



등록특허 10-2470319



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년11월25일
(11) 등록번호 10-2470319
(24) 등록일자 2022년11월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7015574
- (22) 출원일자(국제) 2018년11월02일
심사청구일자 2020년06월04일
- (85) 번역문제출일자 2020년05월29일
- (65) 공개번호 10-2020-0084875
- (43) 공개일자 2020년07월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2018/053183
- (87) 국제공개번호 WO 2019/086890
국제공개일자 2019년05월09일
- (30) 우선권주장
1718285.8 2017년11월03일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2007277230 A*
Fumihiko Akutsu 외, *Polymer*, Vol. 39(24), pp.6093-6098 (1998)*
Hans P. L. Steenackers 외, *J. Med. Chem.*, Vol. 54, pp.472-484 (2011)*
Pyl Theodor 외, *Chemische Berichte*, Vol. 94(12), pp.3217-3223 (1961)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

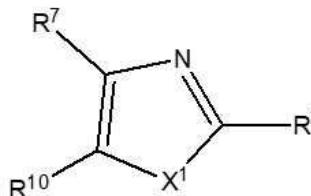
전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 항균성 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식(II)의 화합물, 이들 화합물을 포함하는 조성물 및 상기 화합물을 사용하여 장내세균(*Enterobacteriaceae*)의 질병 및 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 화합물은 장내세균의 감염, 또는 장내세균에 의해 야기되는 질병의 치료에의 적용을 발견했다.



(화학식 II)

- (73) 특허권자
디스쿠바 엘티디.
영국 오엑스14 4에스비 잉글랜드 육스포드셔 애빙던 밀턴 파크 이스턴 애비뉴 136에이
- (72) 발명자
페오, 파울
영국 캠브리지 캠브리지셔 씨비1 3엘큐 로즈마리 레인 더 메리필드 센트레
칸, 모하메드 나와즈
영국 캠브리지 캠브리지셔 씨비1 3엘큐 로즈마리 레인 더 메리필드 센트레
샤리에르, 세드릭
영국 캠브리지 캠브리지셔 씨비1 3엘큐 로즈마리 레인 더 메리필드 센트레
- (74) 대리인
특허법인 무한

(52) CPC특허분류

A61P 31/04 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

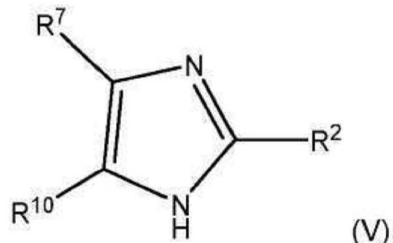
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (V)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물:

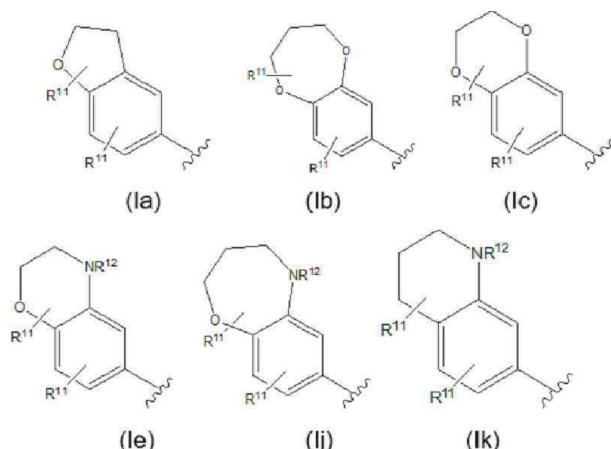
[화학식 (V)]



상기 화학식 (V)에서,

R⁷은 NH₂이고;

R⁷은 하기로 이루어진 군에서 선택된 용합된 바이사이클릭 시스템이고:



이때, 각각의 R¹¹은 수소 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고; R¹²는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헵테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사이클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶)으로부터 선택되고;

R¹³은 C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-하이드록실, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO₂R¹³으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^3 및 R^4 는 수소, C_{1-3} 알킬, COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , C_{1-2} 알킬- NR^5R^6 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나;

R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 모노사이클릭 4- 내지 7-원 사이클릭 아민기를 형성하되, 이때 상기 아민기는 NR^5R^6 , C_{1-2} 알콕시 및 옥소로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^5 및 R^6 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^{10} 은 피리딜이되, 상기 피리딜은 할로겐, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헥테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^8 은 3- 내지 5-원 사이클로알킬 및 CH_2R^9 로 이루어진 군에서 선택되고;

R^9 는 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴 및 모노사이클릭 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 2

제1항에 있어서,

각각의 R^{11} 은 수소 및 F로부터 독립적으로 선택되고, 또는 각각의 R^{11} 은 수소인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

하기 화학식 (V)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물:

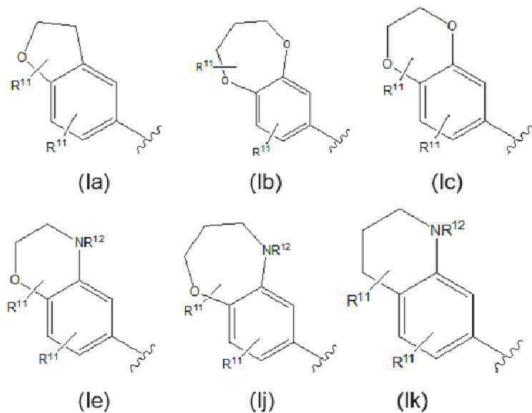
[화학식 (V)]



상기 화학식 (V)에서,

R^2 는 NH_2 이고;

R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



이때, 각각의 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헥테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{10} 은 피리딜이되, 상기 피리딜은 할로겐, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헥테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 4

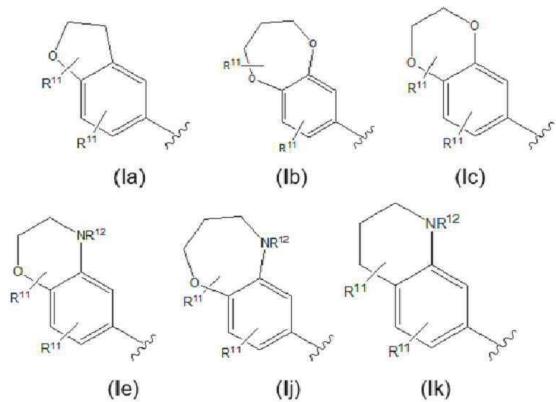
제1항에 있어서,

R^{10} 은 Cl, F, NH₂, NHMe, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH_2C_3 사이클로알킬, OC_3 사이클로알킬, OCF_3 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜이거나; 상기 피리딜기는 Cl, F, NH₂, NHMe, 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물.

청구항 5

제1항에 있어서,

R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 용합된 바이사이클릭 시스템인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물:



이때, 각각의 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 6

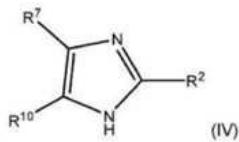
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 장내세균(*Enterobacteriaceae*)으로의 감염, 또는 장내세균에 의해 야기되는 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 7

하기 화학식 (IV)를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물; 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 장내세균(*Enterobacteriaceae*)으로의 감염, 또는 장내세균에 의해 야기되

는 질병의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물:

[화학식 (IV)]



상기 화학식 (IV)에서,

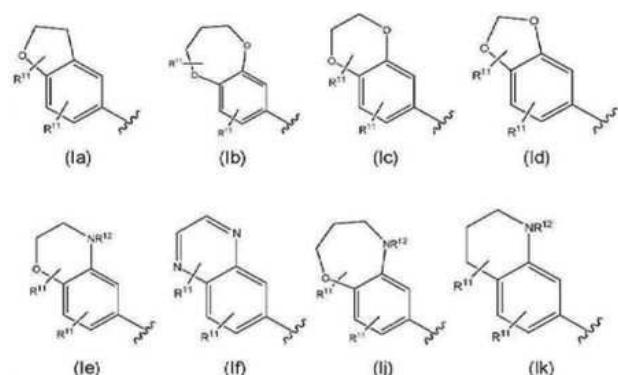
R²는 NHR³이고;

R³은 수소 및 C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁴는 수소, C₁₋₃알킬, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, C₁₋₂알킬-NR⁵R⁶로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁵ 및 R⁶은 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁷은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



이때, 각각의 R¹¹은 수소, F, O (옥소), 메틸, 및 에틸로부터 독립적으로 선택되고; R¹²는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헵테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사인클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶⁺)으로부터 선택되고;

R¹³은 C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-하이드록실, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO₂R¹³으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R¹⁶기는 C₁₋₄알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R⁸는 3- 내지 5-원 사이클로알킬 및 CH₂R⁹로 이루어진 군에서 선택되고;

R^9 는 F, 메틸, NH_2 , 및 OH로 임의로 치환되는 페닐로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{10} 은 피리딜 또는 피리디논이되, 상기 피리딜은 할로겐, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^{3-4}$, NR^{3-4} , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온 (NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 8

삭제

청구항 9

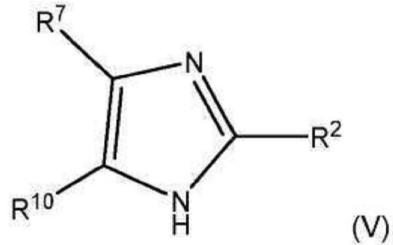
삭제

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (V)을 갖는 것인, 약제학적 조성물:

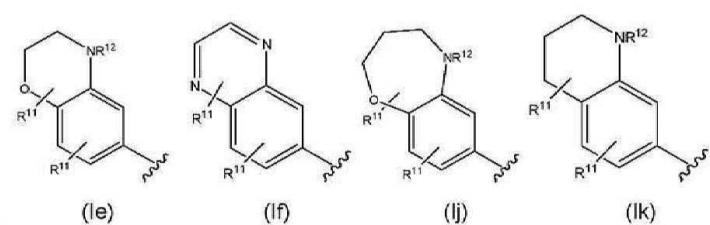
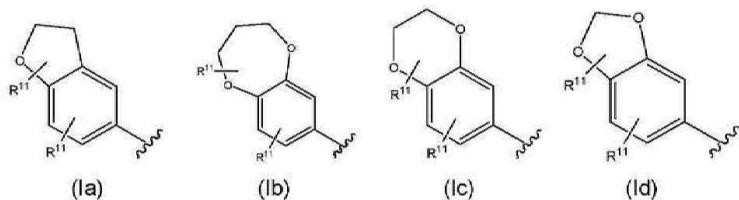
[화학식 (V)]



상기 화학식 (V)에서,

R^2 는 NH_2 이고;

R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



이때, 각각의 R^{11} 은 수소 및 F로부터 독립적으로 선택되고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사

이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , $\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, $\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{OR}^{14}$, $\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{C}_{3-7}\text{사이클로알킬}$, $\text{COC}_{1-4}\text{알킬}-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

R^{13} 은 $\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, $\text{C}_{3-7}\text{사이클로알킬}$, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, $\text{C}_{1-2}\text{알킬}$, 0(옥소), S(설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{14} 및 R^{15} 는 수소, $\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{하이드록실}$, $\text{C}_{3-7}\text{사이클로알킬}$, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, $\text{C}_{1-2}\text{알킬}$, 0(옥소), S(설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{16} 기는 $\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 페닐은 할로겐, $\text{C}_{1-2}\text{알킬}$, 0(옥소), S(설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{10} 은 피리딜이되, 상기 피리딜은 할로겐, $\text{C}_{1-4}\text{알킬}$, 0(옥소), S(설피닐), $\text{C}_{1-4}\text{알콕시}$, CONR^3R^4 , NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-\text{CF}_3$, R^8 , $\text{C}_{3-7}\text{사이클로알킬}$, $\text{C}_{4-7}\text{헤테로사이클릴}$, COR^{13} , SO_2R^{13} , $\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, $\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{OR}^{14}$, $\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{C}_{3-7}\text{사이클로알킬}$, $\text{COC}_{1-4}\text{알킬}-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 11

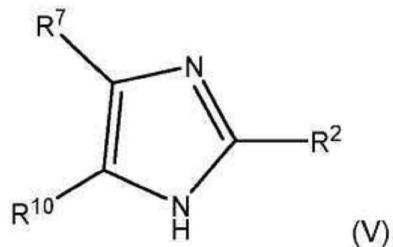
삭제

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (V)을 갖는 것인, 약제학적 조성물:

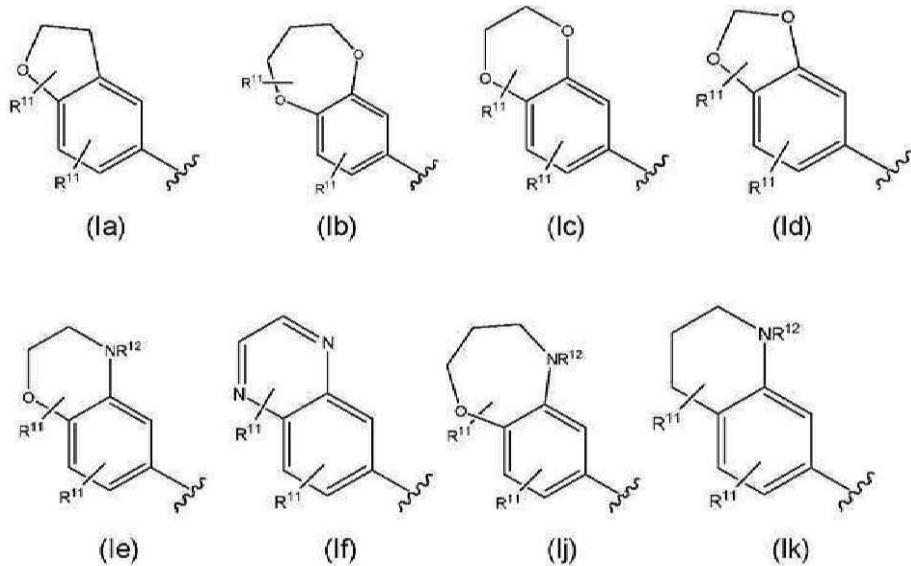
[화학식 (V)]



상기 화학식 (V)에서,

R^2 는 NH_2 이고;

R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



이때, 각각의 R^{11} 은 수소로부터 독립적으로 선택되고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐은 할로젠, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^{10} 은 피리딜이되, 상기 피리딜은 할로젠, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 13

제10항에 있어서,

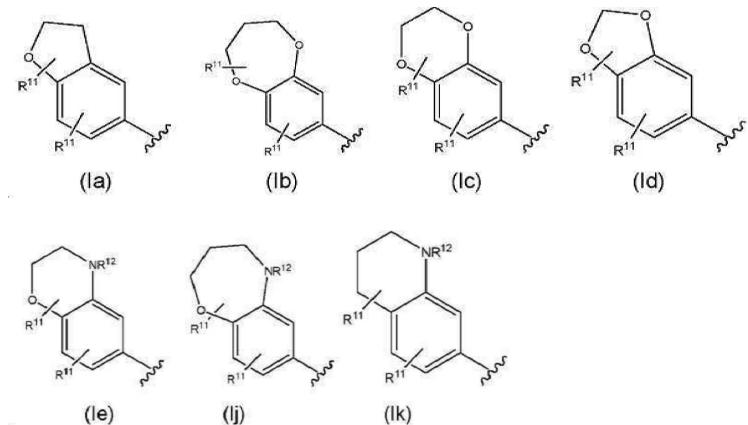
R^{10} 은 Cl, F, NH₂, NHMe, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH_2C_3 사이클로알킬, OC_3 사이클로알킬, OCF_3 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜이거나; 상기 피

리딜기는 Cl, F, NH₂, NHMe 및 C₁₋₂알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서,

R⁷은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템인 것인, 약제학적 조성물:



이때, 각각의 R¹¹은 수소이고; R¹²는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헥테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사이클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶⁺)으로부터 선택되고;

R¹³은 C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-하이드록실, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴, 및 SO₂R¹³으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R¹⁶기는 C₁₋₄알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 본 명세서에서 정의되는 바와 같은 새로운 시리즈의 항균성 화합물(antibacterial compound), 이를 화합물을 함유하는 조성물 및 상기 화합물을 사용하여 장내세균(*Enterobacteriaceae*)의 질병 및 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 기존의 항생제에 비해 개선된 내성을 갖는 그람 음성균 장내세균 종의 감염, 및 장내 세균에 의해 야기되는 질병의 치료에의 적용을 발견했다.

배경 기술

[0002]

기존의 항균성 화합물에 대한 내성을 갖는 새로운 세균성 병원체(bacterial pathogen)의 출현에 대응하기 위해 새로운 항균성 화합물이 시급히 필요하다. 기존의 항생제에 대한 세균 내성의 발생의 증가는, 복수의 세균성 병원체들 중에서 다중 약물 내성(multidrug resistance)이 일반적이게 되면서, 일반적인 감염이 사회에 주는 부담을 크게 증가시킬 위험이 있다. 예를 들어, 카바페넴 내성 장내세균(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE), 다중 약물 내성 아시네토박터(multi-drug resistant, MDR *Acinetobacter*), MDR 녹농균(MDR *Pseudomonas aeruginosa*), 메티실린 내성 황색 포도상 구균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 및 반코마이신 내성 장구균(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)과 같은 ESKAPE 병원체(엔테로코커스 패시움(*Enterococcus faecium*), 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 폐렴 간균(*Klebsiella pneumoniae*), 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) 및 엔테로박터 종(*Enterobacter species*))의 항생제 내성균(antibiotic-resistant strain)은 인간의 건강을 급성으로 또는 심각하게 위협하는 것으로 확인된 항생제 내성 미생물의 목록에 포함되어 있다. 다른 중요한 항생제 내성 병원체는 그람 양성 협기성 클로스트리듐 디피실리균(Gram-positive anaerobe *Clostridium difficile*), 약물-내성 임균(drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*) 및 약물-내성 폐결핵(drug-resistant *tuberculosis*)을 포함한다.

[0003]

카바페넴 분해효소 생성 장내세균(carbapenemases-producing *Enterobacteriaceae*), 예를 들어 대장균 NDM-1(뉴델리 메탈로-β-락타마아제(New Delhi metallo-β-lactamase) 및 폐렴 간균(*Klebsiella pneumoniae*)과 같은 항생제 내성 그람 음성균은 치료하기 어렵고, 점점 더 악성이 증가하게 된다. 또한, 치명적인 별병과 관련된 새로운 신생 과독증(hypervirulent), 다중 약물 내성 및 전염성이 높은 카바페넴 내성 폐렴 간균의 균주는, 예를 들어 ST11 카바페넴-내성 과독증 폐렴 간균 균주로 확인되었다. 이러한 균주는 기존에 및 현재에 추천되는 항생제에 대해 내성이 있으며, 세계적인 주요 공중 보건 문제이다.

[0004]

따라서, 특히 다중 내성 감염제(multidrug-resistance infection agents)를 포함하는 장내세균 감염에 대해 신뢰할 수 있는 방식으로 효과적인 치료를 제공할 수 있는 새로운 항균성 화합물이 필요하다. 공지된 항균성 화합물과 관련된 부작용을 억제 또는 감소시킬 수 있는 항생제의 제공이 추가적으로 필요하다.

[0005]

본 발명의 측면의 목적은, 상기 언급되거나 다른 문제점의 해결책을 제공하는 것이다.

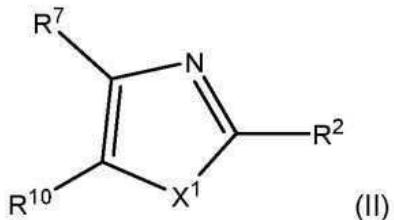
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명의 제1 측면에 따르면, 하기 화학식(II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0007] [화학식 II]



[0008]

[0009] 상기 화학식 II에서,

[0010] X¹은 NR¹ 또는 S로부터 선택되고;

[0011] R¹은 수소 또는 C₁₋₂알킬로부터 선택되고;

[0012] R²는 S (설피닐), O (옥소), NR³R⁴, 시아노, -CH₂NR⁵R⁶, 메틸 (-CH₃), 할로겐, 하이드록실, -CONR³R⁴, COOH 및 모노사이클릭 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴(heterocyclyl)로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C₁₋₄알킬기로 치환되고;

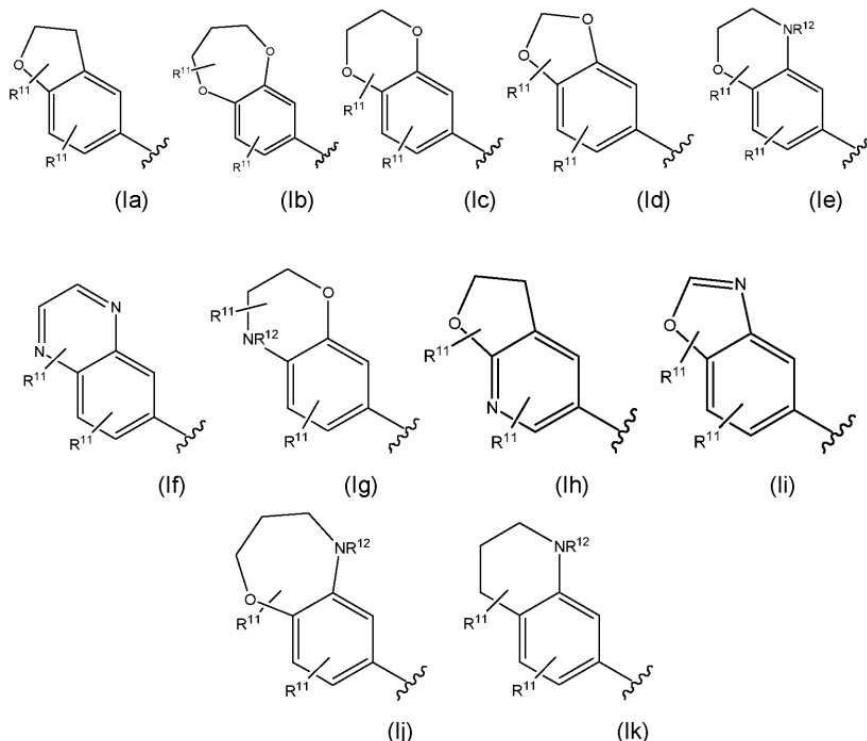
[0013] R³ 및 R⁴는 수소, C₁₋₃알킬, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, C₁₋₂알킬-NR⁵R⁶로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나;

[0014] R³ 및 R⁴는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 모노사이클릭 4- 내지 7-원 사이클릭 아민기를 형성하되, 이때 상기 아민기는 NR⁵R⁶, C₁₋₂알콕시 및 옥소로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0015] R⁵ 및 R⁶은 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0016] R⁷은 페닐, 모노사이클릭 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 할로겐, C₁₋₂알킬, C₁₋₂알콕시, NR³R⁴, CONR³R⁴, OR⁸, OCF₃, C₁₋₂알콕시-CN 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0017] R⁷은 하기 (Ia) 내지 (Ik) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템(fused bicyclic system)이고:



[0018]

[0019] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐, 0 (옥소), 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 혜테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0020] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 혜테로아릴로부터 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 혜테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설피닐), $NR^{3}R^{4}$, OR^{3} 및 SR^{3} 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0021] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 혜테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 혜테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설피닐), $NR^{3}R^{4}$, OR^{3} 및 SR^{3} 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0022] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설피닐), $NR^{3}R^{4}$, OR^{3} 및 SR^{3} 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

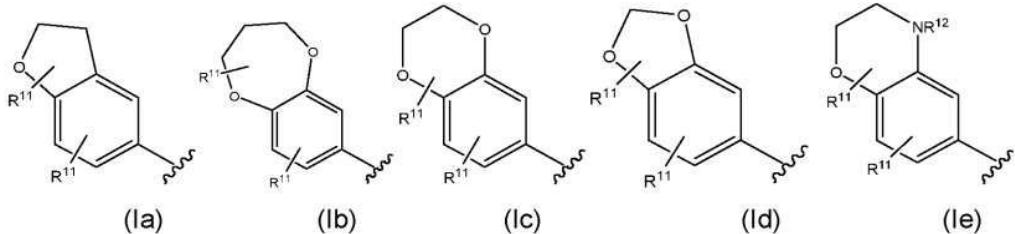
[0023] R^8 는 3- 내지 5-원 사이클로알킬 및 CH_2R^9 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0024] R^9 는 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 혜테로아릴 및 모노사이클릭 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 혜테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설피닐), $NR^{3}R^{4}$, OR^{3} 및 SR^{3} 으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

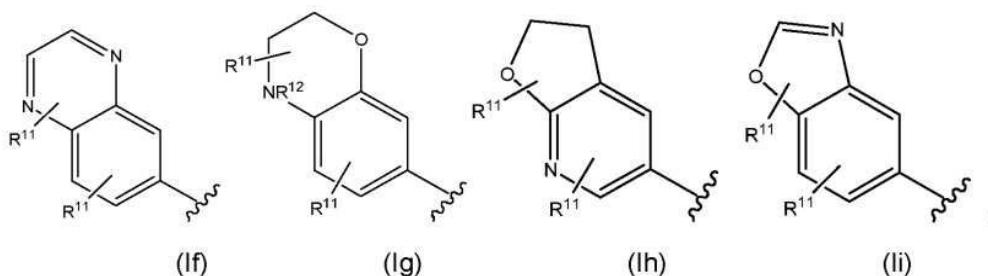
[0025] R^{10} 은 페닐 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 혜테로아릴 고리로 이루어진 군에서 선택되어, 상기 페닐 및 5- 또는 6-원 혜테로아릴 고리는 할로겐, C_{1-4} 알킬, 0 (옥소), S (설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^{3}R^{4}$, $NR^{3}R^{4}$, OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 혜테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬-

$\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0026] R^{10} 은 하기 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



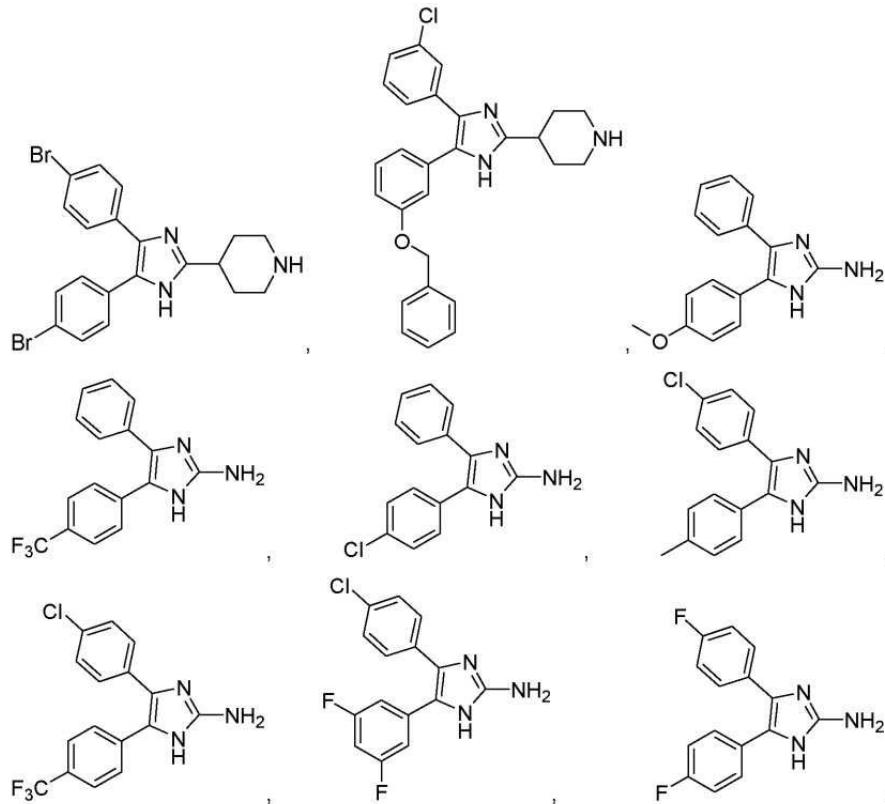
[0027]



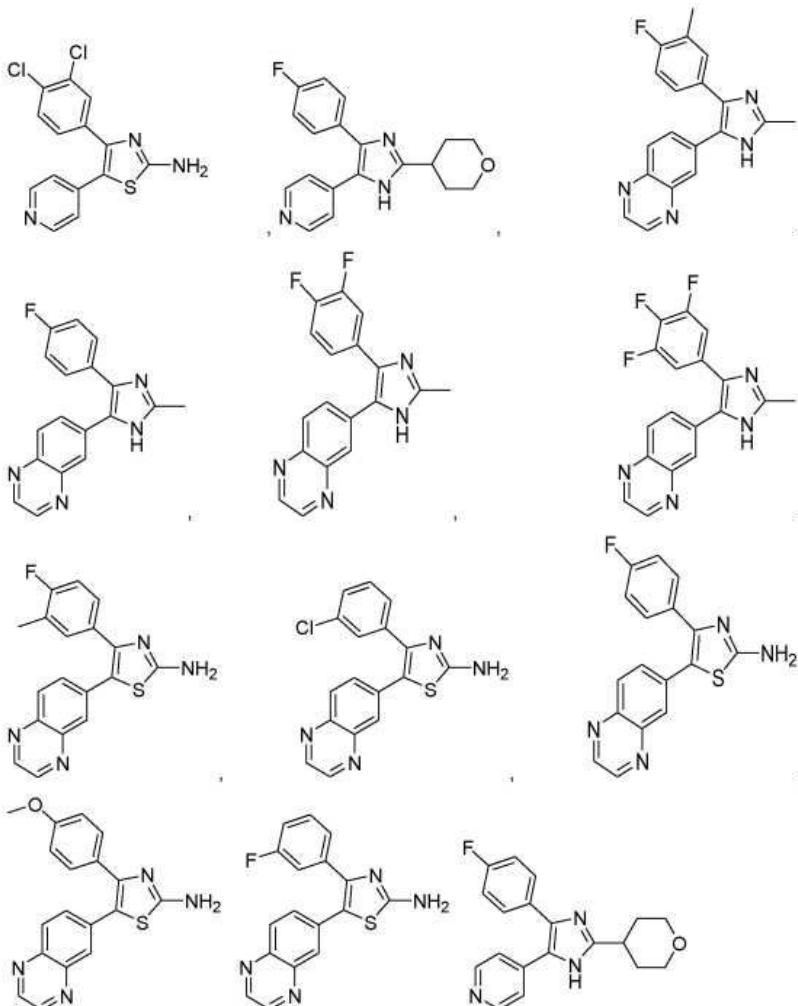
[0028]

이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0030] 단, 상기 화학식(II)의 화합물은 하기 화합물들을 제외한 것이다:



[0031]

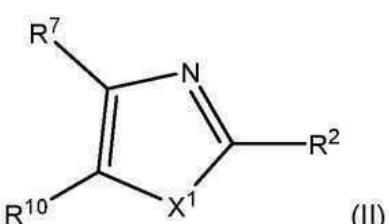


[0032]

본 발명의 제2 측면에 따르면, 하기 화학식(II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공되고:

[0034]

[화학식 II]



[0035]

상기 화학식 II에서,

[0037]

X^1 은 NR^1 또는 S로부터 선택되고;

[0038]

R^1 은 수소 또는 C_{1-2} 알킬로부터 선택되고;

[0039]

R^2 은 S (설피닐), O (옥소), NR^3R^4 , 시아노, $-CH_2NR^5R^6$, 메틸 (- CH_3), 할로겐, 하이드록실, $-CONR^3R^4$, 및 $COOH$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0040]

R^3 및 R^4 는 수소, C_{1-3} 알킬, COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , C_{1-2} 알킬- NR^5R^6 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나;

[0041]

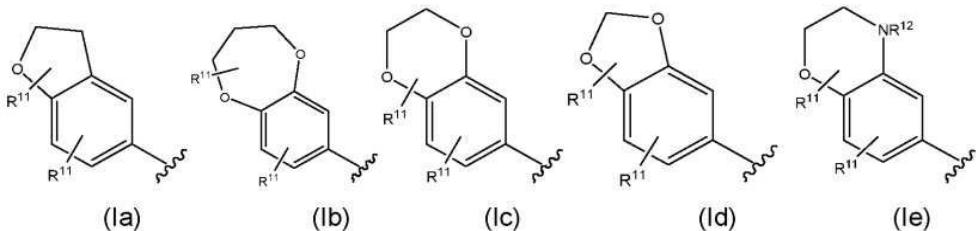
R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 모노사이클릭 4- 내지 7-원 사이클릭 아민기를 형성하되, 이때 상기

아민기는 NR^5R^6 , C_{1-2} 알콕시 및 옥소로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

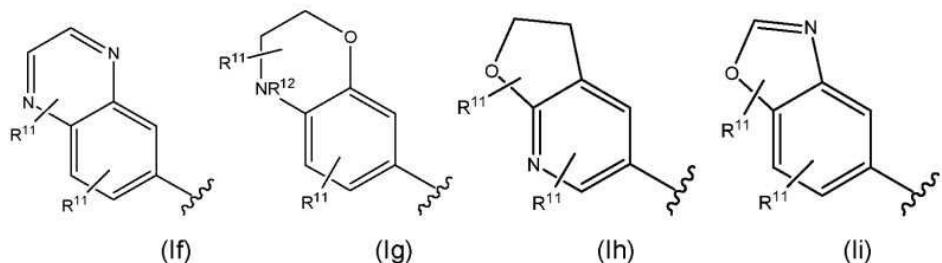
[0042] R^5 및 R^6 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0043] R^7 은 페닐, 모노사이클릭 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐은 NR^3R^4 , CONR^3R^4 , OR^8 , OCF_3 , OCH_2CN 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 모노사이클릭 5- 내지 7-원 헤�테로사이클릴 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, NR^3R^4 , CONR^3R^4 , OR^8 , OCF_3 , C_{1-2} 알콕시-CN 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

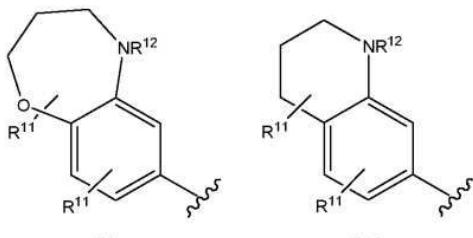
[0044] R^7 은 하기 (Ia) 내지 (Ik) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0045]



[0046]



[0047] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐, O (옥소), 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0048] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤�테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0049] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤�테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

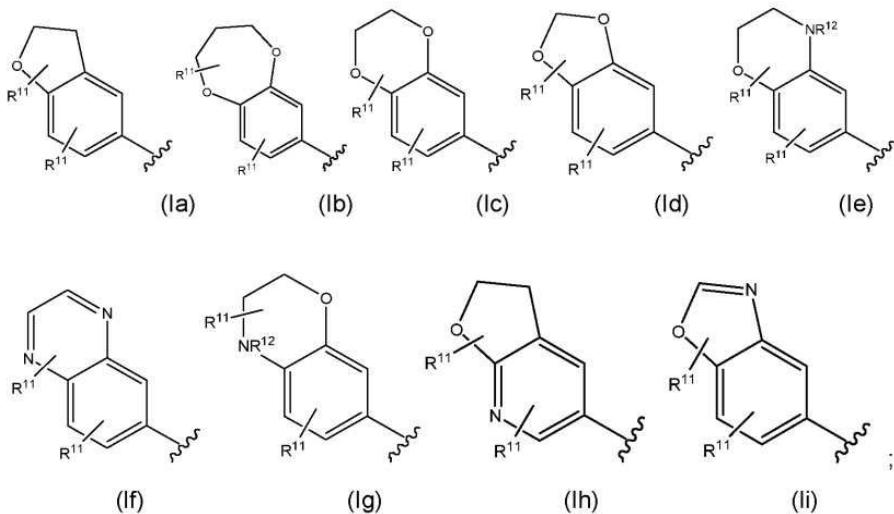
[0050] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0051] R^8 는 3- 내지 5-원 사이클로알킬 및 CH_2R^9 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0052] R⁹는 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴 및 모노사이클릭 C₃₋₇사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설퍼닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0053] R^{10} 은 폐닐 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 폐닐은 C_{1-4} 알킬, 0 (옥소), S(설피닐), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 5- 또는 6-원 헤�테로아릴 고리는 할로겐, C_{1-4} 알킬, 0 (옥소), S(설피닐), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0054] R^{10} 은 하기 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0055]

[0056] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{12} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0057] 본 발명의 제3 측면에 따르면, 상기 제1 측면 및 제2 측면에서 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 유도체, 수화물, 용매화물, 복합체, 이성질체, 호변 이성질체(tautomer), 등배전자(bioisostere), N -옥사이드, 에스테르, 프로드럭(prodrug), 동위원소(isotope) 또는 보호된 형태가 제공된다.

[0058] 본 발명의 제4 측면에 따르면, 장내세균(*Enterobacteriaceae*)의 감염 또는 장내세균에 의해 야기되는 질병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 상기 제1 측면 및 제2 측면에서 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 유도체, 수화물, 용매화물, 복합체, 이성질체, 호변 이성질체, 등배전자,

N–옥사이드, 에스테르, 프로드럭, 동위원소 또는 보호된 형태가 제공된다.

[0059] 본 발명의 다른 측면에서, 장내세균의 감염 또는 장내세균에 의해 야기되는 질병의 치료 방법에 사용하기 위한, 상기 제1 측면 및 제2 측면에서 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 유도체, 수화물, 용매화물, 복합체, 이성질체, 호변 이성질체, 등배전자, *N*–옥사이드, 에스테르, 프로드럭, 동위원소 또는 보호된 형태가 제공된다.

[0060] 본 발명의 다른 측면에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 함께, 상기 제1 측면 및 제2 측면에서 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 유도체, 수화물, 용매화물, 복합체, 이성질체, 호변 이성질체, 등배전자, *N*–옥사이드, 에스테르, 프로드럭, 동위원소 또는 보호된 형태가 제공된다.

[0061] 본 발명의 다른 측면에서, 장내세균의 감염 또는 장내세균에 의해 야기되는 질병의 치료에 사용되는 약물의 제조를 위한, 상기 제1 측면 및 제2 측면에서 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 유도체, 수화물, 용매화물, 복합체, 이성질체, 호변 이성질체, 등배전자, *N*–옥사이드, 에스테르, 프로드럭, 동위원소 또는 보호된 형태가 제공된다.

[0062] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 제1 측면 및 제2 측면에서 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 유도체, 수화물, 용매화물, 복합체, 이성질체, 호변 이성질체, 등배전자, *N*–옥사이드, 에스테르, 프로드럭, 동위원소 또는 보호된 형태의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 장내세균의 감염, 또는 장내세균에 의해 야기되는 질병을 치료하는 방법이 제공된다.

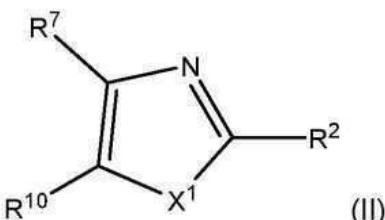
[0063] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 제1 측면 및 제2 측면에서 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 포함하는 장내세균의 살균 또는 정균 조성물이 제공된다.

[0064] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 제1 측면 및 제2 측면에서 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 제형이 제공된다.

[0065] 상기 제1 측면 및 제2 측면에서 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물은 장내세균에 대해 살균 및/또는 정균 활성을 가지며, 장내세균의 감염 또는 장내세균에 의해 야기된 질병의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0066] 본 발명의 다른 측면에서, 장내세균의 감염, 또는 장내세균에 의해 야기되는 질병의 치료에 사용하기 위한, 하기 화학식(II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0067] [화학식 II]



[0068]

[0069] 상기 화학식 II에서,

[0070] X¹은 NR¹ 또는 S로부터 선택되고;

[0071] R¹은 수소 또는 C₁₋₂알킬로부터 선택되고;

[0072] R²는 S (설피닐), O (옥소), NR³R⁴, 시아노, -CH₂NR⁵R⁶, 메틸 (-CH₃), 할로겐, 하이드록실, -CONR³R⁴, COOH 및 모노사이클릭 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴(heterocyclyl)로 이루어진 군에서 선택되어, 상기 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C₁₋₄알킬기로 임의로 치환되고;

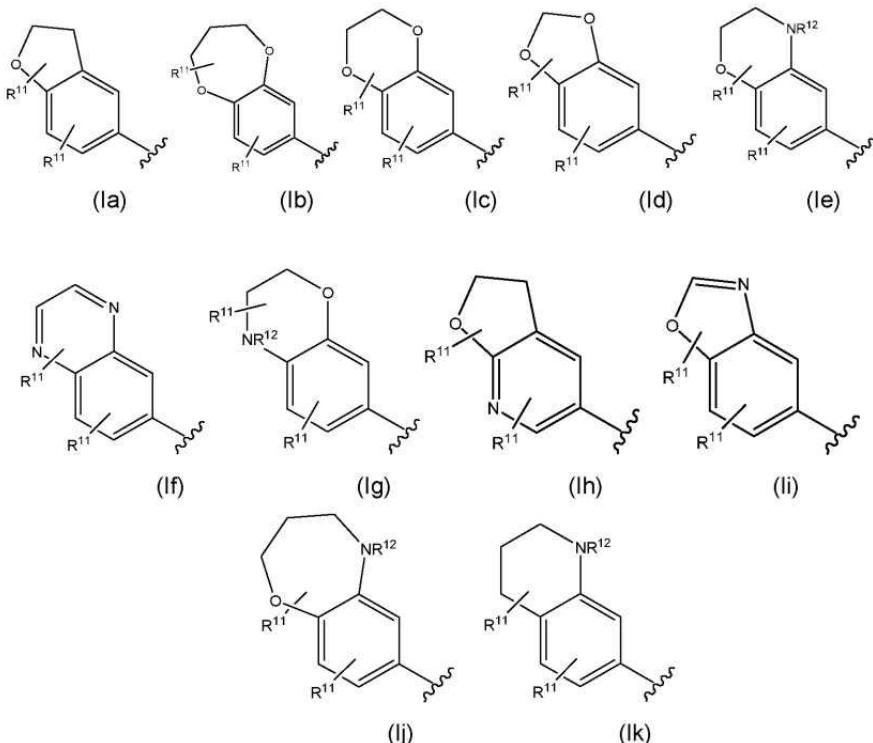
[0073] R³ 및 R⁴는 수소, C₁₋₃알킬, COR⁵, CONR⁵R⁶, CO₂R⁵, C₁₋₂알킬-NR⁵R⁶로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나;

[0074] R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 모노사이클릭 4- 내지 7-원 사이클릭 아민기를 형성하되, 이때 상기 아민기는 NR^5R^6 , C_{1-2} 알콕시 및 옥소로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0075] R^5 및 R^6 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0076] R^7 은 페닐, 모노사이클릭 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, NR^3R^4 , $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , C_{1-2} 알콕시-CN 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0077] R^7 은 하기 (Ia) 내지 (Ik) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템(fused bicyclic system)이고:



[0078]

[0079] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐, O (옥소), 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0080] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0081] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

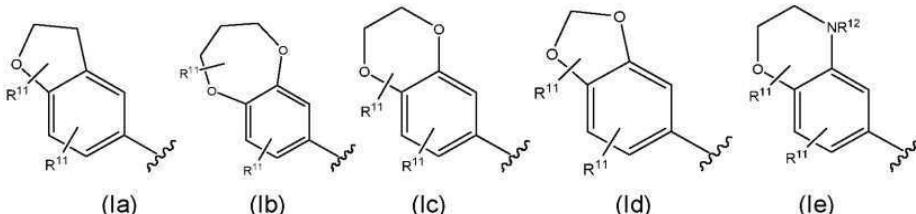
[0082] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O(옥소), S(설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0083] R^8 는 3-내지 5-원 사이클로알킬 및 CH_2R^9 로 이루어진 군에서 선택되고;

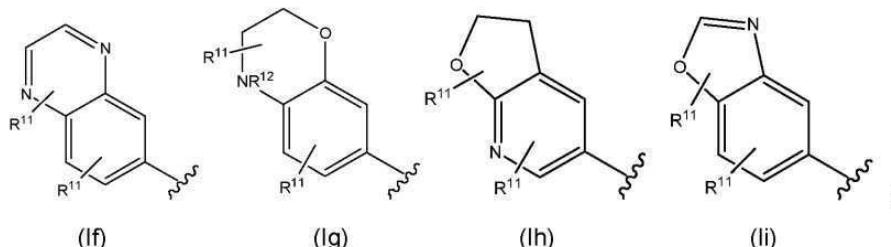
[0084] R^9 는 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴 및 모노사이클릭 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O(옥소), S(설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0085] R^{10} 은 페닐 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 페닐 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 할로겐, C_{1-4} 알킬, O(옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^{3-4}$, NR^{3-4} , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0086] R^{10} 은 하기 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0087]



[0088]

이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{12} 는 수소, 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0089]

본 발명의 다른 측면 및 양태는 여기에 첨부된 청구범위에서 정의되는 바와 같다.

정의

[0090]

본 명세서에서 사용되고, 달리 명시되지 않으면, 다음 용어들은 해당 기술 분야에서 누릴 수 있는 임의의 더 넓은(또는 더 좁은) 의미 이외에 다음과 같은 의미를 갖는 것이다:

[0091]

맥락에서 달리 요구되지 않으면, 본 명세서에서 단수의 사용은 복수를 포함하는 것으로 이해되어야 하고, 그 반대도 마찬가지이다. 개체와 관련하여 사용되는 용어 "a" 및 "an"은 개체 중 하나 이상을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 이와 같이, 용어 "a"(또는 "an"), "하나 이상(one or more)", 및 "적어도 하나(at least one)"는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0092]

본 명세서에서 사용되는 용어 "포함하다(comprise)" 또는 "포함하다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)"과 같은 이의 변형은 임의의 기술된 정수(예를 들어, 특징(feature), 요소(element), 특징(characteristic), 특성(property), 방법/처리 단계 또는 제한) 또는 정수들의 그룹(예를 들어, 특징들(features), 요소들(element), 특징들(characteristics), 특성들(properties), 방법/처리 단계들 또는 제한

들)을 포함하지만, 임의의 다른 정수 또는 정수들의 그룹을 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 명세서에서 사용되는 용어 "포함하는"은 포함적이거나 확장 가능하고, 추가적인, 기술되지 않은 정수들 또는 방법/처리 단계들을 배제하지 않는다.

[0095] 본 명세서에서 사용되는 용어 "~로 이루어진(consisting)"은 기술된 정수(예를 들어, 특징(feature), 요소, 특징(characteristic), 특성, 방법/처리 단계 또는 제한) 또는 정수들의 그룹(예를 들어, 특징들(features), 요소들, 특징들(characteristics), 특성들, 방법/처리 단계들 또는 제한들) 만의 존재를 나타내도록 사용된다.

[0096] 본 명세서에서 사용되는 용어 "질병(disease)"은 생리적 기능을 손상시키고, 특정 증상과 관련된 임의의 비정상적인 상태를 정의하는데 사용된다. 이 용어는 병인학의 본질(또는 질병의 병인학적 기초가 확립되었는지 여부)에 관계없이 생리 기능이 손상된 임의의 장애(disorder), 질병(illness), 이상(abnormality), 병리(pathology), 병(sickness), 상태(condition) 또는 증후군(syndrome)을 포함하도록 광범위하게 사용된다. 따라서, 외상(trauma), 부상(injury), 수술(surgery), 방사선 제거(radiological ablation), 중독(poisoning) 또는 영양 결핍(nutritional deficiencies)으로 인한 상태를 포함한다.

[0097] 본 명세서에서 사용되는 용어 "세균성 질병(bacterial disease)"은 피험자의 신체 및/또는 세포에 존재하거나/존재하고 복제하는 세균을 포함하는(예를 들어, 세균의 존재로 야기되고, 악화되고, 관련되거나 이를 특징으로 하는) 임의의 질병을 말한다. 따라서, 이 용어는 세균성 독소(bacterial toxin)(본 명세서에서 세균 중독(bacterial intoxication)이라고도 함)로 야기되거나 악화되는 질병을 포함한다.

[0098] 본 명세서에서 사용되는 용어 "세균성 감염(bacterial infection)"은 피험자가 세균으로 감염되는 상태를 정의하는데 사용된다. 감염은 증상이 있거나(symptomatic) 증상이 없을(asymptomatic) 수 있다. 전자의 경우에, 피험자는 확립된 진단 기준에 기초하여 감염된 것으로 확인될 수 있다. 후자의 경우에, 피험자는, 예를 들어 생화학적 시험, 혈청학적 시험, 미생물학적 배지 및/또는 현미경을 포함하는 다양한 시험에 기초하여 감염된 것으로 확인될 수 있다.

[0099] 따라서, 본 발명은 세균성 감염이 진단 또는 검출된 피험자의 치료에의 적용을 발견했다.

[0100] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료(treatment)" 또는 "치료하는(treating)"은 질병의 증상을 치료, 개선 또는 경감하거나 그 원인(들)(예를 들어, 원인이 되는 세균)을 제거(또는 영향의 경감)하는 개입(예를 들어, 피험자에 제제를 투입함)을 말한다. 이 경우에, 이 용어는 용어 "요법(therapy)"과 같은 의미로 사용된다. 따라서, 본 발명에 따른 감염의 치료는 본 발명의 화합물의 (직접적 또는 간접적) 정균 및/또는 살균 작용을 특징으로 할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 세균 세포의 성장을 억제하거나 죽이는 방법에의 적용을 발견했다.

[0101] 추가로, 용어 "치료(treatment)" 또는 "치료하는(treating)"은 질병의 발병 또는 진행을 예방하거나 자연시키거나 치료된 집단 내에서 발병율을 감소(또는 박멸)시키는 개입(예를 들어, 피험자에게 제제의 투여)을 의미한다. 이 경우에, 용어 치료는 용어 "예방(prophylaxis)"과 같은 의미로 사용된다.

[0102] 용어 "개체(subject)"(맥락이 허용하는 "개인(individual)", "동물(animal)", "환자(patient)" 또는 "포유류(mammal)"를 포함하는 것으로 이해되어야 하는)는 치료가 지시되는 임의의 개체, 특히 포유류 개체를 정의한다. 포유류 개체는 인간, 가축, 농장 동물, 동물원 동물, 스포츠 동물, 개, 고양이, 기니피그, 토끼, 레트, 마우스, 말, 소, 젖소와 같은 애완 동물; 유인원, 원숭이, 오랑우탄, 및 침팬지와 같은 영장류; 개와 늑대와 같은 개과 동물; 고양이, 사자, 및 호랑이와 같은 고양이과 동물; 말, 당나귀, 및 얼룩말과 같은 말과 동물; 젖소, 돼지, 및 양과 같은 식용 동물; 사슴 및 기린과 같은 유제류; 마우스, 레트, 햄스터 및 기니피그와 같은 설치류; 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 양태에서, 개체는 인간, 예를 들어 유아 또는 노인 인간이다.

[0103] 용어 "그람 음성균(Gram-negative bacterium)" 및 "그람 양성균(Gram-positive bacterium)"은 특정 세포벽 염색 특성에 기초하여 세균의 두 가지 별개의 부류를 정의하는 기술 용어이다.

[0104] 둘 이상의 화합물 및/또는 제제(본 명세서에서 성분이라고도 하는)로 적용되는 본 명세서에서 사용되는 용어 "배합제(combination)"는 둘 이상의 화합물/제제가 결합되는 물질로 정의된다. 이러한 맥락에서, 용어 "배합된(combined)" 및 "배합하는(combining)"은 그에 따라 해석되어야 한다.

[0105] 배합제에서 둘 이상의 화합물/제제의 결합은 물리적이거나 비물리적일 수 있다. 물리적으로 결합된 배합 화합물/제제의 예는 다음을 포함한다:

[0106] 혼합물(예를 들어, 동일한 단위 투여량 내에서)로 둘 이상의 화합물/제제를 포함하는 조성물(예를 들어, 통합된

제형);

- [0107] 둘 이상의 화합물/제제가 화학적으로/물리화학적으로 결합된(예를 들어, 가교 결합, 분자 복합체 또는 일반적인 운반체 부위에 결합함으로써) 물질을 포함하는 조성물;
- [0108] 둘 이상의 화합물/제제가 화학적으로/물리화학적으로 함께 패키징된(예를 들어, 액체 운반체, 입자들(예를 들어, 미세- 또는 나노입자들) 또는 애멸전 방울 상에 또는 이들 내에 배치되는) 물질을 포함하는 조성물;
- [0109] 둘 이상의 화합물/제제가 화학적으로/물리화학적으로 함께 패키징되거나 함께 존재하는(예를 들어, 단위 투여량의 어레이의 일부로서) 약제학적 키트, 약제학적 팩 또는 환자 팩;
- [0110] 비물리적으로 결합된 배합 화합물/제제의 예는 다음을 포함한다:
- [0111] 둘 이상의 화합물/제제의 물리적 결합을 형성하기 위해 적어도 하나의 화합물/제제의 즉석 결합을 위한 지침서와 함께 둘 이상의 화합물/제제 중 적어도 하나를 포함하는 물질(예를 들어, 비-통합된 제형);
- [0112] 둘 이상의 화합물/제제를 갖는 병용 요법제를 위한 지침서와 함께 둘 이상의 화합물/제제 중 적어도 하나를 포함하는 물질(예를 들어, 비-통합된 제형);
- [0113] 둘 이상의 화합물/제제 중 다른 것(들)이 투여된(또는 투여되는) 환자 집단에 투여하기 위한 지침서와 함께 둘 이상의 화합물/제제 중 적어도 하나를 포함하는 물질;
- [0114] 둘 이상의 화합물/제제 중 다른 것(들)을 배합하여 사용하도록 구체적으로 구성되는 형태로 또는 양으로 둘 이상의 화합물/제제 중 적어도 하나를 포함하는 물질.
- [0115] 본 명세서에서 사용되는 용어 "병용 요법제(combination therapy)"는 둘 이상의 화합물/제제(상기 정의된 바와 같은)의 병용 사용을 포함하는 요법제를 정의하려는 것이다. 따라서, "병용 요법제", "배합제(combinations)" 및 이들의 적용에서 "배합제에서(in combination)" 화합물/제제의 사용에 대한 언급은 동일한 전체 치료 요법의 일부로 투여되는 화합물/제제를 말하는 것일 수 있다. 이와 같이, 둘 이상의 화합물/제제 중 각각의 약량학(posology)은 다를 수 있다: 각각은 동일한 시점에 또는 다른 시점에 투여될 수 있다. 따라서, 배합제의 화합물/제제는 동일한 약제학적 제형에서(즉, 함께) 또는 다른 약제학적 제형에서(즉, 따로) 순차적으로(예를 들어 전후에) 또는 동시에 투여될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 동일한 제형에서 동시에 통합된 제형이지만, 다른 약제학적 제형에서 동시에 비통합된다. 병용 요법제에서 둘 이상의 화합물/제제 중 각각은 다른 투여 요법/기간에 따라 및/또는 다른 경로를 따라 투여될 수 있다.
- [0116] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적 키트(pharmaceutical kit)"는 투약 수단(예를 들어, 측정 장치) 및/또는 전달 수단(예를 들어, 흡입기 또는 주사기)과 함께 하나 이상의 단위 투여량의 약제학적 조성물의 어레이로 정의되고, 선택적으로 전체가 공통 외부 패키징 내에 함유된다. 둘 이상의 화합물/제제의 배합제를 포함하는 약제학적 키트에서, 각각의 화합물/제제는 통합되거나 비통합되는 제형일 수 있다. 단위 투여량(들)은 블리스터 팩 내에 함유될 수 있다. 약제학적 키트는 사용을 위한 지침서를 선택적으로 더 포함할 수 있다.
- [0117] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적 팩(pharmaceutical pack)"은 하나 이상의 단위 투여량의 약제학적 조성물의 어레이로 정의되고, 선택적으로 공통 외부 패키징 내에 함유된다. 둘 이상의 화합물/제제의 배합제를 포함하는 약제학적 팩에서, 각각의 화합물/제제는 통합되거나 비통합되는 제형일 수 있다. 단위 투여량(들)은 블리스터 팩 내에 함유될 수 있다. 약제학적 팩은 사용을 위한 지침서를 선택적으로 더 포함할 수 있다.
- [0118] 본 명세서에서 사용되는 용어 "환자 팩(patient pack)"은 치료의 전체 코스에서 약제학적 조성물을 함유하는, 환자에 처방되는 패키지를 정의한다. 환자 팩은 보통 하나 이상의 블리스터 팩(들)을 함유한다. 약사가 약제의 대량 공급으로부터 환자의 공급으로 분배할 때, 환자는 보통 환자 처방전에서 소실되는 환자 팩 내에 들어있는 패키지 삽입물에 항상 접근할 수 있다는 점에서, 환자 팩은 종래의 처방전보다 이점이 있다. 패키지 삽입물의 포함은 의사의 지침서에 따르는 환자의 순응도를 향상시키는 것으로 나타났다. 본 발명의 배합제는 개별적으로 투여될 때 개개의 화합물/제제의 치료 효과에 비해 치료학적으로 유효한 효과를 생성할 수 있다.
- [0119] 본 명세서에서 사용되는 화합물의 "유효량(effectuve amount)" 또는 "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)"은 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 합리적인 이점/위험 비율에 비례하여 피험자에게 투여될 수 있는 양으로 정의되지만, 바람직한 효과, 예를 들어 피험자의 상태의 영구적인 또는 일시적인 개선으로 나타나는 치료 또는 예방을 제공하기에 충분한 양으로 정의된다. 이 양은 개체의 연령 및 일반적인 상태, 투여 방식 및 다른 요소들에 따라 피험자마다 달라질 것이다. 따라서, 정확한 유효

량을 지정할 수는 없지만, 당업자는 일상적인 실험 및 배경적인 일반 지식을 사용하여 임의의 개인의 경우에서 적절한 "유효한" 양을 결정할 수 있을 것이다. 이러한 맥락에서의 치료 결과는 증상의 근절 또는 경감, 통증이나 불편의 감소, 생존율 연장, 개선된 유동성 및 기타 임상 증상 개선 마커들을 포함한다. 치료 결과는 완전한 치료일 필요는 없다.

[0120] 본 명세서에서 사용되는 "예방적 유효량(prophylactically effective amount)"은 바람직한 예방 결과를 달성하는데 필요한 시간 동안 및 투여량에서 유효한 양을 말한다. 일반적으로, 예방적 투여량이 질병의 초기 단계 또는 전 단계에서 피험자에 사용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적을 것이다.

[0121] 본 명세서에서 사용되는 용어 "보조제(adjunctive agent)"는 본 발명의 화합물과 조합될 때 (본 명세서에서 정의된 바와 같이) 효능 있는 배합제를 수득하는 임의의 화합물 또는 조성물을 정의하려는 것이다. 따라서, 보조제 또는 치료제는 효능에 기여할 수 있다(예를 들어, 시너지 또는 부가 효과를 생성하거나 본 발명의 화합물의 활성을 강화시킴으로써).

[0122] 용어 "효과적인(efficacious)"은 부가 효과, 상승 작용, 감소된 부작용, 감소된 독성 또는 개선된 성능 또는 활성과 같은 유리한 효과를 포함한다. 유리하게는, 효과적인 효과는 동일한 치료 효과를 생성 및/또는 유지하면서, 환자에게 투여되는 낮은 투여량의 각각 또는 개별 성분을 허용하여 독성을 감소시킬 수 있다. 본 명세서에서 시너지 효과는 개별적으로 제공될 때 성분의 배합의 치료 효과의 총합보다 배합제에 의해 생성되는 치료 효과가 큰 것을 말한다. 본 명세서에서의 부가 효과는 개별적으로 제공될 때 임의의 성분의 배합의 치료 효과보다 배합제에 의해 생성되는 치료 효과가 큰 것을 말한다.

[0123] 치료 또는 예방에서 본 발명의 화합물 및 조성물의 사용에 적용되는 용어 "보조적(adjunctive)"은 하나 이상의 다른 약물, 개입, 요법 또는 치료(수술 및/또는 방사선조사(irradiation)와 같은)와 함께 물질이 투여되는 사용으로 정의된다. 이러한 보조 요법은 본 발명의 물질의 동시, 개별 또는 순차 투여/적용 및 다른 치료(들)을 포함할 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명의 물질의 보조적 사용은 본 발명의 약제학적 조성물의 제형에 반영된다. 예를 들어, 보조적 사용은 특정 단위 투여량, 또는 본 발명의 화합물이 보조적으로 사용되는(또는 단일 단위 투여량 내에서 다른 약물(들)과 물리적으로 결합되는) 다른 약물(들)과 혼합되어 존재하는 제형에 반영될 수 있다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물의 보조적 사용은 본 발명의 약제학적 키트의 조성물에 반영될 수 있고, 본 발명의 화합물은 보조적으로 사용되는 다른 약물(들)과 함께 패키징된다(예를 들어, 단위 투여량의 어레이의 일부로서). 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물의 보조적 사용은 제형 및/또는 약량 학과 관련된 화합물과 함께 패키징되는 정보 및/또는 지침서 내용에 반영될 수 있다.

[0124] 본 발명의 화합물에 적용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 지나친 독성, 자극, 알러지 반응 없이 인간과 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이점/위험 비율에 비례하는 유리 염기의 임의의 비독성 유기 또는 무기산 부가 염으로 정의된다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예는 무기산(예를 들어, 염산, 브롬화 수소산, 황산 및 인산), 유기 카르복실산(예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 밀레산, 하이드록시밀레산, 디하이드록시밀레산, 벤조산, 페닐아세트산, 4-아미노벤조산, 4-하이드록시벤조산, 안트라닐산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산 및 만델산) 및 유기 셀론산(예를 들어, 메탄셀론산 및 p-톨루엔셀론산)을 갖는 염이다.

[0125] 본 발명의 화합물에 적용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 유도체(pharmaceutically acceptable derivative)"는 본 발명의 모 화합물(parent compound)의 화학적 유도체화에 의해 얻어지는(또는 얻어질 수 있는) 화합물로 정의된다. 따라서, 약제학적으로 허용되는 유도체는 독성, 자극 또는 알러지 반응 없이(즉, 합리적인 이점/위험 비율에 비례하여) 포유류의 조직과 접촉하여 사용 또는 투여하기에 적합하다. 바람직한 유도체는 본 발명의 모 화합물의 알킬화, 에스테르화 또는 아실화에 의해 얻어지는(또는 얻어질 수 있는) 것이다. 유도체는 그 자체로 활성적일 수 있거나, 생체 내에서(in vivo) 처리될 때까지 불활성적일 수 있다. 후자의 경우에, 본 발명의 유도체는 전구약물로 작용한다. 특히 바람직한 전구약물은 프리(free) 하이드록실들 중 하나 이상에서 에스테르화되고, 생체 내에서 가수분해에 의해 활성화되는 에스테르 유도체이다. 다른 바람직한 전구약물은 생체 내에서 공유 결합(들)의 분해 후 화학식(I)에 따른 활성 모 약물(active parent drug)을 분해하는 공유 결합된 화합물이다.

[0126] 가장 넓은 측면에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물의 모든 광학 이성질체, 라세미 형태 및 부분 입체 이성질체가 고려된다. 당업자는 본 발명의 화합물에 존재하는 비대칭 치환된 탄소 원자 때문에, 화합물이 광학 활성 및 라세미 형태로 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 키랄 중심(chiral centre) 또는 다른 형태의 이성질

체 중심이 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체를 포함하는 모든 형태의 이성질체 또는 이성질체들이 본 명세서에 포함되는 것으로 의도된다. 키랄 중심(또는 복수의 키랄 중심)을 함유하는 본 발명의 화합물은 라세미 혼합물, 거울상 이성질체적으로 농축된 혼합물로 사용될 수 있거나, 라세미 혼합물이 잘 알려진 기술을 사용하여 분리될 수 있으며, 개별적인 거울상 이성질체가 단독으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 특정 화합물에 대한 언급은 생성물을 부분 입체 이성질체의 혼합물로서, 개별 부분 입체 이성질체로서, 거울상 이성질체의 혼합물로서뿐만 아니라 개별 거울상 이성질체의 형태로서 포함한다.

[0127] 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 라세미 형태가 고려되며, 달리 명시하지 않는 한 (예를 들어, 대시-웨지(dash-wedge) 구조식의 사용에 의해), 본 명세서에 나타낸 화합물은 나타내는 화합물의 모든 가능한 광학 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 화합물의 입체 화학적 형태가 약제학적 효용성에 중요한 경우, 본 발명은 분리된 유토머(eutomer)의 사용이 고려된다.

[0128] 용어 "등배전자(bioisostere)"(또는 단순히 "등배전자체(isostere)")는 하나 이상의 원자(또는 원자들의 그룹)가 이들이 대체되는 원자에 유사한 입체적 및/또는 전자적 특징을 갖는 대체 원자(또는 원자들의 그룹)로 치환되는 약물 유사체를 정의하는데 사용되는 기술 용어이다. 수소 원자 또는 하이드록실기의 불소 원자로의 치환은 일반적으로 적용되는 등배전자적 대체이다. 실라-치환(C/Si-교환)은 등배전자체를 생성하기 위한 상대적으로 최근 기술이다. 이러한 접근법은 실리콘을 갖는 화합물에서 하나 이상의 특정 탄소 원자의 대체를 포함한다 (리뷰를 위해, Tacke and Zilch (1986) *Endeavour*, New Series 10: 191-197를 참조). 실라-치환된 등배전자체(실리콘 등배전자체)는 개선된 약동학적 특성을 보일 수 있고, 예를 들어 더 잘 용인될 수 있고, 더 긴 반감기를 갖거나 증가된 효능을 보인다(예를 들어, Englebienne (2005) *Med. Chem.*, 1(3): 215-226 참조). 마찬가지로, 원자의 그 등배전자체로의 대체, 예를 들어 수소의 중수소로의 대체는 개선된 약동학적 특성을 야기, 예를 들어 더 긴 반감기를 야기할 수 있다(예를 들어, Kushner et al (1999) *Can J Physiol Pharmacol.* 77(2):79-88 참조). 가장 넓은 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 전체 등배전자들(및 구체적으로, 전체 실리콘 등배전자들, 및 전체 중수소 등배전자들)이 고려된다.

[0129] 본 명세서에서 사용되는 용어 "승인된 약물(approved drug)"은 2016년 10월 1일 전에 미국 식품 의약국(US FDA) 또는 유럽 의약청(EMA)에 의해 승인된 약물을 말한다.

[0130] 본 명세서에서 사용되는 용어 "내성균(resistant strain)"은 하나 이상의 공지된 항균성 약물에 내성 또는 비-민감성을 보이는 세균 군주를 말한다. "비-민감성 군주(non-susceptible strain)"는, 이 군주에 대해 제공된 화합물 또는 화합물의 부류의 MIC(최소 억제 농도(minimum inhibitory concentration))가 대응하는 민감성 군주보다 더 많은 수로 이동되는 것이다. 예를 들어, β -락탐 항생제(β -lactam antibiotic)에 비-민감성인 군주, 하나 이상의 플루오로퀴놀론(fluoroquinolone)에 비-민감성인 군주 및/또는 하나 이상의 다른 항생제(즉, β -락탐 및 플루오로퀴놀론 이외의 항생제)에 비-민감성인 군주를 말할 수 있다. 특정 양태에서, 용어 "내성"은 이 군주에 대해 제공된 화합물 또는 화합물의 부류의 MIC가 대응하는 민감성 군주보다 현저히 더 많은 수로 이동되는 것을 말할 수 있다. 세균 군주는 치료 실패의 가능성성이 높은 약물의 농도에 의해 시험관 내에서 억제될 때 제공되는 항생제에 대해 내성이 있다고 할 수 있다.

[0131] 본 명세서에서 사용되는 용어 "다중 약물 내성(multidrug-resistant)"은 하나 이상의 항균제에 시험관 내에서 내성을 보이는, 매우-내성인 그람-음성균(예를 들어, 카바페넴 분해효소 생성 장내세균(carbapenemases-producing *Enterobacteriaceae*))과 같은 유기체를 말한다. 이러한 유기체는 현재 이용 가능한 모든 항균제에 대해 내성일 수 있거나, 더 오래되고 잠재적으로 더 독성이 높은 항균제에만 영향을 받을 수 있다.

[0132] 본 명세서에서 사용되는 용어 "과독증(hypervirulent)"은 일반적으로 병독성 플라스미드(virulence plasmid)의 획득의 결과로서 매우 악성의 유기체를 말한다. 이러한 유기체는 심각한 질병을 일으킬 수 있다. 완전성을 위해, "악성의(virulent)"는 극도로 심각하거나 유해한 영향 및 질병을 일으킬 수 있는 유기체를 말한다.

[0133] 용어 "미코박테리아병(mycobacterial disease)"은 미코박테리움(*Mycobacterium*)(즉, 미코박테리아(*mycobacteria*))의 세균이 병인학적 작용제로 작용하거나 미코박테리아가 연루, 검출 또는 관련되는 임의의 질병, 장애, 병리, 증상, 임상 상태 또는 증후군으로 정의된다. 미코박테리움 아비움 복합체(*Mycobacterium avium* complex, MAC)의 세균이 관련되는 것을 포함하는 임의의 미코박테리아 감염은 치료될 수 있다. 이러한 용어는 미코박테리움에 속하는 유전적으로 관련된 세균의 부류로 정의되고, 유전적으로 특징적인 미코박테리움 아비움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium avium intracellulare*, MAI)와 함께 미코박테리움 아비움 아종 아비움(*Mycobacterium avium* subspecies *avium*, MAA), 미코박테리움 아비움 아종 호미니스(*Mycobacterium avium* subspecies *hominis*, MAH), 및 미코박테리움 아비움 아종 파라결핵증(*Mycobacterium avium* subspecies

paratuberculosis, MAP)을 포함한다. 또한, 미코박테리아 감염은 폐결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 압세수스(*M. abscessus*), 나병균(*M. leprae*), 소결핵균(*M. bovis*), 미코박테리움 칸사시(*M. kansasii*), 비결핵 항산균(*M. chelonae*), 미코박테리움 아프리카눔(*M. africanum*), 미코박테리움 카네티(*M. canetti*) 및 미코박테리움 미크로티(*M. microti*)로부터 선택된 미코박테리움에 의해 야기될 수 있다. 따라서, 용어는 다양한 형태의 폐결핵(tuberculosis, TB), 나병(leprosy), 소아 임파선염(paediatric lymphadenitis) 및 미코박테리아성 피부 궤양(mycobacterial skin ulcer)을 포함한다. 따라서, 용어는 비결핵성미코박테리움(nontuberculous mycobacteria) 및 비결핵항산균(tuberculous mycobacteria)에 의한 감염과 관련되거나 이로부터 일어나는 미코박테리아성 증상을 커버한다.

[0134] 본 명세서에서 특정 화학적 화합물에 대한 언급 전체는 화합물 그 자체, 및 적절한, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 유도체, 수화물, 용매화물, 착물, 이성질체, 호변 이성질체, 등배전자, N-옥사이드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 또는 보호된 형태를 커버하는 것으로 이해되어야 한다.

[0135] 용어 "C₁₋₄-알킬"은 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 직쇄상 또는 분기상 알킬기를 의미한다. C₁₋₄-알킬 범위의 부분에 대해, C₁₋₃-알킬, C₁₋₂-알킬, C₂₋₄-알킬, C₂₋₃-알킬 및 C₃₋₄-알킬과 같은 이들의 전체 하위 그룹이 고려된다. 상기 C₁₋₄-알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함한다.

[0136] 용어 "C₁₋₃-알킬렌"은 1 내지 3개의 탄소원자를 갖는 직쇄상 또는 분기상 2가 포화 탄화수소 쇄를 의미한다. C₁₋₃-알킬렌 쇄는 쇄 내에서 하나의 탄소를 통해 또는 쇄 내에서 임의의 2개의 탄소를 통해 라디칼기에 및 분자의 나머지에 부착될 수 있다. C₁₋₃-알킬렌 라디칼의 예는 메틸렌 [-CH₂-], 1,2-에틸렌 [-CH₂-CH₂-], 1,1-에틸렌 [-CH(CH₃)-], 1,2-프로필렌 [-CH₂-CH(CH₃)-] 및 1,3-프로필렌 [-CH₂-CH₂-CH₂-]을 포함한다. "C₁₋₃-알킬렌" 라디칼을 언급할 때, C₁₋₂-알킬렌, C₁₋₃-알킬렌 또는 C₂₋₃-알킬렌과 같은 이들의 전체 하위 그룹이 고려될 수 있다.

[0137] 용어 "C₁₋₄-알콕시"는 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되는 직쇄상 또는 분기상 C₁₋₄-알킬기를 말한다. C₁₋₄-알콕시의 범위의 부분에 대해, C₁₋₃-알콕시, C₁₋₂-알콕시, C₂₋₄-알콕시, C₂₋₃-알콕시 및 C₃₋₄-알콕시와 같은 이들의 전체 하위 그룹이 고려된다. 상기 C₁₋₄-알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, 이소프로포록시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다.

[0138] 용어 "C₁₋₄-알킬-X"(X는 치환기임)는 단일 X 치환기가 C₁₋₄-알킬의 임의의 탄소 원자에 연결되는 것을 의미한다. 상기 C₁₋₄-알킬-X는 C₁₋₄-알킬의 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 치환기 X는 C₁₋₄-알콕시 및 C₃₋₇-사이클로알킬과 같은 임의의 치환기일 수 있다. "C₁₋₄-알킬-X" 기의 예는 -CH₂CH₂OCH₃, 및 -C(H)(OCH₃)CH₃을 포함한다.

[0139] 용어 "-SC₁₋₄알킬"은, C₁₋₄-알킬이 S(황) 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되는 것을 의미한다. "-SC₁₋₄알킬" 기의 예는 -SCH₂CH₃을 포함한다.

[0140] "할로겐(Halogen)"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소 및 염소, 가장 바람직하게는 불소를 말한다.

[0141] "하이드록시(Hydroxy)" 및 "하이드록실(Hydroxyl)"은 -OH 라디칼을 말한다.

[0142] "시아노(cyano)"는 -CN 라디칼을 말한다.

[0143] "옥소(oxo)"는 카르보닐기 =O를 말한다. 옥소가 폐닐기와 같은 방향족 기 상에 치환될 때, 옥소는 방향족 기의 컨쥬케이트된 시스템의 일부를 형성할 것이 이해될 것이다.

[0144] "설피닐"은 설피닐 기 =S를 말한다. 설피닐이 폐닐기와 같은 방향족 기 상에 치환될 때, 설피닐은 방향족 기의 컨쥬케이트된 시스템의 일부를 형성할 것이 이해될 것이다.

[0145] "Boc"는 tert-부틸옥시카르보닐 보호기를 말한다.

[0146] "아미노산"은 주로 탄소, 수소, 산소 및 질소원자로 구성되며, 각각의 아미노산에 특이적인 측쇄 이외에 아민

(-NH₂) 및 카르복실 (-COOH) 작용기 모두를 포함하는 유기 화합물을 말한다.

[0147] "4급 암모늄 양이온(tertiary ammonium cation)"은 NR₄⁺ 구조를 갖는 양으로 하전된 이온을 말하고, 여기서 R은 수소가 아닌 알킬기 또는 아릴기이다.

[0148] "선택적인(optional)" 또는 "선택적으로(optional)"는 차후 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있지만 반드시 필요하지는 않으며, 그 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다.

[0149] 용어 "C₃₋₇-사이클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소원자를 갖는 모노사이클릭 포화 또는 부분적 불포화 탄화수소 고리 시스템을 말한다. 상기 C₃₋₇-사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 및 사이클로헵테닐을 포함한다. "C₃₋₇-사이클로알킬"의 범위의 부분에 대해, C₃₋₇-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₅-사이클로알킬, C₃₋₄-사이클로알킬, C₄₋₇-사이클로알킬, C₄₋₆-사이클로알킬, C₄₋₅-사이클로알킬, C₅₋₇-사이클로알킬, C₅₋₆-사이클로알킬, 및 C₆₋₇-사이클로알킬과 같은 이들의 전체 하위 그룹이 고려된다.

[0150] 용어 "헤테로사이클릴(heterocyclic)", "C₄₋₇-헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭 고리(heterocyclic ring)"는 비방향족, 완전히 포화되거나 부분적으로 불포화된, 바람직하게는 완전히 포화된, 4 내지 7개의 고리 원자, 특히 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 모노사이클릭 고리 시스템을 의미하며, 고리 원자 중 하나 이상은 탄소를 제외한 질소, 황 또는 산소이다. 상기 고리 시스템은 헤테로원자 또는 고리 시스템의 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 헤테로사이클릭기의 예는 피페리디닐, 모르폴리닐, 호모모르폴리닐, 아제파닐, 피페라지닐, 옥소-피페라지닐, 디아제피닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로파라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 디하이드로피롤릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0151] 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)" 및 "헤테로방향족 고리(heteroaromatic ring)"는 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 모노사이클릭 헤테로방향족 고리를 의미하고, 고리 원자 중 하나 이상은 탄소를 제외한 질소, 황 또는 산소이다. 일반적으로, 헤테로아릴 고리는 4개의 헤테로원자, 더욱 일반적으로 3개까지의 헤테로원자, 더욱 일반적으로 2개까지의 헤테로원자, 예를 들어 단일 헤테로원자를 함유할 것이다. 상기 헤테로방향족 고리는 고리 시스템의 헤테로원자 또는 탄소원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 옥사트리아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐 및 티아디아졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 양태에서, 헤테로아릴 고리는 적어도 하나의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리에서 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성일 수 있고, 또는 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 필수적으로 비염기성일 수 있다. 일반적으로, 고리의 임의의 아미노기 치환기를 포함하는 헤테로아릴기에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 5개 미만일 것이다.

[0152] 용어 "불포화된(unsaturated)" 및 "부분적으로 포화된(partially saturated)"은 고리 구조(들)가 1가 이상의 결합을 공유하는 원자를 함유하고, 즉 고리는 적어도 하나의 다중 결합, 예를 들어 C=C, C≡C 또는 N=C 결합을 함유하는 고리를 말한다. 용어 "완전히 포화된(fully saturated)"은 고리 원자들 사이에 다중 결합이 존재하지 않는 고리를 말한다. 포화된 카르보사이클릭기는 이하에 정의되는 바와 같이 사이클로알킬기를 포함한다. 부분적으로 포화된 카르보사이클릭기는 이하에 정의되는 바와 같이 사이클로알켄기를 포함한다.

[0153] 모노사이클릭 비방향족 헤테로사이클릭기의 예는 5-, 6-, 및 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클릭기를 포함한다. 모노사이클릭 비방향족 헤테로사이클릭기는 헤테로사이클릭기의 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 특정 예는 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피란(2H-피란 또는 4H-피란), 디하이드로티오펜, 디하이드로피란, 디하이드로푸란, 디하이드로티아졸, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 디옥산, 테트라하이드로피란 (예를 들어, 4-테트라하이드로피란), 이미다졸린, 이미다졸리디논, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예를 들어 N-메틸 피페라진을 포함한다. 다른 예는 티오모르폴린 및 이의 S-옥사이드 및 S,S-디옥사이드(특히 티오모르폴린)을 포함한다. 또 다른 예는 아제티딘, 피페리돈, 피페라존, 및 N-알킬 피페리딘, 예를 들어 N-메틸 피페리딘을 포함한다.

[0154] 용어 "사이클릭 아미노기(cyclic amino group)"는 비방향족, 완전히 포화되거나 부분적으로 불포화된, 바람직하

계는 4 내지 7개의 고리 원자, 특히 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 완전히 포화된, 모노사이클릭 고리 시스템을 말하고, 고리 원자 중 하나는 질소원자이고, 기는 이러한 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 이러한 사이클릭 아미노기에서, 남아 있는 고리 원자 중 하나 이상은 탄소를 제외한 질소, 황 또는 산소일 수 있다. 이러한 사이클릭 아미노기의 예는 피페리딘 (1-피페리디닐), 피롤리딘 (1-피롤리디닐), 피롤리돈, 모르폴린 또는 피페라진을 포함한다.

[0155] 본 명세서에 사용되는 용어 "융합된 바이사이클릭"은 2개의 고리가 2개의 인접하는 탄소원자를 공유하는 바이사이클릭 화합물을 말한다.

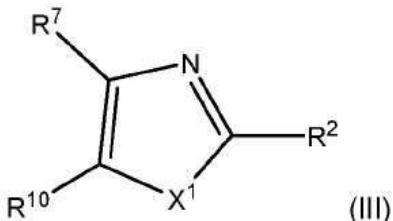
[0156] 화학 기(들)은 먼저 나열된 원자 또는 기에 의해 분자의 나머지에 부착된다는 것이 이해될 것이다. 일부 경우에, 특징 "-"는 또한 서로에 대해, 또는 분자의 나머지에 화학 기들의 부착을 나타낸다.

[0157] 용어 "하나 이상의 치환기"는 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기, 더욱 바람직하게는 하나의 치환기를 말한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0158] 본 발명의 제1 측면에 따른 화학식(II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르의 제1 바람직한 양태에 따르면, 하기 화학식(III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다.

[0159] [화학식 III]



[0160]

[0161] 상기 화학식 III에서,

[0162] X¹은 NH 또는 S로부터 선택되고;

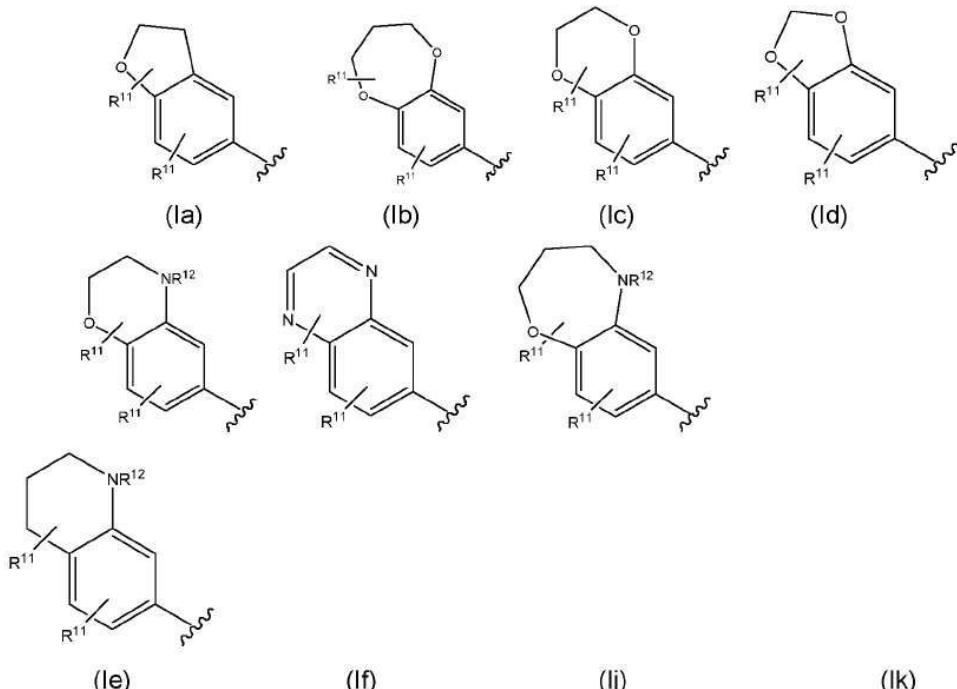
[0163] R²는 NHR³, Cl, 하이드록실, -CH₂NR⁵R⁶, COOH 및 -CONR³R⁴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0164] R³ 및 R⁴는 수소, 및 C₁₋₃알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0165] R⁵ 및 R⁶은 수소, 및 C₁₋₂알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0166] R⁷은 페닐, 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헤테로사이클릴 및 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐, 6-원 헤�테로사이클릴 및 6-원 헤�테로아릴기는 Cl, F, NH₂, NHMe, C₁₋₂알킬, C₁₋₂알콕시, CONR³R⁴, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0167] R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0168]

[0169] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐, O (옥소), 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 혜테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0170]

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 혜테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 혜테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0171]

R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 혜테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 혜테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0172]

R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

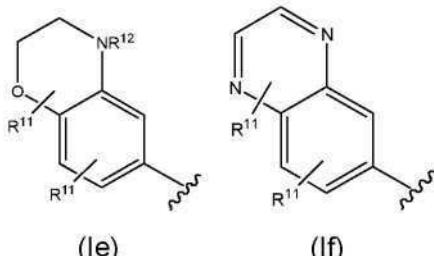
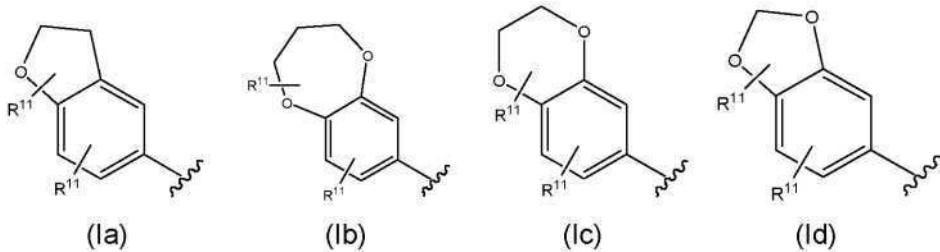
[0173]

R^9 는 Cl, F, 메틸, NH_2 , $NHMe$, 및 OH로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 페닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0174]

R^{10} 은 페닐, 모노사이클릭 6-원 질소 함유 혜테로아릴, 및 모노사이클릭 6-원 질소 함유 혜테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐, 6-원 혜테로아릴 및 6-원 혜테로사이클릴기는 할로겐, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 혜테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0175] R^{10} 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0176]

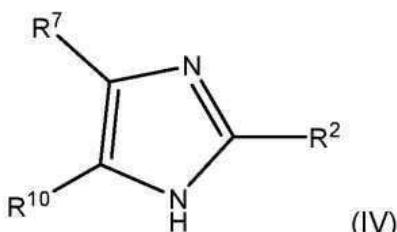
[0177] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐, 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{12} 는 수소, 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0178] 본 발명의 모든 측면에서, 기 R^{11} 은 이와 관련된 고리 상의 하나 이상의 위치에 위치할 수 있는 치환기인 것은 당업자에게 이해될 것이다. 따라서, R^{11} 기와 관련된 각각의 고리는 고리 상의 상이한 위치에서 치환된 하나 이상의 R^{11} 기를 가질 수 있다. 예를 들어, 고리 상에 치환된 단일 R^{11} 기가 있거나, 고리 상에 치환된 2개의 R^{11} 기가 있을 수 있다.

[0179] 본 발명의 제1 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화학식(IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0180]

[화학식 IV]



[0181]

[0182] 상기 화학식 IV에서,

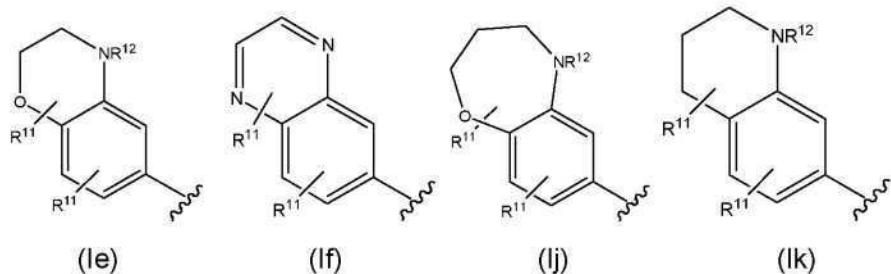
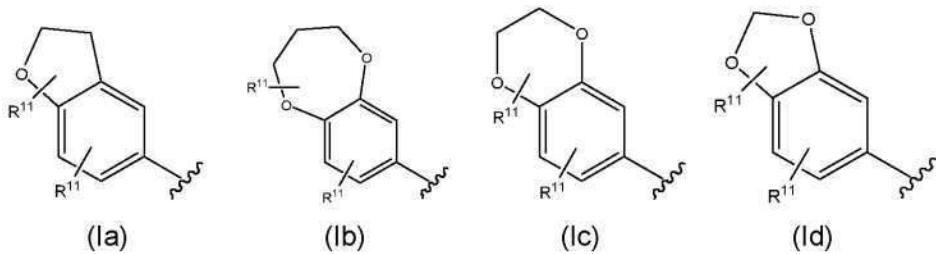
[0183] R^2 는 NHR^3 또는 $-CH_2NR^5R^6$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0184] R^3 및 R^4 는 수소, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0185] R^5 및 R^6 은 수소, 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0186] R^7 은 페닐, 피리딜, 및 피리미딘으로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH₂, Me, NHMe, 메톡시, 에톡시, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0187] R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 바이사이클릭 시스템이고:



[0188]

[0189] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, F, O (옥소), 메틸, 및 에틸로부터 독립적으로 선택되고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0190]

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0191]

R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0192]

R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0193]

R^9 는 F, 메틸, NH_2 , 및 OH로 임의로 치환되는 페닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0194]

R^{10} 은 페닐, 피리딜, 및 피리디논으로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 할로겐, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0195]

바람직하게는, 본 발명의 제1 측면의 앞선 양태 중 어느 하나에서 R^2 는 NH_2 이다.

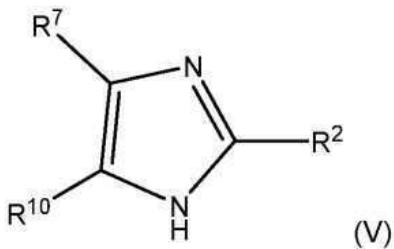
[0196]

본 발명의 제1 측면의 다른 바람직한 양태에 따르면, 하기 화학식(V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용

가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0197]

[화학식 V]



[0198]

[0199]

상기 화학식 V에서,

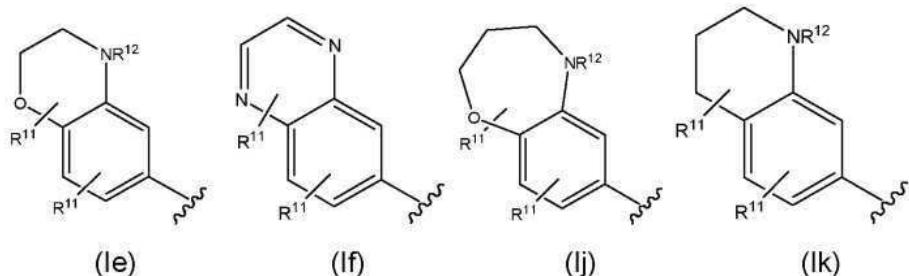
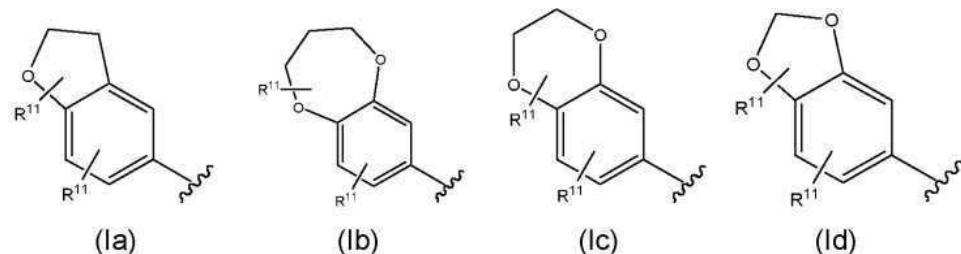
[0200]

 R^2 는 NH_2 이고;

[0201]

R^7 은 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , Me, $NHMe$, 메톡시, $CONH_2$, OCH_2 플루오로페닐 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0202]

 R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:

[0203]

[0204]

이 때, 각각의 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헥테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0205]

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), $NR^{3}R^{4}$, OR^{3} 및 SR^{3} 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0206]

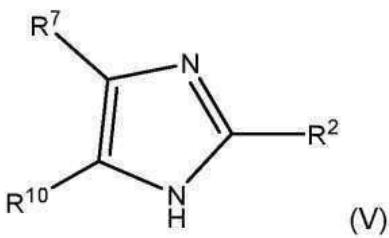
R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), $NR^{3}R^{4}$, OR^{3} 및 SR^{3} 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0207] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O(옥소), S(설피닐), $NR^{3,4}$, OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0208] R^{10} 은 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 할로겐, C_{1-4} 알킬, O(옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^{3,4}$, $NR^{3,4}$, OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헥테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0209] 본 발명의 제1 측면의 다른 바람직한 양태에 따르면, 하기 화학식(V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0210] [화학식 V]

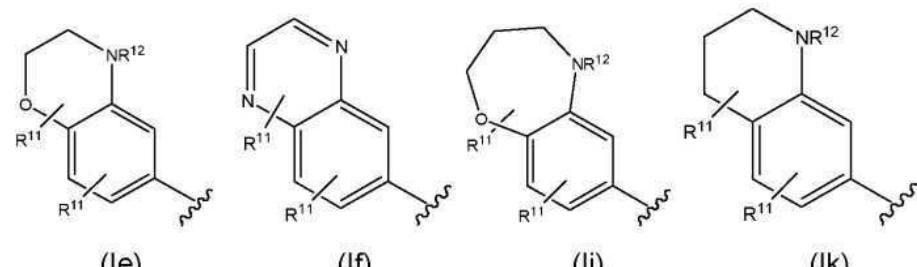
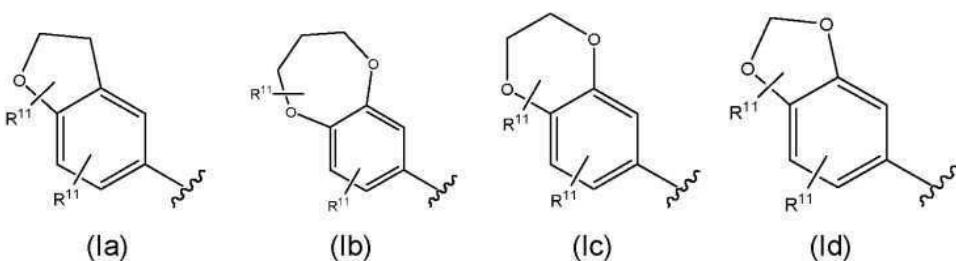


[0211]

[0212] 상기 화학식 V에서,

[0213] R^2 는 NH_2 이고;

[0214] R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0215]

[0216] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헥테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0217] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐

또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

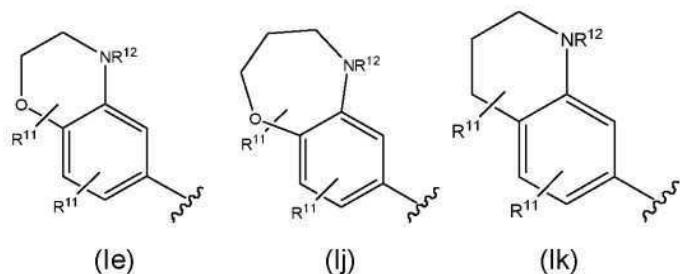
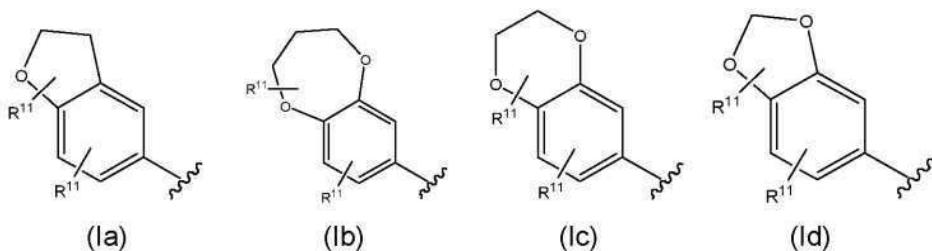
[0218] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0219] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0220] R^{10} 은 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 할로겐, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^{3-4}$, NR^{3-4} , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, $COCl_{1-4}$ 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0221] 바람직하게는, R^{10} 은 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 사이클로알킬, OC_3 사이클로알킬, OCF_3 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , $NHMe$, 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0222] 바람직하게는, R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0223]

[0224] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, $COCl_{1-4}$ 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0225] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에

서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

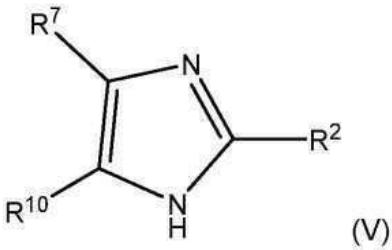
[0226] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0(옥소), S(설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0227] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0(옥소), S(설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0228] 바람직하게는, R^{10} 은 피리딜기이고, 상기 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 사이클로알킬, OC_3 사이클로알킬, OCF_3 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, 상기 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , $NHMe$, 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0229] 본 발명의 제1 측면의 다른 바람직한 양태에 따르면, 하기 화학식(V)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

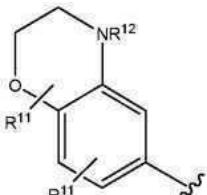
[0230] [화학식 V]



[0231]

[0232] 상기 화학식 V에서,

[0233] R^2 는 NH_2 이고;



[0234] R^7 은 (Ie)이고, 이 때 각각의 R^{11} 은 수소이고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , 및 C_{1-4} 알킬- $NR^{14-15}R'$ 로부터 선택되고;

[0235] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤�테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0(옥소), S(설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

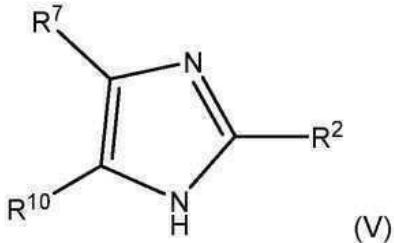
[0236] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤�테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0(옥소), S(설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0237] R^{10} 은 피리딜기이고, 상기 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , 및 메틸로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로

임의로 치환된다.

[0238] 본 발명의 제1 측면의 다른 바람직한 양태에 따르면, 하기 화학식(V)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[화학식 V]



[0240]

[0241] 상기 화학식 V에서,

[0242] R²는 NH₂이고;



[0243] R⁷은 (Ie)이고, 이 때 각각의 R¹¹은 수소이고, R¹²는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, 및 C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵로부터 선택되고;

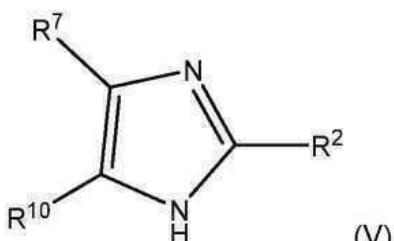
[0244] R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 폐닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO₂R¹³으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0245] R¹³은 C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 폐닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0246] R¹⁰은 피리딜기이고, 상기 피리딜기는 메틸로 임의로 치환된다.

[0247] 본 발명의 제1 측면의 다른 바람직한 양태에 따르면, 하기 화학식(V)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[화학식 V]



[0249]

[0250] 상기 화학식 V에서,

[0251] R^2 는 NH_2 이고;



[0252] R^7 은 (Ie)이고, 이 때 각각의 R^{11} 은 수소이고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , 및 C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되고;

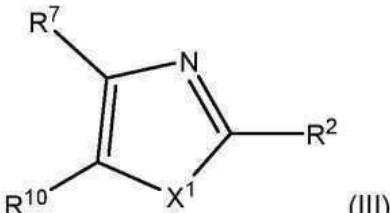
[0253] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0254] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되어, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0255] R^{10} 은 메틸로 치환된 피리딜기이고, 바람직하게는 R^{10} 은 이다.

[0256] 본 발명의 제2 측면에 따른 화학식(II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르의 제1 바람직한 측면에 따르면, 하기 화학식(III)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[화학식 III]



[0258]

[0259] 상기 화학식 III에서,

[0260] X^1 은 NH 또는 S로부터 선택되고;

[0261] R^2 는 NHR^3 , Cl, 하이드록실, $-CH_2NR^5R^6$, $COOH$ 및 $-CONR^3R^4$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

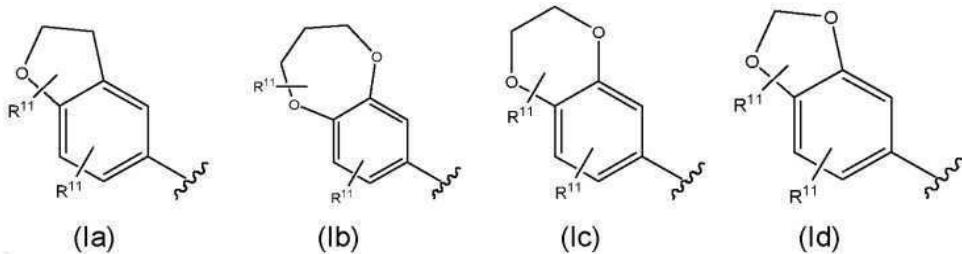
[0262] R^3 및 R^4 는 수소, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0263] R^5 및 R^6 은 수소, 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

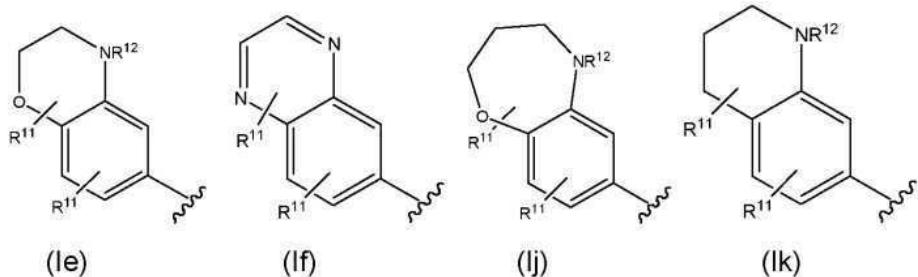
[0264] R^7 은 폐닐, 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헤테로사이클릴 및 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되어, 상기 폐닐기는 NH_2 , $NHMe$, $CONR^3R^4$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN , 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 6-원 헤테로사이클릴 및 6-원 헤테로아릴기는 Cl, F, NH_2 ,

NHMe, C₁₋₂알킬, C₁₋₂알콕시, CONR³R⁴, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0265] R⁷은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0266]



[0267]

[0268] 이 때, 각각의 R¹¹은 수소, 할로겐, O (옥소), 및 C₁₋₄알킬로부터 독립적으로 선택되고; R¹²는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헥테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사이클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶⁺)으로부터 선택되고;

[0269] R¹³은 C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0270] R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-하이드록실, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴, 및 SO₂R¹³으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

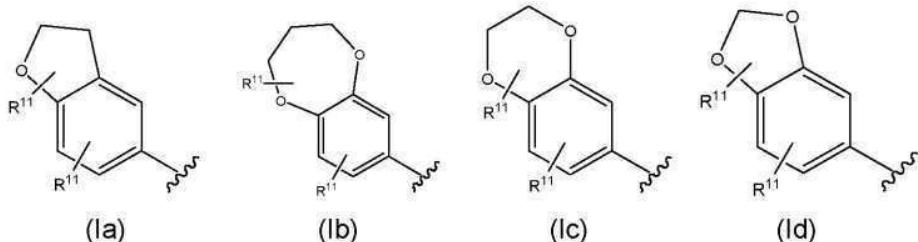
[0271] R¹⁶기는 C₁₋₄알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0272] R⁹는 Cl, F, 메틸, NH₂, NHMe, 및 OH로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 페닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0273] R¹⁰은 페닐, 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헥테로아릴, 및 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헥테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐은 C₁₋₄알킬, O (옥소), S(설피닐), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, 하이드록실, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헥테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사이클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶⁺)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 6-원 헥테로아릴 및 6-원 헥테로사이클릴기는 할로겐, C₁₋₄알킬, O (옥

소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0274] \mathbb{R}^{10} 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:

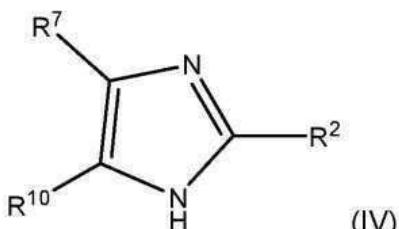


[0275]

이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐, 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{12} 는 수소, 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0277] 본 발명의 제2 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0278]



[0279]

상기 화학식 IV에서

E02813

R은 NH₂ 또는 CH₂NH₂로 하여 이전 고에서 언급하였듯이,

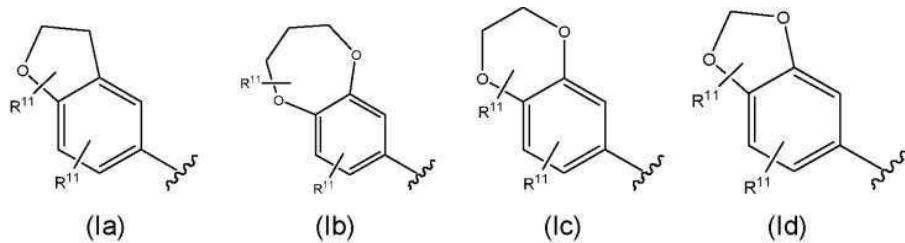
[0282] R 및 R' 은 주소, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0283] R^3 및 R^6 은 수소, 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

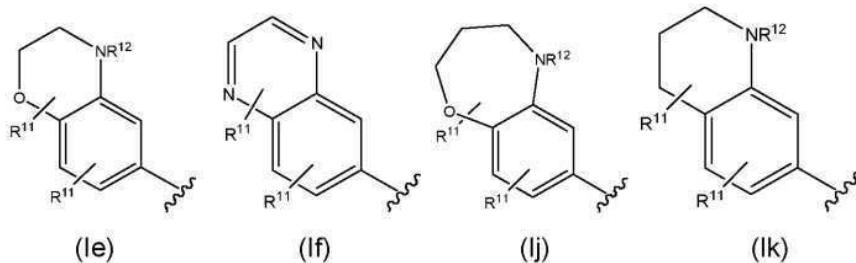
[0284] R^7 은 페닐, 피리딜, 및 피리미딘으로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐기는 NH_2 , $NHMe$, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN , 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 피리딜기는 Cl , F , NH_2 , Me , $NHMe$, 메톡시, 에톡시, $CONH_2$, $CONHMe$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN 으로 이루어진 군에서 선택되

는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0285] R⁷은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0286]



o) 때, 각각의 R¹¹은 수소, F, O (옥소), 메틸, 및 에틸로부터 독립적으로 선택되고; R¹²는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헥테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사이클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶⁺)으로부터 선택되고;

[0288]

R¹³은 C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0289]

R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-하이드록실, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴, 및 SO₂R¹³으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0290]

R¹⁶기는 C₁₋₄알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0291]

R⁹는 F, 메틸, NH₂, 및 OH로 임의로 치환되는 페닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0292]

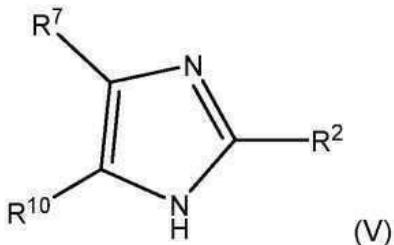
R¹⁰은 페닐, 피리딜, 및 피리디논으로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐은 C₁₋₄알킬, O (옥소), S(설피닐), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, 하이드록실, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헥테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사이클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶⁺)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 피리딜은 할로겐, C₁₋₄알킬, O (옥소), S(설피닐), C₁₋₄알콕시, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, 하이드록실, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헥테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사이클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶⁺)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로

치환된다.

[0293] 바람직하게는, 본 발명의 제2 측면의 앞선 양태 중 어느 하나에서 R^2 는 NH_2 이다.

[0294] 본 발명의 제2 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화학식(V)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0295] [화학식 V]



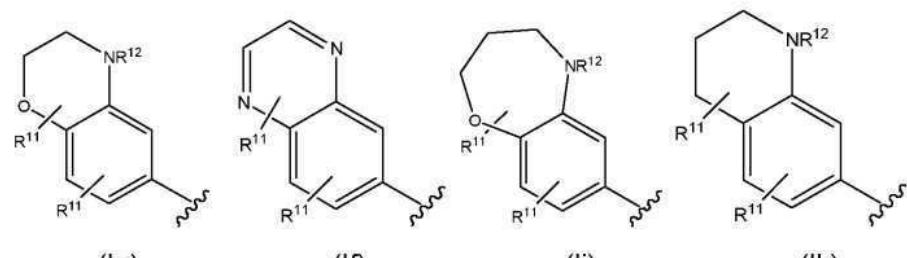
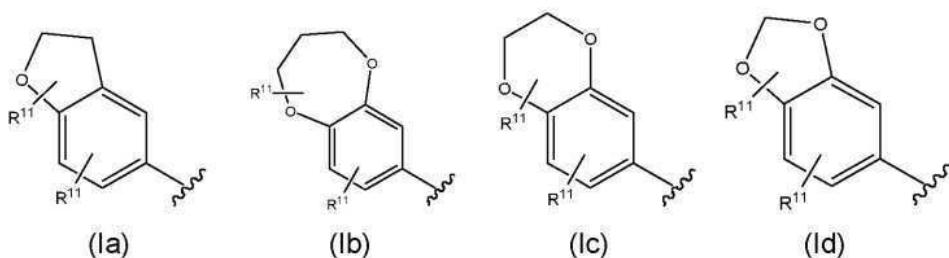
[0296]

[0297] 상기 화학식 V에서,

[0298] R^2 는 NH_2 이고;

[0299] R^7 은 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐기는 NH_2 , $NHMe$, $CONH_2$, OCH_2 플루오로페닐 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 상기 피리딜기는 Cl , F , NH_2 , Me , $NHMe$, 메톡시, $CONH_2$, OCH_2 플루오로페닐 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0300] R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0301]

[0302] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헥테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0303] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐

또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

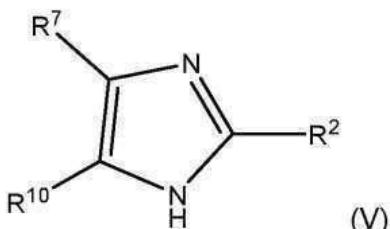
[0304] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-2} 알킬, 0(옥소), S(설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0305] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택될 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0306] R^{10} 은 폐닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 폐닐은 C_{1-4} 알킬, 0 (옥소), S(설피닐), $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- NR^4R^{15} , C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- NR^4R^{15} , 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 피리딜은 할로겐, C_{1-4} 알킬, 0 (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- NR^4R^{15} , C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- NR_4^{16+} , 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0307] 본 발명의 제2 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화학식(V)을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0308] [화학식 V]

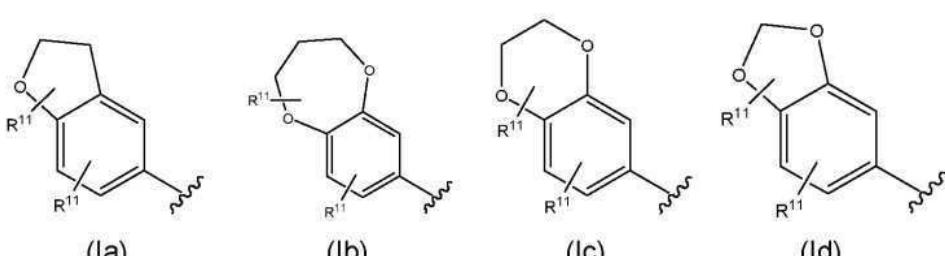


[0309]

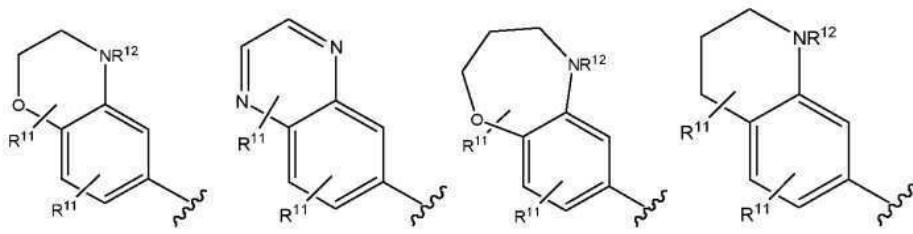
[0310] 삼기 화학식 V에서 .

[0311]

[0312] β^7 을 학기로 이론어지 군에서 선택된 융합된 바이사이클린 시스템이고:



[0313]



[0314]

이 때, 각각의 R¹¹은 수소이고; R¹²는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헥테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사이클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶⁺)으로부터 선택되고;

[0315]

R¹³은 C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O(옥소), S(설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0316]

R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-하이드록실, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴, 및 SO₂R¹³으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C₁₋₂알킬, O(옥소), S(설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0317]

R¹⁶기는 C₁₋₄알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C₁₋₂알킬, O(옥소), S(설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0318]

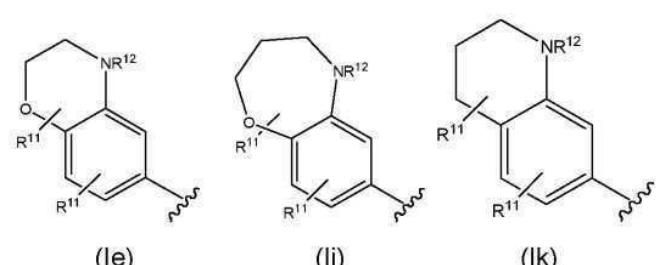
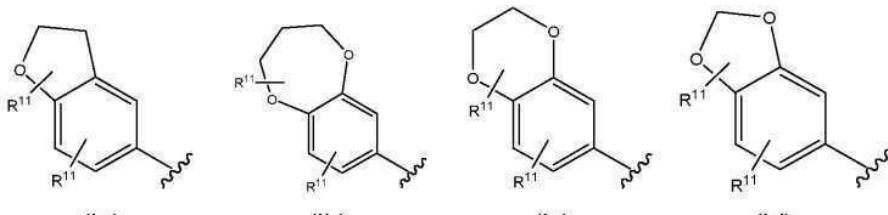
R¹⁰은 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐은 C₁₋₄알킬, O(옥소), S(설피닐), CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, 하이드록실, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헥테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사이클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶⁺)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 피리딜은 할로겐, C₁₋₄알킬, O(옥소), S(설피닐), C₁₋₄알콕시, CONR³R⁴, NR³R⁴, OR⁸, 하이드록실, OCF₃, -CF₃, R⁸, C₃₋₇사이클로알킬, C₄₋₇헥테로사이클릴, COR¹³, SO₂R¹³, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄알킬-C₃₋₇사이클로알킬, COC₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR₄¹⁶⁺)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0319]

바람직하게는, R¹⁰은 페닐 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐은 NH₂, NHMe, C₁₋₂알킬, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃사이클로알킬, OC₃사이클로알킬, OCF₃ 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 피리딜은 Cl, F, NH₂, NHMe, C₁₋₂알킬, C₁₋₂알콕시, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃사이클로알킬, OC₃사이클로알킬, OCF₃ 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는, 상기 페닐은 NH₂, Me, 및 C₁₋₂알킬에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 피리딜기는 Cl, F, NH₂, NHMe, 및 C₁₋₂알킬에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0321]

바람직하게는, R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이다:



[0322]

이 때, 각각의 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헥테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0324]

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴로부터 선택되되, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0325]

R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헥테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헥테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0326]

R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 폐닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 폐닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0327]

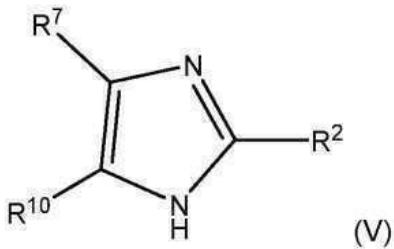
바람직하게는, R^{10} 은 Cl, F, NH₂, NHMe, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃사이클로알킬, OC₃사이클로알킬, OCF₃ 및 하이드록실에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜기이다. 더욱 바람직하게는, 상기 피리딜은 Cl, F, NH₂, NHMe, 및 C_{1-2} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0328]

본 발명의 제2 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화학식(V)을 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0329]

[화학식 V]



[0330]

[0331]

상기 화학식 V에서,

[0332]

 R^2 는 NH_2 이고;

[0333]

R^7 은 (Ie)이고, 이 때 각각의 R^{11} 은 수소이고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , 및 C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되고;

[0334]

R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0335]

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0336]

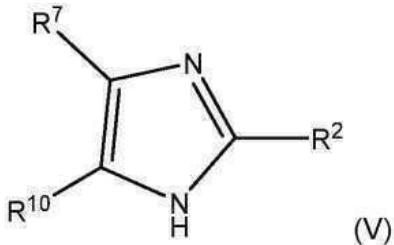
R^{10} 은 피리딜기이고, 상기 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , 및 메틸로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0337]

본 발명의 제2 측면의 다른 바람직한 형태에 따라서, 하기 화학식(V)을 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0338]

[화학식 V]



[0339]

[0340]

상기 화학식 V에서,

[0341]

 R^2 는 NH_2 이고;



[0342] R^7 은 . R^{11} (Ie)이고, 이 때 각각의 R^{11} 은 수소이고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , 및 C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되고;

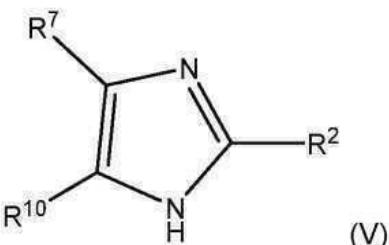
[0343] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0344] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되어, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0345] R^{10} 은 피리딜기이고, 상기 피리딜기는 메틸로 임의로 치환된다.

[0346] 본 발명의 제2 측면의 다른 바람직한 형태에 따라서, 하기 화학식(V)을 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0347] [화학식 V]



[0348]

[0349] 상기 화학식 V에서,

[0350] R^2 는 NH_2 이고;

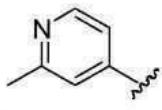


[0351] R^7 은 . R^{11} (Ie)이고, 이 때 각각의 R^{11} 은 수소이고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , 및 C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되고;

[0352] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0353] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤�테로아릴로부터 선택되어, 상기 폐닐

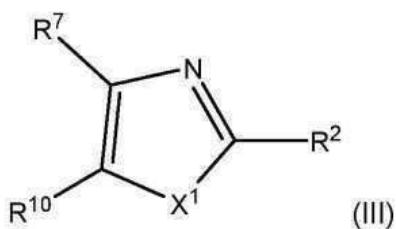
또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;



[0354] R^{10} 은 메틸로 치환된 피리딜기이고, 바람직하게는 R^{10} 은 이다.

[0355] 본 발명의 다른 측면에 따른 박테리움 장내세균의 감염 또는 장내세균에 의해 야기된 질병의 치료에 사용하기 위한 화학식(II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르의 제1 양태에 따라서, 하기 화학식(III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[화학식 III]



[0357]

[0358] 상기 화학식 III에서,

[0359] X^1 은 NH 또는 S로부터 선택되고;

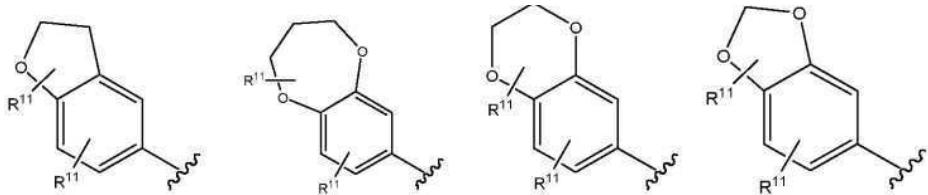
[0360] R^2 는 NHR^3 , Cl, 하이드록실, $-CH_2NR^5R^6$, COOH 및 $-CONR^3R^4$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0361] R^3 및 R^4 는 수소, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

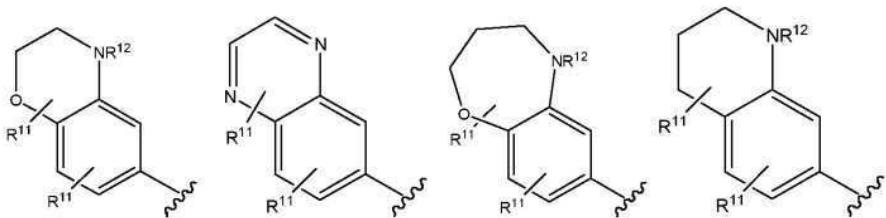
[0362] R^5 및 R^6 은 수소, 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0363] R^7 은 페닐, 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헤테로사이클릴 및 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되며, 상기 페닐, 6-원 헤테로사이클릴 및 6-원 헤테로아릴기는 Cl, F, NH₂, NHMe, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, $CONR^3R^4$, OCH_2R^9 , OCF_3 , OCH_2CN , 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0364] R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



(Ia) (Ib) (Ic) (Id)



(Ie) (If) (Ij) (Ik)

[0365]

이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐, O (옥소), 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0366]

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), $NR^{3-4}R^4$, OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0367]

R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), $NR^{3-4}R^4$, OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0368]

R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), $NR^{3-4}R^4$, OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

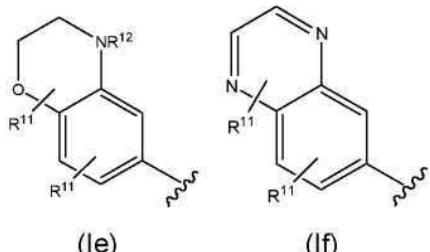
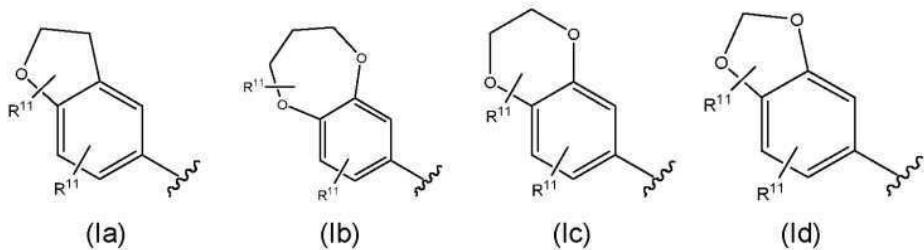
[0369]

R^9 는 Cl, F, 메틸, NH_2 , $NHMe$, 및 OH로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 페닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0370]

R^{10} 은 페닐, 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헤테로아릴, 및 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되어, 상기 페닐, 6-원 헤테로아릴 및 6-원 헤테로사이클릴기는 할로겐, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^{3-4}R^4$, $NR^{3-4}R^4$, OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0372] R^{10} 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



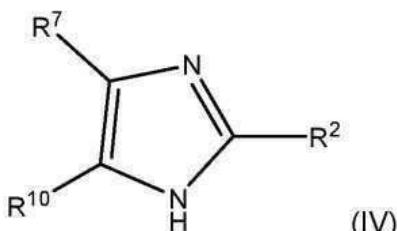
[0373]

[0374] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소, 할로겐, 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{12} 는 수소, 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0375] 본 발명의 다른 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화학식(IV)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0376]

[화학식 IV]



[0377]

[0378] 상기 화학식 IV에서,

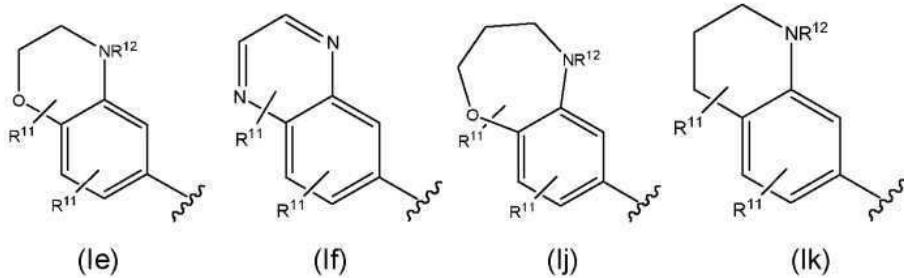
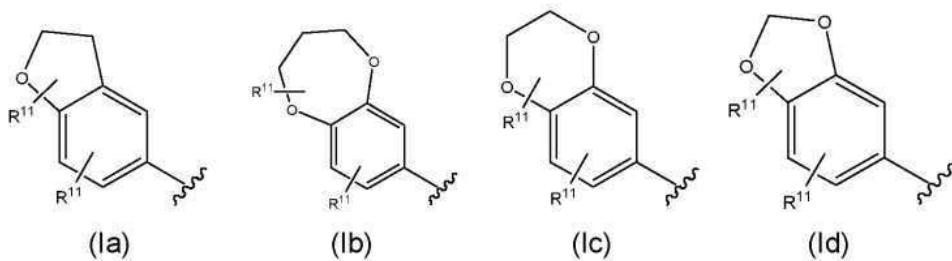
[0379] R^2 는 NHR^3 또는 $-CH_2NR^5R^6$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0380] R^3 및 R^4 는 수소, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0381] R^5 및 R^6 은 수소, 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0382] R^7 은 페닐, 피리딜, 및 피리미딘으로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH₂, Me, NHMe, 메톡시, 에톡시, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, OCH₂CN, 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0383] R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0384] 0] 때, 각각의 R^{11} 은 수소, F, O (옥소), 메틸, 및 에틸로부터 독립적으로 선택되고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0385] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0386] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0387] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로젠, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0388] R^9 는 F, 메틸, NH_2 , 및 OH로 임의로 치환되는 페닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0389] R^{10} 은 페닐, 피리딜, 및 피리디논으로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 할로젠, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^{3-4}$, NR^{3-4} , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헤테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

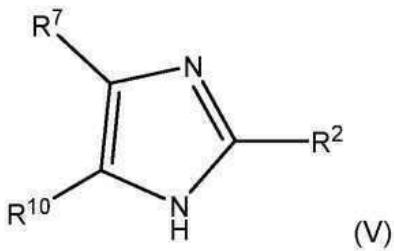
[0390] 바람직하게는, 본 발명의 다른 측면의 앞선 바람직한 양태에서 R^2 는 NH_2O 이다.

[0391] 본 발명의 다른 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화학식(V)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로

허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0393]

[화학식 V]



[0394]

[0395]

상기 화학식 V에서,

[0396]

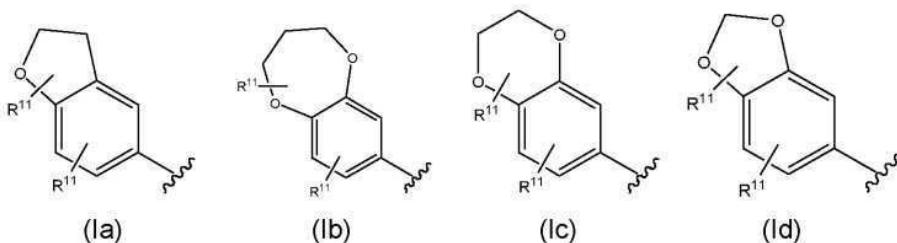
 R^2 는 NH_2 이고;

[0397]

R^7 은 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , Me, $NHMe$, 메톡시, $CONH_2$, OCH_2 플루오로페닐 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0398]

R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0399]

[0400]

이 때, 각각의 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, $COCl_{1-4}$ 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0401]

R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-2} 알킬, O(옥소), S(설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0402]

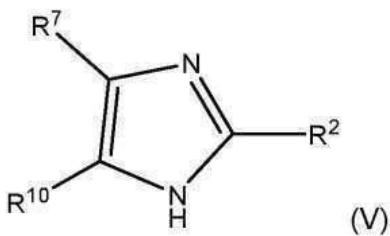
R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤�테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로젠, C_{1-2} 알킬, O(옥소), S(설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0403] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0404] R^{10} 은 페닐, 및 페리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 페리딜기는 할로겐, C_{1-4} 알킬, 0 (옥소), S(설퍼닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- NR^8R^{15} , C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0405] 본 발명의 다른 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화학식(V)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0406] [화학식 V]

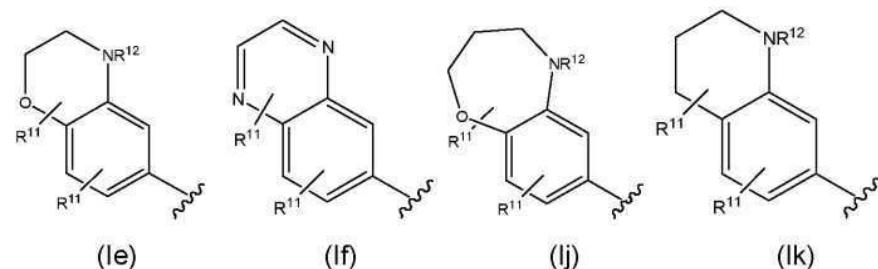
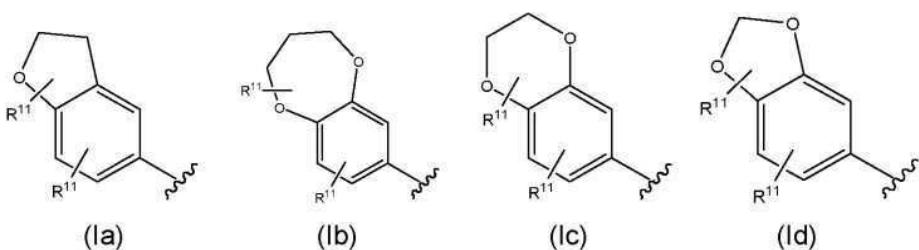


[0407]

[0408] 상기 화학식 V에서,

[0409] $\text{R}^2\text{는 } \text{NH}_2\text{O}\text{] 고}$

[0410] R^7 을 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0411]

[0412] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0413] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐

또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O(옥소), S(설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

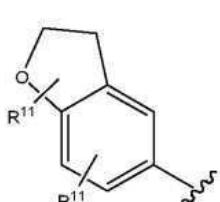
[0414] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-2} 알킬, 0(옥소), S(설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0415] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 고에서 선택되 하나 이상의 치환기로 유의로 치환되고;

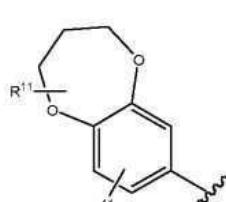
[0416] R^{10} 은 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 할로겐, C_{1-4} 알킬, 0 (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실, OCF_3 , $-CF_3$, R^8 , C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵토로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR^{16+})으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0417] 바람직하게는, R^{10} 은 페닐 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , $NHMe$, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2C_3 사이클로알킬, OC_3 사이클로알킬, OCF_3 및 하이드록실에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 더욱 바람직하게는 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , $NHMe$, 및 C_{1-2} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

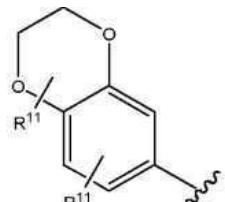
[0418] 바람직하게는, R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클리 시스템이다:



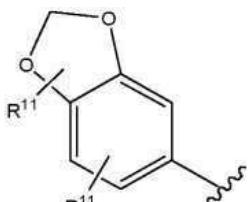
(1a)



(Ib)



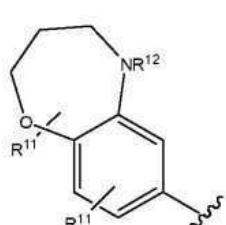
(1c)



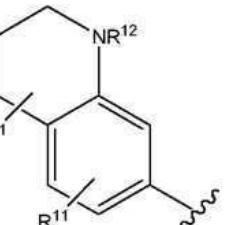
(Id)



(1e)



(ij)



(lk)

[0420]

이 때, 각각의 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{4-7} 헵테로사이클릴, COR^{13} , SO_2R^{13} , C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} 알킬- C_{3-7} 사이클로알킬, COC_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$, 아미노산, 및 4급 암모늄 양이온(NR_4^{16+})으로부터 선택되고;

[0422] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 폐닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되되, 상기 폐닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에

서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

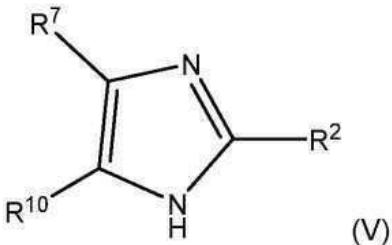
[0423] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-하이드록실, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0(옥소), S(설피닐), $NR^{3,4}$, OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0424] R^{16} 기는 C_{1-4} 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0(옥소), S(설피닐), $NR^{3,4}$, OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0425] 바람직하게는, R^{10} 은 Cl, F, NH₂, NHMe, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃사이클로알킬, OC₃사이클로알킬, OCF₃ 및 하이드록실에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜이다. 더욱 바람직하게는, 상기 피리딜은 Cl, F, NH₂, NHMe, 및 C_{1-2} 알킬에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0426] 본 발명의 다른 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화학식(V)을 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0427] [화학식 V]



[0428] .

[0429] 상기 화학식 V에서,

[0430] R^2 는 NH₂이고;



[0431] R^7 은 (Ie)이고, 이 때 각각의 R^{11} 은 수소이고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , 및 C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되고;

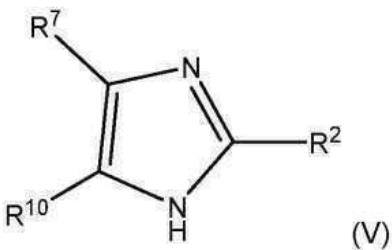
[0432] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤�테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0(옥소), S(설피닐), $NR^{3,4}$, OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0433] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤�테로아릴로부터 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0(옥소), S(설피닐), $NR^{3,4}$, OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0434] R^{10} 은 피리딜기이고, 상기 피리딜기는 Cl, F, NH₂, 및 메틸로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0435] 본 발명의 다른 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화학식(V)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

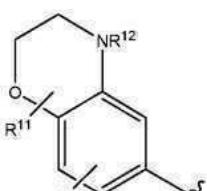
[0436] [화학식 V]



[0437]

[0438] 상기 화학식 V에서,

[0439] R²는 NH₂이고;



[0440] R⁷은 . R¹¹ (Ie)이고, 이 때 각각의 R¹¹은 수소이고, R¹²는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₁₋₄알킬-CO₂R¹⁴, C₁₋₄알킬-OR¹⁴, 및 C₁₋₄알킬-NR¹⁴R¹⁵로부터 선택되고;

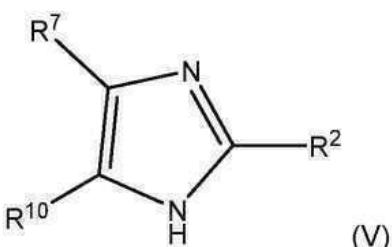
[0441] R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO₂R¹³으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0442] R¹³은 C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₂알킬, O (옥소), S (설피닐), NR³R⁴, OR³ 및 SR³으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0443] R¹⁰은 피리딜기이되, 상기 피리딜기는 메틸로 임의로 치환된다.

[0444] 본 발명의 다른 측면의 다른 바람직한 양태에 따라서, 하기 화학식(V)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 제공된다:

[0445] [화학식 V]



[0446]

[0447] 상기 화학식 V에서,

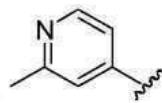
[0448] R²는 NH₂이고;



[0449] R^7 은 (Ie)이고, 이 때 각각의 R^{11} 은 수소이고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-4} 알킬- CO_2R^{14} , C_{1-4} 알킬- OR^{14} , 및 C_{1-4} 알킬- $NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되고;

[0450] R^{14} 및 R^{15} 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 및 SO_2R^{13} 으로부터 독립적으로 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0451] R^{13} 은 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되어, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, 0 (옥소), S (설퍼닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;



[0452] R^{10} 은 메틸로 치환된 피리딜기이고, 바람직하게는 R^{10} 은 이다.

의학적 용도, 치료 방법 및 약제학적 제형

[0454] 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 장내세균의 감염 및 장내세균에 의해 야기되는 질병의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 약물로 사용하기 위한 본 명세서에 기재되는 화합물(예를 들어, 치료 또는 예방에 사용하기 위한), 본 명세서에 기재되는 화합물의 투여를 포함하는 의학적 치료 또는 예방 방법 및 본 명세서에 기재되는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 고려된다.

[0455] 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 장내세균의 정균 또는 살균 활성을 가질 수 있다.

[0456] 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 하기 장내세균 속 중 하나 이상의 세균을 표적할 수 있다: 아르세노포너스(*Arsenophonus*), 브렌네리아(*Brenneria*), 베치네라(*Buchnera*), 베드비시아(*Budvicia*), 부티아우셀라(*Buttiauxella*), 세데시아(*Cedecea*), 시트로박터(*Citrobacter*), 코센제아(*Cosenzaea*), 크로노박터(*Cronobacter*), 디케야(*Dickeya*), 에드워지엘라(*Edwardsiella*), 엔테로바실러스(*Enterobacillus*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 에르위니아(*Erwinia*), 에세리키아(*Escherichia*), 에원겔라(*Ewingella*), 프란코니박터(*Franconibacter*), 깁시엘라(*Gibbsiella*), 하프니아(*Hafnia*), 이즈하키엘라(*Izhakiella*), 코사코니아(*Kosakonia*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 클루이베라(*Kluyvera*), 르클레시아(*Leclercia*), 렐리오티아(*Lelliottia*), 레미노렐라(*Leminorella*), 레비니아(*Levinea*), 론스달레아(*Lonsdalea*), 만그로비박터(*Mangrovibacter*), 모엘레렐라(*Moeillerella*), 모르가넬라(*Morganeilla*), 오베섬박테리움(*Obesumbacterium*), 판토에아(*Pantoea*), 펙토박테리움(*Pectobacterium*), 파세울리박터(*Phaseolibacter*), 포토하브더스(*Photorhabdus*), 플레시모나스(*Plesiomonas*), 플루랄리박터(*Pluralibacter*), 프라지아(*Pragia*), 프로테우스(*Proteus*), 프로비덴시아(*Providencia*), 수도시트로박터(*Pseudocitrobacter*), 라넬라(*Rahnella*), 라울렐라(*Raoultella*), 로젠버지엘라(*Rosenbergiella*), 로우시엘라(*Rouxiella*), 사카로박터(*Saccharobacter*), 살모넬라(*Salmonella*), 삼소니아(*Samsonia*), 세라티아(*Serratia*), 시겔라(*Shigella*), 쉼웰리아(*Shimwellia*), 시시박터(*Siccibacter*), 소달리스(*Sodalis*), 타투멜라(*Tatumella*), 토르셀리아(*Thorsellia*), 트라불시엘라(*Trabulsiella*), 위글레스워티아(*Wigglesworthia*), 제노하브더스(*Xenorhabdus*), 예르시니아(*Yersinia*) 및 요크넬라(*Yokenella*).

[0457] 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 장내세균에 의해 야기되는 감염의 치료 시에 특히 효과적이다.

- [0458] 바람직하게는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 바이오플름(biofilm)의 형태인 장내세균에 의해 야기되는 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0459] 바람직하게는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 또한 장내세균 감염을 제거 또는 감소시킴으로써 치료 가능한 다른 질환의 치료에 사용될 수 있다. 이 경우에, 이들은, 예를 들어 암의 치료에 사용되는 화학 요법제(chemotherapeutic agent)와 함께 2차 방식(secondary manner)으로 작용할 것이다.
- [0460] 바람직하게는, 바람직하게는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 인간 몸체의 치료에 사용될 수 있다. 이들은 동물 몸체의 치료에 사용될 수 있다. 특히, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 가축과 같은 상업적인 동물을 치료하는데 사용될 수 있다. 또는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 고양이, 개, 등과 같은 애완 동물을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0461] 장내세균 질병 또는 감염은, 예를 들어 엔도톡신(endotoxin), 엑소톡신(exotoxin) 및/또는 독성 효소(toxic enzyme)를 포함하는 하나 이상의 박테리아 독소로의 중독을 포함할 수 있다. 따라서, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 장내세균 중독의 치료에의 적용을 발견했다. 이러한 양태에서, 엔도톡신, 엑소톡신 및/또는 독성 효소, 예를 들어 장내세균에 의해 생성되는 엔도톡신, 엑소톡신 및/또는 독성 효소로의 독성의 치료에 바람직하다.
- [0462] 바람직하게는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르에 있어서, 투여되는 복용량은 물론 적용되는 화합물, 투여 방식, 목적하는 치료 및 나타난 질환에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르가 경구 투여되면, 본원발명의 화합물의 1일 복용량은 $0.01 \mu\text{g/kg}$ (micrograms per kilogram body weight) 내지 100 mg/kg (milligrams per kilogram body weight)의 범위 내일 수 있다.
- [0463] 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르의 치료적 목적을 위한 복용량의 크기는 약물의 잘 알려진 원리에 따라서, 질병의 특성 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별 및 투여 경로에 따라 자연스럽게 달라질 것이다.
- [0464] 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르의 복용 수준, 복용 빈도, 및 치료 기간은 제형 및 임상 적응증(clinical indication), 연령 및 환자의 동시이환(co-morbid) 의학적 상태에 따라 달라질 것이 예상된다. 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르로의 표준 치료 기간은 대부분의 임상 적응증에 대해 1일 내지 7일 사이에서 달라질 것으로 예상된다. 뼈/관절, 기도, 심장 내막, 및 치아 조직을 포함하여 혈액 공급이 불량한 조직 또는 이식된 재료와 관련된 감염 또는 재발성 감염의 경우 치료 기한을 7일 이상으로 연장하는 것이 필요할 수 있다.
- [0465] 바람직하게는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 임의의 형태를 취할 수 있다. 이는 당 기술 분야에 기재된 기술을 사용하여 자연적인 공급원으로부터 합성, 정제 또는 분리될 수 있다.
- [0466] 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 수득, 저장 및/또는 투여될 수 있다. 예시적인 약제학적으로 허용 가능한 염은 포름산(formic), 아세트산(acetic), 프로피온산(propionic), 석신산(succinic), 글리콜산(glycolic), 글루콘산(gluconic), 락트산(lactic,), 말산(malic), 타르타르산(tartaric), 시트르산(citric), 아스코르브산(ascorbic), 글루쿠론산(glucuronic), 말레산(maleic), 푸마르산(fumaric), 피루브산(pyruvic), 아스파르트산(aspartic), 글루탐산(glutamic), 벤조산(benzoic), 안트라닐산(anthranilic), 메실산(mesylic), 스테아르산(stearic), 살리실산(salicylic), p-하이드록시벤조산(p-hydroxybenzoic), 페닐아세트산(phenylaceti), 만델산(mandelic), 엠보닉산(embonic) (팜산(pamoic)), 메탄설휘산(methanesulfonic), 에탄설휘산(ethanesulfonic), 벤젠설휘산(benzenesulfonic), 판토텐산(pantothenic), 톨루엔설휘산(toluenesulfonic), 2-하이드록시에탄설휘산(2-hydroxyethanesulfonic), 설플라닐산(sulfanilic), 사이클로헥실아미노설휘산(cyclohexylaminosulfonic), 알긴산(algenic), β -하이드록시부티르산(β -

hydroxybutyric), 갈락타르산(galactaric) 및 갈락투론산(galacturonic acid)으로부터 제조된다.

[0467] 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염기 첨가 염은 금속 이온 염 및 유기 이온 염을 포함한다. 금속 이온 염은 적절한 알칼리 금속(그룹 Ia) 염, 알칼리 토금속(그룹 IIa) 염 및 다른 생리학적으로 허용 가능한 금속 이온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐 및 아연의 이온으로부터 제조될 수 있다. 유기 염은 트리메틸아민(trimethylamine), 디에틸아민(diethylamine), *N,N*'-디벤질에틸렌디아민(*N,N*'-dibenzylethylenediamine), 클로로프로카인(chloroprocaine), 클로린(choline), 디에탄올아민(diethanolamine), 에틸렌디아민(ethylenediamine), 메글루민(meglumine) (*N*-메틸글루카민)(*N*-methylglucamine) 및 프로카인(procaine)을 일부 포함하는 3차 아민 및 4차 암모늄염으로부터 제조될 수 있다. 상기 염들 전체는 대응하는 화합물로부터 종래의 수단에 의해 당업자에 의해 제조될 수 있다. 적합한 약제학적 제형의 선택 및 제조를 위한 종래의 절차는, 예를 들어 "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988에 기재된다.

[0468] 바람직하게는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 제형된다.

[0469] 약제학적 조성물은 안정화제(stabilizer), 산화방지제(antioxidant), 착색제(colorant) 및 희석제(diluent)를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 첨가제는, 약학적 화합물로부터의 부작용이 최소화되고, 치료의 효과가 없는 정도로 화합물의 성능이 손상되지 않도록 선택된다.

[0470] 약제학적 조성물은 장내로 및/또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 경구(위 내(intra-gastric))는 투여의 일반적인 경로이다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 정제, 캡슐, 환제 및 과립제를 포함하는 고체 제형일 수 있으며, 이는 장용 코팅 및 당 기술 분야에 잘 알려진 다른 것들과 같은 코팅 및 켈로 제조될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 제형은 약제학적으로 허용 가능한 예멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리시르제를 포함한다. 비경구 투여는 피하, 근육 내, 피내(intradermal), 정맥 내, 및 당 기술 분야에 알려진 다른 경로를 포함한다. 장(enteral) 투여는 용액, 정제, 서방성 캡슐, 장용 코팅된 캡슐, 및 시럽을 포함한다. 투여될 때, 약제학적 조성물은 체온 또는 체온 부근일 수 있다.

[0471] 경구 용도로 의도되는 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당 기술 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 약제학적으로 품격 있고, 맛있는 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합되는 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는, 예를 들어 칼슘 카보네이트(calciun carbonate), 소듐 카보네이트(sodium carbonate), 락토오스(lactose), 칼슘 포스페이트(calciun phosphate) 또는 소듐 포스페이트(sodium phosphate)와 같은 불활성 희석제; 옥수수 전분, 또는 알긴산과 같은 과립화제 및 봉해제(disintegrating agent); 결합제(binding agent), 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제(lubricating agent), 예를 들어 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 스테아르산(stearic acid), 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있고, 또는 정제는, 예를 들어 위장관 내에서 봉괴 및 흡수를 지연시킴으로써 더 긴 기간에 걸쳐 지연된 활성을 제공하기 위해, 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트(glyceryl monostearate) 또는 글리세릴 디스테아레이트(glyceryl distearate)와 같은 시간 지연 재료(time delay material)가 적용될 수 있다. 또한, 경구용 제형은, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐(hard gelatin capsule)로서, 또는 활성 성분이 그 자체로, 또는 물 또는 오일 매질, 예를 들어 피넛 오일, 액체 파라핀 또는 올리브오일과 혼합하여 존재하는 연질 젤라틴 캡슐(soft gelatin capsule)로 존재할 수 있다.

[0472] 수성 혼탁액은 수성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제와의 혼합물에서 활성 재료를 함유하여 제조될 수 있다. 이러한 부형제는 혼탁화제, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로오스(sodium carboxymethylcellulose), 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose), 소듐 알기네이트(sodium alginate), 폴리비닐파리돈(polyvinylpyrrolidone), 트라가캔트검(gum tragacanth) 및 아카시아검(gum acacia)을 포함하고; 분산제 또는 습윤화제는 자연적으로 발생하는 인지질, 예를 들어 레시틴(lecithin), 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트(polyoxyethylene stearate), 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세타놀(heptadecaethyleneoxycetanol), 또는 헥시톨 및 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트, 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된

부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트일 수 있다.

[0473] 또한, 수성 혼탁액은 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸 또는 *N*-프로필 *p*-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 또는 하나 이상의 감미제, 예를 들어 슈크로오스 또는 사카린을 함유할 수 있다. 적합한 수성 운반체는 링거액(Ringer's solution) 및 등장성 식염 용액(isotonic sodium chloride)을 포함한다. 본 발명에 따른 수성 혼탁액은 셀룰로오스 유도체, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈 및 트래가캔트검과 같은 혼탁화제, 및 레시틴과 같은 습윤화제를 포함할 수 있다. 수성 혼탁액에 적합한 보존제는 에틸 및 *N*-프로필 *p*-하이드록시벤조에이트를 포함한다.

[0474] 유성(Oily) 혼탁액은 오메가-3 지방산, 식물성 오일, 예를 들어 땅콩 기름, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일 중에, 또는 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일 중에 활성 성분을 혼탁함으로써 제형될 수 있다. 유성 혼탁액은 증점제(thickening agent), 예를 들어 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다.

[0475] 앞서 제시된 것과 같은 감미제, 향미제는 맛있는 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 산화방지제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0476] 물의 첨가에 의한 수성 혼탁액의 제조에 적합한 분산 가능한 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤화제, 혼탁화제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤화제 및 혼탁화제는 앞서 이미 언급된 것들로 예시된다. 또한, 추가적인 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 존재할 수 있다.

[0477] 본 발명의 화합물을 함유하는 시럽 및 엘릭시르제는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 소르비톨, 또는 슈크로오스와 제형될 수 있다. 또한, 이러한 제형은 완화제(demulcent), 보존제 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다.

[0478] 바람직하게는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 살균 주사 가능한 수성 또는 유성 혼탁액의 형태로 비경구, 예를 들어 피하로, 정맥 내로, 또는 근육 내로, 또는 융합 기술에 의해 투여될 수 있다. 이러한 혼탁액은 앞서 언급된 것 또는 다른 허용 가능한 제제와 같은 적합한 분산제 또는 습윤화제 및 혼탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형될 수 있다. 살균 주사 가능한 제제는 비독성 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중 살균 주사 가능한 용액 또는 혼탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 적용될 수 있는 허용 가능한 운반체 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 식염 용액이다. 또한, 살균 고정유는 관습적으로 용매 또는 혼탁화 매질로서 적용되었다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함하는 임의의 블렌드 고정유가 적용될 수 있다. 또한, 오메가-3 폴리불포화 지방산은 주사 가능한 제제에서의 용도를 발견할 수 있다. 또한, 네뷸라이저용 에어로졸 또는 용액의 형태로 흡입에 의해, 또는 보통 온도에서 고체이지만 직장의 온도에서 액체여서, 직장에서 약물을 방출시킬 수 있는 적합한 비자극적인 부형제와 약물을 혼합시킴으로써 제조되는 좌약의 형태로 직장으로 투여될 수 있다. 또한, 본 명세서에 제시되는 화합물을 포함하는 캔디(lozenge), 캔디(pastilles) 또는 씹을 수 있는 검의 형태로의 투여를 포함하는 협축 및 설하 투여가 본 발명에 포함된다. 화합물은 보통 슈크로오스 및 아카시아 및 트라가캔트인 향미가 있는 베이스에 놓일 수 있다.

[0479] 바람직하게는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르의 다른 투여 방법은 개체의 피부로 직접 및/또는 개체의 피부를 통해 약물을 방출시키는 피부 패치(dermal patch)를 포함한다.

[0480] 또한, 국소적 전달 시스템이 본 발명에 포함되고, 연고, 분말, 스프레이, 크림, 젤리, 세안약(collyriums), 용액 또는 혼탁액을 포함한다.

[0481] 본 발명의 조성물은, 예를 들어 점도 향상제, 보존제, 계면활성제 및 경피 흡수 촉진제(penetration enhancer)와 같은 첨가제로 임의로 보충될 수 있다. 점도 확립제(Viscosity-building agent)는, 예를 들어 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 또는 당업계에 알려진 다른 제제를 포함할 수 있다. 이러한 제제는 일반적으로 약제학적 조성물의 약 0.01% 내지 약 2 중량%의 수준으로 적용된다.

[0482] 보존제는 사용 전에 또는 사용 동안 미생물의 성장을 억제하도록 임의로 적용된다. 적합한 보존제는 폴리쿼터늄-1(polyquaternium-1), 벤즈알코늄 클로라이드(benzalkonium chloride), 티메로살(thimerosal), 클로로부탄올(chlorobutanol), 메틸파라벤(methylparaben), 프로필파라벤(propylparaben), 페닐에틸알콜(phenylethyl alcohol), 에데테이트 디소듐(edetate disodium), 소르브산(sorbic acid), 또는 당업자에게 알려진 다른 제제

를 포함한다. 일반적으로, 이러한 보존제는 약제학적 조성물의 약 0.001% 내지 약 1.0 중량%의 수준으로 적용된다.

[0483] 본 발명의 조성물의 성분의 가용성은 조성물에 계면활성제 또는 다른 적합한 공용매에 의해 향상될 수 있다. 이러한 공용매는 폴리소르베이트(polysorbates) 20, 60 및 80, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 계면활성제(예를 들어, 플루로닉(Pluronic) F-68, F-84 및 P-103), 사이클로덱스트린(cyclodextrin), 또는 당업자에게 알려진 다른 제제를 포함한다. 일반적으로, 이러한 공용매는 약제학적 조성물의 약 0.01% 내지 약 2 중량%의 수준으로 적용된다.

[0484] 약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체는 앞서 언급된 것들 모두를 포함한다. 효율적인 제형 및 투여 절차와 관련된 상기 고려 사항은 당업계에 잘 알려져 있으며, 표준 교과서에 기재되어 있다. 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Lippincott, Williams and Wilkins), 2000; Lieberman et al., ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y. (1980) 및 Kibbe et al., ed., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Edition), American Pharmaceutical Association, Washington (1999)를 참조한다. 따라서, 본 발명의 화합물이 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 제형되는 양태에서, 예를 들어 불활성 희석제, 봉해제, 결합제, 윤활제, 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함하는 임의의 적합한 부형제가 사용될 수 있다. 적합한 불활성 희석제는 소듐 및 칼슘 카보네이트, 소듐 및 칼슘 포스페이트, 및 락토오스를 포함하고, 옥수수 전분 및 알긴산은 적합한 봉해제이다. 결합제는 전분 및 젤라틴을 포함할 수 있고, 윤활제가 존재하는 경우에 일반적으로 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 것이다. 약제학적 조성물은 임의의 적합한 형태를 취할 수 있고, 예를 들어 정제, 엘릭시르제, 캡슐, 용액, 혼탁액, 분말, 과립, 네일라카(nail lacquer), 광택제(varnish) 및 베니어(veneer), 피부 패치 및 에어로졸을 포함한다.

[0485] 약제학적 조성물은 부품의 키트의 형태를 취할 수 있고, 이 키트는 사용 지침서 및/또는 단위 제형의 복수의 상이한 성분과 함께 본 발명의 조성물을 포함할 수 있다.

[0486] 경구 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 캡슐, 환제, 정제, 구내정(troch), 캔디, 용융물, 분말, 과립, 용액, 혼탁액, 분산액 또는 에멀젼(용액, 혼탁액 분산액 또는 에멀젼은 수용성 또는 비수용성일 수 있음)과 같은 고체 또는 액체 제제로 제형될 수 있다. 고체 단위 제형은, 예를 들어 계면활성제, 윤활제, 및 불활성 충전제, 예를 들어 락토오스, 슈크로오스, 칼슘 포스페이트, 및 옥수수 전분을 함유하는 보통의 경질 또는 연질의 쉘이 있는 젤라틴일 수 있는 캡슐일 수 있다. 경구용 정제는 본 발명의 화합물을 단독으로 또는 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 예를 들어 불활성 희석제, 봉해제, 결합제, 윤활제, 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제와 함께 포함할 수 있다. 적합한 불활성 희석제는 소듐 및 칼슘 카보네이트, 소듐 및 칼슘 포스페이트, 및 락토오스를 포함하지만, 옥수수 전분 및 알긴산이 적합한 봉해제이다. 결합제는 전분 및 젤라틴을 포함할 수 있지만, 윤활제가 존재하는 경우에 일반적으로 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 것이다. 필요에 따라, 정제는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 물질로 코팅되어, 위장관에서의 흡수를 지연시킬 수 있다. 경구용 캡슐은, 본 발명의 화합물이 고체 희석제와 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐, 및 활성 성분이 물 또는 오일, 예를 들어 피넛 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 직장 투여용 제형은, 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 염기와 함께 좌약으로 제공될 수 있다. 질 투여에 적합한 제형은 당 기술 분야에서 적절한 것으로 알려진 담체를 활성 성분 이외에 함유하는 질 좌약(pessaries), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼(foams) 또는 스프레이 제형으로 제공될 수 있다. 근육 내, 복강 내, 피하 및 정맥 내 사용을 위해, 본 발명의 화합물은 일반적으로 적절한 pH 및 등장성으로 완충된 살균된 수용액 또는 혼탁액으로 제공될 것이다.

[0487] 바람직하게는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 리포좀(liposome) 제형으로 제공될 수 있다.

[0488] 다른 양태에서, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 바인더; 감자 전분, 알긴산, 옥수수 전분, 및 구아 검과 같은 투여 후의 정제의 분해 및 용해를 돋기 위한 봉해제; 정제 과립의 흐름을 개선시키고 정제 다이 및 편치의 표면에 정제 물질의 접착을 억제하기 위한 윤활제, 예를 들어 탈크, 스테아르산, 또는 마그네슘, 칼슘, 또는 아연 스테아레이트, 염료, 착색제, 및 정제의 미적 품질을 향상시키고 환자에게 보다 허용 가능한 향미제와 조합된 락토오스, 슈크로오스 및 옥수수 전분과 같은 통상적인 정제 베이스로 정제화된다.

[0489] 경구 액체 정제로 사용하기 위해 적합한 부형제는 약제학적으로 허용 가능한 계면활성제, 혼탁화제 또는 에멀젼화제의 첨가와 함께 또는 첨가 없이 물 및 알콜, 예를 들어 에탄올, 벤질알콜, 및 폴리에틸렌 알콜과 같은 희석

제를 포함한다.

[0490] 다른 양태에서, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 또한 비경구적으로, 즉 피하로, 정맥 내로, 근육 내로, 또는 복막 내로 투여될 수 있다. 이러한 양태에서, 화합물은 약제학적 담체(살균된 액체 또는 액체들의 혼합물일 수 있음)와 함께 생리적으로 허용 가능한 희석제로 주사 가능한 복용량으로 제공된다. 적합한 액체는 물, 식염수, 수성 텍스트로오스 및 관련된 화합물 용액, 알콜(예를 들어, 에탄올, 이소프로판올, 또는 헥사데실알콜), 글리콜(예를 들어, 프로필렌글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜), 글리세롤 케탈(예를 들어, 2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-메탄올), 에테르(예를 들어, 폴리(에틸렌-글리콜) 400), 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 글리세라이드, 또는 약제학적으로 허용 가능한 계면활성제(예를 들어, 비누 또는 세제)의 첨가와 함께 또는 첨가 없이 아세틸화 지방산 글리세라이드, 혼탁화제(예를 들어, 펙틴, 카보머, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 또는 카복시메틸셀룰로오스), 또는 에멀젼화제 및 다른 약제학적 보조제를 포함한다. 본 발명의 비경구 제형에 사용될 수 있는 적합한 오일은 석유, 동물, 식물 또는 합성 유래의 오일, 예를 들어 피넛 오일, 콩기름, 참기름, 면실유, 옥수수 오일, 올리브 오일, 페트로라툼(petrolatum), 및 광물유이다.

[0491] 적합한 지방산은 올레산, 스테아르산, 및 이소스테아르산을 포함한다. 적합한 지방산 에스테르는, 예를 들어 에틸 올리에이트 및 이소프로필 미리스테이트이다. 적합한 비누는 지방 알칼리 금속, 암모늄, 및 트리에탄올아민염을 포함하고, 적합한 세제는 양이온 세척제(cationic detergent), 예를 들어 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드(dimethyl dialkyl ammonium halides), 알킬 피리미디늄 할라이드(alkyl pyridinium halides), 및 알킬아민아세테이트(alkylamines acetates); 음이온 세척제(anionic detergent), 예를 들어 알킬, 아릴, 및 올레핀 설포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르, 및 모노글리세라이드 설피아이트, 및 설포석시네이트; 비이온성 세척제(nonionic detergent), 예를 들어 지방 아민 산화물, 지방산 알카놀아미드, 및 폴리옥시에틸렌폴리프로필렌 코폴리머; 및 양쪽성 세척제(amphoteric detergent), 예를 들어 알킬-베타-아미노프로피오네이트, 및 2-알킬이미다졸린 4차 암모늄염 및 혼합물을 포함한다.

[0492] 본 발명의 비경구적 조성물은 일반적으로 용액 중 본 발명의 화합물을 약 0.5 내지 약 25 중량% 함유할 것이다. 또한, 보조제 및 완충제가 사용될 수 있다. 주사 부위에 자극을 최소화 또는 제거하기 위해, 이러한 조성물은 약 12 내지 약 17의 친수성-친유성 균형(HLB)을 갖는 비이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 이러한 제형 중 계면활성제의 양은 약 5 내지 15 중량%의 범위이다. 계면활성제는 상기 HLB를 갖는 단일 성분일 수 있거나, 목적하는 HLB를 갖는 둘 이상의 성분의 혼합물일 수 있다. 비경구적 제형으로 사용되는 예시적인 계면활성제는 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(polyethylene sorbitan fatty acid ester)의 부류, 예를 들어 소르비탄 모노올리에이트 및 프로필렌글리콜과 프로필렌 산화물의 축합에 의해 형성되는 소수성 염기를 갖는 에틸렌 산화물의 고분자량 첨가 생성물이다.

[0493] 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 국소적으로 투여될 수 있고, 그렇게 수행될 때 담체는 용액, 연고 또는 젤 베이스를 적합하게 포함할 수 있다. 베이스는, 예를 들어 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 페트로라툼, 라놀린, 폴리에틸렌글리콜, 밀납, 광물유, 물 및 알콜과 같은 희석제, 에멀젼화제 및 안정화제. 국소적 제형은 약 0.1 내지 10 % w/v(단위 체적 당 중량)의 화합물 농도를 함유할 수 있다.

[0494] 보조적으로 사용되는 경우에, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 하나 이상의 다른 약물(들)과 사용하기 위해 제형될 수 있다. 특히, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 진통제, 항염증제(예를 들어, 스테로이드), 면역 조절제 및 항진경제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0495] 따라서, 보조제 사용은, 화합물이 하나 이상의 항염증제, 사이토카인 또는 면역 억제제 (또는 단일 단위 복용량 내에서 다른 약물(들)과 물리적으로 관련된)와 혼합되는 다른 약물(들)과 양립 가능한(또는 상승 작용하도록) 고안되는 특정 단위 복용량으로 반영될 수 있다. 또한, 보조제 사용은, 본 발명의 화합물이 항균제 및/또는 항염증제와 함께 패키징되는(예를 들어, 단위 복용량의 어레이의 일부로서), 본 발명의 약제학적 키트의 조성물에 반영될 수 있다. 또한, 보조제의 사용은 항균제 및/또는 항염증제와 화합물의 공동 투여와 관련된 정보 및/또는 지침서에 반영될 수 있다.

[0496] 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르는 다른 활성 화합물(예를 들어, 항진균성 화합물, 항바이러스성 화합물)과 조합하여, 특히 다른 항

균성 화합물과 혼합하여 투여될 수 있다. 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르, 및 다른 활성 화합물(예를 들어, 다른 항균성 화합물)은 다른 활성 화합물과 동시에 또는 순차적으로 상이한 약제학적 제형으로 투여될 수 있다. 또는, 화학식(I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르, 및 다른 활성 화합물(예를 들어, 다른 항균성 화합물)은 동일한 약제학적 제형의 일부를 형성할 수 있다.

[0497] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특히, 특히 출원 및 기타 참고 문헌은, 각각의 개별 간행물, 특히 또는 특히 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되고 그 내용 전체가 완전히 인용되는 것처럼 모든 목적을 위해 그 내용 전체가 여기에 참조로 포함된다.

[0498] 본 발명의 특정 측면, 양태 또는 실시예와 관련하여 기재된 특징부, 정수, 특성, 화합물, 화학적 모이어티 또는 그룹은 양립할 수 없지 않는 한 본 명세서에 기술된 다른 측면, 양태 또는 실시예에 적용 가능한 것으로 이해해야 한다.

실시예

[0500] 본 발명은 이제 특정한 실시예에 관하여 기술될 것이다. 이들은 단지 예시이며, 오직 설명을 하기 위한 것이다: 이들은 청구된 독점 또는 기술된 발명의 범위를 임의의 형식으로 제한하려는 것은 아니다. 이러한 실시예는 본 발명을 실시하기 위해 현재 고려되는 최선의 실시예를 구성한다.

[0501] 하기 약어가 사용되었다:

[0502] Ac 아세틸(acetyl)

[0503] Ac₂O 아세트산 무수물(acetic anhydride)

[0504] AcOH 아세트산(acetic acid)

[0505] aq 수성(aqueous)

[0506] Ar 아릴(aryl)

[0507] Boc tert-부톡시카르보닐(tert-butoxycarbonyl)

[0508] nBuLi *N*-부틸리튬(*N*-butyllithium)

[0509] calcd 계산된(calculated)

[0510] CDI 카르보닐디이미다졸(carbonyldiimidazole)

[0511] conc 농축된 (concentrated)

[0512] d 일(day)

[0513] DCE 디클로로에탄(dichloroethane)

[0514] DCM 디클로로메탄(dichloromethane)

[0515] DIBALH 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(disobutylaluminium hydride)

[0516] DIPEA 디이소프로필에틸아민(diisopropylethylamine)

[0517] DMAP 4-디메틸아미노피리딘(4-dimethylaminopyridine)

[0518] DMF 디메틸포름아미드(dimethylformamide)

[0519] EDC 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 [1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride]

[0520] ES+ 전기분무 이온화(electrospray ionization)

[0521] EtOAc 에틸 아세테이트(ethyl acetate)

[0522] EtOH 에탄올(ethanol)

[0523]	Ex	실시예(Example)
[0524]	h	시간(들) [hour(s)]
[0525]	HBTU	O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트[O-benzotriazole-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluoro-phosphate]
[0526]	HOEt	1-하이드록시 벤조트리아졸 하이드레이트(1-hydroxybenzotriazole hydrate)
[0527]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography)
[0528]	HRMS	고-분해능 질량분석법(High-Resolution Mass Spectrometry)
[0529]	Int	중간체(Intermediate)
[0530]	LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분석법(Liquid Chromatography Mass Spectrometry)
[0531]	LDA	리튬 디이소프로필아미드(lithium diisopropylamide)
[0532]	M	분자의(molar)
[0533]	Me	메틸(methyl)
[0534]	mCPBA	메타-클로로페벤조산(meta-chloroperbenzoic acid)
[0535]	MeCN	아세토니트릴(acetonitrile)
[0536]	MeOH	메탄올(methanol)
[0537]	min	분(들) [minute(s)]
[0538]	Ms	메탄설포네이트(methanesulfonate)
[0539]	MS	질량 분석법(Mass Spectrometry)
[0540]	NaBH(OAc) ₃	소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(sodium triacetoxyborohydride)
[0541]	NIS	N-요오드석신이미드(N-iodosuccinimide)
[0542]	NMP	N-메틸파롤리돈(N-methylpyrrolidone)
[0543]	Rf	체류 시간(Retention time)
[0544]	RT(또는 rt)	실온(room temperature)
[0545]	sat	포화된(saturated)
[0546]	SCX	강한 양이온 교환(Strong Cation Exchange)
[0547]	SM	시작 물질(starting material)
[0548]	TFA	트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)
[0549]	THF	테트라하이드로푸란(tetrahydrofuran)
[0550]	실험 방법	
[0551]	달리 특정되지 않는 한, 반응을 실온에서 수행하였다. 마이크로파 반응(Microwave reaction)은 CEM 디스커버 마이크로파 반응기(CEM Discover microwave reactor)와 함께 알루미늄 캡 및 격막(aluminium cap and septum)이 피팅된 공정 바이알(process vial)을 이용하여 수행하였다. 예비 플래쉬 크로마토그래피(Preparative flash chromatography)를 실리카겔(100-200 메쉬)을 이용하여 수행하였다.	
[0552]	프렙 HPLC(Prep HPLC)를 하기 방법 중 하나를 이용하여 수행하였다: 기구 - 애질런트-1260 인피니티(Agilent-1260 infinity); 컬럼: 선파이어(sunfire) C8 (19×250) mm, 5 μ 또는 선파이어 C18 (19×250) mm, 5 μ ; 용매: 용매 A = 수 중 5mM 암모늄 아세테이트; 용매 B = 아세토니트릴/ 용매 A = 0.1% TFA; 용매 B = 아세토니트릴/; 검출 파장 214 nm. 기구 - 워터스 2767 오토프렙(Waters 2767 autoprep)과 2998 검출기; 컬럼: X 테라(TERRA) C18 (19×250)mm, 10 μ 또는 선파이어 C18 (19×250) mm, 10 μ ; 용매: 용매 A = 수 중 5mM 암모늄 아세테이트; 용매 B = 아세토니트릴/ 용매 A = 0.1% TFA; 용매 B = 아세토니트릴/; 검출 파장 214 nm.	

트; 용매 B = 아세토니트릴/ 용매 A = 아세토니트릴; 용매 B = 수 중 0.1% TFA; 검출 파장 214 nm. 가장 순도가 높은 분획을 수집하였고, 진공하에서 농축 및 건조시켰다. 순도 분석 이전에, 화합물을 통상적으로 40° C의 진공 오븐(vacuum oven)에서 건조시켰다. 워터스 액퀴티 UPLC(Acquity UPLC), 워터스 3100 PDA 검출기, SQD; 컬럼: 액퀴티 BEH C-18, 1.7 마이크론, 2.1 × 100 mm; 기울기 [시간 (분)/용매 A 중 용매 B (%)]: 0.00/10, 1.00/10, 2.00/15, 4.50/55, 6.00/90, 8.00/90, 9.00/10, 10.00/10; 용매: 용매 A = 수 중 5 mM 암모늄 아세테이트; 용매 B = 아세토니트릴; 주입 부피 1 μL; 검출 파장 214 nm; 컬럼 온도 30° C; 유속(flow rate) 0.3 mL/min 또는 워터스 액퀴티 UPLC, 워터스 3100 PDA 검출기, SQD; 컬럼: 액퀴티 HSS-T3, 1.8 마이크론, 2.1 × 100 mm; 기울기 [시간 (분)/용매 A 중 용매 B (%)]: 0.00/10, 1.00/10, 2.00/15, 4.50/55, 6.00/90, 8.00/90, 9.00/10, 10.00/10; 용매: 용매 A = 수 중 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B = 아세토니트릴; 주입 부피 1 μL; 검출 파장 214 nm; 컬럼 온도 30° C; 유속 0.3 mL/min에 의해 화합물 분석을 수행하였다.

[0553] 400MHz 1H 핵자기 공명 (nuclear magnetic resonance, NMR) 스펙트럼을 어밴스 브루커(Avance Bruker) AV400 분광기에서 기록하였다. NMR 스펙트럼에서, 화학적 이동(chemical shift) (δ)이 잔류 용매 피크(residual solvent peak)에 대한 ppm으로 표현된다. 약어들은 하기 의미를 가진다: b = 광폭 신호(broad signal), s = 단일선(singlet), d = 이중선(doublet), t = 삼중선(triplet), dd = 이중선의 이중선(doublet of doublet), ddd = 이중 이중선의 이중선(doublet of double doublet). 약어는 혼합될 수 있고, 다른 패턴들은 단축되지 않는다.

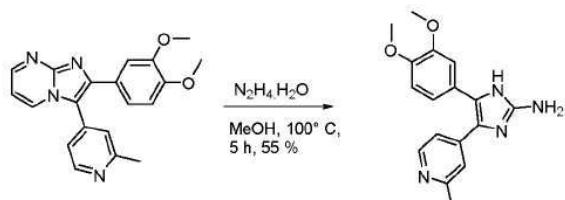
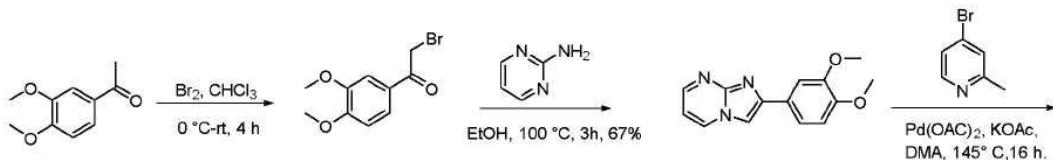
[0554] 제조된 화합물은 케임브리지소프트(CambridgeSoft)의 ChemBioDraw Ultra 13.0를 이용하여 명명하였다.

[0555] 중간체 합성이 없는 경우에, 화합물은 시판 중인 것이다.

[0556] 실시예 및 중간체 화합물

[0557] 합성 경로 1

[0558] 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-2-amine) (실시예 1)



[0559]

[0560] 2-브로모-1-(3,4-디메톡시페닐)에탄-1-온 (2-Bromo-1-(3,4-dimethoxyphenyl) ethan-1-one)

[0561] CHCl₃ (100mL) 중 1-(3,4-디메톡시페닐)에탄-1-온 (5.0g, 27.7mmol)의 용액에, 1시간의 기간에 걸쳐서 0 °C에서 CHCl₃ (25mL) 중 브롬 (1.4mL, 27.7mmol) 용액을 적하 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 0 °C에서 교반하고, 실온까지 승온시켰다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 포화 비카보네이트 용액 (100mL)으로 급냉하고, DCM (2×100mL)으로 추출했다. 유기층을 브라인 (100mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켜 갈색 고형물로서 2-브로모-1-(3,4-디메톡시페닐)에탄-1-온을 제공했다. 수율: 3.1 g (미정제물(crude)). 미정제 생성물(crude product)을 추가 정제 없이 사용했다.

[0562] 2-(3,4-디메톡시페닐)이미다조[1,2-a]파리미딘 (2-(3,4-Dimethoxyphenyl) imidazo[1,2-a]pyrimidine)

[0563] EtOH (30mL) 중 2-브로모-1-(3,4-디메톡시페닐)에탄-1-온(3.0g, 11.6mmol)의 용액에, 실온에서 파리미딘-2-아민 (1.1g, 11.6mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 100 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC

로 확인했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 조제된 고형물을 감압 하에 여과하고, Et₂O (50mL)로 세정하고, 건조시켜 황색 고형물로서 2-(3,4-디메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘을 수득했다. 수율: 2.01g (67%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 256.17 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.20 (d, *J* = 6.6Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50-7.68 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

[0564] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a] 피리미딘 (2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidine)

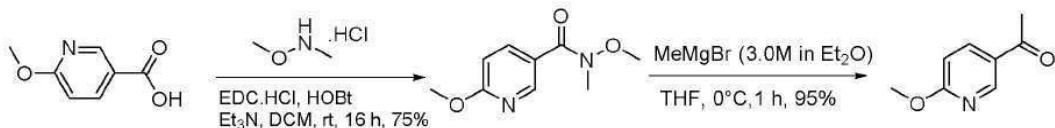
[0565] 디메틸아세트아미드 (10.0mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘 (1.0 g, 3.92mmol), 4-브로모-2-메틸피리딘 (539mg, 3.13mmol) 및 포타슘 아세테이트 (768mg, 7.84mmol)의 혼합물을 10분 동안 N₂ 가스로 펴징하고, 질소 분위기 하에서 Pd(OAc)₂ (43mg, 0.19mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 5분 동안 N₂ 가스로 펴징하고, 16시간 동안 145 °C에서 더 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응물을 H₂O (50mL)로 희석하고, EtOAc (3×50mL)로 추출하고, 혼합된 유기층을 브라인 (100mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켰다. 미정제물 LCMS는 각각 목적하는 질량의 60% 및 33%를 갖는 2개의 위치 이성질체의 형성을 보여주었다. 추가 정제 없이 미정제 물질을 다음 단계에 사용했다. 수율: 620mg (미정제물). CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 347.17 [M+H]⁺

[0566] 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-2-amine)

[0567] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘 (400mg, 1.15mmol)의 용액에, 실온에서 하이드라진 하이드레이트 (0.3mL, 5.8mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 5시간 동안 100 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 물(20mL)로 희석하고, 침전된 고형물을 여과로 수집하고, 물(25mL)로 세정하고, 감압 하에 건조시켰다. 고형물을 Et₂O (10mL)로 추가 분말화하고, 감압 하에서 건조시켜, 황색 고형물로서 5-(3,4-디메톡시)-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민을 수득했다. 수율: 200mg (55%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 311.21 [M+H]⁺; LC 순도 99.7% (체류 시간- 4.42분); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.93 (bs, 1H), 8.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.93-7.45 (m, 5H), 5.37 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[0568] 중간체 1

[0569] 1-(6-메톡시피리딘-3-일)에탄-1-온 (1-(6-Methoxypyridin-3-yl)ethan-1-one)



[0570]

[0571] N,6-디메톡시-N-메틸니코틴아미드 (N,6-Dimethoxy-N-methylnicotinamide)

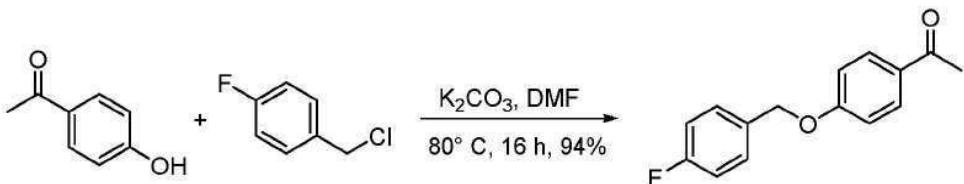
[0572] DCM (50mL) 중 6-메톡시니코틴산 (5g, 32.6mmol)의 용액에, EDCI.HCl (12.5g, 65.3mmol), HOBT (4.99g, 32.6mmol) 및 트리에틸아민 (13.7mL, 98.0mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하고, N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (3.8g, 39.2mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 추가 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석하고, DCM (2×50mL)로 추출하고, 유기층을 브라인(100mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 헥산 중 10% EtOAc로 용리시키면서 실리카 젤(100-200 mesh)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 액체로서 N,6-디메톡시-N-메틸니코틴아미드를 수득했다. 수율: 4.8g (75%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 197.17 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.6Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

[0573] 1-(6-메톡시피리딘-3-일)에탄-1-온 (1-(6-Methoxypyridin-3-yl)ethan-1-one)

[0574] THF (50mL) 중 *N*,6-디메톡시-*N*-메틸니코틴아미드 (4.8g, 24.4mmol)의 용액에, 메틸 마그네슘 브로마이드 (Et_2O 중 3M, 24.4mL, 73.3mmol)를 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 0 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액(25mL)으로 급냉하고, EtOAc (3×25mL)로 추출하고, 유기층을 브라인(50mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에 여과 및 농축시켜, 황색 고형물로서 1-(6-메톡시피리딘-3-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 3.51g (95%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 152.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

[0575] 중간체 2

[0576] 1-(4-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄-1-온 (1-(4-((4-Fluorobenzyl)oxy) phenyl)ethan-1-one)

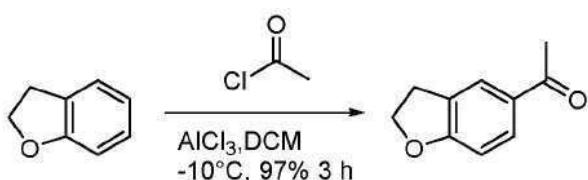


[0577]

[0578] DMF (50mL) 중 1-(4-하이드록시페닐)에탄-1-온 (5g, 36.6 mmol)의 용액에 1-(클로로메틸)-4-플루오로벤젠 (5.3g, 36.6mmol) 및 K_2CO_3 (15.17g, 109.9mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 80 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, H_2O (100mL)로 희석하고, EtOAc (3×100mL)로 추출했다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에 여과 및 농축시켰다. 미정제 잔여물을 Et_2O (50mL)로 분말화하고, 감압 하에서 여과 및 건조시켜, 백색 고체로서 1-(4-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 8.5 g (94%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 245.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47- 7.57 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.18 (s, 2 H), 2.52 (s ,3H).

[0579] 중간체 3

[0580] 1-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)에탄-1-온 (1-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)ethan-1-one)



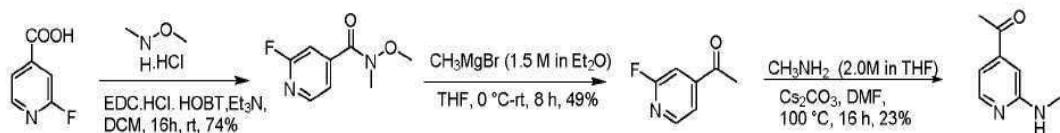
[0581]

[0582] DCM (10mL) 중 2,3-디하이드로벤조푸란 (1g, 8.3mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (1.3g, 16.6mmol) 및 AlCl_3 (3.3g, 24.6mmol)를 -10 °C에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 -10 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 5% 수성 HCl (10mL)로 희석하고, DCM (3×10mL)로 추출했다. 혼합된 유기층을 포화 수성 비카보네이트 용액(100mL), 브라인(100mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에서 여과 및 농축시켜 갈색 액체로서 1-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 1.34g (97%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 163.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H).

[0583] 중간체 4

[0584]

1-(2-(메틸아미노)파리딘-4-일)에탄-1-온 (1-(2-(Methylamino)pyridin-4-yl)ethan-1-one)



[0585]

[0586]

2-플루오로-*N*-메톡시-*N*-메틸아이소니코틴아미드 (2-Fluoro-*N*-methoxy-*N*-methylisonicotinamide)

[0587]

DCM (100mL) 중 2-플루오로아이소니코틴산 (5.0g, 36.5mmol)의 용액에, *N*-메톡시메탄아민 하이드로클로라이드 (5.3g, 54.7mmol), HOBT (5.17g, 38.32mmol), EDC.HCl (14.1g, 91.2mmol) 및 Et₃N (20.4mL, 146mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석하고, DCM (3×10mL)로 추출했다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 헥산 중 20% EtOAc로 용리시키면서 40g의 실리카 걸럼을 사용하는 콤비플래시 크로마토그래피(combiflash chromatography)로 정제하여, 밝은 갈색 고형물로서 2-플루오로-*N*-메톡시-*N*-메틸아이소니코틴아미드를 수득했다. 수율: 5.0g (74%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 185.20[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27–8.31 (m, 1H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

[0588]

1-(2-플루오로파리딘-4-일)에탄-1-온 (1-(2-Fluoropyridin-4-yl)ethan-1-one)

[0589]

건조 THF (120mL) 중 2-플루오로-*N*-메톡시-*N*-메틸아이소니코틴아미드 (5.0g, 27.0mmol)의 용액에, MeMgBr (Et₂O 중 1.5M) 졸, 27mL, 40.5mmol)를 실온에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 8시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 얼음물(50mL)로 급냉하고, EtOAc (3×50mL)로 추출했다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켜, 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되는 미황색 액체로서 1-(2-플루오로파리딘-4-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 2.2g (49.6%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 140.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (bs, 1H), 2.63 (s, 3H).

[0590]

1-(2-(메틸아미노)파리딘-4-일)에탄-1-온 (1-(2-(Methylamino)pyridin-4-yl)ethan-1-one)

[0591]

건조 DMF (60mL) 중 1-(2-플루오로파리딘-4-일)에탄-1-온 (6.0g, 42.9mmol)의 혼합물에, 메틸아민 (THF 중 2.0M, 42.7mL, 85.7mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 용기를 밀봉하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 120 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 차가운 물(50mL)로 희석하고, EtOAc (3×50mL)로 추출했다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축했다. 잔여물을 헥산 중 10% EtOAc로 용리시키면서 40g의 실리카 걸럼을 사용하는 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고형물로서 1-(2-(메틸아미노)파리딘-4-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 1.5g (23.4%); (CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 151.10[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.13 (d, *J* = 5.84 Hz, 1H), 6.85–6.87 (m, 2H), 6.79 (bs, 1H), 2.80 (bs, 3H), 2.49 (s, 3H).

[0592]

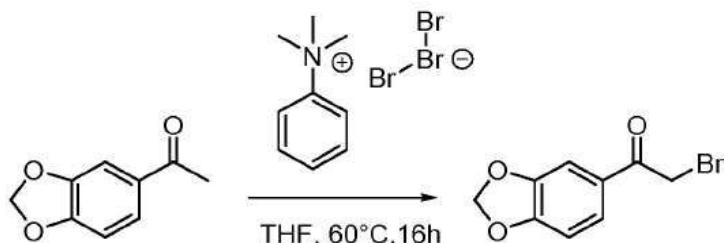
2-브로모-1-(3,4-디메톡시페닐)에탄-1-온과 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조했다.

명칭	증간체	구조	수율	스펙트럼 데이터
				¹ H NMR & LCMS
2-브로모-1-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)에탄-1-온	5		50%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 241.09 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.81-7.96 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.65 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)
2-브로모-1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)에탄-1-온	6		70%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.76-7.89 (m, 2H), 7.24-7.41 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).
2-브로모-1-(3-클로로-4-메톡시페닐)에탄-1-온	7		56%	CHNOS에 대한 MS (ESI-) <i>m/z</i> 261.23 [M-H] ⁻

[0593]

[0594] 중간체 8

[0595] 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-2-브로모에탄-1-온 (1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-bromoethan-1-one)



[0596]

[0597]

THF (20mL) 중 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에탄-1-온 (1g, 6.09mmol)의 용액에, 트리메틸페닐암모늄 트리브로마이드 (2.75 g, 7.01mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 60 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2×30mL)로 추출했다. 혼합된 유기층을 브라인(100mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켜, 갈색 고형물로서 1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-2-브로모에탄-1-온을 수득했다. 수율: 1.4g (미정제물); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 243.19 [M+H]⁺. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0598]

1-(벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)-2-브로모에탄-1-온과 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조했다.

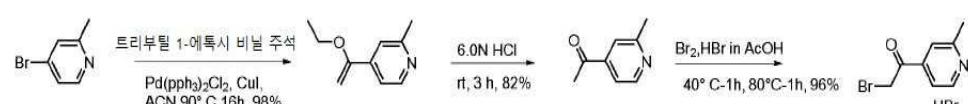
명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
2-브로모-1-(4-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄-1-온	9		76%	CHNOS에 대한 MS (ESI-) <i>m/z</i> 321.02 [M-H] ⁺
2-브로모-1-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)에탄-1-온	10		40%	CHNOS에 대한 MS (ESI-) <i>m/z</i> 231.04 [M-H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.05 (bs, 1H), 7.55-7.94 (m, 2H), 6.95-7.18 (m, 1H), 4.82 (s, 2H)
2-브로모-1-(4-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄-1-온	11		94%	CHNOS에 대한 MS (ESI-) <i>m/z</i> 320.92 [M-H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.93-8.02 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 4.84 (s, 2H)
2-브로모-1-(4-하이드록시페닐)에탄-1-온	12		50%	CHNOS에 대한 MS (ESI-) <i>m/z</i> 212.94 [M-H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.52 (bs, 1H), 7.65-8.01 (m, 2H), 6.65-7.01 (m, 2H), 4.78 (s, 2H)

[0599]

[0600] 중간체 13

[0601]

2-브로모-1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (2-Bromo-1-(2-methylpyridin-4-yl)ethan-1-one). 하이드로제 브로마이드 (hydrogen bromide)



[0602]

4-(1-에톡시비닐)-2-메틸피리딘 (4-(1-Ethoxyvinyl)-2-methylpyridine)

[0603]

톨루엔(15mL) 중 4-브로모-2-메틸피리딘 (2.5g, 14.5mmol) 및 트리부틸 1-에톡시 비닐 주석 (10.5g, 29.1mmol)의 혼합물에 10분 동안 실온에서 N₂ 가스를 펴징하고, N₂ 분위기 하에서 여기에 Pd(PPh₃)₄ (1.7g, 1.45mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 N₂ 가스로 펴징하고, 16시간 동안 110 °C에서 더 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 용매를 감압 하에서 제거하기 전에, 반응 혼합물을 냉각시켰다. 잔여물을 헥산(25mL)으로 교반하고, 셀라이트 충(celite bed)을 통해 여과했다. 셀라이트 충을 헥산(50mL)으로 세정했다. 혼합된 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔여물을 헥산 중 0-5% EtOAc로 용리시키면서 실리카 젤을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 4-(1-에톡시비닐)-2-메틸피리딘을 수득했다. 수율: 2.35 g (98%); (CHNOS에 대한 MS (ESI+)) *m/z* 164.10 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.91 (q, *J* =

6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[0605] 1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (1-(2-Methylpyridin-4-yl)ethan-1-one)

[0606] 6N HCl (10mL) 중 4-(1-에톡시비닐)-2-메틸피리딘 (2.6g, 15.9mmol)의 혼탁액을 3시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고, 5N NaOH로 pH 11로 염기성화 하고, EtOAc (3×20mL)로 추출했다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에 여과 및 농축시켜, 무색의 오일로서 1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 1.8g (82%); (CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 136.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

[0607] 2-브로모-1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (2-Bromo-1-(2-methylpyridin-4-yl)ethan-1-one)

[0608] HBr (AcOH 중 33%, 15mL) 중 1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (1.85g, 13.6mmol)의 용액에, HBr (33% in AcOH, 3.5mL) 중 브로민 (0.7mL, 13.6mmol)의 용액을 0 °C에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 40 °C에서 교반한 후, 1시간 동안 80 °C에서 더 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, Et_2O (100mL)에 끓고, 30분 동안 실온에서 교반했다. 침전물을 여과하고, Et_2O (20mL)로 세정하고, 감압 하에 건조시켜, 황색 고형물로서 2-브로모-1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (HBr 염)을 수득했다. 수율: 2.8 g (96%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

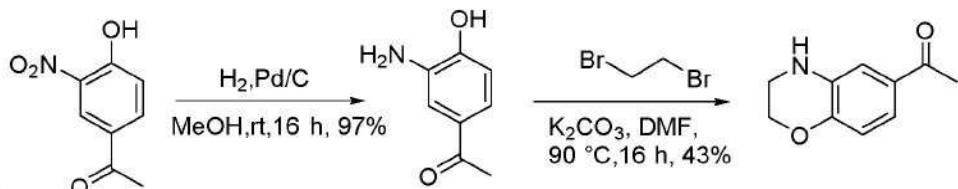
[0609] 2-브로모-1-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온과 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 ^1H NMR & LCMS
1-(2,6-디메틸피리딘-4-일)에탄-1-온	14		45%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 150.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0610]

[0611] 중간체 15

[0612] 1-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)에탄-1-온 (1-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)ethan-1-one)



[0613]

[0614] 1-(3-아미노-4-하이드록시페닐)에탄-1-온 (1-(3-Amino-4-hydroxyphenyl) ethan-1-one)

[0615] MeOH (100mL) 중 1-(4-하이드록시-3-니트로페닐)에탄-1-온 (10g, 55mmol)의 교반된 용액에, 10% Pd/C (1.0g)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 H_2 분위기 (1atm) 하에서 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과했다. 셀라이트 층을 MeOH(50mL)로 세정했다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 헥산 중 10% EtOAc로 용리시키면서 40g 실리카 컬럼을 사용하여 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고형물로서 1-(3-아미노-4-하이드록시페닐)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 8.1g (97%); CHNOS에 대한 MS (ESI-) m/z 150.02 $[\text{M}-\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.1 (bs, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.76 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H).

[0616] 1-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)에탄-1-온 (1-(3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)ethan-1-one)

[0617] DMF (100mL) 중 1-(3-아미노-4-하이드록시페닐)에탄-1-온 (8.0g, 52.6mmol)의 용액에, K_2CO_3 (29g, 210mmol) 및 1,2-디브로모에탄 (39.5g, 210mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 90 °C에서 더 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 차가운 물(200mL)로 희석하고, EtOAc ($3 \times 100mL$)로 추출했다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 헥산 중 50% EtOAc로 용리하면서 40g 실리카 컬럼을 사용하여 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고형물로서 1-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 4.03g (43%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 219.19 [$M+H$]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.15-7.21 (m, 2H), 6.68-6.72 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 6.01 (bs, 1H), 4.15-4.21 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

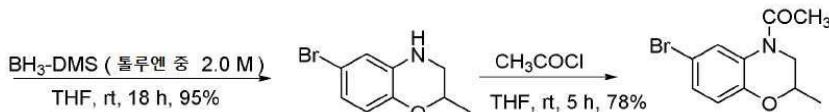
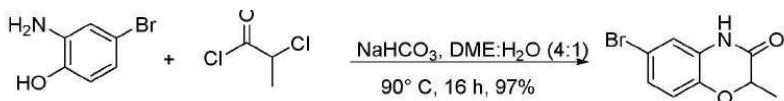
[0618] 2-브로모-1-(2-메틸파리딘-4-일)에탄-1-온. 하이드로겐 브로마이드와 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
2-브로모-1-(2,6-디메틸피리딘-4-일) 에탄-1-온 하이드 로브로마이드	16		52%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 327.98 [$M+H$] ⁺
2-브로모-1-(2-(메틸아미노)피리딘-4-일)에탄-1-온 하 이드로브로마이드	17		84%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 229.01[$M+H$] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.78 (bs, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 5.24 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.96 (s, 3H)
2-브로모-1-(3,4-디하이드로-2H-벤조 [b][1,4]옥사진-6-일)에탄-1-온. 하이 드로브로마이드	18		62%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 256.03[$M+H$] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.15-7.28 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.31 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H)

[0619]

[0620] 중간체 19

[0621] 1-(6-브로모-2-메틸-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온
(1-(6-Bromo-2-methyl-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-yl)ethan-1-one)



[0622]

6-브로모-2-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (6-Bromo-2-methyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one)

[0624]

DME : H₂O (4:1, 20mL) 중 2-아미노-4-브로모페놀 (2.0 g, 10.7mmol), NaHCO₃ (2.7 g, 32.1mmol)의 혼합물에, 2-클로로프로파노일 클로라이드 (1.3mL, 12.8mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 90 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고, EtOAc (3×50mL)로 추출했다. 유기물을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축시켜 갈색 고형물로서 6-브로모-2-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온을 제공했다. 수율: 2.5g (97%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.74 (bs, 1H), 6.88-7.12 (m, 3H), 4.68 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H). CHNOS에 대한 MS (ESI-) m/z 239. 93[M-H]⁺.

[0625]

6-브로모-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (6-Bromo-2-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazine)

[0626]

건조 THF (30mL) 중 6-브로모-2-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (1.0 g, 4.14mmol)의 용액에, BH₃-DMS (톨루엔 중 2.0M, 6.3mL, 12.5mmol)을 실온에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 차가운 메탄올(10mL)로 급냉하고, 수득된 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 포화 NaHCO₃ 수용액(20mL)으로 희석하고, EtOAc (3×20mL)로 추출했다. 유기물을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축시켜 갈색 고형물로서 6-브로모-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 수득했다. 수율: 900 mg (95%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.50-6.77 (m, 3H), 6.06 (bs, 1H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.31 (bs, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 227.88 [M+H]⁺.

[0627]

1-(6-브로모-2-메틸-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온 (1-(6-Bromo-2-methyl-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-yl)ethan-1-one)

[0628]

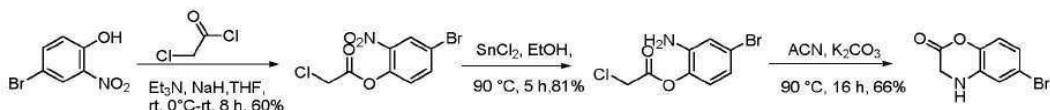
건조 THF (20mL) 중 6-브로모-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (800mg, 3.52mmol)의 용액에, 아세틸 클로라이드 (0.5mL, 7.01mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 차가운 H₂O (20mL)로 희석하고, EtOAc (3×25mL)로 추출했다. 혼합된 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축시켜 갈색 고형물로서 1-(6-브로모-2-메틸-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온을 제공했다. 수율: 830mg (78%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.20 (bs, 1H), 7.10-7.23 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29-4.40 (m, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.32 (bs, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 3H). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 269.90 [M+H]⁺.

[0629]

중간체 20

[0630]

6-브로모-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-2-온 (6-Bromo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-one)



[0631]

[0632] 4-브로모-2-니트로페닐 2-클로로아세테이트 (4-Bromo-2-nitrophenyl 2-chloroacetate)

건조 THF (30mL) 중 NaH (광물유 중 60% 혼탁액, 1.44g, 36.7mmol)의 혼탁액에, THF (20mL) 중 4-브로모-2-니트로페놀 (4.0g, 18.3mmol)의 용액을 0 °C에서 적하 첨가했다. 수득된 혼합물을 1시간 동안 0 °C에서 교반하고, 여기에 2-클로로아세틸 클로라이드 (2.0mL, 25.6mmol)를 천천히 첨가했다. 수득된 반응 혼합물을 실온까지 승온시키고, 7시간 동안 더 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 차가운 H₂O (50mL)로 희석하고, EtOAc (3×50mL)로 추출했다. 혼합된 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 미정제 잔여물을 혼탁액 중 0-10% EtOAc로 용리하면서 실리카 젤(100-200 mesh)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고형물로서 4-브로모-2-니트로페닐 2-클로로아세테이트를 수득했다. 수율: 3.2g (60%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H).

[0634] 2-아미노-4-브로모페닐 2-클로로아세테이트 (2-Amino-4-bromophenyl 2-chloroacetate)

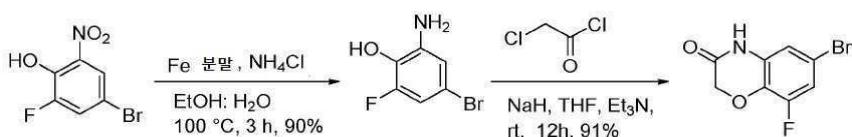
EtOH (40mL) 중 4-브로모-2-니트로페닐 2-클로로아세테이트 (3.0g, 10.3mmol)의 용액에, 농축 HCl (2.5mL) 및 SnCl₂ (9.8g, 51.7mmol)을 실온에서 첨가했다. 수득된 혼합물을 5시간 동안 90 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 포화 Na₂CO₃ 수용액을 사용하여 pH 7로 중성화하고, EtOAc (3×50mL)로 추출했다. 유기물을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 미정제 잔여물을 혼탁액 중 0-20% EtOAc로 용리시키면서 실리카 젤(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고형물로서 2-아미노-4-브로모페닐 2-클로로아세테이트를 수득했다. 수율: 2.2g (81%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 264.01 [M+H]⁺.

[0636] 6-브로모-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-2-온 (6-Bromo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-one)

CH₃CN (15mL) 중 2-아미노-4-브로모페닐 2-클로로아세테이트 (1.2g, 4.58mmol)의 용액에, K₂CO₃ (3.2g, 22.9mmol)을 실온에서 첨가했다. 수득된 혼합물을 16시간 동안 90 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 잔여물을 H₂O (25mL)로 희석하고, EtOAc (3×25mL)로 추출했다. 유기물을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 미정제 잔여물을 혼탁액 중 0-20% EtOAc로 용리시키면서 실리카 젤(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고형물로서 6-브로모-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-2-온을 수득했다. 수율: 680mg (66%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.08 (dd, *J* = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H). CHNOS에 대한 MS (ESI-) *m/z* 226.01 [M-H]⁺.

[0638] 중간체 21

[0639] 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (6-Bromo-8-fluoro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one)



[0640]

[0641] 2-아미노-4-브로모-6-플루오로페놀 (2-Amino-4-bromo-6-fluorophenol)

EtOH:H₂O (4:1, 100mL) 중 4-브로모-2-플루오로-6-니트로페닐 (8.0g, 33.9mmol)의 용액에 Fe 분말 (9.1g, 169.4mmol) 및 AlCl₃ (22.5g, 169.4mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반 및 환류시켰다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과시켰다. 셀라이트 층을 EtOH (50mL)로 더 세정했다. 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 H₂O (50mL)로 희석하고, EtOAc (3×50mL)로 추출시켰다. 혼합된 유기층을 건조시키고, 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 미정제 잔여물을 혼탁액 중 0-5% EtOAc로 용리시키면서 실리카 젤(100-200 mesh)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고형물로서 2-아미노-4-브로모-6-플루오로페놀을 수득했다. 수율: 6.2g (90%). CHNOS에 대한 MS (ESI-)

m/z 203.89 [M-H]⁺

[0643] 6-브로모-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진
(6-Bromo-8-fluoro-3,4-dihydro-2H-
benzo[b][1,4]oxazine)

[0644] 건조 THF (50mL) 중 2-아미노-4-브로모-6-플루오로페놀 (5.0g, 24.4mmol)에, Et₃N (5.1mL, 36.6mmol) 및 2-클로로아세틸 클로라이드 (2.1mL, 26.4mmol)를 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 승온시키고, 2시간 동안 교반했다. 2시간 후, 반응 혼합물을 다시 0 °C까지 냉각시키고, NaH (광물유 중 60% 분산액, 2.43g, 6.10mmol)를 적하 첨가했다. 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 더 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 차가운 H₂O (50mL)로 희석하고, EtOAc (3×50mL)로 추출했다. 혼합된 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 침압 하에서 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 Et₂O (50mL)로 분말화하여, 갈색 고형물로서 6-브로모-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 수득했다. 수율: 5.3g (91%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.01 (bs, 1H), 7.18–7.29 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.68 (s, 2H) CHNOS에 대한 MS (ESI-) *m/z* 243.98 [M-H]⁺

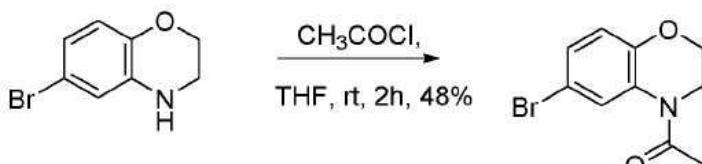
[0645] 1-(6-브로모-2-메틸-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온과 유사한 방식으로 하기 중간체를 제조했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 ¹ H NMR & LCMS
6-브로모-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진	22		26%	CHNOS에 대한 MS (ESI-) <i>m/z</i> 230.10 [M-H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 6.49–6.63 (m, 2H), 6.38 (bs, 1H), 4.13 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.30 (bs, 2H)

[0646]

[0647] 중간체 23

[0648] 1-(6-브로모-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온
(1-(6-Bromo-2,3-dihydro-4H-
benzo[b][1,4]oxazin-4-yl)ethan-1-one)



[0649]

[0650] THF (10mL) 중 6-브로모-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (600mg, 2.8mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (330mg, 4.2mmol)를 실온에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액 (10mL)으로 급냉하고, EtOAc (3×10mL)로 추출했다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 침압 하에 여과 및 농축시켜, 황색 고형물로서 1-(6-브로모-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 350mg (48%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21 (bs, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.25–4.27 (m, 2H), 3.82–3.85 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

[0651]

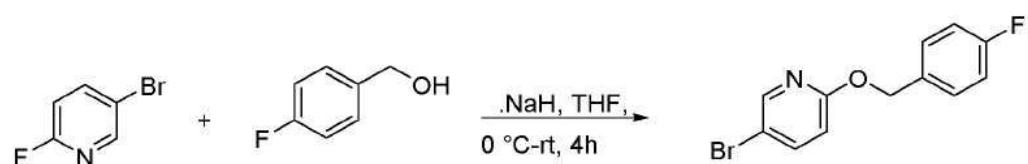
1-(6-브로모-2-메틸-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온과 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
1-(4-아세틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-2-브로모에탄-1-온	24		63%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 298.04 [M+H] ⁺
1-(6-브로모-8-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	25		68%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.01 (bs, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)
1-(6-브로모-7-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	26		65%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 273.98 [M+H] ⁺
1-(7-브로모-3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)에탄-1-온	27		69%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 254.16 [M+H] ⁺

[0652]

[0653] 중간체 28

[0654] 5-브로모-2-((4-플루오로벤질)옥시)피리딘 (5-Bromo-2-((4-fluorobenzyl)oxy)pyridine)



[0655]

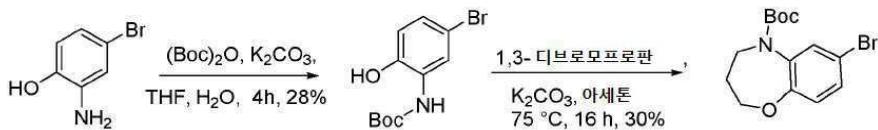
[0656]

THF (10mL) 중 (4-플루오로페닐)메탄올 (1g, 5.08mmol)의 용액에, NaH (광물유 중 60%, 455mg, 11.36mmol)를 0 °C에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 0 °C에서 교반하고, 5-브로모-2-플루오로피리딘 (1.1g, 8.52mmol)을 0 °C에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 80 °C에서 더 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(25mL)으로 급냉하고, EtOAc (3×25mL)로 추출했다. 유기물을 건조시키고, 감압 하에서 여과 및 농축시켜, 황색 고형물로서 5-브로모-2-((4-플루오로벤질)옥시)피리딘을 수득했다. 수율: 1.5g (미정제물). CHNO에 대한 MS (ESI+) m/z 281.90 [M+H]⁺.

[0657] 중간체 29

[0658]

tert-부틸 7-브로모-3,4-디하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-카르복실레이트 (*tert*-Butyl 7-bromo-3,4-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepine-5(2H)-carboxylate)



[0659]

tert-부틸 (5-브로모-2-하이드록시페닐)카바메이트 (*tert*-Butyl (5-bromo-2-hydroxyphenyl)carbamate)

[0661]

THF:H2O (1:1, 100mL) 중 2-아미노-4-브로모페놀 (5.0g, 26.6mmol)의 교반된 용액에, K₂CO₃ (18.3 g, 133mmol) 이후에 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (15.1 g, 69.14mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 EtOAc (3×50mL)로 추출했다. 유기물을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 미정제물을 메탄올 및 1.0 M NaOH 수용액(20mL) 및 H2O (20mL)로 회석했다. 수득된 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, MeOH를 감압 하에 제거했다. 잔여물을 1.0 N HCl을 사용함으로써 pH 7로 중성화하고, DCM (3×50mL)로 추출했다. 유기물을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 미정제 잔여물을 헥산 중 0-5% EtOAc로 용리시키면서 실리카 젤(100-200 mesh)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고형물로서 *tert*-부틸 (5-브로모-2-하이드록시페닐)카바메이트를 수득했다. 수율: 2.1 g (28%). CHNO에 대한 MS (ESI+) m/z 187.92 [M-100+H]⁺.

[0662]

tert-부틸 7-브로모-3,4-디하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-카르복실레이트 (*tert*-Butyl 7-bromo-3,4-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepine-5(2H)-carboxylate)

[0663]

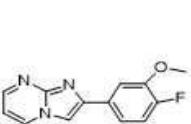
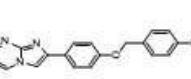
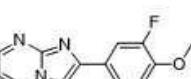
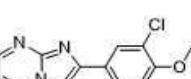
아세톤 (50mL) 중 *tert*-부틸 (5-브로모-2-하이드록시페닐)카바메이트 (1.85g, 6.42mmol)의 교반된 용액에, K₂CO₃ (7.0 g, 51.36 mmol) 및 1,3-디브로모프로판 (3.9 g, 19.26 mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 75 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과시켰다. 셀라이트 층을 아세톤 (20mL)으로 세정했다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 H₂O (20mL)로 회석하고, EtOAc (3×20mL)로 추출했다. 유기물을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켰다. 미정제 잔여물을 헥산 중에 0-5% EtOAc로 용리시키면서 실리카 젤(100-200 mesh)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고형물로서 *tert*-부틸 7-브로모-3,4-디하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-카르복실레이트를 수득했다. 수율: 620mg (30%). CHNO에 대한 MS (ESI+) m/z 328.17 [M+H]⁺.

[0664]

2-(3,4-디메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘과 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
2-(2,3-디하이드로 벤조푸란-5-일)이 미다조[1,2-a]피리 미딘	30		72%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 238.08 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.24 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 6.90- 7.01 (m, 1H), 4.64 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H)
2-(4-클로로페닐) 이미다조[1,2-a]피 리미딘	31		29%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 230.11 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.7% (Ret. Time- 4.27 min); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.97 (dd, J = 1.9, 6.7Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.9, 4.0Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 4.0, 6.7Hz, 1H)
2-(3,4-디하이드로 -2H-벤조[b][1,4] 디옥세핀-7-일)이 미다조[1,2-a]피리 미딘	32		46%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 268.16 [M+H] ⁺

[0665]

2-(4-플루오로-3-메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘	33		57%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 244.11 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.11 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.25-7.41 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).
2-(4-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘	34		33%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 320.22 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 4H), 5.19 (s, 2H)
2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘	35		29%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 244.15 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.94 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.73-7.87 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 3.89 (m, 3H)
2-(3-클로로-4-메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘	36		80%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 260.05 [M+H] ⁺

2-플루오로-4-(이 미다조[1,2-a]피리 미딘-2-일)페놀	37		54%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 230.05[M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.33 (bs, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.50-7.90 (m, 2H), 7.20 (bs, 1H), 6.92-7.20 (m, 1H)
2-(4-((4-플루오로 벤질)옥시)페닐)이 미다조[1,2-a]피리 미딘	38		52%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 320.07[M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.07- 7.29 (m, 5H), 5.15 (s, 2H)
2-(4-(트리플루오 로메톡시)페닐)이 미다조[1,2-a]피리 미딘	39		78%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 280.15[M+H] ⁺
2-(4-메톡시페닐) 이미다조[1,2-a]피 리미딘	40		96%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 226.12[M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.28 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)

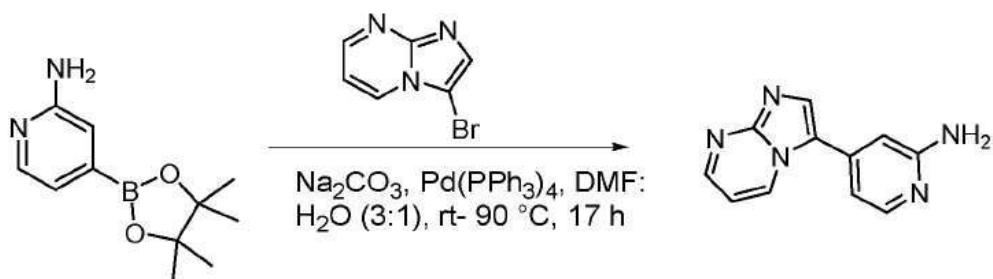
2-(3-메톡시페닐) 이미다조[1,2-a]피 리미딘	41		51%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 226.06 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.3% (Ret. Time- 4.3 min) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), 9.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)
2-(벤조[d][1,3]디 옥솔-5-일)이미다 조[1,2-a]피리미딘	42		48%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 240.06 [M+H] ⁺
2-(2-메틸피리딘- 4-일)이미다조 [1,2-a]피리미딘	43		58%	(CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 211.17 [M+H] ⁺)
2-(6-메톡시피리 딘-3-일)이미다조 [1,2-a]피리미딘	44		49%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 227.06 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.97 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 6.87-6.96 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)
2-(2,3-디하이드로 벤조[b][1,4]디옥신 -6-일)이미다조 [1,2-a]피리미딘	45		6%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 254.12 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.91 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37-7.58 (m, 2H), 6.83-7.09 (m, 2H), 4.29 (s, 4H)

4-(이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)페놀	46		88%	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 212.00 [M+H] ⁺
2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘	47		30%	CHNO에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 225.12 [M+H] ⁺
2-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘	48		43%	CHNO에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 197.13 [M+H] ⁺
4-(이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-N-메틸피리딘-2-아민	49		36%	CHNO에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 226.08 [M+H] ⁺
1-(6-(이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	50		미정 제출	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 295.11 [M+H] ⁺

[0669]

[0670] 중간체 51

[0671] 4-(이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)피리딘-2-아민 (4-(Imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine)



[0672]

[0673]

DMF:H₂O (3:1, 20mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-아민 (1.0g, 4.54mmol), 3-브로모이미다조[1,2-a]피리미딘 (899mg, 4.54mmol) 및 Na₂CO₃ (963mg, 9.09mmol)의 혼합물을 실온에서 15분 동안 N₂로 탈기했다. 이러한 탈기된 혼합물에 실온에서 Pd(PPh₃)₄ (525mg, 0.45mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 5분 동안 N₂로 다시 펴징했다. 반응 용기를 밀봉하고, 16시간 동안 90 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 칼륨 하에 농축시켰다. 미정제 잔여물을 MeOH (25mL)로 분말화하고, 침전된 고형물을 소결 깔대기를 통해 여과했다. 여과액을 칼륨 하에 농축시켰다. 잔여물을 DCM 중 10% MeOH로 용리시키면서 12g 실리카 컬럼을 사용하여 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고형물로서 4-(이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)피리딘-2-아민을 수득했다. 수율: 500mg (51%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 212.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): *δ* 8.96–9.05 (m, 1H), 8.55–8.61 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94–8.01 (m, 1H), 6.98–7.15 (m, 3H), 6.05–6.15 (bs, 2H).

[0674]

2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘과 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조

했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
2-(3,4- 디메톡시페닐)-3- (2-메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	52		45%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 347.17 [M+H] ⁺
2-(6- 메톡시피리딘-3- 일)-3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	53		34%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 318.08 [M+H] ⁺

[0675]

2-(2,3- 디하이드로벤조 푸란-5-일)-3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	54		53%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 329.10 [M+H] ⁺
2-(4-클로로페닐)- 3-(2-메틸피리딘- 4-일)이미다조[1,2- a]피리미딘	55		92%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 321.03 [M+H] ⁺

[0676]

2-(3,4- 디하이드로-2H- 벤조[b][1,4]디옥 세핀-7-일)-3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	56		51%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 359.17 [M+H] ⁺
2-(4-플루오로-3- 메톡시페닐)-3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	57		43%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 335.23 [M+H] ⁺

[0677]

4-(2-(4-((4- 플루오로벤질)옥 시)페닐)이미다조 [1,2-a]피리미딘- 3-일)피리딘-2- 아민	58		61%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 412.08 [M+H] ⁺
4-(2-(2,3- 디하이드로벤조 푸란-5- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3- 일)피리딘-2-아민	59		20%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 330.10 [M+H] ⁺

[0678]

4-(2-(2,3- 디하이드로벤조 푸란-5- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3-일)- N-메틸피리딘-2- 아민	60		39%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 344.12 [M+H] ⁺
<i>N,N</i> -디메틸-3-(2- (2-메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3- 일)벤즈아미드	61		24%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 358.09 [M+H] ⁺

[0679]

2-(3-플루오로-4- 메톡시페닐)-3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	62		53%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 335.11 [M+H] ⁺
2-(3-클로로-4- 메톡시페닐)-3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	63		62%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 351.25 [M+H] ⁺
2-플루오로-4-(3- (2-메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-2- 일)페놀	64		42%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 321.04 [M+H] ⁺

[0680]

4-(2-(2,3- 디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3- 일)피리딘-2(1H)- 온	65		44%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 347.26 [M+H] ⁺
2-(4-((4- 플루오로벤질)옥 시)페닐)-3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	66		31%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 411.26 [M+H] ⁺

[0681]

3-(2-메틸피리딘- 4-일)-2-(4- (트리플루오로메 톡시)페닐)이미다 조[1,2-a]피리미딘	67		31%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 371.23 [M+H] ⁺
2-(4-메톡시페닐)- 3-(2-메틸피리딘- 4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	68		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 317.27 [M+H] ⁺

[0682]

2-(2,3- 디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6- 일)-3-(피리딘-3- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	69		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 331.21 [M+H] ⁺
2-(2,3- 디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6- 일)-3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	70		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 345.12 [M+H] ⁺

[0683]

4-(2-(2,3- 디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3- 일)피리딘-2-아민	71		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 346.11 [M+H] ⁺
2-(3-메톡시페닐)- 3-(2-메틸피리딘- 4-일)이미다조[1,2- a]피리미딘	72		71%	피크 1, CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 317.10 [M+H] ⁺

[0684]

2-((벤조[d][1,3]디옥 솔-5-일)-3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	73		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 331.27 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3-일)- 2,3-디하이드로- 4H- 벤조[b][1,4]옥사 진-4-일)에탄-1-온	74		46%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 386.47 [M+H] ⁺

[0685]

3-(6-((4- 플루오로벤질)옥 시)피리딘-3-일)- 2-(2-메틸피리딘- 4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	75		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 412.18 [M+H] ⁺
3-(5-플루오로-6- 메톡시피리딘-3- 일)-2-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	76		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 336.2 [M+H] ⁺

[0686]

6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)퀴녹살린	77		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 339.09 [M+H] ⁺
2-메틸-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 중간체	78		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 372.08 [M+H] ⁺

[0687]

1-(2-메틸-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	79		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 400.2 [M+H] ⁺
4-(3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)페놀	80		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 303.01 [M+H] ⁺

[0688]

1-(6-(2-(2,6- 디메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3-일)- 2,3-디하이드로- 4H- 벤조[b][1,4]옥사- 진-4-일)에탄-1-온	81		미정제물	CHNO에 대한 MS (ESI+) m/z 400.34 [M+H] ⁺
2-메틸-5-(2-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3- 일)벤조[d]옥사졸	82		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 341.96 [M+H] ⁺

[0689]

2-(2,3- 디하이드로벤조- 푸란-5-일)-3- (피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	83		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 314.96 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(피리딘- 4-일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3-일)- 2,3-디하이드로- 4H- 벤조[b][1,4]옥사- 진-4-일)	84		미정제물	CHNO에 대한 MS (ESI+) m/z 371.98 [M+H] ⁺

[0690]

1-(6-(2-(2- 메틸아미노)피리 딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3-일)- 2,3-디하이드로- 4H- 벤조[b][1,4]옥사 진-4-일)에탄-1-온	85		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 401.19 [M+H] ⁺
3-(2-메틸- 2,3,3a,7a- 테트라하이드로 벤조푸란-5-일)-2- (2-메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	86		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI-) m/z 343.14 [M-H] ⁺

[0691]

1-(6-(2-(2- 아미노피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3-일)- 2,3-디하이드로- 4H- 벤조[b][1,4]옥사 진-4-일)에탄-1-온	87		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 387.22 [M+H] ⁺
1-(6-(3-(2- 클로로피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-2-일)- 2,3-디하이드로- 4H- 벤조[b][1,4]옥사 진-4-일)에탄-1-온	88		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 406.16 [M+H] ⁺

[0692]

1-(6-(3-(2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘-2-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	89		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 440.18[M+H] ⁺
---	----	--	------	---

[0693]

1-(6-(3-(2-플루오로파리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘-2-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	90		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 390.12[M+H] ⁺
tert-부틸 7-(2-(2-메틸파리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘-3-일)-3,4-디하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-카르복실레이트	91		미정제물	CHNO에 대한 MS (ESI+) m/z 458.18 [M+H] ⁺

[0694]

1-(8-플루오로-6-(3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	92		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 404.14 [M+H] ⁺
8-플루오로-6-(3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온	93		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 376.08 [M+H] ⁺

[0695]

6-(3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온	94		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 358.12 [M+H] ⁺
1-(7-플루오로-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	95		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 404.13 [M+H] ⁺

[0696]

6-(3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-2-일)- 3,4-디하이드로- 2H- 벤조[b][1,4]옥사 진-2-온	96		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 358.20[M+H] ⁺
7-플루오로-6-(2- (2-메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3-일)- 2H- 벤조[b][1,4]옥사 진-3(4H)-온	97		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 376.13[M+H] ⁺

[0697]

3-(8-플루오로- 2,3- 디하이드로벤조[b] [1,4]디옥신-6- 일)-2-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘	98		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 363.21[M+H] ⁺
1-(7-(2-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]피리미딘-3-일)- 3,4- 디하이드로퀴놀 린-1(2H)-일)에탄- 1-온	99		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 384.27 [M+H] ⁺

[0698]

2-(7-플루오로- 2,3- 디하이드로벤조[b]][1,4]디옥신-6- 일)-3-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]파리미딘	100		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 363.18 [M+H] ⁺
3-(5-플루오로- 2,3- 디하이드로벤조[b]][1,4]디옥신-6- 일)-2-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]파리미딘	101		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 363.15 [M+H] ⁺

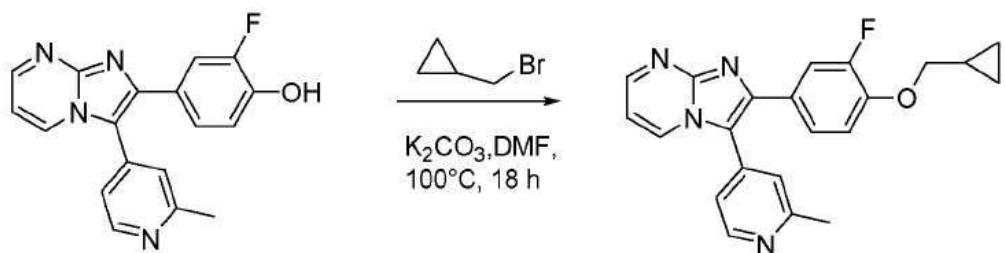
[0699]

6-(2-(2- 메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2- a]파리미딘-3-일)- 2H- 벤조[b][1,4]옥사 진-3(4H)-온	102		미정제물 LCMS는 24%의 목적 생성물을 보였다. 미정제물을 DCM 중 0-12% meOH로 용리 후 디에틸에테르로 분말화하면서 40 g 실리카 컬럼을 사용하여 콤비 플래시로 88%까지 농축시켰다.	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 358.04 [M+H] ⁺
---	-----	--	--	---

[0700]

중간체 103

[0701]

2-(4-(사이클로프로필메톡시)-3-플루오로페닐)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘
(2-(4-(cyclopropylmethoxy)-3-fluorophenyl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidine)

[0703]

[0704]

DMF (5mL) 중 2-플루오로-4-(3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘-2-일)페놀 (350mg, 1.09mmol)의
용액에, K_2CO_3 (453mg, 3.28mmol) 및 (브로모메틸)사이클로프로판 (295mg, 2.19mmol)을 실온에서 첨가했다. 반

응 혼합물을 18시간 동안 100 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(100mL)로 희석하고, EtOAc (3×50mL)로 추출했다. 유기물을 브라인(100mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 여과 및 농축시켜, 갈색 왁스 같은 고형물로서 2-(4-(사이클로프로필메톡시)-3-플루오로페닐)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘을 수득했다. 수율: 380mg (미정제물). 미정제물 LCMS는 각각 목적하는 질량의 25% 및 67%를 갖는 2개의 피크를 보여주었다. CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 375.05 [M+H]⁺.

[0705] 2-(4-(사이클로프로필메톡시)-3-플루오로페닐)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘과 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조했다.

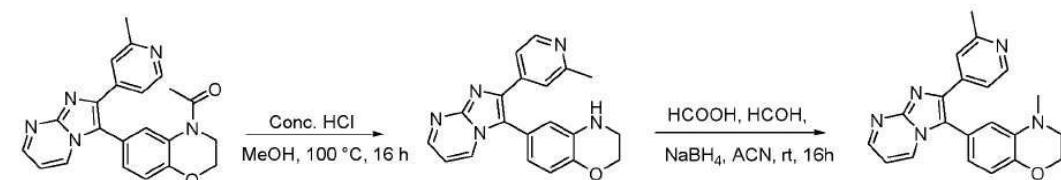
명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
2-(4-사이클로프로필 시-3-플루오로페닐)- 3-(2-메틸피리딘-4- 일)이미다조[1,2-a]피 리미딘	104		69%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 361.11 [M+H] ⁺
2-(3-플루오로-4-((4- 플루오로벤질)옥시) 페닐)-3-(2-메틸피리 딘-4-일)이미다조 [1,2-a]피리미딘	105		45%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 429.23 [M+H] ⁺
2-(4-에톡시-3-플루 오로페닐)-3-(2-메틸 피리딘-4-일)이미다 조[1,2-a]피리미딘	106		64%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 349.09 [M+H] ⁺
2-(4-(2-메틸피리 딘-4-일)이미다조 [1,2-a]피리미딘-3-일) 페녹시)아세토니트릴	107		미정제 물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 342.00 [M+H] ⁺

[0706]

중간체 108

[0707]

4-메틸-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (4-Methyl-6-(2-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazine)



[0709]

6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (6-(2-(2-

Methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazine)

[0711] EtOH (30mL) 중 1-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온 (3.5g, 6.47mmol)의 용액에, 농축 HCl (5mL)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 중성화하고, DCM (3×50mL) 중 10% MeOH로 추출했다. 유기물을 브라인(100mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켰다. 미정제 잔여물을 DCM 중 0-5% MeOH로 용리시키면서 실리카 젤(100-200 mesh)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 82%까지 농축시켜, 황색 고형물로서 6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 수득했다. 수율: 1.7g (위치 이성질체의 혼합물). LCMS는 각각 목적하는 질량의 31% 및 52%를 갖는 2개의 피크를 보여주었다. CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 344.12 [M+H]⁺.

[0712] 4-메틸-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (4-Methyl-6-(2-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazine)

[0713] CH₃CN (10 mL) 중 6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (150mg, 0.436mmol)의 용액에, 포름알데히드 (136mg, 4.36mmol), 포름산 (201mg, 4.36mmol) 및 아세트산 (0.1 mL)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 여기에 NaBH₄ (166mg, 4.36mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 더 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응물을 물(20mL)로 희석하고, DCM (3×20mL) 중 10% MeOH로 추출했다. 유기물을 브라인(20mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켜, 황색 고형물로서 4-메틸-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 수득했다. 수율: 130 mg (crude); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 358.15 [M+H]⁺.

[0714] 6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진과 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
6-(2-(2,6-디메틸피리 딘-4-일)이미다조 [1,2-a]파리미딘-3- 일)-3,4-디하이드로- 2H-벤조[b][1,4]옥사 진	109		미정제 률	CHNO에 대한 MS (ESI+) m/z 358.13
2-메틸-6-(2-메틸 피리딘-4-일)이미다 조[1,2-a]파리미딘-3- 일)-3,4-디하이드로- 2H-벤조[b][1,4]옥사 진	110		미정제 률	CHNO에 대한 MS (ESI+) m/z 358.02 [M+H] ⁺
6-(2-(파리딘-4-일)이 미다조[1,2-a]파리미 딘-3-일)-3,4-디하이 드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진	111		미정제 률	CHNO에 대한 MS (ESI+) m/z 329.98 [M+H] ⁺
4-(3-(3,4-디하이드로- -2H-벤조[b][1,4]옥사 진-6-일)이미다조 [1,2-a]파리미딘-2- 일)-N-메틸파리딘 -2-아민	112		미정제 률	CHNO에 대한 MS (ESI+) m/z 359.04 [M+H] ⁺

4-(3-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피리딘-2-아민	113		미정제 를	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 345.19 [M+H] ⁺
6-(3-(2-클로로피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진	114		미정제 를	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 364.01 [M+H] ⁺
6-(3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진	115		미정제 를	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 398.20 [M+H] ⁺
6-(3-(2-플루오로피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진	116		미정제 를	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 348.14 [M+H] ⁺
8-플루오로-6-(3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진	117		미정제 를	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 362.13 [M+H] ⁺

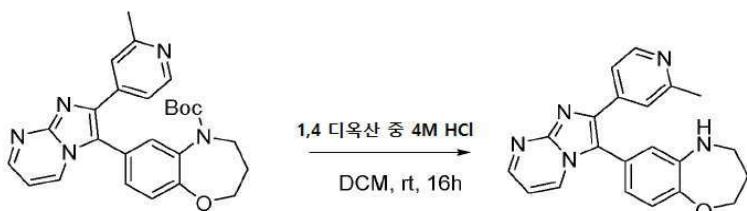
7-플루오로-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진	118		미정제 물	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 362.13 [M+H] ⁺
7-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린	119		미정제 물	CHNO에 대한 MS (ESI+)S <i>m/z</i> 342.18 [M+H] ⁺

[0717]

중간체 120

[0719]

7-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀 (7-(2-(2-Methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepine)



[0720]

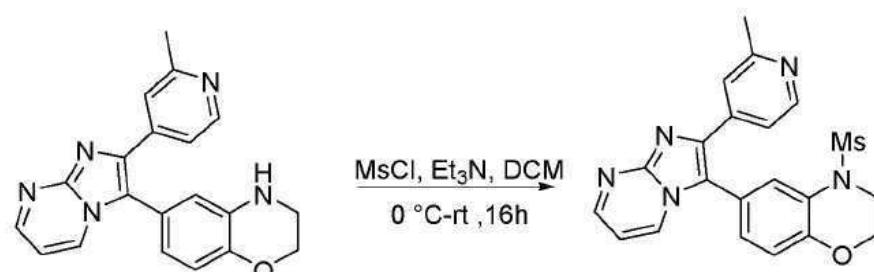
DCM (10 mL) 중 tert-부틸 7-브로모-3,4-디하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-카르복실레이트 (5, 350mg, 0.765mmol)의 용액에, 디옥산 (2.0mL) 중 4.0 M HCl을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, Et₂O(5.0mL)로 분밀화하고, 감압 하에 건조시켜, 갈색 고형물로서 7-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀을 수득했다. 수율: 410 mg (미정제물). CHNO에 대한 MS (ESI+) *m/z* 358.12 [M+H]⁺.

[0722]

중간체 121

[0723]

6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-4-(메틸설포닐)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (6-(2-(2-Methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-4-(methylsulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benz[b][1,4]oxazine)



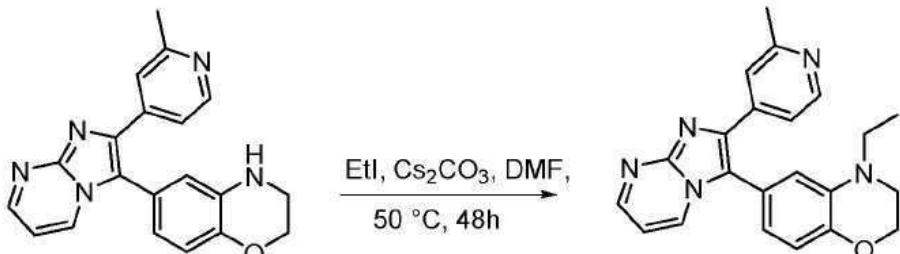
[0724]

DCM (5mL) 중 6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (200mg, 0.58mmol)에, Et₃N (117mg, 1.16mmol)를 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 0 °C에서 교반하고, 여기에 메실 클로라이드 (100mg, 0.87mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 승온시키고, 16시간 동안 더 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액(10mL)으로 회석

하고, DCM (3×20mL) 중 10% MeOH로 추출했다. 잔여물을 Et_2O (5.0mL)로 분말화하고, 감압 하에 건조하여, 갈색 왁스와 같은 고형물로서 6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-4-(메틸설포닐)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 수득했다. 생성물을 미정제 데이터로 확인하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0726] 중간체 122

4-에틸-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (4-Ethyl-6-(2-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazine)

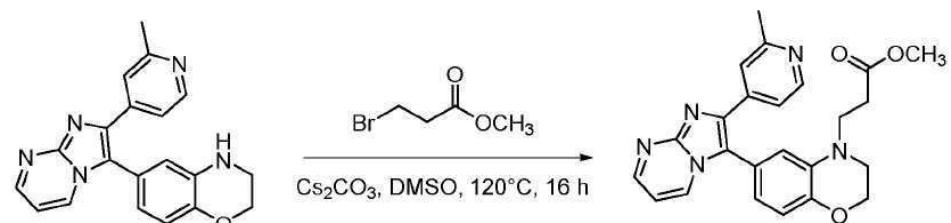


[0728]

DMF (10mL) 중 6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (300mg, 0.87mmol)의 용액에, Cs_2CO_3 (284mg, 8.7mmol) 및 에틸요오드(ethyl iodide) (953mg, 6.1mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 48시간 동안 50 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고, EtOAc (3×10mL)로 추출했다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 DCM 중 5% MeOH로 용리시키면서 12g 실리카 컬럼을 사용하여 콤비플래시로 74% 순도로 농축시켜, 밝은 갈색 고형물로서 4-에틸-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 수득했다. 수율: 71 mg (위치 이성질체의 혼합물); (CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 372.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$). LCMS는 각각 목적하는 질량의 36% 및 38%를 갖는 2개의 피크를 보여주었다.

[0730] 중간체 123

메틸 3-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)프로파노에이트 (Methyl 3-(6-(2-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-yl)propanoate)

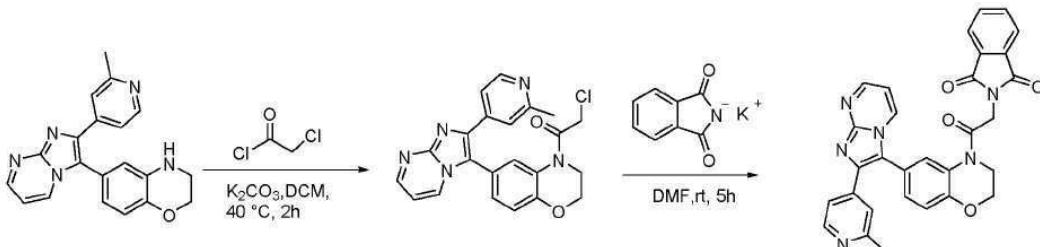


[0732]

DMSO (5.0mL) 중 6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (500mg, 1.45mmol)에, KI (50mg, 농축된), Cs_2CO_3 (1.49g, 4.3mmol) 및 메틸-3-브로모프로파노에이트 (243mg, 1.45mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 120 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 차가운 물(20mL)로 희석하고, DCM (3×25mL) 중 5%MeOH로 추출했다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 DCM 중 10% MeOH로 용리시키면서 12g 실리카 컬럼을 사용하여 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황색 왁스와 같은 액체로서 메틸 3-(6-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)프로파노에이트를 수득했고, 이는 Et_2O 로 분쇄함으로써 33%까지 농축시켰다. 수율: 398 mg (미정제물); CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 430.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 미정제 LCMS는 각각 목적하는 질량의 25% 및 8%를 갖는 2개의 피크를 보여주었다.

[0734] 중간체 124

[0735] 2-(2-(2-(2-메틸파리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-옥시에틸)이소인돌린-1,3-디온 (2-(2-(2-(2-Methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-yl)-2-oxoethyl)isoindoline-1,3-dione)



[0736]

[0737] 2-클로로-1-(6-(2-(2-메틸파리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온 (2-Chloro-1-(6-(2-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-yl)ethan-1-one)

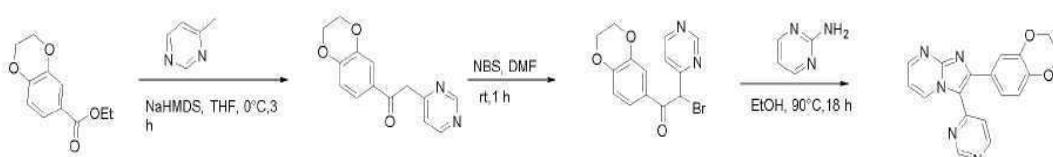
[0738] DCM (20mL) 중 6-(2-(2-메틸파리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (400mg, 1.1mmol)의 용액에, Et₃N (0.5mL, 3.4mmol) 이후에 클로로아세틸 클로라이드 (197mg, 1.7mmol)를 0 °C에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물(30mL)로 희석하고, DCM (3×25mL) 중 10% MeOH로 추출했다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 DCM 중 5% MeOH로 희석시키면서 12g 실리카 컬럼을 사용하여 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고형물로서 2-클로로-1-(6-(2-(2-메틸파리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 320 mg (65%, 위치 이성질체의 혼합물); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 419.97[M+H]⁺. LCMS는 각각 목적하는 질량의 72% 및 23%를 갖는 2개의 피크를 보여주었다.

[0739] 2-(2-(2-(2-메틸파리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-옥시에틸)이소인돌린-1,3-디온 (2-(2-(2-(2-Methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-yl)-2-oxoethyl)isoindoline-1,3-dione)

[0740] DMF (10mL) 중 2-클로로-1-(6-(2-(2-메틸파리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온 (300mg, 0.70mmol)의 용액에, 포타슘 프탈이미드 (198mg, 1.07mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고, DCM (3×10mL) 중 10% MeOH로 추출했다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 Et₂O (10mL)로 분말화하여, 왁스와 같은 고형물로서 2-(2-(2-(2-메틸파리딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘-3-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-옥시에틸)이소인돌린-1,3-디온을 수득했다. 수율: 180 mg (미정제물, 위치 이성질체의 혼합물); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 531.03 [M+H]⁺.

[0741] 중간체 125

[0742] 2-(2,3-디하이드로벤젠[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(파리미딘-4-일)이미다조[1,2-a]파리미딘 (2-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-3-(pyrimidin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidine)



[0743]

[0744] 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(파리미딘-4-일)에탄-1-온 (1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-(pyrimidin-4-yl)ethan-1-one)

[0745] THF (30mL) 중 4-메틸파리미딘 (543mg, 5.8mmol)에, NaHMDS (THF 중 1M, 12mL, 12mmol)을 실온에서 천천히 첨

가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, THF (5mL) 중 에틸 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르복실레이트 (1g, 4.8mmol)의 용액을 실온에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(50mL)에 붓고, EtOAc (3×50mL)로 추출했다. 유기물을 브라인(100mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켰다. 미정제 잔여물을 펜탄으로 분쇄에 의해 80%까지의 순도로 농축시키고, 감압 하에 여과 및 건조시켜, 황색 고형물로서 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(피리미딘-4-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 1g (81%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 257.18 [M+H]⁺.

[0746] 2-브로모-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(피리미딘-4-일)에탄-1-온 (2-Bromo-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-(pyrimidin-4-yl)ethan-1-one)

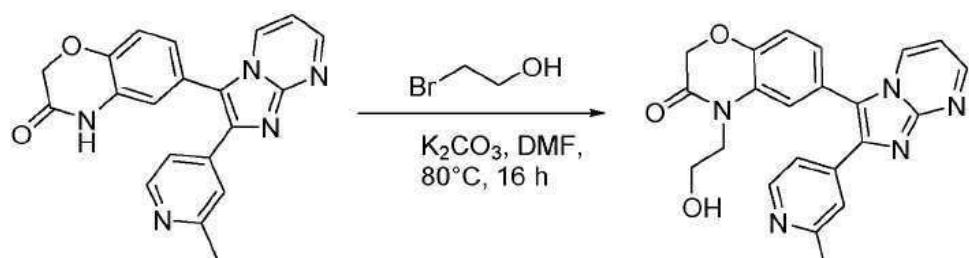
[0747] DMF (5mL) 중 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(피리미딘-4-일)에탄-1-온 (1g, 3.9mmol)의 용액에, NBS (0.83g, 4.7mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물(25mL)로 희석하고, EtOAc (3×25mL)로 추출했다. 유기물을 브라인(50mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켜, 갈색 약스와 같은 고형물로서 2-브로모-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(피리미딘-4-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 1.2 g 미정제 물 (LCMS에 의해 84%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 335.05 [M+H]⁺. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0748] 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(피리미딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘 (2-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-3-(pyrimidin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidine)

[0749] EtOH (30mL) 중 2-브로모-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(피리미딘-4-일)에탄-1-온 (1.2g, 3.59mmol)의 용액에, 피리미딘-2-아민 (341mg, 35.9mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 48시간 동안 90 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 미정제 잔여물을 H₂O (25mL)로 희석하고, EtOAc (3×25mL)로 추출했다. 유기물을 브라인으로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 여과 및 농축시켜, 갈색 약스와 같은 오일로서 2-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(피리미딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘을 수득했다. 수율: 600 mg (미정제물, LCMS에 의해 37%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) 332.21 [M+H]⁺. 미정제물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0750] 중간체 126

[0751] 4-(2-하이드록시에틸)-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (4-(2-Hydroxyethyl)-6-(2-(2-methylpyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one)



[0752]

[0753] DMF (5.0mL) 중 6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (600mg, 1.68mmol)의 용액에, K₂CO₃ (1.16g, 8.40mmol) 및 2-브로모에탄-1-온 (421mg, 3.36mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 80 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(50mL)로 희석하고, DCM (3×50mL) 중 10% MeOH로 추출했다. 유기물을 브라인으로 세정하고, 건조시키고, 감압 하에 여과 및 농축시켜, 황색 고형물로서 4-(2-하이드록시에틸)-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온을 수득했다. 수율: 470mg (미정제물, LCMS에 의해 74%). 미정제물을 DCM 중 0-5% MeOH로 용리시키면서 12 g 실리카 컬럼을 사용하여 콤비플래시로 74%까지 농축시켰다. CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 402.17 [M+H]⁺.

[0754]

4-(2-하이드록시에틸)-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온과 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
tert-부틸 (2-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에틸)카바메이트	127		33% 미정제물 LCMS는 목적하는 생성물을 ~46%의 전환율을 보였다. 미정제물을 DCM 중 0-10% MeOH로 용리시키면서 12 g 실리카 컬럼을 사용하여 콤비 플래시로 83%까지 농축시켰다.	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 501.10[M+H] ⁺
4-(사이클로프로필메틸)-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온	128		미정제물 데이터는 32%의 목적하는 생성물을 보였다. DCM 중 0-10% MeOH로 용리시키면서 12 g 컬럼을 사용하여 콤비 플래시로 46%까지 농축시킴.	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 412.21[M+H] ⁺
4-이소프로필-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온	129		40% 미정제물 LCMS는 각각 목적하는 질량의 11% 및 20%를 갖는 2개의 피크를 보였다. DCM 중 0-10% MeOH로 용리시키면서 12 g 실리카 컬럼을 사용하여 콤비 플래시로 동일한 질량을 갖는 2개의 피크의 65%까지의 혼합물로 농축시킴.	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 400.19[M+H] ⁺

[0755]

4-사이클로펜틸- 6-(2-(2-메틸파리- 딘-4-일)이미다조 [1,2-a]피리미딘- 3-일)-2H-벤조 [b][1,4]옥사진- 3(4H)-온 For J23-453	130		59% 미정제를 LCMS는 각각 목적하는 질량의 21% 및 20%를 갖는 2개의 피크를 보였다. DCM 중 0-10% MeOH로 울리시키면서 12 g 실리카 컬럼을 사용하여 큼비 플래시로 동일한 질량을 갖는 2개의 피크의 90%까지의 훈합물로 농축시켰다.	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 426.22[M+H] ⁺
4-(2-(2-하이드록- 시에톡시)에틸)- 6-(2-(2-메틸파리- 딘-4-일)이미다조 [1,2-a]피리미딘- 3-일)-2H-벤조 [b][1,4]옥사진- 3(4H)-온	131		38% 미정제를 LCMS는 목적하는 생성물로 ~43%의 전환률을 보였다. 미정제들을 DCM 중 0-10% MeOH로 울리시키면서 12 g 실리카 컬럼을 사용하여 큼비 플래시로 80%까지 농축시켰다.	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 446.11[M+H] ⁺

[0756]

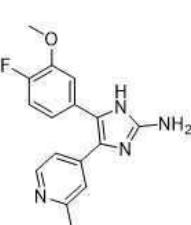
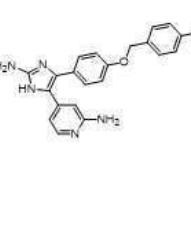
[0757] 5-(3, 4-디메톡시페닐)-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-아민과 유사한 방식으로 하기 화합물들을 제조했다.

명칭	실시예	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
4-(6- 메톡시피리딘- 3-일)-5-(2- 메틸피리딘-4- 일)-1H- 이미다졸-2- 아민	2		17%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 282.06 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.6% (체류 시간- 3.67 분); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): δ 11.09 (bs, 1H), 8.18- 8.23 (m, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 4.6Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 5.51 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
4-(2,3- 디하이드로벤 조푸란-5-일)- 5-(2- 메틸피리딘-4- 일)-1H- 이미다졸-2- 아민	3		18%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 293.7 [M+H] ⁺ ; LC 순도 96.1% (체류 시간- 3.96 분); 1H NMR (400 MHz DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.5Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.60-4.67 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)

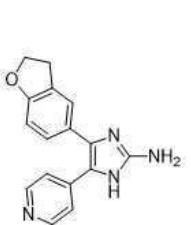
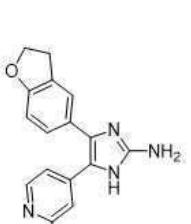
[0758]

5-(4- 클로로페닐)-4- (2-메틸피리딘- 4-일)-1H- 이미다졸-2- 아민	4		56%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 284.98 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.3% (체류 시간- 4.49 분); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.20- 7.50 (m, 5H), 2.57 (s, 3H)
4-(3,4- 디하이드로- 2H- 벤조[b][1,4]디- 옥세핀-7-일)- 5-(2- 메틸피리딘-4- 일)-1H- 이미다졸-2- 아민	5		9%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 323.03 [M+H] ⁺ ; LC 순도 95.4% (체류 시간- 4.05 분); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆ + d-TFA): δ 8.63 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 4.16-4.21 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.14 (bs, 2H)

[0759]

5-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	6		30%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 299.03 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.3% (체류 시간- 3.75 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.09 (bs, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 5.50 (bs, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
4-(2-아미노-4-(4-(4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)피리딘-2-아민	7		58%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 376.02 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.9% (체류 시간- 4.86 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 7.74 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H)

[0760]

4-(2-아미노-4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-이미다졸-5-일)피리딘-2-아민	8		6%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 294.04 [M+H] ⁺ ; LC 순도 93.1% (체류 시간- 3.58 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.76 (s, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.00-7.40 (m, 2H), 6.55-6.90 (m, 2H), 6.10-6.55 (m, 1H), 5.60 (bs, 2H), 5.20 (bs, 2H), 4.53 (bs, 2H), 3.16 (bs, 2H)
4-(2-아미노-4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-이미다졸-5-일)-N-메틸피리딘-2-아민	9		6%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 308.04 [M+H] ⁺ ; LC 순도 92.2% (체류 시간- 3.82 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.87 (bs, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.42-6.52 (m, 2H), 6.20 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 5.26 (bs, 2H), 4.53 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 2.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H)

[0761]

4-(2-아미노-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-N,N-디메틸벤자미드	10		8%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 322.02 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.9% (체류 시간- 4.63 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.22 (bs, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.24 (bs, 1H), 7.07-7.16 (m, 1H), 5.56 (bs, 2H), 2.97 (bs, 6H), 2.36 (s, 3H)
5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	11		21%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 299.00 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.4% (체류 시간- 4.02 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.31 (bs, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 4H), 7.08 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 5.62 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

[0762]

4-(3-클로로-4-메톡시페닐)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	12		19%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 315.00 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.4% (체류 시간- 4.34 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.07 (bs, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.05-7.40 (m, 4H), 5.48 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)
5-(4-(사이클로프로필메톡시)-3-플루오로페닐)-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	13		26%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 339.03 [M+H] ⁺ ; LC 순도 96.7% (체류 시간- 4.87 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.04 (bs, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.02-7.40 (m, 5H), 5.46 (bs, 2H), 3.90 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.21-1.25 (m, 1H), 0.56-0.60 (m, 2H), 0.32-0.35 (m, 2H)

[0763]

5-(4-사이클로프로페닐)-3-(2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민)플루오로페닐	14		22%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 325.02 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.2% (체류 시간- 4.54 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.00 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91-7.51 (m, 5H), 5.36-5.60 (m, 2H), 3.96 (bs, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.59-0.90 (m, 4H)
4-(2-아미노-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-2-플루오로페놀	15		28%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 285.02 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.3% (체류 시간- 3.50 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.64 (d, J = 6.5Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.05-7.19 (m, 2H), 2.61 (s, 3H)

[0764]

5-(3-플루오로-4-(4-플루오로벤질)옥시)페닐)-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	16		55%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 393.03 [M+H] ⁺ ; LC 순도 90% (체류 시간- 5.27 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.01 (bs, 1H), 8.16-8.29 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.01-7.36 (m, 7H), 5.51 (bs, 1H), 5.38 (bs, 1H), 5.14-5.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)
5-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	17		62%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 313.03 [M+H] ⁺ ; LC 순도 92.7% (체류 시간- 4.53 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.99 (bs, 1H), 9.19-8.30 (m, 1H), 7.01-7.39 (m, 5H), 5.35-5.50 (m, 2H), 4.11 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)

[0765]

4-(2-아미노-4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1H-이미다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온	18		16%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 310.97 [M+H] ⁺ ; LC 순도 96.0% (체류 시간- 4.65 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 7.76 (bs, 1H), 6.78-7.08 (m, 4H), 6.71 (bs, 1H), 4.22 (s, 4H)
4-(4-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	19		82%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 375.03 [M+H] ⁺ ; LC 순도 96.9% (체류 시간- 5.14 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.93 (bs, 1H), 8.12-8.23 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.19-7.42 (m, 5H), 6.94-7.16 (m, 3H), 5.29-5.56 (m, 2H), 5.07-5.15 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)

[0766]

5-(2-메틸피리딘-4-일)-4-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-2-아민	20		37%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 334.94 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.3% (체류 시간- 4.09 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.09 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.0-7.65 (m, 6H), 5.50 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H)
5-(4-메톡시페닐)-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	21		26%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 281.16 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.4% (체류 시간- 3.95 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ at 369.2K): δ 11.09 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.94 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.06 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

[0767]

4-(2,3- 디하이드로벤 조[b][1,4]디옥 신-6-일)-5- (피리딘-3-일)- 1H-이미다졸- 2-아민	22		28%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 295.03 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.4% (체류 시간-3.90 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.37 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.390 (dd, <i>J</i> = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 3H), 5.69 (bs, 2H), 4.23 (s, 3H)
4-(2,3- 디하이드로벤 조[b][1,4]디옥 신-6-일)-5-(2- 메틸피리딘-4- 일)-1H- 이미다졸-2- 아민	23		11%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 309.16 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.7% (체류 시간-3.57 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.92 (bs, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.01-7.91 (m, 2H), 6.82-6.99 (m, 3H), 5.34 (bs, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.36 (s, 3H)

[0768]

4-(2-아미노-4- (2,3- 디하이드로벤 조[b][1,4]디옥 신-6-일)-1H- 이미다졸-5- 일)피리딘-2- 아민	24		19%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 310.03 [M+H] ⁺ ; LC 순도 91.8% (체류 시간-3.53 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.79 (bs, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 6.74-6.94 (m, 3H), 5.38-6.62 (m, 2H), 5.70 (bs, 2H), 5.26 (bs, 2H), 4.24 (s, 4H)
4-(3- 메톡시페닐)-5- (2-메틸피리딘- 4-일)-1H- 이미다졸-2- 아민	25		18%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 281.16 [M+H] ⁺ ; LC 순도 96.4% (체류 시간-4.03 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.07 (bs, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.12 (bs, 1H), 6.98 (bs, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

[0769]

4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-0 미다졸-2-아민	26		56%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 295.03 [M+H] ⁺ ; LC 순도 95.3% (체류 시간- 3.94 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.16 (bs, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 6.86-6.95 (m, 3H), 6.08 (s, 2H), 5.51 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H)
4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-0 미다졸-2-아민	27		36%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 308.05 [M+H] ⁺ ; LC 순도 93.8% (체류 시간- 3.85 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.81 (bs, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (bs, 1H), 6.63 (bs, 2H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (bs, 1H), 5.28 (bs, 2H), 4.12-4.15 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

[0770]

4-(6-((4-플루오로벤질)옥시)피리딘-3-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-0 미다졸-2-아민	28		22%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 376.02 [M+H] ⁺ ; LC 순도 91.8% (체류 시간- 4.94 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.17 (bs, 1H), 8.19-8.29 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (bs, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)
4-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-0 미다졸-2-아민	29		21%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 300.0 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.2% (체류 시간- 3.97 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.33 (bs, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 5.64 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

[0771]

2-(2,3- 디하이드로벤 조[b][1,4]디옥 신-6-일)-3- (피리미딘-4- 일)이미다조[1, 2-a]피리미딘	30		5%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 295.97 [M+H] ⁺ ; LC 순도 92.6% (체류 시간- 3.96 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): δ 11.21 (bs, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.3Hz, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.02-7.15 (m, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 5.76 (bs, 2H), 4.28 (s, 4H)
5-(2- 메틸피리딘-4- 일)-4- (퀴녹살린-6- 일)-1H- 이미다졸-2- 아민	31		5%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 300.00 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.9% (체류 시간- 4.72 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): δ 11.49 (bs, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 10Hz, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 5.72 (bs, 2H), 2.40(s, 3H)

4-(2,3- 디하이드로벤 조[b][1,4]디옥 신-6-일)-5-(2- 메틸피리딘-4- 일)-1H- 이미다졸-2- 아민	32		11%	5% MeOH /DCM 중에서 100 내지 200 mesh 실리카 겔을 사용하여 정제됨. CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 309.16 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.7% (체류 시간-3.57 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.92 (bs, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.01-7.91 (m, 2H), 6.82-6.99 (m, 3H), 5.34 (bs, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.36 (s, 3H)
6-(2-아미노-5- (2-메틸피리딘- 4-일)-1H- 이미다졸-4- 일)-2-메틸-2H- 벤조[b][1,4]옥 사진-3(4H)-온	33		6%	프렙 HPLC로 정제됨. CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 336.04 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.7% (체류 시간- 3.88 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.28 (bs, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.93- 7.02 (m, 3H), 5.59 (bs, 2H), 4.69 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H)

4-(2-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	34		45%	CHNOS에 대한 MS(ESI+) <i>m/z</i> 322.10 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.1% (체류 시간- 4.04 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.06 (bs, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 6.60-6.64 (m, 2H), 6.50 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.84 (bs, 1H), 5.41 (bs, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 3.33 (bs, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)
2-(4-(2-아미노-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)페녹시)아세토니트릴	35		29%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 306.06 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.5% (체류 시간- 3.96 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.04 (bs, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (bs, 1H), 6.99-7.13 (m, 3H), 5.44 (bs, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

[0774]

4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	36		14%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 322.10 [M+1] ⁺ ; LC 순도 99.4% (체류 시간- 3.75 분); ¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): 7.53 (s, 2H), 6.70-6.82 (m, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H), 2.56 (s, 6H)
4-(2-메틸벤조[d]옥사졸-5-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	37		9%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 306.06 [M+1] ⁺ ; LC 순도 90.0% (체류 시간- 4.70 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.46 (bs, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.69 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

[0775]

4-(2,3- 디하이드로벤 조푸란-5-일)- 5-(피리딘-4- 일)-1H- 이미다졸-2- 아민	38		8%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 279.04 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.6% (체류 시간- 3.48 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.23 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)
4-(3,4- 디하이드로- 2H- 벤조[b][1,4]옥 사진-6-일)-5- (피리딘-4-일)- 1H-이미다졸- 2-아민	39		2%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 294.08 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.7% (체류 시간- 4.62 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.64 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 4.16 (bs, 2H), 3.28 (bs, 2H)

[0776]

4-(2-아미노-4- (3,4- 디하이드로- 2H- 벤조[b][1,4]옥 사진-6-일)-1H- 이미다졸-5- 일)- <i>N</i> - 메틸피리딘-2- 아민	40		18%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 323 [M+H] ⁺ ; LC 순도 92.5% (체류 시간- 4.79 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 7.80 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.74-6.98 (m, 4H), 6.60 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.22 (bs, 2H), 3.39 (bs, 2H), 2.87 (s, 3H)
4-(2-메틸-2,3- 디하이드로벤 조푸란-5-일)- 5-(2- 메틸피리딘-4- 일)-1H- 이미다졸-2- 아민	41		19%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 307.06 [M+H] ⁺ ; LC 순도 93.6% (체류 시간- 4.09 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.91 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.98-7.38 (m, 4H), 6.65-6.69 (m, 1H), 5.28-5.46 (m, 2H), 4.94 (bs, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)

[0777]

4-(2-아미노-4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-1H-이미다졸-5-일)피리딘-2-아민	42		12%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 309.2 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.1% (체류 시간- 3.27 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.68 (bs, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.41-6.69 (m, 5H), 5.77 (bs, 1H), 5.64 (bs, 2H), 5.20 (bs, 2H), 4.12 (bs, 2H), 3.28 (bs, 2H)
4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	43		36%	CHNOS m/z 308.17 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.3% (체류 시간- 3.79 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.13 (bs, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.63 (bs, 2H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 5.83 (bs, 1H), 5.47 (bs, 2H), 4.13 (bs, 2H), 3.32 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H)

[0778]

4-(4-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	44		6%	CHNOS m/z 322.09 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.3% (체류 시간- 4.05 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 8.17 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 6.56-6.70 (m, 3H), 4.22 (bs, 2H), 3.21 (bs, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
5-(2-클로로피리딘-4-일)-4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-1H-이미다졸-2-아민	45		11%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 328.10 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.3% (체류 시간- 4.41 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.14 (bs, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (bs, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (bs, 1H), 5.52 (bs, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.29 (bs, 2H)

[0779]

4-(3,4- 디하이드로- 2H- 벤조[b][1,4]옥 사진-6-일)-5- (2- (트리플루오로 메틸)피리딘-4- 일)-1H- 이미다졸-2- 아민	46		25%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 362.12 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.1% (체류 시간- 4.71 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d- TFA): δ 8.65 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.22 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H)
4-(3,4- 디하이드로- 2H- 벤조[b][1,4]옥 사진-6-일)-5- (2- 플루오로피리 딘-4-일)-1H- 이미다졸-2- 아민	47		19%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 312.06 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.4% (체류 시간- 4.14 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d- TFA): δ 8.16 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (bs, 2H), 3.38 (bs, 2H)

5-(2- 메틸피리딘-4- 일)-4-(2,3,4,5- 테트라하이드- 로벤조[b][1,4] 옥사제핀-7- 일)-1H- 이미다졸-2- 아민	48		16%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 322.17 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.7% (체류 시간- 3.84 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.68 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.17 (bs, 2H), 3.36 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.16 (bs, 2H)
4-(8-플루오로- 3,4- 디하이드로- 2H- 벤조[b][1,4]옥- 사진-6-일)-5- (2-메틸피리딘- 4-일)-1H- 이미다졸-2- 아민	49		15%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 326.15 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.2% (체류 시간- 3.92 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.52-6.58 (m, 2H), 4.22 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.63 (s, 3H)

[0781]

6-(2-아미노-5- (2-메틸피리딘- 4-일)-1H- 이미다졸-4- 일)-8- 플루오로-2H- 벤조[b][1,4]옥- 사진-3(4H)-온	50		12%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 340.14 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.6% (체류 시간- 3.83 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.21 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.76-6.88 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)
6-(2-아미노-5- (2-메틸피리딘- 4-일)-1H- 이미다졸-4- 일)-2H- 벤조[b][1,4]옥- 사진-3(4H)-온	51		9%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 322.24 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.8% (체류 시간- 3.50 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.65 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 6.68-7.10 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)

[0782]

4-(7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	52		9%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 326.21 [M+H] ⁺ ; LC 순도 92.9% (체류 시간- 3.54 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.97 (bs, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.31 (s, 3H)
6-(2-아미노-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-2-온	53		11%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 322.14 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.6% (체류 시간- 3.57 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.67-7.09 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)

[0783]

6-(2-아미노-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-7-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온	54		9%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 340.14 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.3% (체류 시간- 3.55 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.43 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)
5-(2-메틸피리딘-4-일)-4-(4-(메틸설포닐)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-1H-이미다졸-2-아민	55		18%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 386.17 [M+H] ⁺ ; LC 순도 96.3% (체류 시간- 3.71 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-7.16 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.78 (bs, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

4-(8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	56		13%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 327.12 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.6% (체류 시간- 3.68 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.70-6.79 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.26 (bs, 4H), 2.37 (s, 3H)
4-(4-에틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	57		30%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 336.24 [M+H] ⁺ ; LC 순도 91.8% (체류 시간- 4.01 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.92 (bs, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.62-6.78 (m, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.32 (bs, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.30 (bs, 2H), 3.23 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)

[0785]

5-(2-메틸피리딘-4-일)-4-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-7-일)-1H-이미다졸-2-아민	58		22%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 306.28 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.2% (체류 시간- 4.55 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.30-3.35 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.90-1.95 (m, 2H)
4-(7-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	59		21%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 327.19 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.8% (체류 시간- 3.68 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + d-TFA): δ 8.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.89-7.15 (m, 2H), 4.24-4.34 (m, 4H), 2.62 (s, 3H)

[0786]

4-(5-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	60		38%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 327.20 [M+H] ⁺ ; LC 순도 95.1% (체류 시간- 4.03 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.19 (bs, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.73-6.88 (m, 2H), 5.57 (bs, 2H), 4.34 (s, 4H), 2.35 (s, 3H)
메틸 3-(6-(2-아미노-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)프로파노에이트	61		3%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 394.30 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.4% (체류 시간- 4.72 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.13 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.60-6.74 (m, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.12 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H)

2-아미노-1-(6-(2-아미노-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	62		16%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 365.21 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.4% (체류 시간- 2.95 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8.67 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.88 (bs, 2H), 2.63 (s, 3H)
1-(6-(2-아미노-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	63		43%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 350.16 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97% (체류 시간- 1.32 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.09 (bs, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (bs, 2H), 4.29 (bs, 2H), 3.86 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

4-(4-(2- 메톡시에틸)- 3,4- 디하이드로- 2H- 벤조[b][1,4]옥 사진-6-일)-5- (2-메틸피리딘- 4-일)-1H- 이미다졸-2- 아민	64		13%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 366.26 [M+H] ⁺ ; LC 순도 96.1% (체류 시간- 4.59 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.12 (bs, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 6.64-6.74 (m, 2H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 5.50 (bs, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.30-3.46 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
4-(4- 사이클로프로 필-3,4- 디하이드로- 2H- 벤조[b][1,4]옥 사진-6-일)-5- (2-메틸피리딘- 4-일)-1H- 이미다졸-2- 아민	65		15%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 348.25 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.5% (체류 시간- 4.16 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.95 (bs, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (bs, 2H), 6.62-6.78 (m, 2H), 5.39 (bs, 2H), 4.21 (bs, 2H), 3.25 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (bs, 1H), 0.35-0.60 (m, 4H)

6-(2-아미노-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-(2-하이드록시에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온	66		27%	DCM 중 0-15% MeOH로 용리 후 Et ₂ O로 분말화하면서 콤비 플래시 (4g 캔들)에 의해 정제됨 CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 366.21 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.6% (체류 시간- 3.38 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8.64 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.92 (bs, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)
tert-부틸 (2-(6-(2-아미노-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에틸)카바메이트	증간체 132		23%	DCM 중 0-10% MeOH로 용리 후 Et ₂ O로 분말화하면서 콤비 플래시 (4g 캔들)에 의해 정제됨 CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 465.13 [M+H] ⁺

[0790]

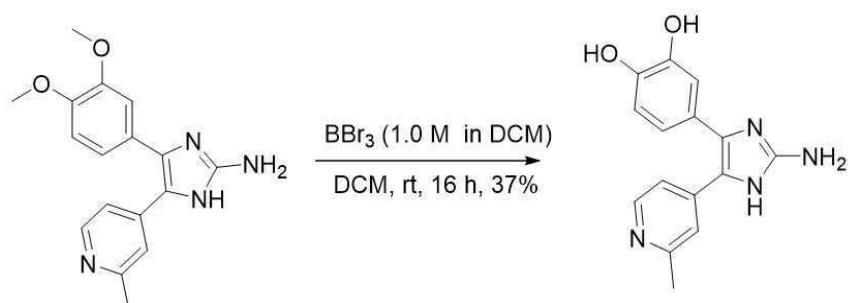
6-(2-아미노-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-(사이클로프로필메틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온	67		23%	DCM 중 0-10% MeOH로 용리 후 Et ₂ O로 분말화하면서 콤비 플래시 (12mg 컬럼)에 의해 92%까지 농축시킴. CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 376.21 [M+H] ⁺ ; LC 순도 96.9% (체류 시간- 4.31 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.13 (bs, 1H), 0.37-0.42 (m, 2H), 0.29-0.33 (m, 2H)
6-(2-아미노-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-(이소프로필)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온	68		22%	DCM 중 0-10% MeOH로 용리 후 Et ₂ O로 분말화하면서 콤비 플래시 (12g 컬럼)에 의해 70%까지 농축시킴. CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 364.20 [M+H] ⁺ ; LC 순도 98.9% (체류 시간- 3.89 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.08 (bs, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (bs, 2H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.50 (bs, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.46-4.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

6-(2-아미노-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-사이클로펜틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온	69		39%	DCM 중 0-10% MeOH로 용리 후 Et ₂ O로 분말화하면서 콤비플래시 (4g 컬럼)에 의해 정제됨. CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 390.27 [M+H] ⁺ ; LC 순도 93.6% (체류 시간- 4.47 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.12 (bs, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07-7.20 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.51 (bs, 2H), 4.69-4.50 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.59 (bs, 2H), 1.39-1.50 (m, 2H)
6-(2-아미노-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-(2-(2-하이드록시에톡시)에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온	70		16%	DCM 중 0-10% MeOH로 용리 후 Et ₂ O로 분말화하면서 콤비플래시 (12mg 컬럼)에 의해 90%까지 농축시킴. CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 410.25 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.5% (체류 시간- 4.72 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32-3.85 (m, 4H), 2.63 (s, 3H)

[0792]

[0793] 합성 경로 2

4-(2-아미노-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)벤젠-1,2-다이올 (4-(2-Amino-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)benzene-1,2-diol) (실시 예 71)



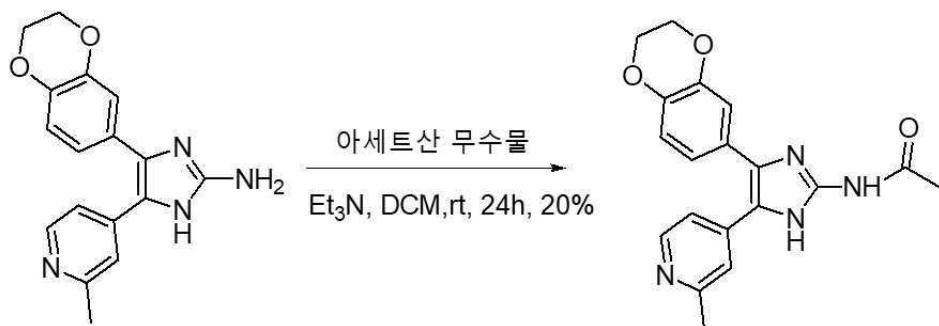
[0795]

DCM (20mL) 중 4-(3,4-디메톡시페닐)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (300mg, 0.96mmol)의 용액에, 봉소 BBr₃ (DCM 중 1M, 3mL, 0.29mmol)을 0 °C에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 추가로 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응물을 MeOH로 급냉하였고, 감압 하에서 농

축시켰다. Et_2O (20mL)로의 분말화에 의해 미정제 잔류물을 농축시켰다. 농축된 잔류물을 프렙 HPLC로 추가로 정제하여, 회색 고형물로서 4-(2-아미노-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)벤젠-1,2-다이올을 수득했다. 수율: 100mg (37%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 282.99 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; LC 순도 95.6%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + d-TFA): δ 8.60 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.56 (dd J = 1.6, 6.4Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 2.0, 8.1Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

[0797] 합성 경로 3

N-(4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)아세트아마이드 (*N*-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)acetamide) (실시예 72)



[0799]

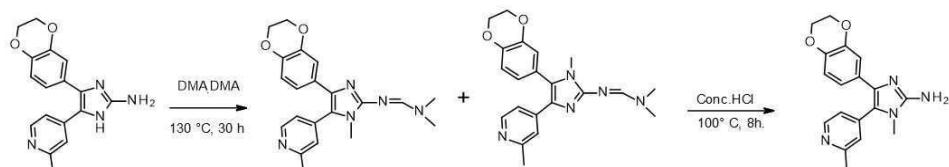
[0800]

DCM (20mL) 중 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (300mg, 0.97mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (197mg, 1.95mmol) 및 아세트산무수물 (149mg, 1.46mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물 (25mL)로 희석하고 DCM (3×20mL)으로 추출했다. 유기층을 브라인(50mL)으로 세정하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc 로 용리하면서 실리카겔(100-200 mesh)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 회색 고형물로서, *N*-(4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)아세트아마이드를 수득했다. 수율: 70mg (20%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 351.00 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; LC 순도 96.2%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.71 (bs, 1H), 11.13 (bs, 1H), 8.22-8.38 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 6.77-6.98 (m, 3H), 4.24-4.28 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[0801] 합성 경로 4

[0802]

4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (*4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-2-amine*) (실시예 73)



[0803]

[0804]

N'-(4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아마이드 및 *N'*-(5-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아마이드

[0805]

DMF-DMA (3mL) 중 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (700mg, 0.22mmol) 용액을 30 시간 동안 130 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응물

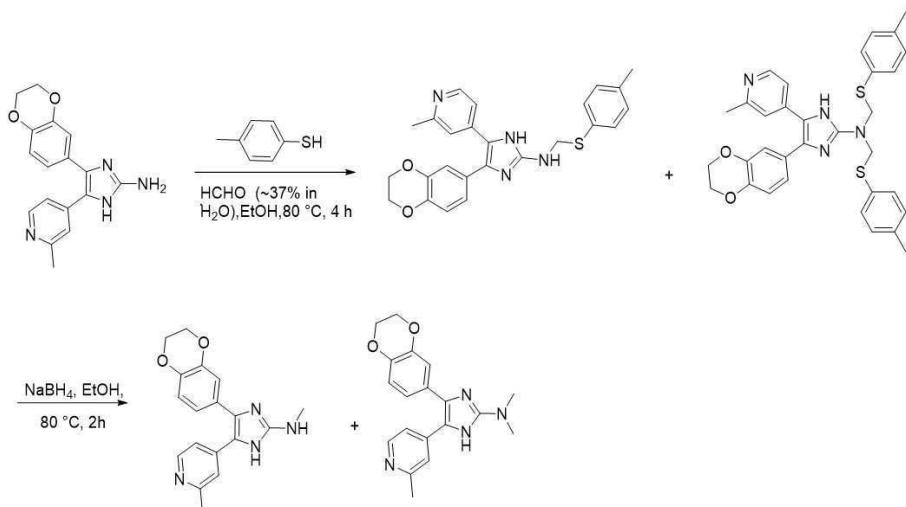
을 감압 하에서 농축시켜, 갈색 고형물로서, N'-(4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아미아드 및 N'-(5-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아마이드의 혼합물을 수득했다. 수율: 840mg (미정제물). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 253.17 [M+H]⁺. 미정제 생성물을 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0806] 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-2-amine)

[0807] N'-(4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아미아드 및 N'-(5-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아마이드 (68mg, 0.18mmol)의 미정제 혼합물을, 농축된 염산 용액 (2mL)에 첨가했고, 100 °C에서 8시간 동안 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 2개의 위치 이성체 들의 혼합물을 수득했다. 두 위치 이성체들을 모두 프렙 HPLC로 정제하여 황색 고형물로서, 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민을 수득했다. 수율 = 5mg; CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 323.06 [M+H]⁺; LC 순도 97%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.10 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.92 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 1.6, 8.2Hz, 1H), 5.66 (bs, 2H), 4.28-4.31 (m, 4H), 3.10(s, 3H), 2.31 (s, 3H).

합성 경로 5

[0809] 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (실시예 74) & 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N,N-디메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (실시예 75)



[0810]

[0811] 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-((p-톨릴티오)메틸)-1H-이미다졸-2-아민 & 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-N,N-비스(p-톨릴티오)메틸-1H-이미다졸-2-아민

[0812] EtOH (20 mL) 중의 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (600 mg, 1.94mmol) 및 4-메틸벤젠티올 (484mg, 3.89mmol)의 용액에, 실온에서 포름알데히드 (H₂O 중 37%, 0.6 mL)를 첨가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 90 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (20mL)로 희석하고 EtOAc (3×20mL)로 추출했다. 유기물을 건조시켰고 (Na₂SO₄), 여과했고 감압 하에서 농축시켜 갈색의 왁스 같은 고형물로서 두 화합물의 ~1:1 혼합물을 수득했고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. 수율: 1.3g (미정제 혼합물).

[0813]

4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-N-((p-톨릴티오)메틸)-1H-이미다졸-2-아민
(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)-N-((p-tolylthio)methyl)-1H-imidazol-2-amine)

[0815] CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 445.03 $[M+H]^+$ (미정제물 LCMS에 의해 20%).

4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-N,N-비스((p-톨릴티오)메틸)-1H-이미다졸-2-아민
(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)-N,N-bis((p-tolylthio)methyl)-1H-imidazol-2-amine)

[0817] CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 581.04 $[M+H]^+$ (미정제물 LCMS에 의해 18%).

[0818]

4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-메틸-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 & 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N,N-디메틸-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민

[0820] EtOH (50mL) 중 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-N-((p-톨릴티오)메틸)-1H-이미다졸-2-아민 & 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-N,N-비스((p-톨릴티오)메틸)-1H-이미다졸-2-아민 (1.2g)의 미정제 혼합물을, NaBH₄ (770 mg, 20.3mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 80 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 염음물 (30mL)로 희석하고, 15분 동안 교반하고, EtOAc (3×30mL)로 추출했다. 유기물을 건조시켰고 (Na₂SO₄), 여과했고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 프렙 HPLC로 정제했다.

[0821] 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-메틸-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-N-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-2-amine)

[0822] 황색 고형물. 수율: 35mg (4%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 323.18 $[M+H]^+$; LC 순도 99.7% (체류 시간- 4.11 분); 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 6.90-7.01 (m, 2H), 4.27 (bs, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

[0823] 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N,N-디메틸-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민

[0824] 황색 고형물. 수율: 70 mg (8%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 337.22 $[M+H]^+$; LC 순도 93.7% (체류 시간- 4.22 분); 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + *d*-TFA): δ 8.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.89-7.01 (m, 2H), 4.28 (bs, 4 H), 3.18 (s, 6H), 2.62 (s, 3H).

[0825] 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-N-((p-톨릴티오)메틸)-1H-이미다졸-2-아민 & 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-N,N-비스((p-톨릴티오)메틸)-1H-이미다졸-2-아민과 유사한 방식으로 하기 중간체들을 제조했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터
				1H NMR & LCMS
1-(6-(5-(2-메틸피리딘-4-일)-2-((p-톨릴티오)메틸)아미노)-1H-이미다졸-4-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-yl)에탄-1-온 & 1-(6-(2-(비스((p-톨릴티오)메틸)아미노)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-yl)에탄-1-온	133 & 134		미정제를 물 ~1:1 혼합	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 486.12 [M+H] ⁺

[0826]

[0827]

4-(2,3-디하이드로벤조[**b**][1,4]디옥신-6-일)-N-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 & 4-(2,3-디하이드로벤조[**b**][1,4]디옥신-6-일)-N,N-디메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민과 유사한 방식으로 하기 화합물들을 제조했다.

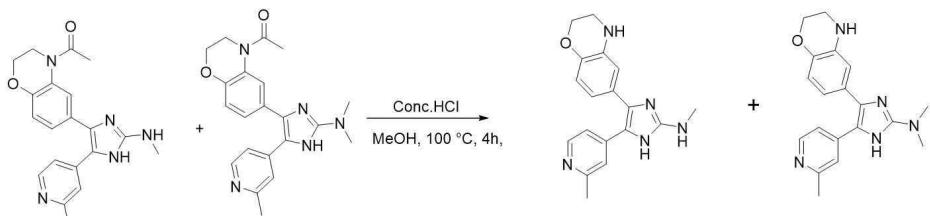
명칭	실시예	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
1-(6-(5-(2-메틸파리딘-4-일)-2-((p-톨릴티오)메틸)아미노)-1H-이미다졸-4-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온 & 1-(6-(2-(비)스((p-톨릴티오)메틸)아미노)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	76 & 77		미정제물 ~1:1 혼합물	CHNOS에 대한 MS (ESI-) m/z 362.17 [M-H] ⁺ ; CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 378.20 [M+H] ⁺

[0828]

합성 경로 6

[0829]

4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-메틸-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (실시예 78) & 4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N,N-디메틸-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (실시예 79)



[0830]

MeOH (15mL) 중 1-(6-(2-(메틸아미노)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온 및 1-(6-(2-(디메틸아미노)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온 (500 mg, 1.34mmol)의 용액에, 진한 HCl (5.0mL)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 100 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 두었고, 포화된 NaHCO₃ 수용액으로 중화시키고, DCM 중의 10% MeOH로 추출했다(3×10mL). 유기물을 브라인으로 세정하고 (20mL), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제했고, DCM 중 0-10% MeOH로 용리하고 이어서 Et₂O로 분말화하고 진공 하에서 건조시켜, 4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-메틸-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 & 4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N,N-디메틸-5-

(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민을 수득했다.

[0833] 4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-yl)-N-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (4-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-N-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-2-amine)

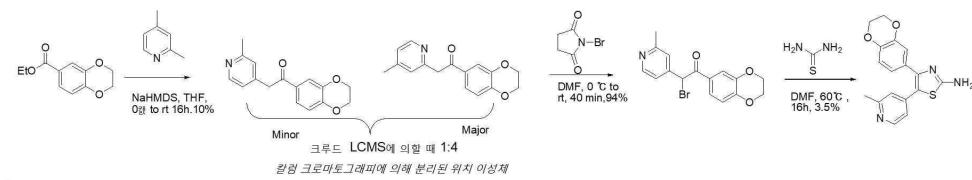
[0834] 황색 고형물. 수율: 40mg (15%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 322.06 [M+H]⁺; LC 순도 92.8% (체류 시간- 3.81 분); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.44 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.59-6.72 (m, 2H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.97 (bs, 1H), 5.86 (bs, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.80 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H).

[0835] 4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-yl)-N,N-디메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민 (4-(3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)-N,N-dimethyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-2-amine)

[0836] 황색 고형물. 수율: 30mg (17%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 336.06 [M+H]⁺; LC 순도 96.2% (체류 시간- 4.14분); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.19 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.59-6.74 (m, 2H), 6.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.85 (bs, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.37 (s, 3H).

합성 경로 7

[0838] 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)트리아졸-2-아민 (4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)thiazol-2-amine) (실시예 80)



[0839]

[0840] 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(4-메틸피리딘-2-일)에탄-1-온 (1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-(4-methylpyridin-2-yl)ethan-1-one)

[0841] THF (10mL) 중 2,4-디메틸피리딘 (1.7g, 15.85mmol)의 용액에, NaHMDS (THF 중 1M, 36mL, 36.2mmol)을 실온에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반했고 에틸 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카복실레이트 (3g, 14.41mmol)를 실온에서 천천히 이에 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 추가로 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 aq NH₄Cl (50mL)에 부었고, EtOAc로 추출했다 (3×50mL). 유기물을 건조시켰고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제물 LCMS는, 2개의 위치 이성체들이, 1:4의 소수(minor) 대 다수(major)의 비율로 형성되는 것을 나타냈다. 미정제 잔류물을 헥산 중 0-50% EtOAc로 용리하면서 실리카 겔(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2개의 위치 이성체들을 분리하였다.

[0842] 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-(2-methylpyridin-4-yl)ethan-1-one)

[0843] 황색 고형물. 400mg (18%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 270.20 [M]⁺; LC 순도 81.6%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 6 H), 2.42 (s, 3H). 정확한 구조는 nOe 실험에 의해 추가로 규명되었다.

[0844] 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(4-메틸피리딘-2-일)에탄-1-온 (1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-(4-methylpyridin-2-yl)ethan-1-one)

[0845] 황색 고형물. 수율: 1.4 g (63%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 270.20 [M]⁺

[0846] 2-브로모-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (2-Bromo-1-(2,3-

dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-(2-methylpyridin-4-yl)ethan-1-one)

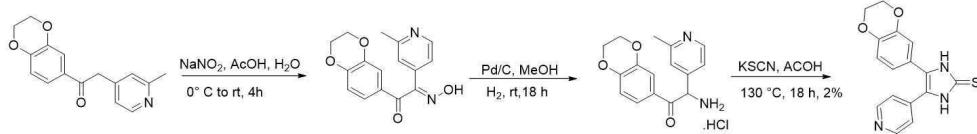
[0847] DMF (20mL) 중 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (400mg, 51.5mmol)의 용액에, 실온에서 NBS (278mg, 1.56mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 40분 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20mL) DCM으로 추출했다 ($3 \times 20\text{mL}$). 합해진 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 디에틸 에테르로 분말화하여 황색 고형물로서 2-브로모-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 605mg (95%); (CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 347.98 [$\text{M}+\text{H}$]⁺

[0848] 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)트리아졸-2-아민 (4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)thiazol-2-amine)

[0849] DMF (20mL) 중 2-브로모-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (500mg, 1.44mmol)의 용액에, 실온에서 티오요소(thiourea) (131mg, 1.72mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 60 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20mL) DCM으로 추출했다 ($3 \times 20\text{mL}$). 유기 층을 브라인으로 세정하고 (50mL), 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 헥산 중 0-50% EtOAc로 용리하면서 실리카 겔(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고형물로서 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)트리아졸-2-아민을 수득했다. 수율: 16mg (3.5%); CHNOS m/z 325.93 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; LC 순도 89.8%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (bs, 2H), 6.76-6.84 (m, 2H), 4.22-4.24 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). 정확한 구조는 nOe 실험에 의해 추가로 규명되었다.

합성 경로 8

[0851] 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다졸-2-티온 (4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazole-2-thione) (실시예 81)



[0852]

[0853] (*E*)-3-(디메틸아미노)-1-(4-(4-플루오로페녹시)페닐)-2-(피리딘-3-일)프로프-2-펜-1-온 ((E)-3-(dimethylamino)-1-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-2-(pyridin-3-yl)prop-2-en-1-one)

[0854] 빙초산 (15mL) 중 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (2g, 7.4mmol)의 용액에, H_2O (15mL) 중 NaNO_2 (1.6g, 22.2mmol)의 용액을 0°C에서 적가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 (25mL) EtOAc으로 추출했다 ($3 \times 25\text{mL}$). 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 헥산 중 40% EtOAc로 용리하면서 실리카 겔(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고형물로서 (*E*)-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(하이드록시이미노)-2-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온을 수득했다. 수율: 560 mg (60% by LCMS). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 299.05 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. 화합물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0855] 2-아미노-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온.HCl (2-Amino-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-(2-methylpyridin-4-yl)ethan-1-one.HCl)

[0856] IPA (100mL) 중 (*E*)-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(하이드록시이미노)-2-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온 (225mg, 0.76mmol)의 용액에, 실온에서 IPA (3mL) 중 6N HCl 및 Pd/C (200mg)을 첨가했다. 반응 혼합물을 18시간 동안 H_2 풍선 압력(balloon pressure) 하에서 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과했다. 셀라이트 층을 IPA (25mL)로 추가로 세정하고 감압 하에서 농축시켜, 황색 고형물로서, 2-아미노-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(2-메틸피리딘-

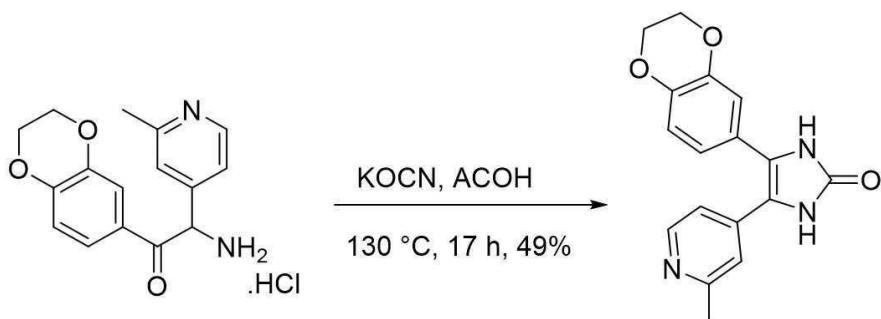
4-일)에 탄-1-온, HCl을 수득했다. 수율: 300 mg (미정체물). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 285.0 [M+H]⁺.

4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다졸-2-티온 (4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazole-2-thione)

빙초산 (5mL) 중 2-아미노-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(2-메틸페리딘-4-일)에탄-1-온 HCl (300mg, 1.06mmol)의 용액에, 실온에서 티오시안산칼륨(potassium thiocyanate) (308 mg, 3.16mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 18시간 동안 130 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 (25mL) EtOAC으로 추출했다 (3×25mL). 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 프렙 HPLC로 정제하여, 오프화이트색의 고형물로서 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸페리딘-4-일)-1,3-디하이드로-2H-아미다졸-2-티온을 수득했다. 수율: 8mg (2%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.56 (bs, 2H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.80–6.92 (m, 3H), 4.27 (bs, 4H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI+) for CHNOS m/z 325.93 [M+H]⁺

합성 경로 9

4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다졸-2-온 (4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one) (실시예 82)



[0861]

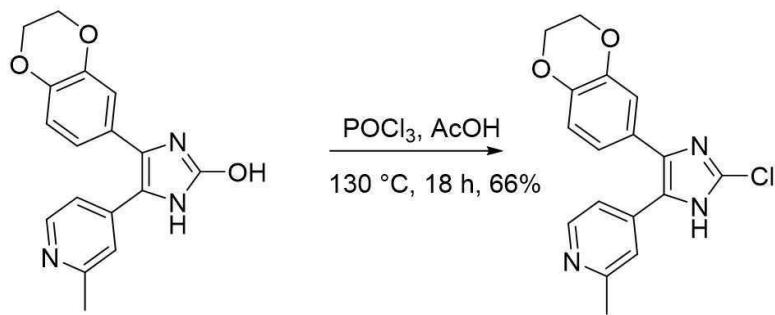
[0862]

빙초산 (5mL) 중 2-아미노-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)에탄-1-온.HCl (600mg, 37% by LCMS, 2.11mmol)의 용액에, 실온에서 시안산칼륨(potassium cyanate) (514mg, 6.33mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 17시간 동안 130 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 (25mL) EtOAc으로 추출했다 (3×25mL). 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 DCM 중 0-5% MeOH로 용리하면서 실리카 젤(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고형물로서 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1,3-디하이드로-2H-이미다졸-2-온을 수득했다. 수율: 120 mg (49%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 309.96 [M + 1]⁺; LC 순도 98.9%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.56 (bs, 2H), 8.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.79-7.01 (m, 3H), 4.26 (s, 4H), 2.36 (s, 3H).

합성 경로 10

[0864]

4-(2-클로로-4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸피리딘 (4-(2-Chloro-4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1H-imidazol-5-yl)-2-methylpyridine) (실시 예 83)



[0865]

[0866]

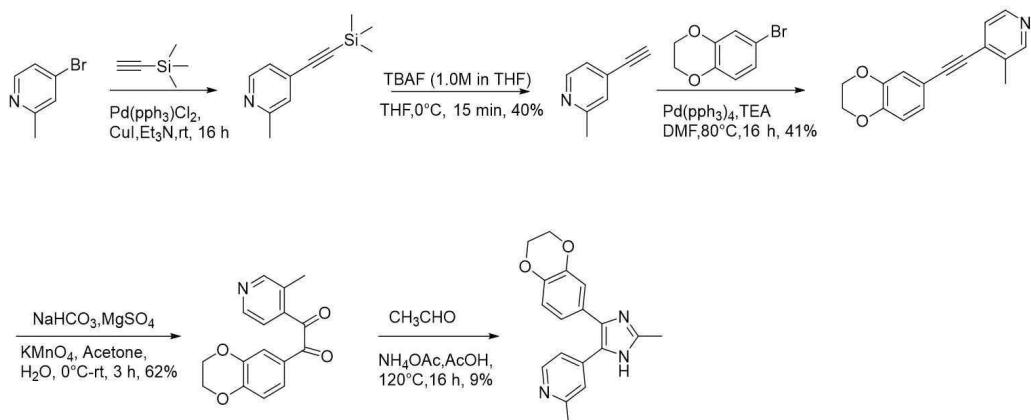
POCl₃ (5.0mL) 중에서 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-올 (300 mg, 0.970 mmol)의 용액을 18시간 동안 130 °C에서 교반하였다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 포화된 NaHCO₃ 수용액 (20mL)를 이용하여 잔류물을 pH 8로 염기성으로 만들고, EtOAc으로 추출했다 (3×20mL). 유기물을 브라인(50mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 DCM 중 0-5% MeOH로 용리하면서 실리카겔(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 오프화이트색의 고체인 4-(2-클로로-4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸피리딘을 수득했다. 수율: 210 mg (66%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 328.13 [M+H]⁺; LC 순도 99.2% (체류 시간- 4.77 분); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ at 353.2 K): *δ* 12.98 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.83-6.98 (m, 3H), 4.28 (s, 4H), 2.41 (s, 3H).

[0867]

합성 경로 11

[0868]

4-(4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸피리딘 (4-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-methyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methylpyridine)(실시 예 84)



[0869]

2-메틸-4-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘 (2-Methyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine)

[0870]

트리메틸아민 (41mL, 29.2mmol) 중 4-브로모-2-메틸피리딘 (5g, 29.2mmol)의 용액에, TMS-아세틸렌 (6.2mL, 43.8mmol) 및 Pd (PPh₃)Cl₂를 실온에서 N₂ 분위기 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통과시켰고, 상기 셀라이트 층은 EtOAc (150mL)로 세정되었다. 여과액을 열음물로 세정했다 (2×200mL). 유기층을 브라인으로 세정하고 (100mL), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켜, 검은색 액체로서 2-메틸-4-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘을 수득했다. 수율: 6.01g (미정제물); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 190.11 [M+H]⁺. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0872]

4-에티닐-2-메틸피리딘 (4-Ethynyl-2-methylpyridine)

- [0873] THF (50mL) 중의 미정제 2-메틸-4-((트리메틸실릴)에티닐)파리딘 (6.0g, 31.7mmol)의 용액에, TBAF (THF 중 1M, 35mL, 34.4mmol)을 0 °C에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 15분 동안 0 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 브라인 용액으로 급냉하고 (50mL) EtOAc으로 추출했다 (3×50mL). 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 헥산 중 10% EtOAc으로 용리하면서 실리카 겔(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 용매를 감압 하에서 35 °C에서 제거하여, 황색 반고체로서, 4-에티닐-2-메틸파리딘을 수득했다. 수율: 1.51g (40%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 117.98 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.0Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).
- [0874] 4-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에티닐)-3-메틸파리딘 (4-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)ethynyl)-3-methylpyridine)
- [0875] DMF 중 4-에티닐-2-메틸파리딘 (1g, 8.5mmol)의 용액에, 6-브로모-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신 (1.82g, 8.5mmol) 및 트리에틸아민 (7.2mL, 51.2mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 10분간 N₂ 기체로 펴징하였고 여기에 Pd(PPh₃)₄을 첨가했다. 반응 혼합물을 4분간 N₂ 기체로 다시 펴징했다. 반응 용기를 밀봉하고 16시간 동안 80 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 얼음물로 희석하고 (50mL) EtOAc으로 추출했다 (3×25mL). 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 헥산 중 22% EtOAc로 용리하면서 실리카 겔(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고형물로서 4-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에티닐)-3-메틸파리딘을 수득했다. 수율: 880mg (41%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 252.09 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.45 (d, *J* = 4.9Hz, 1H), 7.23-7.53 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.92 d, *J* = 8.2Hz, 1H), 4.28 (bs, 4H), 2.47 (s, 3H).
- [0876] 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(3-메틸파리딘-4-일)에탄-1,2-디온 (1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-(3-methylpyridin-4-yl)ethane-1,2-dione)
- [0877] 아세톤 및 물 혼합물 (1:1, 20mL) 중 4-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에티닐)-3-메틸파리딘 (870mg, 3.5mmol)의 용액에, NaHCO₃ (174mg, 2.07mmol) 및 MgSO₄·7H₂O (1.34g, 5.19mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고 KMnO₄를 분할 첨가방식(portion wise)로 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 0 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 포화 중아류산소다(sodium bisulphite) 수용액 (25mL)로 급냉하고 EtOAc로 추출했다 (3×25mL). 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켜, 황색 고형물로서 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(3-메틸파리딘-4-일)에탄-1,2-디온을 수득했다. 수율: 610mg (62%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 284.14 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.72-8.79 (m, 1H), 7.54-7.69 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.27 (bs, 2H), 2.57 (s, 3H).
- [0878] 4-(4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸파리딘 (4-(4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-methyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methylpyridine)
- [0879] 아세트산 (5mL) 중 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(3-메틸파리딘-4-일)에탄-1,2-디온 (300mg, 1.06mmol)의 용액에, 암모늄 아세테이트 (816mg, 10.6mmol) 및 아세트알데히드 (55mg, 1.27mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 120 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 두었고, 얼음물로 희석하고 (25mL), 암모늄 수용액으로 pH 5-6으로 중화시키고 EtOAc로 추출했다 (2×25mL). 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 프렙 HPLC로 정제하여, 오프화이트색의 고형물로서 4-(4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸파리딘을 수득했다. 수율: 30mg (9%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 308.02 [M+H]⁺; LC 순도 99.8%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + d-TFA): δ 8.77 (d, *J* = 6.4Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (dd *J* = 1.5, 6.4Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.8Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 4.28-4.34 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

[0880] 4-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에티닐)-3-메틸파리딘과 유사한 방식으로 하기 중간체를 제조했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
1-(6-((2-메틸파리딘-4-일)에티닐)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온	135		59%	CHNOS ₂ for MS (ESI+) <i>m/z</i> 293.11 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.46 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz 1H), 4.30-4.38 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)

[0881]

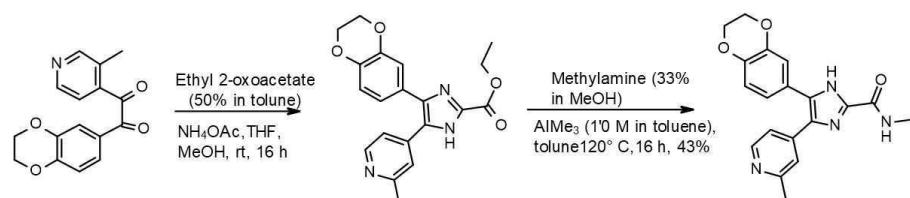
[0882] 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(3-메틸파리딘-4-일)에탄-1,2-디온과 유사한 방식으로 하기 중간체를 제조했다.

명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터 1H NMR & LCMS
1-(4-아세틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)에탄-1,2-디온	136		미정제물	MS(ESI+) for CHNOS <i>m/z</i> 325.12 [M+H] ⁺

[0883]

[0884] 합성 경로 12

[0885] 5-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-메틸-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카복사미드
(5-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-N-methyl-4-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazole-2-carboxamide)(실시예 85)



[0886]

- [0887] 에틸 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 (Ethyl 4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazole-2-carboxylate)
- [0888] THF (5mL) 중 1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(3-메틸파리딘-4-일)에탄-1,2-디온 (500mg, 1.76mmol)의 용액에, NH₄OAc (1.36g, 17.6mmol), MeOH (2mL) 및 에틸 2-옥소아세테이트(2-oxoacetate) (톨루엔 중 50%, 0.54mL, 2.64mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 (25mL), 포화 NaHCO₃ 수용액 (25mL)으로 세정했다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제물 LCMS는 목적한 화합물로의 ~12% 전환율을 보였다. 미정제 잔류물을 프렙 HPLC로 정제하여, 오프 화이트색의 고형물로서 에틸 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카복실레이트를 수득했다. CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 366.04 [M+H]⁺; LC 순도 99.7%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + *d*-TFA): δ 8.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.4Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.27 (bs, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).
- [0889] 5-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-메틸-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카복스아마이드 (5-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-N-methyl-4-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazole-2-carboxamide)
- [0890] 톨루엔 (3mL) 중 에틸 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 (180mg, LCMS로 60%, 0.49mmol)의 용액에, 메틸아민 (MeOH 중 33%, 0.1mL, 0.98mmol) 및 트리메틸알루미늄 (톨루엔 중 2M, 0.74mL, 1.47mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 120 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 두었고 감압 하에서 증발시켰다. 미정제 잔류물을 DCM 중 3-5% MeOH로 용리하면서 실리카 젤(100-200 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물을 수득했다. 황색 고형물을 추가로 Et₂O (5mL)로 분말화하여, 백색 고형물로서 5-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-메틸-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카복사미드를 수득했다. 수율: 45 mg (43%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 351.00 [M+H]⁺; LC 순도 99.7%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + *d*-TFA): δ 8.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.6Hz, 1H), 6.92-7.09 (m, 3H), 4.28 (bs, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
- [0891] 에틸 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카복실레이트와 유사한 방식으로 하기 중간체를 제조했다.

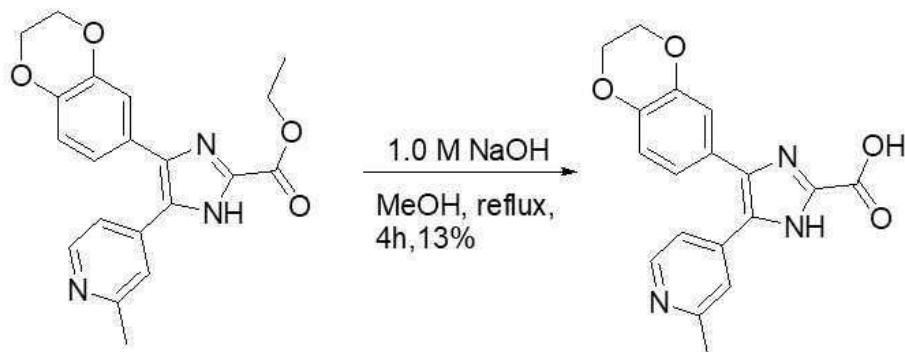
명칭	중간체	구조	수율	스펙트럼 데이터	
				1H NMR & LCMS	
터트-부틸 ((4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)카바메이트	137		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 423.38 [M+H] ⁺	
터트-부틸 ((4-(4-아세틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메틸)카바메이트	138		미정제물	CHNOS에 대한 MS (ESI-) m/z 462.34 [M-H] ⁺	

[0892]

[0893] 합성 경로 13

[0894]

4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 (4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazole-2-carboxylate)(실시 예 86)



[0895]

[0896]

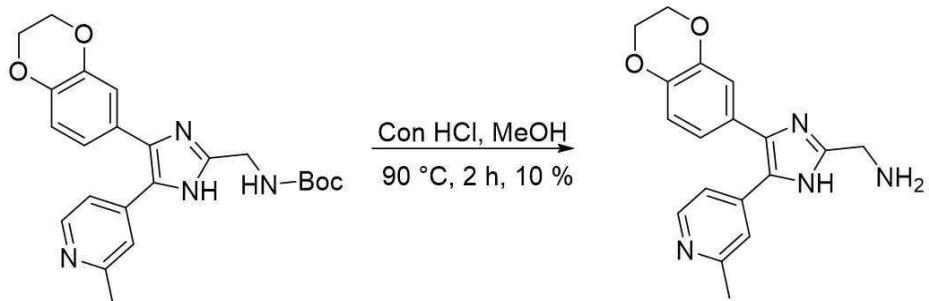
MeOH (10mL) 중 에틸 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 (160mg, 0.43mmol)의 용액에, 1M NaOH (1.3mL, 1.31mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 4시간 동안 80 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 두었고 감압 하에서 증발시켰다. 미정제 잔류물을 Et₂O (5mL)와의 분말화로 농축시켰다. 생성물을 프렙 HPLC 정제로 추가로 정제하여 오프화이트색 고형물로서 4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카복실레이트를 수득했다. 수율: 20mg (13%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 337.99 [M+H]⁺; LC 순도 96.6%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.40 (s, 3H).

[0897]

합성 경로 14

[0898]

((4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메탄아민 ((4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-5-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)methanamine)(실시예 87)



[0899]

[0900]

MeOH (5.0mL) 중 tert-부틸 ((4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)카바메이트 (370mg, 0.87mmol)의 용액에, 전한 HCl (2.0mL)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 90 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ 수용액 (20mL)으로 중화하고 EtOAc (3×20mL)으로 추출했다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 12 g 실리카 칼럼을 이용하여, 미정제 잔류물을 콤비 플래시로 정제하였고, DCM 중 0-12% MeOH으로 용리하고 이어서 수득된 고체를 Et₂O (5mL)로 분말화하고 감압 하에서 건조하여, 황색 고형물로서 4(4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메탄아민을 수득했다. 수율: 30mg (10%); CHNOS에 대한 MS (ESI+) *m/z* 323.21 [M+H]⁺; LC 순도 95.2% (체류 시간- 3.83분); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + d-TFA): *δ* 8.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 6.93-7.09 (m, 3H), 4.30 (bs, 4H), 4.16 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

[0901]

((4-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메탄아민과 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조했다.

명칭	실시예	구조	수율	스펙트럼 데이터 ¹ H NMR & LCMS
4(4-(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메탄아민 (메틸티오)파리딘	88		32%	CHNOS에 대한 MS (ESI+) <i>m/z</i> 322.20 [M+H] ⁺ ; LC 순도 97.0% (리유니온 시간- 4.81 분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): <i>δ</i> 8.41 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 4.16 (bs, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.29 (bs, 2H), 2.50 (s, 3H)

[0902]

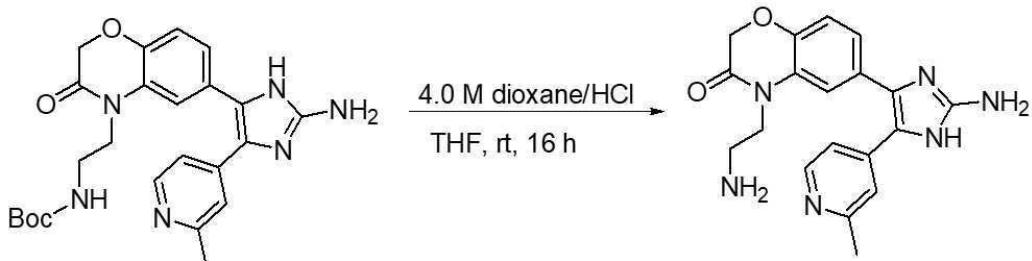
[0903]

합성 경로 15

[0904]

6-(2-아미노-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-(2-아미노에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (6-(2-Amino-4-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-5-yl)-4-(2-aminoethyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one)(실시예 89)

1



[0905]

[0906]

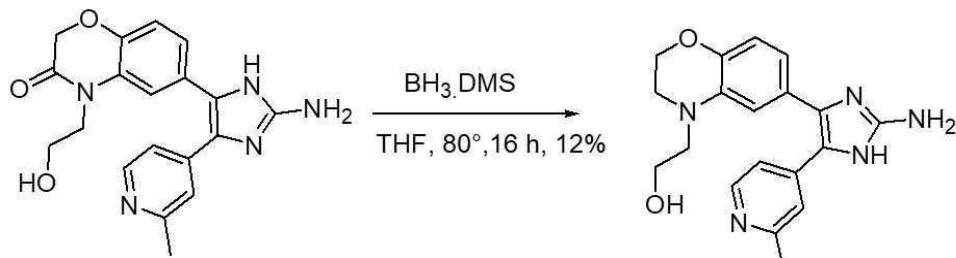
THF (5.0mL) 중 tert-부틸 (2-(6-(2-아미노-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에틸)카바메이트 (200mg, 0.43mmol)의 용액에, HCl 용액 (1.0mL, 디옥산 중 4.0 M)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰고 Et₂O와 분말화하여, 주황색 고형물로서 6-(2-아미노-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-(2-아미노에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온을 수득했다. 수율 (150mg, LCMS 및 1H NMR에 의할 때 89%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 365.24 [M+H]⁺; LC 순도 98.1% (체류 시간- 4.47분); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.63 (s, 3H),

[0907]

합성 경로 16

[0908]

2-(6-(2-아미노-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-올 (2-(6-(2-Amino-4-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-imidazol-5-yl)-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-yl)ethan-1-ol)(실시예 90)



[0909]

[0910]

건조 THF (5.0mL) 중 6-(2-아미노-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-(2-하이드록시에틸)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (247mg, 0.676mmol)의 용액에, BH₃.DMS (0.3mL, 3.38mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 80 °C에서 교반했다. 반응이 완료되는 것을 TLC로 확인했다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 두었고 MeOH (1.0mL)로 천천히 급냉하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 증발시켰고 Et₂O로 분말화하고, 추가로 프렙 HPLC로 정제하여, 황색 고형물로서 2-(6-(2-아미노-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-올을 수득했다. 28mg (12%). CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 352.22 [M+H]⁺; LC 순도 97.7% (체류 시간- 3.67분); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 4.16-4.21 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).

[0911]

2-(6-(2-아미노-4-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-올과 유사한 방식으로 하기 화합물들을 제조했다.

명칭	실시 예	구조	수율	스펙트럼 데이터
				1H NMR & LCMS
4-(4-(2-아미노에 텐)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	91		8%	프렙 HPLC로 정제됨 CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 351.21 [M+H] ⁺ ; LC 순도 99.3% (체류 시간-4.65분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + d-TFA) : δ 8.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 4.28 (bs, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.39 (bs, 2H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)
4-(4-(사이클로프로필메틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	92		11%	프렙 HPLC로 정제됨 CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 362.25 [M+H] ⁺ ; LC 순도 94.1% (체류 시간- 5.56분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 11.15 (bs, 1H), 8.27 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.15-7.69 (m, 2H), 6.58-6.88 (m, 3H), 5.47 (bs, 2H), 4.22 (bs, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.06 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.94 (bs, 1H), 0.40-0.52 (m, 2H), 0.14-0.22 (m, 2H)
4-(4-이소프로필-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-아민	93		8%	프렙 HPLC로 정제됨 CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 350.23 [M+H] ⁺ ; LC 순도 95.5% (체류 시간- 5.52분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + d-TFA) : δ 8.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 4.19 (bs, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 3.22 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H)

[0912]

[0913]	4-(4-사이클로펜 틸-3,4-디하이드 로-2H-벤조 [b][1,4]옥사진-6- 일)-5-(2-메틸피 리딘-4-일)-1H- 이미다졸-2-아민	94		10%	프렙 HPLC로 정제됨 CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 376.27 [M+H]+; LC 순도 95.8% (체류 시간- 5.71분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + d-TFA): δ 8.55 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 4.21 (bs, 2H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.24 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.47-1.80 (m, 8H)
[0914]	2-(2-(6-(2-아미 노-5-(2-메틸피 리딘-4-일)-1H- 이미다졸-4-일)- 2,3-디하이드로- 4H-벤조[b][1,4] 옥사진-4-일)에 톡시)에탄-1-올	95		14%	프렙 HPLC로 정제됨 CHNOS에 대한 MS (ESI+) m/z 396.32 [M+H]+; LC 순도 96.4% (체류 시간- 4.81분); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + D ₂ O): δ 8.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 6.61-6.79 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.31-3.52 (m, 10H), 2.46 (s, 3H)

0914] 실시예 A: 항균제 민감성(Antibacterial susceptibility)

최소 저지 농도(Minimum Inhibitory Concentration, MIC) 대 플랑크톤성 세균은 임상 및 실험실 표준 연구소(임상 및 실험실 표준 연구소. 호기성으로 성장하는 세균에 대한 희석 항균제 민감성 검사 방법; 승인된 표준-10판. CLSI document M07-A10, 2015)의 가이드라인에 따라 배지 미량 희석 절차(Broth microdilution procedure)에 의해 측정했다. 배지 희석법은 최종 농도 범위가 0.39-200 μ M이고, 최대 최종 농도가 2% DMSO인 96-웰 마이크로타이터 플레이트에서 화합물의 2배 연속 희석(two-fold serial dilution)을 포함한다. 검사되는 세균 균주는 대장균(*Escherichia coli*) K12 (EC), 대장균(*E. coli*) NCTC 13441 (UPEC), 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*) ATCC 35556 (SA), 아시네토박ter 바우마니(*Acinetobacter baumannii*) ATCC 17978 (AB), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) ATCC 33359 (PA), 엔터로박ter 클로아카(*Enterobacter cloacae*) DSM 30054 (Ec1), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*) SL1344 (Sm), 살모넬라 티피무름(*Salmonella typhimurium*) XNAA5 (St), 폐렴 간균(*Klebsiella pneumoniae*) ATCC 10031 (KP2), 폐렴 간균(*K. pneumoniae*) NCTC 13438 (KP1), 폐렴 간균(*K. pneumoniae*) ATCC 700603 (KP3), 폐렴 간균(*Klebsiella pneumoniae*) ATCC 51504 (KP4), 폐렴 간균(*K. pneumoniae*) H154680676 (KP5), 폐렴 간균(*K. pneumoniae*) H154020667 (KP6), 폐렴 간균(*K. pneumoniae*) H154640784 (KP7), 폐렴 간균(*K. pneumoniae*) H154600588 (KP8), 폐렴 간균(*K. pneumoniae*) H154300688 (KP9), 폐렴 간균(*K. pneumoniae*) H151440671 (KP10)을 포함한다. 균주는 주변 분위기 하의 37 °C에서 양이온-조절된 뮐러-힌톤 배양액(Muller-Hinton broth) 또는 루리아 베토니 한천(Luria Bertoni agar)에서 배양했다. MIC는 20-24시간 배양 기간 후에 성장을 억제하는 최저 농도의 화합물로서 결정했다. 결과를 표 1에 제시했다. 표 1에서, 1 이하의 MIC (μ M)를 문자 A로 할당하고; 1 내지 10의 MIC를 문자 B로 할당하고; 10 내지 100의 MIC를 문자 C로 할당하고; 및 100을 넘는 MIC를 문자 D로 할당했다.

[0916]

[표 1: 장내세균 세균 균주를 포함하는 그람-음성 및 그람-양성 세균 균주에 대한 MIC 값]

화합물	AB	PA	EC	SA	KP1	KP2	KP3	KP4	KP5	KP6	KP7	KP8	KP9	KP10	UPPEC	Ecl	St	Sm
CIP	A	B	A	B	D	A	A	D	D	C	D	C	D	C	D	A	A	A
CST	B	B	A	D	B	A	B	D	B	A	B	A	A	A	A	A	A	D
DOX	A	C	B	A	C	A	C	C	C	C	C	B	C	B	C	B	B	B
IPM	A	B	A	A	C	B	B	B	B	C	D	D	C	A	B	B	B	B
TZP	C	B	B	B	D	B	C	C	C	C	D	D	D	C	B	C	B	B
TOB	B	B	B	B	C	B	D	D	D	B	D	D	B	D	C	B	A	C
1	D	D	C	D	D	A										C		
2	D	D	B	D	C	A										B		
3	D	D	A	D	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C
4	D	D	A	D	C	A										B	B	
5	D	D	B	D	C	A										B		
6	D	D	B	D	C	A										B		
7	D	D	A	C	B	A	B	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A
8	D	D	A	D	C	A										A		
9	D	D	A	D	B	A	B	B	A	B	B	B	B	A	A	A	C	
10	D	D	D	D	D	B										D		
11	D	D	B	D	C	A										B		
12	D	D	B	D	C	A	C									B	B	
13	D	D	B	D	C	A										B		
14	D	D	A	D	B	A										A		
15	D	D	C	D	C	A										B		
16	D	D	A	D	A	A										A	A	A
17	D	D	B	D	C	A										B		
18	D	D	C	D	D	B										C		
19	C	D	A	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

[0917]

20	D	D	B	D	C	A				B	D	D
21	D	D	B	D	C	A				B	D	D
22	D	D	D	D	B					D		
23	D	D	A	D	B	A	B	A	A	A	A	B
24	D	D	B	D	C	A	C	B	B	C	C	B
25	D	D	C	D	C	A				C		
26	D	D	A	D	C	A	C	B	B	C	B	B
27	D	D	A	D	B	A	B	A	A	B	B	A
28	D	D	A	D	B	A	B	A	A	B	A	A
29	D	D	A	D	C	A	C	B	B	C	B	A
30	D	D	C	D	D	B				C		
31	D	D	B	D	C	A				B		
32	D	D	A	D	B	A	B	B	B	B	B	A
33	D	D	D	B	D	C	A			B		
34	D	D	D	B	D	B	A			B		
35	D	D	B	D	C	A				B		
36	D	D	B	D	B	A				A		
37	D	D	B	D	C	A				B		
38	D	D	A	D	B	A				A		
39	D	D	A	D	C	A				A		
40	D	D	B	D	B	A				A		
41	D	D	A	D	B	A				A		
42	D	D	B	D	C	A				B		
43	D	D	A	D	B	A				A		
44	D	D	B	D	B	A				B		
45	D	D	A	D	B	A	B	B	C	B	A	
46	D	D	B	D	C	A				B		
47	D	D	B	D	C	A				B		
48	D	D	B	D	C	A				B		

[0918]

49	D	D	A	D	B	A	B	A	B	B	B	B	B	B	B
50	D	D	B	D	C	A									B
51	D	D	B	D	C	A									B
52	D	D	A	D	B	A	B	A	A	B	B	A	A	A	B
53	D	D	B	D	C	A									B
54	D	D	B	D	C	A									B
55	D	D	B	D	C	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B
56	D	D	B	D	B	A	B	A	A	B	B	B	A	B	B
57	D	D	A	D	B	A	B	A	A	B	B	B	A	A	B
58	D	D	B	D	C	A	C	B	B	C	C	B	B	A	B
59	D	D	A	D	C	A									A
60	D	D	B	D	C	A									B
61	D	D	B	D	B	A									B
62	D	D	B	D	B	A	B	B	B	C	B	B	B	A	C
63	D	D	C	D	D	B									C
64	D	D	B	D	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	A
65	D	D	A	D	B	A	B	A	A	B	B	A	A	A	B
66	D	D	B	D	C	A									B
67	D	D	B	D	C	A									B
68	D	D	B	D	C	A									B
69	D	D	B	D	C	A									B
70	D	D	B	D	C	A									B
71	D	D	C	D	D	B									C
72	D	D	D	D	D	B									D
73	D	D	D	D	D	D									D
74	D	D	B	D	C	A									B
75	D	D	C	D	D	B									C
76	D	D	B	D	C	A									B
77	D	D	C	D	D	B									B
78	D	D	B	D	C	A									B
79	D	D	C	D	D	B									B

[0919]

80	D	D	D	B				D
81	D	D	C	D	A			C
82	D	D	C	D	A			C
83	D	D	B	D	A			B
84	D	D	B	D	C	A		B
85	D	D	D	D	B			D
86	D	D	D	D	B			D
87	D	D	B	D	C	A		B
88	D	D	B	D	C	A		B
89	D	D	B	D	C	A		B
90	D	D	B	D	B	A		A
91	D	D	A	D	A	A		A
92	D	D	A	D	B	A		B
93	D	D	A	D	B	A		A
94	D	D	A	D	B	A		A
95	D	D	B	D	C	A		B

CIP: 시프로플록사신(ciprofloxacin), CST: 콜리스틴(collistin), DOX: 독시사이클린(doxycycline), IPM: 이미페넴(imipenem),
T2P: 피페라실린/타조박탈(piperacillintazobactam), TOB: 토브라마이신(tobramycin)

[0920]

[0921] 따라서, 검사된 화합물은 다중 약물 내성인 것들을 포함하여, 검사된 장내세균의 모든 균주에 대해서 매우 우수한 효능(A 또는 B)을 보였다.

[0922] 실시예 B: 인간 세포 생존율(Human cell viability)

[0923] 인간 혜파토카르시노마 세포주 ATCC HB-8065 (HepG2)에 대한 잠재적인 비-특이적 세포독성 효과에 대해 화합물을 평가했다. HepG2 세포를 10% FBS의 최종 농도로 보충된 최소 필수 배지 (minimal essential medium, MEM) 중 96-웰 마이크로타이터 플레이트에서 20,000 세포/웰로 씨딩했다. 24시간 후, 1% FBS의 최종 농도로 보충된 MEM에서 화합물 희석액을 제조하고, 세포에 첨가했다. 1% 부피/부피의 최종 DMSO 농도로 0.2-100 μ M의 최종 농도 범위에서 2배 연속 희석법으로 화합물을 검사했다. 티오리다진은 양성 대조군으로 사용했다. 세포를 추가 24시간 동안 37 °C 및 5% CO₂에서 화합물과 배양하고, 그 후 CellTiter-Glo 시약 (Promega)을 첨가했다. Perkin Elmer의 인비전 플레이트 리더에서 발광을 측정했다. 세포 생존율을 50퍼센트 억제하는 화합물의 농도 (IC₅₀)를 측정하기 위해 4개의 파라미터 조지스틱 회귀분석을 사용하여 데이터를 분석했다. 결과를 표 2에 제공했다. 표 2에서, 25 미만의 IC₅₀ (μ M)를 문자 C로 할당하고; 25 내지 100의 IC₅₀을 문자 B로 할당하고; 100을 넘는 IC₅₀는 문자 A로 할당했다.

[0924]

[표 2: HepG2 세포주에 대한 IC50값]

화합물	IC50
CST	A
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	B
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	B
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	B
20	B
21	A
23	A
24	A
25	A

[0925]

26	A
27	A
28	B
29	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A

[0926]

51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
71	A
74	A
75	A

[0927]

80	A
81	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	B
93	B
94	B

[0928] CST: 콜리스틴(colistin)

[0929] 따라서, 검사된 화합물의 대부분은 HepG2 세포에 대해 입증된 바와 같이 인간의 간 세포주에 대해 독성을 보이지 않았다(A).

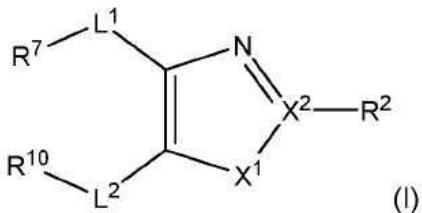
[0930] 등가물

[0931] 상기 설명은 본 발명의 현재 바람직한 양태를 상술한다. 이의 실시에 있어서 이러한 설명을 고려하여 다양한 변형 및 변경은 통상의 기술자에게 예상될 것이다. 이러한 변형 및 변경은 본 명세서에 첨부된 청구항 내에 포함되도록 의도된다.

[0932] 넘버링된 개시 내용

[0933] 1. 하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르:

[0934] [화학식 I]



[0935] .

[0936] 상기 화학식 I에서,

[0937] X¹은 NR¹, O 또는 S로부터 선택되고;

[0938] X²는 C 또는 N으로부터 선택되고;

[0939] 단, X¹이 S일 때, X²는 C이고, X¹이 O일 때, X²는 C이며;

[0940] L¹ 및 L²는 직접 결합 또는 C₁₋₃알킬렌으로부터 선택된 연결기이고;

[0941] R¹은 수소 또는 C₁₋₄알킬로부터 선택되고;

[0942] R²는 S (설피닐), O (옥소), NR³R⁴, 시아노, 메틸 (-CH₃), 에틸 (-CH₂CH₃), C₃₋₇사인클로알킬, C₁₋₄알콕시, -SC₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬-CO₂R³R⁴, -CONR³R⁴, COOH 및 4-내지 7-원 헤테로사이클로로 이루어진 군에서 선

택되되, 상기 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되고;

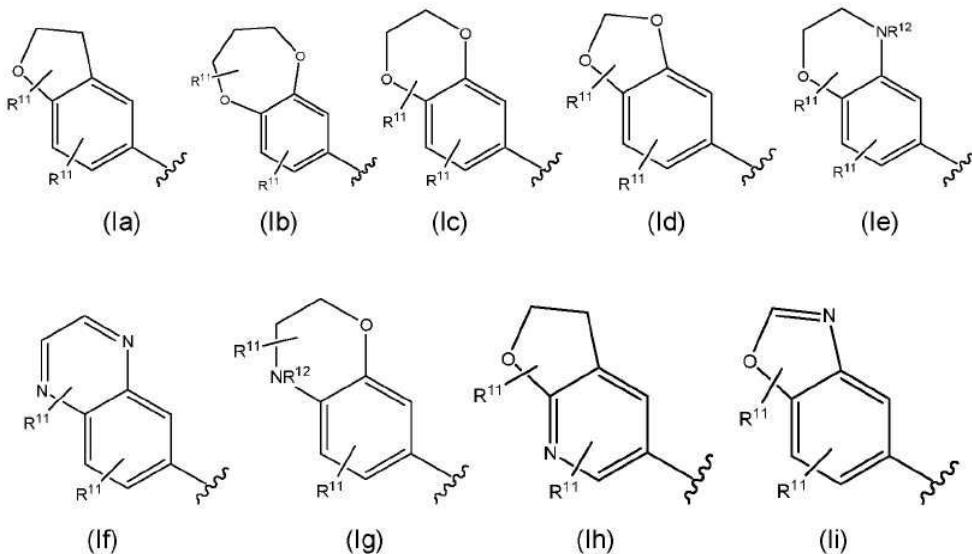
[0943] R^3 및 R^4 는 수소, C_{1-6} 알킬, COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , C_{1-4} 알킬- NR^5R^6 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나;

[0944] R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 모노사이클릭 4- 내지 7-원 사이클릭 아미노기를 형성하되, 이때 상기 아미노기는 NR^5R^6 , C_{1-4} 알콕시 및 옥소로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0945] R^5 및 R^6 은 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0946] R^7 은 페닐, 모노사이클릭 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐, 4- 내지 7-원 헤�테로사이클릴 및 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , 하이드록실 및 R^8 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0947] R^7 은 하기 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템(fused bicyclic system)이고:



[0948]

[0949] 이 때, R^{11} 은 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, NR^3R^4 , $COOH$, 하이드록실 및 $CONR^3R^4$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 및 C_{1-4} 알킬- NR^5R^6 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0950]

R^8 은 모노사이클릭 3- 내지 5-원 사이클로알킬 및 CH_2R^9 로 이루어진 군에서 선택되고;

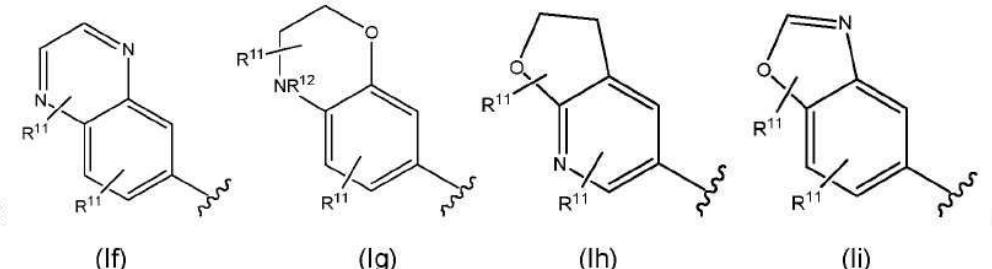
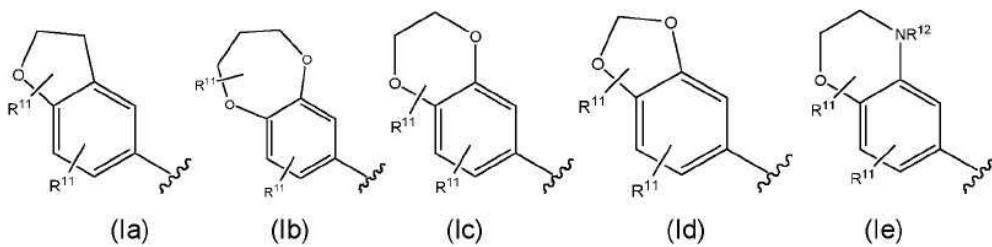
[0951]

R^9 는 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴 및 모노사이클릭 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^3R^4 , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0952]

R^{10} 은 페닐 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤�테로아릴 고리로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 5- 또는 6-원 헤�테로아릴은 할로겐, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S (설피닐), C_{1-4} 알콕시, NR^3R^4 , OR^8 , 하이드록실 및 R^8 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0953] R^{10} 은 하기 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0954]

이 때, R^{11} 은 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, NR^{3-4} , $COOH$, 하이드록실 및 $CONR^{3-4}R^4$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, COR^5 , $CONR^{5-6}$, CO_2R^5 및 C_{1-4} 알킬- NR^{5-6} 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0955]

2. 넘버링된 개시 내용 1에 있어서, X^1 은 NH 또는 NMe 이고, 바람직하게는 NH 인 것인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르.

[0956]

3. 넘버링된 개시 내용 1에 있어서, X^1 은 S 인 것인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르.

[0957]

4. 넘버링된 개시 내용 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 NR^{3-4} , $-CONR^{3-4}$ 및 $COOH$ 로 이루어진 군에서 선택되고; R^3 및 R^4 는 수소, C_{1-6} 알킬, COR^5 , $CONR^{5-6}$, CO_2R^5 , C_{1-4} 알킬- NR^{5-6} 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고; R^5 및 R^6 은 수소 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 것인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르.

[0958]

5. 넘버링된 개시 내용 4에 있어서, R^2 는 NH_2 인 것인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르.

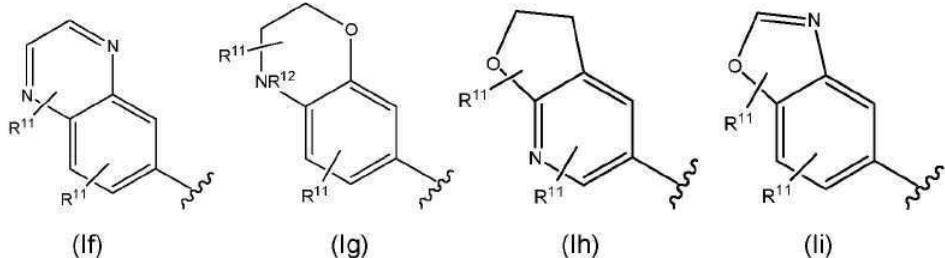
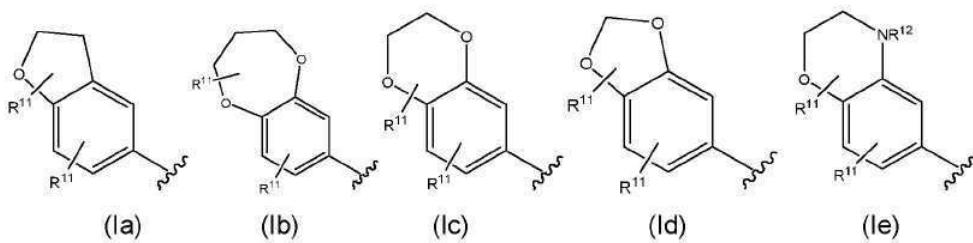
[0959]

6. 넘버링된 개시 내용 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, L^1 및 L^2 는 바람직하게는 직접 결합 또는 메틸렌이고, 바람직하게는 직접 결합인 것인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르.

[0960]

7. 넘버링된 개시 내용 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 페닐 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되고, 이들 각각은 할로젠, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, $CONR^{3-4}$, OR^8 , OCF_3 , 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0962] R^7 은 하기 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



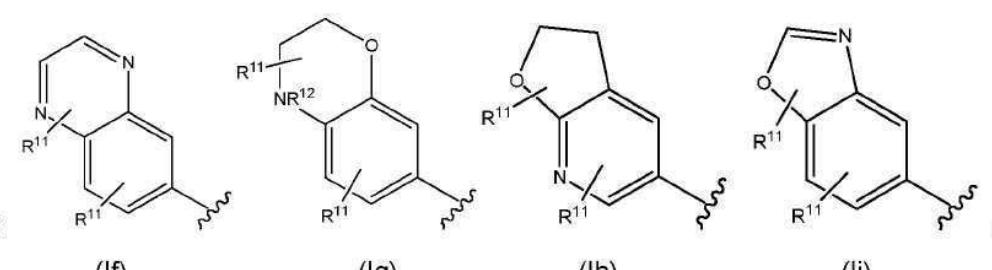
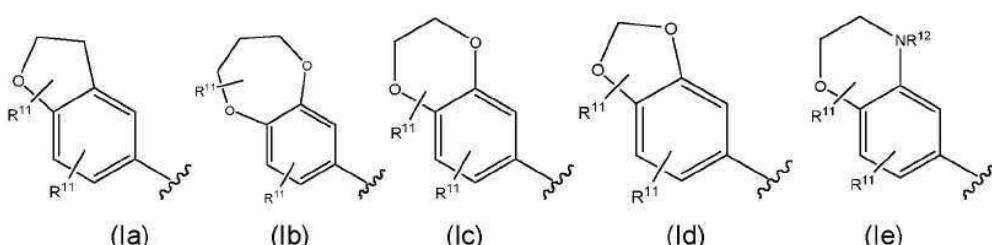
[0963]

[0964] ⓐ 때, R^{11} 은 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, NR^{3-4} , $COOH$, 하이드록실 및 $CONR^{3-4}R^4$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 및 C_{1-4} 알킬- NR^5R^6 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0965] R^8 은 CH_2R^9 이고, 여기서 R^9 는 하나 이상의 할로겐 치환기로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르.

[0966] 8. 넘버링된 개시 내용 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 은 페닐 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되고, 이들 각각은 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, NR^{3-4} , OR^8 , 하이드록실 및 R^8 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0967] R^{10} 은 하기 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0968]

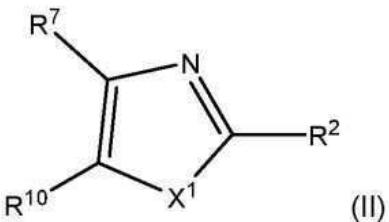
[0969] ⓐ 때, R^{11} 은 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, NR^{3-4} , $COOH$, 하이드록실 및 $CONR^{3-4}R^4$ 로 이루어진 군에서 독립적

으로 선택되고, R^{12} 는 수소, C_{1-4} 알킬, COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 및 C_{1-4} 알킬- NR^5R^6 로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르.

[0970] 9. 넘버링된 개시 내용 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 융합된 바이사이클릭 시스템일 때, R^{10} 은 모노사이클릭 시스템이고, R^7 이 모노사이클릭 시스템일 때, R^{10} 은 융합된 바이사이클릭 시스템인 것인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르.

[0971] 10. 하기 화학식(II)을 갖는, 넘버링된 개시 내용 1 내지 9 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르:

[화학식 II]



[0973]

상기 화학식 II에서,

[0975] X^1 은 NH 또는 S로부터 선택되고;

[0976] R^2 는 S (설퍼닐), O (옥소), NR^3R^4 , 시아노, 메틸, $-CONR^3R^4$, $COOH$ 및 모노사이클릭 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴(heterocyclyl)로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C_{1-4} 알킬기로 임의로 치환되고;

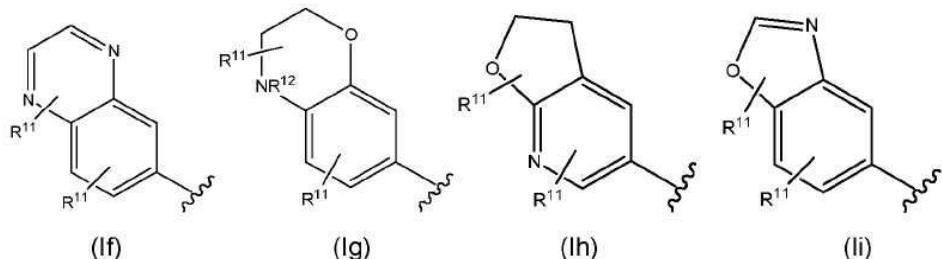
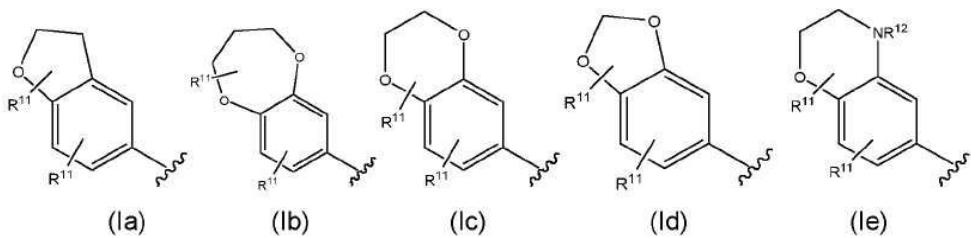
[0977] R^3 및 R^4 는 수소, C_{1-3} 알킬, COR^5 , $CONR^5R^6$, CO_2R^5 , C_{1-2} 알킬- NR^5R^6 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되거나;

[0978] R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 모노사이클릭 4- 내지 7-원 사이클릭 아민기를 형성하되, 이때 상기 아민기는 NR^5R^6 , C_{1-2} 알콕시 및 옥소로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0979] R^5 및 R^6 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0980] R^7 은 페닐, 모노사이클릭 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 할로겐, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, $CONR^3R^4$, OR^8 , OCF_3 , 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0981] R^7 은 하기 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[0982]

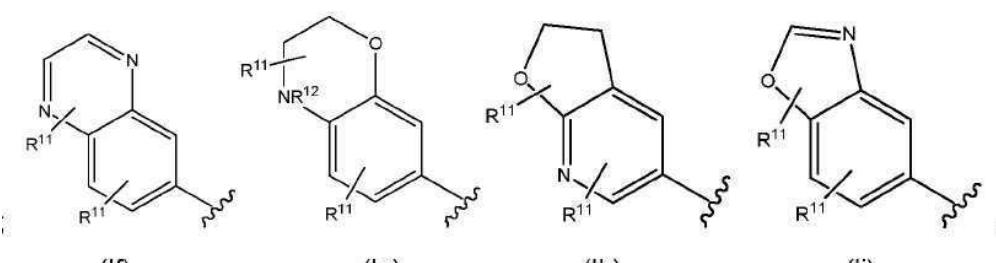
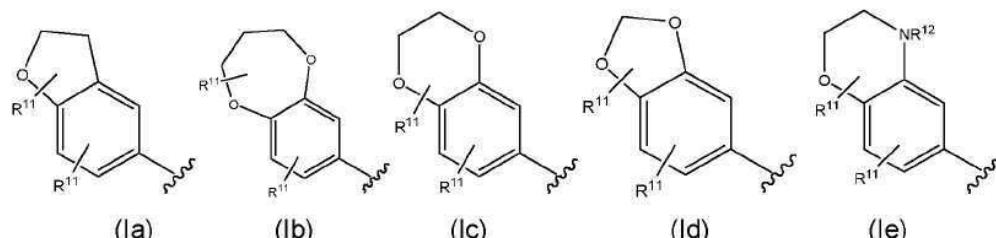
이 때, R^{11} 및 R^{12} 는 수소, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택되고;

[0984] R^8 은 4- 내지 5-원 사이클로알킬 및 CH_2R^9 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0985] R^9 는 페닐, 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴 및 모노사이클릭 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로겐, C_{1-2} 알킬, O (옥소), S (설피닐), NR^{3-4} , OR^3 및 SR^3 으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0986] R^{10} 은 페닐 및 모노사이클릭 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 페닐 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 할로겐, C_{1-4} 알킬, O (옥소), S(설피닐), C_{1-4} 알콕시, NR^{3-4} , OR^8 , 하이드록실 및 R^8 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0987] R^{10} 은 하기 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:

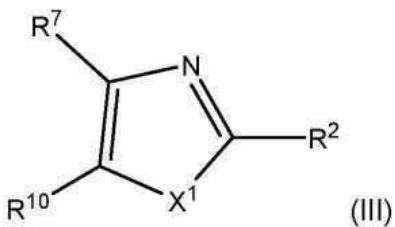


[0988]

이 때, 각각의 R^{11} 및 R^{12} 는 수소이다.

[0990] 11. 하기 화학식(III)을 갖는, 넘버링된 개시 내용 1 내지 10 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르:

[0991] [화학식 III]



[0992]

[0993] 상기 화학식 III에서,

[0994] X^1 은 NH 또는 S로부터 선택되고;

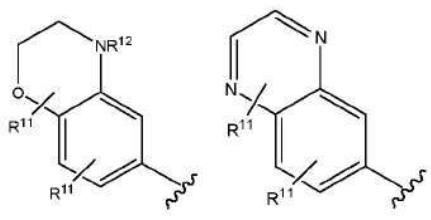
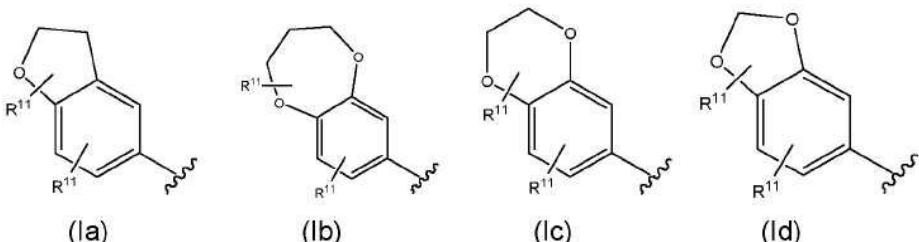
[0995] R^2 는 NHR^3 , $COOH$ 및 $-CONR^3R^4$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0996] R^3 및 R^4 는 수소, COR^5 , 및 $\text{CONR}^5 R^6$ 으로 이루어진 고에서 돌립적으로 선택되고;

[0997] R^5 및 R^6 은 수소 및 C_{1-2} 알킬로 이루어진 군에서 돌립적으로 선택되고;

[0998] R^7 은 페닐, 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헤테로사이클릴 및 모노사이클릭 6-원 질소 함유 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐, 6-원 헤�테로사이클릴 및 6-원 헤�테로아릴기는 Cl, F, NH₂, NHMe, C₁₋₂알킬, C₁₋₂알콕시, CONR³R⁴, OCH₂R⁹, OCF₃, 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0999] R⁷은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[1000]

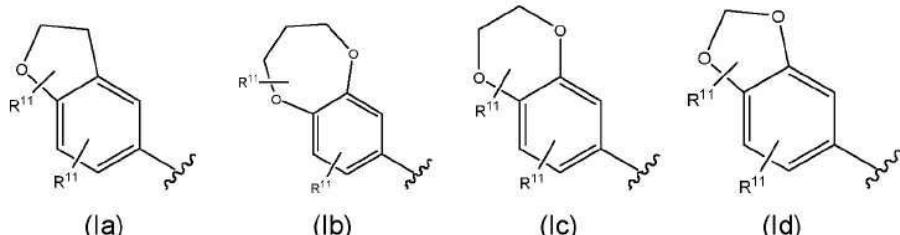
[1001] 이 때 각각의 R^{11} 및 R^{12} 는 수소이고:

[1002] R^9 는 Cl, F, 메틸, NH_2 , $NHMe$, 및 OH로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 페닐로 이루어진 군에서 선택되고;

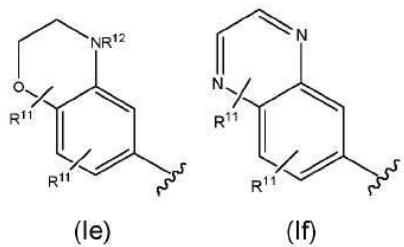
[1003] R^{10} 은 페닐 및 모노사이클릭 6-원 질소 험유 헤테로아릴. 및 모노사이클릭 6-원 질소 험유 헤테로사이클릴로 이

루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐, 6-원 헤테로아릴 및 6-원 헤테로사이클릴기는 Cl, F, NH₂, NHMe, C₁₋₂알킬, C₁₋₂알콕시, CONH₂, CONHMe, CONMe₂, OCH₂C₃사이클로알킬, OC₃사이클로알킬, OCF₃ 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[1004] R¹⁰은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[1005]



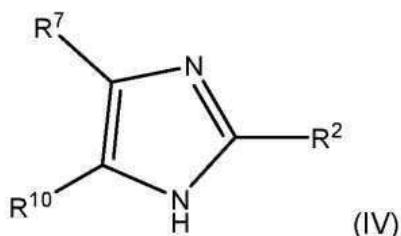
[1006]

이 때, 각각의 R¹¹ 및 R¹²는 수소이다.

12. 하기 화학식(IV)을 갖는, 넘버링된 개시 내용 1 내지 11 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르:

[1009]

[화학식 IV]



[1010]

상기 화학식 IV에서,

[1011]

R²는 NHR³으로 이루어진 군에서 선택되고;

[1012]

R³ 및 R⁴는 수소, COR⁵ 및 CONR⁵R⁶로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[1013]

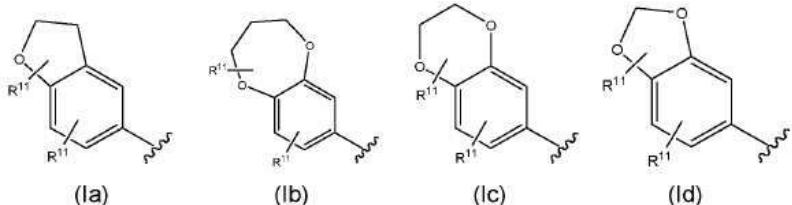
R⁵ 및 R⁶은 수소, 및 C₁₋₂알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[1014]

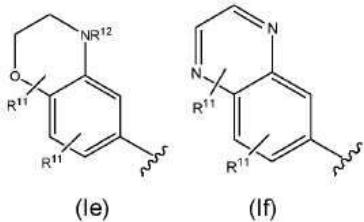
R⁷은 페닐, 피리딜, 및 피리미딘으로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH₂, Me, NHMe, 메톡시, 에톡시, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

R⁷은 페닐, 피리딜, 및 피리미딘으로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH₂, Me, NHMe, 메톡시, 에톡시, CONH₂, CONHMe, OCH₂R⁹, OCF₃, 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[1016] R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



[1017]



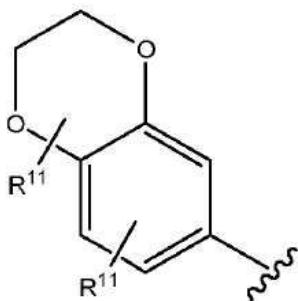
[1018]

[1019] 이 때, 각각의 R^{11} 및 R^{12} 는 수소이고;

[1020] R^9 는 F, 메틸, NH_2 , 및 OH로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 페닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[1021] R^{10} 은 페닐, 피리딜, 및 피리디논으로 이루어진 군에서 선택되어, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , NHMe, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알콕시, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 사이클로프로필, 및 OC_3 사이클로프로필로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[1022] R^{10} 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



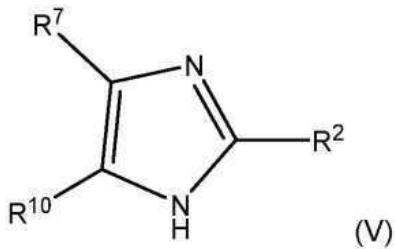
[1023]

[1024] 이 때, 각각의 R^{11} 은 수소이다.

[1025] 13. 하기 화학식(V)을 갖는, 넘버링된 개시 내용 1 내지 12 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적 으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르:

[1026]

[화학식 V]



[1027]

[1028]

상기 화학식 V에서,

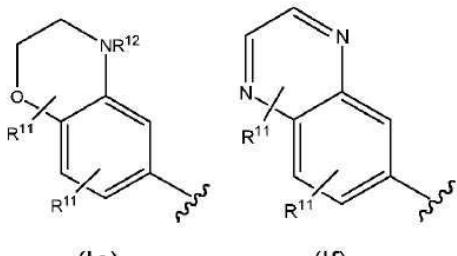
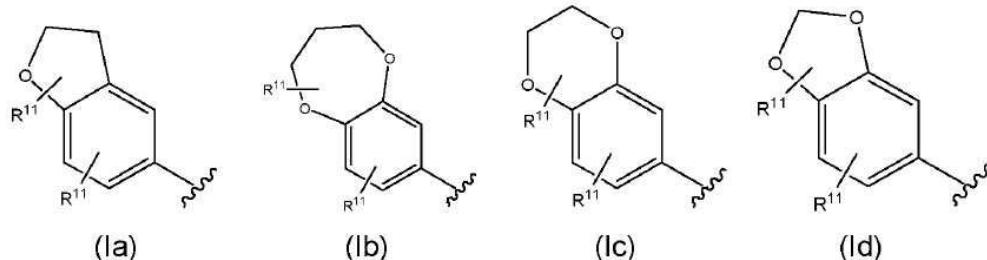
[1029]

 R^2 는 NH_2 로 이루어진 군에서 선택되고;

[1030]

 R^7 은 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , Me, $NHMe$, 메톡시, $CONH_2$, OCH_2 플루오로페닐 및 하이드록실로 이루어진 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나;

[1031]

 R^7 은 하기로 이루어진 군에서 선택된 융합된 바이사이클릭 시스템이고:

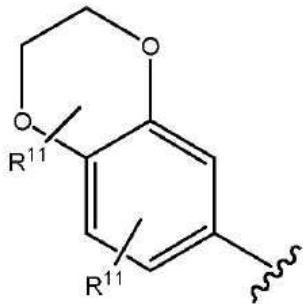
[1032]

이 때, 각각의 R^{11} 및 R^{12} 는 수소이고;

[1033]

 R^{10} 은 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군에서 선택되되, 상기 페닐 및 피리딜기는 Cl, F, NH_2 , 메틸, 메톡시, $CONH_2$, $CONHMe$, $CONMe_2$, OCH_2 사이클로프로필, 및 OC_3 사이클로프로필로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[1035] R^{10} 은 융합된 바이사이클릭 시스템이고:



(If)

[1036]

이 때, 각각의 R^{11} 은 수소이다.

[1038]

14. 넘버링된 개시 내용 1 내지 13 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[1039]

15. 넘버링된 개시 내용 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

[1040]

16. 넘버링된 개시 내용 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 박테리움의 감염 또는 박테리움에 의해 야기되는 질병의 치료 방법에 사용하기 위한 것인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

[1041]

17. 넘버링된 개시 내용 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 박테리움의 감염 또는 박테리움에 의해 야기되는 질병의 치료에 사용되는 약물의 제조를 위한 것인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

[1042]

18. 넘버링된 개시 내용 16 또는 17에 있어서, 상기 박테리움은 그람 음성균 또는 그람 양성균인 것인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

[1043]

19. 넘버링된 개시 내용 18에 있어서, 상기 박테리움은 그람 음성균이고, 바람직하게는 장내세균인 것인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

[1044]

20. 넘버링된 개시 내용 1 내지 14 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 박테리움의 감염 또는 박테리움에 의해 야기된 질병을 치료하는 방법.

[1045]

21. 넘버링된 개시 내용 20에 있어서, 상기 박테리움은 그람 음성균 또는 그람 양성균인 것인, 치료 방법.

[1046]

22. 넘버링된 개시 내용 21에 있어서, 상기 박테리움은 그람 음성균이고, 바람직하게는 장내세균인 것인, 치료 방법.