQVMVERYGADTVRLFMMFASPDMTLEWQESGVEGANRFLKR VWKLVYEHTAKG
DVAALNVDALTENQKALRRDVHKTIAKVTD DIGRRQTFNTAIAA IMELMNKLAKAPT
DGEQDRALMQEALLAVVRMLNPFTPHICFTLWQELKGE GDIDNAPWPVADEKAMVED
STLVVVQVNGKVRAKITVPVDATEEQVRERAGQEHLVAKYLDGVTVRKVIYVPGKLL
NLVVG

[0442]

[0443]

SEQ ID NO 12는 슈도모나스 (*Pseudomonas*)에 대한 leu-tRNA 합성효소에 대한 펩티드 서열에 대응한다:

MHEQYTPRDVEAAAQNAWDEQQSFAVTEQPGKETYYCLSMFPYPSPGKLHMGHVRNYT
IGDVIARYQRM LGKNVLQPMGWDAFGMPAENAAMKNNVAPAKWTYENIDYMKTLQKS
LGLAIDWSREVTTCKPDYYRWEQWLFTRLFEKGV IYRKNGT VNWDPADQTVLANEQV
IDGRGWRS GALIEKREIPMY YFRITDYADELLES LDELPGWPEQVKTMQRNWIGKSR
GMEVQFPYDQASIGHEGTLKVFTTRPDTLMGATYVAVAAEHPLATQAAQGNAA LQAF
IDECKSGSVAEADMATQEKKGMATSLFVEHPLTGEKLPVWVANYVLMHYGDGAVMAV
PAHDERDFEFAHKYNLPVKA VVRTSAGDDVGSEWLAAYGEHGQLINSGEFDGLDFQG
AFDAIEAALIRKDLGKSRTQFRLRDWGISRQRYWG CPIPIIHCPSG DVPVPEDQLP
VTLPENVVPDGAGSPLARMPEFYECTCPKCGTAAKRETD TMDTFVESSWYFARYASP
NYDKGLVDPK AANH WLPVDQYIGGIEHAILHLLYARFFHKL MRDEGLVTSNEPFKNL
LTQGMVVAETYYRVASNGGKDWFPADVEIERDAKAKI IGARLKT DGLPVEIGGTEK
MSKSKNNGVDPQSMIEQYGADTCRLFMMFASPPDMSLEWSDSGVEGASRFLRRVWRL
AQAHVAQGLPGQLDIAALSDEQKVIRRAIHAAIKQASTDVQGQFHKFNTAIAQVMTVM
NVLEKAPQVTAQDRALLQEGLEAVTLLLAPITPHISHELWKQLGHEQAVIDATWPSV
DESALVQDVTVLVVQVNGKLRGQVEMPAAASREEIEAAARNNENVL RFTDGLTIRKV
IVVPGKLVNIVAN

[0444]

[0445]

SEQ ID NO 13은 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)로부터의 leu-tRNA 합성효소에 대한 펩티드 서열에 대응한다

MNYNHNQIEKKWQDYWDENKTFKTNLQKKFYALDMFPYPSGAGLHVGHPEGYTA
TDIISRYKRMQGYNVLHPMGWDAFGLPAEQYALDTGNDPREFTKKNIQTFRQIKEL
GFSYDWDREVNTTDPEYYKWTQWIFIQLYNKGLAYVDEVAVNWCPALGTVLSNEEVI
DGVSERGGHPVYRKPMKQWVLKITEYADQLLADLDDLDWPESLKDMQRNWIGRSEGA
KVSFDVDNTEGKVEVFTTRPDITYGASFLVLSPEHALVNSITTEYKEKVKAYQTEA
SKKSDLERTDLAKDKSGVFTGAYAINPLSGEKVQIWIADYVLSTYGTGAIMAVPAHD
DRDYEFAKKFDLLIIEVIEGGNVEEAAYTGEGKHINSGLDGLNEAAITKAIQLLE
QKGAGEKKVNYKLRDWLFSRQRYWGEPIPIVHWEDGTMTTVPEEELPLLLPETDEIK
PSGTGESPLANIDSFVNVVDEKTMKGRRETNTMPQWAGSCWYYLRYIDPKNENMLA
DPEKLKHWPVDLYIGGVEHAVLHLLYARFWHKVLYDLGIVPTKEPFQKLFNQGMIL
GEGNEKMSKSGKNVINPDDIVQSHGADTLRLYEMFMGPLDAAIAWSEKGLDGSRRFL
DRVWRLIVNEDGTLSSKIVTTNNKSLDKVYNQTVKKVTDDFETLGFNTAISQLMVFI
NECYKVDEVYKPYIEGFVKMLAPIAPHIGEELWSKLGHEESITYQPWPPTYDEALLVD
DEVEIVVQVNGKLRAKIKIAKDTSKHEEMQEIALSNDNVKASIEGKDIMKVIAPQKL
VNIVAK

[0446]

[0447]

VI. 효소를 억제하는 방법

[0448]

본 발명의 화합물은 효소를 억제하는데 이용될 수 있다. 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 박테리아와 같은 미생물의 류실 tRNA 합성효소와 같은 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인을 억제하는 능력을 나타내고, 따라서 미생물 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인 억제제로서 사용되는 잠재력을 가진다.

[0449]

본 발명의 다른 양태에 따라서, tRNA 합성효소의 에디팅 도메인에 결합 및/또는 억제하는 방법은 tRNA 합성효소가 그것의 기질과 상호작용하여 아미노아실 아데닐레이트 중간체, 바람직하게는 하전된 tRNA를 형성하는 조건하에서 에디팅 도메인을 억제하는 본 발명의 화합물과 tRNA 합성효소를 접촉하는 단계를 포함하여 제공된다. 이러한 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물, 또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물 또는 그것의 조합이 본원에서 기술된다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염을 제공한다. tRNA 합성효소는 검출가능한 양의 tRNA 합성효소 억제를 초래하는데 충분한 본 발명의 화합물의 양과 접촉한다. 이 방법은 유기체 내부 또는 유기체 외부에 함유된 tRNA 합성효소에서 수행될 수 있다. 대표적인 구체예에서, 본 방법은 동물 내 또는 동물의 표면에 있는 미생물 또는 미생물 세포 내에 함유된 tRNA 합성효소에서 수행된다. 대표적인 구체예에서, 동물은 인간이다. 본 방법은 억제된 에디팅 도메인을 가지는 tRNA 합성효소에 의해 생성된 하전된 tRNA 양의 감소를 초래한다. 대표적인 구체예에서, 억제는 미생물 세포와 같은 세포에서 발생한다. 다른 대표적인 구체예에서, 미생물 세포는 박테리아, 진균, 효모 또는 기생충이다. 다른 대표적인 구체예에서, tRNA 합성효소는 미토콘드리아 tRNA 합성효소 또는 세포질 tRNA 합성효소이다. 다른 대표적인 구체예에서, tRNA 합성효소는 알라닌 tRNA 합성효소, 이소류실 tRNA 합성효소, 류실 tRNA 합성효소, 메티오닐 tRNA 합성효소, 리실 tRNA 합성효소, 페닐알라닌 tRNA 합성효소, 프로릴 tRNA 합성효소, 트레오닐 tRNA 합성효소 및 발릴 tRNA 합성효소로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, tRNA 합성효소는 류실 tRNA 합성효소이다.

[0450]

대표적인 구체예에서, 본 발명은 tRNA 분자에서 하전된 tRNA 분자로 변환을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 tRNA 합성효소와 상기 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인의 활성을 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물을, 상기 활성을 억제하는데 충분한 조건하에서 접촉하여 상기 변환을 억제하는 단계를 수반한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다. 대표적인 구체예에서, 억제는 세포 내에서 일어나며, 세포는 미생물 세포이다. 다른 대표적인 구체예에서, 미생물 세포는 박테리아, 진균, 효모, 및 기생충으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, tRNA 합성효소는 미토콘드리아 tRNA 합성효소 및 세포질 tRNA 합성효소로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, tRNA 합성효소는 알라닌 tRNA 합성효소, 이소류실 tRNA 합성효소, 류실 tRNA 합성효소, 메티오닐 tRNA 합성효소, 리실 tRNA 합성효소, 페닐알라닌 tRNA 합성효소, 프로릴 tRNA 합성효소, 트레오닐 tRNA 합성효소 및 발릴 tRNA 합성효소로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, tRNA 합성효소는 류실 tRNA 합성효소이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 상기 tRNA 합성효소의 합성 도메인에 대해 100 μ M 초과 $K_{0.5}$ 를 가진다.

[0451]

특정 구체예에서, 본 발명의 화합물의 작용의 메커니즘은 적어도 합성효소의 에디팅 도메인을 결합 및/또는 억제하는 것에 의해 tRNA 분자에서 하전된 tRNA 분자로의 변환을 억제하는 것이다. 이 방법에서 사용되는 화합물은 또한 합성 도메인을 억제 또는 다르게 상호작용할 수 있다(예를 들어, 합성 도메인의 활성 자리). 현재 바람직한 구체예에서, 에디팅 도메인은 합성 도메인의 존재하에서 선택적으로 억제된다. 바람직한 구체예에서, 합성 도메인은 필수적으로 억제되지 않으며, 한편 에디팅 도메인은 적어도 50%, 바람직하게는 적어도 60%, 더 바람직하게는 적어도 70%, 더욱더 바람직하게는 적어도 80% 및 훨씬 더 바람직하게는 적어도 90%의 tRNA 합성효소 활성이 억제된다. 다른 바람직한 구체예에서, 합성 도메인은 최대한 50%, 바람직하게는 최대한 30%, 바람직하게는 최대한 20%, 10%, 바람직하게는 최대한 8%, 더 바람직하게는 최대한 5%, 더욱더 바람직하게는 최대한 3% 및 훨씬 더 바람직하게는 최대한 1%로써 억제된다. 에디팅 도메인의 억제는 세포 성장 및 분화의 지체 또는 중단을 초래하는 적절하게 하전된 tRNA의 양의 감소를 만든다.

[0452]

다른 대표적인 구체예에서, $K_{D, \text{에디트}}/K_{D, \text{합성}}$ 으로서 나타내는 상기 에디팅 도메인을 억제하는 상기 화합물의 최소 농도 대 상기 tRNA 합성효소의 상기 합성 도메인을 억제하는 상기 화합물의 최소 농도의 비는 1 미만이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물의 $K_{D, \text{에디트}}/K_{D, \text{합성}}$ 은 0.5 미만, 0.1 미만 및 0.05 미만으로부터 선택되는 멤버이다.

[0453]

VII. 미생물 성장을 억제 또는 미생물을 죽이는 방법

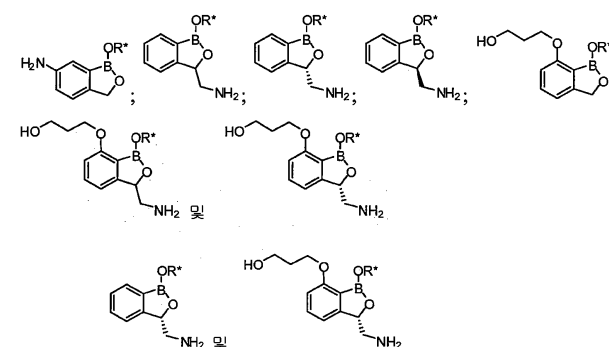
[0454]

본 발명의 화합물은 박테리아와 같은 미생물에 대해 효능을 나타내며, 따라서 미생물을 죽이고 및/또는 성장을 억제하는 잠재력을 가진다.

[0455]

추가 양태에서, 본 발명은 미생물을 죽이고 및/또는 성장을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 미생물을 본 발명의 화합물의 유효한 양과 접촉하여, 미생물을 죽이고 및/또는 성장을 억제하는 단계를 포함한다. 대표적인 구체예에서, 미생물은 박테리아, 진균, 바이러스, 효모 또는 기생충으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물, 또는 그것의 염, 프로드러그, 수화물 또는 용매화합물, 또는 그것의 조합이 본원에 기술된다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 프로드러그를 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물 또는 그것의 염을 제공한다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되는 화합물, 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 본원에 열거되는 화학식, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염에 의해 기술된다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 본원에 기술되는 약학적 조성물의 부분이다. 다른 대표적인 구체예에서, 접촉은 본 화합물이 유기체에 들어가는 것을 허용하는 조건하에서 일어난다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 합성효소의 에디팅 도메인을 통해 tRNA 합성효소를 억제한다. 이러한 조건은 당업자에게 공지되어 있고, 구체적 조건은 본원에 첨부된 실시예에서 설명된다. 이 방법은 생체 내 또는 시험관 내에서 tRNA 합성효소를 억제하기 위해 에디팅 도메인 억제제의 치료적으로 유효한 양을 미생물 세포와 접촉하는 단계를 수반한다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은

[0456]



로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 본

화합물은 R^* 로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이다.

[0457]

다른 양태에서, 미생물은 동물의 내부 또는 표면에 있다. 대표적인 구체예에서, 동물은 인간, 소, 사슴, 순록, 염소, 꿀벌, 돼지, 양, 말, 젓소, 황소, 개, 기니아 피그, 게르빌루스쥐, 토끼, 고양이, 낙타, 야크, 코끼리, 타조, 수달, 닭, 오리, 거위, 꿩, 비둘기, 백조 및 칠면조로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 동물은 인간이다.

[0458]

대표적인 구체예에서, 미생물은 본 발명의 화합물의 경구 투여를 통해 죽거나 또는 그것의 성장이 억제된다. 대표적인 구체예에서, 미생물은 본 발명의 화합물의 정맥주사 투여를 통해 죽거나 또는 그것의 성장이 억제된다.

[0459]

대표적인 구체예에서, 미생물은 박테리아이다. 대표적인 구체예에서, 박테리아는 그람-양성 박테리아이다. 다른 대표적인 구체예에서, 그람-양성 박테리아는 스테필로코커스 종(*Staphylococcus species*), 스트렙토코커스 종(*Streptococcus species*), 바실러스 종(*Bacillus species*), 마이코박테리움 종(*Mycobacterium species*), 코리네박테리움 종(*Corynebacterium species*)(프로피오니박테리움 종(*Propionibacterium species*)), 클로스트리듐 종(*Clostridium species*), 악티노미세스 종(*Actinomyces species*), 엔테로코커스 종(*Enterococcus species*) 및 스트렙토미세스 종(*Streptomyces species*)으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 그람-양성 박테리아는 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*); 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*); 스테필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스테필로코커스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*); 스테필로코커스 헤모리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*); 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*); 스트렙토코커스 아갈락티에(*Streptococcus agalactiae*); 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*); 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*); 엔테로코커스 패숨(*Enterococcus faecium*); 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*); 마이코박테리움 아비움 인트라셀룰라에(*Mycobacterium avium intracellulare*); 마이코박테리움 튜버쿨러시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*); 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheria*); 클로스트리듐 퍼프린젠스(*Clostridium perfringens*); 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*); 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*); 클로스트리듐 디피실리쿰(*Clostridium difficile*)로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 그람-양성 박테리아는 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스테필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*); 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*); 엔테로코커스 패숨(*Enterococcus faecium*), 클로스트리듐 디피실리쿰(*Clostridium difficile*) 및 프로피오니박터 아크네스(*Propionibacter acnes*)로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 그람-음성 박테리아이다. 다른 대표적인 구체예에서, 그람-음성 박테리아는 아시네토박터 종(*Acinetobacter species*), 네이세리아 종(*Neisseria species*), 슈도모나스 종(*Pseudomonas species*), 브루셀라 종(*Brucella species*), 아그로박테리움 종(*Agrobacterium species*), 보르데텔라 종(*Bordetella species*), 에셰리히아 종(*Escherichia species*), 쉬겔라 종(*Shigella species*), 예르시니아 종(*Yersinia species*), 살모넬라 종(*Salmonella species*), 크렙시엘라 종(*Klebsiella species*), 엔테로박터 종(*Enterobacter species*), 헤모필루스 종(*Haemophilus species*), 파스튜렐라 종(*Pasteurella species*), 스트렙토바실러스 종(*Streptobacillus species*), 스피로헤타 종(*spirochetal species*), 캄필로박터 종(*Campylobacter species*), 비브리오 종(*Vibrio species*), 헬리코박터 종(*Helicobacter species*), 박테로이데스 종(*Bacteroides species*), 사이트로박터 종(*Citrobacter species*), 프로테우스 종(*Proteus species*), 프로비덴시아 종(*Providencia species*), 세라티아 종(*Serratia species*), 스테노트로포모나스 종(*Stenotrophomonas species*) 및 버크홀데리아 종(*Burkholderia species*)으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 그람-음성 박테리아는 아시네토박터 종(*Acinetobacter species*), 슈도모나스 종(*Pseudomonas species*), 에셰리히아 종(*Escherichia species*), 크렙시엘라 종(*Klebsiella species*), 엔테로박터 종(*Enterobacter species*), 박테로이데스 종(*Bacteroides species*), 사이트로박터 종(*Citrobacter species*), 프로테우스 종(*Proteus species*), 프로비덴시아 종(*Providencia species*), 세라티아 종(*Serratia species*), 스테노트로포모나스 종(*Stenotrophomonas species*) 및 버크홀데리아 종(*Burkholderia species*)으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 그람-음성 박테리아는 네이세리아 고노르호에(*Neisseria gonorrhoeae*); 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*); 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*); 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*); 에셰리키아 콜리(*Escherichia coli*); 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*); 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*); 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*); 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*); 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*); 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*); 비브리오 파라헤모리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*); 트레포메나 팔리둠(*Treponema pallidum*); 악티노미세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*); 리케치아 프로바제키(*Rickettsia prowazekii*); 리케치아 리케치(*Rickettsia rickettsii*); 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*); 클라미디아 시타시(*Chlamydia psittaci*); 브루셀라 아보투스(*Brucella abortus*); 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*); 프랜시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 크렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*), 박테로이데스 프라질리스(*Bacteroides fragilis*), 시트로박터

프레운디(*Citrobacter freundii*), 프로테우스 미라비리스(*Proteus mirabilis*), 프로비덴시아 스투알티(*Providencia stuartii*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 스테노트로포모나스 말토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*) 및 버크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*)로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 그람-음성 박테리아는 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*); 에세리키아 콜리(*Escherichia coli*); 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 크렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*), 박테로이데스 프라질리스(*Bacteroides fragilis*), 시트로박터 프레운디(*Citrobacter freundii*), 프로테우스 미라비리스(*Proteus mirabilis*), 프로비덴시아 스투알티(*Providencia stuartii*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 스테노트로포모나스 말토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*) 및 버크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*)로부터 선택되는 멤버이다.

[0460]

다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 슈도모나스 종(*Pseudomonas species*)이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*); 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*), 스테노트로포모나스 말토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*) 및 버크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*)로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 아시네토박터 종(*Acinetobacter species*)이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 아시네토박터 아니트라투스(*Acinetobacter anitratus*)이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 엔테로박터 에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 사카자키(*Enterobacter sakazakii*), *E. coli*, *K. 뉴모니아(pneumoniae)*, *P. 미라비리스(mirabilis)*, 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 시트로박터 프레운디(*Citrobacter freundii*) 및 프로비덴시아 종(*Providencia spp*)으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 엔테로박터 에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 사카자키(*Enterobacter sakazakii*), *E. coli*, *K. 뉴모니아(pneumoniae)*, *P. 미라비리스(mirabilis)*, 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 시트로박터 프레운디(*Citrobacter freundii*), 프로비덴시아 종(*Providencia spp*), *S. 아우레우스(aureus)*, *S. 뉴모니아(pneumonia)*, *S. 피오게네스(pyogenes)*, *E. 패칼리스(faecalis)*, 및 *E. 패숨(faecium)*으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 비리단스 군 스트렙토코쿠스(*Viridans group Strep.*)로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 스트렙토코커스 미티스(*Strep. mitis*), 스트렙토코커스 뮤탄스(*Strep. mutans*), 스트렙토코커스 오랄리스(*Strep. oralis*), 스트렙토코커스 생귀스(*Strep. sanguis*), 소브리누스 소브리누스(*Strep. sobrinus*) 및 스트렙토코커스 밀라리(*Strep. millari*)로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 *S. 뉴모니아(pneumonia)*, *H. 인플루엔자(influenzae)*, *S. 아우레우스(aureus)*, *M. 카타랄리스(catarrhalis)*, *M. 뉴모니아(pneumoniae)*, *L. 뉴모니아(pneumoniae)* 및 *C (pneumoniae)*로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 *S. 아우레우스(aureus)*이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 혐기성 세균이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 알칼리게네스 종(*Alcaligenes species*)이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 *B. 세파시아(B. cepacia)*이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter cloacae*), 에세리키아 콜리(*Escherichia coli*); 크렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 프로테우스 미라비리스(*Proteus mirabilis*), 프로비덴시아 스투알티(*Providencia stuartii*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 및 시트로박터 프레운디(*Citrobacter freundii*)로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 메티실린에 내성이 있다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 메티실린-내성 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)이다. 다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*); 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*); 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*); 마이코박테리움 카타랄리스(*Mycobacterium catarrhalis*); 마이코박테리움 뉴모니아(*Mycobacterium pneumoniae*); 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*) 및 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*)로부터 선택되는 멤버이다.

[0461]

다른 대표적인 구체예에서, 박테리아는 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter cloacae*), 에세리키아 콜리(*Escherichia coli*), 크렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 프로테우스 미라비리스(*Proteus mirabilis*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 시트로박터 프레운디(*Citrobacter freundii*), 프로비덴시아 스투알티(*Providencia stuartii*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*), 스테노트로포모나스 말토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 버크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코커스 패

칼리스(*Enterococcus faecalis*); 및 엔테로코커스 패슘(*Enterococcus faecium*)으로부터 선택되는 멤버이다.

[0462]

대표적인 구체예에서, 미생물은 마이코박테리움 종(*Mycobacterium species*)을 포함하는 항산성 박테리아; 바실러스 종(*Bacillus species*), 코리네박테리움 종(*Corynebacterium species*)(또한 프로피오니박테리움 종(*Propionibacterium species*)) 및 클로스트리듐 종(*Clostridium species*)을 포함하는 바실리(bacilli); 악티노미세스 종(*Actinomyces species*) 및 스트렙토미세스 종(*Streptomyces species*)을 포함하는 섬유 박테리아(filamentous bacteria); 슈도모나스 종(*Pseudomonas species*), 브루셀라 종(*Brucella species*), 아그로박테리움 종(*Agrobacterium species*), 보르데텔라 종(*Bordetella species*), 에셰리히아 종(*Escherichia species*), 쉬겔라 종(*Shigella species*), 예르시니아 종(*Yersinia species*), 살모넬라 종(*Salmonella species*), 클렙시엘라 종(*Klebsiella species*), 엔테로박터 종(*Enterobacter species*), 헤모필루스 종(*Haemophilus species*), 파스투렐라 종(*Pasteurella species*), 및 스트렙토바실러스 종(*Streptobacillus species*)과 같은 바실리(bacilli); 스피로헤타 종(*spirochetal species*), 캄필로박터 종(*Campylobacter species*), 비브리오 종(*Vibrio species*); 및 리케차 종(*Rickettsiae species*) 및 클라미디아 종(*Chlamydia species*)을 포함하는 세포 내 박테리아로부터 선택되는 멤버인 박테리아이다. 대표적인 구체예에서, 미생물은 본원에 제공되는 도면에서 기술된다.

[0463]

대표적인 구체예에서, 미생물은 진균 및 효모로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 진균 또는 효모는 칸디다 종(*Candida species*), 트리코피톤 종(*Trichophyton species*), 마이크로스포리움 종(*Microsporium species*), 아스페르길루스 종(*Aspergillus species*), 크립토크쿠스 종(*Cryptococcus species*), 블라스토미세스 종(*Blastomyces species*), 콕시디오데스 종(*Coccidioides species*), 히스토플라스마 종(*Histoplasma species*), 파라콕시디오데스 종(*Paracoccidioides species*), 피코마이세테스 종(*Phycomycetes species*), 말라세지아 종(*Malassezia species*), 푸사리움 종(*Fusarium species*), 에피더모피톤 종(*Epidermophyton species*), 스키타리디움 종(*Scytalidium species*), 스코플라리옵시스 종(*Scopulariopsis species*), 알터나리아 종(*Alternaria species*), 페니실리움 종(*Penicillium species*), 피알로포라 종(*Phialophora species*), 라이조푸스 종(*Rhizopus species*), 스케도스포룸 종(*Scedosporium species*) 및 자이고미세테스 강으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 진균 또는 효모는 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*)), 블라스토마이세스 데르마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 칸디다 알비칸스(*Candida Albicans* (*C. albicans*)), 둘 다 플루코나졸에 민감하고 내성이 있는 균주), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata* (*C. glabrata*)), 칸디다 크루세이(*C. krusei*), 크립토크쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*)), 칸디다 파라프실로시스(*Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*)), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis* (*C. tropicalis*)), 콕시디오데스 이미티스(*Coccidioides immitis*), 에피더모피톤 플로코섬(*Epidermophyton floccosum* (*E. floccosum*)), 푸사리움 솔라니(*Fusarium solani* (*F. solani*)), 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 말라세지아 푸르푸르(*Malassezia furfur* (*M. furfur*)), 말라세지아 파키더마티스(*Malassezia pachydermatis* (*M. pachydermatis*)), 말라세지아 심포디알리스(*Malassezia sympodialis* (*M. sympodialis*)), 마이크로스포리움 아우도우이니(*Microsporium audouinii* (*M. audouinii*)), 마이크로스포리움 캐니스(*Microsporium canis* (*M. canis*)), 마이크로스포리움 질시움(*Microsporium gypseum* (*M. gypseum*)), 파라콕시디오이드 브라질리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*) 및 사이코미세테스 종(*Phycomycetes spp*), 트리코피톤 멘타그로파이트균(*Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*)), 트리코피톤 루브럼(*Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*)), 트리코피톤 톤슈란스(*Trichophyton tonsurans* (*T. tonsurans*))로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 진균 또는 효모는 트리코피톤 콘센트리쿰(*Trichophyton concentricum*), *T. 비올라체움*(*violaceum*), *T. 쉬오엔레이니*(*schoenleinii*), *T. 베루코숨*(*verrucosum*), *T. 소우다넨세*(*soudanense*), 마이크로스포리움 질시움(*Microsporium gypseum*), *M. 에퀴눔*(*equinum*), 칸디다 킬리어몬디(*Candida guilliermondii*), 말라세지아 글로보사(*Malassezia globosa*), *M. 옵투스*(*obtuse*), *M. 레스트릭타*(*restricta*), *M. 슬로오피아에*(*slooffiae*), 및 아스페르길루스 플라버스(*Aspergillus flavus*)로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 진균 또는 효모는 더마토파이트(dermatophytes), 트리코파이트(Trichophyton), 마이크로스포리움(Microsporium), 에피더모파이트(Epidermophyton) 및 효모-유사 진균으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 진균 또는 효모는 칸디다 알비칸스(*Candida Albicans*)이다.

[0464]

대표적인 구체예에서, 미생물은 바이러스이다. 대표적인 구체예에서, 바이러스는 A-B형 간염, 인간 리노바이러스(rhinoviruses), 황열 바이러스, 인간 호흡 코로나바이러스, 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS), 호흡기 세포 융합 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 1-4, 인간 면역결핍 바이러스 1 (HIV-1), 인간 면역결핍 바이러스 2 (HIV-2), 단순포진 바이러스 1 (HSV-1), 단순포진 바이러스 2 (HSV-2), 인간 시토메갈로바이러스(CMV), 대상포진바이러스, 엡스타인-바(EBV), 폴리오바이러스, 코사키바이러스, 에코바이러스, 루벨라

바이러스, 뉴로터마-트로픽 바이러스, 바리올라 바이러스, 파포바이러스, 광견병 바이러스, 탕기 바이러스, 웨스트 나일 바이러스 및 SARS 바이러스로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 바이러스는 피코나비리데, 플라비비리데, 코로나비리데, 파라믹소비리데, 오르소믹소비리데, 레트로비리데, 헤르페스비리데 및 헤파드나비리데로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 바이러스는 하기 표에 포함되는 바이러스로부터 선택되는 멤버이다:

표 1

바이러스

바이러스 범주	관련된 인간 감염
피코마비리데(<i>Picomaviridae</i>)	폴리오 인간 A형 간염 인간 리노바이러스
토가비리데(<i>Togaviridae</i>) 및 플라비비리데(<i>Flaviviridae</i>)	루벨라(<i>Rubella</i>)-풍진 황열(<i>Yellow fever</i>)
코로나비리데(<i>Coronaviridae</i>)	인간 호흡기 코로나바이러스(HCV)
라브도비리데(<i>Rhabdoviridae</i>)	중증 급성 호흡기 증후군 (Severe acute respiratory syndrome, SAR) 리사 바이러스(<i>Lyssavirus</i>)-광견병
파라믹소비리데(<i>Paramyxoviridae</i>)	파라믹소바이러스(<i>Paramyxovirus</i>)-볼거리 모르빌바이러스(<i>Morbillivirus</i>)-홍역 뉴모바이러스(<i>Pneumovirus</i>)-호흡기세포융합바이러스
오르소믹소비리데(<i>Orthomyxoviridae</i>)	인플루엔자 A-C
분야비리데(<i>Bunyaviridae</i>)	분야바이러스(<i>Bunyavirus</i>)-분야베라(Bunyamwera, BUN) 한타바이러스(<i>Hantavirus</i>)-한탄(HTN) 나이로바이러스(<i>Nairovirus</i>)-크림-콩고 출혈열(CCHF) 플레보바이러스(<i>Phlebovirus</i>)-모래파리 열(Sandfly fever, SFN) <i>Uukuvirus-Uukuniemi</i> (UUK) 리프트 밸리열(<i>Rift Valley Fever</i> , RVFN)
아레나비리데(<i>Arenaviridae</i>)	쥬닌(<i>Junin</i>)-아르헨티나 출혈열 마추포(<i>Machupo</i>)-볼리비아 출혈열 라사(<i>Lassa</i>)-라사열 LCM -무균성 임파구성 맥락 수막염
레오비리데(<i>Reoviridae</i>)	로토바이러스(<i>rotovirus</i>) 레오바이러스(<i>Reovirus</i>) 오르비바이러스(<i>Orbivirus</i>)
레트로비리데(<i>Retroviridae</i>)	인간 면역 결핍 바이러스 1(HIV-1) 인간 면역 결핍 바이러스 2(HIV-2) 원숭이 면역 결핍 바이러스(SIV)
	DNA 바이러스
파포마비리데 (<i>Papovaviridae</i>)	신장에 있는 소아 바이러스
아데노비리데(<i>Adenoviridae</i>)	인간 호흡 곤란 및 일부 고질적인 눈병
파르보비리데(<i>Parvoviridae</i>)	인간 위장 고통(노르워크 바이러스)

헤르페스비리대(<i>Herpesviridae</i>)	단순포진 바이러스 1(HSV-1) 단순포진 바이러스 2(HSV-2) 인간 시토메갈로 바이러스(HCMV) 수두포진 바이러스(VZV) 엡스타인-바르 바이러스(EBV) 인간 헤르페스 바이러스 6(HHV6)
포크스비리대(<i>Poxviridae</i>)	오르소포크스바이러스는 두창의 아속이다
헤파드나비리대(<i>Hepadnaviridae</i>)	B형 간염 바이러스(HBV) C형 간염 바이러스(HCV)

[0466]

다른 대표적인 구체예에서, 미생물은 기생충이다. 대표적인 구체예에서, 기생충은 플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), *P. 비박스(vivax)*, *P. 오발(ovale)*, *P. 말라리아(malariae)*, *P. 베르게이(berghei)*, 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), *L. 인판툼(infantum)*, *L. 차가시(chagasi)*, *L. 멕시코나(mexicana)*, *L. 아마존엔시스(amazonensis)*, *L. 베네주엘렌시스(venezuelensis)*, *L. 트로픽스(tropics)*, *L. 메이저(major)*, *L. 마이너(minor)*, *L. 에티오피카(aethiopica)*, *L. 비안나 브라질리엔시스(Biana braziliensis)*, *L. (V.) 귀아넨시스(guyanensis)*, *L. (V.) 파나멘시스(panamensis)*, *L. (V.) 페루비아나(peruviana)*, 트리파노소마 브루세이 로테시엔스(*Trypanosoma brucei rhodesiense*), *T. 브루세이 감비엔스(brucei gambiense)*, *T. 크루지(cruzi)*, 기아르디아 인테스티나리스(*Giardia intestinalis*), *G. 람다(lambda)*, 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*), 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 트리코모나스 바지날리스(*Trichomonas vaginalis*), 뉴모시스티스 카리니(*Pneumocystis carinii*), 및 크립토스포리듐 파르븀(*Cryptosporidium parvum*)으로부터 선택되는 멤버이다.

[0467]

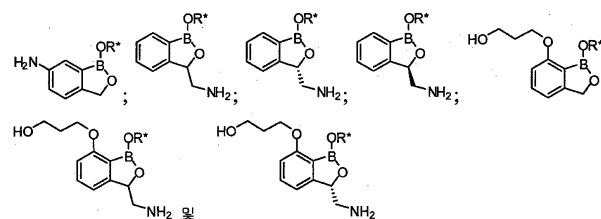
VIII. 질병을 치료 및/또는 예방하는 방법

[0468]

본 발명의 화합물은 박테리아와 같은 미생물에 대해 효능을 나타내며, 따라서, 본원에 기술되는 동물에서 치료적 효능을 달성하기 위한 잠재력을 가진다.

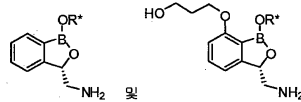
[0469]

다른 양태에서, 본 발명은 질병을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 질병을 치료 및/또는 예방하는데 충분한 본 발명의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 동물에 투여하는 단계를 포함한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 인간 또는 수의학 치료법, 특히 박테리아-관련 질병의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물, 그것의 염, 프로드러그, 수화물 또는 용매화합물, 또는 그것의 조합이 본원에 기술된다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 프로드러그를 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물을 제공한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염을 제공한다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 본원에 기술되는 화학식 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염에 따른다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 본원에 기술되는 약학 조성물의 부분이다. 다른 대표적인 구체예에서, 동물은 인간, 소, 사슴, 순록, 염소, 꿀벌, 돼지, 양, 말, 젖소, 황소, 개, 기니아 피그, 게르빌루스쥐, 토끼, 고양이, 낙타, 야크, 코끼리, 타조, 수달, 닭, 오리, 거위, 꿩, 비둘기, 백조 및 칠면조로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 동물은 인간이다. 다른 대표적인 구체예에서, 동물은 인간, 소, 염소, 돼지, 양, 말, 젖소, 황소, 개, 기니아 피그, 게르빌루스쥐, 토끼, 고양이, 닭 및 칠면조로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 전신 질병, 피부 질병, 및 조갑(ungual), 조갑주위(per iungual), 또는 조갑하(subungual) 질병으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 전신 질병이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은



[0470]

로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 본



화합물은 로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R*은 H이다.

[0471] 다른 대표적인 구체예에서, 장애 또는 질환의 치료는 아미노아실 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인의 억제를 통해 일어난다. 대표적인 구체예에서, 질병은 본 발명의 화합물의 경구 투여를 통해 치료된다. 대표적인 구체예에서, 질병은 본 발명의 화합물 정맥 주사 투여를 통해 치료된다.

[0472] VIII. a) 전신 질병을 치료하는 방법

[0473] 다른 양태에서, 본 발명은 전신 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 동물을 본 발명의 화합물과 접촉하는 단계를 수반한다.

[0474] 대표적인 구체예에서, 본 질병은 칸디다증, 아스페르길루스증, 콕시디오이데스진균증, 크립토코커스증, 히스토플라스마증, 분아균증, 파라콕시디오이데스진균증, 접합균증, 갈색사상균증 및 리노스포리둠증으로부터 선택되는 멤버이다.

[0475] 대표적인 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술되는 미생물에 의한 감염과 관련된다. 대표적인 구체예에서, 질병은 본원에 기술되는 박테리아에 의한 감염과 관련된다.

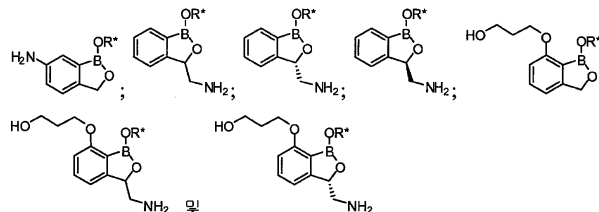
[0476] 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 그람-양성 박테리아에 의한 감염과 관련된다. 대표적인 구체예에서, 질병은 스테필로코커스 종(*Staphylococcus species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 폐렴, 위장염, 독성쇼크증후군, CAP, 뇌수막염, 감염성 관절염, 요로감염증, 균혈증, 심내막염, 골수염, 피부 및 피부구조 감염으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 스트렙토코커스 종(*Streptococcus species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 패혈증 인두염, 피부 감염, 괴사성 근막염, 독성쇼크증후군, 폐렴, 중이염 및 축농증으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 악티노미세스 종(*Actinomyces species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 방선균증이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 노카르디아 종(*Nocardia species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 폐렴이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 코리네박테리움 종(*Corynebacterium species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 디프테리아이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 리스테리아 종(*Listeria species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 뇌수막염이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 바실러스 종(*Bacillus species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 탄저병 및 식중독으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 클로스트리듐 종(*Clostridium species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 보툴리누스 중독증, 가스 괴저병 및 설사로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 마이코박테리움 종(*Mycobacterium species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 결핵 및 나병으로부터 선택되는 멤버이다.

[0477] 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 그람-음성 박테리아에 의한 감염과 관련된다. 대표적인 구체예에서, 질병은 네이세리아 종(*Neisseria species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 뇌수막염, 임균 감염증, 외이도염 및 모낭염으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 에셰리히아 종(*Escherichia species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 설사, 요로감염증, 뇌수막염, 패혈증 및 HAP로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 쉬겔라 종(*Shigella species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 설사, 균혈증, 심내막염, 뇌수막염 및 위장염으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 살모넬라 종(*Salmonella species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 장티푸스, 패혈증, 위장염, 심내막염, 축농증 및 뇌수막염으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 예르시니아 종(*Yersinia species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 장티푸스, 림프절 폐스트, 장열 및 위장염으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 크렙시엘라 종(*Klebsiella species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 패혈증 및 요로감염증으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 프로테우스 종(*Proteus species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 요로감염증이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 엔테로박터 종(*Enterobacter species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 병원감염이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 세라티아 종(*Serratia species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 피부 및 피부-구조 감염 및 폐렴이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 비브리오 종(*Vibrio species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 콜레라 및 위장염으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 캄필로박터 종(*Campylobacter species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체

예에서, 질병은 위장염이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 헬리코박터 종(*Helicobacter species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 만성위염이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 슈도모나스 종(*Pseudomonas species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 폐렴, 골수염, 화상 감염, 패혈증, UTI, 심내막염, 중이염, 각막감염으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 박테리오티스 종(*Bacteroides species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 치주 질환 및 흡인 폐렴으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 헤모필루스 종(*Haemophilus species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 뇌수막염, 후두개염, 감염성 관절염, 패혈증, 연성하감 및 질염으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 보르데텔라 종(*Bordetella species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 백일해이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 레지오넬라 종(*Legionella species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 폐렴 및 레지오넬라병으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 프랜시셀라 종(*Francisella species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 툴라레미아이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 브루셀라 종(*Brucella species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 브루셀라병이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 파스퇴렐라 종(*Pasteurella species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 피부 감염이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 가드넬라 종(*Gardnerella species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 질염이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 스피로헤타 종(*Spirochetes species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 매독 및 라임병이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 클라미디아 종(*Chlamydia species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 클라미디아이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 리케차 종(*Rickettsiae species*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 로키산홍반열 및 발진티푸스로부터 선택되는 멤버이다.

[0478]

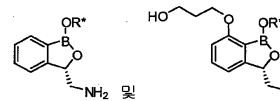
대표적인 구체예에서, 질병은 미코플라스마 폐렴과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 기관기관지염 및 보행폐렴으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 질병은 유레아플라스마 유레알리티쿰(*Ureaplasma urealyticum*)과 관련된다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 요도염이다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 신우신염이다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 복강내 감염이다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 열성 호중구 감소증이다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 골반 감염이다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 균혈증이다. 다른 대표적인 구체예에서, 질병은 패혈증이다.



[0479]

대표적인 구체예에서, 투여되는 화합물은

로부터 선



택되는 멤버인 구조를 가진다. 대표적인 구체예에서, 화합물은

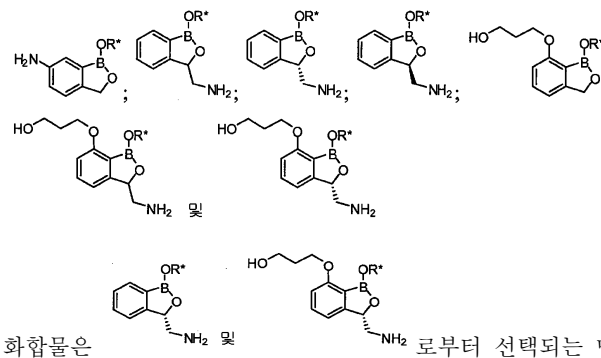
멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R*은 H이다.

[0480]

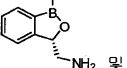
VIII. b) 조갑 및/또는 조갑주위 질병을 치료 또는 예방하는 방법

[0481]

다른 양태에서, 본 발명은 조갑 및/또는 조갑주위 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 방법은 상기 질병을 치료 또는 예방하는데 충분한 본 발명의 화합물 또는 약학 조제물의 치료적으로 유효한 양을 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 방법은 피부, 손톱, 모발, 발굽, 발톱으로부터 선택되는 멤버인 자리 및 손톱, 모발, 발굽 및 발톱 주위의 피부에 본 발명의 화합물 또는 약학 조제물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은



로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 본

화합물은  로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R*은 H이다.

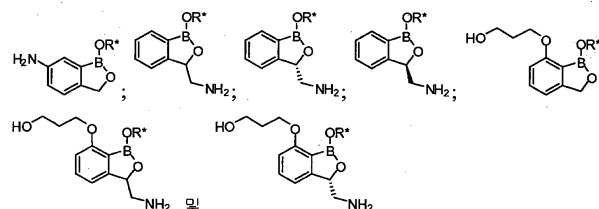
[0482] VIII. b) 1) 조갑진균증

[0483] 조갑진균증은 효모, 피부사상균, 또는 다른 사상균에 의해 야기되는 손톱의 질병이며, 모든 손톱 질환의 대략 50%로 나타난다. 발톱 감염은 조갑진균증 발병의 대략 80%를 차지하며, 한편 손톱은 약 20%의 경우에 영향을 받는다. 피부사상균은 조관 침범, 특히 발톱 조갑진균증의 가장 빈번한 원인이다. 피부사상균에 의해 야기되는 조갑진균증은 조갑백선으로 언급된다. 트리코피톤 루브럼(*Trichophyton rubrum*)은 가장 빈번하게 분리되는 피부사상균이며, 다음은 T. 멘타그로파이트(*T. mentagrophyte*)이다. 원위부 조갑하 조갑진균증은 주된 유입 자리가 하조피(hyponychium)(손톱의 자유 원위 말단 밑의 두꺼운 표피)를 통하여, 결국 조상 및 조관을 수반하여 진행되는 조갑백선의 가장 흔한 방식이다. 변색, 조갑박리증, 및 조갑하 파편의 축적 및 조관 위축증은 이 질병의 특징이다. 이 질병은 보기 흉한 손톱 및 신발에 의한 불편함으로부터 2차 세균 감염을 포함하는 더욱 심각한 합병증에 이르는 환자의 불만에 의해, 그것의 피해자의 삶의 질에 좋지 않은 영향을 미친다.

[0484] 항생제(예를 들어, 나이스타틴 및 암포테리신 B), 미코나졸, 클로트리마졸, 플루코나졸, 에코나졸 및 설코나졸과 같은 이미다졸 항-진균 약제, 및 알릴아민 유도체 테르비나핀 및 나프티핀과 같은 비-이미다졸 진균 약제, 및 벤질아민 부테나핀의 경구 및 국소 사용을 포함하는 다수의 방법이 진균 감염의 치료에 대해 공지되어 있다.

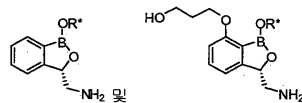
[0485] 그러나 조갑진균증은 대부분의 치료에 내성이 있는 것으로 판명되었다. 손톱 진균 감염은 통상적인 국소 치료에 의해 접근하기 어려운 영역에 존재하고 항-진균 약물은 손톱 밑 감염 부위에 도달하기 위해 조관을 용이하게 침투할 수 없다. 따라서, 조갑진균증은 전통적으로 항-진균 약물의 경구 투여에 의해 치료되었지만; 그러나 명백하게 이것은 이러한 약물의 부작용에 대한 가능성, 특히, 이트라코나졸 및 케토코나졸과 같은 더 유효한 항-진균 약물에 의해 야기되는 것 때문에 바람직하지 않다. 또 다른 조갑진균증의 치료 방법은 국소적으로 활성인 항-진균 약제로 치료전에 손톱의 제거에 의하는데; 하지만 이러한 치료 방법은 바람직하지 않다. 전신 항진균제는 연장된 사용을 필요로 하고, 상당한 부작용에 대한 잠재력을 가진다. 국소 약제는, 주로 손톱 덩어리 안으로 및 손톱 덩어리를 통과하는 항-진균제의 불충분한 침투 때문에 보통 이점이 거의 없다.

[0486] 대표적인 구체예에서, 본 발명은 조갑진균증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 방법은 조갑진균증을 치료 또는 예방하는데 충분한 본 발명의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 동물에 투여하는 단계를 포함한다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 방법은 피부, 손톱, 모발, 발굽, 발톱으로부터 선택되는 멤버인 자리 및 손톱, 모발, 발굽 및 발톱 주위의 피부에 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 대표적인 구체예에서, 동물은 인간이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되는 화합물이다. 다른 대표적인



구체예에서, 본 화합물은

으로부터 선택되는 멤버이



다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은

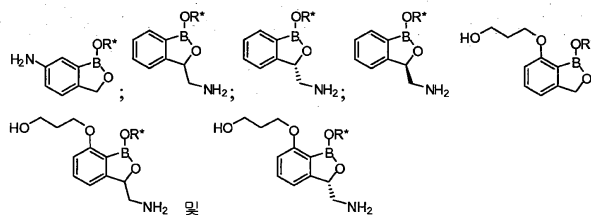
으로부터 선택되는 멤버이다.

[0487] **VIII. b) 2) 다른 조갑 및 조갑주위 질병**

[0488] 대표적인 구체예에서, 본 발명은 동물에서 조갑 또는 조갑주위 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 이 방법은 본 발명의 치료적으로 유효한 양을 동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 이것에 의해 조갑 또는 조갑주위 질병을 치료 또는 예방한다. 대표적인 구체예에서, 조갑 또는 조갑주위 질병은 녹색 조갑증후군, 손톱주위염, 유단독증, 조갑위축증, 임균 감염증, 수영장 욕아증, 유충이행증, 나병, 양두 결절(Orf nodule), 착유부 결절, 헤르페스성 생인손, 급성 세균성 페리오닉시스(perionyxis), 만성 페리오닉시스, 스포트리콧증, 매독, 사마귀양 피부 결핵(tuberculosis verrucosa cutis), 툴라레미아, 모래벼룩증, 손톱주위- 및 손톱 밑 사마귀, 구역, 손톱 영양장애(trachy onychia), 및 손톱에 영향을 미치는 피부질환, 예로써, 건선, 농포성 건선, 원형 탈모증, 농포성 이상각화증, 접촉성 피부병, 라이터 증후군, 건선양 표피 과형성, 편평태선, 손톱에서의 특발성 위축증, 광택태선, 선상 태선, ILVEN(inflammatory linear verrucous epidermal naevus), 탈모, 천포창, 수포성유천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 대리어병, 모공성 홍색 비강진, 수장족저 각피증, 접촉성 피부염, 다형성 홍반, 옴, 바젤스 증후군, 전신피부경화증, 전신성 홍반성 낭창, 만성 홍반성 낭창 및 피부근육염으로부터 선택되는 멤버이다.

[0489] 조갑 및 조갑 주위 적용에 유용한 본 발명의 화합물 및 약학 조성물은 또한 화장품 분야, 특히, 손톱의 불규칙성, 스펀형 손톱(koilonychias), 보우선(Beau's lines), 세로 줄무늬, 내향성 손톱의 치료에 대한 용도를 발견한다.

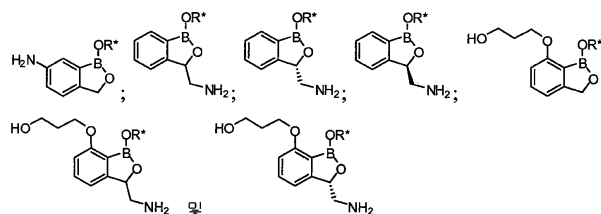
[0490] 대표적인 구체예에서, 질병은 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽, 모발, 귀 및 눈에 있으며 스포트리콧증, 진균성 각막염, 확장 안진균증(Extension oculomycosis), 내인성 안진균증(Endogenous oculomycosis), 로보진균증, 균종, 모래털, 전풍, 체부백선, 완선, 족부백선, 백선성모창, 두부백선, 흑색 백선, 이진균증, 황선, 색소진균증, 및 와상백선증으로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 이 질병들을 치료하는데 유용한 화합물은 본 발명의 화합물이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은



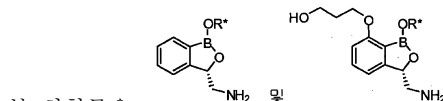
으로부터 선택되는 멤버인 구조를 가진다. 다른 대표적인 구체예에서, R*은 H이다.

[0491] **VIII. c) 바이러스를 수반하는 질병을 치료하는 방법**

[0492] 본 발명의 화합물은 바이러스를 수반하는 동물(예로써, 인간)의 질병의 치료에 유용하다. 대표적인 구체예에서, 질병은 A - B - C형 간염, 황열, 호흡기 세포융합, 인플루엔자, AIDS, 단순포진, 수두, 대상포진, 및 엡스타인-바르 병으로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은



로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서,



본 화합물은 로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R*은 H이다.

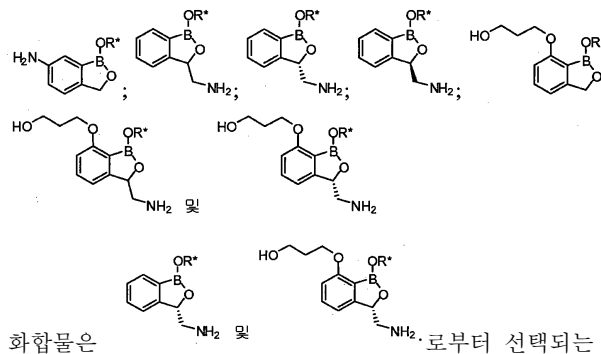
[0493] **VIII. d) 기생충을 수반하는 질병을 치료하는 방법**

[0494] 본 발명의 화합물은 기생충을 수반하는 동물(예로써, 인간)의 질병의 치료에 유용하다. 대표적인 구체예에서, 질병은 말라리아, 샤가스병, 리슈만편모충증, 아프리카 수면병(아메리카 인간 트리파노소마증), 지알디아증, 톡

소플라스마중, 아메바중 및 크립토스포리디움중으로부터 선택되는 멤버이다.

[0495]

상기 설명한 본 발명에 따르는 어떤 방법에서, 아미노아실 tRNA 합성효소는 에디팅 도메인을 포함하는 아미노아실 tRNA 합성효소인 것이 바람직하다. 에디팅 도메인은 프루프리딩에 수반되는 아미노아실 tRNA 합성효소의 부분에 의해 코딩된다. 에디팅 도메인은 바람직하게는 류실-tRNA 합성효소, 발릴-tRNA 합성효소 및 이소류실-tRNA 합성효소의 에디팅 자리를 가지는 배열 후 적어도 보존된 잔기를 가지는 DNA 부분에 의해 코딩된다. 더 바람직하게는, 합성효소는 에디팅 자리 또는 도메인을 가지는 것으로 알려진 발릴-tRNA 합성효소, 이소류실-tRNA 합성효소, 류실-tRNA 합성효소, 알라닐-tRNA 합성효소, 프로릴-tRNA 합성효소, 트레오닐-tRNA 합성효소, 페닐-tRNA 합성효소 및 리실-tRNA 합성효소로 구성되는 군으로부터 선택된다(Ile RS에 대해 Baldwin, A. N. and Berg, P. (1966) J. Biol. Chem. 241, 839-845 및 Eldred, E. W. and Schimmel, P. R. (1972) J. Biol. Chem. 247, 2961-2964; Val RS에 대해, Fersht, A. R. and Kaethner, M. M. (1976) Biochemistry. 15 (15), 3342-3346; Leu RS에 대해, English, S. et al, (1986) Nucleic Acids Research. 14 (19), 7529-7539; Ala RS에 대해, Tsui, W. C. and Fersht, A. R. (1981) Nucleic Acids Research. 9, 7529-7539; for Pro RS, Beuning, P. J. and Musier-Forsyth, K. (2000) PNAS. 97 (16), 8916-8920; Thr RS에 대해, Sankaranarayanan, R. et al, (2000) Nat. Struct. Biol. 7, 461-465 and Musier-Forsyth, K. and Beuning, P. J. (2000) Nat. Struct. Biol. 7, 435-436; Phe RS에 대해, Yarus, M. (1972) PNAS. 69, 1915-1919 및 Lys RS에 대해, Jakubowski, H. (1997) Biochemistry. 36, 11077-11085 참조). 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은



로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 본

화합물은 R^* 로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이다.

[0496]

IX. 손톱 침투의 방법

[0497]

발굽 또는 조판을 통한 활성 약제의 불충분한 침투 및/또는 케라틴(손톱 및 모발 중의 주요 단백질)에 과량의 결합은 상업적 래커(lacquer) 중의 8% 시클로피록스 w/w 및 임상적 시도에서 실패한 다른 국소 치료제의 불충분한 효능에 대한 이유인 것으로 믿어진다. 경증의 조갑진균증의 경우에, 병원성 진균은 단지 조판에 존재한다. 중등증 내지 중증의 경우에, 병원성 진균은 조판 및 조상에서 존재한다. 만약 감염이 조판으로부터 제거되지만 조상으로부터는 제거되지 않는다면, 진균 병원체는 조판을 재감염시킬 수 있다. 따라서, 조갑진균증을 효과적으로 치료하기 위해, 감염은 조판 및 조상으로부터 제거되어야 한다. 이를 위해서, 활성 약제는 실질적으로 조판 및 조상을 통해 침투하고 전파되어야 한다.

[0498]

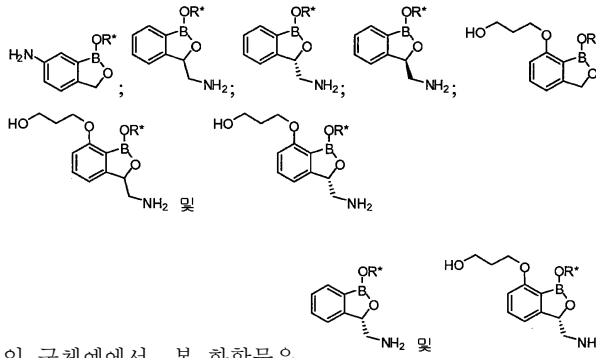
활성 약제가 감염 부위를 통해 일단 효과적으로 전파되기 위해서는, 진균 병원체에 생물학적 이용가능성이 있어야 하고, 케라틴에 단단하게 결합될 수 없어서 약물이 감염 진균의 성장을 억제 또는 감염 진균을 죽일 수 있어야 하는 것으로 믿어진다.

[0499]

조판의 형태론의 이해는 조판의 침투를 촉진시키는 활성 약제의 일정한 물리화학적 특성을 제안한다. 요망되는 물리화학적 특성은 전체적으로 기술된다. 본 발명의 시험 화합물은 조판을 침투할 수 있고 또한 트리코피톤 루브럼 및 멘타그로파이트 및 다른 종들에 대해 활성이었다. 게다가, 시험 화합물은 또한 5% 케라틴 분말의 존재 하에서 트리코피톤 루브럼에 대해 활성이다.

[0500]

대표적인 구체예에서, 본 발명은 인간 손톱 단위에 존재하는 미생물을 죽이거나 또는 성장을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 인간 손톱 단위는 조판을 포함한다. 본 방법은 조판을 침투할 수 있는 본 발명의 화합물을 조판의 배면층과 접촉하는 단계, 상기 조판 밑에 있는 조상으로 조판을 통해 이동하는 단계, 상기 화합물이 상기 조판을 침투하기에 충분한 조건하에서 상기 미생물과 접촉하는 단계를 포함한다. 이 구체예에서, 본 화합물은 약 100 Da 내지 약 200 Da의 분자량, 약 1.0 내지 약 2.6의 log P 값, 약 0.1 mg/mL 옥탄올/포화수 초과액의 물 용해도, 및 상기 미생물에 대해 16 μ g/mL 미만의 MIC를 가지며, 이에 의해 상기 미생물을 죽이거나 또는 성장을 억제한다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은



로부터 선택되는 멤버인 구조를 가진다. 다른 대표적

인 구체예에서, 본 화합물은
R*은 H이다.

로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서,

[0501]

다른 대표적인 구체예에서, 본 발명은 인간 손톱 단위에 존재하는 미생물에 의해 야기되는 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 인간 손톱 단위는 조판을 포함하고, 상기 방법은, 조판을 침투할 수 있는 본 발명의 화합물을 조판의 배면층과 접촉하는 단계, 상기 조판 밑에 있는 조상으로 조판을 통해 이동하는 단계, 상기 화합물이 상기 조판을 침투하고 상기 질병을 치료하기에 충분한 조건하에서 상기 미생물과 접촉하는 단계를 포함한다. 이 구체예에서, 본 화합물은 약 100 Da 내지 약 200 Da의 분자량; 약 1.0 내지 약 2.6의 log P 값; 약 0.1 mg/mL 옥탄올/포화수 초과 물 용해도, 및 상기 미생물에 대해 16 µg/mL 미만의 MIC를 가지며, 이에 의해 상기 질병을 치료한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 본원에서 기술된다.

[0502]

다른 양태에서, 본 발명은 조판의 배면층으로부터 조상으로 화합물을 전달하는 방법을 제공한다. 이 방법은 손톱을 침투하기에 충분한 조건하에서, 조판을 침투할 수 있는 본 발명의 화합물을 세포와 접촉하는 단계를 포함한다. 본 화합물은 약 100 내지 약 200 Da의 분자량을 가진다. 본 화합물은 약 1.0 내지 약 2.6의 log P 값을 가진다. 본 화합물은 약 0.1 mg/mL 내지 1 g/mL 옥탄올/포화수의 물 용해도를 가지며, 이에 의해 상기 화합물을 전달한다.

[0503]

바람직한 구체예에서, 제한되는 것은 아니지만, 분자량, log P 및 물에서의 용해도 등을 포함하는 조판을 통한 본 화합물의 양적 예측에 의해 기술되는 본 발명의 화합물의 물리화학적 특성은 조판의 실질적 침투를 제공하는 데 유효하다.

[0504]

200 Da 미만의 분자량을 가지는 화합물은 상업적으로 이용가능한 조갑진균증의 치료보다 나은 방식으로 조판을 침투한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 화합물은 130 내지 200의 분자량을 가진다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 화합물은 약 140 내지 약 200 Da의 분자량을 가진다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 화합물은 약 170 내지 약 200 Da의 분자량을 가진다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 화합물은 약 155 내지 약 190 Da의 분자량을 가진다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 화합물은 약 165 내지 약 185 Da의 분자량을 가진다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 화합물은 약 145 내지 약 170 Da의 분자량을 가진다. 또 다른 구체예에서, 분자량은 151.93 또는 168.39 Da 중 하나이다.

[0505]

본 발명의 한 구체예에서, 본 화합물은 약 -3.5 내지 약 2.5의 log P 값을 가진다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 -1.0 내지 약 2.5의 log P 값을 가진다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 -1.0 내지 약 2.0의 log P 값을 가진다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 -0.5 내지 약 2.5의 log P 값을 가진다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 -0.5 내지 약 1.5의 log P 값을 가진다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 0.5 내지 약 2.5의 log P 값을 가진다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 1.0 내지 약 2.5의 log P 값을 가진다. 또 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 1.9 또는 2.3의 log P 값을 가진다.

[0506]

또한 2.5 미만의 log P 값을 가지고, 200 Da 미만의 분자량을 가지고, 게다가 조판을 침투할 수 있는 화합물이 본 발명에 의해 생각된다.

[0507]

본 발명의 한 구체예에서, 본 화합물은 옥탄올 포화수 중에서 약 0.1 mg/mL 내지 1 g/mL의 물 용해도를 가진다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 화합물은 약 0.1 mg/mL 내지 100 g/mL의 물 용해도를 가진다. 이 발명의 다른 구체예에서, 본 화합물은 약 0.1 mg/mL 내지 10 mg/mL의 물 용해도를 가진다. 이 발명의 다른 구체예에서, 본 화합물은 약 0.1 mg/mL 내지 1 mg/mL의 물 용해도를 가진다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 화합물은 약 5 mg/mL 내지 1 g/mL의 물 용해도를 가진다. 이 발명의 다른 구체예에서, 본 화합물은 약 10 mg/mL 내지 500 g/mL의 물

용해도를 가진다. 이 발명의 다른 구체예에서, 본 화합물은 약 80 mg/mL 내지 250 mg/mL의 물 용해도를 가진다.

[0508] 대표적인 구체예에서, 본 발명은 상기 범위로부터 선택되는 log P 값을 가지고, 상기 범위로부터 선택되는 분자량을 가지며, 또한 조판을 침투할 수 있는 화합물을 제공한다.

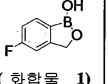
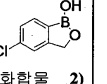
[0509] 대표적인 구체예에서, 본 발명은 상기 범위로부터 선택되는 분자량을 가지고, 상기 범위로부터 선택되는 물 용해도를 가지고, 또한 조판을 침투할 수 있는 화합물을 제공한다.

[0510] 대표적인 구체예에서, 본 발명은 상기 범위로부터 선택되는 log P 값을 가지고, 상기 범위로부터 선택되는 물 용해도를 가지고, 또한 조판을 침투할 수 있는 화합물을 제공한다.

[0511] 대표적인 구체예에서, 본 발명은 상기 범위로부터 선택되는 분자량을 가지고, 상기 범위로부터 선택되는 log P 값을 가지고, 상기 범위로부터 선택되는 물 용해도를 가지고, 게다가 조판을 침투할 수 있는 화합물을 제공한다.

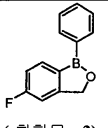
[0512] 상기 성분에 의한 손톱의 침투는 조제물의 극성에 의해 달성될 수 있다. 그러나, 조제물의 극성은 활성 성분의 분자량 또는 log P값과 같은 일부의 다른 인자와 같이 손톱 침투에 영향이 있는 것으로 예상되지 않는다. 침투 향상제를 함유하지 않는 유사한 조제물과 비교할 때 조제물 중의 침투 향상제의 존재는 활성 약제의 침투를 증가시키기 쉽다.

[0513] 최적의 물리화학적 특성을 가지는 분자의 일부에는 하기 표에서 주어진다.

구조식:		
	(화합물 1)	(화합물 2)
화합식:	$C_7H_6BFO_2$	$C_7H_6BClO_2$
분자량 (Da):	151.93	168.39
혈장 단백질 결합 (%):	66	83
LogP:	1.9	2.3
물 용해도 ($\mu\text{g/mL}$):	>100	>100

[0514]

[0515] 하기 화합물 3은 시클로피록스와 분자량이 유사하고, 시클로피록스와 유사하고, 조판을 불충분하게 침투하는 화합물의 예이다.

구조식:	
	(화합물 3)
화합식:	$C_{13}H_{10}BFO$
분자량(Da) :	212.03
혈장 단백질 결합 (%):	100
cLogP:	3.55
물 용해도 ($\mu\text{g/mL}$):	결정되지 않음

[0516]

[0517] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물을 포함하는 국소 조제물은 200 Da 미만의 총 분자량을 가지며, 2.5 미만의 Log P 및 5% 케라틴의 존재하에서 실질적으로 하전되지 않은 트리코피톤 루브럼에 대한 최소 억제 농도를 가진다.

[0518] 화합물의 효능 계수(MIC 이상의 유입으로서 정의됨)는 또한 본 화합물이 미생물을 죽이고, 미생물의 성장을 억제하는데 또는 인간 손톱 단위에 존재하는 미생물에 의해 야기되는 질병을 치료하는데 효과적인지 여부를 당업자에게 알리며, 상기 인간 손톱 단위는 조판을 포함한다. 본 방법은 조판을 침투할 수 있는 본 발명의 화합물을 조판의 배면층과 접촉하는 단계, 상기 조판 밑에 있는 조상으로 조판을 통해 이동하는 단계, 상기 화합물이 상기 조판을 침투하고 상기 질병을 치료하기에 충분한 조건하에서 상기 미생물과 접촉하는 단계를 포함하며, 본 화합물은 10 이상의 효능 계수를 가진다.

[0519] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 10 내지 약 1000의 효능 계수를 가진다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물

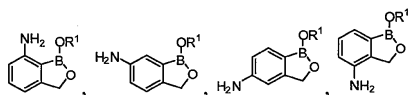
은 약 30 내지 약 100의 효능 계수를 가진다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 100 내지 약 500의 효능 계수를 가진다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 25 내지 약 200의 효능 계수를 가진다.

[0520] 본 발명의 이 양태에서 제공되는 방법은 조갑 및 조갑주위 질환의 치료 뿐만 아니라 손톱 및 발굽의 침투에 유용하다.

[0521] X. 약학적 조제물

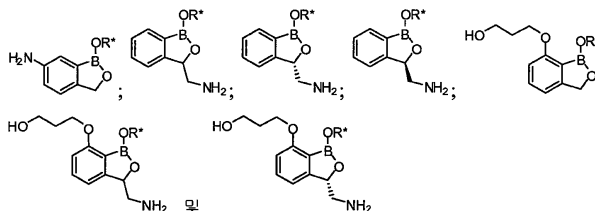
[0522] 다른 양태에서, 본 발명은 (a) 약학적으로 허용가능한 부형제; 및 (b) 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조제물이다. 다른 양태에서, 약학 조제물은 (a) 약학적으로 허용가능한 부형제; 및 (b) 본원에 기술되는 화학식에 따르는 화합물을 포함한다. 다른 양태에서, 약학 조제물은 (a) 약학적으로 허용가능한 부형제; 및 (b) 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염, 프로드러그, 수화물 또는 용매화합물을 포함한다. 다른 양태에서, 약학 조제물은 (a) 약학적으로 허용가능한 부형제; 및 (b) 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물, 또는 그것의 조합을 포함한다. 다른 양태에서, 약학 조제물은 (a) 약학적으로 허용가능한 부형제; 및 (b) 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 염, 수화물 또는 용매화합물을 포함한다. 다른 양태에서, 약학 조제물은 (a) 약학적으로 허용가능한 부형제; 및 (b) 본원에 기술되는 화합물의 염을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 염은 약학적으로 허용가능한 염이다. 다른 양태에서, 약학 조제물은 (a) 약학적으로 허용가능한 부형제; 및 (b) 본원에 기술되는 화합물의 프로드러그를 포함한다. 다른 양태에서, 약학 조제물은 (a) 약학적으로 허용가능한 부형제; 및 (b) 본원에 기술되는 화합물을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 단위 투약 형태이다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 단일 단위 투약 형태이다.

[0523] 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명은 (a) 약학적으로 허용가능한 부형제; 및 (b) 하기로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지는 화합물을 포함하는 약학 조제물이다 :

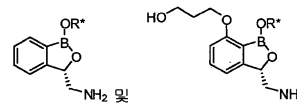


[0524]

[0525] 다른 대표적인 구체예에서, 본 발명은 (a) 약학적으로 허용가능한 부형제; 및 (b)



로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지는 화합물을 포



함하는 약학 조제물이다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은
는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R*은 H이다.

[0526] 본 발명의 약학 조제물은 선택된 투여 경로에 적합한 다양한 형태를 취할 수 있다. 당업자는 본원에서 기술되는 화합물을 포함하는 비-독성 약학 조제물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인식할 것이다. 당업자는 본 발명의 화합물의 용매화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 매우 다양한 비-독성의 약학적으로 허용가능한 용매, 예로써, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 미네랄 오일, 식물성 오일 및 디메틸설폭사이드(DMSO)를 인식할 것이다.

[0527] 본 발명의 약학 조제물은 통상의 비-독성인 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 단위 투약 형태로 경구로, 국소적으로, 비경구로, 흡입 또는 스프레이에 의해, 또는 직장으로 투여될 수 있다. 더 나아가서 가장 좋은 투여 방법은 방법의 조합임이 이해된다. 알약, 캡슐, 엘릭시르, 시럽, 로젠지, 트라제 등의 형태로 경구 투여가 특히 바람직하다. 본원에 사용되는 용어 비경구는 피하 주사, 피내, 혈관내(예를 들어, 정맥 주사), 근육내, 척수, 경막내 주사 또는 주사 또는 주입과 유사한 기술을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 본 발명의 약학 조제물은 경구로 투여된다. 대표적인 구체예에서, 본 발명의 약학 조제물은 정맥내로 투여된다.

- [0528] 본 발명의 화합물을 함유하는 약학 조제물은 바람직하게는, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르로서 경구 사용에 적당한 형태이다.
- [0529] 경구 사용을 위해 의도되는 조성물은 약학 조제물의 제조를 위해 당업계계 공지된 어떤 방법에 따라서 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 약학적으로 훌륭하며 맛 좋은 제제를 제공하기 위해서 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적당한 비-독성의 약학적으로 허용가능한 부형제와의 혼합 중에 활성 성분을 함유할 수 있다. 이 부형제들은, 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 회석제; 과립 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수도 있고 또는 위장관에서 분해 및 흡수를 지연시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있으며, 따라서, 장기간에 걸쳐 지속적 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 재료가 사용될 수 있다.
- [0530] 경구적 사용을 위한 조성물은 또한 활성 성분이 불활성 회석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되어 경질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수도 있고, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 낙화생유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되어 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수도 있다.
- [0531] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적당한 부형제와의 혼합물 중에 활성 재료를 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 겔 및 아카시아 겔; 및 자연적으로 발생하는 포스파티드일 수 있는 분산 또는 습윤제, 예를 들어, 레시틴, 또는 산화 알킬렌과 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 산화 에틸렌과 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 산화 에틸렌과 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분적 에스테르의 축합 생성물, 예로써, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 산화 에틸렌과 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분적 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트이다. 수성 현탁액은 또한, 한 가지 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 한 가지 이상의 착색제, 한 가지 이상의 향미제, 및 한 가지 이상의 감미제, 예로써, 수크로오스 또는 사카린을 함유할 수 있다.
- [0532] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어, 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일에 활성 성분을 현탁함으로써 조제될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기 설명한 바와 같은 감미제, 및 향미제는 맛 좋은 경구 제제를 제조하기 위해 첨가될 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0533] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적당한 분산가능한 분말 및 과립은 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 한 가지 이상의 보존제와의 혼합에 활성 성분을 제공한다. 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기 언급한 것에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어, 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0534] 본 발명의 약학 조제물은 또한 수중유 에멀전 및 유중수 에멀전의 형태로 있을 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액체 파라핀 또는 이것의 혼합물일 수 있다. 적당한 에멀전화제는 자연적으로-발생하는 겔, 예를 들어, 아카시아 겔 또는 트래거캔스 겔; 자연적으로-발생하는 포스파티드, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨로부터 유도되는 에스테르 또는 부분적 에스테르; 무수물, 예를 들어, 소르비탄 모노올레이트; 및 상기 부분적 에스테르와 산화 에틸렌의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.
- [0535] 시럽 및 엘릭시르는 향미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로오스와 함께 조제될 수 있다. 이러한 조제물은 또한 완화제, 보호제, 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다. 약학 조제물은 멸균의 주사가능한 수성 또는 유질의 현탁액의 형태로 있을 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급한 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라서 조제될 수 있다. 멸균의 주사가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구적으로 허용가능한 회석제 또는 용매 중의, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 멸균의 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 허용가능한 비히클 및 사용될 수 있는 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균의, 불휘발성 오일이 용매 또는 현탁 배지로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을

위해, 어떤 자극적이지 않은 불휘발성 오일이 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하여 사용될 수 있다. 게다가, 올레산과 같은 지방산은 주사 제제에서 사용을 발견한다.

[0536] 본 발명의 조성물은 또한, 예를 들어, 약물의 직장 투여를 위해 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이 조성물들은 보통의 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서 액체인 적당한 무자극성 부형제를 약물과 혼합하여 제조될 수 있으며, 따라서 직장에서 녹아서 약물을 방출할 수 있다. 이러한 재료는 코코아버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0537] 또 다르게는, 본 조성물은 멸균 배지에서 비경구적으로 투여될 수 있다. 비히클 및 사용된 농도에 따라서 약물은 비히클 중에서 현탁 또는 용해될 수 있다. 유리하게는, 국소 마취약과 같은 보조제, 보존제 및 완충제가 비히클 중에 용해될 수 있다.

[0538] 비-인간 동물에 투여를 위해, 치료 화합물을 함유하는 조성물은 동물의 먹이 또는 음용수에 첨가될 수 있다. 또한, 이것은 동물 먹이 및 음용수 제품을 조제하는 것을 편리하게 하며, 따라서 동물은 그것의 음식물로 적절한 양의 본 화합물을 섭취한다. 더 나아가 본 화합물은 먹이 또는 음용수에 첨가를 위해 프리믹스로서 조성물 중에 존재하는 것이 편리할 것이다. 조성물은 또한 인간을 위한 음식 또는 음료 보충제로서 첨가될 수 있다.

[0539] 1일에 체중의 킬로그램 당 약 5 mg 내지 약 250 mg, 및 더 바람직하게는 1일에 체중의 킬로그램 당 약 25 mg 내지 약 150 mg의 처방의 투약 수준이 상기 나타난 질환의 치료에 유용하다. 단위 투약 형태를 제조하기 위해 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 질환 및 특정의 투여 방식에 따라서 다양할 것이다. 단위 투약 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유할 것이다.

[0540] 투약 빈도는 또한 사용되는 화합물 및 치료되는 구체적 질병에 따라서 다양할 것이다. 그러나, 대부분의 장애의 치료를 위해 1일 4회 또는 그 미만의 투약 섭생이 바람직하다. 어떤 특정 환자의 구체적 투여 수준은 사용되는 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도, 약물 조합 및 치료법을 받는 특정 질병의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 따를 것이다.

[0541] 본 발명의 바람직한 화합물은, 제한되는 것은 아니지만, 경구적 생체 이용가능성, 낮은 독성, 낮은 혈청 단백질 결합을 포함하는 바람직한 약리학적 특성 및 바람직한 시험관 내 및 생체 내 반감기를 가질 것이다. CNS 장애를 치료하는데 사용되는 화합물에 대한 혈액 뇌 장벽의 침투는 필요하며, 한편 말초 장애를 치료하는데 사용되는 화합물의 낮은 뇌 수준이 종종 바람직하다.

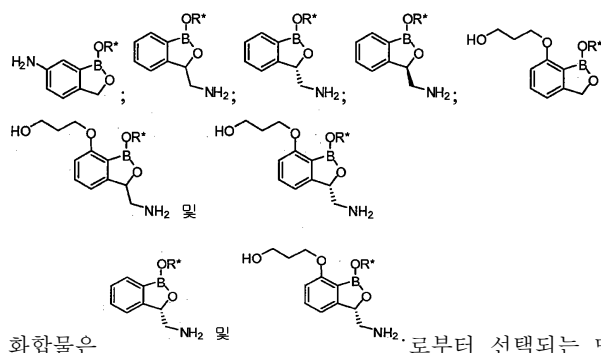
[0542] 분석은 이들 바람직한 약리학적 특성을 예측하는데 사용될 수 있다. 생체 이용가능성을 예측하는데 사용되는 분석은 Caco-2 세포 단일층을 포함하는 인간 장 세포 단일층을 가로지르는 수송을 포함한다. 배양된 간세포의 독성은 화합물의 독성을 예측하는데 사용될 수 있다. 인간에서 화합물의 혈액 뇌 장벽의 침투는 본 화합물을 정맥 내로 받는 실험실 동물의 뇌 수준으로부터 예측될 수 있다.

[0543] 혈청 단백질 결합은 알부민 결합 분석으로부터 예측될 수 있다. 이러한 분석은 Oravcova, et al. (Journal of Chromatography B (1996) volume 677, 1-27 페이지)에 의한 검토에서 기술된다.

[0544] 화합물 반감기는 화합물의 투약 빈도에 반비례한다. 화합물의 시험관내 반감기는 Kuhnz and Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volume 26, 1120-1127 페이지)에 의해 기술되는 바와 같은 마이크로솜 반감기의 분석으로부터 예측될 수 있다.

[0545] 치료에서 사용을 위해 필요로 되는 조성물의 양은 선택되는 특정 화합물 뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 질병의 특성 및 환자의 연령 및 질환에 따라 다양할 것이며, 궁극적으로 의사 또는 임상사의 재량에 의할 것이다.

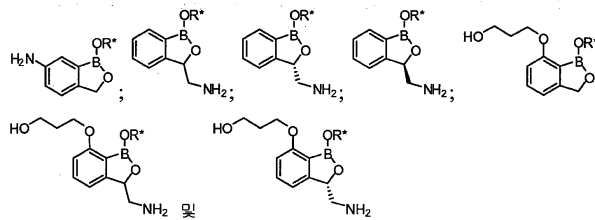
[0546] 대표적인 구체예에서, 약학 조제물 부형제는 에탄올을 포함하며, 약학 조제물 화합물은



로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 본

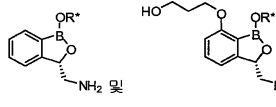
화합물은 로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R*은 H이다. 다른

대표적인 구체예에서, 약학 조제물 부형제는 프로필렌 글리콜을 포함하며, 약학 조제물 화합물은

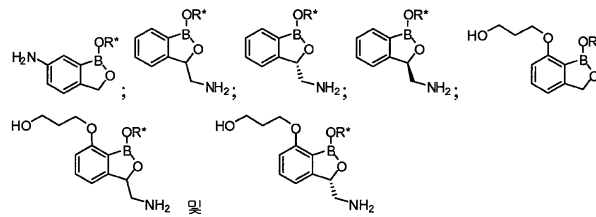


로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서, 본

화합물은



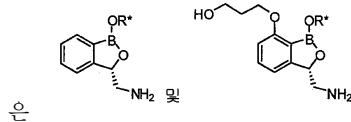
로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이다. 대표



적인 구체예에서, 약학 조제물은

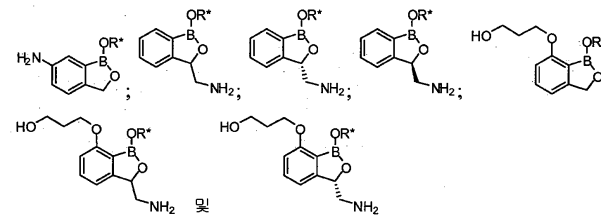
로부터 선택되는 멤

버인 화합물의 1:10 wt/부피와 함께 프로필렌 글리콜:에탄올 1:4를 포함한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물

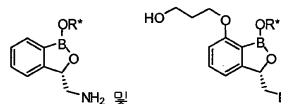


로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이다. 대표적인

구체예에서, 약학 조제물은 약 70% 에탄올; 약 20% 폴리(비닐 메틸 에테르-알트-말레산 모노부틸 에스테르);



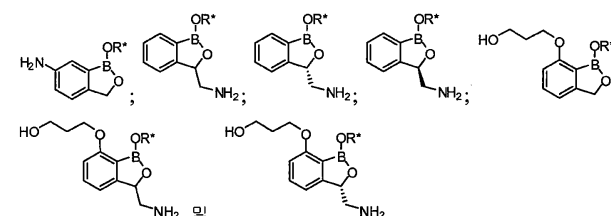
로부터 선택되는 멤버인 약 10%의 화합물을 포함한



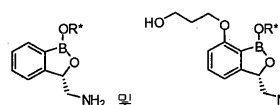
다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은

로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인

구체예에서, R^* 은 H이다. 다른 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 약 56% 에탄올; 약 14% 물; 약 15% 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트); 약 5% 디부틸 세바케이트;



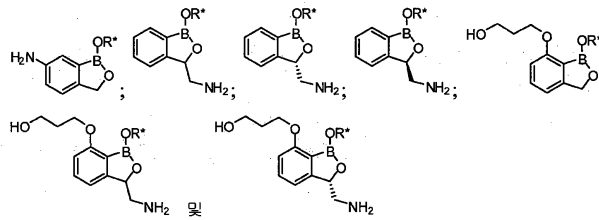
로부터 선택되는 멤버인 약 10%의 화합물을



포함한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은

로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대

표적인 구체예에서, R^* 은 H이다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 약 55% 에탄올; 약 15% 에틸 아세테이트; 약 15% 폴리비닐 아세테이트); 약 5% 디부틸 세바케이트;

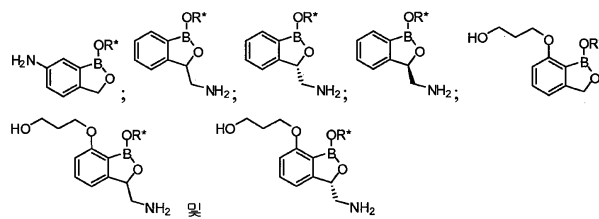


로부터 선택되는 멤버인 약 10%의 화합물을

포함한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은

표적인 구체예에서, R^* 은 H이다.

다른 대표적인 구체예에서,



로부터 선택되는 멤버인 화합물은 1%, 2.5%, 5%,

7.5%, 10% 및 15% w/v로부터 선택되는 멤버의 농도로 약학 조제물에서 존재한다. 다른 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 래커이다.

[0547]

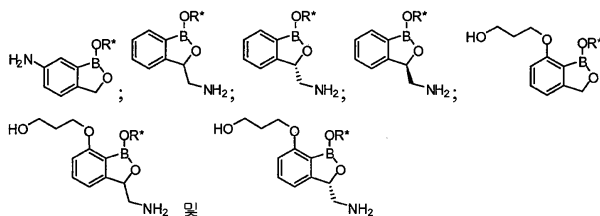
대표적인 구체예에서, 약학 조제물 부형제는 에탄올을 포함하고, 약학 조제물 화합물은 본원에 기술되는 화합물이다. 다른 대표적인 구체예에서, 약학 조제물 부형제는 프로필렌 글리콜을 포함하고, 약학 조제물 화합물은 본원에서 기술되는 화합물이다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 약 20% 프로필렌 글리콜; 약 70% 에탄올; 약 10%의 본원에 기술되는 화합물을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 약 70% 에탄올; 약 20% 폴리(비닐 메틸 에테르-알트-말레산 모노부틸 에스테르); 약 10%의 본원에 기술되는 화합물을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 약 56% 에탄올; 약 14% 물; 약 15% 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트); 약 5% 디부틸 세바케이트; 약 10%의 본원에 기술되는 화합물을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 약 55% 에탄올; 약 15% 에틸 아세테이트; 약 15% 폴리(비닐 아세테이트); 약 5% 디부틸 세바케이트; 약 10%의 본원에 기술되는 화합물을 포함한다. 다른 대표적인 구체예에서, 본원에 기술되는 화합물은 1%, 2.5%, 5%, 7.5%, 10% 및 15% w/v로부터 선택되는 멤버인 농도로 약학 조제물 중에 존재한다. 다른 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 래커이다.

[0548]

X. a) 국소 조제물

[0549]

바람직한 구체예에서, 본 발명의 방법은 본원에 기술되는 화합물의 국소 용도를 통해 사용될 수 있다. 다른 대표적인 구체예에서, 본 화합물은



[0550]

로부터 선택되는 멤버이다. 대표적인 구체예에서,

본 화합물은 로부터 선택되는 멤버이다. 다른 대표적인 구체예에서, R^* 은 H이다.

[0551]

본 발명의 조성물은 제한되는 것은 아니지만, 폴리머, 증점제, 완충제, 중화제, 킬레이트제, 보존제, 계면활성제 또는 에멀전화제, 향산화제, 왁스 또는 오일, 연화제, 자외선차단제, 및 용매 또는 혼합된 용매 시스템을 포함할 수 있는 유체 또는 반-고체 비히클을 포함한다. 용매 또는 혼합된 용매 시스템은 형성에 중요한데, 그것이

주로 약물을 용해하는 것을 초래하기 때문이다. 가장 좋은 용매 또는 혼합된 용매 시스템은 또한 조제물에 불충분한 용매의 첨가에도 불구하고 용액 중에서 임상적으로 적절한 수준의 약물을 유지할 수 있다. 대상 발명에서 유용한 국소 조성물은 매우 다양한 제품 유형으로 만들어질 수 있다. 이것들은, 제한되는 것은 아니지만, 로션, 크림, 젤, 스틱, 스프레이, 연고, 페이스트, 폼(foam), 무스, 및 클렌저를 포함한다. 이들 제품 유형은, 제한되는 것은 아니지만, 입자, 나노입자 및 리포솜을 포함하는 몇몇 종류의 담체 시스템을 포함할 수 있다. 원한다면, 예로써, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 그것의 염이 첨가될 수 있다. 조제물 및 투여를 위한 기술은 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra에서 찾을 수 있다. 조제물은 신체의 원하는 표적 자리에 전달을 최대화하기 위해 선택될 수 있다.

[0552] 마찰 없이 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽 표면에 도포되는 제제인 로션은 전형적으로 미세하게 분리된 고체, 밀랍, 또는 액체가 분산된 액체 또는 반-고체 제제이다. 로션은 전형적으로 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽과 접촉하는 활성 약제, 예를 들어, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸-셀룰로오스 등을 국소화하고 보유하는데 유용한 화합물 뿐만 아니라 더 우수한 분산을 만들기 위한 현탁제를 함유할 것이다.

[0553] 본 발명에 따르는 전달을 위한 활성 약제를 함유하는 크림은 수중유 또는 유중수인 점성의 액체 또는 반고체 에멀전이다. 크림 베이스는 수성이며, 오일상, 에멀전화제 및 수성상을 함유한다. 오일상은 일반적으로 광유 또는 세틸- 또는스테아릴 알코올과 같은 지방성 알코올로 구성되며; 수성상은, 필수적인 것은 아니지만, 일반적으로 부피에서 오일상을 초과하며, 일반적으로 보습제를 함유한다. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra에서 설명되는 바와 같은 크림 조제물 중의 에멀전화제는 일반적으로 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제이다.

[0554] 젤 조제물이 또한 본 발명과 관련하여 사용될 수 있다. 국소 약물 조제물의 분야에서 작용하는 것에 의해 명확하게 되는 바와 같이, 젤은 반고체이다. 단일-상 젤은 전형적으로 수성일 뿐만 아니라 용매 또는 용매 혼합일 수 있는 담체 액체를 통해서 실질적으로 균일하게 분포하는 유기 거대분자를 함유한다.

[0555] 반고체 제제인 연고는 전형적으로 광유계 또는 다른 광유 유도체계이다. 당업자에게 인식될 바와 같이, 사용되는 특정 연고 베이스는 주어진 조제물에 대해 선택된 활성 약제의 최적의 전달을 제공하는 것이며, 바람직하게는, 다른 원하는 특성, 예를 들어, 피부연화 등을 제공한다. 다른 담체 또는 비히클과 마찬가지로, 연고 베이스는 불활성이고, 안정하고, 무자극이고, 비민감성이어야만 한다. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), 1399-1404 페이지에서 설명되는 바와 같이, 연고 베이스는 4가지 분류: 유질 베이스; 유화 베이스; 에멀전 베이스; 및 수용성 베이스로 분류될 수 있다. 유질 연고 베이스는, 예를 들어, 식물성 오일, 동물로부터 획득한 지방, 및 광유로부터 획득한 반고체 탄화수소를 포함한다. 흡착 연고 베이스로서 알려진 유화 연고 베이스는 물을 거의 함유하지 않거나 또는 전혀 함유하지 않고, 예를 들어, 히드록시스테아린 술페이트, 무수 라놀린 및 친수성 광유를 포함한다. 에멀전 연고 베이스는 유중수(W/O) 에멀전 또는 수중유(O/W) 에멀전 중 하나이며, 예를 들어, 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린 및 스테아르산을 포함한다. 바람직한 수용성 연고 베이스는 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜로부터 제조되며; 또한, 추가 정보에 대한 참고는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra에서 얻을 수 있다.

[0556] 본 발명의 유용한 조제물은 또한 스프레이를 포함한다. 스프레이는 일반적으로 전달을 위해 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 분무될 수 있는 수성 및/또는 알코올 용액 중의 활성 약제를 제공한다. 이러한 스프레이는 전달 후 투여 자리에서 활성 약제 용액의 농도를 제공하도록 조제된 것을 포함하며, 예를 들어, 스프레이 용액은 약물 또는 활성 약제가 용해될 수 있는 알코올 또는 다른 유사한 휘발성 액체로 주로 구성될 수 있다. 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 전달 시, 담체는 증발되어 투여 자리에 농축된 활성 약제를 이탈시킨다.

[0557] 국소적 약제 조성물은 또한 적당한 고체 또는 젤 상 담체를 포함할 수 있다. 이러한 담체의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리머를 포함한다.

[0558] 국소적 약제 조성물은 또한 수중유 또는 유중수로 혼합 및 현탁을 향상 또는 촉진시키는 약제를 말하는 적당한 에멀전화제를 포함할 수도 있다. 본원에서 사용되는 에멀전화제는 단일의 에멀전화제로 구성될 수 있고 또는 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제 또는 이러한 계면활성제의 혼합일 수 있으며; 본원에서 사용에 대해 바람직하게는 비이온성 또는 음이온성 에멀전화제이다. 이러한 표면-활성 약제는 "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers," North American Edition, 1980 Annual published by the McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, USA에서 기술된다.

- [0559] 본원의 사용에 대해 세테아릴 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 에멀전화 왁스, 글리세릴 모노스테아레이트와 같은 고분자량 알코올이 바람직하다. 다른 예는 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 모노스테아레이트 (SPAN 60), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 수크로오스 디올레이트, 수크로오스 스테아레이트 (CRODESTA F-160), 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 (BRIJ 30), 폴리옥시에틸렌 (2) 스테아릴 에테르 (BRIJ 72), 폴리옥시에틸렌 (21) 스테아릴 에테르 (BRIJ 721), 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 (Myrj 45), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트 (TWEEN 60), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 (TWEEN 80), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 (TWEEN 20) 및 올레산나트륨이다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 유도체는 또한 외부에 사용되는 에멀전에 사용될 수 있고 w/o 에멀전을 촉진한다.
- [0560] 특히 적당한 비이온성 에멀전화제는 Kenneth Lissant에 의해 편집되고, Dekker, New York, N. Y., 1974, 188-190 페이지에 의해 공개된 "Emulsions and Emulsion"의 Paul L. Lindner에 의해 기술되는 방법으로써 결정되는 w/o 시스템에 대해 약 3 내지 6 및 o/w 시스템에 대해 8 내지 18의 친수성-친유성 밸런스(HLB)를 가지는 것이다.
- [0561] 이러한 비이온성 에멀전화제의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 4.9의 HLB를 가지는 폴리옥시에틸렌 (2) 스테아릴 에테르에 대한 상표명 "BRIJ 72"; 15.5의 HLB를 가지는 폴리옥시에틸렌 (21) 스테아릴 에테르에 대한 상표명 "BRIJ 721", 9.7의 HLB를 가지는 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르에 대한 상표명 "Brij 30"; 8.0의 HLB를 가지는 에멀전화 왁스에 대한 상표명 "Polawax"; 4.7의 HLB를 가지는 소르비탄 모노스테아레이트에 대한 상표명 "Span 60"; 14.5의 HLB를 가지는 수크로오스 스테아레이트에 대한 상표명 "Crodesta F-160"을 포함한다. 모든 이들 재료는 Ruger Chemicals Inc.; Croda; ICI Americas, Inc.; Spectrum Chemicals; 및 BASF로부터 이용가능하다. 본 발명의 국소 조제물이 적어도 하나의 에멀전화제를 함유할 때, 각각의 에멀전화제는 약 0.5 내지 약 2.5 wt%, 바람직하게는 0.5 내지 2.0%, 더욱 바람직하게는 1.0% 또는 1.8%의 양으로 존재한다. 바람직하게는 에멀전화제는 스테아레스 21 (약 1.8 %) 및 스테아레스 2 (약 1.0%)의 혼합물을 포함한다.
- [0562] 국소 약학 조성물은 또한 적당한 연화제를 포함할 수 있다. 연화제는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 보호 뿐만 아니라 건조의 예방 또는 경감을 위해 사용되는 재료이다. 유용한 연화제는, 제한되는 것은 아니지만, 세틸 알코올, 이소프로필 미리스테이트, 스테아릴 알코올 등을 포함한다. 매우 다양한 적당한 연화제가 공지되어 있으며 본원에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 둘 다 전체가 본원에 참고로써 포함되는 Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972), 및 1990년 4월 24일 발행된 Deckner et al의 미국 특허 번호 4,919,934 참조. 이들 재료는 Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ)로부터 이용가능하다.
- [0563] 본 발명의 국소 조제물이 적어도 한 가지의 연화제를 함유할 때, 각 연화제는 약 0.1 내지 15%, 바람직하게는 0.1 내지 약 3.0, 더 바람직하게는 0.5, 1.0, 또는 2.5 wt%의 양으로 존재한다. 바람직하게는 연화제는 세틸 알코올, 이소프로필 미리스테이트 및 스테아릴 알코올의 1/5/2 비율의 혼합물이다. 연화제는 또한 세틸 알코올과 스테아릴 알코올의 1/2 비율의 혼합물일 수도 있다.
- [0564] 국소 약학 조성물은 또한 산화를 억제하는 것으로 알려진 항산화제를 포함할 수 있다. 본 발명에 따르는 사용에 적당한 항산화제는, 제한되는 것은 아니지만, 부틸화 히드록시톨루엔, 아스코르브산, 아스코르브산 나트륨, 아스코르브산 칼슘, 아스코르브산 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 2,4,5-트리히드록시부티로페논, 4-히드록시메틸-2,6-디-tert-부틸페놀, 에리스르빈산, 구아이악(gum guaiac), 프로필 갈레이트, 티오디프로피온산, 디라우릴 티오디프로피오네이트, tert-부틸히드로퀴논 및 비타민 E 등과 같은 토크페놀을 포함하며, 이들 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 및 에스테르를 포함한다. 바람직하게는, 항산화제는 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 아스코르브산, 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르이다. 가장 바람직하게는, 항산화제는 부틸화 히드록시톨루엔이다. 이들 재료는 Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ)로부터 이용가능하다.
- [0565] 본 발명의 국소 조제물이 적어도 하나의 항산화제를 함유할 때, 항산화제의 총량은 약 0.001 내지 0.5 wt%, 바람직하게는 0.05 내지 약 0.5 wt%, 더 바람직하게는 0.1%이다.
- [0566] 국소적 약학 조성물은 또한 적당한 보존제를 포함할 수 있다. 보존제는 항균제로서 작용하는 약학 조제물에 첨가되는 화합물이다. 보존제 중에서도 비경구 조제물에서 유효하고 허용가능한 것으로 당업계에 공지된 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄, 클로로헥시딘, 페놀, m-크레솔, 벤질 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부탄올, o-크레솔, p-크레솔, 클로로크레솔, 질산 페닐수은, 티메로살, 벤조산, 및 그것의 다양한 혼합물이 있다. 예를 들어, Wallhausser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basel) 참조. 바람직

하게는, 보존제는 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 그것의 혼합물로부터 선택된다. 이들 재료는 Inolex Chemical Co (Philadelphia, PA) 또는 Spectrum Chemicals로부터 이용가능하다.

[0567] 본 발명의 국소 조제물이 적어도 한 가지의 보존제를 함유할 때, 존재하는 보존제의 총량은 약 0.01 내지 약 0.5 wt%, 바람직하게는 약 0.1 내지 0.5%, 더 바람직하게는 약 0.03 내지 약 0.15이다. 바람직하게는, 보존제는 메틸파라벤 및 프로필파라벤의 5/1비율의 혼합물이다. 알코올이 보존제로서 사용될 때, 양은 보통 15 내지 20%이다.

[0568] 국소 약학 조성물은 또한 지질 이중층을 가로지르지 않는 금속 양이온과 착물을 형성하기 위한 적당한 킬레이트제를 포함할 수 있다. 적당한 킬레이트제의 예는 에틸렌 디아민 테트라아세트산 (EDTA), 에틸렌 글리콜-비스(베타-아미노에틸 에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산 (EGTA) 및 8-아미노-2-[(2-아미노-5-메틸헥소시)메틸]-6-메톡시퀴놀린-N,N,N',N'-테트라아세트산, 테트라칼륨 염(QUIN-2)을 포함한다. 바람직하게는 킬레이트제는 EDTA 및 시트르산이다. 이들 재료는 Spectrum Chemicals로부터 이용가능하다.

[0569] 본 발명의 국소 조제물이 적어도 한 가지의 킬레이트제를 함유할 때, 존재하는 킬레이트제의 총량은 약 0.005중량% 내지 2.0중량%, 바람직하게는 약 0.05% 내지 약 0.5 wt%, 더 바람직하게는 약 0.1중량%이다.

[0570] 국소 약학 조성물은 또한 약학적으로 허용가능한 범위에서 조제물의 pH를 조절하기 위해 사용되는 적당한 중화제를 포함할 수 있다. 중화제의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 트롤아민, 트로메타딘, 수산화나트륨, 염산, 시트르산 및 아세트산을 포함한다. 이러한 재료는 Spectrum Chemicals (Gardena, CA)로부터 이용가능하다.

[0571] 본 발명의 국소 조제물이 적어도 한 가지의 중화제를 함유할 때, 존재하는 중화제의 총량은 약 0.1 wt 내지 약 10 wt %, 바람직하게는 0.1 wt % 내지 약 5.0 wt%, 및 더 바람직하게는 약 1.0 wt %이다. 중화제는 일반적으로 조제물을 원하는 pH로 만들기 위해 필요로 되는 어떤 양이 첨가된다.

[0572] 국소 약학 조성물은 또한 적당한 점증제를 포함할 수 있다. 이러한 성분은 약제와 폴리머의 상호작용을 통해 폴리머-함유 용액의 점성을 증가시킬 수 있는 분산된 화합물이다. CARBOPOL ULTREZ 10은 점증제로서 사용될 수 있다. 이들 재료는 Noveon Chemicals, Cleveland, OH로부터 이용가능하다.

[0573] 본 발명의 국소 조제물이 적어도 한 가지의 점증제를 함유할 때, 존재하는 점증제의 총량은 약 0.25중량% 내지 약 5.0중량%, 바람직하게는 약 0.25중량% 내지 약 1.0 wt중량%, 및 더 바람직하게는 약 0.4중량% 내지 약 0.6중량%이다.

[0574] 국소 약제 조성물은 또한 적당한 손톱 투과 향상제를 포함할 수 있다. 손톱 투과 향상제의 예는 메르캅탄 화합물, 술파이트 및 비술파이트, 각질 용해제 및 계면활성제를 포함한다. 손톱 투과 향상제는 전체가 참고로써 본원에 포함되는 Malhotra et al., J. Pharm. Sci., 91:2, 312-323 (2002)에서 더욱 상세하게 기술된다.

[0575] 국소 약학 조성물은 또한 하나 이상의 적당한 용매를 포함할 수 있다. 어떤 액체 물질(용매)에 용해되는 어떤 고체 물질(용질)의 능력은 용질 및 용매의 물리적 특성에 의존한다. 용질 및 용매가 유사한 물리적 특성을 가질 때, 용매 중의 용질의 용해도는 가장 클 것이다. 이는 동일한 것이 동일한 것을 용해한다는 전통적 이해에서 시작한다. 용매는 한 극단에서 비-극성, 친유성 오일로서, 한편 다른 극단에서 극성 친수성 용매를 특징으로 할 수 있다. 유성 용매는 반데르발스 상호작용에 의해 비-극성 물질을 용해하는 한편, 물 및 다른 친수성 용매는 이온성, 쌍극자, 또는 수소 결합 상호작용에 의해 극성 물질을 용해한다. 모든 용매는 최소 극성인, 즉 데칸과 같은 탄화수소로부터 가장 극성의 용매인 물까지 연속적으로 열거될 수 있다. 용질은 동일한 극성을 가지는 용매에서 그것의 가장 큰 용해도를 가질 것이다. 따라서, 물에서 최소의 용해도를 가지는 약물에 대해, 덜 극성인 용매는 최대 용해도를 제공하는 용질과 거의 동일한 극성을 가지는 용매와 함께 개선된 용해도를 제공할 것이다. 대부분의 약물은 중간의 극성을 가지며, 따라서 물보다 상당히 덜 극성인 프로필렌 글리콜 또는 에탄올과 같은 용매에서 최대 용해도를 경험한다. 약물이 물(예를 들어 0.1 % (w/w))에서보다 프로필렌 글리콜(예를 들어, 8% (w/w)) 중에서 더 큰 용해도를 가진다면, 프로필렌 글리콜에 물의 첨가는 순수한 프로필렌 글리콜과 비교하여 용매 혼합물에 대해 약물 용해도의 최대량을 감소시켜야 한다. 우수한 용매에 불량한 용매의 첨가는 우수한 용매 중에서의 최대 용해도와 비교하여 혼합에 대해 최대 용해도를 감소시킬 것이다.

[0576] 혼합물이 국소 조제물에 포함될 때, 조제물 중의 활성 성분의 농도는 선택된 용매 및/또는 담체 중의 활성 성분의 용해도에 의해 제한될 것이다. 비-친유성 약물은 전형적으로 약학적으로 허용가능한 용매 및/또는 담체 중에서 매우 낮은 용해도를 나타낸다. 예를 들어, 물 중에서 본 발명의 일부 화합물의 용해도는 0.00025% wt/wt 미만이다. 본 발명의 일부 화합물의 용해도는 프로필렌 글리콜 또는 이소프로필 미리스테이트 중 하나에서 약 2% wt/wt 미만일 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DGME)는 본 발명의 화합물

을 용해하기 위해 사용되는 용매이다. 본 조제물에 유용한 본 발명의 화합물은 DGME 중에서 약 10% wt/wt 내지 약 25% wt/wt의 용해도를 가지는 것으로 믿어진다. 다른 구체예에서, DGME 물 공용매 시스템은 본 발명의 화합물을 용해하는데 사용된다. DGME의 용매 능력은 물이 첨가될 때 떨어지지만; 그러나, DGME/물 공용매 시스템은 약 0.1 % 내지 약 5% wt/wt 활성 성분으로부터 원하는 농도를 얻도록 설계될 수 있다. 바람직하게는 활성 성분은 도포된 국소 조제물에서 약 0.5 % 내지 약 3% wt/wt, 및 더 바람직하게는 약 1% wt/wt로 존재한다. DGME는 물보다 덜 휘발성이기 때문에, 도포 시 국소 조제물이 증발함에 따라, 활성 약제는 크림 조제물에서 더욱 용해 가능하게 된다. 이 증가된 용해도는 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽의 표면에 약물 침전에 의해 야기되는 감소된 생체 이용성의 가능성을 감소시킨다.

[0577] 국소 투여에 적당한 또는 화장품 용도에 적당한 로션과 같은 액체 형태는 완충제, 현탁제 및 분산제, 증점제, 투과 향상제 등과 함께 적당한 수성 또는 비수성 비히클을 포함할 수 있다. 크림 또는 페이스트 등과 같은 고체 형태는, 예를 들어, 다음의 성분들, 물, 오일, 알코올 또는 계면활성제를 가지는 기질과 같은 그리스(grease), 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리머, 증점제, 고형물 등을 포함할 수 있다. 액체 또는 고체 조제물은 리포솜, 마이크로솜, 마이크로스포지 등과 같은 향상된 전달 기술을 포함할 수 있다.

[0578] 추가적으로, 본 화합물은 치료제를 함유하는 고체 소수성 폴리머의 반투과성 매트릭스와 같은 지연-방출 시스템을 사용하여 전달될 수 있다. 다양한 지연-방출 재료가 확립되어 있고, 당업계에 잘 공지되어 있다.

[0579] 이 발명의 실행에 따르는 국소 치료 섭생은 1일에 1회 내지 여러번 적용 자리에서 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에 직접적으로 조성물을 도포하는 것을 포함한다.

[0580] 본 발명의 조제물은 박테리아 감염, 여드름, 염증 등과 관련된 질환 또는 증상을 치료, 완화 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0581] 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 단순 용액을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 단순 용액은 알코올을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 단순 용액은 알코올 및 물을 포함한다. 대표적인 구체예에서, 알코올은 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로판올, 프로필렌 글리콜, 이소프로판올 또는 부탄올이다. 다른 대표적인 구체예에서, 단순 용액은 약 10% 폴리프로필렌 글리콜 및 약 90% 에탄올; 약 20% 폴리프로필렌 글리콜 및 약 80% 에탄올; 약 30% 폴리프로필렌 글리콜 및 약 70% 에탄올; 약 40% 폴리프로필렌 글리콜 및 약 60% 에탄올; 약 50% 폴리프로필렌 글리콜 및 약 50% 에탄올; 약 60% 폴리프로필렌 글리콜 및 약 40% 에탄올; 약 70% 폴리프로필렌 글리콜 및 약 30% 에탄올; 약 80% 폴리프로필렌 글리콜 및 약 20% 에탄올; 약 90% 폴리프로필렌 글리콜 및 약 10% 에탄올로부터 선택되는 멤버이다.

[0582] 대표적인 구체예에서, 약학 조제물은 래커이다. 래커의 생성에 대한 더 많은 정보는 Remington's, supra 참조.

[0583] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 0.5% 내지 약 15%의 농도로 상기 약학 조제물 중에 존재한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 0.1% 내지 약 12.5%의 농도로 상기 약학 조제물 중에 존재한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 1% 내지 약 10%의 농도로 상기 약학 조제물 중에 존재한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 1% 내지 약 5%의 농도로 상기 약학 조제물 중에 존재한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 0.5% 내지 약 5%의 농도로 상기 약학 조제물 중에 존재한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 0.5% 내지 약 7.5%의 농도로 상기 약학 조제물 중에 존재한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 5% 내지 약 7.5%의 농도로 상기 약학 조제물 중에 존재한다. 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 2% 내지 약 8%의 농도로 상기 약학 조제물 중에 존재한다.

[0584] 대표적인 구체예에서, 본 화합물은 약 4% 내지 약 9%의 농도로 상기 약학 조제물 중에 존재한다.

[0585] **X. b) 추가 활성 약제**

[0586] 다음은 본 발명의 국소 약학 조제물에 첨가될 수 있는 화장품 및 약학 약제의 예이다. 하기 약제는 공지된 화합물이며 상업적으로 용이하게 이용가능하다.

[0587] 항-염증제는, 제한되는 것은 아니지만, 비스아볼롤, 멘소래담, 덤손, 알로에, 히드로코르티손 등을 포함한다.

[0588] 비타민은, 제한되는 것은 아니지만, 비타민 B, 비타민 E, 비타민 A, 비타민 D 등 및 타자로텐, 칼시포트리엔, 트레티노인, 아다팔렌 등과 같은 비타민 유도체를 포함한다.

[0589] 항-노화제는, 제한되는 것은 아니지만, 니아신아마이드, 레티놀 및 레티노이드 유도체, AHA, 아스코르브산, 리포산, 코엔자임 Q 10, 베타 히드록시산, 살리실산, 구리 결합 펩티드, 디메틸아미노에틸(DAEA) 등을 포함한다.

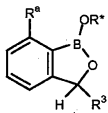
- [0590] 자외선 차단제 및 또는 선변 경감 약제는, 제한되는 것은 아니지만, PABA, 호호바, 알로에, 패디메이트-0, 메톡시신남메이트, 프록사민 HCl, 리도카인 등을 포함한다. 썬레스 태닝제(Sunless tanning agent)는, 제한되는 것은 아니지만, 디히드록시아세톤(DHA)를 포함한다.
- [0591] 건선-치료제 및/또는 여드름-치료제는, 제한되는 것은 아니지만, 살리실산, 벤조일 퍼옥시드, 콜타르, 셀레늄 술파이드, 산화아연, 피리톤(아연 및/또는 나트륨), 타자로텐, 갈시포르리엔, 아다팔렌 등을 포함한다.
- [0592] 각질화를 조절 또는 변경하는데 효과적인 약제는, 제한 없이, 트레티노인, 타자로텐, 및 아다팔렌을 포함한다.
- [0593] 본 발명의 화합물/활성 약제, 및 선택적으로 적어도 하나의 이들 추가 약제를 포함하는 조성물은 국소적으로 투여되는 것이다. 1차 적용에서, 이것은 본 발명의 화합물 및 피부, 손톱, 모발, 발톱 또는 발굽에서 작용하고 치료하는 어떤 활성 약제를 유발한다. 또 다르게는, 국소적으로 사용되는 활성 약제 중 어떤 하나는 또한 경피 경로에 의해 전신에 전달될 수 있다.
- [0594] 이러한 조성물에서, 추가의 화장품 또는 약학적으로 유효한 약제, 예로써, 항-염증제, 비타민, 항-노화제, 자외선 차단제, 및/또는 여드름-치료제는, 예를 들어, 다양한 비히클 또는 담체가 되는 나머지 및 원하는 투약 형태를 형성하는데 도움을 주는 처리 보조제와 함께 보통 보조 성분(약 0.001중량% 내지 약 20중량% 또는 바람직하게는 약 0.01중량% 내지 약 10중량%)이다.
- [0595] **X. c) 시험**
- [0596] 본원에서 기술되는 약학 조제물에 사용을 위한 바람직한 화합물은 일정한 약리학적 특성을 가질 것이다. 이러한 특성은, 제한되는 것은 아니지만, 낮은 독성, 혈청 단백질 결합 및 바람직한 시험관 내 및 생체 내 반감기를 포함한다. 분석은 이들 원하는 약리학적 특성을 예측하는데 사용될 수 있다. 생체이용가능성을 예측하는데 사용되는 분석은 Caco-2 세포 단일층을 포함하는 인간 장 세포 단일층을 가로지르는 수송을 포함한다. 혈청 단백질 결합은 알부민 결합 분석으로부터 예측될 수 있다. 이러한 분석은 Oravcova et al. (1996, *J. Chromat.* B677: 1-27)에 의한 검토에서 기술된다. 화합물 반감기는 화합물의 투약 빈도에 반비례한다. 화합물의 시험관 내 반감기는 Kuhnz and Gleschen (*Drug Metabolism and Disposition*, (1998) volume 26, 1120-1127 페이지)에 의해 기술되는 바와 같은 마이크로솜 반감기의 분석으로부터 예측될 수 있다.
- [0597] 이러한 화합물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어, LD₅₀ (모집단의 50%에 대한 치사량) 및 ED₅₀ (모집단의 50%에서 치료적으로 유효한 투여량)을 결정하기 위해 세포 배양물 또는 실험 동물의 표준 약학 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고, 그것은 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비율로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 이들 세포 배양물 및 동물 연구로부터 얻어지는 데이터는 인간에서 사용을 위한 투약 범위를 조제하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투약은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 없는 ED₅₀를 포함하는 순환 농도의 범위에 있다. 투약은 사용되는 단위 투약 형태 및 이용되는 투여의 경로에 따르는 이 범위 내에서 다양할 것이다. 정확한 조제물, 투여 경로 및 투약은 환자의 조건을 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다(예를 들어, Fingl et al., 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1, p. 1 참조).
- [0598] **X. d) 투여**
- [0599] 본 발명의 방법에서 사용되는 어떤 화합물에 대해, 치료적으로 유효한 용량은 본원에서 개시되는 세포 배양물 분석으로부터 처음으로 추정될 수 있다. 예를 들어, 용량은 세포 배양물에서 결정되는 EC₅₀(50% 증가에 유효한 용량)을 포함하는 순환 농도 범위, 즉, 박테리아 세포 성장의 최대 억제의 절반을 이루는 시험 화합물의 농도를 이루기 위한 동물 모델에서 조제될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유효한 용량을 더욱 정확하게 결정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0600] 일반적으로, 본원에서 기술되는 방법에 의해, 및 중간체로부터 제조되는 화합물은 유사한 이용에 도움을 주는 약제의 어떤 허용되는 투여 방식에 의해 치료적으로 또는 화장품에 유효한 양으로 투여될 것이다. 그러나, 어떤 특정 환자에 대한 구체적 투여 수준은 사용되는 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도, 약물 조합, 치료법을 받는 특정 질병의 중증도 및 처방하는 의사의 판단을 포함하는 다양한 인자에 따르는 것으로 이해될 것이다. 약물은 1일 1회 또는 1일 2회, 또는 1일에 3회 또는 4회 이상으로 투여될 수 있다.
- [0601] 투약량 및 간격은 박테리아 세포 성장 억제 효과를 유지하는데 충분한 활성 부분의 혈장 수준을 제공하기 위해

개별적으로 조절될 수 있다. 전신 투여에 적당한 통상적인 환자 투약량은 0.1 내지 1000 mg/일, 바람직하게는 1-500 mg/일, 더 바람직하게는 10 - 200 mg/일, 훨씬 더 바람직하게는 100 - 200 mg/일의 범위에 있다. 환자 체표면적에 대해, 통상적인 투약량은 50-91 mg/m²/일의 범위에 있는 것으로 언급된다.

[0602] 조제물 중의 화합물의 양은 당업자에 의해 사용되는 전 범위 내에서 다양할 수 있다. 전형적으로, 조제물은 하나 이상의 적당한 약학 부형제인 나머지와 함께, 중량 백분율(wt%)을 기준으로, 전체 조제물을 기초로 약물의 약 0.01-10 wt%를 함유할 것이다. 바람직하게는, 본 화합물은 약 0.1-3.0 wt%, 더 바람직하게는 약 1.0 wt%의 수준에서 존재한다.

[0603] 대표적인 구체예는 본원에서 하기에 요약된다.

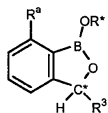
[0604] 대표적인 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식에 따르는 구조를 가지는 화합물을 제공하며:



[0605]

[0606] 상기식에서, R^{*}은 H 및 음전하로부터 선택되는 멤버이고; R³은 H, 시아노, 치환 또는 비치환된 니트로알킬 및 치환 또는 비치환된 아미노알킬로부터 선택되는 멤버이고; R^a는 H 및 -YR⁵로부터 선택되는 멤버이고; Y는 O 및 S로부터 선택되는 멤버이고; R⁵는 H, 치환 또는 비치환된 알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로알킬로부터 선택되는 멤버이고; 단, R^a 및 R³은 둘 다 H일 수 없고; 단, R^a 및 R^{*}은 그것들이 부착되는 원자들과 함께 선택적으로 조합되어 6- 내지 10-원 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 환을 형성하고; 단, R³이 H일 때, R^a는 비치환된 벤질옥시, -OCH₂COOH, 메톡시, 에톡시로부터 선택되는 멤버인 구조를 가지지 않고, 단, R^a가 H일 때, R³은 시아노 또는 그것의 염이 아니다.

[0607] 대표적인 구체예에서, 하기 화학식에 따르는 구조를 가지는 상기 단락에 따라서:



[0608]

[0609] 상기식에서 C^{*}은 탄소 원자이고, 단, R³이 H가 아닐 때, C^{*}은 (R) 및 (S)로부터 선택되는 멤버인 배치를 가지는 입체중심이다.

[0610] 대표적인 구체예에서, 상기 단락 중 하나에 따라서, R³은 n이 1 내지 10으로부터 선택되는 정수인 -(CR²⁰R²¹)_nNR²²R²³ 이고; 각각의 R²⁰ 및 각각의 R²¹은 H, R²⁶, OR²⁶, NR²⁶R²⁷, SR²⁶, -S(O)R²⁶, -S(O)₂R²⁶, -S(O)₂NR²⁶R²⁷, -C(O)R²⁷, -C(O)OR²⁷, -C(O)NR²⁶R²⁷로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고; R²² 및 R²³은 H, -S(O)R²⁸, -S(O)₂R²⁸, -S(O)₂NR²⁸R²⁹, -C(O)R²⁸, -C(O)OR²⁸, -C(O)NR²⁸R²⁹, 니트로, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고; 각각의 R²⁶, 각각의 R²⁷, 각각의 R²⁸ 및 각각의 R²⁹은 H, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다.

[0611] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, n은 1 내지 5로부터 선택되는 정수이다.

[0612] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, n은 1이다.

[0613] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R²⁰은 치환 또는 비치환된 알킬이다.

[0614] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{20} 은 비치환된 알킬이다.

[0615] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{20} 은 C_1-C_4 비치환된 알킬이다.

[0616] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{20} 은 메틸이다.

[0617] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{21} 은 H이다.

[0618] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{23} 은 H이다.

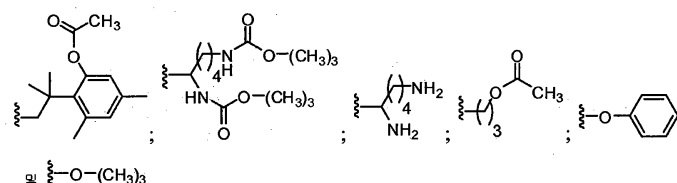
[0619] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^3 은 시아노 및 $-CH_2NO_2$ 로부터 선택되는 멤버이다.

[0620] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{22} 는 $-C(O)R^{28}$ 및 $-C(O)OR^{28}$ 로부터 선택되는 멤버이다.

[0621] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{28} 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬 및 치환 또는 비치환된 아릴로부터 선택되는 멤버이다.

[0622] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{28} 은 $-(CR^{30}R^{31})_mR^{32}$ 로부터 선택되는 멤버이고, R^{32} 는 치환 또는 비치환된 아릴, $-NR^{33}R^{34}$ 및 OR^{33} 으로부터 선택되는 멤버이고, m은 0 내지 10으로부터 선택되는 정수이고; 각각의 R^{33} 및 각각의 R^{34} 는 H, 니트로, 할로젠, 시아노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다.

[0623] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{28} 은



[0624] 로부터 선택되는 멤버이다.

[0625] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^5 는:
$$R^{12}-\left(\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ R^{11} \end{array} \right)_a$$
 이고

[0626] a는 1 내지 10으로부터 선택되는 멤버이고; 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, OH 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버이고; R^{12} 는 H, R^7 , 할로젠, 시아노, 아미디노, OR^7 , NR^7R^8 , SR^7 , $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$ 로부터 선택되는 멤버이고; 각각의 R^7 및 각각의 R^8 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다.

[0627] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, a는 1 내지 5로부터 선택되는 정수이다.

[0628] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, a는 2 내지 4로부터 선택되는 정수이다.

[0629] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, OH 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버이다.

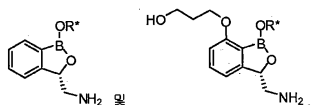
[0630] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H, 히드록시알킬 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버이다.

- [0631] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 적어도 하나의 R^{10} 또는 R^{11} 은 히드록시알킬 및 NH_2 로부터 선택되는 멤버이다.
- [0632] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 각각의 R^{10} 및 각각의 R^{11} 은 H이다.
- [0633] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{12} 는 H, 시아노, 아미디노, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, OR^7 , NR^7R^8 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$ 로부터 선택되는 멤버이고; 각각의 R^7 및 각각의 R^8 은 H 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이다.
- [0634] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 각각의 R^7 및 각각의 R^8 은 H, $-C(O)R^9$, $-C(O)NHR^9$, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고; R^9 는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬이다.
- [0635] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^7 및 R^8 로부터 선택되는 적어도 하나의 멤버는 $-C(O)R^9$ 및 $-C(O)NHR^9$ 로부터 독립적으로 선택되는 멤버이고; R^9 는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬이다.
- [0636] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{12} 는 OH, NH_2 , 메틸, 에틸, $-NHS(O)_2CH_3$, 시아노, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(메톡시)페닐, 벤질, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 및 $-C(NH_2)(NH)$ 로부터 선택되는 멤버이다.
- [0637] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^{12} 가 OR^7 을 포함할 때, 상기 R^7 은 히드록시-보호기를 포함하고; R^{12} 가 NR^7R^8 을 포함할 때, 적어도 하나의 상기 R^7 또는 R^8 은 아미노-보호기를 포함한다.
- [0638] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^3 은 H, $-CH_2NH_2$ 및 $-CH_2NO_2$ 로부터 선택되는 멤버이고; R^{12} 는 OH, NH_2 , 메틸, 에틸, $-NHS(O)_2CH_3$, 시아노, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, 4-(메톡시)페닐, 벤질, $-NHC(O)OCH_2Ph$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 및 $-C(NH_2)(NH)$ 로부터 선택되는 멤버이다.
- [0639] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^3 은 H, $-CH_2NH_2$ 및 $-CH_2NO_2$ 로부터 선택되는 멤버이고; R^a 는 H, $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-OCH_2Ph$ (4-메톡시), $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$, $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3C(NH_2)(NH)$, $-C(O)OCH_3$, $-OCH_2C(O)OH$ 및 $-OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$ 로부터 선택되는 멤버이다.
- [0640] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^3 이 H일 때, R^a 는 $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-OCH_2Ph$ (4-메톡시), $-O(CH_2)_4OCH_2Ph$, $-OCH_2C(O)NH(CH_2)_2OH$ 및 $-OCH_2CH(CH_2OH)(CH_2)OH$ 로부터 선택되는 멤버이고; R^3 이 $-CH_2NH_2$ 일 때, R^a 는 H, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3NHC(O)OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NH_2$ 로부터 선택되는 멤버이고; R^3 이 $-CH_2NO_2$ 일 때, R^a 는 $-O(CH_2)_3CN$ 및 $-OCH_2CH_3$ 으로부터 선택되는 멤버이다.

[0641] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^3 이 H일 때, R^a 는 $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3NHS(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$, $-O(CH_2)_4OH$, $-O(CH_2)_3NHC(O)NHCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-O(CH_2)_3C(O)OH$, $-O(CH_2)_4NH_2$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH$ 로부터 선택되는 멤버이고; R^3 이 $-CH_2NH_2$ 일 때, R^a 는 H, $-O(CH_2)_3OH$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_3OCH_3$, $-OCH_3$ 로부터 선택되는 멤버이다.

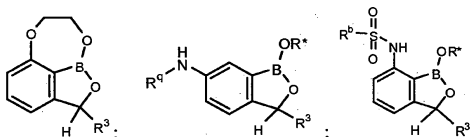
[0642] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^3 이 H일 때, R^a 는 $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_3CN$, $-O(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-O(CH_2)_3NHCH_3$ 로부터 선택되는 멤버이고; R^3 이 $-CH_2NH_2$ 일 때, R^a 는 H, $-O(CH_2)_3OH$, 및 $-OCH_2CH_3$ 으로부터 선택되는 멤버이다.

[0643] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 구조는



[0644] 으로부터 선택되는 멤버이다.

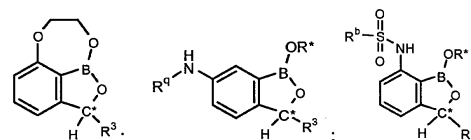
[0645] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은



[0646] 으로부터 선택되는 멤버인 화학식에 따르는 구조를 가지는 화합물

[0647] (R^* 은 H 및 음전하로부터 선택되는 멤버이고; R^q 는 H 및 $-SO_2-R^b$ 로부터 선택되는 멤버이고; R^b 는 비치환된 페닐 및 비치환된 피리디닐로부터 선택되는 멤버이고; R^3 은 H, 시아노, 치환 또는 비치환된 니트로알킬 및 치환 또는 비치환된 아미노알킬로부터 선택되는 멤버이다); 또는 그것의 염을 제공한다.

[0648] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 하기로부터 선택되는 멤버인 화학식에 따르는 구조를 가지며,



[0649]

[0650] 상기식에서, C^* 은 탄소 원자이고; 단, R^3 이 H가 아닐 때, C^* 은 (R) 및 (S)로부터 선택되는 멤버인 배치를 가지는 입체중심이다.

[0651] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^3 은 H, $-CH_2NH_2$ 및 $-CH_2NO_2$ 로부터 선택되는 멤버이다.

[0652] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^* 은 H이다.

[0653] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^3 은 H가 아니고, C^* 입체중심은 (S) 배치에 있다.

[0654] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R^3 은 $-CH_2NH_2$ 이다.

[0655] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 상기 알킬은 선형 알킬 및 분지된 알킬로부터 선택되는 멤버이고, 상기 헤테로알킬은 선형 헤테로알킬 및 분지된 헤테로알킬로부터 선택되는 멤버이다.

[0656] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 a) 본원에 기술되는 화합물의 1차 입체이성질체(R 은 H가 아니다); b) 제 1 입체이성질체의 적어도 하나의 추가 입체이성질체를 포함하며; 제 1 입체이성질체는 상기

적어도 하나의 추가 입체이성질체에 대해 적어도 80%의 거울상체의 과잉물로 존재한다.

[0657] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 상기 거울상체 과잉물은 적어도 92%이다.

[0658] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 제 1 입체이성질체의 C^{*} 입체중심은 (S) 배치에 있다.

[0659] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, R³은 -CH₂NH₂이다.

[0660] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물을 포함하는 조성물을 제공하며, R³은 H가 아니고, C^{*} 입체중심은 (S) 배치에 있고, 상기 조성물은 본 화합물의 거울상체가 실질적으로 없다.

[0661] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물을 포함하는 조성물을 제공하며, 본 조성물은 화합물의 거울상체가 실질적으로 없다.

[0662] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 적어도 하나의 치료적으로 활성인 약제와 함께 포함하는 조합을 제공한다.

[0663] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 단위 투약 형태이다.

[0664] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 a) 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염; 및 b) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조제물을 제공한다.

[0665] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 약학 조제물은 단위 투약 형태이다.

[0666] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물과 효소를 접촉하여, 이에 의해 효소를 억제하는 단계를 포함하는, 효소를 억제하는 방법을 제공한다.

[0667] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 본원에 기술되는 약학 조제물과 효소를 접촉하여, 이에 의해 효소를 억제하는 단계를 포함하는, 효소를 억제하는 방법을 제공한다.

[0668] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 효소는 에디팅 도메인을 포함하는 t-RNA 합성효소이다.

[0669] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 효소는 류실 t-RNA 합성효소이다.

[0670] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물의 유효한 양과 미생물을 접촉하여, 이에 의해 미생물을 죽이고 및/또는 성장을 방지하는, 미생물을 죽이고 및/또는 성장을 방지하는 방법을 제공한다.

[0671] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 본원에 기술되는 약학 조제물의 유효한 양과 미생물을 접촉하여, 이에 의해 미생물을 죽이고 및/또는 성장을 방지하는, 미생물을 죽이고 및/또는 성장을 방지하는 방법을 제공한다.

[0672] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 미생물은 박테리아이다.

[0673] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 본원에 기술되는 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 동물에 투여하여, 이에 의해 질병을 치료하고 및/또는 예방하는 단계를 포함하는 동물에서 질병을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0674] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 본 발명은 본원에 기술되는 약학 조제물, 또는 그것의 약학적으로-허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 동물에 투여하여, 이에 의해 질병을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함하는 동물에서 질병을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0675] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 질병은 폐렴이다.

[0676] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 동물은 인간이다.

[0677] 대표적인 구체예에서, 어떤 상기 단락에 따라서, 염은 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0678] 본 발명은 하기의 실시예에 의해 추가로 예시된다. 실시예는 본 발명의 범주를 한정 또는 제한하고자 의도하는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

- [0679] 도 1은 본 발명의 대표적인 화합물에 대한 MIC 데이터를 나타낸다.
 도 2는 본 발명의 대표적인 화합물에 대한 IC50 데이터를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0680] 사용하는 모든 용매는 상업적으로 이용가능하였으며, 더 이상의 정제 없이 사용하였다. 반응을 전형적으로 N₂의 불활성 분위기 하에서 무수 용매를 사용하여 실행하였다.
- [0681] ¹H, ¹³C, 및 ¹⁹F NMR 스펙트럼을 Varian 400 ATB PFG 프로브를 장착한 Oxford AS400 스펙트로미터가 있는 Varian 300 MercuryPlus 스테이션에서 양성자에 대해 400 MHz, 탄소-13에 대해 100 MHz 및 플루오르-19에 대해 376 MHz로 기록하였다. 모든 중수소화된 용매는 전형적으로 0.03% 내지 0.05% v/v 테트라메틸실란을 함유하였는데, 이것을 기준 신호로서 사용하였다(¹H와 ¹³C 둘 다에 대해 δ 0.00에서 설정).
- [0682] 화합물은 상업적으로 이용가능하다면 ChemDraw 7.0 또는 그것의 카탈로그명을 사용하여 명명한다.
- [0683] 질량 스펙트럼을 120℃에서 Alliance 2795 (LC) 및 Waters Micromass ZQ 검출기로 구성되는 Waters MS에서 기록하였다. 질량 스펙트럼을 양성 또는 음성 모드에서 작동하는 전자분사 이온원(ESI)을 장착하였다. 질량 분석기를 0.3초의 스캔 시간으로 m/z = 100-1000으로 스캔하였다.
- [0684] C, H 및 N 조성물에 대한 원소분석을 100 mL/분 (14 psi)의 헬륨 유속, 산소 20 mL/분 (10 psi), 공기 25 psi 및 50 mL/분의 퍼지로 Costech Instrument Elemental Combustion System ECS4010을 사용하여 수행하였다. 보고한 분석은 2회 실행의 평균이다.
- [0685] HPLC 분석을 Waters 717 Plus Autosampler 및 Waters 2996 Photodiode Array Detector가 있는 Water 600 Controller system에서 수행하였다. 사용한 컬럼은 ACE C₁₈, 5 μm, 4.6 x 150 mm 이었다. 선형 기울기를 6분에 걸쳐 95% A (A: 물 중에서 0.1% H₃PO₄)에서 시작하고 90% B (B: MeCN)에서 끝나도록 사용한 후, 10 분 표시까지 90% B에서 유지하였다. 컬럼을 그 후 총 20분의 실행 시간으로 95:5로 3분에 걸쳐 다시 평형화하였다. 1.0 mL/분의 유속으로 컬럼 온도는 실온이다. 다이오드 어레이 검출기를 200-400 nm로부터 스캔하였다. 기준선 차감을 필요로 하는 고순도 샘플에 대해, 선형 기울기를 99% A (A: 물 중에서 0.1% H₃PO₄)에서 시작하여 90% B (B: MeCN)에서 끝나도록 15분에 걸쳐 적용하였다. 컬럼을 그 후 총 23분의 실행 시간으로 99% A에 대해 3분에 걸쳐 다시 평형화하였다. 컬럼 온도는 1.0 mL/분의 유속으로 실온이다. 다이오드 어레이 검출기를 200-400 nm로부터 스캔하였다. 블랭크 MeOH 샘플을 샘플의 순도가 결정되기 전에 즉시 실행하였고: 이것을 그 후 기준선 차감 크로마토그램을 얻기 위해 차감하였다.
- [0686] 얇은 막 크로마토그래피(TLC)를 Mancherey-Nagel제의 Alugram[®] (Silica gel 60 F254)에서 수행하였고, UV를 전형적으로 지점을 가시화하기 위해 사용하였다. 추가 가시화 방법을 또한 일부 경우에 사용하였다. 이들 경우에, 화합물을 가시화하기 위해 TLC 판을 요오드(10 g 실리카겔에 대략 1 g을 첨가하고 혼합을 통해서 초래), 바닐린(100 mL 10% H₂SO₄ 중에서 약 1 g 바닐린을 용해함으로써 초래), 과망간산칼륨 (1.25 mL NaOH와 200 mL H₂O 중에서 1.5 g KMnO₄ 및 10 g K₂CO₃을 용해함으로써 초래), 닐히트론 (Aldrich로부터 상업적으로 이용가능), 또는 Magic Stain (450 mL H₂O와 50 mL 진한 H₂SO₄ 중에서 25 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 5 g (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆를 혼합하는 것을 통해 초래)으로 전개시켰다. 플래시 크로마토그래피를 Still et al에서 개시되는 것과 유사한 기술에 따라서 Silicycle로부터 전형적으로 40-63 μm (230-400 메쉬) 실리카겔을 사용하여 수행하였다. 플래시 크로마토그래피 또는 얇은 막 크로마토그래피(TLC)에 대해 사용한 전형적인 용매는 CHCl₃/MeOH, CH₂Cl₂/MeOH, EtOAc/MeOH 및 헥산/EtOAc의 혼합물이었다. 역상 플래시 크로마토그래피를 Biotage C₁₈ 카트리지 및 H₂O/MeOH 기울기(전형적으로 5% MeOH/H₂O 내지 90% MeOH/H₂O로부터 용리)를 사용하여 Biotage[®]에서 수행하였다.
- [0687] 분취 크로마토그래피를 Waters 2487 Diode Array를 사용하는 Waters Prep LC 4000 시스템 또는 Waters LC Module 1 plus 중 하나에서 수행하였다. 사용한 컬럼은 Waters x Terra Prep C₁₈, 5 μm, 30 x 100 mm, Phenomenex Luna C₁₈, 5 μm, 21.6 x 250 mm, 또는 Phenomenex Gemini C₁₈, 5 μm, 100 x 30 mm 중 하나였다.

MeCN/H₂O (0.1% TFA, 0.1% AcOH, 0.1% HCO₂H 또는 0.1% NH₄OAc 중 하나를 함유하는 물)의 한정된 기울기를 대략 20 mL/분의 유속 및 20-30 분의 총 실행 시간에서 화합물을 용리하는데 사용하였다.

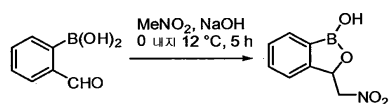
[0688] 거울상체 과잉물 결정을 위해, 예를 들어, A2 및 A49, 키랄 HPLC 분석을 Waters 717+ Autosampler 및 Crownpak CR(+) 컬럼이 있는 Waters 996 포토다이오드 어레이 검출기를 사용하여 Waters 600 Controller 및 Multisolvent Delivery System에서 H₂O/MeOH 이동상 중에서 85:15 pH 1 과염소산으로 용리하여 수행하였다. pH 1 과염소산을 1 L의 증류된 H₂O에 70% 과염소산의 16.3 g을 첨가함으로써 만들었다.

[0689] 사용한 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 이용가능하거나 또는 문헌 공정에 따라서 제조하였고, 기록한 것에 따르는 실험 데이터를 가진다. 6-아미노벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (C50)은, 예를 들어, 미국 특허 공개번호 US20060234981 및 US20070155699에서 기술되는 방법에 따라서 합성한다.

[0690] 실시예 1

[0691] 3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올) 염산염 (A1)

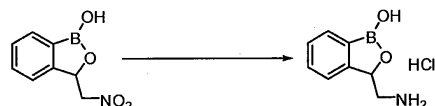
[0692] 3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올



[0693]

[0694] 2-포르밀페닐보론산(3 g, 20.0 mmol)을 10℃에서 10mL의 물 중에서 수산화나트륨(850mg, 1.05eq)의 용액에 첨가하였다. 이 현탁액에 니트로메탄(1.1mL, 1eq)을 첨가한 다음, 교반하면서 실온으로 가온하였다. 30분 후, 반응을 빙욕에서 냉각시키고 3M HCl로 산성화하였다. 백색 침전물을 여과하였고, 3.2g (82.9%)의 3-(니트로메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올로 공기건조시켰다.

[0695] m.p. 122-127 °C. ¹H NMR 300 MHz (DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 7.71-7.74 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H) 7.39 (t, J=7.65 Hz, 1H) 5.73-7.78 (dd, J=2.7, J=9.0 Hz, 1H), 5.30-5.35 (dd, J=3.0, J=13.5 Hz, 1H), 4.52-4.59 (dd, J=13.5, J=9.3 Hz, 1H). MS ESI (-) 192 [M-H].



[0696]

[0697] 탄소에서 10% 팔라듐을 사용하는 3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올)염산염 (A1)의 합성

[0698] 3-(니트로메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (0.5g, 2.59 mmol)을 절대 에탄올에서 용해하였고, N₂로 플러쉬하였다. 탄소에서 10% 팔라듐의 촉매적 양을 첨가하였고 반응 혼합물을 풍선을 통해 H₂ 3×로 플러쉬하였다. 24 시간 동안 H₂의 분위기 하에서 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였고, 2mL의 물을 첨가하였고 진공에서 회색 고체로 농축하였다. 이 물질을 최소량의 절대 에탄올에서 용해하였고, 진한 염산으로 중화한 후, 에테르를 첨가하여 백색 고체로서 표제 화합물을 침전시켰다. 295mg (57.1%)로 공기 건조시켰다.

[0699] m.p. 201-205 °C. ¹H NMR 300 MHz (DMSO-d₆) δ 9.59 (bs, 1H), 8.33 (bs, 3H), 7.81-7.83 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 5.34-5.37 (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.71 (m, 1H). MS ESI (-) 162 [M-H], ESI (+) 164 [M+H].

[0700] 레이니니켈(Raney Nickel)을 사용하는 3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올) 염산염 (A1)의 합성

[0701] 에탄올(30 mL) 중의 3-(니트로메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (965 mg, 5 mmol)의 용액에 암모니아 (에탄올 중의 2M 용액, 18 mL, 36 mmol) 및 레이니 2800 니켈(물 중에서 1/3 티스푼의 슬러리)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 45 분위기에서 수소화를 받도록 했다. 결과된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고 여액을 진공에서 농축하여 미정제 아민을 수득하였다. 아민을 디옥산(10 mL) 중에서 용해하였고, HCl (디옥산 중에서 4M, 5 mL, 20 mmol)을 첨가하였다. 1 h 후, 현탁액을 농축하였고 결과된 고체를 헥산으로 세척한 후, 에테르로 세척하여 백색 고체로서 3-(아미노메틸) 벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 염산(917 mg, 4.6 mmol,

92% 수율)을 수득하였다.

[0702] 3-(아미노메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 염산염의 재결정화

[0703] 3-(아미노메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 염산(1.0g)을 뜨거운 물(3mL)에서 녹인 후 뜨거운 아세트니트릴 (약 25 내지 30 mL)을 우유같은 현탁액이 남을 때까지 첨가하였다. 우유 같은 용액을 실온으로 냉각시키고, 추가 70-80 mL의 아세트니트릴을 첨가하였다. 30분 후, 숨털같은 백색 현탁액을 여과하였고, CH₂Cl₂로 세척하여 680 mg의 깨끗한 3-(아미노메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 염산을 수득하였다.

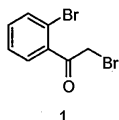
[0704] 수산화 팔라듐을 사용하는 3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올) 염산염 (A1)의 합성

[0705] 3-(니트로메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (25g, 130 mmol)을 아세트산에 용해시키고, 500 mL 파르 플라스크에 두었다. 탄소에서 4g의 20 wt% 수산화팔라듐을 첨가하였고 반응 혼합물을 H₂ 기체로 3× 플러쉬하였다. 50psi H₂로 채우고 36시간 동안 진탕한 후, 촉매가 없도록 여과하고 진공에서 증발시켰다. 이 잔여물을 100mL의 디클로로메탄에 용해시켰고, 디옥산 중에서 50mL 4M HCl로 산성화하여 미정제 염산염을 침전시켰다. 30mL 메틸 tert-부틸에테르의 첨가로 나머지 생성물을 침전시켰다. 미정제 물질을 60℃에서 1:2 H₂O/ ACN에서 용해함으로써 재결정화한 다음, 포화 지점에 도달될 때까지 ACN을 첨가하였다. 실온으로 냉각시켜 미세한 백색 결정으로서 13g의 3-(아미노메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 염산을 수득하였다(50.3%).

[0706] 촉매를 선택하기 위한 고려사항

[0707] 3-(니트로메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올의 합성을 다양한 수소화 조건 하에서 수행할 수 있다. 풍선 하에서 10% Pd/C로 촉매적 수소화는 매우 가변적이며 일부 경우에 성공적이지 않다. 일반적으로, 더 높은 압력의 수소가 환원에 의한 완료에 필요하다. 니트로 부분은 붕소 원자와 함께 복합체를 형성하는 것으로 발견되었고, 이 착물은 아민으로 환원하는 것으로 추측된다. 공용매로서 암모니아를 사용하는 것은 이 착물을 방해하며, 대기 또는 높은 압력에서 환원을 촉진한다. 촉매로서 레이니-니켈을 사용하는 것은 반응 시간을 극적으로 가속화하는 이점을 가지지만, 매우 자연발화성이어서, 화재위험성을 피하기 위해 수분을 보유할 필요가 있다. 대규모(25 g) 환원을 수산화 팔라듐 촉매 및 용매로서 아세트산에 의해 파르(Parr) 장치에서 달성하였다. 이 방법론은 양호한 수율을 제공하고 레이니-니켈의 속도와 탄소 상의 팔라듐의 용이한 사용 사이의 균형을 맞춘다.

[0708] (R)-3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올) 염산(A60) 2-브로모-1-(2-브로모페닐)에탄온

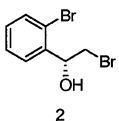


[0709]

[0710] Ref - Chem. Pharm. Bull., 1992, 40(5), 1170-1176. 브롬(12.6 mL, 0.246 mol, 1.0 eq)을 실온에서 디에틸 에테르(250 mL) 중의 2'-브로모아세토펴(48.9 g, 0.246 mol, 1.0 eq)에 서서히 첨가하였고, 2시간 동안 교반하였다. 물(500 mL)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 오렌지 색이 희미하게 될 때까지 교반하였다. 상을 분리하였고 수층을 디에틸 에테르로 추출하였다 (3 x 250 mL). 합한 유기층을 염수(250 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 오렌지색 오일로서 (1)을 얻었다(65 g, 95 %).

[0711] TLC, (20% Et₂O : 페트롤) R_f = 0.61; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.62 (1H, dd, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.49-7.31 (3H, m), 4.49 (2H, s).

[0712] (R)-2-브로모-1-(2-브로모페닐)에탄올



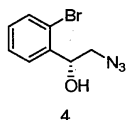
[0713]

[0714] (R)-(+)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘(10.3 mL, 톨루엔 중의 1.0 M, 10.3 mmol, 0.11 eq)을 THF (250 mL) 중의 (1) (26.0 g, 93.5 mmol, 1.0 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 냉각시켰고, BH₃·THF (112 mL, THF 중의 1.0 M, 112.3 mmol, 1.20 eq)을 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 45분

더 교반한 후 메탄올(130mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 반응 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(10 % Et₂O : 페트롤 에테르)하여 연한 황색 오일로서 생성물 (2)를 제공하였다(25.1 g, 96 %).

[0715] TLC, (10% Et₂O : 페트롤) R_f = 0.20; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.40 (1H, d, J = 7.78 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.05 (1H, td, J = 8.6, 3.0 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 10.5, 2.6 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 10.5, 8.8 Hz), 3.01-2.92 (1H, m).

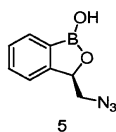
[0716] (R)-2-아지도-1-(2-브로모페닐)에탄올



[0717]

[0718] Ref-Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 3633-3639. 아지드화나트륨(3.5 g, 54.4 mmol, 1.05 eq)을 실온에서 DMF (55 mL) 중의 (2) (14.5 g, 51.8 mmol, 1.00 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 후 80℃로 24시간 동안 가열하였다. 물(150mL)을 첨가하였고 이 용액을 그 후 디에틸 에테르로 추출하였다(3 x 150 mL). 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하였고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피하여(15 % Et₂O : 페트롤 에테르) 황색 오일로서 (4)를 수득하였다(9.5 g, 76%).

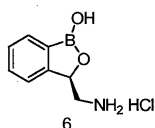
[0719] TLC, (15% Et₂O : 페트롤) R_f = 0.36; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.40 (1H, dt, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.21 (1H, dt, J = 7.7, 1.7 Hz), 5.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 12.7, 2.8 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 12.7, 8.2 Hz), 2.68 (1H, bs).



[0720]

[0721] 톨루엔(300 mL) 중의 (4)(9.3 g, 38.4 mmol, 1.00 eq)의 용액에 트리이소프로필 보레이트(13.3 mL, 57.6 mmol, 1.50 eq)를 첨가하였다. 반응 플라스크는 부착된 딥 앤 스타크 콘덴서를 가지며, 반응 혼합물은 환류되어 대략 300 mL의 액체가 제거된다. 진한 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, THF (250 mL)를 첨가한 후 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸 리튬(17.7 mL, 헥산 중의 2.5 M, 44.2 mmol, 1.15 eq)을 -78℃에서 반응 혼합물에 적가한 후 30분 동안 이 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 실온으로 가온하였고, 그것을 3시간 동안 교반한 후 6 M HCl (30 mL)로 킁칭하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 결과된 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(20 % Et₂O : 페트롤 에테르 내지 30 % Et₂O : 페트롤 에테르)하여 점성의 황색 오일로서 생성물 (5)를 얻는다(4.9 g, 67%).

[0722] TLC, (40% Et₂O : 페트롤) R_f = 0.47; δ_H (300 MHz, DMSO) 9.39 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.47 (2H, s), 7.43-7.33 (1H, m), 5.35 (1H, dd, J = 5.8, 2.8 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 13.1, 2.9 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 13.1, 6.2 Hz).



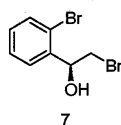
[0723]

[0724] 메탄올(150 mL) 중의 (5) (2.75 g, 14.6 mmol, 1.0 eq)의 용액에 트리페닐포스핀(3.82 g, 14.6 mmol, 1.0 eq)을 첨가하였고, 이것을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 진한 HCl (7.0 mL)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 2시간 더 교반한 후 감압하에 농축하였다. 디클로로메탄을 첨가하였고, 이것을 2 M HCl (5 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 수층을 디클로로메탄(10mL)으로 세척한 후, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 그 후 뜨거운 물/아세트니트릴(화합물의 그램 당 3 mL 물/ 50-80 mL 아세트니트릴)로부터 재결정화하여 백색 고체로서 생성물(6)을 얻었다(1.2 g, 41%).

[0725] m.p. 224-228℃; $[\alpha]_D^{27} = -47.5^\circ$ (c 1.9, H₂O); δ_H (300 MHz, DMSO + D₂O) 7.76 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.58-7.36 (3H, m), 5.31 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.47 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 12.8, 10.0 Hz); δ_C (75.5 MHz, CDCl₃) 131.67, 131.22, 128.63, 122.05, 77.06, 44.11; HRMS (ESI): C₉H₁₃BrNO₂ [M + CH₂]⁺에 대한 계산치 178.1039, 실측치 178.1036.

[0726] (S)-3-아미노페닐-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올) 염산염(A2)

[0727] (S)-2-브로모-1-(2-브로모페닐)에탄올

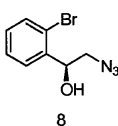


[0728]

[0729] (S)-(-)-2-메틸-CBS-옥사보롤리딘(15.8 mL, 톨루엔 중의 1.0 M, 15.8 mmol, 0.11 eq)을 THF (400 mL) 중의 (1) (40.0 g, 143 mmol, 1.0 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 냉각시켰고, BH₃·THF (172 mL, THF 중의 1.0 M, 172 mmol, 1.20 eq)를 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 45분 더 교반한 후 메탄올(180mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 결과 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (10 % Et₂O : 페트롤 에테르)를 하여, 무색의 오일로서 생성물(7)을 제공하였다(37.3 g, 93 %).

[0730] TLC, (10% Et₂O : 페트롤) R_f = 0.25; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 1.0 Hz), 7.37 (1H, dt, J = 7.6, 0.9 Hz), 7.19 (1H, dt, J = 7.7, 1.5 Hz), 5.26 (1H, td, J = 8.8, 3.0 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 10.5, 2.8 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 10.5, 8.9 Hz), 2.89-2.84 (1H, m).

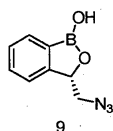
[0731] (S)-2-아지도-1-(2-브로모페닐)에탄올



[0732]

[0733] Ref- *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3633-3639. 아지드화 나트륨(9.7 g, 149.5 mmol, 1.2 eq)을 실온에서 DMF (140 mL) 중의 (7) (35.0 g, 124.5 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 80℃로 24시간 동안 가열하였다. 물(450 mL)을 첨가하였고, 이 용액을 그 후 디에틸 에테르 (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100mL)로 세척하였고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(15 % Et₂O : 페트롤 에테르)를 하여 오렌지 색 오일로서 (8)을 수득하였다(24.3 g, 80%).

[0734] TLC, (10% Et₂O : 페트롤) R_f = 0.18; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.60 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.36 (1H, dt, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.17 (1H, dt, J = 7.7, 1.7 Hz), 5.28-5.19 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J = 12.7, 2.8 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 12.7, 8.2 Hz), 2.94 (1H, d, J = 3.5 Hz).

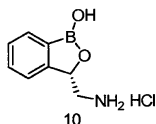


[0735]

[0736] 톨루엔 (460 mL) 중의 (8) (23 g, 94.6 mmol, 1.00 eq)의 용액에 트리이소프로필 보레이트 (32 mL, 142.0 mmol, 1.50 eq)를 첨가하였다. 반응 플라스크는 부착된 딥 앤 스타크 콘덴서를 가지며, 반응 혼합물은 환류되어 대략 450 mL의 액체가 제거된다. 진한 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, THF (400 mL)를 첨가한 후 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸 리튬(43.5 mL, 헥산 중의 2.5 M, 108.8 mmol, 1.15 eq)을 -78℃에서 반응 혼합물에 적가한 후, 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반한 후, 6 M HCl (70 mL)로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 결과된 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (20 % Et₂O : 페트롤 에테르 내지 30 % Et₂O : 페트롤 에테르) 하여 점성의 오렌지색 오일로서 생성물 (9)를 제

공하였다(6.1 g, 34%).

[0737] TLC, (30% Et₂O : 페트롤) R_f = 0.34; δ_H (300 MHz, DMSO) 9.39 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.52-7.43 (2H, m), 7.43-7.33 (1H, m), 5.35 (1H, dd, J = 5.8, 2.8 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 13.1, 2.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 13.1, 6.2 Hz).



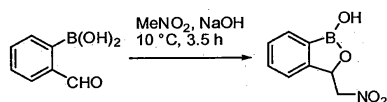
[0738]

[0739] 아세트니트릴(50 mL) 중의 아지드 (9) (1.0 g, 5.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 트리페닐포스핀(2.7 g, 10.5 mmol, 2.0 eq)을 첨가한 후 진한 HCl (1 mL, 10.5 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 오렌지 색 용액을 18 시간 동안 교반한 후 여과하였다. 침전물을 디클로로메탄으로 세척하여 백색 고체로서 생성물(10)을 제공하였다(680 mg, 65%).

[0740] m.p. 227-230°C; [α]_D²⁷ = + 48.6° (c 2.0, H₂O); δ_H (300 MHz, DMSO + D₂O) 7.76 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.57-7.35 (3H, m), 5.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.47 (1H, d, J = 13.4 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 12.8, 9.9 Hz); δ_C (75.5 MHz, CDCl₃) 152.39, 131.63, 131.23, 128.59, 122.07, 77.09, 44.11; HRMS (ESI): C₈H₁₁BNO₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 164.0882, 실측치 164.0868.

[0741] (S)-3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올) 염산염에 대한 또 다른 합성(A2)

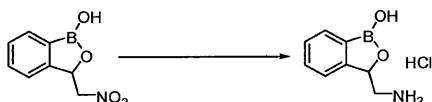
[0742] 3-니트로메틸-3H-벤조 [c][1,2]옥사보롤-1-올



[0743]

[0744] 2-포르밀페닐보론산(25 g, 0.167 mol)을 10°C에서 83 mL의 물 중에서 수산화나트륨(7.0 g, 0.175 mol, 1.05 eq)의 냉각 용액에 첨가하였다. 니트로메탄(10.17 g, 1 eq)을 이 용액에 첨가한 후 교반하면서 실온으로 가온하였다. 이 혼합물을 3.5시간 동안 교반하였다. 반응을 그 후 빙욕에서 냉각하였고, 3M HCl에 의해 pH 2로 산성화하였다. 백색 침전물을 수집하였고, 여과하고, 물로 세척하고 공기 건조시켜 28 g (87%)의 3-(니트로메틸)벤조 [c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(회색 고체)을 얻었다.

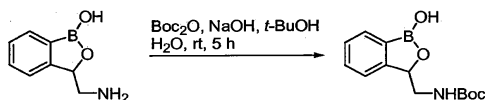
[0745] 수산화 팔라듐을 사용하는 3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올) 염산 (A1)의 합성



[0746]

[0747] 3-(니트로메틸)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (20g, 103 mmol)을 빙초산(200 mL)에 용해하였고, 500mL 파르 플라스크에 넣었다. 플라스크를 N₂로 20분 동안 퍼지하였다. 탄소 상의 4.2 g의 20 wt% 수산화 팔라듐(필먼 촉매(Pearlman's catalyst))을 첨가하였고, 반응 혼합물을 수소로 3× 플러쉬하였고, 36시간 동안 45-55 psi에서 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하였다. 아세트산 용매를 그 후 40-50°C에서 진공하에 증발시켜, 미정제 오일을 이탈시켰다. 미정제 오일을 250 mL의 디클로로메탄 중에서 용해하였고, 0-5°C로 냉각시켰다. HCl 기체를 그 후 25분 동안 용액을 통해 버블링하였다. 에테르(150 mL)를 첨가하여 황색 고체를 더 침전시키고, 이후에 여과하고, 에테르로 세척하고 회전증발로 건조시켰다. 7.8 g의 황색 고체(37%)를 얻었다.

[0748] (1-히드록시-1,3-디히드로-벤조 [c][1,2]옥사보롤-3-일메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (Boc-A1)



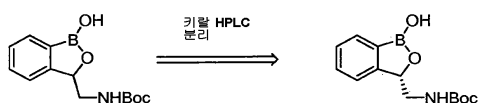
[0749]

- 91 -

[0750] 미정제 아민(7.4 그램, 0.037 몰)을 실온에서 40ml의 tert-부탄올 중에서 현탁하였다. 50 mL의 물 중에서 KOH (5.4 그램, 0.82 몰)를 첨가하였다. 현탁액을 병욕에서 냉각시켰고, 그 후 고체 Boc₂O (8.51 그램, 0.039 몰)를 10분에 걸쳐 부분적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 150 mL의 디클로로메탄을 그 후 첨가하였다. 형성된 유기층을 그 후 분리하였고, 수층을 100mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 추출물을 합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 디클로로메탄/메탄올 95:5를 사용하는 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제로 4.4 그램을 수득하였다(45% 수율).

[0751] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.20 (s, 1H), 7.72 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.00 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 3.45-3.29 (m, 1H), 3.05 (ddd, J= 13.7, 6.6, 6.2 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI): m/z = 262 (M-1, 음성); HPLC 순도: 99.20% (MaxPlot 200-400 nm); C₁₃H₁₈BN₂O₄에 대한 분석 계산치: C 59.35%; H 6.90%; N 5.32%. 실측치: C 59.37%; H 7.14%; N 5.58%.

[0752] (S)-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르(BocA2)

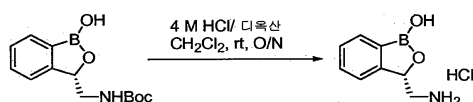


[0753]

[0754] 2.1 g의 BocA1을 25 °C에서 CHIRALPAK AY 컬럼 및 용리액으로서 10% 에탄올/헥산을 사용하여 키랄 HPLC를 통해 재용해하였다. UV 검출을 265nm에서 모니터링하였다. 2개의 피크(BocA2 및 BocA60)를 수집하였고 황색 오일로 증발시켰다.

[0755] CHIRALPAK AY 4.6mm ID x 250mm 분석 컬럼을 사용하여 모은 분획을 분석하였고, 동일한 상은 3.998분의 체류 시간 및 99.8% ee를 가지는 BocA2 [910mg (86.7% 수율)]를 나타내었다. BocA60 [600mg (57.1% 수율)]은 4.889분의 체류 시간 및 97.5% ee를 가진다.

[0756] (S)-3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올) 염산염(A2)

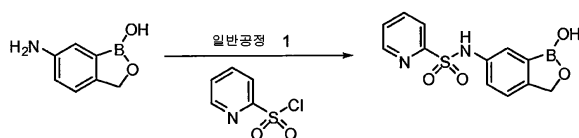


[0757]

[0758] BocA2 (910 mg)를 EtOAc (200 mL) 중에서 용해하였고, 진한 HCl로 처리하고, 침전물이 형성되기 시작할 때까지 3시간 동안 초음파 처리하였다. 반응을 -10°C로 밤새 냉각시킨 후 여과하였다. 회색 고체를 수집하였고, 340 mg으로 공기건조시켰다. 이 물질을 수성 아세토니트릴로부터 재결정화하여 건조 후 242mg의 백색 고체를 얻었다.

[0759] mp 214-216°C; ¹H NMR 300 MHz (DMSO-d₆) δ 9.59 (bs, 1H), 8.33 (bs, 3H), 7.81-7.83 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 5.34-5.37 (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.71 (m, 1H); MS ESI (-) 162 [M-H], ESI (+) 164 [M+H]; [α]_D31 = +71.0° (c 2.0, H₂O) [절대 배치(S)]

[0760] 피리딘-2-술폰산(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-아미드 (A3)



[0761]

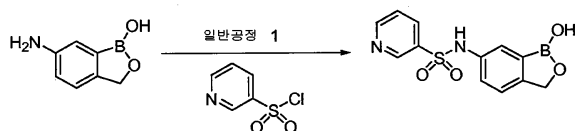
[0762] 일반 공정 1 : C50 (0.843 g, 5.66 mmol), MeCN (20 mL), K₂CO₃ (3.13 g, 22.6 mmol), 및 피리딘-2-술폰일 클로라이드(1.21 g, 5.66 mmol). 반응을 NMM (0.249 mL, 22.6 mmol)으로 재시작하여 모든 C50을 소비하였다. 정제: 산성 H₂O로부터의 침전. A3를 연한 크림색 고체로서 분리하여 462 mg을 수득하였다(28%).

[0763] mp 252-255 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.50 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.70 (ddd, J= 4.7, 2.0,

1.2 Hz, 1H), 8.03 (td, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dt, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J= 7.8, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.87 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 291 (M+1, 양성); HPLC 순도: 95.63% (MaxPlot 200-400 nm), 95.50% (220 nm), 95.02% (254 nm); C₁₂H₁₁BN₂O₄S에 대한 분석 계산치: C 49.68%; H 3.82%; N 9.66%. 실측치: C 50.13%; H 3.89%; N 9.88%.

[0764]

피리딘-3-술폰산 (1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-아미드(A4)



[0765]

[0766]

일반 공정 1

[0767]

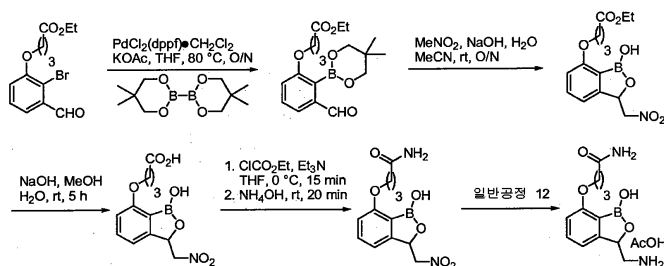
일반 공정 1 : **C50** (0.800 g, 5.37 mmol), MeCN (30 mL), K₂CO₃ (3.13 g, 22.6 mmol), 및 피리딘-3-술폰닐 클로라이드(1.21 g, 5.66 mmol). 반응을 NMM (0.249 mL, 22.6 mmol)으로 재시작하여 모든 **C50**를 소비하였다. 정제: H₂O로부터 정제, 플래쉬 크로마토그래피 (95:5 CH₂Cl₂/MeOH), 그 후 H₂O로부터 침전. A4를 연한 황색 고체로서 분리하여 343 mg을 수득하였다(22%).

[0768]

mp 197-199°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.46 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (dd, J= 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.77 (dd, J= 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (ddd, J= 8.2, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J= 8.2, 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J= 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J= 8.2, 2.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 291 (M+1, 양성); HPLC 순도: 98.87% (MaxPlot 200-400 nm), 98.30% (220 nm), 97.33% (254 nm); C₁₂H₁₁BN₂O₄S●0.33H₂O에 대한 분석 계산치 : C 48.68%; H 3.97%; N 9.46%. 실측치: C 48.76%; H 3.83%; N 9.89%.

[0769]

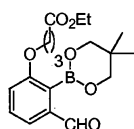
4-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르아미드 아세테이트 염(A5)



[0770]

[0771]

4-[2-(5,5-디메틸-[1,3,2]디옥시보리란-2-일)-3-포르밀-페녹시]-부티르산 에틸 에스테르



[0772]

[0773]

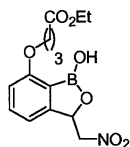
무수 THF (600 mL) 중에서 4-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르 (5.50 g, 17.5 mmol), 비스(네오펜틸 글루콜레이트)디보론(6.80 g, 30.1 mmol), PdCl₂(dppf)●CH₂Cl₂ (1.30 g, 1.79 mmol), 및 KOAc (5.30 g, 54.1 mmol)의 혼합물을 N₂의 분위기 하에서 80 °C (욕 온도) 0/N에서 교반하면서 가열하였다. 혼합물을 그 후 셀라이트를 통해 여과하였고 원래 부피의 대략 1/4로 진공에서 농축하였다. 결과된 침전물을 여과에 의해 분리하였다. 침전물을 THF 및 EtOAc로 세척하였고, 합한 여액을 진공에서 농축하여 유성의 잔여물을 얻었고, 추가 정제없이 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[0774]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.95 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 1H), 4.14 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.53 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H),

1.32-1.22 (m, 3H), 0.98 (s, 6H).

[0775] 4-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르산 에틸 에스테르

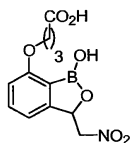


[0776]

[0777] MeNO₂ (1.3 mL, 25 mmol)를 실온에서 MeCN (90 mL) 중에서 미정제 4-[2-(5,5-디메틸-[1,3,2]디옥시보리난-2-일)-3-포르밀-페녹시]-부티르산 메틸 에스테르 (9.4 g), NaOH (1.0 g, 25 mmol) 및 H₂O (35 mL)의 교반 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 4 M HCl을 사용하여 산성화하였다(pH 2). THF를 진공에서 제거하였고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중에서 10% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 2.52 g (2 단계에 걸쳐 45%).

[0778] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.04 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 5.87 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J= 9.2, 2.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J= 13.3, 2.7 Hz, 1H), 4.14-3.94 (m, 5H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.16 (t, J= 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 322 (M-1, 음성).

[0779] 4-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르산

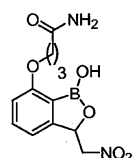


[0780]

[0781] 4-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르산 에틸 에스테르 (2.51 g, 7.78 mmol), 10% NaOH (17 mL), 및 1 : 1 MeOH/H₂O (70 mL)의 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. MeOH를 진공에서 제거하였고, 남은 수층을 2 M HCl을 사용하여 pH 1로 산성화하였다. 수층을 그 후 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 염수로 세척하였고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축하여 연한 황색 거품으로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 1.85 g (81%).

[0782] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.08 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 5.70 (dd, J= 7.0, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (dd, J= 13.3, 2.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J= 13.6, 4.2 Hz, 1H), 4.03 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 296 (M+1, 양성).

[0783] 4-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르아미드



[0784]

[0785] 에틸 클로로포르메이트 (80 μL, 0.83 mmol)를 0℃(욕 온도)에서 THF (4 mL) 중에서 Et₃N (0.35 mL, 4.7 mmol) 및 4-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르산 (111 mg, 0.38 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 0℃(욕 온도)에서 15분 동안 교반한 후, 28% NH₄OH (0.5 mL)를 0℃(욕 온도)에서 적가하였다. 혼합물을 20분에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 침전물을 여과에 의해 분리하였고 THF 및 H₂O로 세

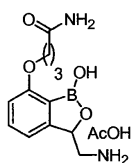
척하여 연한 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 52 mg (45%).

[0786]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.43-7.39 (m, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.61 (bs, 1H), 5.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 13.7, 2.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 295 ($M+1$, 양성).

[0787]

4-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르아미드, 아세테이트 염(A5)



[0788]

[0789]

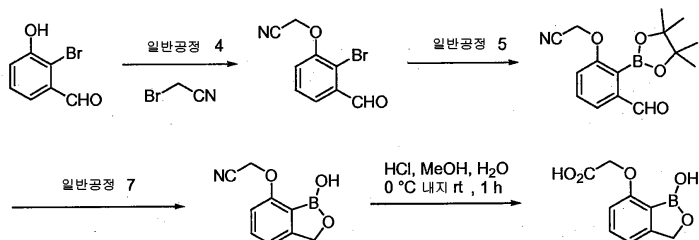
4-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르아미드(50 mg, 0.17 mmol), 레이니 Ni (~20 mg), EtOH (1 mL) 중의 2 M NH_3 및 EtOH (100 mL)의 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 H_2 (42 psi)의 분위기 하에서 진탕하였다. 혼합물을 셀라이트의 상을 통해 여과하였고, 여액을 진공에서 농축하였다. MeOH (1 mL) 중의 3 N HCl을 잔여물에 즉시 첨가하였고, 결과된 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 그 후 분취 HPLC (AcOH)에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 백색의 동결건조물로서 분리하였다: 수율 5 mg (11%).

[0790]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O + HCl) δ (ppm): 8.14 (bs, 1H), 7.49- 7.45 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 5.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 265 ($M+1$, 양성).

[0791]

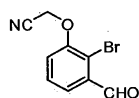
(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-아세트산(A6)



[0792]

[0793]

(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-아세트니트릴



[0794]

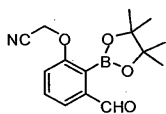
[0795]

일반 공정 4: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (20.1 g, 0.10 mol), BrCH_2CN (8.7 mL, 0.13 mol), K_2CO_3 (20.73 g, 0.15 mol), 및 DMF (60 mL). 정제: EtOAc로부터의 침전으로 백색 결정으로서 표제 화합물을 얻었고 (16.2 g), 여액을 농축하고, 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/헥산 1:3)에 의해 정제하여 추가 3.68 g을 얻었다: 수율 19.88 g (83%).

[0796]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.41 (s, 1H), 7.77-7.60 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 1H), 4.91 (s, 2H).

[0797] 3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-아세트니트릴



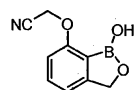
[0798]

[0799] 일반 공정 5: (2-브로모-3-포르밀-페녹시)-아세트니트릴 (14.4 g, 60.0 mmol), B₂pin₂ (30.47 g, 0.12 mol), KOAc (17.68 g, 0.18 mol),

[0800] PdCl₂(dppf)●CH₂Cl₂ (3.51 g, 4.8 mmol), 및 디옥산(150 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중에서 20% 다음에 40% EtOAc)로 얻은 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 11.38 g (66%).

[0801] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.97 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.47 (s, 12H).

[0802] 1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1, 2]옥사보롤-7-일옥시)-아세트니트릴

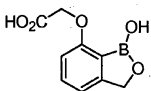


[0803]

[0804] 일반 공정 7: 3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-아세트니트릴 (1.02 g, 4.0 mmol), NaBH₄ (182 mg, 4.8 mmol), 및 MeOH (10 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 2% MeOH). 표제 화합물을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 260 mg (34%).

[0805] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.97 (s, 2H); MS (ESI): m/z = 188 (M-1, 음성).

[0806] (1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1, 2]옥사보롤-7-일옥시)-아세트산(A6)

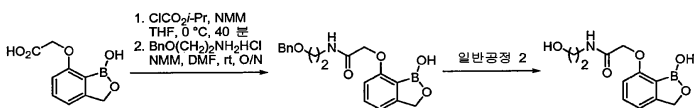


[0807]

[0808] HCl (g)을 5분 동안 0℃(욕 온도)에서 4:1 MeOH/H₂O (25 mL) 중의 1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-아세트니트릴 (132 mg, 0.67 mmol)의 용액의 통해 버블링하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 0℃(욕 온도)에서 교반하였고 그 후 1시간 동안 실온에서 교반하였다. MeOH를 진공에서 제거하였고, 수층을 포화 NaHCO₃를 사용하여 pH 6으로 조절하였다. 결과 침전물을 여과에 의해 분리하였고 Et₂O로 세척하여 백색 고체로서 A6를 얻었다: 수율 105 mg (76%).

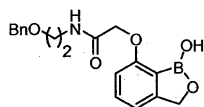
[0809] mp 258-260 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.40-4.00 (m, 3H); MS (ESI): m/z = 207 (M-1, 음성); HPLC 순도 95.52% (MaxPlot) 및 92.77% (220 nm).

[0810] 2-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-N-(2-히드록시-에틸)-아세트아미드 (A7)



[0811]

[0812] *N*-(2-벤질옥시-에틸)-2-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-아세트아미드

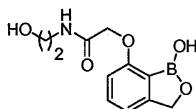


[0813]

[0814] 이소부틸클로로포르메이트(250 mg, 1.83 mmol)를 N_2 하에 0 °C(욕 온도)에서 무수 THF (10 mL) 중에서 NMM (184 mg, 1.82 mmol) 및 A6 (190 mg, 0.91 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40분 동안 0°C (욕 온도)에서 교반하였다. DMF (5 mL) 중에서 2-벤질옥시에틸아민 염산염(171 mg, 0.91 mmol) 및 NMM (92 mg, 0.91 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 0°C (욕 온도)에서 교반한 후 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였고, 잔여물을 EtOAc (100 mL)에서 용해하였다. 유기층을 H_2O (2 x 30 mL)로 세척한 후, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다: 수율 260 mg (84%).

[0815] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.44 (m, 1H), 7.37-7.18 (m, 5H), 7.06-6.94 (m, 1H), 6.78-6.66 (m, 1H), 5.28 (bs, 1H), 5.03 (bs, 2H), 4.60 (bs, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.60 (bs, 4H).

[0816] 2-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-*N*-(2-히드록시-에틸)-아세트아미드 (A7)

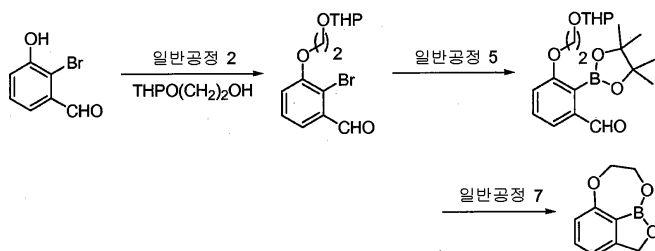


[0817]

[0818] 일반 공정 2: *N*-(2-벤질옥시-에틸)-2-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-아세트아미드 (0.26 g, 0.76 mmol), 빙초산(20 mL), 및 20% Pd(OH)₂/C (50% 습량) (50 mg). 정제: 분취 HPLC (0.1% AcOH) 후 H_2O (5 mL), MeOH (1 mL), 및 2 N HCl (2 방울)의 혼합물 중에서 용해, 여과, 및 여액의 동결건조: 수율 55 mg (29%).

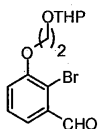
[0819] mp 248-249 °C; 1H NMR {400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O (0.01 mL)} δ (ppm): 9.00 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.73 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.1 Hz, 2H); MS (ESI) m/z = 250 (M-1, 음성); HPLC 순도: 98.14% (MaxPlot) 및 96.08% (220 nm).

[0820] 7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라-벤조[cd] 아줄렌(A8)



[0821]

[0822] 2-브로모-3-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-벤즈알데히드



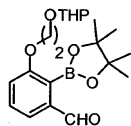
[0823]

[0824] 일반 공정 3: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (7.04 g; 35 mmol), 2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에탄올 (5.0 mL; 35 mmol), PPh_3 (9.18 g; 35 mmol), 무수 THF (200 mL), 및 DIAD (6.9 mL; 35 mmol). 정제: 플래쉬

크로마토그래피 (헥산 다음에 5% EtOAc/헥산):수율 7.22 g (66%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.41 (s, 1H), 7.49 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 6H), 7.08 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.16 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.74 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H).

3-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드



일반 공정 5: 2-브로모-3-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-벤즈알데히드 (6.0 g, 19 mmol), KOAc (5.65 g, 57.5 mmol), B₂pin₂ (6.35 g, 25 mmol), PdCl₂(dppf) (0.70g, 0.96 mmol), 및 무수 DMF (70 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 다음에 30% EtOAc/헥산): 수율 2.07 g (29%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.92 (s, 1H), 7.53-7.33 (m, 2H), 7.11 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.17-3.71 (m, 2H), 3.59-3.38 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 6H), 1.43 (s, 12H), 1.40-1.29 (m, 2H).

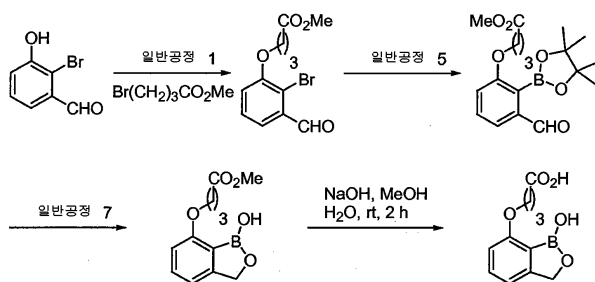
7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라-벤조 [cd] 아줄렌(A8)



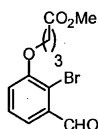
일반 공정 7: 3-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (0.93 g, 2.58 mmol), NaBH₄ (195 mg, 5.16 mmol), 및 무수 MeOH (5 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산): 수율 230 mg (51%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J= 3.5 Hz, 2H), 4.62 (d, J= 12.9 Hz, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.21 (d, J= 9.7 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 177 (M+ 1, 양성); HPLC 순도 99.36% (MaxPlot) 및 95.84% (220 nm).

4-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르산 (A9)



4-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르

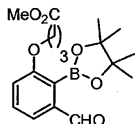


일반 공정 1: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (0.30 g, 1.5 mmol), 에틸 4-브로모부티레이트 (0.30 g, 1.5 mmol), K₂CO₃ (0.42 g, 3.0 mmol), 및 DMF (5 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피 (2:8 EtOAc/헥산). 표제 화합

물을 적색 액체로서 분리하였다: 수율 0.23 g (50%).

[0839] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.44 (s, 1H) 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H) 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 4.20-4.02 (m, 4H) 2.61 (m, 2H) 2.2 (dq, J = 6.8, 6.6 Hz, 2H) 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 317 ($M+1$, 양성).

[0840] 3-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-프로피온산 에틸 에스테르

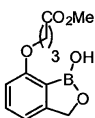


[0841]

[0842] 일반 공정 5: 4-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-부티르산 에틸 에스테르 (0.20 g, 6.3 mmol), B_2pin_2 (0.177 g, 6.9 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \bullet \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.025 g, 0.25 mmol), KOAc (0.185 g, 18.9 mmol), 및 1,4-디옥산 (5 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(1:5 EtOAc/헥산). 표제 화합물을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 0.13 g (57%).

[0843] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.94 (s, 1H), 7.56-7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24-1.96 (m, 2H), 1.46 (s, 12H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 361 ($M-1$, 음성).

[0844] 3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로피온산 에틸 에스테르

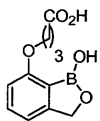


[0845]

[0846] 일반 공정 7: 3-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-프로피온산 에틸 에스테르 (2.2 g, 6.0 mmol), NaBH_4 (0.40 g, 10 mmol), 및 MeOH (25 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(1:10 EtOAc/헥산). 표제 화합물을 황색 액체로서 분리하였다: 수율 0.6 g (40%).

[0847] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.7 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.11 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 296 ($M+1$, 양성).

[0848] 3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로피온산 (A9)

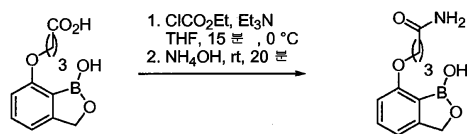


[0849]

[0850] 10% NaOH (2 mL)를 0°C에서 1:1 MeOH/ H_2O (4 mL) 중의 3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로피온산 에틸 에스테르 (0.20 g, 0.75 mmol)의 용액에 적가하였다. 그 후 혼합물을 실온으로 가온하였고 2시간 동안 교반하였다. MeOH를 그 후 진공에서 제거하였고, H_2O (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 pH 3으로 조절한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 H_2O (5 mL)로 세척한 다음 염수(5mL)로 세척하였고, 건조시키고, 농축하여 백색 분말로서 A9를 얻었다: 수율 0.15 g (85%).

[0851] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.35 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H) 1.95-1.86 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 237 ($M+1$, 양성); HPLC 순도: 95.81% (MaxPlot 200-400 nm), 95.20% (220 nm).

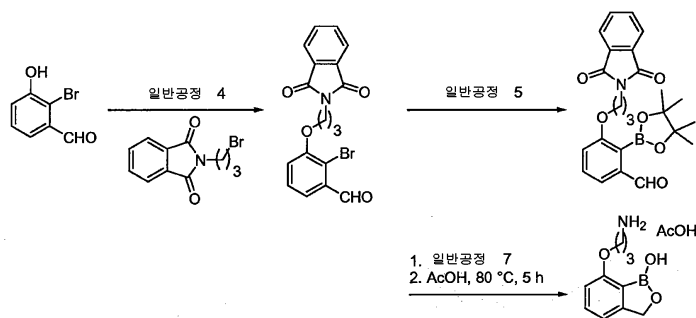
[0852] 4-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르아미드 (A10)



[0853]

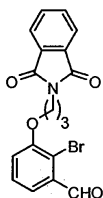
[0854] 에틸 클로로포르메이트 (80 μ L, 0.84 mmol)를 0°C (욕 온도)에서 무수 THF (4 mL) 중에서 A9 (105 mg, 0.44 mmol) 및 Et₃N (0.32 mL, 2.3 mmol)의 용액에 적가하였다. 용액을 0°C (욕 온도)에서 15분 동안 교반한 후 28% NH₄OH (0.5 mL)를 첨가하여 백색 침전물의 형성을 초래하였다. 현탁액을 실온에서 20분 더 교반하였다. 고체를 여과에 의해 분리한 후 H₂O에 용해하였고, 동결건조하여 백색 고체로서 A10 (48 mg, 46%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.40-7.36 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.01 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 2.22 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 236 (M+1, 양성); HPLC 순도: 95.14% (MaxPlot 200-400 nm), 95.19% (220 nm).

[0855] 7-(3-아미노-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 아세테이트 염 (A11)



[0856]

[0857] 2-브로모-3-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로폭시]-벤즈알데히드

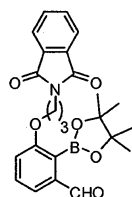


[0858]

[0859] 일반 공정 4: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (10.05 g, 50.0 mmol), 2-(3-브로모-프로필)-이소인돌-1,3-디온 (16.1 g, 60.0 mmol), Cs₂CO₃ (40.7 g, 0.125 mol) 및 DMF (100 mL): 수율 13.93 g (72%).

[0860] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 7.89-7.73 (m, 4H), 7.46 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 4.16 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.81 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 2.11 (오중선, J= 6.1 Hz, 2H); MS (ESI): m/z = 388 (M+1, 양성); HPLC 순도: 94.74% (MaxPlot 200-400 nm), 95.36% (220 nm), 94.50% (254 nm).

[0861] 3-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로폭시]-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드



[0862]

[0863]

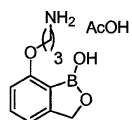
일반 공정 5: 2-브로모-3-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로폭시]-벤즈알데히드 (2.42 g, 6.23 mmol), B₂pin₂ (3.16 g, 12.5 mmol), KOAc (1.85 g, 18.7 mmol), PdCl₂(dppf) (0.137 g, 0.187 mmol), 및 DMSO (25 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피 [3:1 내지 2:1 헥산/EtOAc (실리카 51 g에 미리 흡착된 샘플)]: 수율 1.43 g (53%) - 일부 피나콜 오염. 화합물을 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

[0864]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.90 (s, 1H), 7.89-7.76 (m, 4H), 7.63-7.46 (m, 2H), 7.24 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 4.03 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.74 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 2.15-1.93 (m, 2H), 1.34 (s, 12H); MS (ESI): m/z = 436 (M+1, 양성); HPLC 순도: 97.71% (MaxPlot 200-400 nm), 97.49% (220 nm), 98.20% (254 nm).

[0865]

7-(3-아미노-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 아세트레이트 염(A11)



[0866]

[0867]

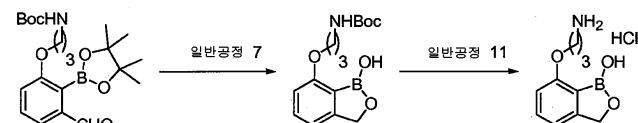
일반 공정 7: 3-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로폭시]-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (1.77 g, 4.07 mmol), NaBH₄ (0.769 g, 20.3 mmol), i-PrOH (37 mL), 및 H₂O (6.2 mL). 16 시간 후, AcOH (4.3 mL)를 서서히 첨가하였고, 혼합물을 5시간 동안 80℃ (욕 온도)로 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 휘발물을 진공에서 제거하였다. EtOH 및 Et₂O를 첨가하였고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하였고, 잔여물을 H₂O에 용해하였다. 수층을 Et₂O로 세척한 후, 동결건조하였다. 분취 HPLC (0.1% AcOH)로 정제하여 백색 동결건조물로서 A11을 얻었다: 수율 0.140 g (13%).

[0868]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.22 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (bs, 2H), 2.79 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.80 (s, 3H); MS (ESI): m/z = 208 (M+1, 양성); HPLC 순도: 99.19% (MaxPlot 200-400 nm), 98.46% (220 nm).

[0869]

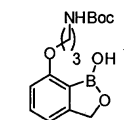
7-(3-아미노-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염(A11)



[0870]

[0871]

[3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르



[0872]

[0873]

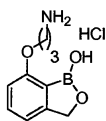
일반 공정 7: {3-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-프로필}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.38 g, 8.33 mmol), 절대 EtOH (65 mL), 및 NaBH₄ (0.451 g, 11.9 mmol). 정제: 결정화 (1:2 EtOH/H₂O). 표제 화합물을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 1.18 g (46%).

[0874]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.65 (s, 1H), 7.40 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.9 (d, J= 7.4 Hz, 1H),

6.90-6.84 (m, 1H), 6.8 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.04 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 3.16-3.01 (m, 2H), 1.83 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

[0875] 7-(3-아미노-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산 (A11)

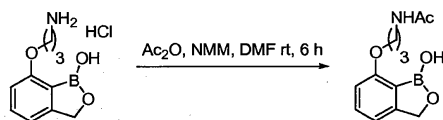


[0876]

[0877] 일반 공정 11 : 디옥산(10 mL) 중에서 [3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (0.50 g, 1.6 mmol) 및 4 N HCl을 실온에서 밤새 교반하였다. 정제: EtOAc와 함께 분말화. A11을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 0.39 g (98%).

[0878] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.83 (bs, 1H), 7.44 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.15 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.03 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 2.14-1.92 (m, 2H).

[0879] N-[3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-아세트아미드 (A12)

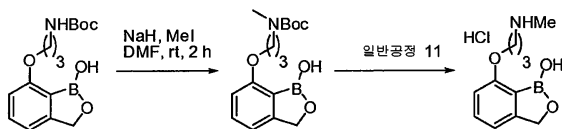


[0880]

[0881] NMM (0.114 mL, 1.04 mmol)을 0℃ (욕 온도)에서 DMF (1.0 mL) 중에서 A11 (0.120 g, 0.493 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후, Ac₂O (56 μL, 0.59 mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 실온으로 가온하였고, 6시간 동안 교반하였다. H₂O (5 mL)를 첨가하였고, 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 수층을 2 N HCl을 사용하여 pH 5로 산성화하였고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수(10mL) 세척하였고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 1 : 1 EtOH/H₂O로부터 침전시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 45 mg (37%).

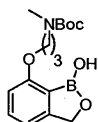
[0882] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.75 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.39 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.20 (q, J= 6.2 Hz, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.79 (s, 3H); MS (ESI): m/z = 248 (M-1, 음성); HPLC 순도: 99.12% (MaxPlot 200-400 nm), 97.88% (220 nm).

[0883] 7-(3-메틸아미노-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (A13)



[0884]

[0885] [3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르



[0886]

[0887] NaH (미네랄 오일 중에서 60% 분산, 0.082 g, 2.05 mmol)를 0℃에서 무수 DMF (5 mL) 중에서 [3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (0.212 g, 0.690 mmol) 및 MeI (1.03 mL, 2.07 mmol)의 용액에 부분적으로 첨가하였다. 반응을 그 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 NH₄Cl을 사용하여 pH 6으로 산성화한 후, EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을

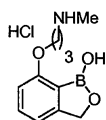
건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(40% EtOAc/헥산)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 0.17 g (77%).

[0888]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (로토머의 혼합물) δ (ppm): 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 6.64 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 5.10 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.07 (bs, 1H), 3.75 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.46 (bs, 1H), 3.06 (bs, 1H), 2.88 (s, 1.5H), 2.66 (bs, 1.5H), 2.00 (bs, 1H), 1.44 (d, J = 17.6 Hz, 12H); MS (ESI): m/z = 322 ($M+1$, 양성).

[0889]

7-(3-메틸아미노-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염(A13)



[0890]

[0891]

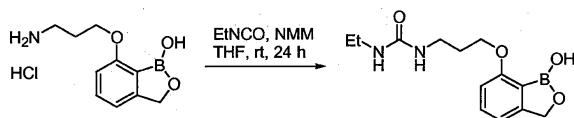
일반 공정 11: 디옥산(10mL) 중에서 [3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르(0.160 g, 0.498 mmol) 및 4 N HCl. **A13**을 백색 고체 동결건조물로서 분리하였다: 수율 90 mg (70%).

[0892]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.74 (bs, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.10 (t, J = 6.1 Hz, 2H); MS (ESI): m/z = 222 ($M+1$, 양성); HPLC 순도: 99.52% (MaxPlot 200-400 nm), 98.59% (220 nm).

[0893]

1-에틸-3-[3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-우레아(A14)



[0894]

[0895]

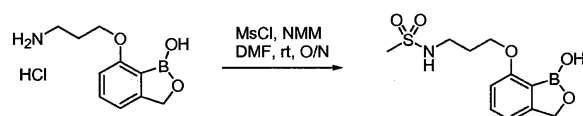
에틸 이소시아네이트(0.081 mL, 1.04 mmol)를 실온에서 THF (5 mL) 중에서 NMM (0.170 mL, 1.56 mmol) 및 A11 (0.126 g, 0.518 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 후 DMF (3 mL)를 첨가하였다. 탁한 용액을 그 후 추가 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2 N HCl를 사용하여 ~ pH 4로 산성화한 후, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 진공에서 농축하였다. 잔여물을 분취 HPLC로 정제하여 밝은 황색 오일로서 A14를 제공하였다: 수율 45 mg (31%).

[0896]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.80 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.01-5.80(m, 1H), 5.80-5.58 (m, 1H), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.07-2.91 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI): m/z = 279 ($M+1$, 양성); HPLC 순도: 95.99% (MaxPlot 200-400 nm), 94.68% (220 nm).

[0897]

N-[3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-메탄술폰아미드 (A15)



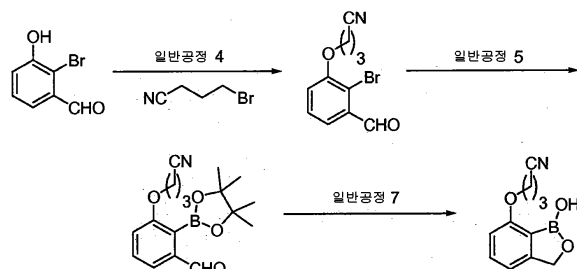
[0898]

[0899]

NMM (0.190 mL, 1.75 mmol)을 실온에서 DMF(3mL) 중에서 메탄술폰닐 클로라이드(0.081 mL, 1.05 mmol) 및 A11 (0.170 g, 0.700 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 후, H_2O 를 첨가하였고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산, 다음에 5% MeOH/EtOAc)로 정제하였다. 잔여물을 EtOAc로부터 결정화하였고 Et₂O로 세척하여 A15를 백색 결정으로서 제공하였다: 수율 60 mg (30%).

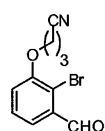
[0900] mp 135-140 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.99-1.84 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 284 (M-1, 음성); HPLC 순도: 98.27% (MaxPlot 200-400 nm), 98.37% (220 nm).

[0901] 4-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티로니트릴 (A16)



[0902]

[0903] 4-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-부티로니트릴

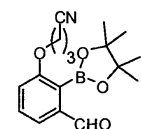


[0904]

[0905] 일반 공정 4: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (5.0 g, 25 mmol), 4-브로모-부티로니트릴 (2.95 mL, 29.8 mmol), Cs_2CO_3 (12.15 g, 37.30 mmol), 및 DMF (50 mL): 수율 3.94 g (59%).

[0906] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.43 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H).

[0907] 4-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-부티로니트릴

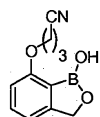


[0908]

[0909] 일반 공정 5: 4-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-부티로니트릴 (3.94 g, 14.69 mmol), B_2pin_2 (4.47 g, 17.63 mmol), KOAc (5.76 g, 58.76 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.537 g, 0.73 mmol), 및 디옥산(100 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 20% EtOAc). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 1.4 g (30%).

[0910] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.96 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 12H).

[0911] 4-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티로니트릴 (A16)

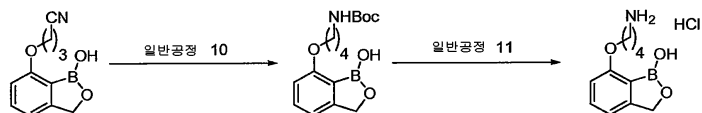


[0912]

[0913] 일반 공정 7: 4-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-부티로니트릴 (1.40 g, 4.44 mmol), NaBH_4 (219 mg, 5.77 mmol), 및 MeOH (10 mL). A16을 밝은 오렌지색 고체로서 분리하였다: 수율 600 mg (62%).

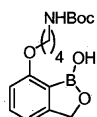
[0914] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.08 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13-1.91 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 216 ($M-1$, 음성); HPLC 순도: 99.37% (MaxPlot 200-400 nm), 98.27% (220 nm).

[0915] 7-(4-아미노-부톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산(A17)



[0916]

[0917] 4-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르

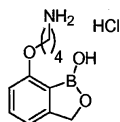


[0918]

[0919] 일반 공정 10: MeOH (50 mL) 중에서 **A16** (600 mg, 2.76 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (65 mg, 0.276 mmol), NaBH_4 (540 mg, 19.32 mmol), 및 Boc_2O (1.20 g, 5.52 mmol). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 30% EtOAc). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 200 mg (22%).

[0920] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51-7.34 (m, 1H), 7.02-6.84 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.30-3.12 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI): m/z = 320 ($M-1$, 음성).

[0921] 7-(4-아미노-부톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산 (A17)

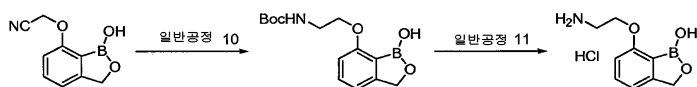


[0922]

[0923] 일반 공정 11 : Et_2O (4 mL) 중에서 4-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (200 mg, 0.62 mmol) 및 1 M HCl. **A17**을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 72 mg (45%).

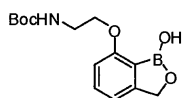
[0924] mp 140-141°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 7.80 (bs, 3H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.11-3.99 (m, 2H), 2.97-2.78 (m, 2H), 1.95-1.52 (m, 4H); MS (ESI): m/z = 222 ($M+1$, 양성); HPLC 순도: 97.72% (MaxPlot 200-400 nm), 96.62% (220 nm).

[0925] 7-(2-아미노-에톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산(A18)



[0926]

[0927] 2-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르



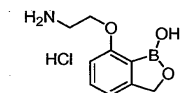
[0928]

[0929] 일반 공정 10: MeOH (20 mL) 중에서 (1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-아세트니트릴

(360 mg, 1.90 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (90 mg, 0.38 mmol), NaBH_4 (505 mg, 13.3 mmol), 및 Boc_2O (829 mg, 3.8 mmol). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 30% EtOAc). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 100 mg (18%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.32 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (bs, 1H), 6.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.99-3.82 (m, 2H).

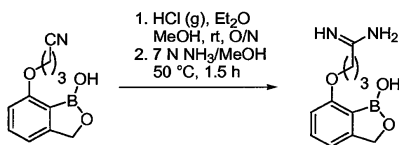
7-(2-아미노-에톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산 (A18)



일반 공정 11 : Et₂O (2 mL) 중에서 [2-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.34 mmol), 1 M HCl 및 CH₂Cl₂ (2 mL). **A18**을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 58 mg (74%).

mp 217-218 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.65 (bs, 1H), 8.08-7.97 (m, 3H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.20 (t, J = 3.90 Hz, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 194 (M+1, 양성); HPLC 순도: 97.69% (MaxPlot 200-400 nm), 96.84% (220 nm).

4-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르아미드 (A19)

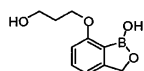


HCl (g)을 1시간 동안 0°C (욕 온도)에서 MeOH (20 mL) 및 Et₂O (10 mL) 중의 4-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티로니트릴 (300 mg, 1.38 mmol)의 용액을 통해 버블링하였다. 혼합물을 폐쇄 시스템에서 밤새 두었고, 그 후 진공에서 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다: 수율 310 mg. 이것을 추가 정제 없이 다음 단계 또는 특성 평가에 사용하였다.

MeOH (10 mL) 및 MeOH (5 mL) 중의 4-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티르이미드 산 메틸 에스테르 염산염(310 mg 미정제), 7 M NH₃의 혼합물을 1.5시간 동안 밀봉한 튜브에서 50°C (욕 온도)로 가열하였다. 혼합물을 냉각시켰고 진공에서 농축하였다. 분취 HPLC(0.1% NH₄OH)에 의한 정제로 A19를 제공하였다: 수율 35 mg (2 단계에 걸쳐 11%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD- d_4) δ (ppm): 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.04 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (오중선, J = 6.2 Hz, 2H); MS (ESI): m/z = 235 (M+1, 양성); HPLC 순도: 86.89% (MaxPlot 200-400 nm), 86.19% (220 nm).

7-(3-히드록시프로폭시)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 [A20]



DMF (60 mL) 중에서 2-브로모-3-히드록시벤즈알데히드 (5.18 g, 25.0 mmol) 및 2-(3-브로모프로폭시)테트라히드로-2H-피란 (5.1 mL, 30 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에서 0°C에서 수소화나트륨(1.20 g, 30.0 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응을 물로 쿨링하였고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 2회 그리고 염수로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하였고, 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(9:1 내지 3:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 2-브로모-3-[3-

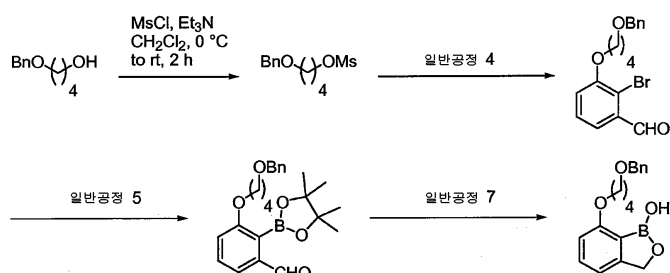
(테트라히드로피란-2-일옥시)프로폭시]벤즈알데히드 (8.75 g, 정량)를 얻었다.

[0943] 메탄올(60 mL) 중에서 상기 얻은 화합물 (8.75 g, 25.0 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화붕소나트륨 (475 mg, 12.5 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응을 아세톤 및 물로 쿨링하였고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 디클로로메탄(100mL) 중에서 잔여물의 용액에 3,4-디히드로-2H-피란 (3.40 mL, 37.5 mmol) 및 캄포술 폰산 (116 mg, 2 mol%)을 첨가하였고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 탄산나트륨(1 g)을 첨가하였고, 혼합물을 클로로포름 및 물에 부었다. 유기층을 염수로 세척하였고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하였고 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피(9:1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(2-(2-브로모-3-((테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)페녹시)에톡시)테트라히드로-2H-피란 (9.98 g, 93%)을 얻었다.

[0944] 테트라히드로피란 (50 mL) 중에서 상기 얻은 화합물(9.98 g, 23.3 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 -78℃에서 n-부틸리튬 (헥산 중의 1.6 mol/L; 18 mL) 및 트리이소프로필 보레이트(8.0 mL, 35 mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 실온으로 가온하였고, 밤새 교반하였다. 그 후 염산(6 mol/L, 10 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물에 부었다. 유기층을 염수로 세척하였고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하였고, 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피(7:3 내지 6:4 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 7-(3-히드록시프로폭시)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (2.06 g, 43%)을 얻었다.

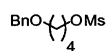
[0945] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ (ppm) 1.84 (오중선, J= 6.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 4.07 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.79 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J= 7.3, 1H), 7.38 (t, J= 7.8 Hz, 1H).

[0946] 7-(4-벤질옥시-부톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A21)



[0947]

[0948] 메탄술폰산 4-벤질옥시-부틸 에스테르

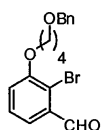


[0949]

[0950] MsCl (2.48 mL, 32.1 mmol)을 0℃ (욕 온도)에서 CH₂Cl₂ (100 mL) 중에서 4-벤질옥시-부탄-1-올 (5.26 g, 29.2 mmol) 및 Et₃N (6.1 mL, 43 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후 H₂O (100 mL)로 쿨링하였다. 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축하여 무색의 액체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 7.5 g (99%).

[0951] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39-7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 3.52 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H).

[0952] 3-(4-벤질옥시-부톡시)-2-브로모-벤즈알데히드



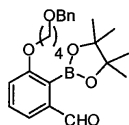
[0953]

[0954] 일반 공정 4: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (4.86 g, 24.2 mmol), 메탄술폰산 4-벤질옥시-부틸 에스테르 (7.5 g, 29 mmol), Cs₂CO₃ (11.82 g, 36.3 mmol) 및 DMF (100 mL). 표제 화합물을 점성의 액체로서 분리하였다:

수율 6.4 g (73%).

[0955] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.44 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H).

[0956] 3-(4-벤질옥시-부톡시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드

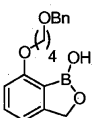


[0957]

[0958] 일반 공정 5: 3-(4-벤질옥시-부톡시)-2-브로모-벤즈알데히드 (6.4 g, 17 mmol), B_2pin_2 (8.94 g, 35.2 mmol), KOAc (6.91 g, 70.4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.64 g, 0.88 mmol), 및 디옥산(200 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 20% EtOAc). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 4.0 g (55%).

[0959] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.92 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 6H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.44 (s, 12H).

[0960] 7-(4-벤질옥시-부톡시)-3H-벤조 [c][1,2]옥사보롤-1-올 (A21)

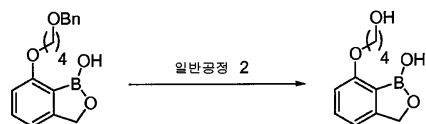


[0961]

[0962] 일반 공정 7: 3-(4-벤질옥시-부톡시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (2.0 g, 4.8 mmol), NaBH_4 (239 mg, 6.3 mmol), 및 MeOH (10 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 30% EtOAc): 수율 650 mg (43%).

[0963] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.66 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 6H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.85-1.61 (m, 4H); MS (ESI): m/z = 313 (M+1, 양성); HPLC 순도: 93.49% (MaxPlot 200-400 nm), 92.07% (220 nm).

[0964] 7-(4-히드록시-부톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A22)

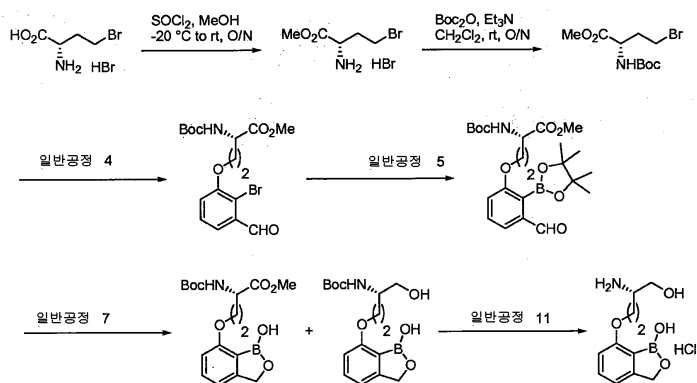


[0965]

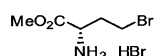
[0966] 일반 공정 2: H_2 (50 psi), A21 (600 mg, 1.92 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (600 mg), 및 AcOH (20 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 50% EtOAc). A22를 백색 고체로서 분리하였다: 수율 90 mg (21%).

[0967] mp 141-142 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.68 (bs, 1H), 7.52-7.29 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.55-4.35 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.54-3.54 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 221 (M-1, 음성); HPLC 순도: 95.71% (MaxPlot 200-400 nm), 93.02% (220 nm).

[0968] (3S)-7-(3-아미노-4-히드록시-부톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (A23)



(2S)-2-아미노-4-브로모-부티르산 메틸 에스테르 히드로브로마이드

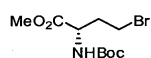


SOC1₂ (7.0 mL)을 -20℃ (욕 온도)에서 MeOH (100 mL)에 서서히 첨가하였고 30분 동안 교반하였다. 2-아미노-4-브로모-부티르산 염산(5.0 g, 19 mmol)을 그 후 첨가하였고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다.

진공에서 농축하여 점성의 액체로서 표제 화합물을 얻었고, 고정 시 고체로 되었다: 수율 5.2 g (99%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57 (bs, 3H), 4.11 (t, J= 6.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.53 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 2H).

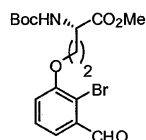
(2S)-4-브로모-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티르산 메틸 에스테르



Et₃N (6.5 mL, 47 mmol) 다음에 Boc₂O (4.09 g, 18.8 mmol)를 실온에서 CH₂Cl₂ (100 mL) 중의 2-아미노-4-브로모-부티르산 메틸 에스테르 히드로브로마이드(5.2 g, 19 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고, 그 후 H₂O (100 mL)로 퀀칭하였다. 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 20% EtOAc)로 정제하여, 무색의 액체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 3.1 g (56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.19-5.00 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 2.47-2.32 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

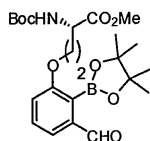
(2S)-4-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티르산 메틸 에스테르



일반 공정 4: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (2.31 g, 11.5 mmol), 4-브로모-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티르산 메틸 에스테르 (3.1 g, 10 mmol), Cs₂CO₃ (5.11 g, 15.7 mmol), 및 DMF (100 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 20% EtOAc). 표제 화합물을 점성의 액체로서 분리하였다: 수율 3.01 g (69%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.43 (s, 1H), 7.54 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.74-5.60 (m, 1H), 4.58 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.25-4.03 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.53-2.26 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

- [0983] (2S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-디옥사보롤란-2-일)-페녹시]-부티르산 메틸 에스테르

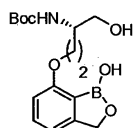


[0984]

- [0985] 일반 공정 5: 디옥산(50 mL) 중에서 (2S)-4-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티르산 메틸 에스테르 (3.01 g, 7.23 mmol), B₂Pin₂ (3.67 g, 14.5 mmol), KOAc (2.83 g, 28.9 mmol), PdCl₂(dppf)●CH₂Cl₂ (0.37 g, 0.51 mmol). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 10% EtOAc). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 1.2 g (35%).

- [0986] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.96 (s, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.09 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.17-3.99 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.45 (s, 12H), 1.42 (s, 9H).

- [0987] (3S)-[3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조 [c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-1-히드록시-메틸-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르

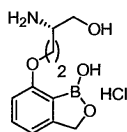


[0988]

- [0989] 일반 공정 7: (2S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-디옥사보롤란-2-일)-페녹시]-부티르산 메틸 에스테르 (1.10 g, 2.3 mmol), NaBH₄ (113 mg, 2.99 mmol), 및 MeOH (25 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(10%-50% EtOAc/헥산): 수율 70 mg (9%).

- [0990] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.59 (bs, 1H), 7.38 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.70 (t, J= 4.9 Hz, 1H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI): m/z = 336 (M-1, 음성).

- [0991] (3S)-7-(3-아미노-4-히드록시-부톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염; (A23)

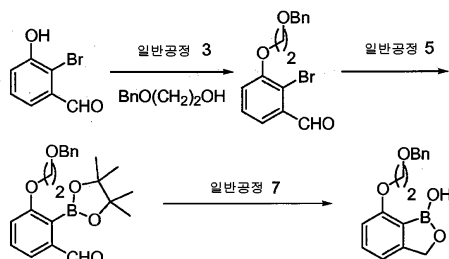


[0992]

- [0993] 일반 공정 11 : 4 N HCl 디옥산 (2 mL) 중에서 (3S)-[3-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-1-히드록시-메틸-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (70 mg, 0.21 mmol). A23을 백색 고체 동결건조물로서 분리하였다: 수율 35 mg (61%).

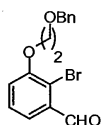
- [0994] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.89 (s, 1H), 7.90 (bs, 3H), 7.42 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.34 (bs, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.24-4.03 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 238 (M+1, 양성); HPLC 순도: 94.91% (MaxPlot 200-400 nm), 94.63% (220 nm).

[0995] 7-(2-벤질옥시-에톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A24)



[0996]

[0997] 3-(3-벤질옥시-에톡시)-2-브로모-벤즈알데히드

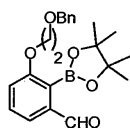


[0998]

[0999] 일반 공정 3: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (7.0 g, 35 mmol), 2-벤질옥시-에탄올(5.0 ml, 35 mmol), PPh_3 (9.2 g, 35 mmol), 무수 THF (200 mL), 및 DIAD (6.9 ml, 35 mmol). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 다음에 5% EtOAc/헥산): 수율 7.6 g (65%).

[1000] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.44 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44-7.26 (m, 6H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.26 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H).

[1001] 3-(3-벤질옥시-에톡시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드

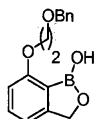


[1002]

[1003] 일반 공정 5: 3-(3-벤질옥시-에톡시)-2-브로모-벤즈알데히드 (7.2 g, 23 mmol), KOAc (6.3 g, 64 mmol), B_2pin_2 (10.9 g, 43 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.79 g, 1.1 mmol), 및 무수 DMF (50 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 다음에 30% EtOAc/헥산) : 수율 4.93 g (60%).

[1004] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.91 (s, 1H), 7.49-7.24 (m, 7H), 7.09 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.43 (s, 12H)

[1005] 7-(2-벤질옥시-에톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A24)

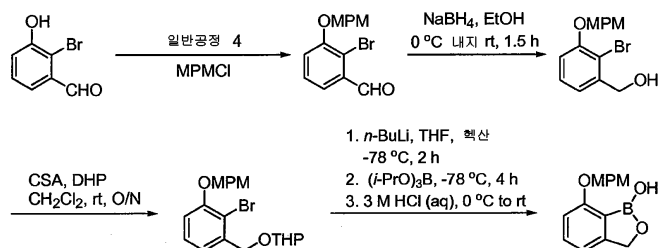


[1006]

[1007] 일반 공정 7: 3-(3-벤질옥시-에톡시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (0.76 g, 2.0 mmol), NaBH_4 (38 mg, 1.0 mmol), 및 MeOH (5 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 30 % EtOAc): 수율 0.55 g (96%).

[1008] ^1H NMR {400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ (0.01 mL)} δ (ppm): 8.80 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 6H), 6.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 283$ (M-1, 음성); HPLC 순도 96.23% (MaxPlot) 및 95.11% (220 nm).

[1009] 7-(4-메톡시-벤질옥시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A25)



[1010]

[1011] 2-브로모-3-(4-메톡시-벤질옥시)-벤즈알데히드

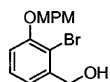


[1012]

[1013] 일반 공정 4: 50°C (욕 온도)에서 밤새 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (1.0 g, 7.2 mmol) K_2CO_3 (1.09 g, 7.95 mmol), 1-클로로메틸-4-메톡시-벤젠 (1.03 mL, 7.95 mmol), 및 DMSO (14 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 25% EtOAc). 표제 화합물을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 1.59 g (96%).

[1014] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.42 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.02-6.84 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 323 ($M+1$, 양성).

[1015] [2-브로모-3-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-메탄올

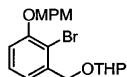


[1016]

[1017] $NaBH_4$ (0.38 g, 10 mmol)를 0°C (욕 온도)에서 EtOH (15 mL) 중의 2-브로모-3-(4-메톡시-벤질옥시)-벤즈알데히드 (1.59 g, 4.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C (욕 온도)에서 1.5시간 동안 교반한 후 진공에서 농축하였다. H_2O (10 mL)를 첨가하였고, 수층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 부분을 염수(20 mL)로 세척하였고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 1.50 g (94%).

[1018] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98-6.84 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.83 (bs, 3H).

[1019] 2-[2-브로모-3-(4-메톡시-벤질옥시)-벤질옥시]-테트라히드로-피란

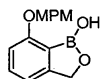


[1020]

[1021] DHP (0.67 mL, 7.4 mmol) 및 CSA (30 mg, 0.12 mmol)를 CH_2Cl_2 (15 mL) 중의 [2-브로모-3-(4-메톡시-벤질옥시)-페닐]-메탄올(2.0 g, 6.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 결과된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 4Å 몰레큘러 시브(1.0 g)를 첨가하였고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 를 첨가하였고, 혼합물을 $CHCl_3$ (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 부분을 H_2O (2 x 25 mL)로 세척한 후 염수(50mL)로 세척하였고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 25% EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 1.30 g (96%).

[1022] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32-7.19 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.96-6.81 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.94-4.73 (m, 2H), 4.62 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.12-3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65-3.42 (m, 1H), 1.99-1.44 (m, 6H).

[1023] 7-(4-메톡시-벤질옥시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A25)

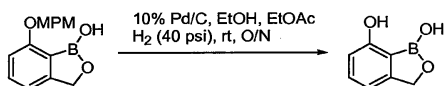


[1024]

[1025] 헥산 (1.53 ml, 3.83 mmol) 중의 2.5 M n-BuLi을 -78 °C(욕 온도)에서 N₂하에 THF (14 mL) 중의 2-[2-브로모-3-(4-메톡시-벤질옥시)-벤질옥시]-테트라히드로-피란 (1.3 g, 3.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -78 °C(욕 온도)에서 2시간 동안 교반한 후 트리이소프로필 보레이트 (0.90 ml, 3.8 mmol)를 서서히 첨가하였고, -78 °C(욕 온도)에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0 °C(욕 온도)로 가온한 후 3 M HCl에 의해 pH 5로 산성화하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하였고 결과된 침전물을 여과에 의해 분리하였고, 1:9 CH₂Cl₂/Et₂O로 세척하여 황색 고체로서 A25를 얻었다: 수율 0.10 g (12%).

[1026] ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 7.48-7.28 (m, 3H), 6.96-6.91 (m, 3H), 6.87 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 271 (M+1, 양성); HPLC 순도: 97.79% (220 nm).

[1027] 3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1,7-디올 (A26)

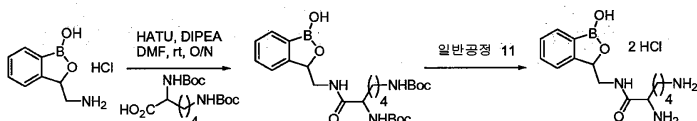


[1028]

[1029] A25 (0.65 g, 2.40 mmol) 10% Pd/C (1:1 w/w) 및 2:1 EtOAc/EtOH (30 mL)의 혼합물을 H₂ (40 psi)의 분위기 하에서 밤새 진탕하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 역상 분취 HPLC로 정제하였고 동결건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다: 수율 20 mg, (6%).

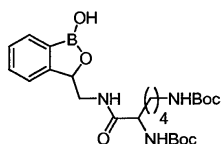
[1030] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.39 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 7.25 (t, J= 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 4.85 (bs, 2H); MS (ESI) m/z = 149 (M-1, 음성); HPLC 순도: 94.82% (220 nm), (254 nm).

[1031] 2,6-디아미노-헥산산 (1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸)-아미드 염산염(A27)



[1032]

[1033] {5-tert-부톡시카르보닐아미노-5-[(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸)-카르바모일]-펜틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르



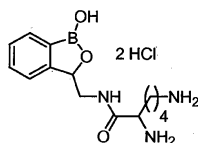
[1034]

[1035] DIPEA (0.96 mL, 5.5 mmol), HATU (1.05 g, 2.76 mmol) 및 A1 (0.50 g, 2.5 mmol)을 실온에서 DMF (10 mL) 중의 2,6-비스-tert-부톡시카르보닐아미노-헥산산(0.79 g, 2.3 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 욕을 제거하였고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였고, 잔여물을 EtOAc에서 녹이고, H₂O (3 x 30 mL)로 세척하였고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc 중의 2% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다: 수율 0.67 g (55%).

[1036] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.24 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.95 (q, J= 6.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J= 6.5 Hz, 1H), 7.50-7.28 (m, 3H), 6.89-6.60 (m, 2H), 5.23- 5.06 (m, 1H), 3.94-3.73 (m, 2H), 3.60-3.47 (m,

1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 15.4, 5.7 Hz, 3H), 1.37 (s, 18H).

[1037] 2,6-디아미노-헥산산(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸)-아미드 염산염(A27)

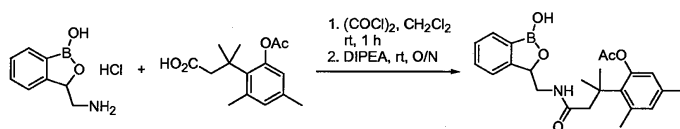


[1038]

[1039] 일반 공정 11: Et₂O (25 mL) 중의 {5-tert-부톡시카르보닐아미노-5-[(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸)-카르바모일]-펜틸}-카르바미드 tert-부틸 에스테르(0.66 g, 1.3 mmol) 및 1 M HCl. A27을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 0.33 g (69%).

[1040] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.36 (bs, 1H), 8.68-8.50 (m, 1H), 8.13 (bs, 6H), 7.81 (dd, J= 7.2, 4.1 Hz, 1H), 7.55-7.29 (m, 3H), 5.30-5.13 (m, 1H), 3.90-3.61 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.13 (dd, J= 18.4, 7.0 Hz, 1H), 2.75 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 2.63 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 1.81-1.47 (m, 2H), 1.46-1.25 (m, 3H); MS (ESI): m/z = 292 (M+1, 양성); HPLC 순도: 97.80% (MaxPlot 200-400 nm), 97.62% (220 nm).

[1041] 아세트산 2-{2-[(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸)-카르바모일]-1,1-디메틸-에틸}-3,5-디메틸-페닐 에스테르(A27a)

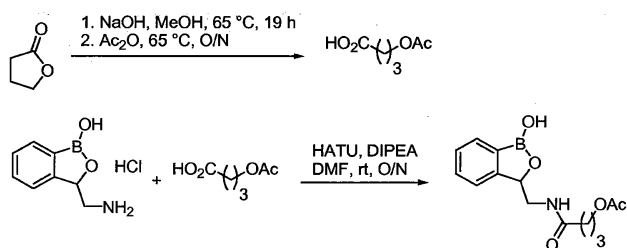


[1042]

[1043] 옥살릴 클로라이드(0.50 mL, 5.7 mmol)를 실온에서 무수 CH₂Cl₂ (15 mL) 중의 3-(2-아세톡시-4,6-디메틸-페닐)-3-메틸-부티르산 (1.00 g, 3.60 mmol) (Kent, L.; Amsberry, A.; Gerstenberger, E.; Borchardt, R. T.; Pharm. Res., 1991, 8, 455-460 and Michalis, G.; Nicolaou, C-S. Y.; Borchardt, R. T.; J. Org. Chem., 1996, 61, 8636-8641의 공정에 따라 생성됨)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 과량의 옥살릴 클로라이드를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 무수 CH₂Cl₂ (15 mL)에 용해시키고 0°C (욕 온도)로 냉각하였다. DIPEA (2.0 mL, 10 mmol) 및 Al (0.70 g, 3.6 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 그 후 염수(50mL)로 희석하고 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 H₂O 다음에 염수로 세척하였고, 건조시키고(NaSO₄), 진공에서 농축하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/MeOH)로 정제하여 (A27a)을 0.50 g (24%) 수율로 얻었다.

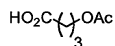
[1044] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.22 (s, 1H), 7.88 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 6.77 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J= 6.8, 4.1 Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.36 (d, J= 5.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z = 410 (M+1, 양성); HPLC 순도: 97.73% (MaxPlot 200-400 nm), 96.90% (220 nm); C₂₃H₂₈BNO₅에 대한 분석 계산치: C 67.50%; H 6.90%; N 3.42 %. 실측치: C 67.65 %; H 6.91%; N 3.28%.

[1045] 아세트산 3-[(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸)-프로필 에스테르 (A28)



[1046]

[1047] 4-아세톡시-부티르산

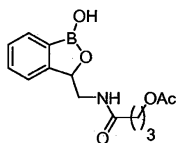


[1048]

[1049] MeOH (50 mL) 중에서 디히드로-푸란-2-온(5.2 g, 60 mmol) 및 NaOH (2.9 g, 73 mmol)의 혼합물을 19시간 동안 환류하였다. 용액을 냉각시켰고 농축하여 유리 같은 분말을 얻어서 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 미정제 질량을 과량의 Ac₂O (100 mL)에서 용해하였고 65℃(욕 온도)에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였고, 잔여물을 Et₂O에 용해하였다. 유기층을 H₂O로 세척하였고, 진공에서 농축하여 무색의 오일로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 0.92 g (11%).

[1050] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.69-2.37 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H).

[1051] 아세트산 3-[(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸)-카르바모일]-프로필 에스테르 (A28)

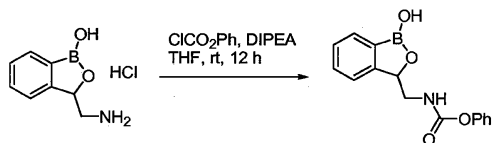


[1052]

[1053] DIPEA (1.27 mL, 7.28 mmol), HATU (1.32 g, 3.48 mmol) 및 A1 (0.63 g, 3.2 mmol)을 0℃에서 DMF (10 mL) 중의 4-아세톡시-부티르산 (0.38 g, 2.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 냉각 욕을 제거하였고, 용액을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였고, 잔여물을 EtOAc에서 용해하였다. 유기층을 1 N NaHSO₄ (2 x 20 mL), H₂O, 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 그 후 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 고무성의 백색 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 고체로서 A28을 얻었다: 수율 0.39 g (42%).

[1054] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.23 (s, 1H), 8.09 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.54-7.16 (m, 3H), 5.19-4.98 (m, 1H), 3.90 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 3.62-3.45 (m, 1H), 3.24-3.05 (m, 1H), 2.13 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.71 (qd, J= 7.1, 6.8 Hz, 2H); MS (ESI): m/z = 292 (M+1, 양성); HPLC 순도: 99.28% (MaxPlot 200-400 nm), 98.21% (220 nm).

[1055] (1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸)-카르바미산 페닐 에스테르(A29)

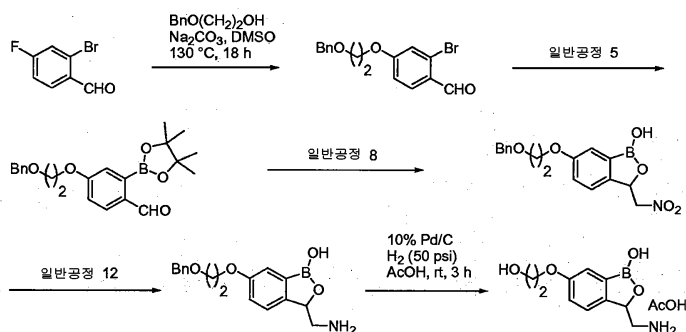


[1056]

[1057] 무수 THF 중의 A1 (0.50 g, 2.5 mmol), DIPEA (0.50 mL, 2.5 mmol) 및 페닐 클로로 포르메이트(0.50 mL, 2.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 그 후 염수(50mL)로 희석하였고 (0.50 mL, 2.5 mmol)로 추출하였다. 합한 유기층을 H₂O 다음에 식염수로 세척하였고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(8:2 헥산/EtOAc)로 정제하여 A29를 얻었다: 수율 0.27 g (20%).

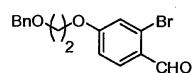
[1058] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.25 (s, 1H), 7.98 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.53-7.29 (m, 5H), 7.18 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.28-5.15 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 284 (M+1, 양성); HPLC 순도: 99.31% (MaxPlot 200-400 nm), 99.31% (220 nm).

[1059] 3-아미노메틸-6-(2-히드록시-에톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올, 아세트산염



[1060]

[1061] 4-(2-벤질옥시 에톡시)-2-브로모벤즈알데히드

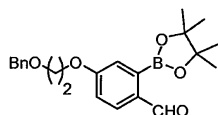


[1062]

[1063] 무수 DMSO (300 mL) 중의 2-브로모-4-플루오로-벤즈알데히드 (32.0 g, 157 mmol), Na_2CO_3 (85.5 g, 788 mmol), 및 2-벤질옥시 에탄올 (24.0 g, 158 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 130°C (욕 온도)에서 N_2 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, H_2O (100 mL)로 희석하였고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 H_2O 다음에 염수로 세척하였고, 건조시키고(MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(헥산 내지 헥산 중의 10% EtOAc)로 정제하여 점성의 액체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 11.8 g (22%).

[1064] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45–7.29 (m, 5H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.32–4.14 (m, 2H), 3.92–3.78 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 334 ($M+1$, 양성).

[1065] 4-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드

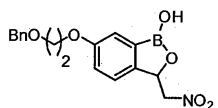


[1066]

[1067] 일반 공정 5: 4-(2-벤질옥시 에톡시)-2-브로모벤즈알데히드 (1.37 g, 4.10 mmol) B_{2}pin_2 (1.56 g, 6.15 mmol), KOAc (1.20 g, 12.3 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (240 mg, 8 mol%) 및 무수 1,4-디옥산 (13 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 내지 헥산 중의 20% EtOAc). 표제 화합물을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 900 mg (70%).

[1068] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.37 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47–7.28 (m, 6H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.25 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 1.39 (s, 12H); MS (ESI): m/z = 383 ($M+1$, 양성).

[1069] 6-(2-벤질옥시-에톡시)3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올

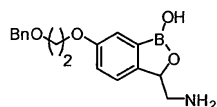


[1070]

[1071] 일반 공정 8: 4-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (900 mg, 2.35 mmol), MeNO_2 (172 mg, 2.82 mmol), NaOH (113 mg, 2.82 mmol), 및 H_2O (3 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산 내지 40% EtOAc). 표제 화합물을 갈색 액체로서 분리하였다: 수율 300 mg (38%).

[1072] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.45 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38-7.18 (m, 6H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 4.61-4.38 (m, 3H), 4.23-4.06 (m, 2H), 3.88-3.68 (m, 3H) MS (ESI): m/z = 342 (M-1, 음성).

[1073] 3-아미노메틸-6-(2-벤질옥시-에톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올

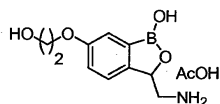


[1074]

[1075] 일반 공정 12: 6-(2-벤질옥시-에톡시)3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (500 mg, 16.0 mmol), 레이니 Ni (1.1 g, 2 당량 w/w) 및 2 M NH_3 EtOH (12 mL): 수율 438 mg (96%).

[1076] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.28 (bs, 3H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.33-7.17 (m, 5H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.81-3.63 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 1H); MS (ESI): m/z = 314 (M+1, 양성).

[1077] 3-아미노메틸-6-(2-히드록시-에톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올, 아세트레이트 염(A30)

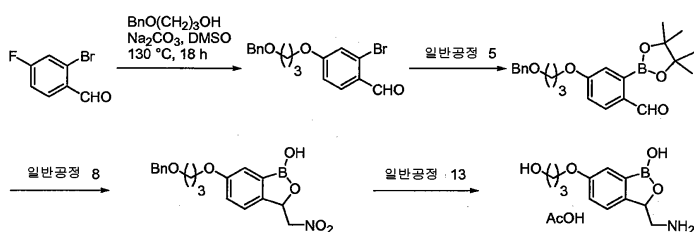


[1078]

[1079] 3-아미노메틸-6-(2-벤질옥시-에톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (334 mg, 1.06 mmol), 10% Pd/C (330 mg, 1 당량 w/w), 및 AcOH (15 mL)의 혼합물을 3시간 동안 실온에서 H_2 (50 psi)의 분위기 하에 진탕하였다. 혼합물을 셀라이트의 패트를 통해 여과하였고 EtOH로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축하였고, 잔여물을 Et_2O 로 분말화하였다. 고체를 분취 HPLC (AcOH)로 정제하여 백색 고체로서 A30을 얻었다: 수율 50 mg (17%).

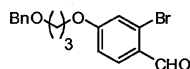
[1080] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.30 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.02 (bs, 1H), 4.98 (bs, 1H), 3.98 (bs, 2H), 3.71 (bs, 2H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 1.87 (s, 3H); MS (ESI): m/z = 224 (M+1, 양성); HPLC 순도: 98.29% (MaxPlot 200-400 nm), 96.81% (220 nm).

[1081] 3-아미노메틸-6-(2-히드록시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 아세트산염 (A31)



[1082]

[1083] 4-(2-벤질옥시 프로폭시-2-브로모벤즈알데히드

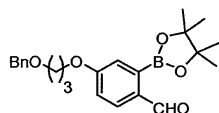


[1084]

[1085] 무수 DMSO (300 mL) 중에서 2-브로모-4-플루오로-벤즈알데히드 (30.0 g, 148 mmol), Na_2CO_3 (78.31 g, 738.8 mmol)와 2-벤질옥시 프로판올(24.56 g, 147.8 mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 72시간 동안 130°C (욕 온도)에서 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였고 H_2O 로 희석하였고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 H_2O 다음에 염수로 세척하였고, 건조시키고(MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(헥산 내지 헥산 중의 30% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다: 수율 3.84 g (7%).

[1086] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42-7.20 (m, 5H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.10 (q, J = 6.2 Hz, 2H).

[1087] 4-(2-벤질옥시-프로폭시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드

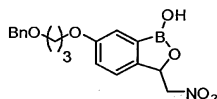


[1088]

[1089] 일반 공정 5: 4-(2-벤질옥시-프로폭시)-2-브로모벤즈알데히드 (4.84 g, 13.9 mmol), B_2pin_2 (5.27 g, 20.8 mmol), KOAc (4.08 g, 41.6 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (811 mg, 8 mol%), 및 1,4-디옥산 (50 mL). 정제: Biotage (2% EtOAc/헥산 내지 20% EtOAc/헥산의 기울기): 수율 4.0 g (70%).

[1090] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.36 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43-7.14 (m, 6H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.11 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.40 (s, 12H).

[1091] 6-(2-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올

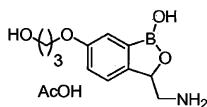


[1092]

[1093] 일반 공정 8: 4-(2-벤질옥시-프로폭시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (3.0 g, 7.6 mmol), MeNO_2 (924 mg, 15.1 mmol), NaOH (605 mg, 15.1 mmol), 및 H_2O (10 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산 내지 40% EtOAc): 수율 820 mg (30%).

[1094] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.46 (bs, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41-7.18 (m, 6H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 13.3, 2.7 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H).

[1095] 3-아미노메틸-6-(2-히드록시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 아세트산염(A31)

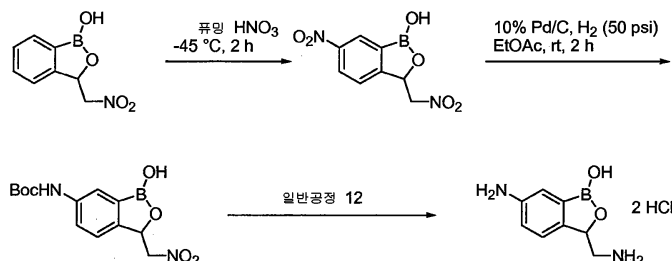


[1096]

[1097] 일반 공정 13: 6-(2-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (820 mg, 2.29 mmol), 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (850 mg, 1 당량 w/w), 및 AcOH (40 mL). 정제: 분취 HPLC: 수율 120 mg (22%).

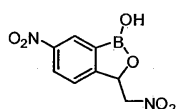
[1098] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.98 (bs, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.03-2.85 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 12.9, 7.0 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.97-1.67 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 238 ($M+1$, 양성); HPLC 순도: 97.44% (MaxPlot 200-400 nm), 97.77% (220 nm).

[1099] 6-아미노-3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산 (A32)



[1100]

[1101] 6-니트로-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올

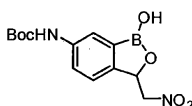


[1102]

[1103] 3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (20.0 g, 104 mmol)을 2시간에 걸쳐 교반하면서 적은 부분에 첨가하여 -45 °C(욕 온도)에서 HNO₃ (200 mL) 퓨밍하였다. 찬 반응 혼합물을 그 후 분쇄한 얼음에 붓고 실온으로 가온하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 상을 진공에서 농축하였고, 잔여물을 분쇄한 얼음에 부었다. 침전물을 여과하였고 H₂O로 세척하였다. 고체를 EtOAc로 용해하였고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하여, 표제 화합물을 수득하였다: 수율(14.3 g, 58%).

[1104] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.87 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 13.6, 2.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 237 (M-1, 음성).

[1105] (1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르

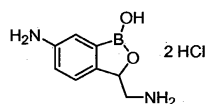


[1106]

[1107] EtOAc (50 mL) 중의 6-니트로-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (2.38 g, 10 mmol), 10% Pd/C (250 mg), 및 (Boc)₂O (10.9 g, 50 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 H₂ (50 psi)의 분위기 하에 진탕하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 여액을 진공에서 농축하였다. 미정제 생성물을 Biotage 플래쉬 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중에서 증가하는 MeOH의 기울기)에 의해 정제하였다: 수율 2.0 g (65%).

[1108] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 14.0, 3.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 307 (M-1, 음성).

[1109] 6-아미노-3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산 (A32)



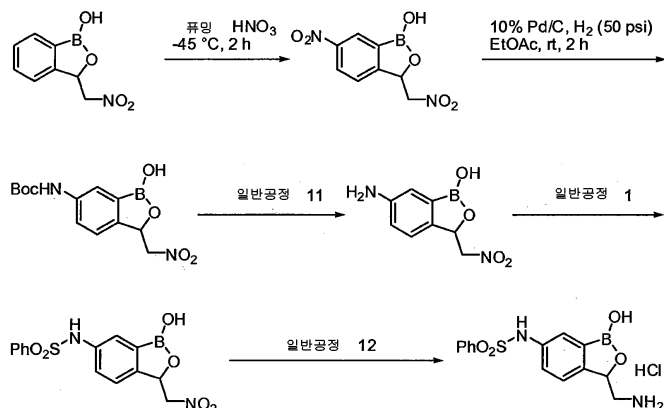
[1110]

[1111] 일반 공정 12: (1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.25 g, 4.06 mmol), H₂O (1 티스푼) 중의 레이니 Ni 슬러리, EtOH (14.21 mL, 28.42 mmol) 중의 2 M NH₃, 및 EtOH (20 mL). 잔여물을 디옥산(30 mL) 및 MeOH (몇 방울) 혼합물에 용해하였고, 디옥산(10 mL, 40 mmol) 중의 4 N HCl를 첨가하였고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하였고, CH₂Cl₂로 세척하였고, 건

조시켜 900 mg 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제물을 뜨거운 H₂O에서 용해하였고, MeCN을 첨가하였다. 첨가 동안 용액은 2층으로 분리되었다. MeOH를 용액에 첨가하여 맑은 용액으로 만들었고, 과량의 CH₃CN을 첨가하였다. 침전물을 가라앉히고, 액체를 디캔팅하고 신선한 MeCN을 첨가하고 동일한 공정을 반복하여 연한 황색 고체로서 A32를 얻었다: 수율 400 mg (39%).

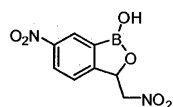
[1112] mp 190-200 °C (dec); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 8.29 (bs, 3H), 7.79 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J= 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.40 (dd, J= 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 163 (M+1, 양성); HPLC 93.40% (MaxPlot 200-400 nm), 96% (220 nm).

[1113] *N*-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-벤젠술폰아미드, 염산염 (A33)



[1114]

[1115] 6-니트로-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올

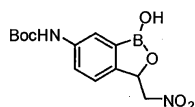


[1116]

[1117] 3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (20.0 g, 104 mmol)을 2시간에 걸쳐 교반하면서 적은 부분에 첨가하였고 -45 °C(욕 온도)에서 HNO₃ (200 mL) 플uming을 하였다. 찬 반응 혼합물을 그 후 분쇄한 얼음에 붓고 실온으로 가온하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 상을 진공에서 농축하였고, 잔여물을 분쇄한 얼음에 부었다. 침전물을 여과하였고 H₂O로 세척하였다. 고체를 EtOAc에 용해하였고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하여, 표제 화합물을 얻었다: 수율(14.3 g, 58%).

[1118] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.87 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 5.92 (dd, J= 8.0, 2.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 13.6, 2.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J= 13.6, 8.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 237 (M-1, 음성).

[1119] (1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르

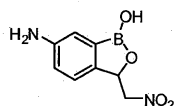


[1120]

[1121] EtOAc (50 mL) 중에서 6-니트로-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (2.38 g, 10 mmol), 10% Pd/C (250 mg), 및 (Boc)₂O (10.9 g, 50 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 H₂ (50 psi)의 분위기 하에서 진탕하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 여액을 진공에서 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 증가하는 MeOH의 기울기)에 의해 정제하였다: 수율 2.0 g (65%).

[1122] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.47 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (dd, J= 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, J= 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.26 (dd, J= 14.0, 3.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, J= 13.6, 9.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 307 (M-1, 음성).

[1123] 6-아미노-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올

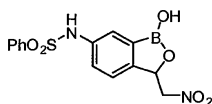


[1124]

[1125] 일반 공정 11 : 디옥산(16 mL) 중에서 (1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-카르바미산 tert-부틸 에스테르 (2.0 g, 6.5 mmol) 및 4 N HCl. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였고, 잔여물을 포화 NaHCO_3 로 중화하였다(pH 7). 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였고, 합한 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 농축하여 표제 화합물을 얻었다: 수율 1.06 g (78%).

[1126] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (s, 1H), 7.13 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J= 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.58 (dd, J= 9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.21-5.16 (m, 3H), 4.36 (dd, J= 13.2, 9.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 309 (M+1, 양성).

[1127] N-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-벤젠설포나미드

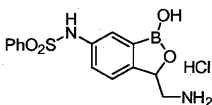


[1128]

[1129] 일반 공정 1 : 6-아미노-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (1.06 g, 5.1 mmol), 페닐설폰일 클로라이드(0.64 mL, 5.1 mmol), 피리딘(1.23 mL, 15.3 mmol), 및 MeCN (50 mL): 수율 1.6 g (90%).

[1130] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.40 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.47 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J= 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.23 (dd, J= 13.2, 2.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, J= 13.2, 8.8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 347 (M-1, 음성).

[1131] N-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-벤젠설포나미드, 염산염 (A33)

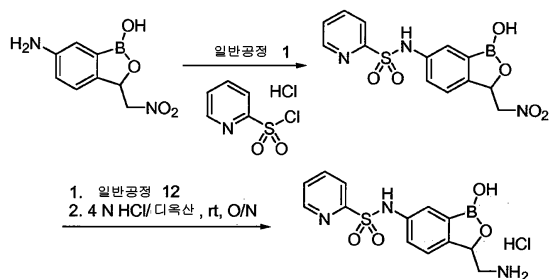


[1132]

[1133] 일반 공정 12: N-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-벤젠설포나미드(1.6 g, 4.6 mmol), H_2O (1.5 티스푼) 중의 레이니 Ni 슬러리, 2 M NH_3/EtOH (16.1 mL, 32.2 mmol), 및 EtOH (50 mL). 정제: 잔여물을 디옥산(30 mL)과 MeOH (몇 방울)의 혼합물에 용해하였고, 디옥산(5.6 mL, 22.4 mmol) 중의 4 N HCl을 첨가하였고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고 잔여물을 MeOH에 용해하였다. 용액을 Et₂O에 적가하였고, 침전물을 디캔팅에 의해 분리하였다. 고체를 그 후 H_2O 에 부분적으로 용해하였고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 동결건조하여 연한 황색 고체로서 A33을 얻었다: 수율 150 mg (9%).

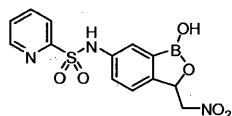
[1134] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.48 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.17 (bs, 3H), 7.79 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.38 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, J= 8.8, 1.6 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H); MS (ESI) m/z 319 (M+1); HPLC 순도: 90% (220 nm).

[1135] 피리딘-2-술폰산 (3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-아미드 염산염 (A34)



[1136]

[1137] 피리딘-2-술폰산 (1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-아미드

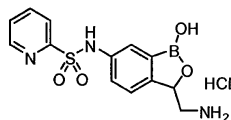


[1138]

[1139] 일반 공정 1 : MeCN (3 mL) 중의 2-피리딘술폰닐 클로라이드 염산염 (905 mg, 4.23 mmol) 및 피리딘(0.34 mL, 4.23 mmol)의 용액을 6-아미노-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (0.88 g, 4.23 mmol), 피리딘 (1.03 mL, 12.7 mmol), 및 MeCN (50 mL)에 첨가하였다: 수율 380 mg (26%).

[1140] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.67 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 13.6, 2.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 13.6, 9.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 350 (M-1, 음성).

[1141] 피리딘-2-술폰산 (3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-아미드 염산염 (A34)

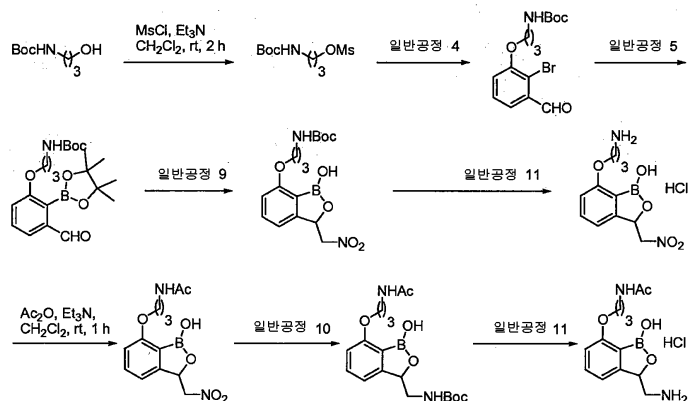


[1142]

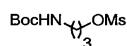
[1143] 일반 공정 12: 피리딘-2-술폰산 (1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-6-일)-아미드 (349 mg, 1.0 mmol), H_2O (0.5 티스푼) 중의 레이니 Ni 슬러리, EtOH (3.5 mL, 7.0 mmol) 중의 2 M NH_3 , 및 EtOH (10 mL). 정제: 잔여물을 디옥산 (30 mL) 및 MeOH (몇 방울)의 혼합물에 용해하였고, 디옥산(5.6 mL, 22.4 mmol) 중의 4 N HCl을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, 미정제 잔여물을 MeOH에 용해하였다. 이 용액을 Et $_2$ O에 적가하였고, 결과 침전물을 디캔팅에 의해 분리하였다. 고체를 H_2O 에서 부분적으로 용해하였고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 동결건조하여 연한 황색 고체로서 A34를 얻었다: 수율 100 mg (31%).

[1144] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.68 (s, 1H), 9.58 (bs, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 4H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.50-3.25 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 320 (M+1, 양성); HPLC 순도: 88.76% (220 nm).

[1145] N-[3-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-아세트아미드 염산염 (A35)



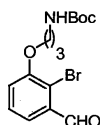
메탄술폰산 3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로필 에스테르



MsCl (6.5 mL, 84 mmol)을 0℃ (욕 온도)에서 CH₂Cl₂ (200 mL) 중에서 Et₃N (16.0 mL, 114 mmol) 및 (3-히드록시-프로필)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (13.4 g, 76.5 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후 H₂O (100 mL)로 킁칭하였다. 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였고, 유기 부분을 그 후 건조시켰고(MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 표제 화합물을 무색의 오일로서 분리하였다: 수율 18.9 g (98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.73 (bs, 1H), 4.30 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.94 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

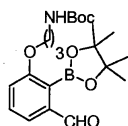
[3-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르



일반 공정 4: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (15.0 g, 74.6 mmol), 메탄술폰산 3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로필 에스테르 (18.9 g, 74.6 mmol), Cs₂CO₃ (36.5 g, 112 mmol), 및 DMF (300 mL). 표제 화합물을 점성 액체로서 분리하였다: 수율 22.0 g (82%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.43 (s, 1H), 7.53 (dd, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.16 (bs, 1H), 4.15 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.42 (q, J= 6.1 Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

{3-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-프로필}-카르바산 벤질 에스테르

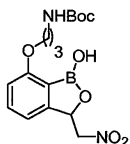


일반 공정 5: [3-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (22.0 g, 61.4 mmol), B₂pin₂ (31.2 g, 123 mmol), KOAc (24.1 g, 246 mmol), PdCl₂(dppf) (6.73 g, 9.21 mmol), 및 디옥산 (300 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중의 20% EtOAc). 표제 화합물을 백색의 거품으로서 분리하였다: 수율 11.0 g (44%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.95 (s, 1H), 7.48 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.09 (d, J=

8.2 Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.05 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 3.32 (q, J= 6.0 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.43 (s, 9H).

[1159] [3-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르

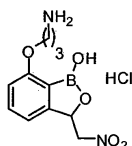


[1160]

[1161] 일반 공정 9: {3-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-프로필}-카르바산 벤질 에스테르 (11.0 g, 27.1 mmol), MeNO₂ (2.9 mL, 54 mmol), CTAB (494 mg, 1.35 mmol), 25 mM NaOH (100 mL), 및 THF (5 mL). 1 M NaHSO₃HCl (100 mL)를 사용하여 산성화한 혼합물: 수율 6.0 g (60%).

[1162] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.05 (s, 1H), 7.46 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 5.71 (dd, J= 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.31 (dd, J= 13.3, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (dd, J= 13.3, 9.4 Hz, 1H), 4.05 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 3.09 (q, J= 6.6 Hz, 2H), 1.83 (오중선, J= 6.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

[1163] 7-(3-아미노-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염

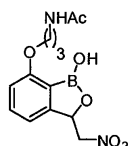


[1164]

[1165] 일반 공정 11 : [3-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.0 g, 8.2 mmol) 및 디옥산 (20 mL) 중의 4 M HCl. 정제: Et₂O와 함께 분말화. 표제 화합물을 백색 고체 2.32 g (93%)로서 분리하였다.

[1166] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.24 (bs, 1H), 7.91 (bs, 3H), 7.47 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, J= 9.2, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, J= 13.5, 2.9 Hz, 1H), 4.54 (dd, J= 13.5, 9.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.02 (오중선, J= 5.9 Hz, 2H).

[1167] N-[3-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-아세트아미드



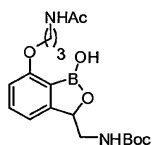
[1168]

[1169] Ac₂O (1.16 mL, 12.3 mmol)를 0℃ (욕 온도)에서 CH₂Cl₂ (50 mL) 중의 Et₃N (2.33 mL, 16.5 mmol) 및 7-(3-아미노-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (1.69 g, 76.5 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후 H₂O (50 mL)로 킁칭하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였고, 유기 부분을 건조시키고(MgSO₄) 진공에서 농축하여 점성의 액체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 1.29 g (75%).

[1170] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.13 (s, 1H), 7.89-7.78 (m, 1H), 7.45 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J= 9.6, 2.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J= 13.3, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, J= 13.7, 9.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.82

(t, J = 6.5 Hz, 2H); MS (ESI): m/z = 307 (M-1, 음성).

[1171] 7-(3-아세틸아미노-프로폭시)-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르

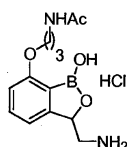


[1172]

[1173] 일반 공정 10: N-[3-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-아세트아미드 (1.29 g, 4.18 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (995 mg, 4.18 mmol), NaBH_4 (953 mg, 25.2 mmol), Boc_2O (1.82 g, 8.36 mmol), 및 MeOH (100 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 5% MeOH). 표제 화합물을 백색 거품 으로서 분리하였다: 수율 600 mg (38%).

[1174] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 7.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.05 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10-2.96 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI): m/z = 111 (M-1, 음성).

[1175] N-[3-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-아세트아미드 염산염 (A35)

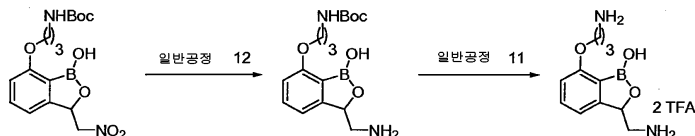


[1176]

[1177] 일반 공정 11 : [7-(3-아세틸아미노-프로폭시)-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (600 mg, 1.58 mmol), Et_2O (3 mL) 중의 1 M HCl, 및 CH_2Cl_2 (5 mL). 정제: Et_2O 와 함께 분말화 후 분취 HPLC. A35를 백색 고체로서 분리하였다: 수율 35 mg (7%)

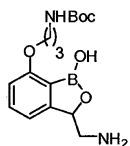
[1178] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 +1 방울 진한 HCl) δ (ppm): 8.32 (bs, 3H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.45-3.32 (m, 1H), 3.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78-2.63 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 5H); MS (ESI): m/z = 279 (M+1, 양성); HPLC 순도: 99.03% (MaxPlot 200-400 nm), 97.82% (220 nm).

[1179] 3-아미노메틸-7-(3-아미노-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 트리플루오로 아세트산염 (A36)



[1180]

[1181] [3-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르



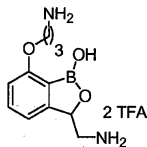
[1182]

[1183] 일반 공정 12: [3-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산

tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 2.7 mmol), 레이니 Ni (2.0 g, 2 당량 w/w), EtOH (5 mL) 중의 2 M NH₃, 및 절대 EtOH (20 mL): 수율 800 mg (88%).

MS (ESI): $m/z = 337$ (M+1, 양성).

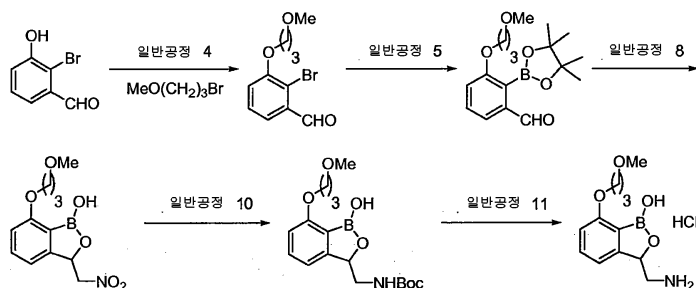
3-아미노메틸-7-(3-아미노-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올; TFA 염 (A36)



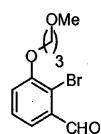
일반 공정 11 : 1,4-디옥산 (10 mL) 중에서 [3-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (700 mg, 2.08 mmol) 및 4 N HCl을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 정제: 분취 HPLC (TFA): 수율 159 mg (14%).

mp 136-138 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.11 (bs, 1H), 8.13 (bs, 3H), 7.90 (bs, 3H), 7.50 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 4.26-4.04 (m, 2H), 3.04 (d, J= 5.1 Hz, 2H), 2.82 (bs, 1H), 2.17-1.94 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): -74.08 (s); MS (ESI): $m/z = 237$ (M+1, 양성); HPLC 순도: 98.44% (MaxPlot 200-400 nm), 94.39% (220 nm).

3-아미노메틸-7-(3-메톡시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (A38)



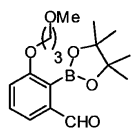
2-브로모-3-(3-메톡시-프로폭시)-벤즈알데히드



일반 공정 4: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (10.0 g, 49.7 mmol), Cs₂CO₃ (32.41 g, 99.42 mmol), 1-브로모-3-메톡시 프로판(7.61 g, 49.7 mmol), 및 무수 DMF (100 mL). 반응 조건: 20 시간 동안 60°C (욕 온도). 표제 화합물을 무색의 액체로서 분리하였다: 수율 10.5 g (77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.54 (s, 1H), 7.51 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 3.64 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.13 (qd, J= 6.1, 5.9 Hz, 2H).

[1195] 3-(3-메톡시-프로폭시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드

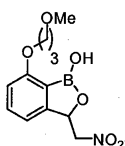


[1196]

[1197] 일반 공정 5: 2-브로모-3-(3-메톡시-프로폭시)-벤즈알데히드 (13.44 g, 49.22 mmol), B₂pin₂ (18.74 g, 73.83 mmol), KOAc (14.49 g, 147.66 mmol), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (2.88 g, 8 mol%), 및 무수 1,4-디옥산 (130 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 내지 20% EtOAc). 표제 화합물을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 7.04 g (50%).

[1198] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.94 (s, 1H), 7.59-7.45 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 1H), 7.09 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.08 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.56 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.06 (qd, J= 6.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 12H).

[1199] 7-(3-메톡시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올

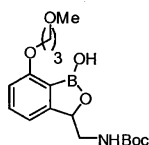


[1200]

[1201] 일반 공정 8: 3-(3-메톡시-프로폭시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (7.04 g, 22.0 mmol), MeNO₂ (4.03 g, 66.0 mmol), NaOH (880 mg, 22.1 mmol), 및 H₂O (30 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 내지 20% EtOAc/헥산): 수율 4.8 g (78%).

[1202] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 7.44 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J= 9.2, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, J= 13.3, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, J= 13.5, 9.2 Hz, 1H), 4.06 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.04-1.86 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 280 (M-1, 음성).

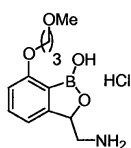
[1203] [1-히드록시-7-(3-메톡시-프로폭시)-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르



[1204]

[1205] 일반 공정 10: 7-(3-메톡시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (1.30 g, 4.62 mmol), Boc₂O (2.01 g, 9.25 mmol), NiCl₂·6H₂O (1.32 g, 5.55 mmol), NaBH₄ (1.04 g, 27.5 mmol), 및 무수 MeOH (10 mL). 미정제 잔여물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[1206] 3-아미노메틸-7-(3-메톡시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (A38)



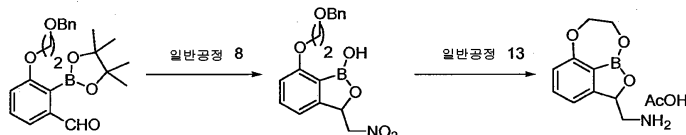
[1207]

[1208] 일반 공정 11 : [1-히드록시-7-(3-메톡시-프로폭시)-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르(2.0 g, 5.5 mmol) 및 1,4-디옥산 (20 mL) 중의 4 N HCl. 정제: 분취 HPLC: 수율 540 mg (2

단계에 걸쳐37%).

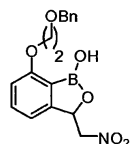
[1209] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.85 (s, 1H), 8.29 (bs, 3H), 7.44 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.06 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.48 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.76-2.74 (m, 1H), 1.94 (q, J= 6.2 Hz, 2H); MS (ESI): m/z = 252 (M+1, 양성); HPLC 순도: 98.90% (MaxPlot 200-400 nm), 97.04 (220 nm); $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BClNO}_4$ 에 대한 분석 계산치: C 50.12%; H 6.66%; N 4.87% 실측치: C 50.30%; H 6.63%; N 5.21%.

[1210] C-(7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라-벤조[cd]아줄렌-2-일)-메틸아민 아세트산염(A39)



[1211]

[1212] 7-(3-벤질옥시-에톡시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올

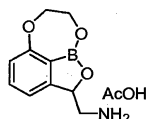


[1213]

[1214] 일반 공정 8: 3-(2-벤질옥시-에톡시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (1.15 g, 30 mmol), MeNO_2 (0.39 mg, 6 mmol), NaOH (50 mg, 0.15 mmol), THF (5 mL) 및 H_2O (50 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산 내지 30% EtOAc/헥산): 수율 3.7 g (61%).

[1215] ^1H NMR {400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O (0.01 mL)} δ (ppm): 7.49 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.08 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 5.71 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J= 6.0 Hz, 2H); MS (ESI) m/z = 342 (M-1, 음성); MS (ESI): HPLC 순도 97.89% (MaxPlot) 및 95.57% (220 nm).

[1216] C-(7,8-디히드로-2H-1,6,9-트리옥사-9a-보라-벤조[cd]아줄렌-2-일)-메틸아민 아세트산염 (A39)

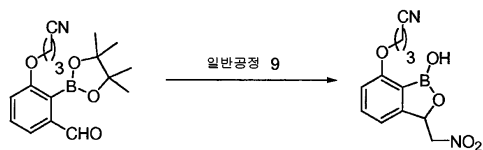


[1217]

[1218] 일반 공정 13: 7-(3-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (0.45 g, 0.013 mol), 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (50% 습량) (50 mg), 및 빙초산 (30 mL). 정제: 분취 HPLC (0.1% AcOH). A39를 0.75 mol% AcOH에 의해 회색 고체로서 분리하였다: 수율 0.1 g (34%).

[1219] mp 69-71 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR {400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O (0.01 mL)} δ (ppm): 7.43 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.40-4.10 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 206 (M+1, 양성); HPLC 순도: 99.26% (MaxPlot) 및 98.26% (220 nm).

[1220] 4-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-부티로니트릴 (A40)



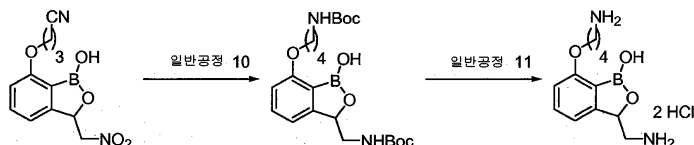
[1221]

- 128 -

[1222] 일반 공정 9: 4-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-부티로니트릴 (2.0 g, 6.3 mmol), MeNO₂ (0.68 mL, 12 mmol), CTAB (116 mg, 0.32 mmol), 0.025 M NaOH (20 mL), 및 THF (5 mL). 정제: 침전: 수율 560 mg (32%).

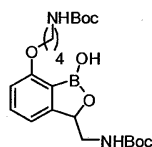
[1223] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.08 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 4.65-4.48 (m, 1H), 4.10 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04 (오중선, 2H); MS (ESI): m/z = 275 (M-1, 음성); HPLC 순도: 97.72% (MaxPlot 200-400 nm), 96.62% (220 nm).

[1224] 7-(4-아미노-부톡시)-3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (A41)



[1225]

[1226] {4-[3-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시]-부틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르

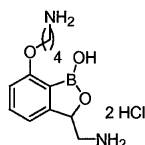


[1227]

[1228] 일반 공정 10: A40 (490 mg, 1.77 mmol), NiCl₂·6H₂O (632 mg, 2.66 mmol), NaBH₄ (807 mg, 21.3 mmol), Boc₂O (1.54 g, 7.08 mmol), 및 MeOH (20 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 30% EtOAc). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 420 mg (53%).

[1229] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.73-8.66 (m, 1H), 8.82-8.65 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 17.8, 7.2 Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 5.21-4.99 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01-2.89 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 18H); MS (ESI): m/z = 449 (M-1, 음성).

[1230] 7-(4-아미노-부톡시)-3-아미노메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (A41)

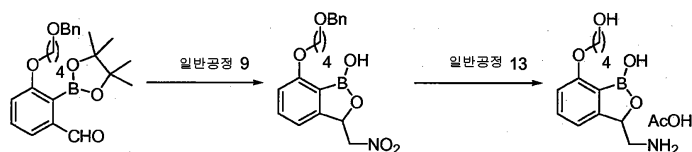


[1231]

[1232] 일반 공정 11 : {4-[3-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조 [c][1,2]옥사보롤-7-일옥시]-부틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (420 mg, 0.93 mmol) 및 Et₂O (5 mL) 중의 1 M HCl. 정제: 분취 HPLC. A41을 백색 고체로서 분리하였다: 수율 260 mg (86%).

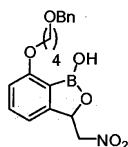
[1233] mp 145-146 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.93 (bs, 1H), 8.23 (bs, 3H), 8.01 (bs, 3H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.21-3.95 (m, 2H), 2.95-2.72 (m, 2H), 1.92-1.60 (m, 4H); MS (ESI): m/z = 251 (M+1, 양성); HPLC 순도: 87.79% (MaxPlot 200-400 nm), 85.7% (220 nm).

[1234] 3-아미노메틸-7-(4-히드록시-부톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 아세트산염 (A42)



[1235]

[1236] 7-(4-벤질옥시-부톡시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올

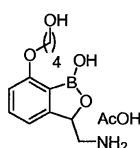


[1237]

[1238] 일반 공정 9: 3-(4-벤질옥시-부톡시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (2.0 g, 4.8 mmol), MeNO₂ (0.51 mL, 9.6 mmol), CTAB (87 mg, 0.24 mmol), 0.025M NaOH (20 mL), 및 THF (5 mL). 정제: 침전으로 백색 고체를 제공하였다: 수율 1.2 g (67%).

[1239] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.07 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 13.3, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 13.5, 9.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13-3.97 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H); MS (ESI): m/z = 370 (M-1, 음성).

[1240] 3-아미노메틸-7-(4-히드록시-부톡시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 아세트산염 (A42)

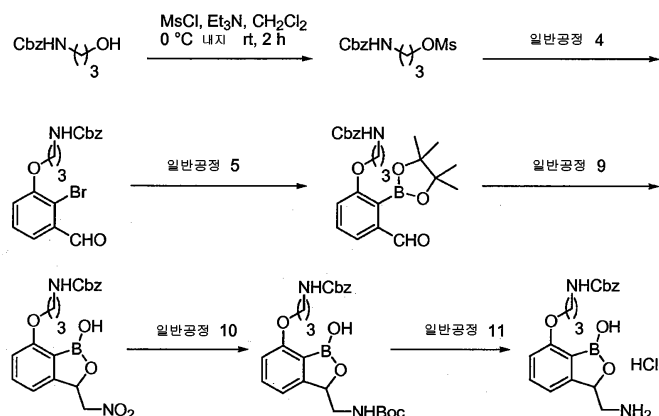


[1241]

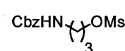
[1242] 일반 공정 13: 7-(4-벤질옥시-부톡시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (1.0 g, 2.7 mmol), Pd(OH)₂ (1.0 g), 및 AcOH (20 mL). 정제: 분취 HPLC (0.1 % AcOH). A42를 백색 고체로서 분리하였다: 수율 250 mg (33%).

[1243] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 진한 HCl 1방울) δ (ppm): 8.38 (bs, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.49-3.46 (m, J = 6.4 Hz, 4H), 2.77-2.62 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 252 (M+1, 양성); HPLC 순도: 98.13% (MaxPlot 200-400 nm), 96.65% (220 nm).

[1244] [3-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)]-프로필]-카르바산 벤질 에스테르 염산염 (A43)



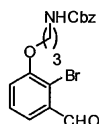
메탄술폰산 3-벤질옥시카르보닐아미노-프로필 에스테르



MsCl (2.03 mL, 26.3 mmol)을 0°C (욕 온도)에서 CH₂Cl₂ (100 mL) 중의 Et₃N (4.9 mL, 36 mmol) 및 4-벤질옥시 부탄-1-올 (5.0 g, 24 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 H₂O (100 mL)로 킁칭하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였고 유기층을 건조시키고(MgSO₄) 진공에서 농축하여 무색의 액체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 6.58 g (96%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.43-7.24 (m, 5H), 5.36 (bs, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.29 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 2H).

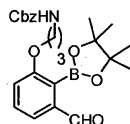
[3-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-프로필]-카르바산 벤질 에스테르



일반 공정 4: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (3.81 g, 19 mmol), 메탄술폰산 3-벤질옥시카르보닐아미노-프로필 에스테르 (6.55 g, 22.8 mmol), Cs₂CO₃ (9.28 g, 28.5 mmol) 및 DMF (100 mL). 표제 화합물을 점성의 액체로서 분리하였다: 수율 6.93 g (93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.41 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 6H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.56 (bs, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H).

{3-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-프로필}-카르바산 벤질 에스테르

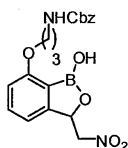


일반 공정 5: [3-(2-브로모-3-포르밀-페녹시)-프로필]-카르바산 벤질 에스테르 (6.9 g, 18 mmol), B₂pin₂ (8.93 g, 35.2 mmol), KOAc (6.90 g, 70.4 mmol), PdCl₂(dppf) (0.64 g, 0.87 mmol), 및 디옥산(200 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 20% EtOAc). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 1.98 g (26%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.94 (s, 1H), 7.52-7.31 (m, 7H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13-5.04

(m, 3H), 4.06 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.41 (q, J= 5.9 Hz, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.43 (s, 12H).

[1258] *[3-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산 벤질 에스테르*

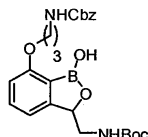


[1259]

[1260] 일반 공정 9: {3-[3-포르밀-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-페녹시]-프로필}-카르바산 벤질 에스테르 (1.98 g, 4.50 mmol), MeNO₂ (0.48 mL, 9.0 mmol), CTAB (82 mg, 0.32 mmol), 0.025 M NaOH (20 mL), 및 THF (5 mL). 정제: 침전물로 백색 고체를 얻었다: 수율 1.3 g (75%).

[1261] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 6H), 7.07 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 5.71 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.36-5.25 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.61-4.46 (m, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H).

[1262] *{3-[3-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시]-프로필}-카르바산 벤질 에스테르*

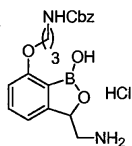


[1263]

[1264] 일반 공정 10: [3-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산 벤질 에스테르 (1.3 g, 3.4 mmol), NiCl₂•6H₂O (804 mg, 3.38 mmol), NaBH₄ (770 mg, 20.3 mmol), Boc₂O (1.47 g, 6.76 mmol), 및 MeOH (20 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 30% EtOAc). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 300 mg (19%).

[1265] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 7.43-7.24 (m, 7H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.90 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.02 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.20-3.11 (m, 3H), 3.05-2.93 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI): m/z = 469 (M-1, 음성).

[1266] *[3-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-카르바산 벤질 에스테르 염산염(A43)*



[1267]

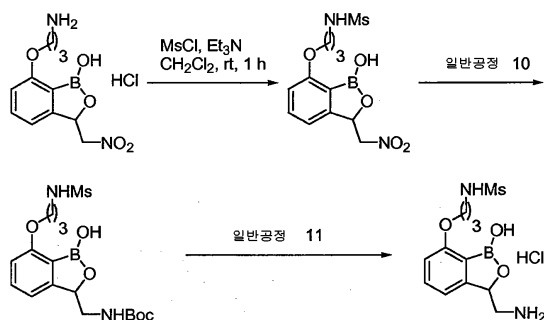
[1268] 일반 공정 11 : {3-[3-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시]-프로필}-카르바산 벤질 에스테르 (300 mg, 0.63 mmol), Et₂O (2 mL) 중의 1 M HCl, 및 CH₂Cl₂ (2 mL).

[1269] 침전: 분취 HPLC. A43을 백색 고체 70 mg (29%)로서 분리하였다.

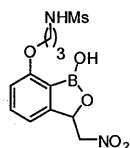
[1270] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.40-7.22 (m, 9H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 5.02-4.96 (m, 3H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 3H); MS (ESI): m/z = 371 (M+1, 양성); HPLC 순도: 97.01% (MaxPlot 200-400 nm), 95.99% (220 nm).

[1271] *N-[3-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-메탄술폰아미드 염산염*

(A44)



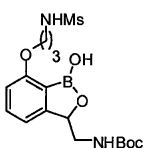
N-[3-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[*c*][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-메탄술폰아미드



MsCl (0.99 mL, 13 mmol)을 0℃ (욕 온도)에서 CH₂Cl₂ (50 mL) 중의 Et₃N (2.85 mL, 20.5 mmol) 및 7-(3-아미노-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[*c*][1,2]옥사보롤-1-올 염산염(1.55 g, 5.12 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, H₂O (50 mL)로 킁칭하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였고, 유기 부분을 건조시키고(MgSO₄) 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 30% EtOAc)에 의해 정제하여 점성의 액체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 500 mg (28%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 13.7, 2.7 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.99-1.86 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* = 343 (*M*-1, 음성).

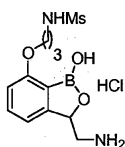
[1-히드록시-7-(3-메탄술폰닐아미노-프로폭시)-1,3-디히드로-벤조[*c*][1,2]옥사보롤-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르



일반 공정 10: *N*-[3-(1-히드록시-3-니트로메틸-1,3-디히드로-벤조[*c*][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-메탄술폰아미드(500 mg, 1.45 mmol), NiCl₂·6H₂O (345 mg, 1.45 mmol), NaBH₄ (330 mg, 8.7 mmol), Boc₂O (632 mg, 2.90 mmol), 및 MeOH (50 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 5% MeOH). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 140 mg (23%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07-6.80 (m, 4H), 5.13-5.00 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.21-2.97 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI): *m/z* = 413 (*M*-1, 음성).

N-[3-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[*c*][1,2]옥사보롤-7-일옥시)-프로필]-메탄술폰아미드 염산염 (A44)



[1282]

[1283]

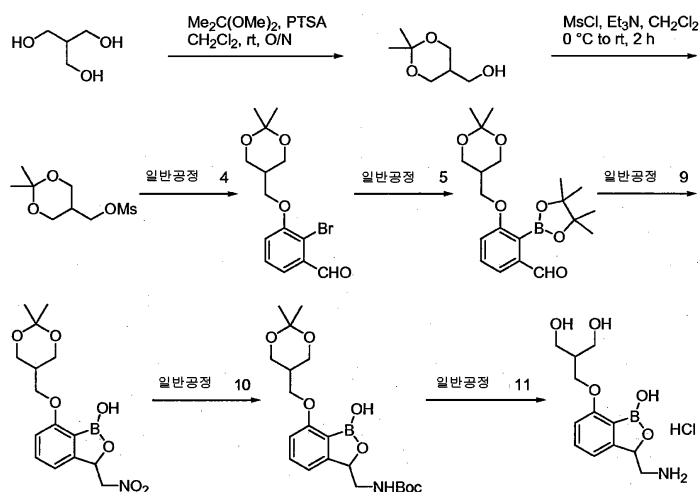
일반 공정 11 : [1-히드록시-7-(3-메탄술폰닐아미노-프로폭시)-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (140 mg, 0.33 mmol), Et₂O (2 mL) 중의 1 M HCl, 및 CH₂Cl₂ (2 mL). 정제: Et₂O로 분말화 후 분취 HPLC. A44를 백색 고체로서 분리하였다: 수율 30 mg (25%).

[1284]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 진한 HCl 1방울) δ (ppm): 8.13 (bs, 3H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.16-3.07 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 315 (M+1, 양성); HPLC 순도: 84.60% (MaxPlot 200-400 nm), 82.29% (220 nm).

[1285]

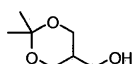
2-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시메틸)-프로판-1,3-디올 염산염 (A45)



[1286]

[1287]

(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일)-메탄올



[1288]

[1289]

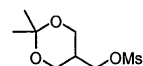
THF (100 mL) 중의 2,2-디메톡시프로판(5.88 g, 56.5 mmol), 2-메틸-프로판-1,3-디올 (5.0 g, 47 mmol), 및 PTSA 모노히드레이트(0.48 g, 2.3 mmol)의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 무색 액체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 6.87 g (99%).

[1290]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.03 (dd, J = 11.7, 3.5 Hz, 2H), 3.84- 3.73 (m, 4H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

[1291]

메탄술폰산 2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일메틸 에스테르



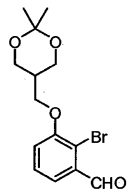
[1292]

[1293]

MsCl (4.4 mL, 56 mmol)을 0°C (욕 온도)에서 CH₂Cl₂ (100 mL) 중에서 Et₃N (9.8 mL, 71 mmol) 및 (2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일)-메탄올 (6.87 g, 47.0 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 H₂O (100 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였고, 유기 부분을 건조시켰고(MgSO₄) 진공에서 농축하여 무색의 액체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 10.02 g (95%).

[1294] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

[1295] 2-브로모-3-(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일메톡시)-벤즈알데히드

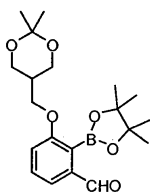


[1296]

[1297] 일반 공정 4: 2-브로모-3-히드록시-벤즈알데히드 (8.98 g, 44.7 mmol), 메탄술폰산 2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일메틸 에스테르 (10.02 g, 44.68 mmol), Cs_2CO_3 (21.8 g, 67.0 mmol), 및 DMF (100 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 20% EtOAc). 표제 화합물을 점성의 액체로서 분리하였다: 수율 4.20 g (29%).

[1298] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.43 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.26-4.08 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 2H), 2.22 (dt, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

[1299] 3-(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일메톡시)-2-(4-메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드

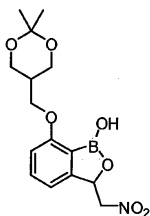


[1300]

[1301] 일반 공정 5 : 2-브로모-3-(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일메톡시)-벤즈알데히드 (4.10 g, 12.5 mmol), B_2pin_2 (6.34 g, 25.0 mmol), KOAc (4.90 g, 50.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.91 g, 1.3 mmol), 및 디옥산(200 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 30% EtOAc). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 2.0 g (42%)

[1302] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.95 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 4H), 3.86 (dd, J = 11.9, 4.5 Hz, 2H), 2.12 (d, 1H), 1.27 (s, 15H), 1.24 (s, 3H); MS (ESI): m/z = 377 ($M+1$, 양성).

[1303] 7-(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일메톡시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올



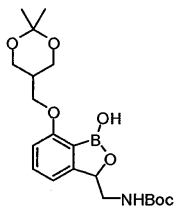
[1304]

[1305] 일반 공정 9: 3-(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일메톡시)-2-(4-메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (2.0 g, 5.3 mmol), MeNO_2 (0.57 mL, 11 mmol), CTAB (97 mg, 0.26 mmol), 0.025 M NaOH (50 mL), 및 THF (5 mL). 정제: 침전물: 수율 0.45 g (25%).

[1306] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.09 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 13.7, 9.4 Hz,

1H), 4.07 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.86-3.75 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); MS (ESI): m/z = 336 (M-1, 음성).

[1307] [7-(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일메톡시)-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르

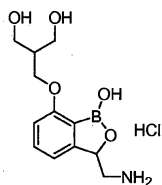


[1308]

[1309] 일반 공정 10: 7-(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일메톡시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]-옥사보롤-1-올 (0.45 g, 1.3 mmol), NiCl₂·6H₂O (317 mg, 1.33 mmol), NaBH₄ (271 mg, 7.98 mmol), Boc₂O (580 mg, 2.66 mmol), 및 MeOH (30 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 5% MeOH). 표제 화합물을 백색 거품으로서 분리하였다: 수율 150 mg (28%).

[1310] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.85 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 4H), 3.80 (dd, J= 12.1, 6.6 Hz, 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.35-1.31 (m, 6H).

[1311] 2-(3-아미노메틸-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일옥시메틸)-프로판-1,3-디올 염산염 (A45)



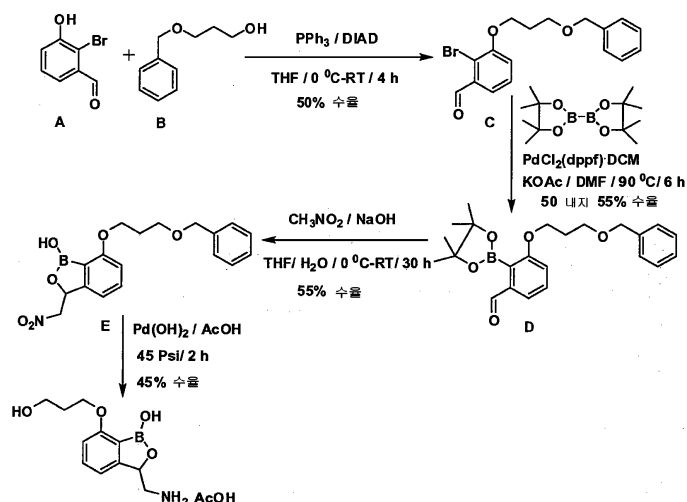
[1312]

[1313] 일반 공정 11 : [7-(2,2-디메틸-[1,3]디옥산-5-일메톡시)-1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (150 mg, 0.37 mmol), 2 N HCl (10 mL), 및 MeOH (5.0 mL). 정제: 분취 HPLC. A45를 백색 고체로서 분리하였다: 수율 80 mg (71%).

[1314] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.29 (bs, 3H), 7.39 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J= 10.9 Hz, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 5H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H); MS (ESI): m/z = 250 (M-18, 양성); HPLC 순도: 96.01% (MaxPlot 200-400 nm), 95.07% (220 nm).

[1315]

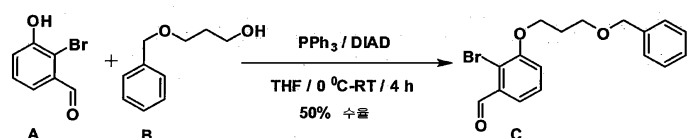
3-아미노메틸-7-(3-히드록시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (A46)



[1316]

[1317]

3-(3-벤질옥시-프로폭시)-2-브로모-벤즈알데히드(C)의 합성



[1318]

[1319]

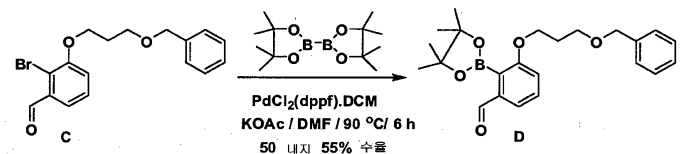
200 ml의 무수 THF 중에서 화합물 A (15.0 g, 0.075 mol), B (12.0 ml, 0.075 mol) 및 트리페닐포스핀(19.6 g, 0.075 mol)의 5°C 용액에 DIAD (14.8 ml, 0.075 mol)를 15분의 기간에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 결과된 용액을 5시간의 기간에 걸쳐 실온으로 가온하였고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 150 ml의 EtOAc에 용해하였고, 유기층을 물, 염수로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 내지 5% EtOAc/헥산의 기울기)로 정제하여, 13.0 g (50% 수율)의 C [3-(3-벤질옥시-프로폭시)-2-브로모-벤즈알데히드]를 초래하였다.

[1320]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.41 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 6H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H).

[1321]

3-(3-벤질옥시-프로폭시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (D)



[1322]

[1323]

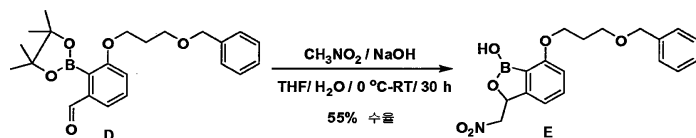
화합물 C (8.9 g, 0.025 mol), KOAc (7.5 g, 0.076 mol), 및 비스(피나콜라토)디보론(12.9 g, 0.051 mol)을 50 ml의 건조 DMF 중에서 용해하였고 30분 동안 탈기하였다. 이것에 PdCl₂(dppf)·DCM (0.56 g, 0.76 mmol)을 첨가하였고, 내용물을 다시 10분 동안 탈기한 후 4시간 동안 90°C로 가열하였다. 추가적인 양의 PdCl₂(dppf)·DCM (0.2 g, 0.27 mmol)을 첨가하였고, 가열을 추가 2시간 동안 계속하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰고, 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 DCM에서 용해하고, 염수로 세척하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 내지 5% EtOAc/헥산의 기울기)로 정제하여 5.4 g (53% 수율)의 D [3-(3-벤질옥시-프로폭시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드]를 제공하였다.

[1324]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.91 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H),

7.32-7.27 (m, 5H), 7.06 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.67 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.44 (s, 12H). ESI+MS m/z, 397 (M+H)⁺.

[1325] 7-(3-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (E)

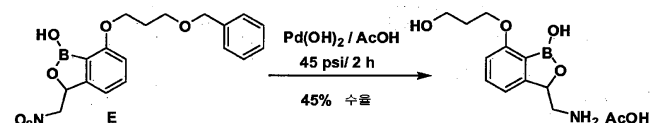


[1326]

[1327] 10 ml의 물 중의 NaOH (0.68 g, 0.017 mol)의 빙냉 용액에 5mL의 THF 중에서 용해된 화합물 D (6.8 g, 0.017 mol)의 용액을 첨가하였다. 15분 후, 니트로메탄(0.93 ml, 0.017 mol)을 한 방울씩 첨가하였고, 내용물을 실온에서 밤새 교반하였다. THF를 감압하에 증발시켰고, 내용물을 2N HCl에 의해 pH-3으로 산성화하였다. 수층을 EtOAc로 몇 번 추출하였고, 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(10% EtOAc/ 헥산 내지 30% EtOAc/ 헥산의 기울기)에 의해 정제하여 3.7 g (55% 수율)의 E [7-(3-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올] 3.7g을 제공하였다.

[1328] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O (0.01 ml)) δ (ppm) 7.49 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.08 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 5.71(d, J= 6.4 Hz, 1H), 5.23 (dd, J= 13.2, 2.4 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.12 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.63 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H). ESI-MS m/z, 356 [M-H]⁻. HPLC 순도: 97.12% (MaxPlot 200 - 400 nm).

[1329] 3-아미노메틸-7-(3-히드록시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A46)

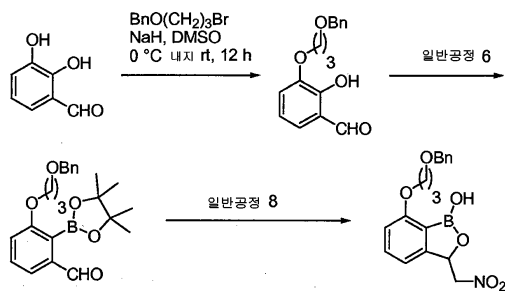


[1330]

[1331] 화합물 E (6.0 g, 0.016 mol)를 50 ml의 빙초산에 용해하였고, 그것에 탄소 상의 Pd(OH)₂을 첨가하였고(20% 금속 함량, 50% 습량) (5.2 g), 내용물을 2시간 동안 45 psi에서 파르 진탕기에서 수소화하였다. 반응을 완료 동안 확인하였고, 내용물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 주변 온도에서 감압하에 증발시켜 고무성의 물질을 수득하였다. 이것에 15mL의 건조 톨루엔을 3회 첨가하였고 증발시켜 숨털같은 고체를 수득하였다. 정제를 분취 HPLC (아세트니트릴 및 0.1% AcOH/물 용액을 사용하는 C18 컬럼)에 의해 수행하여 1.5 g (45% 수율)의 화합물 A46 [3-아미노메틸-7-(3-히드록시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올]을 0.33 mol% 아세트산 (HNMR에 의함)과 함께 제공하였다.

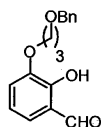
[1332] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O (0.01 ml)) δ (ppm) 7.52 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, J= 9.2, 2.4, 1H), 4.12 (t, J= 6.2Hz, 2H), 3.62 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.48 (dd, J= 13.2, 2.8 Hz, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 1.92 (t, J= 6.2 Hz, 2H). ESI+MS m/z, 238 [M+H]⁺. HPLC 순도: 95.67% (MaxPlot 200 - 400 nm) 및 96.22% (220 단일 파장).

[1333] 7-(3-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A47)



[1334]

[1335] 3-(3-벤질옥시-프로폭시)-2-히드록시-벤즈알데히드

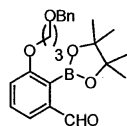


[1336]

[1337] NaH (2.95 g, 72.4 mmol)를 무수 DMSO (45 mL) 중의 2,3-디히드록시벤즈알데히드 (5.0 g, 36 mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 벤질-3-브로모프로필 에테르(6.45 mL, 36.2 mmol)를 그 후 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl을 사용하여 중화한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 H₂O로 세척하였고, 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(8:2 헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다: 수율 8.40 g (81%).

[1338] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.93 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 6H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H).

[1339] 3-(3-벤질옥시-프로폭시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드



[1340]

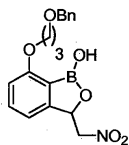
[1341] 일반 공정 6: 3-(3-벤질옥시-프로폭시)-2-히드록시-벤즈알데히드 (7.6 g, 26 mmol), 피리딘(3.42 mL, 42.5 mmol), Tf₂O (4.60 mL, 27.9 mmol), 및 CH₂Cl₂ (200 mL): 수율 8.60 g (77%).

[1342] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.23 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 6H), 4.52 (s, 2H), 4.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H).

[1343] 일반 공정 5: 트리플루오로-메탄술폰산 2-(3-벤질옥시-프로폭시)-6-포르밀-페닐 에스테르(8.0 g, 19 mmol), B₂pin₂ (9.71 g, 38.2 mmol), KOAc (5.71 g, 57.4 mmol), PdCl₂(dppf) (1.39 g, 1.89 mmol), 및 무수 디옥산(160 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(9:1 헥산/EtOAc): 수율 4.80 g (43%)-일부 피나콜 오염, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1344] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.93 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 5H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.11 (오중선, J = 6.2 Hz, 2H), 1.43 (s, 12H).

[1345] 7-(3-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A47)

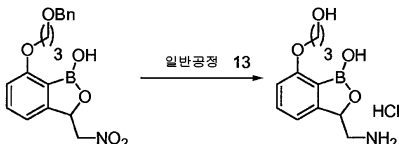


[1346]

[1347] 일반 공정 8: 3-(3-벤질옥시-프로폭시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (36 g, 91 mmol), MeNO₂ (16.6 g, 273 mmol), NaOH (3.64 g, 83 mmol), H₂O (180 mL), 및 THF (50 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(1:1 헥산/EtOAc). A47을 밝은 황색 오일로서 분리하였다: 수율 15.9 g (50%).

[1348] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.05 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 13.7, 2.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 13.3, 9.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 356 (M-1, 음성); HPLC 순도: 99.35% (MaxPlot 200-400 nm), 97.32% (220 nm).

[1349] 3-아미노메틸-7-(3-히드록시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염(A46)의 또 다른 합성

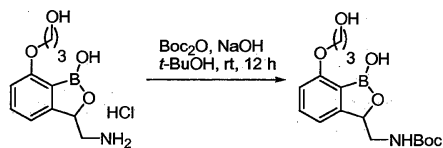


[1350]

[1351] 일반 공정 13: A47 (0.50 g, 1.4 mmol), 20% Pd(OH)₂/C (0.5 g, 1:1 w/w), AcOH (20 mL), 및 H₂O (0.24 mL). 여액을 농축하였고, 4 N HCl로 처리하여 무색 고체로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 0.22 g (47%).

[1352] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 13.3, 2.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.1, 9.2 Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 238 (M+1, 양성).

[1353] [1-히드록시-7-(3-히드록시-프로폭시)-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (A48)



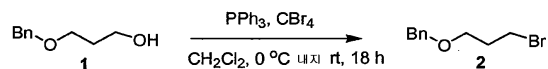
[1354]

[1355] H₂O (3.0 mL) 중의 NaOH (0.13 g, 3.2 mmol) 용액을 5-10℃ (욕 온도)에서 tert-부탄올(2.0 mL) 중의 A46 (0.40 g, 1.5 mmol)의 용액에 첨가한 후, 20분 동안 교반하였다. Boc₂O (0.31 g, 1.4 mmol)를 5-10℃ (욕 온도)에서 첨가한 후, 혼합물을 실온으로 가온하고 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수(50 mL)로 희석하였고, CH₂Cl₂ (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 부분을 합하고, H₂O (2 x 50 mL)로 세척한 후, 염수(50 mL)로 세척하고, 진공시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 갈색 점착성의 잔여물을 역상 분취 HPLC(AcOH)에 의해 정제하여 백색 동결건조물로서 A48을 얻었다(동결건조 후): 수율 151 mg (65%).

[1356] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.47-7.26 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.00 (bs, 1H), 4.01 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.38 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 13.1, 6.1 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H); MS (ESI): m/z = 336 (M+1, 양성); HPLC 순도: 98.48% (MaxPlot 200-400 nm), 98.01% (220 nm).

[1357] (S)-3-아미노메틸-7-(3-(히드록시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-일)염산염 (A49)

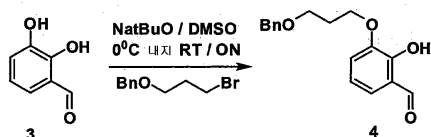
[1358] (3-벤질옥시)-1-브로모-프로판(2)



[1359]

[1360] 1 (160 g, 962.58 mmol) 및 트리페닐포스핀(277.72 g, 1.1 eq, 1058.83 mmol)의 용액을 디클로로메탄(800 mL) 중에서 용해하였고 0 °C (얼음/물)로 냉각하였다. 디클로로메탄 (200 mL) 중의 카본 테트라브로마이드(351.16 g, 1.1 eq, 1058.83 mmol)의 용액을 적가하였고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 용매를 증발시켜 백색 고체를 얻었다. 고체를 과량의 헥산으로 처리하고, 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 5-10% 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 무색의 액체로서 2 (199 g, 91%)를 얻었다.

[1361] 3-(3-벤질옥시-프로폭시)-2-히드록시-벤즈알데히드 (4)



[1362]

[1363] 0.5 L의 무수 DMSO 중의 알데히드 3 (27.47 g, 1 eq, 198.88 mmol)의 용액에 나트륨 터셔리-부톡사이드(42.3 g, 2.2 eq, 440.31 mmol)를 부분적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 갈색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰고 브롬화물(56 g, 1.2 eq, 244.41 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 90%의 알데히드 3이 생성물로 변환되었다. 반응 혼합물을 pH-3으로 산성화한 후, EtOAc로 추출하였고 물로 세척하였다. 유기층을 농축하였고, 생성물을 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산 80:20)에서 정제하여, 화합물 4 (48 g, 84.31 % 수율)(점성 오일)로서 수득하였다.

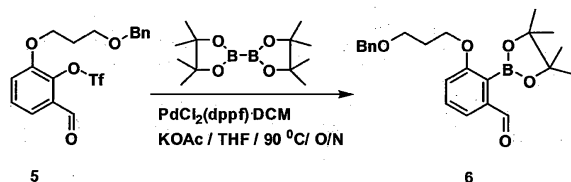
[1364] 트리플루오로-메탄술폰산 2-(3-벤질옥시-프로폭시)-6-포르밀-페닐 에스테르 (5)



[1365]

[1366] 200 mL의 건조 DCM 중에서 4 (48 g, 1.0 eq, 167.72 mmol)의 빙냉 용액에 피리딘을 첨가하였다(22 mL, 1.62 eq, 272.11 mmol). 반응 혼합물 트리플루오로메탄술폰산 무수물(33 mL, 1.16 eq, 196.14 mmol)에 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 혼합물을 500 mL의 1N HCl로 퀀칭하였다. 화합물을 그 후 DCM (300 mL)으로 추출하였고, 작은 실리카겔 컬럼을 통해 통과시키고, 농축하여 화합물 5 (57 g, 82% 수율)를 연한 황색의 진한 오일로서 얻었다.

[1367] 3-(3-벤질옥시-프로폭시)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (6)

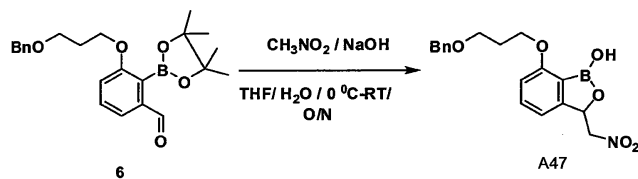


[1368]

[1369] 화합물 5 (65 g, 1.0 eq, 155.5 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(86.9 g, 2.2 eq, 342.11 mmol), KOAc (45.7 g, 3.0 eq, 466.5 mmol)을 함께 혼합하였고, 600 mL의 디옥산을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 30분 동안 탈기하였고 PdCl₂(dppf)DCM (5.7 g, 0.05 eq, 7.77 mmol)을 첨가하였다. 결과 슬러리를 90 °C로 밤새 가열하였다. 용매를 증발시키고, EtOAc를 첨가한 후, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 유기층을 그 후 물로 세척하였고(2×150 mL) 용매를 증발시켰다. 15% EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 화합물 6 (37.1 g, 61% 수율)을 얻

었다.

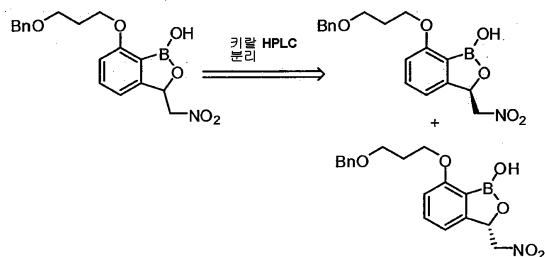
[1370] 7-(3-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A47)



[1371]

[1372] 50 mL의 THF 중의 화합물 6(36 g, 1.0 eq, 90.91 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 니트로메탄(16.6 g, 3.0 eq, 272.72 mmol)을 첨가한 후 NaOH의 수성 용액(180 mL의 H₂O 중에서 3.64 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 출발 물질이 사라졌다. 용액이 산성화될 때까지 1N HCl을 첨가하여 결정을 얻은 다음, EtOAc로 추출하였다. EtOAc를 증발시켰고, 혼합물을 물과 함께 분말화하고 디캔팅하였다. 50% EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 화합물 A47을 얻었다(15.9 g, 50% 수율).

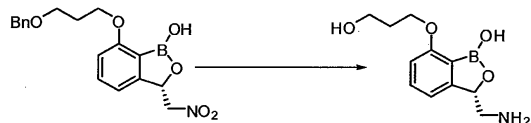
[1373] (R) 및 (S) 7-(3-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올



[1374]

[1375] 4.82 g의 (A47)를 25℃에서 CHIRALPAK ADH 컬럼 및 용리액으로서 CO₂:메탄올 (86:14)을 사용하여 키랄 HPLC를 통해 용해하였다. UV 검출을 230nm에서 모니터링하였다. 2개의 피크, (S)-7-(3-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 및 (R)-7-(3-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올을 수집하였고, 황색 오일로 증발시켰다. CHIRALPAK ADH 4.6mm ID x 250mm 분석 컬럼 및 동일한 이동상을 사용하여 모은 분획의 분석은 6.11 분의 체류 시간 및 98.2% ee를 가지는 (S) 거울상체 [0.7 g (29% 수율)]를 제공하였다. (R) 거울상체[1.0 g (41% 수율)]는 8.86분의 체류 시간 및 99.6% ee를 가진다.

[1376] (S)-3-아미노메틸-7-(3-히드록시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A49)

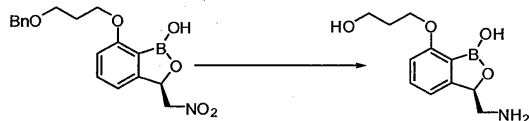


[1377]

[1378] (A47) (550 mg, 1.57 mmol)을 15mL의 빙초산 중에서 용해하였다. 탄소에서 280 mg의 20 wt% 수산화팔라듐(필만 촉매)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 수소로 3× 플러쉬하였고 3.5시간 동안 55 psi에서 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하였고, 메탄올로 행구었다. 아세트산을 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. HPLC 정제로 (A49)의 128mg의 아세트산 염을 얻었다. 아세트산염을 10 mL의 2N HCl로 처리하였고 3시간 동안 교반하였다. 물질을 밤새 동결건조하여 93 mg의 (A49)의 염산염을 얻었다(수율 22%).

[1379] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.48 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 5.27 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 3.58 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 2.82 (dd, J= 13.3, 9.0 Hz, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 238 (M+1, 양성); HPLC 순도: 98.74% (MaxPlot 200-400 nm), 98.38% (220 nm); 키랄 HPLC = 95.14% ee.

[1380] (R)-3-(3-아미노메틸-7-(3-히드록시-프로폭시)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A50)

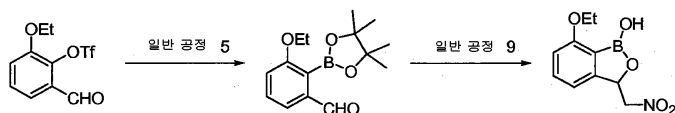


[1381]

[1382] (R)-7-(3-벤질옥시-프로폭시)-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (0.70 g, 2.0 mmol)을 20 mL의 빙초산에 용해하였다. 탄소에서 350 mg의 20 wt% 수산화팔라듐(필만 촉매)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 수소로 3× 플러쉬하였고 3.5 시간 동안 55psi에서 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하였고, 메탄올로 행구었다. 아세트산을 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. HPLC 정제로 65 mg의 순수한 화합물을 얻었다. 정제 후, 이 아세트산 염을 다른 반응 물질과 합하였다. 이 생성물을 2N HCl (10 mL)로 처리하였고, 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 물질을 밤새 동결건조시켜 74 mg의 (A50)의 염산염을 얻었다(수율 14%).

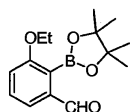
[1383] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 13.3, 8.6 Hz, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H); MS (ESI): m/z = 238 (M+1, 양성); HPLC 순도: 99.12% (MaxPlot 200-400 nm), 98.74% (220 nm); 키랄 HPLC = 98.82% ee.

[1384] 7-에톡시-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올(A51)



[1385]

[1386] 3-에톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드

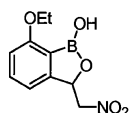


[1387]

[1388] 일반 공정 5: 트리플루오로-메탄술폰산 2-에톡시-6-포르밀-페닐 에스테르(2.0 g, 6.7 mmol), B_2pin_2 (5.11 g, 20.1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.98 g, 1.3 mmol), KOAc (1.97 g, 20.1 mmol), 및 디옥산 (100 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산): 수율 1.05 g (57%).

[1389] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.93 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 12H), 1.42 (t, 3H)

[1390] 7-에톡시-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A51)

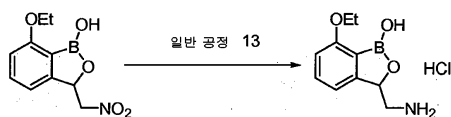


[1391]

[1392] 일반 공정 9: 3-에톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (1.05 g, 3.8 mmol), MeNO_2 (0.26 g, 4.2 mmol), 0.5% NaOH (2 mmol), 및 CTACl (8 mg). 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 염수(20 mL)를 첨가하였고, 용액을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 부분을 1 M HCl (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 A51을 얻었다: 수율 0.6 g (67%).

[1393] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.08 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 13.3, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 13.7, 9.4 Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 236 (M+1, 양성); HPLC: 99.14% (MaxPlot), 98.05% (220 nm).

[1394] 3-아미노메틸-7-에톡시-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (A52)

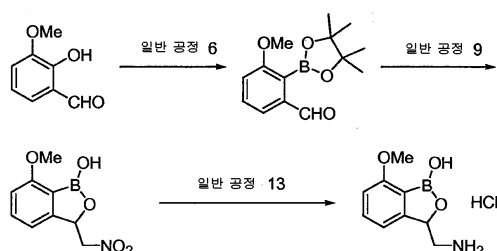


[1395]

[1396] 일반 공정 13: **A51** (1.0 g, 4.2 mmol) $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.3 g), 및 AcOH (20 mL). 정제: 분취 HPLC: 수율 103 mg (10%).

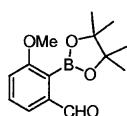
[1397] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.86 (bs, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 13.3, 8.6 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 208 ($M+1$, 양성); HPLC: 97.28% (MaxPlot), 97.88% (220 nm).

[1398] 3-아미노메틸-7-메톡시-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염(A53)



[1399]

[1400] 3-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드



[1401]

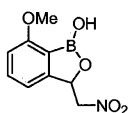
[1402] 일반 공정 6: 2-히드록시-3-메톡시-벤즈알데히드 (20 g, 0.13 mol), Ti_2O (33.2 mL, 0.20 mol), 피리딘 (21 mL, 0.26 mol), 및 CH_2Cl_2 (300 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(2.5% EtOAc/헥산): 수율 10.3 g (28%).

[1403] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.26 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)

[1404] 일반 공정 5: 트리플루오로-메탄술폰산 2-포르밀-6-메톡시-페닐 에스테르(5.75 g, 20.2 mmol), B_2pin_2 (15.4 g, 60.7 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.96 g, 4.05 mmol), KOAc (5.96 g, 60.7 mmol), 및 1,4-디옥산 (200 mL). 정제: 플래쉬 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산): 수율 4.5 g (85%).

[1405] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.97 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (s, 12H).

[1406] 7-메톡시-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올



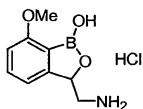
[1407]

[1408] 일반 공정 9: 3-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥시보롤란-2-일)-벤즈알데히드 (4.5 g, 17 mmol), MeNO_2 (1.36 g, 22.3 mmol), 0.5% NaOH (0.2 mmol), 및 CTACl (8 mg). 반응을 실온에서 밤새 교반한 후 염수 (20mL)를 첨가하였다. 용액을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 1 M HCl (3 x 10 mL)로 세척하

였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다: 수율 2.5 g (61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H).

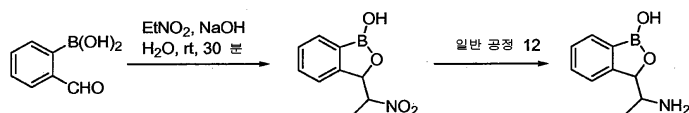
3-아미노메틸-7-메톡시-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염(A53)



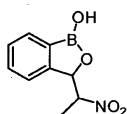
일반 공정 13: 7-메톡시-3-니트로메틸-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (1.0 g, 4.5 mmol), Pd(OH)₂ (0.3 g), 및 AcOH (20 mL). 정제: 분취 HPLC. 백색 고체로서 분리된 **A53**: 수율 86 mg (10%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.99 (bs, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.23 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 194 (M+1, 양성); HPLC: 95.13% (220 nm), 98.79% (MaxPlot).

3-(1-아미노-에틸)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A54)



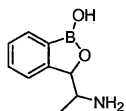
3-(1-니트로-에틸)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올



H₂O (20 mL) 중의 NaOH (1.6 g, 41 mmol)의 용액을 실온에서 2-포르밀 페닐보론산(5.1 g, 34 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 후 니트로에탄 (2.9 mL, 41 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후 맑은 반응 용액을 2 N HCl로 산성화하였고 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하였고, H₂O로 세척한 후 염수로 세척하였고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(2:1 헥산/EtOAc)에 의한 정제로 무색의 오일로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 6.72 g (정량).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (dd, J = 7.2, 2.9 Hz, 1H), 7.58- 7.49 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 18.2, 7.6 Hz, 1H), 5.89 및 5.60 (d, J = 6.6 Hz 및 J = 3.5 Hz, 1H), 5.14 및 5.11 (s, 1H), 4.83 및 4.70 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.74-1.59 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 207 (M-1, 음성).

3-(1-아미노-에틸)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A54)

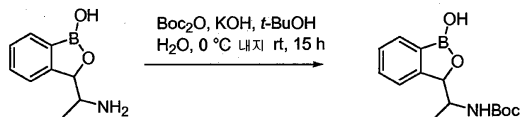


일반 공정 12: 3-(1-니트로-에틸)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (3.2 g, 15 mmol), 레이니 Ni (30% w/w, 1.0 g), EtOH (40 mL) 중의 2 M NH₃. 정제: 플래쉬 크로마토그래피(10:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH,). A54를 백색 고체로서 분리하였다: 수율0.25 g (27%).

mp 118-119 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2개의 이성질체가 정해진다; 9.13 (bs, 2H), 7.70 (d,

J= 7.0 Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 1H), 5.05-4.88 (m, 1H), 3.16 및 3.09-2.93 (m, 1H), 0.99 및 0.75 (d, J= 10.2, 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 178 (M+1, 양성); HPLC 순도: 97.77% (2 이성질체, 30.61% 및 67.16%) (MaxPlot 200-400 nm), 98.07% (2 이성질체, 28.39% 및 69.68%) (220 nm), C₉H₁₂BNO₂ ● 0.1H₂O에 대한 분석 계산치: C 60.30%; H 6.89%; N 7.81%. 실측치: C 60.27%; H 6.88%; N 8.25%.

[1424] [1-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르(BocA54)

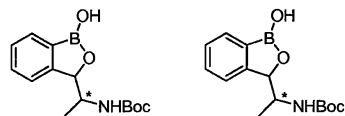


[1425]

[1426] H₂O 중의 KOH (0.5 g, 8.8 mmol)를 t-BuOH (20 mL) 중의 A54 (1.3 g, 6.8 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반한 후 0℃(욕 온도)로 냉각시켰다. Boc₂O (1.5 g, 7.1 mmol)를 부분적으로 첨가하였고, 결과된 용액을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 그 후 진공에서 부분적으로 농축한 후 CH₂Cl₂ (4 x 80 mL)로 추출하였다. 유기 부분을 합하고, H₂O로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(100:1 CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 적색의 끈적거리는 겔로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 1.7 g (93%).

[1427] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.22 및 9.13 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.47-7.27 (m, 2H), 7.01 및 6.66 (d, J= 7.8, J= 8.6 Hz 1H), 5.12 및 5.05 (d, J = 3.1 Hz, J= 5.1 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 1.38 및 1.23 (s, 9H), 0.95 및 0.78 (d, J= 6.6 Hz, J= 6.6 Hz 3H); MS (ESI) m/z = 277 (M-1, 음성); HPLC 순도: 98.35% (2 이성질체 31.05% 및 67.30%) (MaxPlot 200-400 nm), 97.43% (2 이성질체, 32.72% 및 64.71%) (220 nm); C₁₄H₂₀BNO₄에 대한 분석 계산치: C 60.68%; H 7.27%; N 5.05%. 실측치: C 60.86%; H 7.75%; N 5.08%.

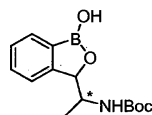
[1428] [1-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 부분입체 이성질체 A55 및 A56의 분리



[1429]

[1430] [1-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g)의 부분입체이성질체의 2:1 혼합물을 역상 HPLC(0.1% AcOH를 함유하는 H₂O와 함께 MeCN:H₂O)에 의해 분리하여, 백색 동결건조물로서 **A55** (0.275 g) 및 **A56** (0.468 g)의 더 빠른 용리를 얻었다.

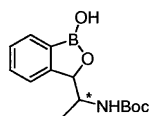
[1431] [1-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조[c][1,2]옥사보롤-3-일)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (A55)



[1432]

[1433] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 7.65 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.29 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 6.63 (bd, J= 8.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.03 (bs, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.96 (d, J= 6.2 Hz, 3H); MS (ESI): m/z = 276 (M-1, 음성); HPLC 순도: 98.82% (MaxPlot 200-400 nm), 96.11% (220 nm).

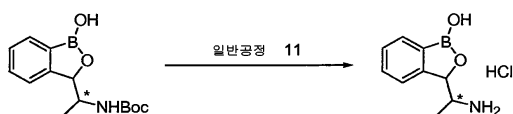
[1434] [1-(1-히드록시-1,3-디히드로-벤조 [c][1,2]옥사보롤-3-일)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (A56)



[1435]

[1436] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.24 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI): m/z = 276 (M-1, 음성); HPLC 순도: 99.37% (MaxPlot 200-400 nm), 98.65% (220 nm); $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BNO}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C 60.24%; H 7.30%; N 5.02%. 실측치: C 59.92%; H 7.34%; N 5.23%.

[1437] 3-(1-아미노-에틸)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염(A57)

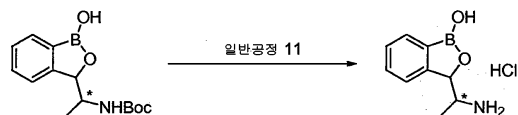


[1438]

[1439] 일반 공정 11: A55 (0.238 g, 0.860 mmol), 디옥산(8 mL) 중의 4 N HCl, 및 디옥산(8 mL). 정제: 분취 HPLC (AcOH). A57을 백색 동결건조물로서 분리하였다: 수율 56 mg (30%).

[1440] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.57 (bs, 1H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (bs, 3H), 7.51 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 178 (M+1, 양성); HPLC 순도: 96.55% (MaxPlot 200-400 nm), 98.30% (220 nm).

[1441] 3-(1-아미노-에틸)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A58)

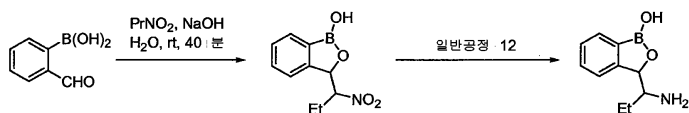


[1442]

[1443] 일반 공정 11 : A56 (0.406 g, 1.47 mmol), 디옥산 (14 mL) 중의 4 N HCl, 및 디옥산 (10 mL). 정제: 역상 분취 HPLC (0.1% AcOH). A58을 백색 동결건조물로서 분리하였다: 수율 124 mg (40%).

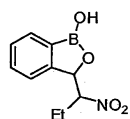
[1444] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.66 (bs, 1H), 8.45 (bs, 3H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.38 (td, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 0.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 178 (M+1, 양성); HPLC 순도: 98.23% (MaxPlot 200-400 nm), 98.60% (220 nm).

[1445] 3-(1-아미노-프로필)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A59)



[1446]

[1447] 3-(1-니트로-프로필)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올



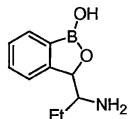
[1448]

[1449] H_2O (30 mL) 중의 NaOH (2.2 g, 56 mmol)의 용액을 실온에서 알데히드(7.0 g, 47 mmol)에 첨가하였고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 니트로프로판(5.0 mL, 56 mmol)을 적가하였고, 혼합물을 40분 동안 교반하였다.

맑은 반응 용액을 2 N HCl로 산성화하고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하였고, H₂O로 세척한 후, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(2:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 무색의 오일로서 표제 화합물을 얻었다: 수율 8.8 g (85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2개의 이성질체가 지정된다. 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59-7.34 (m, 3H), 5.64 및 5.53 (d, J= 7.02 Hz 및 J= 5.1 Hz, 1H) 5.03-5.17 (bs, 1H), 4.51 (ddd, J= 10.6, 6.9, 3.9 Hz, 1H), 2.34-2.06 (m, 2H), 1.05-0.94 (t, J= 7.4 Hz, 3H).

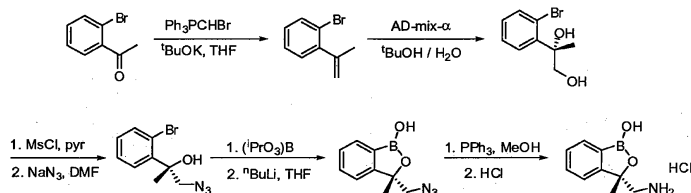
3-(1-아미노-프로필)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (A59)



일반 공정 12: 3-(1-니트로-프로필)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 (4.7 g, 21 mmol), 레이니 Ni (30% w/w, 1.0 g) 및 EtOH (50 mL) 중의 2 M NH₃. 정제: 플래쉬 크로마토그래피(10:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH). A59를 밝은 핑크색 고체로서 분리하였다: 수율 0.25 g (20%).

mp 96-97 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2개의 이성질체가 지정된다; 8.43 (bs, 3H), 7.89-7.69 (m, 2H), 7.60-7.47 및 7.47-7.35 (m, 2H), 5.54 및 5.34 (s, 1H), 3.65 및 3.47 (bs, 1H), 1.71 및 1.25 (dd, J= 15.0, 7.6 Hz, 2H), 1.08 및 0.72 (t, J= 7.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 192 (M+1, 양성); HPLC 순도: 91.65% (2개의 이성질체 41.87% 및 49.78%) (MaxPlot 200-400 nm), 98.07% (2개의 이성질체, 43.34% 및 49.16%) (220 nm), C₁₀H₁₄BN₂O₂·0.2H₂O에 대한 분석 계산치: C 61.71%; H 7.46%; N 7.20%. 실측치: C 61.75%; H 7.34%; N 7.33%.

(S)-3-(아미노메틸)-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 염산염(A61)



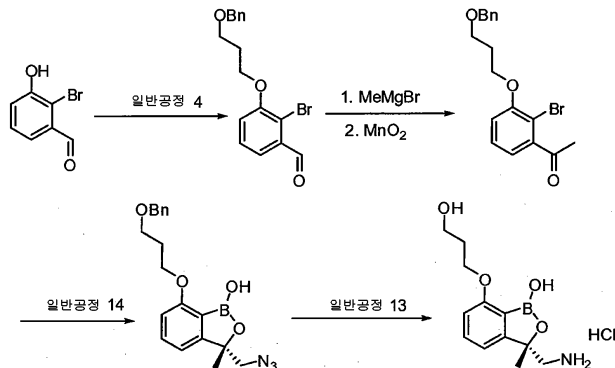
실온에서 THF (750mL) 중에서 메틸트리페닐 포스포늄 브로마이드(108g, 303 mmol)의 현탁액에 KO^tBu (112.24g, 303 mmol)를 부분적으로 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 2'브로모아세토폰(50.3g, 253 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후 포화 염화암모늄으로 퀀칭하였다. Et₂O로 3 × 추출하였고 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제(100% 석유 에테르)로 무색 오일로서 43.8g (88%)의 1-브로모-2-(프로프-1-엔-2-일)벤젠을 얻었다.

AD mix-α (153.4g)를 물(550mL)과 ^tBuOH (550mL)의 2상의 혼합물에 용해하였고 0°C로 냉각시켰다. 1-브로모-2-(프로프-1-엔-2-일)벤젠(21.6g, 109 mmol)을 첨가하였고, 불균질 혼합물을 18시간 동안 0°C에서 교반하고, 황산 나트륨(164g)으로 퀀칭하였고, 실온으로 가온하고 추가 1시간 동안 교반하였다. DCM으로 5 × 추출하였고, 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제로 (50% 석유 에테르/Et₂O) 19.2g (76%)의 (S)-2-(2-브로모페닐)프로판-1,2-디올을 얻은 황색 오일로서 얻었다.

(S)-2-(2-브로모페닐)프로판-1,2-디올 (12.1g, 52.4 mmol)을 피리딘(250mL) 중에서 용해하였고, 0°C로 냉각시킨 후 메탄술폰릴 클로라이드(4.0mL, 52.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였고 2시간 동안 교반하였다. 피리딘을 진공하에서 제거하였고, 잔여물을 DCM과 수성 NaHCO₃ 사이에서 나누었다. 유기층을 MgSO₄

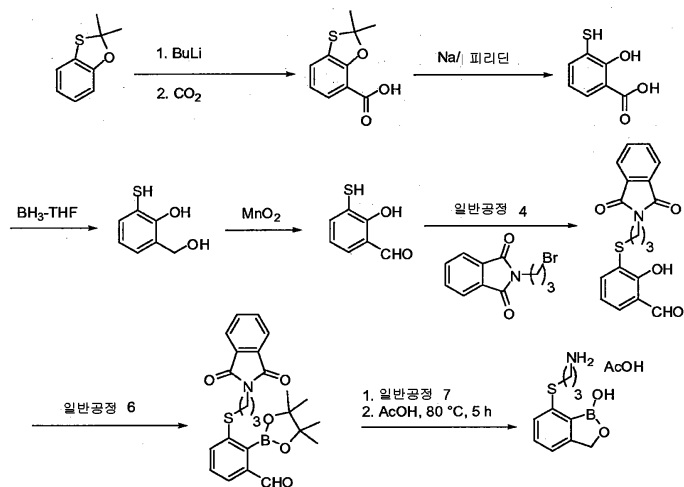
(S)-3-(아지도메틸)-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 (700mg, 3.45 mmol) 및 트리페닐 포스핀(1.8g, 6.9 mmol)을 35mL의 아세토니트릴에 용해하였다. 5분 후 농축된 염산(6.9mL)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공하에 농축하였다. 잔여물을 DCM 중에서 녹이고 20mL의 2M HCl로 3× 세척하였다. 합한 수층을 진공하에 증발 건조시켰다. 결과 고체를 EtOH로 세척하였고, 여과하여 부산물을 제거하였고, 농축하고 아세토니트릴로부터 결정화하여 160mg (20%)의 (S)-3-(아미노메틸)-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 염산염을 백색 고체로서 얻었다.

(S)-3-(아미노메틸)-7-(3-히드록시프로폭시)-3-메틸벤조[c][1,2]옥사보롤-1 (3H)-올 염산염 (A62)



[1465]

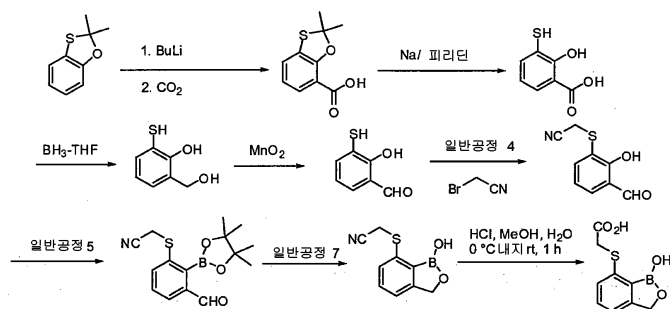
7-(3-아미노프로필티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올 아세트레이트(A63)



[1466]

[1467]

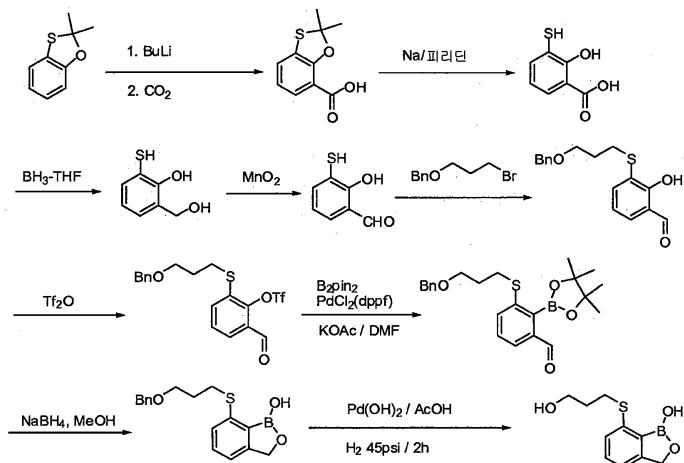
2-(1-히드록시-1,3-디히드로벤조[c][1,2]옥사보롤-7-일티오)아세트산(A64)



[1468]

[1469]

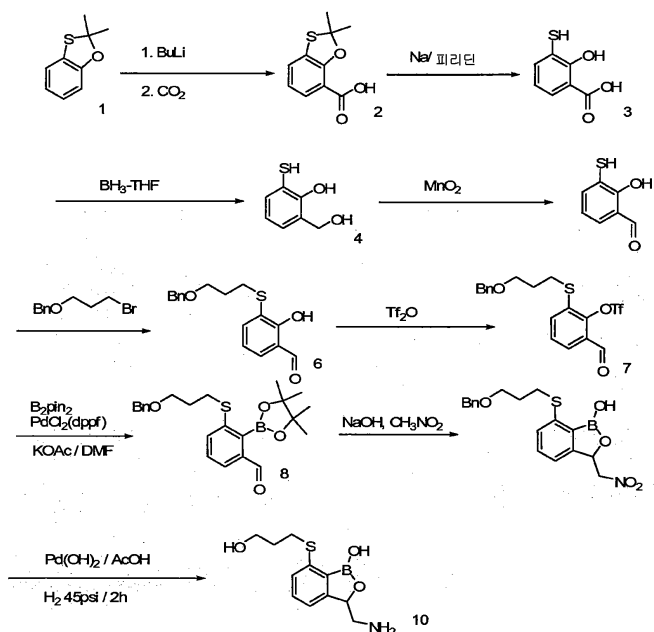
7-(3-히드록시프로필티오)벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올(A65)



[1470]

[1471]

3-아미노메틸-7-(3-히드록시-프로필티오)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (A66)



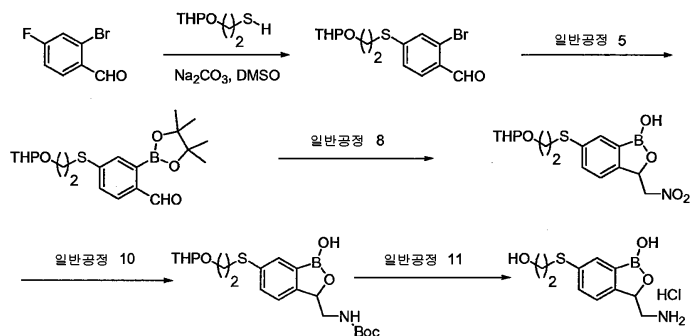
[1472]

[1473]

* 화합물 3은 문헌 prep - J. Heterocyclic Chem. 18(3), 639-640, 1981에 있다.

[1474]

3-아미노메틸-6-(2-히드록시-에틸설파닐설파닐)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올, 염산염 (A67)



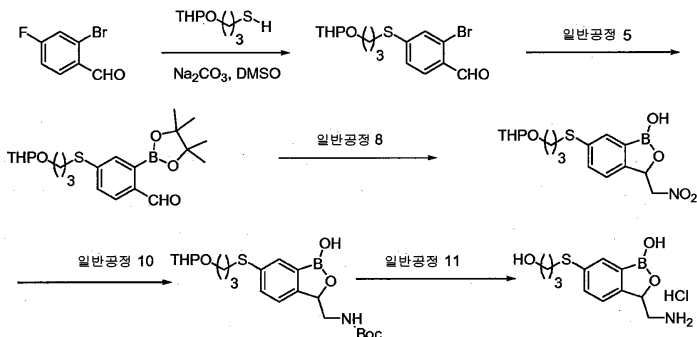
[1475]

[1476]

2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에탄티올을 J. Med. Chem. 1999, 42, 706 - 721에 따라서 만들 수 있다.

[1477]

3-아미노메틸-6-(3-히드록시-프로필설펜)-3H-벤조[c][1,2]옥사보롤-1-올 염산염 (A68)



[1478]

[1479]

3-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-프로판-1-티올을 J. Med. Chem. 1999, 42, 706 - 721에 따라서 만들 수 있다.

[1481]

실시예 2

- [1482] 항진균 및 항균성 MIC 시험
- [1483] 박테리아의 모든 MIC 시험은 호기성 박테리아(Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Seventh Edition)(M07-A7) 및 혐기성 박테리아(Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard - Seventh Edition) (M11-A7)의 항균성 시험을 위한 CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute) 가이드라인을 따랐다.
- [1484] 호모와 곰팡이의 MIC 시험은 호모 (M27-A2 NCCLS) 및 곰팡이의 항균성 시험을 위한 NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards) 가이드라인을 따를 수 있다(Pfaller *et al.*, NCCLS publication M38-A - Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. Wayne, PA: NCCLS; 2002 (Vol. 22, No. 16)).
- [1485] **실시예 3**
- [1486] 케라틴 분석
- [1487] 케라틴 분말에 대한 본 화합물의 친화도를 Tatsumi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(12):3797-3801 (2002)에서 기술되는 방법에 의해 결정할 수 있다.
- [1488] **실시예 4**
- [1489] 화합물이 박테리아 중의 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인을 억제하는 것을 결정하기 위한 분석
- [1490] 이 실시예는 특정 화합물이 박테리아 내 ARS의 에디팅 도메인을 억제하는지 여부를 결정하기 위한 대표적인 분석을 설명한다.
- [1491] [³H]-이소류신 실수(mischarged) tRNA^{Leu}를 1시간 동안 30℃에서 500 μL의 50mM Tris-HCl (pH 8.0), 60mM MgCl₂, 4mM ATP, 1mM DTT, 0.02% (w/v) BSA, 4mg/mL 미정제 *E.coli* tRNA tRNA (Roche), 0.1mM 이소류신 및 5 mCi L-[4,5-³H]이소류신(100Ci/mole, GE Healthcare) 및 20% (v/v) DMSO 중에서 결함 Cdc60p (C326F)를 에디팅하는 1 μM의 싸카로마이세스 쉐리 비지에(*Saccharomyces cerevisiae*)에 의해 합성하였다. 반응을 10 μL의 10% (v/v) 아세트산을 첨가하여 중단시킨 후 2번의 산성 페놀(Sigma) 추출을 한다. 상단의 수성상 중의 실수 tRNA를 제거하였고 2부피의 96% (v/v) 에탄올을 첨가함으로써 침전시키고 -20℃에서 30분 동안 배양하였다. 침전물을 30분 동안 13,200 xg에서 원심분리에 의해 펠렛화하였고, 실수 tRNA 펠렛을 70% (v/v) 에탄올로 2회 세척한 다음, 50 mM 인산칼륨 완충제 pH 5.2에서 재현탁하였다.
- [1492] 반응을 0.17 % (v/v)로 아세트산의 첨가에 의해 30℃에서 2시간 배양 후 종결하였다. 이소류신화된 미정제 tRNA^{Leu}를 산성 페놀-클로로포름 추출(pH 4.3)로 2회 추출하여 정제한 후, 에탄올로 침전시켰다. tRNA 펠렛을 70% 에탄올로 2회 세척하고, 건조시킨 다음, 50 mM 인산 칼륨(pH 5.0)에서 재현탁하였고, -20℃에서 저장하였다. 알리쿼트를 10% (w/v) TCA로 침전시켜 ile-tRNA^{Leu}를 정량화하였다.
- [1493] 전달 후 에디팅 가수분해 분석을 30℃에서 ³H-이소류신-tRNA 미정제물(~0.3 μCi/mL)과 함께 50 mM Hepes (pH 8), 10 mM MgCl₂, 30mM KCl 중에서 수행하였다. 각 반응을 150 nM 효소의 첨가에 의해 시작하였다. 각 시점에, 20 μL 알리쿼트의 반응 혼합물을 Millipore 필터 플레이트 중에서 200 μL의 10% (w/v) TCA에 3회 첨가하였고, 20분 동안 4℃에서 침전시켰다. 침전물을 여과시키고, 200 μL의 5% (w/v) TCA로 3회 세척한 다음 건조시키고, 20 μL Supermix 섬광 카테일을 첨가하였다. Millipore 필터 플레이트를 MicroBeta Trilux에서 카운팅하였다. IC₅₀을 50% 활성을 억제한 억제제의 양으로서 결정하였고, 100% 전달 후 에디팅을 야생형 효소 활성으로부터 효소 대조군이 없는 활성을 제함으로써 계산하였다.
- [1494] *leuS* 유전자 삽입이 있는 pUC 유도 플라스미드와 *leuS* 유전자 삽입이 없는 pUC 유도 플라스미드를 함유하는 *tolC Escherichia coli* 균주의 최소 억제 농도(MIC)를 비교한다.
- [1495] *leuS*의 추가 복제물을 함유하는 균주의 MIC가 대조군 균주보다 2-배 이상 크다면, LB agar 플레이트를 화합물의 MIC의 농도로 4회 쏜다.
- [1496] 4 x MIC의 화합물을 함유하는 10개의 플레이트에서 1 x 10¹⁰ *E. coli*를 플레이팅한다. 37℃에서 1-2일 동안 배

양하고, 10개의 콜로니를 채집하고 4 x MIC LB agar 플레이트에서 재도말하여 내성을 확인한다.

[1497] 각각 10개의 E. coli 내성 돌연변이로부터 하나의 큰 콜로니를 취하고 50 μ L의 PCR 완충제에서 재현탁한다.

[1498] 프루프-리딩 PCR 효소 및 하기 프라이머, ggccacgtggacgtacgacaacatcgc 및 gggaacaccccagtcgcgaggcgg를 사용하여 CDC60의 에디팅 도메인을 증폭시킨다.

[1499] Qiagen 또는 Promega PCR 클리핑 키트 중 하나를 사용하여 980 bp PCR 생성물을 정제한다.

[1500] 서열은 돌연변이 DNA를 증폭시키고 그것을 야생형과 비교한다. 돌연변이 DNA가 에디팅 도메인에서 돌연변이를 함유한다면, 억제제는 에디팅 도메인을 통해 류실-tRNA 합성효소에 영향을 미친다.

[1501] **실시예 5**

[1503] 화합물이 진균 내 tRNA 합성효소의 에디팅 도메인을 억제하는 것을 결정하기 위한 분석

[1504] 이 실시예는 선택된 화합물이 진균 내 ARS의 에디팅 도메인을 억제하는지 여부를 결정하기 위한 대표적인 분석을 상술한다.

[1505] [3 H]-이소류신 실수 tRANleu을 500 μ L의 50mM Tris-HCl (pH 8.0), 60mM MgCl₂, 4mM ATP, 1mM DTT, 0.02% (w/v) BSA, 16 μ M 양조효모(brewer's yeast) tRNA (Roche), 0.1 mM 이소류신 및 5 mCi L-[4,5-3H]이소류신 (100Ci/mmol, GE Healthcare) 및 20% (v/v) DMSO 중에서 1 μ M의 싸카로마이세스 쉐리 비지에(*Saccharomyces cerevisiae*) 유도체 Cdc60p (C326F)를 배양함으로써 합성할 수 있다. 반응을 10 μ L의 10% (v/v) 아세트산을 첨가 후 2번의 산성 페놀(Sigma) 추출에 의해 중단시킬 수 있다. 상단의 수성상 중의 실수 tRNA를 제거하였고, 2부피의 96% (v/v) 에탄올을 첨가함으로써 침전시키고, -20°C에서 30분 동안 배양한다. 침전물을 30분 동안 13,200 xg에서 원심분리에 의해 펠렛화할 수 있고, 실수 tRNA 펠렛을 70% (v/v) 에탄올로 2회 세척한 다음, 50 mM 인산칼륨 완충제 pH 5.2에서 재현탁하였다.

[1506] 반응을 0.17 % (v/v)로 아세트산의 첨가에 의해 30°C에서 2시간 배양 후 종결할 수 있다. 이소류실화된 미정제 tRNA^{Leu}을 산성 페놀-클로로포름 추출(pH 4.3)로 2회 추출하여 정제한 후, 에탄올로 침전시켰다. tRNA 펠렛을 70% 에탄올로 2회 세척하고, 건조시킨 다음, 50 mM 인산 칼륨(pH 5.0)에서 재현탁하였고, -20°C에서 저장하였다. 알리쿼트를 10% (w/v) TCA로 침전시켜 ile-tRNA^{Leu}을 정량화하였다.

[1507] 전달 후 에디팅 가수분해 분석을 25°C에서 3 H-이소류신-tRNA 미정제물(~0.3 μ Ci/mL)과 함께 50 mM Hepes (pH 8), 10 mM MgCl₂, 30mM KCl 중에서 수행하였다. 각 반응을 150 nM 효소의 첨가에 의해 시작하였다. 각 시점에, 20 μ L의 3 알리쿼트의 반응 혼합물을 Millipore 필터 플레이트 중에서 200 μ L의 10% (w/v) TCA에 첨가하였고, 20분 동안 4°C에서 침전시켰다. 침전물을 여과시키고, 200 μ L의 5% (w/v) TCA로 3회 세척한 다음 건조시키고, 20 μ L Supermix 섬광 각테일을 첨가할 수 있다. Millipore 필터 플레이트를 MicroBeta Trilux에서 카운팅하였다. IC₅₀을 50% 활성을 억제한 억제제의 양으로서 결정하였고, 100% 활성은 야생형 효소 전달 후 에디팅 활성으로부터 효소 대조군이 없는 활성을 제함으로써 계산하였다.

[1508] **실시예 6**

[1509] 평형 투석

[1510] 평형 투석 실험을 50 mM Hepes-KOH (pH 8.0), 30 mM MgCl₂ 및 30 mM KCl을 함유하는 1x AARS 완충제에서 수행할 수 있다. 실험을 5k MWCO DispoEquilibrium Dialyzer 장치(Harvard Apparatus, Holliston, MA)를 사용하여 수행할 수 있다. 투석막(A 면)의 한 쪽에, 본 발명의 [메틸렌- 14 C] 화합물, 2.04 GBq/mmol (Amersham)을 20 μ L 중에서 1 내지 200 μ M의 범위의 농도로 첨가하였다. 막의 반대면(B 면), 30 μ M 재조합 Cdc60p (싸카로마이세스 쉐리 비지에(*Saccharomyces cerevisiae*) 세포질 LeuRS) 및 10 mM AMP (아데노신 5'-모노포스페이트, Sigma)를 20 μ L 중에서 첨가하였다. 샘플을 실온(21°C)에서 배양하는 한편, 본 발명의 화합물의 평형상태가 막을 가로질러 달성되도록 4.5시간 동안 진탕하였다. 평형상태에서, 투석막의 각 면에서 본 발명의 화합물을 Wallac MicroBeta Trilux 모델 1450 액체 섬광 계측기를 사용하는 섬광 계측에 의해 정량화하였다. Cdc60p에

결합하는 본 발명의 화합물의 양을 [본 발명의 화합물]_B로부터 [본 발명의 화합물]_A를 차감함으로써 결정하였다.

[1511] PPi 교환 분석

[1512] PPi 교환 분석을 2 mM ATP 및 [³²P] PPi (105 cpm/μmol), 2 mM 류신 및 7 nM 재조합 Cdc60p로 보충한 50 mM Hepes-KOH (pH 8.0), 30 mM MgCl₂ 및 30 mM KCl을 함유하는 1x AARS 완충제에서 수행할 수 있다. 실험을 또한 본 발명의 화합물(15 μM) 및 tRNA (16 μM)의 존재 또는 부재하에서 수행할 수 있다. 30℃에서 20분 배양 후, 반응을 ATP의 첨가에 의해 시작할 수 있다. 다양한 간격에서, 45 μL의 반응 혼합물을 100 μL의 2% 퍼콜산 및 0.1 M Na₄P₂O₇으로 첨가하여 반응을 퀀칭할 수 있다. 방사성 ATP를 그 후 산-세척된 Norit A의 30 μL의 5% 현탁액의 첨가에 의해 활성탄에 흡착할 수 있다. 이 혼합물을 GF/C 유리 필터를 통해 여과할 수 있고, 200 μL의 증류수로 2x 세척한 다음 200 μL의 95% 에탄올로 1x 세척한다. 필터를 건조시키고 Wallac MicroBeta Trilux 모델 1450 액체 섬광 계측기를 사용하여 섬광을 계측할 수 있다.

[1513] 분말화된 실수 tRNA_{Leu}의 합성

[1514] [³H]-이소류신 실수 tRNA_{Leu}를 30℃에서 1시간 동안 500 μL의 50mM Tris-HCl (pH 8.0), 60mM MgCl₂, 4mM ATP, 1mM DTT, 0.02% (w/v) BSA, 16 μM 양조효모 tRNA (Roche), 0.1mM 이소류신 및 5 mCi L-[4,5-³H]이소류신 (100Ci/mmol, GE Healthcare) 및 20% (v/v) DMSO 중에서 1 μM의 싸카로마이세스 셰리 비지에(*Saccharomyces cerevisiae*) 에디팅 검출 Cdc60p(C326F)를 배양함으로써 합성할 수 있다. 반응을 10 μL의 10% (v/v) 아세트산을 첨가한 다음에 2번의 산성 페놀(Sigma) 추출에 의해 중단시킬 수 있다. 상단의 수성상 중의 실수 tRNA를 제거하고, 2부피의 96% (v/v) 에탄올을 첨가함으로써 침전시키고, -20℃에서 30분 동안 배양할 수 있다. 침전물을 30분 동안 13,200 xg에서 원심분리에 의해 펠렛화할 수 있고, 실수 tRNA 펠렛을 70% (v/v) 에탄올로 2회 세척한 다음, 50 mM 인산칼륨 완충제 pH 5.2에서 재현탁하였다.

[1515] 전달-후 에디팅 분석

[1516] [³H]-이소류신 실수 tRNA_{Leu} 기질, 40nM을 30℃에서 50mM Hepes-KOH pH 8.0, 30mM KCl, 30mM MgCl₂, 0.02% (w/v) BSA, 1mM DTT, 2.4 nM *S. cerevisiae* Cdc60p에 첨가하여 반응을 시작할 수 있고, 실험시간 지점에서 취한 20 μL 알리쿼트를 빙냉한 200 μL 10% (w/v) 트리클로로아세트산(TCA)에 첨가하였다. TCA 침전물을 200 μL 빙냉 5% (w/v) TCA로 2회 세척하고 Multiscreen HTS HA 필터(Millipore)를 통해 여과할 수 있다. Optiphase(Perkin Elmer) 섬광 카운팅액을 필터에 첨가할 수 있고, TCA 침전물을 Wallac MicroBeta Trilux 모델 1450 액체 섬광 계측기에서 카운팅하였다.

[1517] **실시예 7**

[1518] 화합물이 AARS 합성 활성을 억제하는 것을 결정하기 위한 분석

[1519] 아미노아실화 분석을 류신 tRNA 합성효소에 의한 net 류신/tRNA_{Leu} 합성의 속도를 결정하기 위해 수행할 수 있다. 실험을 20 uM [¹⁴C]-류신(Perkin- Elmer, 11.32 GBq/mmol), 16 uM 미정제 효모 tRNA, 0.02 % BSA, 1 mM 디티오프레이트, 2 nM 재조합 효모 LeuRS (CDC60) 및 2 mM ATP로 보충한 1x AARS 완충제 (50 mM Hepes-KOH (pH 8.0), 30 mM MgCl₂ 및 30 mM KCl)를 함유하는 500 ul 반응 혼합물 중에서 수행할 수 있다. 반응을 섭씨 30도에 수행할 수 있다. 시간 0에서 ATP의 첨가에 의해 반응을 시작할 수 있다. 다양한 시간 간격에서, 20 ul 알리쿼트를 96-웰 니트로셀룰로오스 막 필터플레이트(Millipore Multiscreen HTS, MSHAN4B50)의 단일 웰에서 150 ul의 10% 트리클로로아세트산(TCA)에 첨가할 수 있다. 각 웰을 100 ul의 5% TCA로 3× 세척할 수 있다. 그 다음에 필터플레이트를 가열 램프 하에서 건조시키고, 침전된 [¹⁴C]-류신/tRNA^{Leu} 착물을 Wallac MicroBeta Trilux 모델 1450 액체 섬광 계측기를 사용하는 액체 섬광 계측에 의해 정량화할 수 있다. 본 발명의 화합물의 억제 효과를 반응 혼합물 중에서 ATP의 첨가에 앞서 본 화합물의 100 uM까지의 첨가에 의해 20분 동안 결정할 수 있다.


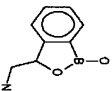
[1520] 본 발명은 본원에 기술되는 모든 다른 적당한 양태 및/또는 대표적인 구체예와 함께 모든 양태의 조합을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 또한 모든 다른 적당한 양태 및/또는 본원에 기술되는 대표적인 구체예와 함께 모든 대표적인 구체예의 조합을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[1521] 본 실시예 및 본원에 기술되는 구체예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 그것에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제안될 것이고, 본 출원의 정신과 범위 및 후술하는 청구항의 범위에 포함되는 것으로 이해

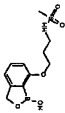
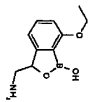
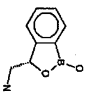
된다. 본원에 인용되는 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 그것 전체가 모든 목적을 위하여 본원에 참고로써 포함된다.

도면

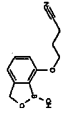
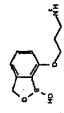
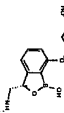
도면1a

A46	A1	Reg #
		$32 < = *$ $32 - 8.01 = **$ $8.00 - 2.00 = ***$ $2 > = ****$
****	****	E. cloacae ATCC 13047 MIC
***	****	E. coli ECM 1194 MIC
****	****	E. coli ECM 1888 MIC
**	*	E. faecalis ATCC 29212 MIC
****	***	H. influenzae ATCC 49766 MIC
***	***	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC
**	***	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC
	****	P. aeruginosa PAO1 MIC
	****	P. aeruginosa PAO1d3 MIC
***	*	S. aureus ATCC 29213 MIC
****	***	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC

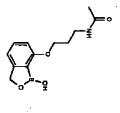
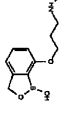
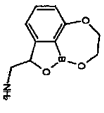
도면1b

A15	A52	A2	Reg #
			구조식
***	***	***	E. cloacae ATCC 13047 MIC
**	***	***	E. coli ECM 1194 MIC
***	***	***	E. coli ECM 1888 MIC
*	*	*	E. faecalis ATCC 29212 MIC
**	***	***	H. influenzae ATCC 49766 MIC
***	***	***	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC
*	**	**	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC
*	***		P. aeruginosa PAO1 MIC
**	***		P. aeruginosa PAO1d3 MIC
**	**	*	S. aureus ATCC 29213 MIC
***	***	***	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC

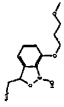
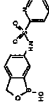
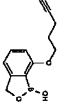
도면1c

A16	A11	A49	Reg #
			구조식
***	***	***	E. cloacae ATCC 13047 MIC
***	***	***	E. coli ECM 1194 MIC
***	***	***	E. coli ECM 1888 MIC
*	**	***	E. faecalis ATCC 29212 MIC
**	***	***	H. influenzae ATCC 49766 MIC
**	***	***	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC
*	***	***	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC
		***	P. aeruginosa PAO1 MIC
		***	P. aeruginosa PAO1d3 MIC
**	**	***	S. aureus ATCC 29213 MIC
***	***	***	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC

도면1d

Reg #	A12	A13	A39
구조식			
<i>E. cloacae</i> ATCC 13047 MIC	**	***	****
<i>E. coli</i> ECM 1194 MIC	**	***	***
<i>E. coli</i> ECM 1888 MIC	***	***	***
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 MIC	*	*	*
<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 MIC	**	***	****
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 MIC	*	***	***
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC	*	**	***
<i>P. aeruginosa</i> PAO1 MIC			****
<i>P. aeruginosa</i> PAO1d3 MIC			****
<i>S. aureus</i> ATCC 29213 MIC	**	**	*
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301 MIC	***	****	****

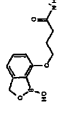
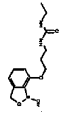
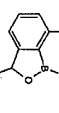
도면1e

Reg #	A38	A3	A16
구조식			
<i>E. cloacae</i> ATCC 13047 MIC	***	***	***
<i>E. coli</i> ECM 1194 MIC	***	***	***
<i>E. coli</i> ECM 1888 MIC	***	***	***
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 MIC	*	*	*
<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 MIC	***	***	***
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 MIC	***	**	***
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC	**	*	***
<i>P. aeruginosa</i> PAO1 MIC	***	***	***
<i>P. aeruginosa</i> PAO1d3 MIC	***	***	***
<i>S. aureus</i> ATCC 29213 MIC	*	*	***
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301 MIC	***	***	***

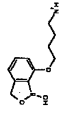
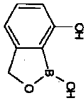
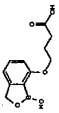
도면1f

Reg #	A52	A61	A22	구조식
E. cloacae ATCC 13047 MIC	***	**	**	
E. coli ECM 1194 MIC	***	**	*	
E. coli ECM 1888 MIC	***	***	***	
E. faecalis ATCC 29212 MIC	*	*	*	
H. influenzae ATCC 49766 MIC	***	**	**	
K. pneumoniae ATCC 13883 MIC	***	**	*	
P. aeruginosa ATCC 27853 MIC	**	*	*	
P. aeruginosa PAO1 MIC				
P. aeruginosa PAO1d3 MIC				
S. aureus ATCC 29213 MIC	**	+	**	
S. pneumoniae ATCC 6301 MIC	***	***	***	

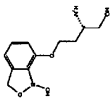
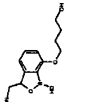
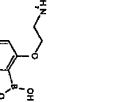
도면1g

A10	A14	A53	Reg #
			구조식
*	*	****	<i>E. cloacae</i> ATCC 13047 MIC
**	**	***	<i>E. coli</i> ECM 1194 MIC
***	***	***	<i>E. coli</i> ECM 1888 MIC
*	*	*	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 MIC
**	**	***	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 MIC
**	**	***	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 MIC
*	**	***	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC
*			<i>P. aeruginosa</i> PAO1 MIC
**			<i>P. aeruginosa</i> PAO1d3 MIC
*	*	*	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 MIC
***	***	****	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301 MIC

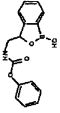
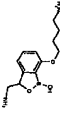
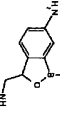
도면1b

A17	A26	A9	Reg #
			구분 2
***	**	**	E. cloacae ATCC 13047 MIC
***	**	**	E. coli ECM 1194 MIC
**	**	***	E. coli ECM 1888 MIC
*	*	*	E. faecalis ATCC 29212 MIC
***	*	*	H. influenzae ATCC 49766 MIC
***	**	**	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC
**	*	*	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC
		*	P. aeruginosa PAO1 MIC
		**	P. aeruginosa PAO1d3 MIC
**	*	*	S. aureus ATCC 29213 MIC
***	**	***	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC

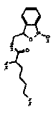
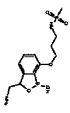
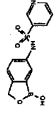
도면1i

A23	AA2	A18	Reg #
			구분
***	*	***	E. cloacae ATCC 13047 MIC
**	**	**	E. coli ECM 1194 MIC
**	**	**	E. coli ECM 1888 MIC
*	*	*	E. faecalis ATCC 29212 MIC
***	***	**	H. influenzae ATCC 49766 MIC
***	***	**	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC
***	**	**	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC
***			P. aeruginosa PAO1 MIC
***			P. aeruginosa PAO1d3 MIC
*	*	*	S. aureus ATCC 29213 MIC
***	***	**	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC

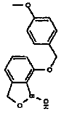
도면1j

A29	A41	A32	Reg #
			구조식
*	**	***	<i>E. cloacae</i> ATCC 13047 MIC
*	*	**	<i>E. coli</i> ECM 1194 MIC
**	**	**	<i>E. coli</i> ECM 1888 MIC
*	*	*	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 MIC
**	**	***	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 MIC
*	**	***	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 MIC
*	**	***	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC
			<i>P. aeruginosa</i> PAO1 MIC
			<i>P. aeruginosa</i> PAO1d3 MIC
*	*	*	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 MIC
±	±	±	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301 MIC

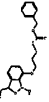
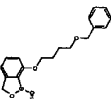
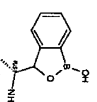
도면1k

Reg #	구조식	A27	A44	A4
				
	E. cloacae ATCC 13047 MIC	*	**	*
	E. coli ECM 1194 MIC	**	*	*
	E. coli ECM 1888 MIC	**	**	*
	E. faecalis ATCC 29212 MIC	*	*	*
	H. influenzae ATCC 49766 MIC	**	±	***
	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC	*	±	*
	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC	*	*	*
	P. aeruginosa PAO1 MIC		±	
	P. aeruginosa PAO1d3 MIC		***	
	S. aureus ATCC 29213 MIC	*	*	±
	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC	***	***	***

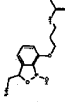
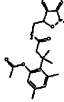
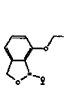
도면11

Reg #	구조식	A25	AS4	AS9
E. cloacae ATCC 13047 MIC		*	*	*
E. coli ECM 1194 MIC		*	*	*
E. coli ECM 1888 MIC		*	*	*
E. faecalis ATCC 29212 MIC		*	*	*
H. influenzae ATCC 49766 MIC		*	*	*
K. pneumoniae ATCC 13883 MIC		*	*	*
P. aeruginosa ATCC 27853 MIC		*	*	*
P. aeruginosa PAO1 MIC				
P. aeruginosa PAO1d3 MIC				
S. aureus ATCC 29213 MIC		*	*	*
S. pneumoniae ATCC 6301 MIC		*	*	*

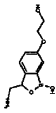
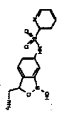
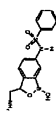
도면1a

A43	A21	A58	Reg #
			구조식
*	*	*	<i>E. cloacae</i> ATCC 13047 MIC
*	*	*	<i>E. coli</i> ECM 1194 MIC
*	*	*	<i>E. coli</i> ECM 1888 MIC
*	*	*	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 MIC
⋮	*	*	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 MIC
⋮	*	*	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 MIC
*	*	*	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC
			<i>P. aeruginosa</i> PAO1 MIC
			<i>P. aeruginosa</i> PAO1d3 MIC
*	⋮	*	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 MIC
⋮	⋮	*	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301 MIC

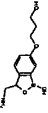
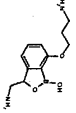
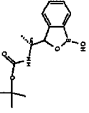
도면1n

A35	A27a	A7	Reg #
			구조식
**	*	*	<i>E. cloacae</i> ATCC 13047 MIC
*	*	*	<i>E. coli</i> ECM 1194 MIC
*	*	*	<i>E. coli</i> ECM 1888 MIC
*	*	*	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 MIC
*	*	*	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 MIC
*	*	*	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 MIC
*	*	*	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC
*	*	*	<i>P. aeruginosa</i> PAO1 MIC
**	*	*	<i>P. aeruginosa</i> PAO1d3 MIC
*	*	*	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 MIC
**	*	**	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6301 MIC

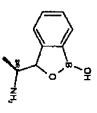
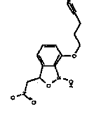
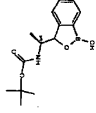
도면10

A30	A34	A33	Reg #
			구조식 1
++		*	E. cloacae ATCC 13047 MIC
*	*	*	E. coli ECM 1194 MIC
*	*	*	E. coli ECM 1888 MIC
*		*	E. faecalis ATCC 29212 MIC
+++	+	+	H. influenzae ATCC 49766 MIC
*		*	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC
+	+	*	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC
			P. aeruginosa PAO1 MIC
			P. aeruginosa PAO1d3 MIC
*	*	*	S. aureus ATCC 29213 MIC
+	+	+	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC

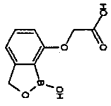
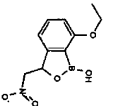
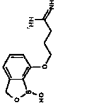
도면1p

Reg #	구조식	A31	A36	A55
E. cloacae ATCC 13047 MIC				*
E. coli ECM 1194 MIC	*	*	*	*
E. coli ECM 1888 MIC	*	*	*	*
E. faecalis ATCC 29212 MIC	*	*	*	*
H. Influenzae ATCC 49766 MIC	**	**	*	*
K. pneumoniae ATCC 13883 MIC	*	*	*	*
P. aeruginosa ATCC 27853 MIC	*	*	*	*
P. aeruginosa PAO1 MIC				
P. aeruginosa PAO1d3 MIC				
S. aureus ATCC 29213 MIC	*	*	*	*
S. pneumoniae ATCC 6301 MIC	*	**	*	*

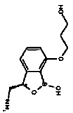
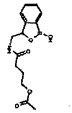
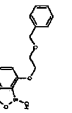
도면1q

A57	A40	A56	Reg #
			구조식 1
*	*	*	E. cloacae ATCC 13047 MIC
*	*	*	E. coli ECM 1194 MIC
*	*	*	E. coli ECM 1888 MIC
*	*	*	E. faecalis ATCC 29212 MIC
*	*	*	H. influenzae ATCC 49766 MIC
*	*	*	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC
*	*	*	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC
			P. aeruginosa PAO1 MIC
			P. aeruginosa PAO1d3 MIC
*	*	*	S. aureus ATCC 29213 MIC
*	*	*	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC

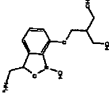
도면1r

A6	A51	A19	Reg #
			구조식
*	*	*	E. cloacae ATCC 13047 MIC
*	*	*	E. coli ECM 1194 MIC
*	*	*	E. coli ECM 1888 MIC
*	*	*	E. faecalis ATCC 29212 MIC
*	⋮	⋮	H. influenzae ATCC 49766 MIC
*	*	*	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC
*	*	*	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC
			P. aeruginosa PAO1 MIC
			P. aeruginosa PAO1d3 MIC
*	*	*	S. aureus ATCC 29213 MIC
⋮	*	*	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC

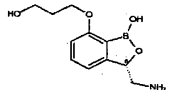
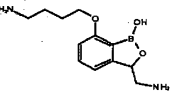
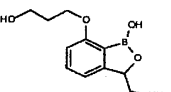
도면1s

A50	A28	A24	Reg #
			구조식
*	*		E. cloacae ATCC 13047 MIC
*	*	*	E. coli ECM 1194 MIC
*	*	*	E. coli ECM 1888 MIC
*	*		E. faecalis ATCC 29212 MIC
*	*	*	H. influenzae ATCC 49766 MIC
*	*		K. pneumoniae ATCC 13883 MIC
*	*	*	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC
*			P. aeruginosa PAO1 MIC
*			P. aeruginosa PAO1d3 MIC
*	*	*	S. aureus ATCC 29213 MIC
*	*	*	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC

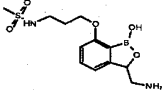
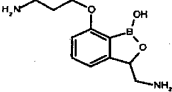
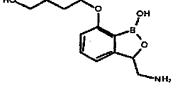
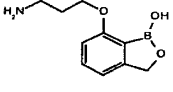
도면1t

A45	Reg #
	구조식
***	E. cloacae ATCC 13047 MIC
**	E. coli ECM 1194 MIC
*	E. coli ECM 1888 MIC
*	E. faecalis ATCC 29212 MIC
***	H. influenzae ATCC 49766 MIC
***	K. pneumoniae ATCC 13883 MIC
**	P. aeruginosa ATCC 27853 MIC
***	P. aeruginosa PAO1 MIC
***	P. aeruginosa PAO1d3 MIC
**	S. aureus ATCC 29213 MIC
*	S. pneumoniae ATCC 6301 MIC

도면2a

화합물 ID	구조식	Escherichia coli_K12_LeuRS_wt IC50	Pseudomonas_aeruginosa_PA01 _LeuRS_wt IC50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
	400 < = # 400 - 100.1 = ## 100 - 5 ### 5 > = #####			
A49		####	####	
A41		####	####	####
A46		####	####	####

도면2b

화합물 ID	구조식	<i>Escherichia coli</i> _K12_LeuRS_wt IC50	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> _PAO1_LeuRS_wt IC50	<i>Staphylococcus aureus</i> _NCTC8325_LeuRS_wt IC50
A44		####	####	####
A36		####	####	####
A42		####	####	###
A11		####	####	###

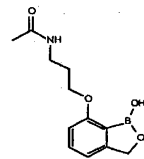
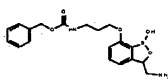
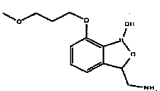
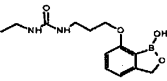
도면2c

화합물 ID	구조식	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt IC50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt IC50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A52		####	####	###
A17		####	####	###
A19		####	####	###
A45		####	####	####

도면2d

화학물 ID	구조식	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt IC50	Pseudomonas_aeruginosa_PA01 _LeuRS_wt IC50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A23		####	####	####
A39		####	####	####
A13		####	####	###
A2		####	####	####

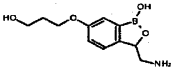
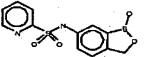
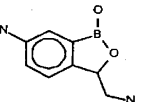
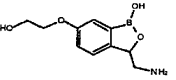
도면2e

화합물 ID	구조식	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt IC50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt IC50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A12		####	####	###
A43		####	####	####
A38		####	###	###
A14		####	####	

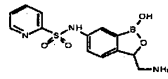
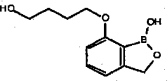
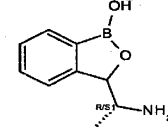
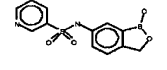
도면2f

화합물 ID	구조식	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt IC50	Pseudomonas_aeruginosa_PA01 _LeuRS_wt IC50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A15		####	####	###
A53		####	####	####
A1		####	###	####
A33		####	###	###

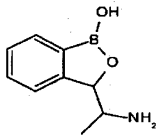
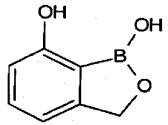
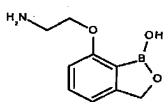
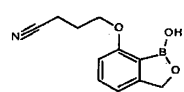
도면2g

화합물 ID	구조식	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt IC50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt IC50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A31		####	####	####
A3		####	####	###
A32		####	####	####
A30		####	###	####

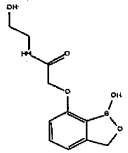
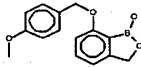
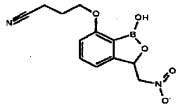
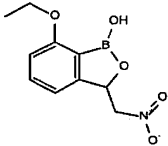
도면2h

화합물 ID	구조식	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt IC50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt IC50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A34		###	###	###
A22		###	###	#
A58		###	###	#
A4		###	###	###

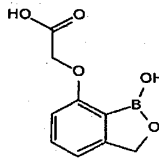
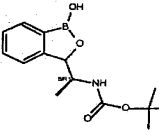
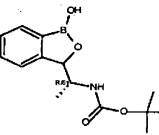
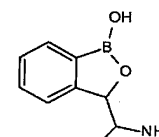
도면2i

화합물 ID	구조식	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt IC50	Pseudomonas_aeruginosa_PA01 _LeuRS_wt IC50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A54		###	###	#
A26		###	#	###
A18		###	####	#
A16		###	####	#

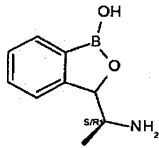
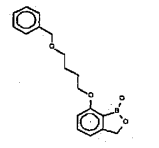
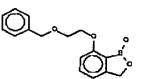
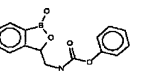
도면2j

화합물 ID	구조식	Escherichia_coli_K12_LeuRS_wt IC50	Pseudomonas_aeruginosa_PAO1 _LeuRS_wt IC50	Staphylococcus_aureus_NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A7		###	###	#
A25		###	###	#
A40		###	##	#
A51		###	##	#

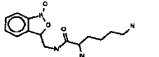
도면2k

화학물 ID	구조식	<i>Escherichia coli</i> K12_LeuRS_wt IC50	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> _PAO1 _LeuRS_wt IC50	<i>Staphylococcus aureus</i> _NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A6		##	###	
A56		##	##	#
A55		##	#	#
A59		#	#	#

도면21

화합물 ID	구조식	<i>Escherichia coli</i> K12_LeuRS_wt IC50	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> _PAO1 _LeuRS_wt IC50	<i>Staphylococcus aureus</i> _NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A57		#	##	#
A21		#	#	#
A24		#	#	#
A29		#	#	#

도면2m

화합물 ID	구조식	<i>Escherichia coli</i> K12_LeuRS_wt IC50	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> _PAO1 _LeuRS_wt IC50	<i>Staphylococcus aureus</i> _NCTC83 25_LeuRS_wt IC50
A27		#	#	#