(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0097839
(43) 공개일자 2024년06월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/6558 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) *A61P 13/02* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 9/65583 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7013555
(22) 출원일자(국제) 2022년09월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/044710
(87) 국제공개번호 WO 2023/055686
국제공개일자 2023년04월06일
(30) 우선권주장
63/249,166 2021년09월28일 미국(US)

(71) 출원인
블랙스미스 메디신즈, 인크.
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 사이언스 파크 로드 3033 스위트 270
(72) 발명자
탱 민
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 사이언스 센터 드라이브 10578 스위트 205
(74) 대리인
김진희, 김태홍

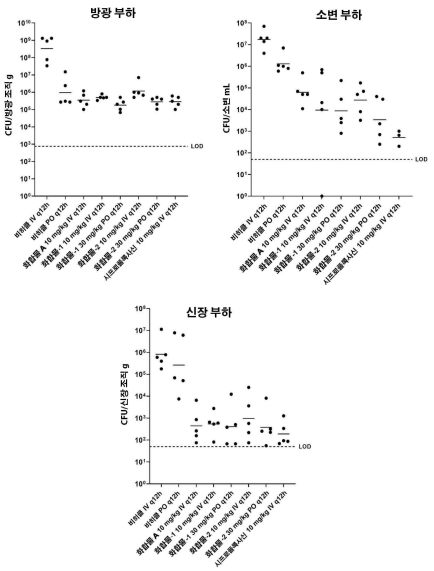
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **LpxC 억제제 및 이의 용도**

(57) 요 약

LpxC 억제제 화합물뿐만 아니라 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 그람 음성 박테리아 감염 예컨대 요로 감염 등을 포함하는, LpxC 억제제를 사용한 치료가 유리할 것인 질환의 치료에서의 이의 사용 방법이 본원에 제공된다.

대 표 도 - 도1



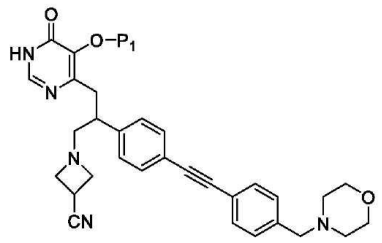
(52) CPC특허분류
A61K 31/675 (2013.01)
A61P 13/02 (2018.01)
A61P 31/04 (2018.01)
C07D 403/06 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

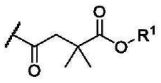
하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물:



화학식 (I)

상기 식에서,

P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$, $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$, $-S(=O)_2OR^1$, $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$, $-S(=O)_2R^2$, $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$, $-C(=O)R^2$, $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$, $-C(=O)OR^2$, $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$, $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$, $-C(=O)NR^5R^6$, 또는



이고;

각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고;

R^2는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고;

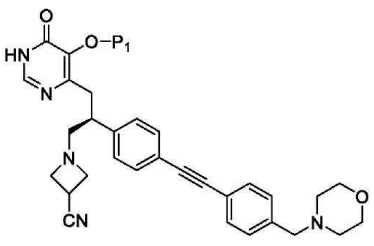
R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고;

R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이거나;

또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

청구항 2

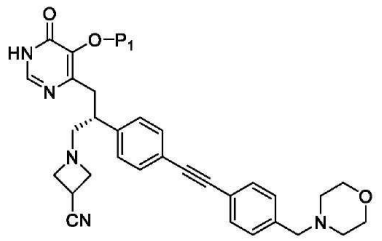
제1항에 있어서, 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물:



화합물 (Ia).

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 (Ib)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물:



화학식 (Ib)

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 및 R^4는 각각 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^1은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^1은 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2는 C_1-C_4 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$이고;

각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 12

제11항에 있어서,

P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$ 또는 $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$이고;

각각의 R^1은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서,

P_1은 $-P(=O)(OH)_2$ 또는 $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

P_1은 $-S(=O)_2OR^1$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$이고;

R^1은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

P_1은 $-S(=O)_2R^2$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$이고;

R^2는 C_1-C_4 알킬이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

P_1은 $-C(=O)OR^2$, $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$, 또는 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$이고;

R^2는 C_1-C_4 알킬이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

P_1은 $-C(=O)R^2$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$이고;

R^2는 C_1-C_4 알킬이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

P_1은 $-C(=O)NR^5R^6$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 19

제18항에 있어서,

R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

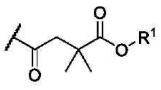
청구항 20

제18항에 있어서,

R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져, C_1-C_4 알킬 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 21

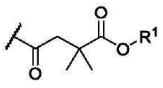
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

P_1은  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$, $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$, $-S(=O)_2OR^1$, $-S(=O)_2R^2$, $-C(=O)OR^2$, $-(CHR^4)-O-C(=O)OR^2$, $-C(=O)-O-$

(CHR^4)-O-C(=O)R^2, -C(=O)R^2, $-CH_2$-O-C(=O)R^2, -C(=O)NR^5R^6, 또는  이고;

각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이고;

R^2는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이고;

R^4는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이고;

R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이거나;

또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져, C_1-C_4 알킬 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 23

제21항에 있어서,

각각의 R^1은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이고;

R^2는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $C(CH_3)_3$이고;

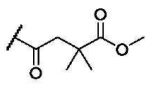
R^4는 수소, $-CH_3$, 또는 페닐이고;

R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$이거나;

또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져, C_1-C_4 알킬 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

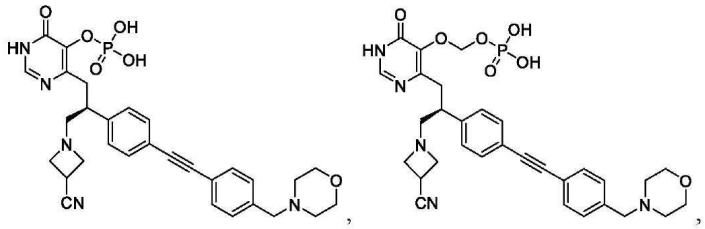
청구항 24

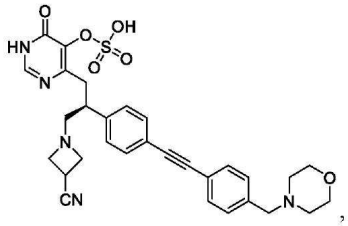
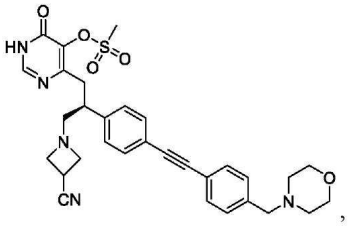
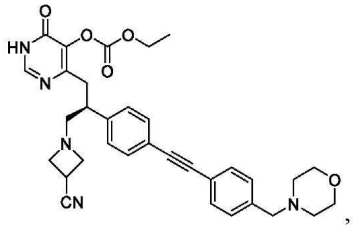
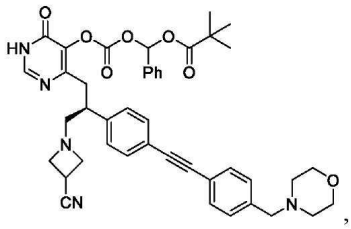
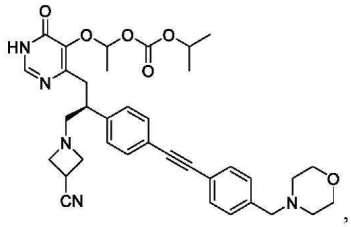
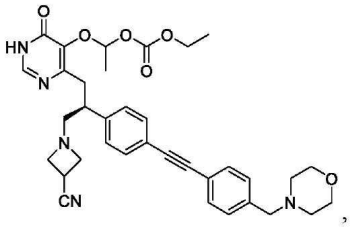
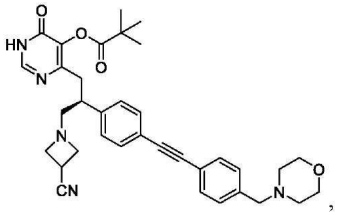
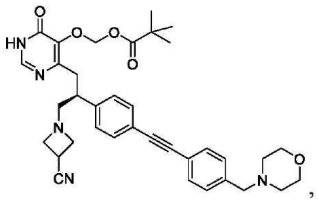
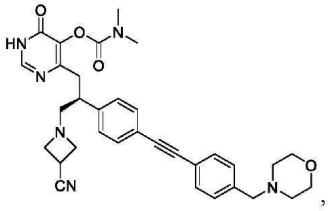
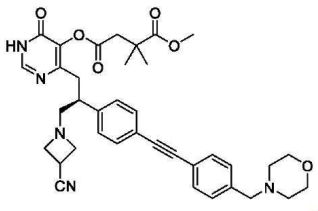
제21항에 있어서,

P_1은 $-P(=O)(OH)_2$, $-CH_2$-O-$P(=O)(OH)_2$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-(CH(CH_3))$-O-C(=O)$OCH(CH_3)_2$, $-(CH(CH_3))$-O-C(=O)OCH_2CH_3, -C(=O)-O-(CH(페닐))-O-C(=O)$C(CH_3)_3$, $-C(=O)C(CH_3)_3$, $-CH_2$-O-C(=O)$C(CH_3)_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, 또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 25

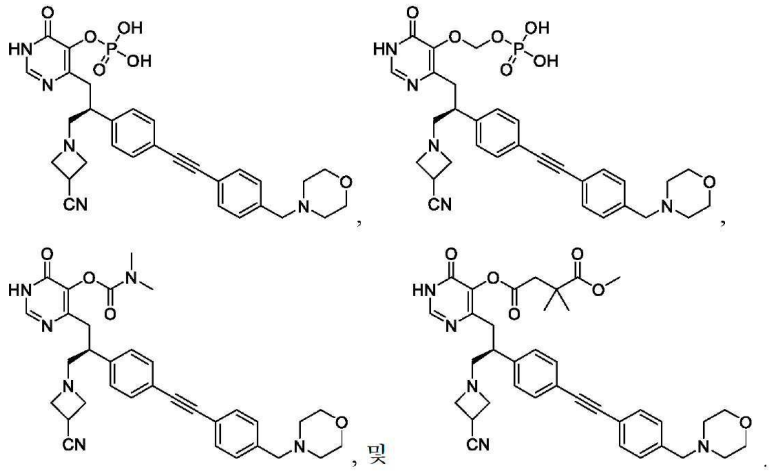
하기로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 및

.

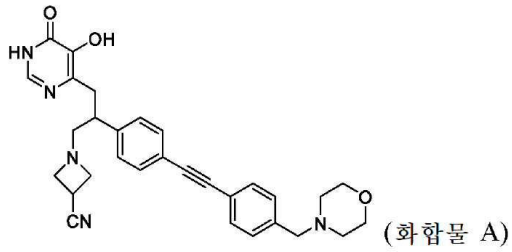
청구항 26

하기로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물:



청구항 27

하기 화합물 A의 프로드럭인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물:



(화합물 A)

상기 식에서,

프로드럭 기는 화합물 A의 하이드록시 또는 아미노 기에 부착되고; 프로드럭 모이어티는 포스페이트, 설포네이트, 설페이트, 에스테르, 카보네이트, 또는 카바메이트를 포함한다.

청구항 28

제27항에 있어서, 프로드럭 모이어티는 포스페이트를 포함하는 화합물.

청구항 29

제27항에 있어서, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 정맥내 투여 또는 경구 투여에 의해 포유동물에 투여하기 위해 제제화되는 약학적 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서, 정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 분산액, 또는 용액의 형태인 약학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 그람 음성 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 그람 음성 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 그람 음성 박테리아 감염은 폐렴, 패혈증, 낭포성 섬유증, 복강내 감염, 피부 감염 및 요로 감염으로부터 선택되는 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 그람 음성 박테리아 감염은 만성 요로 감염, 복잡성 요로 감염, 방광염, 신우신염, 요도염, 재발성 요로 감염, 방광 감염, 요도 감염 및 신장 감염으로부터 선택되는 방법.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 그람 음성 박테리아 감염은 만성 요로 감염인 방법.

청구항 37

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 그람 음성 박테리아 감염은 복잡성 요로 감염인 방법.

청구항 38

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 I.V. 주사에 의해 환자에 투여되는 방법.

청구항 39

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 I.V. 주입에 의해 환자에 투여되는 방법.

청구항 40

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 경구로 환자에 투여되는 방법.

청구항 41

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 기존 감염을 치료하기 위한 것인 방법.

청구항 42

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 예방으로서 제공되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 9월 28일에 출원된 미국 가특허 출원번호 제63/249,166호의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 박테리아 감염에 의해 야기된 질병의 효과적인 치료를 위한 의료 기술분야에서의 필요성이 존재한다.

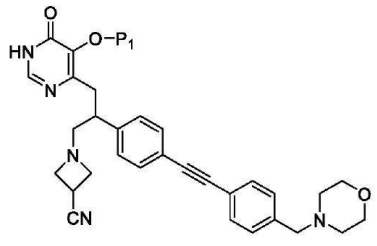
발명의 내용

[0004] **발명의 간략한 요약**

[0005] LpxC 억제제 화합물뿐만 아니라 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 그람 음성 박테리아 감염 예컨대 요로 감염 등을 포함하는, LpxC 억제제를 사용한 치료가 유리할 질환의 치료에서의 이의 사용 방법이 본원에 제공

된다.

[0006] 하나의 양태에서, 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물이 본원에 제공된다:

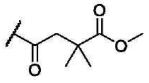


화학식 (I)

[0007]

[0008] 상기 식에서,

[0009] P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$, $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$, $-S(=O)_2OR^1$, $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$, $-S(=O)_2R^2$, $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$, $-C(=O)R^2$, $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$, $-C(=O)OR^2$, $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$, $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$, $-C(=O)NR^5R^6$, 또는



이고;

[0010] 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고;

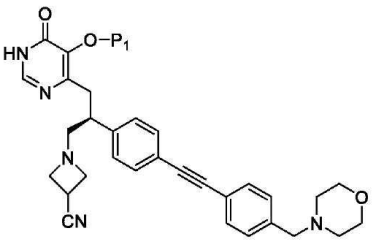
[0011] R^2는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고;

[0012] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고;

[0013] R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이거나;

[0014] 또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고 이는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된다.

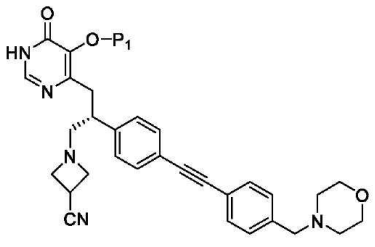
[0015] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 갖는다:



화학식 (Ia)

[0016] .

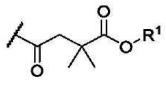
[0017] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 갖는다:



화학식 (Ib)

[0018] .

[0019] 일부 실시양태에서,

[0020] P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$, $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$, $-S(=O)_2OR^1$, $-S(=O)_2R^2$, $-C(=O)OR^2$, $-(CHR^4)-O-C(=O)OR^2$, $-C(=O)-O-(CHR^4)-O-C(=O)R^2$, $-C(=O)R^2$, $-CH_2-O-C(=O)R^2$, $-C(=O)NR^5R^6$, 또는  이고;

[0021] 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이고;

[0022] R^2는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이고;

[0023] R^4는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이고;

[0024] R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이거나;

[0025] 또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고 이는 C_1-C_4 알킬 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0026] 일부 실시양태에서,

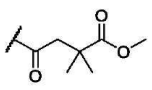
[0027] 각각의 R^1은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이고;

[0028] R^2는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $C(CH_3)_3$이고;

[0029] R^4는 수소, $-CH_3$, 또는 페닐이고;

[0030] R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$이거나;

[0031] 또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고 이는 C_1-C_4 알킬 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0032] 일부 실시양태에서, P_1은 $-P(=O)(OH)_2$, $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH(CH_3)_2$, $-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)-O-(CH(페닐))-O-C(=O)C(CH_3)_3$, $-C(=O)C(CH_3)_3$, $-CH_2-O-C(=O)C(CH_3)_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, 또는  이다.

[0033] 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여 또는 경구 투여에 의한 포유동물에의 투여를 위해 제제화된다. 일

부 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 분산액, 또는 용액의 형태이다.

[0034] 다른 양태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 그람 음성 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 그람 음성 박테리아 감염을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 그람 음성 박테리아 감염은 폐렴, 패혈증, 낭포성 섬유증, 복강내 감염, 피부 감염 및 요로 감염으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 그람 음성 박테리아 감염은 만성 요로 감염, 복잡성 요로 감염, 방광염, 신우신염, 요도염, 재발성 요로 감염, 방광 감염, 요도 감염 및 신장 감염으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 그람 음성 박테리아 감염은 만성 요로 감염이다. 일부 실시양태에서, 그람 음성 박테리아 감염은 복잡성 요로 감염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 그람 양성 박테리아에 대한 효과를 가지지 않는다.

[0035] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물은 I.V. 주사 또는 주입에 의해 환자에 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물은 환자에 경구로 투여된다.

[0036] 일부 실시양태에서, 투여는 현존하는 감염을 치료하기 위한 것이다. 다른 실시양태에서, 투여는 예방조치로서 제공된다.

[0037] 포장 재료, 포장 재료 내의 본원에 기재된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 및 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 또는 이의 조성물이 LpxC의 활성을 조절하기 위해, 또는 LpxC 활성의 조절이 유리할 것인 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선을 위해 사용되는 것을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품이 제공된다.

[0038] 본원에 기재된 화합물, 방법, 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 장점은 하기의 상세한 설명으로부터 자명하게 될 것이다. 그러나, 특정 실시양태를 나타내지만 상세한 설명 및 특정 실시예는 단지 예시로서 제공되는 것으로 이해되어야 하며, 그 이유는 본 개시내용의 사상 및 범위 내에서의 다양한 변화 및 변형이 이 상세한 설명으로부터 본 기술분야의 당업자에게 자명하게 될 것이기 때문이다.

[0039] **참조로의 포함**

[0040] 본 출원에서 언급되는 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 본원에서 확인되는 특정 목적을 위해 참조로 본원에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0041] **도 1**은 96시간 요로 감염 연구의 종료시 소변, 방광, 및 신장 중의 E. 콜리(*E. coli*) UTI 89의 평균 최종 부하(average terminal burden)를 나타낸다.

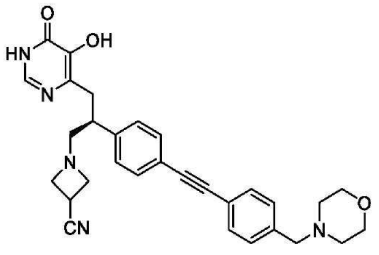
도 2는 96시간 요로 감염 연구의 종료시 소변, 방광, 및 신장 중의 K. 뉴모니아(*K. pneumoniae*) BAA-1705의 평균 최종 부하를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] LpxC 억제제 화합물뿐만 아니라 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 그람 음성 박테리아 감염 예컨대 요로 감염 등을 포함하는, LpxC 억제제를 사용한 치료가 유리할 것인 질환의 치료에서의 이의 사용 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 화합물 A의 프로드럭이다.

[0043] **화합물 A**

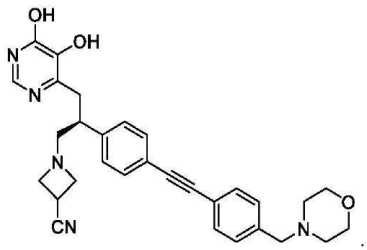
[0044] 화합물 A는 (S)-1-(3-(5-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-4-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)아제티딘-3-카르보니트릴을 지칭하고 이는 아래에 나타낸 화학 구조를 갖는다.



(화합물 A).

[0045]

[0046] 화합물 A는 또한 (S)-1-(3-(5,6-디하이드록시피리미딘-4-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)아제티딘-3-카르보니트릴로도 알려져있고, 이는 상기 구조의 호변이성질체이고, 아래에 나타낸 화학 구조를 갖는다.



[0047]

[0048] 화합물 A는 UDP-{3-O-[(R)-3-하이드록시미리스토일]}-N-아세틸글루코사민 디아세틸라아제(LpxC)의 강력한 억제제이다. LpxC는 그람 음성 박테리아에 대한 지질 A 생합성에서 첫 번째 개입 단계에 관여된 필수 효소이다. 지질 A는 그람 음성 박테리아의 외막의 필수 성분이다. LpxC는 그람 음성 박테리아의 균주에 걸쳐 고도로 보존되고, 이는 LpxC가 그람 음성 감염을 치료하기 위한 매력적인 목표물이 되게 한다.

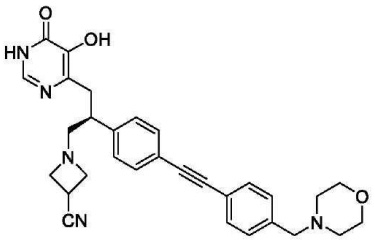
[0049] 화합물 A는 본원에 기재된 치료 방법에서 유용한 LpxC 억제제이다. 그람 음성 박테리아 세포주에서, 화합물 A는 E. 콜리 및 K. 뉴모니아 세포주에 대해 < 1 μg/mL의 MIC 값을 나타내는 강력한 억제제이다. 추가적으로, 화합물 A는 S. 아우레우스(*S. aureus*)와 같은 그람 양성 박테리아 세포주를 억제하지 않는다.

[0050] 화합물 A의 제조 및 용도는 이전에 기재되어 있다(WO 2020/061375, US 2021/0221796, WO 2021/195260, 및 US 2021/0309651을 참조하며, 이의 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다).

[0051] **프로드럭**

[0052] 용어 "프로드럭"은 일부 실시양태에서 생리학적 조건하에서 또는 가용매 분해에 의해 생물학적 활성 화합물로 전환되는 화합물을 나타내는 것을 의미한다. 따라서, 용어 "프로드럭"은 약학적으로 허용 가능한 생물학적 활성 화합물의 전구체를 지칭한다. 프로드럭은 통상적으로 대상체에 투여될 때 불활성이지만, 생체 내에서, 예를 들어, 가수분해에 의해 활성 화합물로 전환된다. 프로드럭 화합물은 종종 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방출의 장점을 제공한다(예를 들어, 문헌[Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7 9, 21 24 (Elsevier, Amsterdam]을 참조한다). 프로드럭의 논의는 문헌[Higuchi, T., et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14], 및 문헌[Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공된다. 용어 "프로드럭"은 또한 이러한 프로드럭이 포유동물 대상체에 투여될 때 생체 내에서 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 것을 의미한다. 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물의 프로드럭은 변형이 일상적인 조작으로 또는 생체 내에서 모 활성 화합물로 절단되는 방식으로 활성 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조된다. 프로드럭은 하이드록시, 아미노 또는 메르캅토 기가 활성 화합물의 프로드럭이 포유동물 대상체에 투여될 때 절단되어 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 메르캅토 기를 형성하는 임의의 기에 결합되는 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예는, 비제한적으로, 활성 화합물 등에서의 알코올 또는 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트, 벤조에이트, 포스페이트, 설포네이트, 카보네이트, 및 카바메이트 유도체를 포함한다.

[0053] 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물의 프로드럭이 본원에 개시된다:

[0054]  (화합물 A)

[0055] 상기 식에서,

[0056] 프로드럭 기는 화합물 A의 하이드록시 또는 아미노 기에 부착되고; 프로드럭 모이어티는 포스페이트, 설포네이트, 설페이트, 에스테르, 카보네이트, 또는 카바메이트 기를 포함한다.

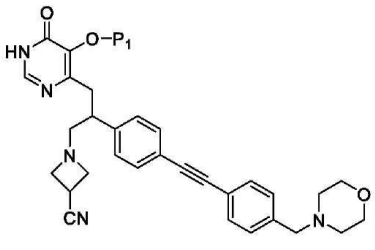
[0057] 일부 실시양태에서, 프로드럭은 화합물 A의 하이드록시기에 부착된다. 일부 실시양태에서, 프로드럭은 화합물 A의 아미노기에 부착된다.

[0058] 일부 실시양태에서, 프로드럭 모이어티는 포스페이트기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로드럭 모이어티는 설포네이트기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로드럭 모이어티는 설페이트기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로드럭 모이어티는 에스테르기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로드럭 모이어티는 카보네이트기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로드럭 모이어티는 카바메이트기를 포함한다.

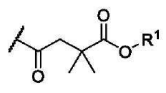
[0059] 화합물 A는 시험관내 세포 기반 검정에서 매우 활성이지만, 일부 경우에, 그의 낮은 생리학적 용해도로 인해 생체 내에서 그것을 사용하는데 극복과제가 생긴다. 일부 실시양태에서, 화합물 A의 용해도는 화합물 A의 프로드럭을 사용하여 증가된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물 A의 프로드럭, 예를 들어, 포스페이트 프로드럭은 생리학적 조건하에서 화합물 A에 비해 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 초과의 용해도 증가를 갖는다. 일부 실시양태에서, 생리학적 조건, 예를 들어, pH 7.4에서의 화합물 A의 용해도는 < 1 mg/mL이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물 A의 프로드럭, 예를 들어, 포스페이트 프로드럭의 용해도는 동일한 생리학적 조건하에서 > 10 mg/mL이다.

[0060] **화합물**

[0061] 다른 양태에서, 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물이 본원에 제공된다:

[0062]  화학식 (I)

[0063] 상기 식에서,

[0064] P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$, $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$, $-S(=O)_2OR^1$, $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$, $-S(=O)_2R^2$, $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$, $-C(=O)R^2$, $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$, $-C(=O)OR^2$, $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$, $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$, $-C(=O)NR^5R^6$, 또는  이고;

[0065] 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고;

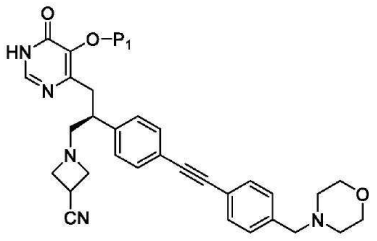
[0066] R^2는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고;

[0067] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고;

[0068] R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이거나;

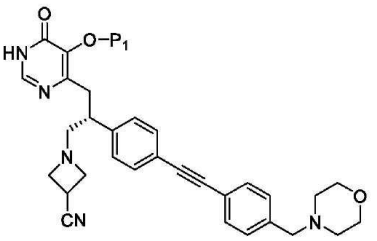
[0069] 또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고 이는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0070] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 갖는다:

[0071] 

화학식 (Ia).

[0072] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 갖는다:

[0073] 

화학식 (Ib).

[0074] 임의의 그리고 모든 실시양태의 경우, 치환기는 열거된 대안의 하위세트 중에서 선택된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^3는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^3는 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^3는 수소, $-CH_3$, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^3는 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3는 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, 또는 $-C(CH_3)_3$이다. 일부 실시양태에서, R^3는 수소 또는 $-CH_3$이다. 일부 실시양태에서, R^3는 수소이다.

[0075] 일부 실시양태에서, R^4는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4는 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4는 수소, $-CH_3$, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4는 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4는 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, 또는 $-C(CH_3)_3$이다. 일부 실시양태에서, R^4는 수소 또는 $-CH_3$이다. 일부 실시양태에서, R^4는 수소이다.

[0076] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, $-CH_3$, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, 또는 $-C(CH_3)_3$이다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소 또는 $-CH_3$이다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 각각 수소이다.

[0077] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, 또는 $-C(CH_3)_3$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 수소이다.

[0078] 일부 실시양태에서, R^2는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^2는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, 또는 $-C(CH_3)_3$이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $-C(CH_3)_3$이다.

[0079] 일부 실시양태에서, P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$ 또는 $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-P(=O)(OH)_2$ 또는 $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$이다.

[0080] 일부 실시양태에서, P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-P(=O)(OH)_2$이다.

[0081] 일부 실시양태에서, P_1은 $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$이다.

[0082] 일부 실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2OR^1$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2OR^1$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$이고; R^1은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2OR^1$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2OR^1$이고; R^1은 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부

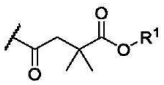
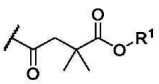
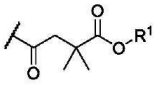
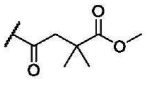
실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2OH$이다.

[0083] 일부 실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2R^2$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2R^2$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$이고; R^2는 C_1-C_4 알킬이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2R^2$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$이고; R^2는 C_1-C_4 알킬이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2R^2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2R^2$이고; R^2는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-S(=O)_2CH_3$이다.

[0084] 일부 실시양태에서, P_1은 $-C(=O)OR^2$, $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$, 또는 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-C(=O)OR^2$, $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$, 또는 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$이고; R^2는 C_1-C_4 알킬이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-C(=O)OR^2$, $-(CHR^4)-O-C(=O)OR^2$, 또는 $-C(=O)-O-(CHR^4)-O-C(=O)R^2$이고; R^2는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이고; R^4는 수소, $-CH_3$, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-C(=O)OR^2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$이다.

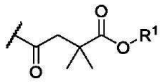
[0085] 일부 실시양태에서, P_1은 $-C(=O)R^2$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-C(=O)R^2$ 또는 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$이고; R^2는 C_1-C_4 알킬이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-C(=O)R^2$ 또는 $-CH_2-O-C(=O)R^2$이고; R^2는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $C(CH_3)_3$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-C(=O)R^2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은 $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$이다.

[0086] 일부 실시양태에서, P_1은 $-C(=O)NR^5R^6$이다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$이다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고 이는 C_1-C_4 알킬 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0087] 일부 실시양태에서, P_1은  이다. 일부 실시양태에서, P_1은  이고; R^1은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, P_1은  이고; R^1은 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, P_1은  이다.

[0088] 일부 실시양태에서,

[0089] P_1은 $-P(=O)(OR^1)_2$, $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$, $-S(=O)_2OR^1$, $-S(=O)_2R^2$, $-C(=O)OR^2$, $-(CHR^4)-O-C(=O)OR^2$, $-C(=O)-O-$

(CHR^4)-O-C(=O)R^2, -C(=O)R^2, $-CH_2$-O-C(=O)R^2, -C(=O)NR^5R^6, 또는  이고;

[0090] 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이고;

[0091] R^2는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이고;

[0092] R^4는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이고;

[0093] R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이거나;

[0094] 또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고 이는 C_1-C_4 알킬 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0095] 일부 실시양태에서,

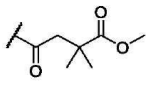
[0096] 각각의 R^1은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이고;

[0097] R^2는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $C(CH_3)_3$이고;

[0098] R^4는 수소, $-CH_3$, 또는 페닐이고;

[0099] R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$이거나;

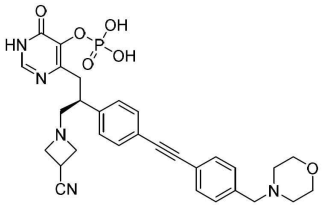
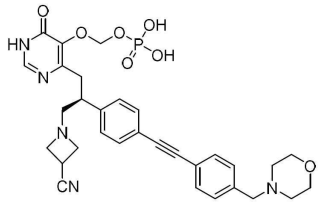
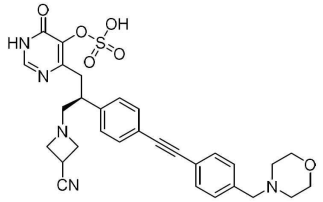
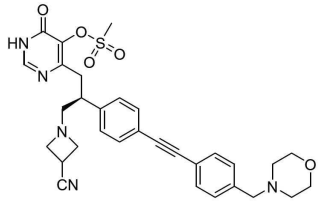
[0100] 또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 취해져 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고 이는 C_1-C_4 알킬 및 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된다.

[0101] 일부 실시양태에서, P_1은 $-P(=O)(OH)_2$, $-CH_2$-O-$P(=O)(OH)_2$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-(CH(CH_3))$-O-C(=O)$OCH(CH_3)_2$, $-(CH(CH_3))$-O-C(=O)OCH_2CH_3, -C(=O)-O-(CH(페닐))-O-C(=O)$C(CH_3)_3$, $-C(=O)C(CH_3)_3$, $-CH_2$-O-C(=O)$C(CH_3)_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, 또는  이다.

[0102] 다양한 변수에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에 고려된다. 명세서 전반에서, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 본 기술분야의 당업자에 의해 선택된다.

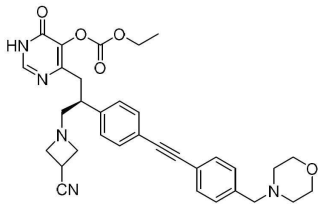
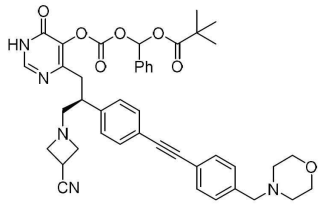
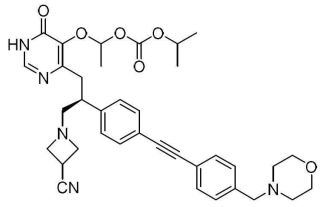
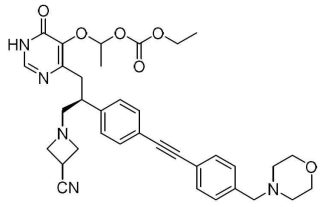
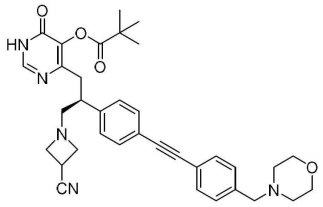
[0103] 화학식 (I)의 예시적인 화합물은 하기 표 1에 기재된 화합물을 포함한다:

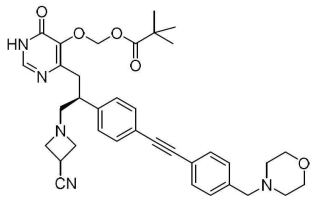
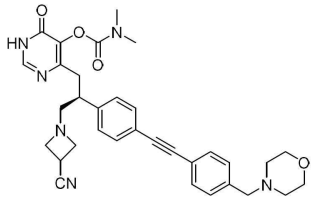
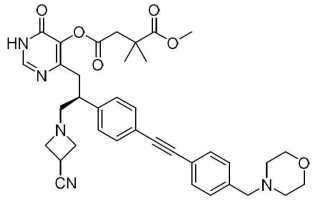
표 1

화합물 번호	구조	명칭
1		(S)-4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일 인산이수소
2		(S)-((4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일)옥시)메틸 인산이수소
3		(S)-4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일 황산수소
4		(S)-4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일 메탄설포네이트

[0104]

[0105]

화합물 번호	구조	명칭
5		(S)-4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일 에틸 카보네이트
6		((((4-((S)-3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일)옥시)카르보닐)옥시)(페닐)메틸 피발레이트
7		1-((4-((S)-3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일)옥시)에틸 이소프로필 카보네이트
8		1-((4-((S)-3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일)옥시)에틸 에틸 카보네이트
9		(S)-4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일 피발레이트

화합물 번호	구조	명칭
10		(S)-((4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일)옥시)메틸 피발레이트
11		(S)-4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일 디메틸카바메이트
12		(S)-4-(4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일) 1-메틸 2,2-디메틸석시네이트

[0106]

[0107] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에서의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 용매화물이다.

[0108] **정의**

[0109] 달리 언급되지 않는 한, 본 출원에서 사용되는 하기 용어는 아래에 주어진 정의를 갖는다. 용어 "포함하는"뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함하다(include)", "포함하다(includes)", 및 "포함되는"의 사용은 제한적이지 않다. 본원에 사용되는 섹션 제목은 단지 구성적 목적을 위한 것이며, 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0110] "알킬"은 불포화를 포함하지 않으며 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 탄화수소 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 지칭하며 이는 1 내지 15개의 탄소 원자를 갖는다(예를 들어, C_1-C_{15} 알킬). 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_8 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_5 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_4 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_3 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_2 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 1-프로필(*n*-프로필), 1-메틸에틸(*이*소-프로필), 1-부틸(*n*-부틸), 1-메틸프로필(*sec*-부틸), 2-메틸프로필(*이*소-부틸), 1,1-디메틸에틸(*tert*-부틸), 1-펜틸(*n*-펜틸)로부터 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다.

[0111] "플루오로알킬"은 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등과 같은, 상기 정의된 하나 이상의 플루오로 라디칼에 의해 치환되는 상기 정의된 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0112] "시클로알킬"은 융합된 또는 가교된 고리계를 포함하는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 안정한 단환식 또는 다환식 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이는 불포화를 포함하지 않고, 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 단환식 시클로알킬의 예는, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 시클로알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다.

[0113] "헤테로시클로알킬"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원

자를 포함하는 안정한 3원 내지 18원 고리 라디칼을 지칭하고, 이를 불포화를 포함하지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계이고, 이는 임의로 융합된, 가교된, 또는 스피로시클릭 고리계를 포함한다. 헤테로시클로알킬 라디칼에서의 헤테로원자는 임의로 산화된다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우, 임의로 사차화된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리에 3 내지 10개의 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리에 4 내지 6개의 원자를 포함한다. 단환식 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는, 비제한적으로, 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 피페리딘, 테트라하이드로피란, 모르폴린, 티오모르폴린, 디옥산, 디티안, 아제판, 옥세판 및 호모모르폴린을 포함한다. 헤테로시클로알킬은 고리(들)의 임의의 원자, 예를 들어 탄소 원자(C-연결된 헤테로시클로알킬) 또는 질소 원자(N-연결된 헤테로시클로알킬)를 통해 분자의 나머지에 부착된다.

[0114] "헤테로아릴"은 2 내지 17개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 18원 방향족 고리 라디칼로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴 라디칼은 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계이고, 여기서 고리계에서의 고리 중 적어도 하나는 완전 불포화되고, 즉, 이는 휘켈 이론에 따른 환형, 비편재화된 (4n+2) π-전자계를 포함한다. 헤테로아릴은 융합된 또는 가교된 고리계를 포함한다. 헤테로아릴 라디칼에서의 헤테로원자(들)은 임의로 산화된다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우, 임의로 사차화된다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5원 헤테로아릴이다. 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 6원 헤테로아릴이다. 단환식 헤테로아릴의 예는, 비제한적으로, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사티올, 이속사티올, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 트리아졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진 및 트리아진을 포함한다. 헤테로아릴은 고리의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다.

[0115] 본원에 사용되는 바와 같은 제제, 조성물 또는 성분과 관련되는 용어 "허용 가능한"은 치료되는 대상체의 일반 건강에 대해 지속적인 유해한 영향을 미치지 않는 것을 의미한다.

[0116] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "조절하다"는 단지 예로서 표적의 활성을 향상시키거나, 표적의 활성을 억제하거나, 표적의 활성을 제한하거나 또는 표적의 활성을 연장시키는 것을 포함하는 표적의 활성을 변경하기 위해 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 것을 의미한다.

[0117] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "조절제"는 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용은, 비제한적으로, 작용제, 부분 작용제, 역작용제, 길항제, 분해제, 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조절제는 길항제이다.

[0118] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 생물학적 작용의 원하는 부위에의 화합물 또는 조성물의 전달을 가능하게 하도록 사용될 수 있는 방법과 관련된다. 이러한 방법은, 비제한적으로, 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 국소 및 직장 투여를 포함한다. 본 기술분야의 당업자는 본원에 기재된 화합물 및 방법과 함께 이용될 수 있는 투여 기술에 익숙하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 정맥내로 투여된다.

[0119] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "공동 투여" 등은 단일 환자에의 선택된 치료제들의 투여를 포괄하는 것을 의미하며, 제제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일한 시점 또는 상이한 시점에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0120] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬 것인, 투여되는 제제 또는 화합물의 충분한 양과 관련된다. 결과는 징후, 증상, 또는 질환 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료제 사용에 대한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유효한 감소를 제공하는 데 요구되는 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적 사례에서의 적절한 "유효"량은 용량 증가 연구와 같은 기술을 사용하여 임의로 결정된다.

[0121] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "향상시킨다" 또는 "향상시키는"은 원하는 효과를 효능 또는 지속기간에 있어서 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상시

키는"은 시스템에 대한 다른 치료제의 효과를 효능 또는 지속기간에 있어서 증가시키거나 연장시키는 능력과 관련된다. 본원에 사용되는 바와 같은 "향상-유효량"은 원하는 시스템에서의 다른 치료제의 효과를 향상시키는 데 적합한 양을 지칭한다.

[0122] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "약학적 조합"은 1개 초과의 활성 성분을 혼합하거나 조합하여 생성되는 생성물을 의미하고, 활성 성분의 고정 및 비고정 조합 둘 모두를 포함한다. 용어 "고정 조합"은 활성 성분, 예를 들어 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물, 및 공-치료제(co-agent)가 모두 단일 개체의 형태 또는 투여량으로 환자에 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합"은 활성 성분, 예를 들어, 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물, 및 공-치료제가 동시에, 동반하여 또는 순차적으로 특정 개입 시간 제한 없이 별도의 개체로 환자에 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체 내에 유효 수준의 2개의 화합물을 제공한다. 후자는 또한 칵테일 요법, 예를 들어, 3개 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0123] 용어 "제조 물품" 및 "키트"는 동의어로 사용된다.

[0124] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포괄한다. 포유동물의 예는, 비제한적으로, 다음의 포유동물 부류의 임의의 구성원을 포함한다: 인간, 비인간 영장류, 예컨대 침팬지, 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축 예컨대 토끼, 개, 및 고양이; 설치류를 포함하는 실험실 동물, 예컨대 래트, 마우스 및 기니 피그 등. 하나의 양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0125] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 경감시키거나, 약화시키거나, 또는 개선시키는 것, 추가적인 증상을 예방하는 것, 질환 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발병의 방지하는 것, 질환 또는 병태를 완화시키는 것, 질환 또는 병태의 감퇴를 유발시키는 것, 질환 또는 병태에 의해 야기된 병태를 완화시키는 것, 또는 예방적으로 및/또는 치료적으로 질환 또는 병태의 증상을 중지시키는 것을 포함한다.

[0126] **화합물의 추가의 형태**

[0127] 본원에 사용되는 바와 같은 "약학적으로 허용 가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 저해하지 않고, 비교적으로 비독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질과 관련되고, 즉, 물질은 바람직하지 않은 생물학적 영향을 야기하지 않거나 이에 포함되는 조성물의 성분 중 어느 하나와 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개체에 투여된다.

[0128] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 적합한 음이온과 조합되는 양이온성 형태의 치료적 활성제, 또는 대안적인 실시양태에서 적합한 양이온과 조합되는 음이온성 형태의 치료적 활성제로 이루어진 치료적 활성제의 형태와 관련된다. HHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. 약학적 염은 통상적으로 비이온성 종보다 위액 및 장액에서 더 가용성이고, 더 빠르게 가용성이며, 그리하여 고체 제형에 유용하다. 또한, 그것의 용해도가 종종 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 하나의 또는 다른 부분에서 선택적 용해가 가능하며, 이러한 능력은 지연 및 지속 방출 거동의 하나의 측면으로서 조작될 수 있다. 또한, 염 형성 분자는 중성 형태와 평형을 이룰 수 있기 때문에, 생체막의 통과가 조절될 수 있다.

[0129] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 개시된 화합물과 산을 반응시킴으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물(즉, 유리 염기 형태)는 염기성이고, 유기산 또는 무기산과 반응된다. 무기산은, 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 및 메타인산을 포함한다. 유기산은, 비제한적으로, 1-하이드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-하이드록시에탄설폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠설폰산; 벤조산; 캠퍼산(+); 캠퍼-10-설폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클라민산(cyclamic acid); 도데실황산(dodecylsulfuric acid); 에탄-1,2-디설폰산; 에탄설폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 겐티스산(gentisic acid); 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 젖산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄설폰산; 나프탈렌-1,5-디설폰산; 나프탈렌-2-설폰산; 니코

틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산(pamoic acid); 인산; 프로피온산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세바스산; 스테아르산; 석신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 톨루엔설폰산(*p*); 및 운데실렌산을 포함한다.

[0130] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 개시된 화합물과 염기를 반응시킴으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 산성이고, 염기와 반응된다. 이러한 상황에서, 본원에 개시된 화합물의 산성 양성자는 금속 이온, 예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 또는 알루미늄 이온으로 대체된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 화합물은 유기 염기, 예컨대, 비제한적으로, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메글루민, N-메틸글루카민, 디시클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민과 배위결합된다. 다른 경우에, 본원에 기재된 화합물은 아미노산, 예컨대, 비제한적으로, 아르기닌, 라이신 등과 염을 형성한다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하기 위해 사용되는 허용 가능한 무기 염기는, 비제한적으로, 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 나트륨염, 칼슘염, 칼륨염, 마그네슘염, 메글루민염, N-메틸글루카민염 또는 암모늄염으로서 제조된다.

[0131] 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급은 용매 첨가 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시양태에서, 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 포함하고, 약학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우 수화물이 형성되거나, 또는 용매가 알코올인 경우 알코올레이트가 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 과정에서 편리하게 제조되거나 형성된다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 선택적으로 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재한다.

[0132] "호변이성질체"는 분자의 하나의 원자로부터 동일한 분자의 다른 원자로의 양성자 이동이 가능한 분자와 관련된다. 일부 경우에, 본원에 개시된 복소환식 LpxC 억제 화합물은 호변이성질체 형태로 존재한다. 상기 화합물의 구조는 명확성을 위해 하나의 호변이성질체 형태로 예시된다. 대안적인 호변이성질체 형태는 예를 들어, 아래에 예시된 구조와 같이 본 개시내용에 명시적으로 포함된다.

[0133] 

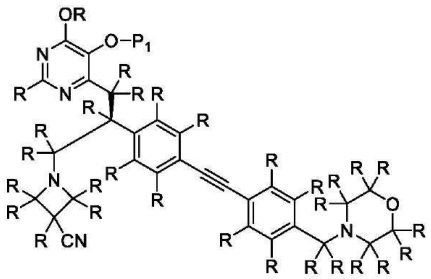
[0134] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 유기 라디칼(예를 들어, 알킬기, 방향족 고리)에 대한 부위는 다양한 대사 반응에 대해 민감성이다. 유기 라디칼 상의 적절한 치환기의 혼입은 이러한 대사 경로를 감소시키거나, 최소화하거나 또는 제거할 것이다. 특정 실시양태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소시키거나 제거하는 적절한 치환기는, 단지 예로서, 할로겐, 중수소, 알킬기, 할로알킬기, 또는 듀테로알킬기이다.

[0135] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 동위원소적으로, 또는 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 라벨, 또는 화학발광 라벨의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는 기타 다른 수단에 의해 표지된다.

[0136] 본원에 기재된 화합물은 동위원소 표지된 화합물을 포함하고, 이는 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고 본원에 제시된 다양한 화학식 및 구조에서 인용된 것과 동일하다. 본 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소, 염소, 요오드, 인의 동위원소, 예컨대, 예를 들어, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{32}P 및 ^{33}P를 포함한다. 하나의 양태에서, 본원에 기재된 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어, ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 하나의 양태에서, 중수소와 같은 동위원소로의 치환은, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 바람직하지 않은 대사산물을 감소시키기 위한 변경된 대사 경로 또는 감소된 투여량 요건과 같은, 더 큰 대사 안정성으로부터 야기되는 특정 치료적 장점을 제공한다.

[0137] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체된다. 일부 실시양태에서, 중수소로의 치환은, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건과 같은, 더 큰 대사 안정성으로부터 야기되는 특정 치료적 장점을 제공한다.

[0138] 하나의 양태에서, 다음의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물이 기재된다:

[0139] 

[0140] 여기서,

[0141] 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 중수소로부터 선택되고,

[0142] P_1은 본원에 기재된 바와 같고, 여기서 각각의 수소 원자는 중수소 원자로 임의로 대체될 수 있다.

[0143] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 입체중심을 가지며, 각각의 입체중심은 독립적으로 *R* 또는 *S* 배열로 존재한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하나의 입체중심이 존재하는 경우 *R* 배열로 존재한다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하나의 입체중심이 존재하는 경우 *S* 배열로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 2개의 입체중심이 존재하는 경우 *RR* 배열로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 2개의 입체중심이 존재하는 경우 *RS* 배열로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 2개의 입체중심이 존재하는 경우 *SS* 배열로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 2개의 입체중심이 존재하는 경우 *SR* 배열로 존재한다.

[0144] 본원에 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 개별적 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법은 모든 시스(cis), 트랜스(trans), 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen)*(E)*, 및 추삼멘(zusammen)*(Z)* 이성질체뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다.

[0145] 개별적인 입체이성질체는 바람직한 경우 입체선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체의 분리 또는 비키랄 또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 부분입체이성질체의 분리 또는 적절한 용매 또는 용매의 혼합물에서의 결정화 및 재결정화와 같은 방법에 의해 수득된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물과 광학적 활성 분해제와 반응시켜 부분입체이성질체 화합물/염의 쌍을 형성하는 것, 부분입체이성질체를 분리하는 것 및 광학적으로 순수한 개별적인 거울상이성질체를 회수하는 것에 의해 그것의 개별적인 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 개별적인 거울상이성질체의 분해는 본원에 기재된 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 실시된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 부분입체이성질체는 용해도의 차이에 기반하는 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분입체이성질체 염의 형성과 재결정화, 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 분리에 의해 수행된다. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. 일부 실시양태에서, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 수득된다.

[0146] 라세미 혼합물로부터의 개별적인 거울상이성질체의 분리는 키랄 초임계 유체 크로마토그래피(SFC) 또는 키랄 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)의 사용에 의해 가능하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 거울상이성질체는 키랄 SFC 또는 키랄 HPLC의 사용에 의해 서로 분리된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 키랄 중심을 포함하는 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 모이어티 트랜스-옥타하이드로-1H-피리도[3,4-b]모르폴린-6-일을 포함하는 본원에 개시된 화합물)은 키랄 SFC 또는 키랄 HPLC를 사용하여 개별적인 거울상이성질체로 분리된다. 매우 다양한 조건 및 적합한 컬럼이 이용 가능하다.

[0147] Daicel 다당류 키랄 고정상(CSP)은 키랄 SFC 분리를 위해 사용되는 컬럼 중에 있다. 일부 실시양태에서, Daicel 분석용 고정형 및 코팅형 CHIRALPAK 및 CHIRALCEL HPLC 컬럼이 SFC 분석을 위해 사용될 수 있다.

[0148] 일부 실시양태에서, SFC 컬럼을 사용하는 적합성에 대한 스크리닝은 4개의 주요 고정상(CHIRALPAK IA, IB, IC 및 ID) 및 4개의 주요 코팅형 컬럼(CHIRALPAK AD 및 AS 및 CHIRALCEL OD 및 OJ) 상에서 다양한 농도의 유기 개질제를 사용하여 수행된다. OD 및 OJ, OX 및 OZ 염소화 상, 및 OA, OB, OC, OF, OG 및 OK를 포함하는 일정 범위의 상호보완적인 셀룰로오스 기반 CHIRALCEL 상을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 컬럼 상이 이용 가

능하다.

[0149] 거울상이성질체의 분리에 사용하기 위한 것으로 고려되는 키랄 셀렉터(chiral selector)의 비제한적인 예는 아밀로스 트리스 (3,5-디메틸페닐카바메이트), 셀룰로오스 트리스 (3,5-디메틸페닐카바메이트), 셀룰로오스 트리스 (3,5-디클로로페닐카바메이트), 아밀로스 트리스 (3-클로로페닐카바메이트), 아밀로스 트리스 (3,5-디클로로페닐카바메이트), 아밀로스 트리스 (3-클로로, 4-메틸페닐카바메이트), 아밀로스 트리스 ((S)-알파-메틸벤질카바메이트), 아밀로스 트리스 (5-클로로-2-메틸페닐카바메이트), 셀룰로오스 트리스 (4-메틸벤조에이트), 셀룰로오스 트리스 (4-클로로-3-메틸페닐카바메이트), 및 셀룰로오스 트리스 (3-클로로-4-메틸페닐카바메이트)를 포함한다.

[0150] 거울상이성질체의 분리에 사용하기 위한 것으로 고려되는 키랄 컬럼의 비제한적인 예는 CHIRALPAK IA SFC, CHIRALPAK AD-H SFC, CHIRALPAK IB SFC, CHIRALCEL OD-H SFC, CHIRALPAK IC SFC, CHIRALPAK ID SFC, CHIRALPAK IE SFC, CHIRALPAK IF SFC, CHIRALPAK AZ-H SFC, CHIRALPAK AS-H SFC, CHIRALPAK AY-H SFC, CHIRALCEL OJ-H SFC, CHIRALCEL OX-H SFC, 및 CHIRALCEL OZ-H SFC를 포함한다.

[0151] 부가적인 또는 추가적인 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 이를 필요로 하는 유기체에의 투여시 대사되어 바람직한 치료적 효과를 포함하는 바람직한 효과를 발생시키기 위해 이후 사용되는 대사산물을 생성한다.

[0152] 본원에 개시된 화합물의 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 이 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적 활성 유도체를 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "대사되는"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 전체 과정(비제한적으로, 가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매작용되는 반응을 포함함)과 관련된다. 따라서, 효소는 화합물에 대한 특정 구조적 변화를 일으킬 수 있다. 예를 들어, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매작용하고 한편 우리딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라아제는 활성화된 글루쿠론산 분자의 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카르복실산, 아민 및 유리 설프하이드릴 기로의 전달을 촉매작용한다. 본원에 개시된 화합물의 대사산물은 임의로 숙주에의 화합물의 투여 및 숙주로부터의 조직 샘플의 분석에 의해, 또는 시험관 내의 간세포와 함께의 화합물의 인큐베이션 및 생성된 화합물의 분석에 의해 식별된다.

[0153] **약학적 조성물**

[0154] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 LpxC 억제 화합물은 순수 화학물질로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 LpxC 억제 화합물은 예를 들어 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]에 기재된 바와 같은 표준 제약 관행 및 선택된 투여 경로에 기반하여 선택되는 약학적으로 적합한 또는 허용 가능한 담체(본원에 약학적으로 적합한 (또는 허용 가능한) 부형제, 또는 생리학적으로 적합한 (또는 허용 가능한) 부형제, 또는 생리학적으로 적합한 (또는 허용 가능한) 담체로도 지칭됨)와 조합된다.

[0155] 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 담체(들) (또는 부형제(들))은 담체가 조성물의 다른 성분과 상용성이고, 조성물의 수령체(즉, 대상체 또는 환자)에 대해 유해하지 않은 경우 허용 가능하거나 적합하다.

[0156] 하나의 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0157] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 주사에 의한 투입 또는 투여를 위한 제형으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내(I.V.) 주사 또는 주입, 또는 근육내, 피하, 또는 피내 주사를 위한 제형으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 I.V. 주사 또는 주입을 위한 제형으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 용액이다.

[0158] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 경구 투약 또는 투여를 위한 제형으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제형은 액체이다. 일부 실시양태에서, 제형은 현탁액, 용액, 시럽, 또는 엘릭시르(elixir)이다. 일부 실시양태에서, 제형은 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 제형은 나노현탁액이다. 일부 실시양태에서, 제형은 용액이다. 다른 실시양태에서, 제형은 정제 또는 캡슐이다.

[0159] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 공용매, 오일, 계면활성제, 착화제, 가용화제, P-gp 조절제, 완충제, 또는 이들의 조합이다.

[0160] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 복소환식 LpxC 억제 화합물은 그것이 예를 들어, 합성 방법의 단계들 중 하나 이상에서 생성되는 약 5% 미만, 또는 약 1% 미만 또는 약 0.1% 미만의 다른 유기 소분자, 예컨대 반응되지 않은 중간체 또는 합성 부산물을 포함한다는 점에서 실질적으로 순수하다.

[0161] 약학적 조성물은 치료되는 (또는 예방되는) 질환에 대해 적절한 방식으로 투여된다. 적절한 용량 및 투여의 적절한 기간과 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 미립자 형태, 및 투여 방법과 같은 이러한 요인에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 요법은 치료적 및/또는 예방적 이익 (예를 들어, 개선된 임상 결과), 또는 증상 중증도의 경감을 제공하는 데 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 최적 용량은 환자의 체중, 중량 또는 혈액량에 좌우된다.

[0162] **LpxC, 지질 A 및 그람 음성 박테리아**

[0163] 금속단백질은 광범위한 생물학적 시스템, 생물학적 과정, 및 질환에 영향을 미친다. 예를 들어, UDP-{3-O-[(R)-3-하이드록시미리스토일]}-N-아세틸글루코사민 디아세틸라아제(LpxC)는 그람 음성 박테리아에 대한 지질 A 생합성의 첫 번째 개입 단계에 관여된 필수 효소이다. 지질 A는 그람 음성 박테리아의 외막의 필수 성분이다. LpxC는 2개의 히스티딘 및 아연(II) 이온에 결합된 아스파르트산 잔기를 갖는 아연(II)-의존성 금속효소이다. LpxC의 구조는 아연(II) 이온이 2개의 물 분자에 결합된 것을 나타내고, 이 둘 모두는 효소의 메커니즘에 관련되어 있다. LpxC는 그람 음성 박테리아의 균주에 걸쳐 고도로 보존되고, 이는 LpxC가 그람 음성 감염을 치료하기 위한 매력적인 목표물이 되게 한다.

[0164] 최근 수년 동안, 내성 및 다약제 내성인 박테리아 균주가 증가하였다. 따라서, 특히 신규 작용 메커니즘을 갖는 신규 항생제에 대한 필요성이 존재한다. 치료, 진단 및 연구의 기술분야에 유용한 LpxC의 금속단백질 조절제에 대한 필요성이 잔존한다.

[0165] 하나의 실시양태는 효소와 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는, UDP-{3-O-[(R)-3-하이드록시미리스토일]}-N-아세틸글루코사민 디아세틸라아제 효소를 억제하는 방법을 제공한다.

[0166] **치료 방법**

[0167] 박테리아 성장의 억제를 나타내는 질환의 치료 방법이 본원에 개시된다. 이러한 질환은 그람 음성 박테리아 감염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 그람 음성 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 그람 음성 박테리아 감염을 치료하는 방법은 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 그람 음성 박테리아 감염은 폐렴, 패혈증, 낭포성 섬유증, 복강내 감염, 피부 감염 및 요로 감염으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 그람 음성 박테리아 감염은 요로 감염(UTI), 병원 획득/인공호흡기 연관 폐렴(HAP/VAP), 또는 복강내 감염(IAI)이다. 일부 실시양태에서, 그람 음성 박테리아 감염은 만성 요로 감염, 복잡성 요로 감염, 방광염, 신우신염, 요도염, 재발성 요로 감염, 방광 감염, 요도 감염, 및 신장 감염으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 만성 요로 감염의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 복잡성 요로 감염의 치료를 위해 사용된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 복잡성 복강내 감염의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 만성 복강내 감염의 치료를 위해 사용된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 병원 획득 폐렴(HAP) 또는 인공호흡기 연관 폐렴(VAP)의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 투여는 현존하는 감염을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 투여는 예방조치로서 제공된다.

[0168] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물은 내독소의 박테리아 생성에 의해, 특히, 그람 음성 박테리아 및 지질다당류(LPS) 또는 내독소의 생합성에서 LpxC를 사용하는 박테리아에 의해 야기되는 병태를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 내독소 또는 LPS에 의해 야기된 병태의 치료를 필요로 하는 환자에서 내독소 또는 LPS에 의해 야기된 병태를 치료하는 방법은 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 복소환식 LpxC 억제 화합물 및 제제는 지질 A 및 LPS 또는 내독소의 박테리아 생성에 의해 야기되거나 악화되는 병태, 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 전신 염증, 국소 염증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 만성 기관지염의 급성 악화(AECB)의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 내독소 또는 LPS에 의해 야기된 병태의 치료를 필요로 하는

환자에서 내독소 또는 LPS에 의해 야기된 병태를 치료하는 방법은 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 내독소 또는 LPS에 의해 야기된 병태는 패혈증, 패혈성 쇼크, 전신 염증, 국소 염증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 만성 기관지염의 급성 악화(AECB)로부터 선택된다.

[0169] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물은 엔테로박터 에어로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter cloacae*), 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumonia*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 클루이베라 아스코르바타(*Kluyvera ascorbata*), 클루이베라 크리오크레센스(*Kluyvera cryocrescense*), 쉬겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 스테노트로포모나스 말토필리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 슈도모나스 에루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 버크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*), 알칼리게네스 자일로속시단스(*Alcaligenes xylosoxidans*), 플라보박테리움 메닌고셉티컴(*Flavobacterium meningosepticum*), 프로비덴시아 슬루아를리이(*Providencia sluarlii*), 및 시트로박터 프룬디(*Citrobacter freundii*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 클루이베라 종(*Kluyvera species*), 레지오넬라 종(*Legionella species*), 모라셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*), 엔테로박터 종(*Enterobacter species*), 아시네토박터 종(*Acinetobacter species*), 클렙시엘라 종(*Klebsiella species*), 버크홀데리아 종(*Burkholderia species*) 및 프로테우스 종(*Proteus species*)에 의해 야기된 감염, 및 나이세리아 종(*Neisseria species*), 쉬겔라 종(*Shigella species*), 살모넬라 종(*Salmonella species*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacler pylori*), 비브리오나세에(*Vibrionaceae*) 및 보르데텔라(*Bordetella*) 종과 같은 다른 박테리아 종에 의해 야기된 감염뿐만 아니라 브루셀라(*Brucella*) 종, 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*) 및/또는 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*)에 의해 야기된 감염과 같은 중증 폐 및 병원내 감염을 포함하는 중증 또는 만성 호흡기 감염 또는 복잡성 요로 감염의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0170] 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 그람 음성 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 그람 음성 박테리아 감염을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0171] 하나의 실시양태는 그람 음성 박테리아 감염이 폐렴, 패혈증, 낭포성 섬유증, 복강내 감염, 피부 감염 및 요로 감염으로부터 선택되는 방법을 제공한다.

[0172] 하나의 실시양태는 그람 음성 박테리아 감염이 만성 요로 감염, 복잡성 요로 감염, 방광염, 신우신염, 요도염, 재발성 요로 감염, 방광 감염, 요도 감염 및 신장 감염으로부터 선택되는 방법을 제공한다.

[0173] 하나의 실시양태는 그람 음성 박테리아 감염이 만성 요로 감염인 방법을 제공한다. 하나의 실시양태는 그람 음성 박테리아 감염이 복잡성 요로 감염인 방법을 제공한다. 하나의 실시양태는 투여가 현존하는 감염을 치료하기 위한 것인 방법을 제공한다. 하나의 실시양태는 투여가 예방조치로서 제공되는 것인 방법을 제공한다.

[0174] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물은 그람 양성 박테리아에 대해 활성적이지 않다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물은 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 바실러스 튜린겐시스(*Bacillus thuringiensis*), 락토바실러스 람노서스(*Lactobacillus rhamnosus*), 스타필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 비피도박테리움 브레브(*Bifidobacterium breve*), 클로스트리디움 디피실(*Clostridium difficile*), 클로스트리디움 소르델리(*Clostridium sordellii*), 펩토스트렙토코커스 아내로비우스(*Peptostreptococcus anaerobius*), 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 코리네박테리움 제이케이움(*Corynebacterium jeikeium*), 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 및/또는 노카르디아 시리아시지오지카(*Nocardia cyriacigeorgica*) 복합체에 대해 활성적이지 않다. C. 디피실(*C. difficile*)을 포함하는 대부분의 장 박테리아는 그람 양성이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 그람 양성 박테리아에 대한 활성의 결핍이 유리하다. 일부 실시양태에서, 본원에

기재된 바와 같은 그람 음성 박테리아 감염을 치료하기 위한 본원에 기재된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물의 사용은 장내 미생물에 대해 영향을 미치지 않고, 이에 따라, 예를 들어. C. 디피실로부터의 2차 감염의 위험을 감소시킨다.

[0175] **병용 요법**

[0176] 일부 경우에, 그람 음성 박테리아는 부분적으로 효율적인 투과성 장벽으로 작용하는 그것의 외막으로 인해 그람 양성 박테리아보다 더 많은 수의 항균제 및 화학요법제에 대해 보다 큰 내성이 있다.

[0177] 최근 보고된 천연 유래의 항균제의 조사는 90% 초과가 에스케리키아 콜리에 대해 부족한 활성을 나타내었지만, 이들은 그람 양성 박테리아에 대해서는 활성이 있었다. 문헌[Young and Silver (J. Bacteriol. 173(12):3609-14 (1991))]은 변경된 외막을 갖는 envA1 균주가, 야생형 E. 콜리가 내성을 갖는 다양한 대형의 소수성 항균제에 대해 감수성인 것을 입증하였다. 추가적으로, 문헌[Vaara, et al., (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 37(11):2255-2260 (1993))]은 다양한 항균제에 대해 상응하는 야생형 균주보다 더 큰 민감성을 나타내는 E. 콜리 및 S. 티피뮤리움(*S. typhimurium*)의 다양한 외막-결함 돌연변이체를 검토한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 본 발명은 항균제와 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물 또는 약학적 조성물의 상승작용적 조합을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물은 본질적인 항균 특성뿐만 아니라 다른 항균제에 대한 그람 음성 박테리아의 외막의 투과성을 개선하는 능력 둘 모두를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항균제는 반코마이신, 리네졸리드, 아지스로마이신, 이미페넴, 테이코플라닌, 답토마이신, 클린다마이신, 리팜핀, 세포탁심, 겐타마이신, 노보비오신, 및 텔라반신으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0179] 이러한 약물의 상승작용적 조합의 사용은 더 낮은 사용 용량 또는 더 짧은 치료 시간으로 인해 항균제의 부작용이 경감되고, 감염의 더욱 빠른 치유로 입원 기간을 단축시키며, 제어되는 병원체의 범위를 증가시키고, 항생제에 대한 내성 발생률을 감소시키는 것을 포함하여, 종래의 단일 화합물 요법보다 다수의 장점을 가질 수 있다.

[0180] **투여 방법 및 치료 요법**

[0181] 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물은 LpxC 활성의 조절이 유리할 것인 포유동물에서 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에서 본원에 기재된 질환 또는 병태 중 어느 하나를 치료하는 방법은 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물을 포함하는 약학적 조성물을 상기 포유동물에 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0182] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 포함하는 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료적 응용분야에서, 조성물은 질환 또는 병태의 증상들 중 적어도 하나를 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 방지하기 위한 충분한 양으로 이미 질환 또는 병태를 앓고 있는 환자에 투여된다. 이러한 용도를 위해 유효한 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응 및 치료 의사의 판단에 좌우된다. 치료적 유효량은 용량 증가 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하지만 이에 제한되지 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.

[0183] 이러한 양에 상응하는 주어진 제제의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 그것의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 신상(예를 들어, 체중, 성별)과 같은 요인에 따라 변화되지만, 그럼에도 불구하고 예를 들어 투여되는 특정 제제, 투여 경로, 치료되는 병태, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는 경우를 포함하는 특정 환경에 따라 결정된다.

[0184] 일반적으로, 그러나, 성인 인간 치료를 위해 이용되는 용량은 통상적으로 1일당 0.01 mg-2000 mg 범위이다. 하나의 실시양태에서, 원하는 용량은 단일 용량으로, 또는 예를 들어 1일당 2, 3, 4회분 또는 그 초과의 하위 용량으로 동시에 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 용량으로 편리하게 제공된다.

[0185] 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 본원에 기재된 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물에 대해 적절한 1일 투여량은 체중당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 제형에서의 활성제의 1일 투여량 또는 양은 개별적인 치료 요법과 관련된 다수의 변수들에 기반하여 본원에 나타낸 범위보다 더 적거나 더 많다. 다양한 실시양태에서, 1일 및 단위 투여량은 사용되는 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별적인 대상체의 요건, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 변수들에 따라 변경된다.

[0186] 상술한 양태 중 어느 하나에 있어서, 유효량의 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물이 (a) 포유동물에 전신적으로 투여되고/되거나; (b) 포유동물에 경구로 투여되는 추가의 실시양태가 있다.

[0187] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 LpxC 억제 화합물, 또는 이의 동위원소 변이체, 호변이성질체, 프로드럭, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물은 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 및 약 400 mg으로부터 선택되는 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1일 2회 투여된다.

[0188] **제조 물품 및 키트**

[0189] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 하나 이상의 방법과 함께 사용하기 위한 키트 및 제조 물품이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 키트의 추가적인 부품들은 캐리어, 포장재, 또는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 컨테이너를 수용하도록 구획화된 컨테이너를 포함하고, 컨테이너(들)의 각각은 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 별개의 구성요소 중 하나를 포함한다. 적합한 컨테이너는, 예를 들어, 병, 바이알, 플레이트, 주사기, 및 시험 튜브를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 컨테이너는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성된다.

[0190] 본원에 제공되는 제조 물품은 포장 재료를 포함한다. 약학적 포장 재료의 예는, 비제한적으로, 병, 튜브, 백, 컨테이너, 및 선택된 제제화 및 의도된 사용 방식에 적합한 임의의 포장 재료를 포함한다.

[0191] 예를 들어, 컨테이너(들)은 본원에 기재된 화합물 중 하나 이상을 포함한다. 이러한 키트는 임의로 식별용 규격서 또는 라벨 또는 본원에 기재된 방법에서의 그것의 용도와 관련된 지침서를 포함한다.

[0192] 키트는 통상적으로 내용물을 열거하는 라벨 및/또는 사용을 위한 지침서, 및 사용 지침서를 가진 포장 삽입물을 포함한다. 일련의 지침서가 또한 통상적으로 포함될 것이다.

[0193] 하나의 실시양태에서, 라벨은 컨테이너 상에 있거나 이와 연계되어 있다. 하나의 실시양태에서, 라벨은 라벨을 구성하는 문자, 숫자 또는 기타 문자가 컨테이너 그 자체에 부착되거나, 성형되거나 또는 에칭될 때 컨테이너 상에 있으며; 라벨은 그것이 예를 들어 포장 삽입물과 같이 컨테이너를 수용하는 용기 또는 캐리어 내에 존재할 때 컨테이너와 연계된다. 하나의 실시양태에서, 라벨은 내용물이 특정 치료적 응용분야를 위해 사용되어야 하는 것을 나타내기 위해 사용된다. 라벨은 또한 예컨대 본원에 기재된 방법에서 내용물의 사용을 위한 지침을 나타낸다.

[0194] 다른 실시양태 및 용도는 본 개시내용의 관점에서 본 기술분야의 당업자에게 자명할 것이다. 하기 실시예는 단지 다양한 실시양태의 예시로서 제공되며, 임의의 방식으로 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0195] **실시예**

[0196] **I. 화학적 합성**

[0197] 달리 언급하지 않는 한, 시약 및 용매를 상업적 공급처로 받은 대로 사용하였다. 수분 및/또는 산소에 민감성인 합성 변환에 대해 무수 용매 및 오븐 건조된 유리제품을 사용하였다. 수율은 최적화되지 않았다. 반응 시간은 대략적이며, 최적화되지 않았다. 컬럼 크로마토그래피 및 박층 크로마토그래피(TLC)를, 달리 언급하지 않는 한, 실리카 겔 상에서 수행하였다. 스펙트럼은 ppm(δ)으로 주어지며 결합 상수 J는 헤르츠 단위로 기록된다. 양성자 스펙트럼의 경우, 용매 피크를 기준 피크로서 사용하였다.

[0198] 하기 약어 및 용어는 전반적으로 표시된 의미를 갖는다:

[0199] ACN = 아세토니트릴

[0200] DCM = 디클로로메탄

[0201] DMF = N,N-디메틸포름아미드

[0202] EtOAc = 에틸 아세테이트

[0203] g = 그램

[0204] h 또는 hr = 시간

[0205] HPLC = 고압 액체 크로마토그래피

[0206] LCMS = 액체 크로마토그래피-질량 분석법

[0207] m/z = 질량-대-전하 비

[0208] mg = 밀리그램

[0209] min = 분

[0210] mL = 밀리리터

[0211] mmol = 밀리몰

[0212] PBS = 인산염 완충 식염수

[0213] RP-HPLC = 역상-고압 액체 크로마토그래피

[0214] rt 또는 RT = 실온

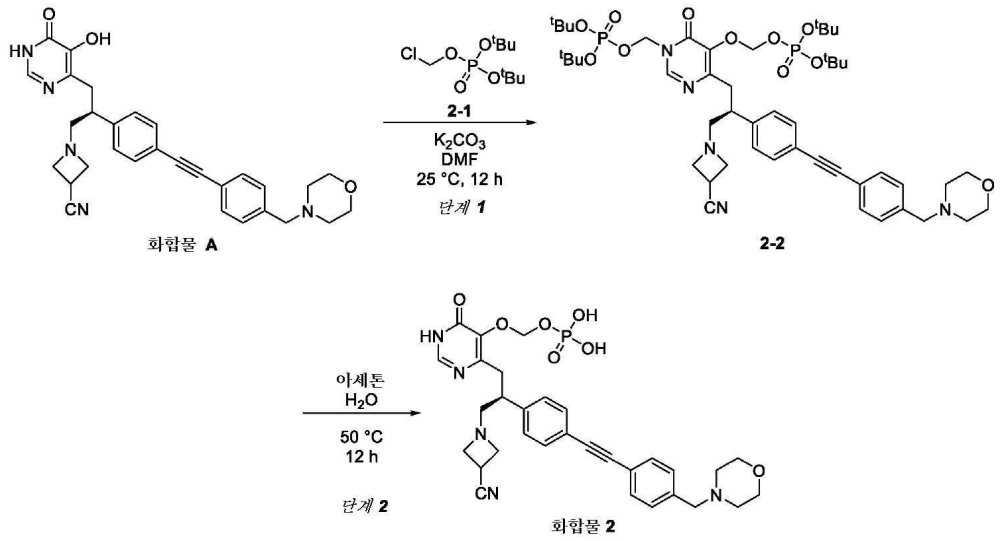
[0215] TFA = 트리플루오로아세트산

[0216] 하기 실시예는 단지 예시적인 목적을 위해 제공되며, 본원에 제공된 청구항의 범위를 제한하지 않는다.

[0217] **실시예 1: (*S*)-1-(3-(5,6-디하이드록시피리미딘-4-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)아제티딘-3-카르보니트릴(화합물 A)의 제조**

[0218] 화합물 A의 제조 및 용도는 이전에 기재되어 있다(WO 2020/061375, US 2021/0221796, WO 2021/195260, 및 US 2021/0309651을 참조하며, 이의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다).

[0219] **실시예 2: (*S*)-((4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일)옥시)메틸 인산이수소(화합물 2)의 제조**



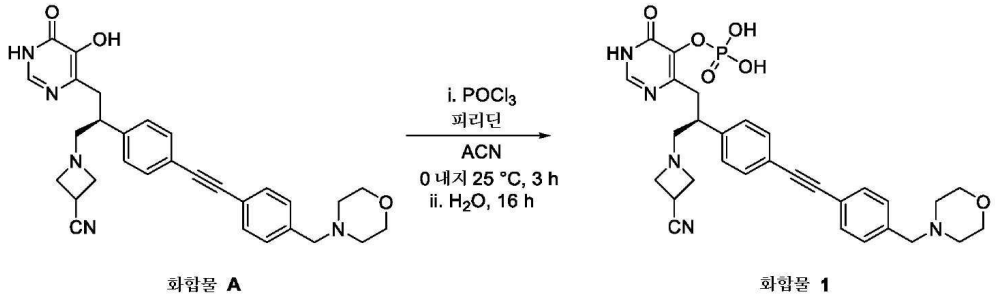
[0220]

[0221] **단계 1:** DMF(10 mL) 중의 **화합물 A**(0.2 g, 0.392 mmol)의 교반된 현탁액에 25℃에서 탄산칼륨(0.054 g, 0.392 mmol) 및 디-tert-부틸(클로로메틸)포스페이트(**2-1**, 0.508 g, 1.962 mmol)을 첨가하였다. 12시간 동안 교반한 후, LCMS는 출발 물질의 완전한 소모 및 모노 및 디알킬화 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과물을 감압하에서 농축시켰다. 조 생성물을 디에틸 에테르로 분쇄하였다. 고체 침전물을 부흐너 깔때기(Buchner funnel)를 통해 여과시켰다. 여과물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 100-200 메쉬; EtOAc 및 DCM)에 의해 추가로 정제하여 검으로서 **2-2**(200 mg, 45%)를 얻었다. LCMS: $C_{48}H_{69}N_5O_{11}P_2$에 대한 계산값: 954.05(정확한 질량: 953.45); 관측값: 953.9 $[M+1]^+$.

[0222] **단계 2:** 아세톤(5 mL) 및 물(5 mL) 중의 **2-2**(0.1 g, 0.105 mmol)의 용액을 12시간 동안 50℃에서 가열하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 휘발물질을 감압하에서 증발시키고, 조 생성물을 역상 분취 HPLC(물 버퍼 및 아세토니트릴 중의 0.1% TFA)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 **화합물 2**(12.26 mg, 19%)를

얻었다. LCMS: $C_{31}H_{34}N_5O_7P$에 대한 계산값: 619.61; 관측값: 620.0 $[M+1]^+$.

[0223] **실시예 3: (S)-4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일 인산이수소(화합물 1)의 제조**

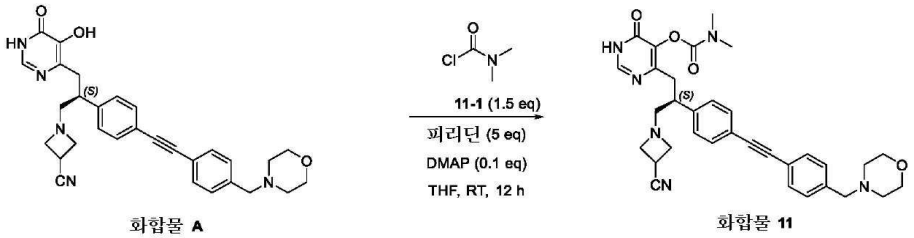


화합물 **A** 화합물 **1**

[0224]

[0225] 피리딘(8 mL) 중의 **화합물 A**(0.2 g, 0.392 mmol)의 용액에 0℃에서 포스포릴 트리클로라이드(0.093 mL, 0.995 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 아세토니트릴(9.6 mL)를 첨가하고, 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응을 물(10 mL)로 켄칭시키고, 16시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 역상 분취 HPLC(10 mM 중탄산암모늄 버퍼 및 아세토니트릴)에 의해 정제하여 옅은 분홍색 고체로서 **화합물 1**(45 mg, 19%)를 얻었다. LC-MS: $C_{30}H_{32}N_5O_6P$에 대한 계산값: 589.59, 관측값: 590.7 $[M+1]^+$.

[0226] **실시예 4: (S)-4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일 디메틸카바메이트(화합물 11)의 제조**

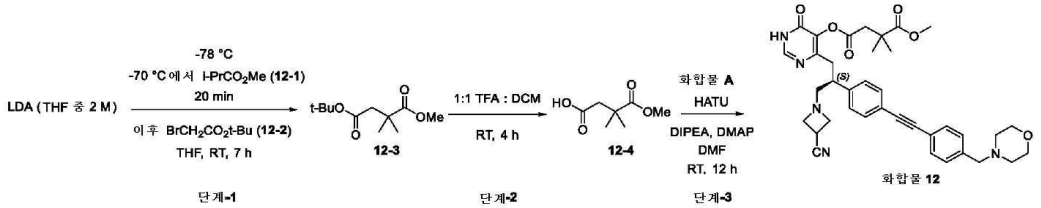


화합물 **A** 화합물 **11**

[0227]

[0228] THF(25 ml) 중의 **화합물 A**(0.25 g, 0.491 mmol)의 교반된 현탁액에 피리딘(0.198 ml, 2.453 mmol), 디메틸카르바모일 클로라이드, **1-1**(0079 g, 0.736 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(5.99 mg, 0.049 mmol)을 첨가하였고, 12시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시켜 반응되지 않은 출발 물질을 제거하고, 여과물을 감압하에서 농축시키고, 조 생성물을 0.1% TFA/아세토니트릴에서 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여 회백색 고체로서 **화합물 11**을 얻었다. 수율: 30 mg, (10% 수율). LC-MS: $C_{33}H_{36}N_6O_4$에 대한 계산값: 580.68, 관측값: 581.0 $[M+H]^+$; 603 $(M+Na)^+$; 291 $(M+2)^{2+}/2$.

[0229] **실시예 5: (S)-4-(4-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)-2-(4-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)페닐)프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-일) 1-메틸 2,2-디메틸석시네이트(화합물 12)의 제조**



[0230]

[0231] **단계 1:** 리튬 디이소프로필아미드의 용액(THF 중 2 M, 4.90 mL, 9.79 mmol)을 테트라하이드로푸란(15 mL)로 희석시키고, 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 메틸 이소부티레이트(**12-1**, 1 g, 9.79 mmol)을 적하하였고, 혼합물을 -70℃ 내지 -65℃에서 20분 동안 교반하였다. *tert*-부틸 2-브로모아세테이트(**12-2**, 5.6 mL, 11.74 mmol)을 적

하하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 7시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질의 소모를 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl(수성)로 켄칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 갈색 오일로서 4-(*tert*-부틸) 1-메틸 2,2-디메틸석시네이트(**12-3**, 1 g, 4.62 mmol, 47% 수율)을 얻었다. 이와 같은 조물질 덩어리를 다음 단계로 이송시켰다.

[0232] **단계 2:** DCM(10 mL) 중의 50% TFA(10.00 mL)의 용액을 4-(*tert*-부틸) 1-메틸 2,2-디메틸석시네이트(**12-3**, 1 g, 4.62 mmol)에 첨가하였고, 4시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC는 출발 물질의 소모를 나타내었다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 TFA 및 DCM을 제거하였다. 반응 혼합물을 10% 중탄산나트륨 용액(30 mL)를 사용하여 염기화시키고, DCM으로 세척하였다. 수성층을 0.1 N HCl을 사용하여 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 갈색 오일로서 4-메톡시-3,3-디메틸-4-옥소부탄산(**12-4**, 0.7 g, 3.69 mmol, 80% 수율)을 수득하였다. 이와 같은 조물질 덩어리를 다음 단계로 이송시켰다. LC-MS: $C_7H_{12}O_4$에 대한 계산값: 160.17; 관측값: 161 $[M+H]^+$ 및 143 $[M-H_2O]^+$.

[0233] **단계 3:** DMF(2 mL) 중의 4-메톡시-3,3-디메틸-4-옥소부탄산(**12-4**, 0.100 g, 0.196 mmol), HATU(0.298 g, 0.785 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.101 g, 0.785 mmol)의 교반된 용액에 4-(디메틸아미노)피리딘(0.024 g, 0.196 mmol)을 첨가하고, 교반하였다. DMF(2 mL) 중의 **화합물 A**(0.1 g, 0.196 mmol)을 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트(2x20 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 조 화합물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 **화합물 12**(45 mg, 0.067 mmol, 34% 수율)을 수득하였다. LC-MS: $C_{37}H_{41}N_5O_6$에 대한 계산값: 651.76; 관측값: 652.2 $[M+H]^+$; 510 [M-아실기]$^+$; 326.7 $[M+2]^{2+}/2$.

[0234] **실시예 6: 열적 용해도(thermal solubility)**

[0235] 화합물의 용해도를 실온에서 24시간 후 pH 7.4에서 100mM 인산칼륨 버퍼 중에서 평가하였다.

[0236] 정확하게 칭량된 K_2HPO_4(2.79 g) 및 KH_2PO_4(0.54 g)을 90 mL의 Milli-Q 물에 용해시키고, 잘 혼합하였다. Milli-Q 물을 사용하여 부피가 최대 200 mL가 되게 하고, 잘 혼합하였다. 제조된 인산염 버퍼를 2-8℃에서 저장하였고, 한달 내에 사용하였다.

[0237] 대략 30 mg의 시험 화합물을 pH 7.4의 대략 1 mL의 인산칼륨 버퍼에 첨가하였다. 육안 검사가 침전을 나타낸 경우, 추가 화합물을 첨가하지 않는다. 육안 검사가 투명한 용액을 나타낸 경우, 용액이 더 이상 투명하지 않을 때까지 추가 증분의 화합물을 첨가하였다.

[0238] 시험 화합물 및 검정 대조군(카페인)을 1200 rpm의 진탕 속도로 써모믹서(thermomixer) 상에서 25℃ 온도로 24시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 플레이트가 여과물을 수집하기 위해 바닥에 부착된 여과 플레이트로 샘플(200 μL)를 이송하였다. 플레이트를 2분 동안 4000 rpm에서 원심분리하였고, 여과물을 부착된 바텀 플레이트에서 수집하였다. 여과물을 첨가된 화합물의 초기량에 기반하여 여과된 버퍼를 사용하여 희석시켰다. 2.5 μg/mL 내지 1000 μg/mL 범위의 농도를 사용한 8 포인트 보정 곡선에 대해 HPLC-UV 방법에 의해 모든 샘플을 분석하였다.

[0239] **HPLC-UV 방법**

HPLC	Shimadzu	
컬럼	Waters X Bridge, C18, 3.5μ, 50*4.6mm	
MP-A	Milli Q 물 중의 0.1% 포름산	
MP-B	아세토니트릴 - 100%	
유량	1.2 mL/min	
실시 시간	5.5 min	
주입 부피	4 μL	
구배 조건		
시간 (min)	A (%)	B (%)
0.01	95	5
2.50	35	65
3.00	5	95
4.00	5	95
4.50	95	5
5.50	95	5

[0240]

[0241] 화합물 1은 ≥ 3 mg/mL의 열적 용해도를 갖는다.

[0242] 화합물 2는 ≥ 3 mg/mL의 열적 용해도를 갖는다.

[0243] 화합물 A는 < 0.05 mg/mL의 열적 용해도를 갖는다.

[0244] 화합물 A, 염산염은 < 0.05 mg/mL의 열적 용해도를 갖는다.

[0245] **실시예 7: 동적 용해도**

[0246] 화합물의 용해도를 20, 40, 및 50 mg/mL의 시험 화합물의 최종 농도로 pH 7에서 10 mM 인산염 완충 식염수(PBS) 중에서 평가하였다.

[0247] **화합물 1**을 사용한 실험은 볼텍스 혼합 후 20, 40, 및 50 mg/mL의 농도의 투명 용액을 생성하였다. 20시간 동안 4℃에서의 저장 후 모든 용액은 가용성으로 유지되었다.

[0248] **화합물 2**를 사용한 실험은 볼텍스 혼합 후 20, 40, 및 50 mg/mL의 농도의 우유빛 현탁액을 생성하였다. 30분 동안 40℃ 수조에서의 음파 처리 후, 외관의 변화는 없었다. 1M HCL을 사용한 처리(4의 최종 pH) 및 10초의 볼텍싱(vortexing) 후 투명 용액을 관찰하였다. 1M NaOH의 첨가(7의 최종 pH) 및 10초의 볼텍싱으로 투명 용액을 생성하였다.

[0249] **실시예 8: 약동학(PK)**

[0250] 시험 화합물의 스톡 용액을 10 mM PBS 중에서 2.5 또는 5.0 mg/mL에서 제조하였다. 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley, SD) 래트(그룹당 n = 3) 또는 비글 개(그룹당 n = 3)에 IV 또는 경구 투여에 의해 시험 화합물을 투여하였다. IV 투여용 화합물의 경우, 3시간 주입을 사용하였다. PO 투여용 화합물의 경우, 단일 볼루스 투여를 사용하였다.

[0251] IV 투여의 시작 후 (또는 PO 볼루스 투여 후), 전혈 샘플을 1, 3, 3.5, 4, 6, 8, 및 24시간 시점에 수집하였다. 모든 샘플을 혈장 K2-EDTA 수집 튜브에서 수집하였고, 처리하여 적혈구로부터 혈장을 분리하였다.

[0252] 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법(LC-MS/MS)을 사용하여 모든 혈장 샘플을 분석하였고, 시험 화합물 및 활성제 **화합물 A** 둘 모두를 정량화하였다. 래트 및 개 둘 모두에 대한 정량 하한(LLOQ)은 1 ng/mL이었다.

[0253] **화합물 1**의 투여는 IV 또는 PO 투여 후 **화합물 A**의 용량 의존적 혈장 노출을 일으키고, 이는 **화합물 A**의 프로드럭로서의 그것의 유용성을 입증한다. 한편 프로드럭 **화합물 1**의 농도는 투여 후 급속한 감소를 나타내고(래트에서 시험되는 모든 경로 및 투여에 대해 4시간 후 그리고 개에서 6시간 후 <100 ng/mL), 방출된 **화합물 A**는 경구 및 IV 투여 둘 모두 후 전신 노출을 나타낸다(표 2-3).

표 2

수컷 스프라그-돌리(SD) 래트(그룹당 n = 3)에서의 화합물 1 의 투여 후 화합물 A 의 약동학 및 혈장 농도

화합물 1 의 용량 (mg/kg)	37.5	75	75
투여 경로	IV	IV	PO
$C_{최대}$ (ng/mL)	9038	28492	7627
$T_{최대}$ (h)	3	3	0.67
$T_{1/2}$ (h)	2.90	2.67	3.83
$T_{최종}$ (h)	8-24	24	24
$AUC_{0-최종}$ (h*ng/mL)	31889	92792	22732

[0254]

표 3

비글 개(그룹당 n = 3)에서의 화합물 1 의 투여 후 화합물 A 의 약동학 및 혈장 농도

화합물 1 의 용량 (mg/kg)	12.5	25	25
투여 경로	IV	IV	PO
$C_{최대}$ (ng/mL)	1176	2507	3350
$T_{최대}$ (h)	3	3	0.67
$T_{1/2}$ (h)	4.18	3.83	5.72
$T_{최종}$ (h)	24	24	8-24
$AUC_{0-최종}$ (h*ng/mL)	4500	8451	6184

[0255]

[0256] II. 생물학적 평가

[0257] 실시예 9: 요로 감염의 치료

[0258] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 A 및 그것의 프로드럭은 요로 감염에 대한 생체내 마우스 모델에서 시험되었다. 간략하게는, 마우스를 E. 콜리 UTI 89로 감염시켜 UTI 감염을 유발시켰고, 본원에 개시된 화합물로 처리하였다.

[0259] 절차:

[0260] 감염시키기 5일 전에, C3H/HeNR 암컷 마우스를 5% 포도당이 함유된 물을 마시게 하여 전처치하였다. 마우스를 비경구 마취(케타민/메데토미딘)을 사용하여 무의식 상태가 되게 하고 이후 E. 콜리 UTI 89(1.2×10^9 CFU/mL (6.2×10^7 CFU/마우스)의 박테리아 현탁액 0.05 mL를 요도를 통해 방광에 투여하여 상행성 UTI 감염을 유발시켰다.

[0261] 3일 동안 12시간마다(총 6회 용량) 투여되는 3, 10, 15 mg/kg/IV 투여의 화합물 A; 3, 10, 15, 30 mg/kg/IV 투여의 화합물 1; 3, 및 10 mg/kg/IV 투여의 화합물 2; 및 30 mg/kg/경구 투여의 화합물 1 또는 2를 사용하여, 감염시킨 후 24시간 시점에 IV 또는 PO 처리를 시작하였다. 시프로플록사신을 12시간마다 10 mg/kg/IV 투여로 대조군으로서 제공하였다. 화합물 A를 10% DMSO, 5% 크레모포르(Cremophor), 85% SFI에서 제제화하였고; 나머지 화합물은 멸균 인산염 완충 식염수(PBS) 제제를 사용하였다. 각 그룹은 각각 5마리 마우스를 포함하였다.

[0262] 소변, 방광, 및 신장을 감염 후 24시간(전처리 그룹만) 및 96시간 시점에 채취하였고, 정량적으로 배양시켰다.

[0263] 결과:

[0264] 표 4 및 도 1은 결과를 요약하고 있으며, 이는 연구의 종료시(96시간), 소변, 방광, 및 신장 중의 E. 콜리 UTI 89의 평균 최종 부하를 나타내었다.

표 4

소변, 방광 및 신장 중의 E. 콜리 UTI 89 의 최종 부하

처리 그룹	소변 최종 부하 (CFU/mL)	방광 최종 부하 (CFU/mL)	신장 최종 부하 (CFU/mL)
비히클 IV	1.73×10^7	3.32×10^8	8.18×10^5
비히클 PO	1.30×10^6	9.59×10^5	2.63×10^5
화합물 A 3 mg/kg/IV 투여	3.03×10^5	2.57×10^5	3.72×10^3
화합물 A 10 mg/kg/IV 투여	6.26×10^4	3.48×10^5	4.44×10^2
화합물 A 15 mg/kg/IV 투여	3.78×10^3	2.62×10^5	1.21×10^2
화합물 1 3 mg/kg/IV 투여	2.93×10^5	2.64×10^6	4.74×10^4
화합물 1 10 mg/kg/IV 투여	9.40×10^3	5.05×10^5	5.24×10^2
화합물 1 15 mg/kg/IV 투여	3.59×10^3	9.57×10^4	1.28×10^2
화합물 1 30 mg/kg/PO 투여	8.73×10^3	1.81×10^5	4.04×10^2
화합물 2 3 mg/kg/IV 투여	4.69×10^4	5.15×10^5	2.52×10^3
화합물 2 10 mg/kg/IV 투여	2.73×10^4	1.17×10^6	9.67×10^2
화합물 2 30 mg/kg/PO 투여	3.41×10^3	2.82×10^5	3.81×10^2
시프로플록사신 10 mg/kg/IV 투여	5.07×10^2	2.85×10^5	1.88×10^2

[0265]

[0266] 화합물 A, 화합물 1, 및 화합물 2를 사용한 처리는 비히클로 처리된 대조군에 비해 소변 중의 박테리아 부하의 통계적으로 유의미한 감소를 초래하였다. IV 투여에 의해 투여되는 화합물 A, 화합물 1, 및 화합물 2의 등가 용량 사이의 효능에 있어서 유의미한 차이는 없었다.

[0267] IV 투여에 의한 화합물 A, 화합물 1, 및 화합물 2를 사용한 처리는 비히클로 처리된 대조군에 비해 방광 중의 박테리아 부하의 감소를 초래하였다.

[0268] IV 투여에 의한 화합물 A, 화합물 1, 및 화합물 2를 사용한 처리는 비히클로 처리된 대조군에 비해 신장 중의 박테리아 부하의 통계적으로 유의미한 감소를 초래하였다. 화합물 1 및 화합물 2의 PO 투여가 또한 효능이 있었다. IV 투여에 의해 투여되는 화합물 A, 화합물 1, 및 화합물 2의 등가 용량 사이의 효능에 있어서 유의미한 차이는 없었다.

[0269] K. 뉴모니아 BAA-1705(MDR; MIC_{90} 균주)를 사용하여 실험을 반복하였다. 표 5 및 도 2는 결과를 요약하고 있으며, 이는 연구의 종료시(96시간), 소변, 방광, 및 신장 중의 K. 뉴모니아 BAA-1705의 평균 최종 부하를 나타내었다.

표 5

소변, 방광, 및 신장 중의 K. 뉴모니아 BAA-1705 의 최종 부하

처리 그룹	소변 최종 부하 (CFU/mL)	방광 최종 부하 (CFU/mL)	신장 최종 부하 (CFU/mL)
비히클 IV	5.09×10^3	4.58×10^0	3.92×10^4
비히클 PO	6.23×10^3	2.76×10^1	3.63×10^4
화합물 A 10 mg/kg/IV 투여	2.72×10^0	9.29×10^1	3.47×10^2
화합물 A 30 mg/kg/IV 투여	7.41×10^3	BLoD	7.48×10^1
화합물 A 60 mg/kg/IV 투여	BLoD	BLoD	3.17×10^0
화합물 A 90 mg/kg/PO 투여	7.06×10^0	BLoD	3.01×10^1
화합물 1 11.5 mg/kg/IV 투여	2.15×10^1	BLoD	1.72×10^1
화합물 1 35 mg/kg/IV 투여	BLoD	BLoD	BLoD
화합물 1 69.5 mg/kg/IV 투여	BLoD	4.58×10^0	BLoD
화합물 1 104.5 mg/kg/PO 투여	2.51×10^0	BLoD	BLoD
시프로플록사신 10 mg/kg/IV 투여	1.78×10^2	2.27×10^1	1.88×10^3
시프로플록사신 10 mg/kg/PO 투여	9.71×10^2	4.05×10^2	2.59×10^4

BLoD = 검출 한계 미만

[0270]

[0271] 화합물 A, 화합물 1, 및 화합물 2를 사용한 처리는 비히클로 처리된 대조군 및 시프로플록사신 대조군에 비해 소변 중의 박테리아 부하의 통계적으로 유의미한 감소를 초래하였다(30 mg/kg IV 화합물 A 실험 예외).

[0272] 화합물 A, 화합물 1, 및 화합물 2를 사용한 처리는 비히클로 처리된 대조군 및 시프로플록사신 대조군에 비해 신장 중의 박테리아 부하의 통계적으로 유의미한 감소를 초래하였다. 또한, 화합물 1을 사용한 처리는 모든 투여 경로에 대해 검출 한계 미만의 박테리아 부하를 초래하였다.

[0273] **III. 약학적 조성물**

[0274] **실시예 A-1: 비경구용 약학적 조성물**

[0275] 주사(피하, 정맥내)에 의해 투여하는 데 적합한 비경구용 약학적 조성물을 제조하기 위해, 1-100 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 멸균수에 용해시키고, 이후 10 mL의 0.9% 멸균 식염수와 혼합한다. 적절한 버퍼뿐만 아니라 임의의 산 또는 염기를 첨가하여 pH를 조정한다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적합한 단위 제형에 혼입시킨다.

[0276] **실시예 A-2: 경구용 용액**

[0277] 경구 전달을 위한 약학적 조성물을 제조하기 위해, 충분한 양의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 물(임의의 가용화제(들), 임의의 버퍼(들) 및 맛 차폐 부형제를 가짐)에 첨가하여 20 mg/mL 용액을 제공한다.

[0278] **실시예 A-3: 경구용 정제**

[0279] 20-50 중량%의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 20-50 중량%의 미세결정 셀룰로오스, 1-10 중량%의 저치환도 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 1-10 중량%의 마그네슘 스테아레이트 또는 다른 적절한 부형제를 혼합하여 정제를 제조한다. 정제를 직접 압축에 의해 제조한다. 압축 정제의 총 중량은 100-500 mg로 유지된다.

[0280] **실시예 A-4: 경구용 캡슐**

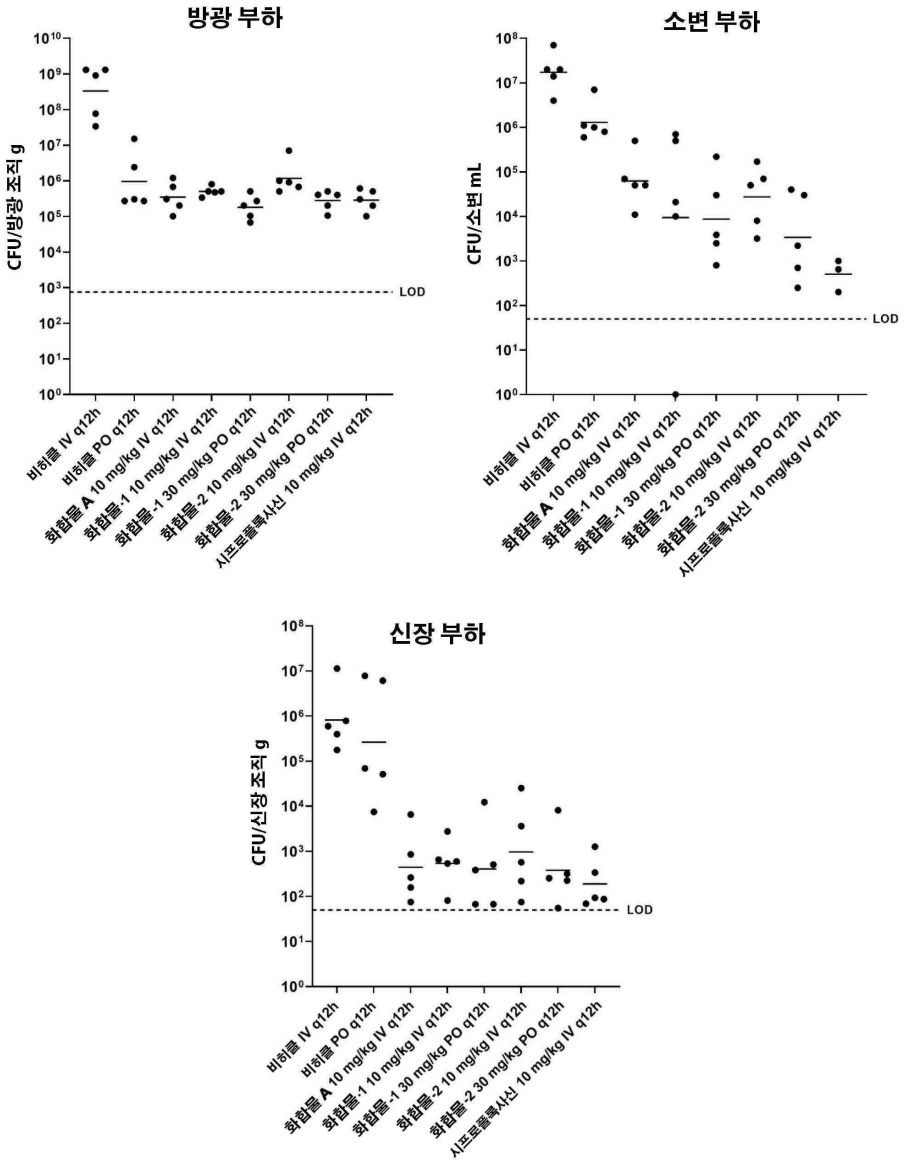
[0281] 경구 전달을 위한 약학적 조성물을 제조하기 위해, 10-500 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 전분 또는 다른 적합한 분말 블렌드와 혼합한다. 경구 투여를 위해 적합한 경질 젤라틴 캡슐과 같은 경구용 투여 유닛(oral dosage unit)에 혼합물을 혼입시킨다.

[0282] 다른 실시양태에서, 10-500 mg의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사이즈 4 캡슐(Size 4 capsule), 또는 사이즈 1 캡슐(하이프로멜로스 또는 경질 젤라틴)에 배치하고, 캡슐을 밀폐한다.

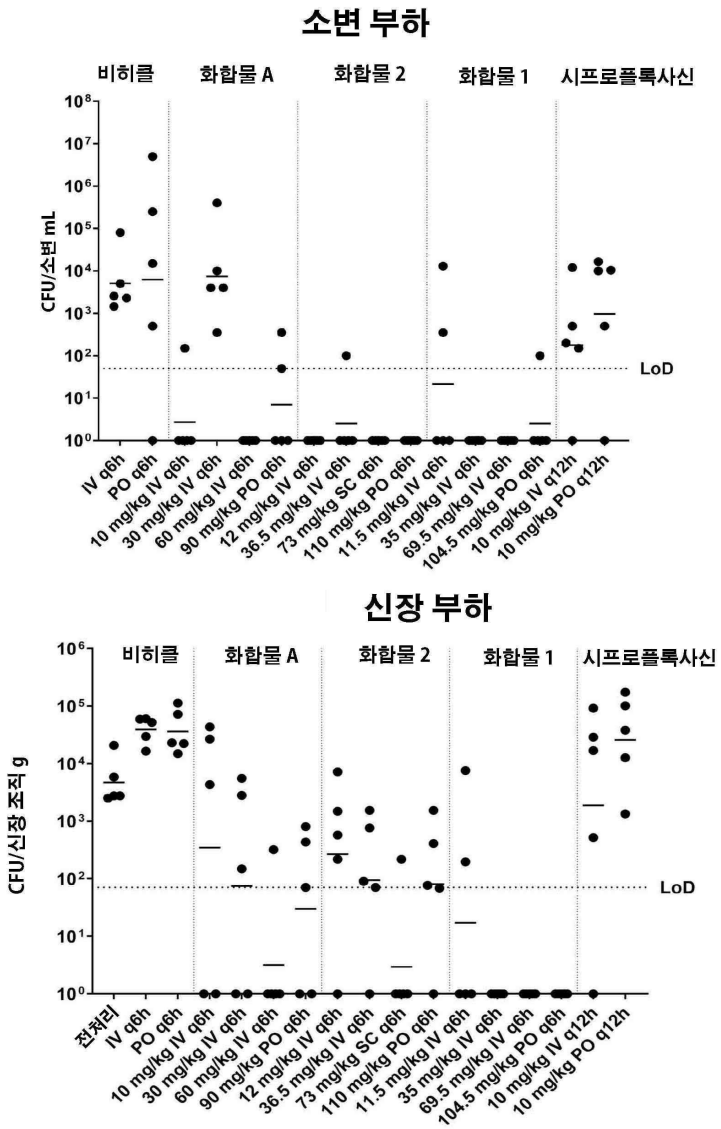
[0283] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시 목적을 위한 것이며, 본 기술분야의 당업자에게 제시된 다양한 변형 또는 변화는 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되어야 한다.

도면

도면1


방광 부하
CFU/방광 조직 g
LOD
소변 부하
CFU/소변 mL
LOD
신장 부하
CFU/신장 조직 g
LOD
비히클 IV q12h
비히클 PO q12h
화합물 A 10 mg/kg IV q12h
화합물-1 10 mg/kg IV q12h
화합물-1 30 mg/kg PO q12h
화합물-2 10 mg/kg IV q12h
화합물-2 30 mg/kg PO q12h
시프로플록사신 10 mg/kg IV q12h

도면2


소변 부하
비히클
화합물 A
화합물 2
화합물 1
시프로플록사신
CFU/소변 mL
LoD
IV q6h
PO q6h
10 mg/kg IV q6h
30 mg/kg IV q6h
60 mg/kg IV q6h
90 mg/kg PO q6h
12 mg/kg IV q6h
36.5 mg/kg IV q6h
73 mg/kg SC q6h
110 mg/kg PO q6h
11.5 mg/kg IV q6h
35 mg/kg IV q6h
69.5 mg/kg IV q6h
104.5 mg/kg PO q6h
10 mg/kg IV q12h
10 mg/kg PO q12h
신장 부하
비히클
화합물 A
화합물 2
화합물 1
시프로플록사신
CFU/신장 조직 g
LoD
전처리
IV q6h
PO q6h
10 mg/kg IV q6h
30 mg/kg IV q6h
60 mg/kg IV q6h
90 mg/kg PO q6h
12 mg/kg IV q6h
36.5 mg/kg IV q6h
73 mg/kg SC q6h
110 mg/kg PO q6h
11.5 mg/kg IV q6h
35 mg/kg IV q6h
69.5 mg/kg IV q6h
104.5 mg/kg PO q6h
10 mg/kg IV q12h
10 mg/kg PO q12h