



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월02일

(11) 등록번호 10-2428252

(24) 등록일자 2022년07월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07F 9/653 (2006.01) A61K 31/664 (2006.01)

C07F 9/6558 (2006.01) C07F 9/6561 (2006.01)

C07F 9/6574 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07F 9/653 (2013.01)

A61K 31/664 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7022835

(22) 출원일자(국제) 2015년02월20일

심사청구일자 2020년02월19일

(85) 번역문제출일자 2016년08월22일

(65) 공개번호 10-2016-0124772

(43) 공개일자 2016년10월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/016970

(87) 국제공개번호 WO 2015/127316

국제공개일자 2015년08월27일

(30) 우선권주장

61/943,129 2014년02월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02011088030 A1*

W02009020616 A1

W01997035864 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

상하이 미큐알엑스 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 미들 가
오커 로드 넘버 1976 빌딩 비 3/에프

(72) 발명자

고르디브, 미하일 페도로비치

미국, 캘리포니아 94552, 카스트로 밸리, 5072 스톤 캐니언 드라이브

리우, 진치안

미국, 캘리포니아 94536, 프레몬트, 4978 화이트 필드 애비뉴

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한얼

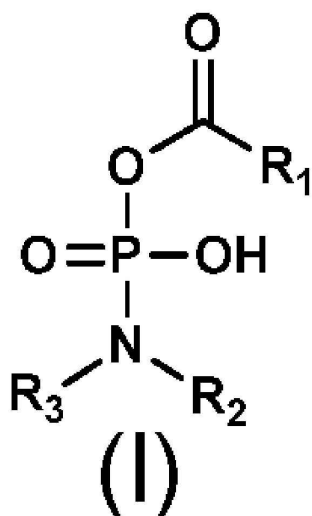
전체 청구항 수 : 총 22 항

심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 치료적 투여용 수용성 0-카보닐 포스포르아미데이트 전구약물

(57) 요약

본 발명은 치료제 또는 항균제인 하기 화학식 (I)의 소정의 수용성 0-카보닐 포스포르아미데이트 전구약물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 그들을 함유하는 약제학적 조성물, 그들의 사용 방법, 및 이들 화합물의 제조를 위한 시약 및 방법을 제공한다:



(52) CPC특허분류

C07F 9/65583 (2013.01)

C07F 9/6561 (2013.01)

C07F 9/65742 (2013.01)

(72) 발명자

왕, 싱하이

중국, 푸둥 디스트릭트 20123, 상하이, 장지양 하
이-테크 파크, 스위트 401, 빌딩 2, 720 카이룬 로
드

유안, 쟁유

미국, 캘리포니아 94301, 팔로 알토, 821 해밀톤
애비뉴

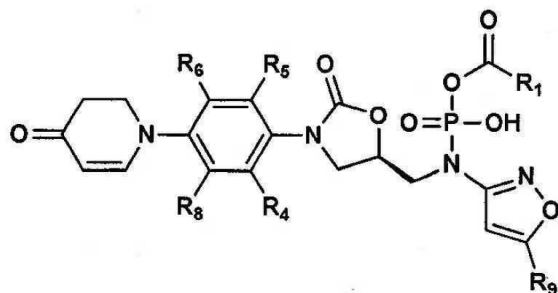
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 III]



상기 식에서,

R^1 은 H, C_{1-20} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, Het^1 , Het^2 , $C(=O)C_{1-4}$ 알킬, $C(=O)OH$, $C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, $(CH_2)_mC(=O)OH$, $(CH_2)_mC(=O)C_{1-4}$ 알킬, $(CH_2)_mC(=O)OC_{1-4}$ 알킬, NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, $N(C_{1-4}알킬)_2$, $N(C_{1-4}알킬)(아릴)$, OC_{1-4} 알킬, SC_{1-4} 알킬, $(CH_2)_mC_{3-6}$ 사이클로알킬, $(CH_2)_mC(=O)-아릴$, 또는 $(CH_2)_mC(=O)-Het^1$ 이고;

Het^1 은 각각 독립적으로 C-연결된, 5 또는 6-원, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클릭 환이고, 여기서 환은 방향족, 포화된, 또는 불포화된 환이고, 산소, 질소, 및 $S(O)_n$ 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 헤테로원자를 환 내에 포함하고, 나머지 원자는 탄소이며; Het^1 은 임의로 옥소, 아릴, 할로, CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-OH$, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_nC_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬렌- NH_2 , $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-C(=O)H$, 및 $-C=N-OR_d$ 로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 치환되고;

Het^2 는 각각 독립적으로 N-연결된, 5 또는 6-원, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클릭 환이고, 여기서 환은 방향족, 포화된, 또는 불포화된 환이고, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 질소 원자를 포함하고 임의로 하나의 산소 또는 황 원자를 포함하고, 나머지 원자는 탄소이며; Het^2 는 임의로 옥소, 아릴, 할로, CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-OH$, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_nC_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬렌- NH_2 , $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-C(=O)H$, 및 $-C=N-OR_d$ 로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 치환되고;

n 은 각각 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R_d 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

m 은 0, 1, 또는 2이고;

R^4 및 R^5 는 독립적으로 H 또는 F이고;

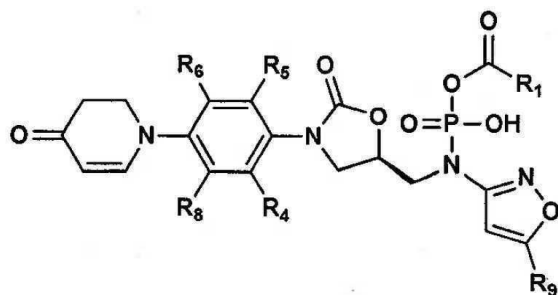
R^6 및 R^8 은 독립적으로 H, F, Cl, 또는 CN이고; 그리고

R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 CN이다.

청구항 2

하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 III]



상기 식에서,

R^1 은 H, C_{1-20} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, Het^1 , Het^2 , $C(=O)C_{1-4}$ 알킬, $C(=O)OH$, $C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, $(CH_2)_mC(=O)OH$, $(CH_2)_mC(=O)C_{1-4}$ 알킬, $(CH_2)_mC(=O)OC_{1-4}$ 알킬, NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, $N(C_{1-4}알킬)_2$, $N(C_{1-4}알킬)(아릴)$, OC_{1-4} 알킬, SC_{1-4} 알킬, $(CH_2)_mC_{3-6}$ 사이클로알킬, $(CH_2)_mC(=O)-아릴$, 또는 $(CH_2)_mC(=O)-Het^1$ 이고;

Het^1 은 각각 독립적으로 C-연결된, 5 또는 6-원, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클릭 환이고, 여기서 환은 방향족, 포화된, 또는 불포화된 환이고, 산소, 질소, 및 $S(O)_n$ 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 헤테로원자를 환 내에 포함하고, 나머지 원자는 탄소이며; Het^1 은 임의로 옥소, 아릴, 할로, CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-OH$, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_nC_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬렌- NH_2 , $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-C(=O)H$, 및 $-C=N-OR_d$ 로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 치환되고;

Het^2 는 각각 독립적으로 N-연결된, 5 또는 6-원, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클릭 환이고, 여기서 환은 방향족, 포화된, 또는 불포화된 환이고, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 질소 원자를 포함하고 임의로 하나의 산소 또는 황 원자를 포함하고, 나머지 원자는 탄소이며; Het^2 는 임의로 옥소, 아릴, 할로, CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-OH$, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_nC_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬렌- NH_2 , $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-C(=O)H$, 및 $-C=N-OR_d$ 로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 치환되고;

n 은 각각 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R_d 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

m 은 0, 1, 또는 2이고;

R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^8 은 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고; 그리고

R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 CN이다.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 이 C_{1-8} 알킬, $(CH_2)_mC(=O)OC_{1-4}$ 알킬, OC_{1-4} 알킬, NHC_{1-4} 알킬, $N(C_{1-4}알킬)_2$, 아릴, 또는 Het^2 인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^4 및 R^5 중의 하나가 H이며 다른 하나는 F인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

R⁹가 H인, 화합물.

청구항 6

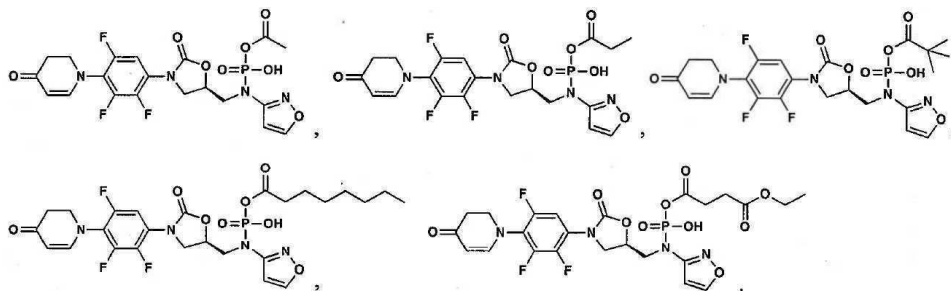
제1항에 있어서,

R¹이 C₁₋₈알킬 또는 (CH₂)_mC(=O)OC₁₋₄알킬인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

하기 구조로부터 선택되는 화합물:

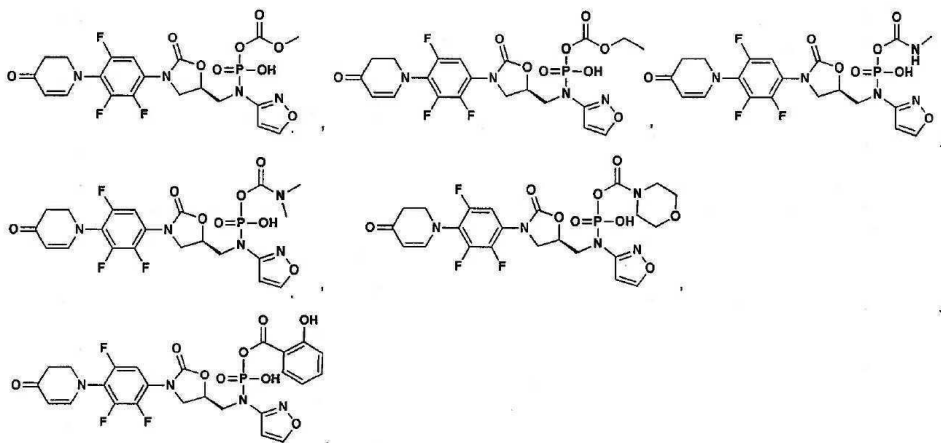


또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

하기 구조로부터 선택되는 화합물:

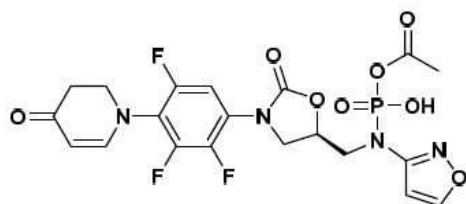


또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

하기 구조의 화합물:

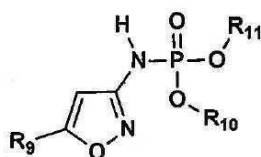


또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

하기 화학식 V의 화합물:

[화학식 V]



상기 식에서,

R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 CN이고; 그리고

R^{10} 및 R^{11} 은 C_{1-20} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R^{10} 및 R^{11} 은 함께 C_{1-20} 알킬리덴 기이다.

청구항 11

제10항에 있어서, R^9 가 H이고, R^{10} 및 R^{11} 모두가 C_{1-20} 알킬인, 화합물.

청구항 12

치료적 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 대상에서 미생물 감염의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 13

치료적 유효량의 제9항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 대상에서 미생물 감염의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 14

치료적 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 물-기반의 용액 형태의 약학적 조성물.

청구항 15

치료적 유효량의 제9항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 물-기반의 용액 형태의 약학적 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, 약학적 조성물이 포유류에게 경구, 비경구, 경피, 국소, 직장, 또는 비강내 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 약학적 조성물이 물-기반의 용액으로서, 50 mg/mL 내지 400 mg/mL의 화합물 농도로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 18

제12항에 있어서, 약학적 조성물이 1 내지 75 mg/kg의 1일 용량으로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 19

제12항에 있어서, 미생물 감염이 박테리아 감염인, 약학적 조성물.

청구항 20

제12항에 있어서, 미생물 감염이 그람-양성 미생물 감염인, 약학적 조성물.

청구항 21

제12항에 있어서, 미생물 감염이 피부 감염, 연부 조직 감염, 균혈증, 기도 감염, 요로 감염, 골 감염, 및 안 감염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 22

제12항에 있어서, 미생물 감염이 미코플라스마 투베르쿨로시스(*Mycoplasma tuberculosis*) 감염, 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*) 감염, 또는 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 감염인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 치료제 및 생물활성 화합물의 신규 0-카보닐 포스포르아미데이트 전구약물 유도체, 그의 약제학적 조성물, 그의 사용 방법, 및 그의 제조를 위한 시약 및 방법이 제공된다. 이들 화합물은 액체 약물 형태의 치료적 투여에 특히 적합하다.

배경 기술

[0002] 치료제의 불량한 용해도는 이를 필요로 하는 포유류에 대한 이러한 화합물의 효과적인 투여를 제한하는 심각한 문제점으로서 널리 인식되어 있다. 예를 들어 문헌[Ettmayer et al., J. Med. Chem., 2004, p. 2393]에 의해 개관된 바와 같이, 이 문제를 다루기 위한 통상의 일 접근법은 전구약물, 즉, 그의 투여시에 모 활성 실체(parent active entity)를 방출하는 약물 유도체를 형성하기 위한 화합물의 화학적 유도체화이다.

[0003] 예를 들어 문헌[Stella et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, p. 4910]에 언급된 바와 같이, 제한된 수의 효과적인 전구약물이 NH-함유 화합물로 공지되어 있다. 항균제 중에서, 항생제 세프트롤린의 전구약물, 세프트롤린 포사밀(예를 들어, 문헌[Ge et al., Antimicrob. Agents Chemotherapy, 2010, p. 912]에 기재되어 있음)은, N-인산화 아민의 포스포르아미데이트 부류의 단독 승인된 전구약물의 예이다.

[0004] 더 새로운 항균제 중에서, 옥사졸리디논 화합물은 모든 주요 그람-양성 병원균에 대해 활성인 항미생물제의 부류이다. 이 부류의 대표적인 항균제는 리네졸리드(자이복스(Zyvox)(등록상표))를 포함하며, 이는 주요 그람-양성 감염의 치료에 사용된다.

[0005] 다수의 다른 의약품의 경우와 같이, 옥사졸리디논 약제가 그의 액체 형태의 편리한 투여에 충분한 용해도를 나타내는 것이 중요하다. 따라서, 600 mg의 액체 약물 단일 용량이 300 cc의 비교적 큰 부피 중에 제형화되므로, 리네졸리드의 보통의 용해도는 완속 일일 2회 정맥내 주입을 필요로 한다.

[0006] 전기의 간행물 중 어떠한 것도 본 명세서에 제공되는 화합물, 그들의 유익한 물리-화학적 프로파일, 그들의 조합 요법, 또는 그의 조합을 구체적으로 고찰하지 않는다.

발명의 내용

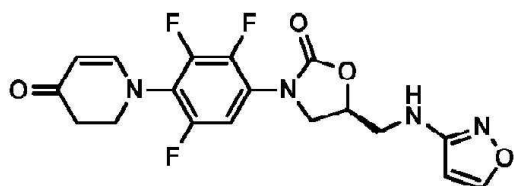
[0007] 발명의 요약

[0008] 간행물 PCT JP1998/005709, US 6,417,175, PCT JP2001/006904, 및 US 6,906,055에는 소정의 포스포르아미데이트 전구약물이 기재되어 있다. 이들 화합물에는 모두 본 명세서에 기재된 0-카보닐 포스포르아미데이트 전구약물 기가 결여되어 있다.

[0009] 간행물 문헌[Zhurnal Obshchei Khimii. 1990, vol. 60, p. 1991] 및 PCT WO 9735864에는 본 명세서에 제공되는 화합물의 제조에 사용되는 소정의 중간체에 일반적으로 관련된 소정의 디페닐 이소옥사졸-3-일포스포르아미데이트의 제조가 기재되어 있다.

[0010] 몇몇 간행물에는 (이소옥사졸-3-일)아미노메틸 기를 포함하는 강력한 항미생물제 옥사졸리디논이 기재되어 있다. 예를 들어, PCT 공개 WO 2000/021960, WO 2004/056816, WO 2006/043121, 및 WO 2009/020616을 참조한다.

[0011] 특히, 옥사졸리디논은 약제 MRX-I은 WO 2009/020616 및 문헌[J. Med. Chem. 2014, vol.57, p.4487]에 기재되어 있다(하기 구조 참조).



[0012]

[0013] MRX-I

[0014] 이 약제는 산제, 현탁액, 또는 정제 형태의 요법 용도에 경구 약제로서 유망한 임상적 잠재력을 입증했지만, 그것은 약 0.25 mg/mL의 보통의 수용해도를 나타낸다. 따라서, 약제 MRX-I을, 예를 들어 주사 또는 주입에 필요한 그의 액체 형태로 투여하기 위해서는, 특수한 가용성 제형 조성물이 필요할 것이다.

[0015] 중요하게, 상기 구조에서 특징을 이루는 (이소옥사졸-3-일)아미노 기는 관용적인 염기성 아민과는 대폭 상이하다. 확실히, 전자의 기는 이소옥사졸 헤테로사이클의 독특한 전자-결핍 성질로 인해 거의 완전히 비-염기성이다. 결과적으로, 적어도 주사 용액으로 바람직한 약 3-9의 pH 범위 내에서, 물 중의 약제 MRX-I의 보통의 용해도는 사실상 pH-의존성이다. 결과적으로, 약제 MRX-I 및 유사한 (이소옥사졸-3-일)아미노메틸 옥사졸리디논을 안정한 약제학적 염을 형성함으로써 가용화하는 것은 실현 가능하지 않다. 추가로, 예를 들어, 문헌[Stella et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, p. 4910]에 기재된 바와 같이, 그의 구조 내에 존재하는 NH-함유 기의 본질적으로 중성인 특징은 전형적인 NH-전구약물 기의 용이한 혼입을 방해한다.

[0016] 본 명세서에는, MRX-I에 의해 예시되는 항균제 옥사졸리디논 부류의 전구약물 화합물을 포함하는, NH-함유 화합물의 0-카보닐 포스포르아미데이트 전구약물 유도체가 제공된다.

[0017] 본 명세서에 제공되는 화합물은 물 중에 고도로 가용성이며, 고체 정제 또는 산제 환제(powder pill) 형태와 같은 다른 형태와 더불어, 액체 형태로 편리한 약물 투여를 가능하게 한다. 치료를 필요로 하는 대상에게 투여시에, 이들 화합물은 생체내에서 질소-인 결합의 분해를 겪을 수 있으므로, 활성 약물 실체를 방출하여 목적하는 치료 효과를 달성한다.

[0018] 본 명세서에 기재된 화합물은 혼합 포스페이트-카복실레이트 무수물과 유사한 0-카보닐(예를 들어 0-아실) 포스페이트 단편 $-P(=O)(OH)-O-C(=O)R^1$ 을 특징으로 한다. 예를 들어, 문헌[McNulty, Tetrahedron, 2012, vol. 68, p. 5415]에 기재된 바와 같이, 이들 혼합 무수물은 높은 반응성을 나타내며 아실 이동 반응에 사용된다. 반면에 의외로, 본 명세서에 기재된 전구약물 유도체는 수용액 또는 물-기반의 용액(water-based solution) 내에서 양호한 가수분해 안정성을 나타내며, 요법을 필요로 하는 포유류에 투여하기에 적합하다.

[0019] 전형적으로, 가수분해에 취약한 포스포르아미데이트 유도체는 통상적으로 염기성 조건 하에 염 형태로 단리되는 것을 필요로 한다(예를 들어, 문헌[Benkovic et al. in J. Amer. Chem. Soc., 1971, vol. 93, p. 4009]에 기재된 바와 같음). 반면에, 본 명세서에 기재된 0-카보닐 포스포르아미데이트 전구약물은 약산성이거나 본질적으로 중성인 조건 하에서 충분히 안정하며, 이는 통상적으로 치료 약물 투여에 있어서 바람직하다.

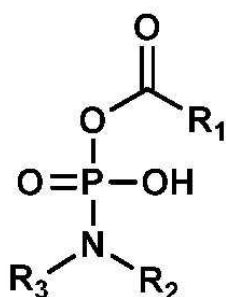
[0020] 용해도 및 안정성 개선과는 별도로, 본 명세서에 기재된 전구약물 화합물은 활성 실체(예를 들어 MRX-I)가 그의 각각의 0-카보닐 포스포르아미데이트 전구약물로부터 제어 방출되거나 일반적으로 더 느리게 방출됨으로부터 유

도되는 부가적인 이익을 제공할 수 있다. 이들 이익은, 예를 들어, 희석된 최대 약물 농도(약물 자체의 주사에 비교하여)로 인해 개선된 약물 용인성, 향상된 용해도 및 약화된 단백질 또는 조직 결합으로 인해 개선된 전신 분포(distribution throughout the body), 및 방출된 약물에 대한 최적화된 노출을 포함할 수 있다. 따라서, 화학식 I-IV의 화합물의 투여는 활성 실체를 그의 모 형태(비-전구약물)로 유사하게 투여하는 것에 비교하여 전반적으로 우월한 요법 성과를 유발할 수 있을 것이다.

[0021] 본 명세서에 제공되는 화학식 I-IV의 전구약물 화합물은, 예를 들어, 항암, 항균, 항바이러스, 항진균, 심혈관, 항염증, 면역조절, 또는 중추 신경계 약제와 같은 NH-함유 또는 NPO_3H_2 -함유 치료제를 포함하는 생물활성 화합물 및 치료제의 가용화에 유용하다. 화학식 I의 소정의 화합물은 피부 감염, 연부 조직 감염, 균혈증, 기도 감염, 요로 감염, 골 감염, 및 안 감염을 포함하지만 이로 제한되지 않는 감염의 치료를 위한 항균제의 가용화에 특히 유용하다.

[0022] 일 태양에는, 하기 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염이 제공된다:

[0023] [화학식 I]



[0024]

[0025] 상기 식에서,

[0026] R^1 은 H, C_{1-20} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, Het^1 , Het^2 , $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 알킬, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 알킬, NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})\text{C}_{1-4}$ 알킬, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})$ 아릴, OC_{1-4} 알킬, SC_{1-4} 알킬, $(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬, $(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})$ -아릴, 또는 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{-Het}^1$ 이며, 여기에서 m은 0, 1, 또는 2이고;

[0027] R^2 및 R^3 은 H, C_{1-20} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-20} 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, [3-(2,3,5-트리플루오로-4-(4-옥소-3,4-디하이드로피리딘-1(2H)-일)페닐)옥사졸리딘-2-온-5-일]메틸, [3-(3-플루오로-4-모폴리노페닐)옥사졸리딘-2-온-5-일]메틸, [3-(3-플루오로-4-(6-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)피리딘-3-일)페닐)-옥사졸리딘-2-온-5-일]메틸, [3-(3-플루오로-4-(6-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)피리딘-3-일)페닐)-옥사졸리딘-2-온-5-일]메틸, Het^1 , Het^2 , $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬, $(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})$ -아릴, 및 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{-Het}^1$ 중에서 독립적으로 선택된다.

[0028] 소정의 태양에서, 화학식 I의 화합물 내의 R^1 은 H 또는 CH_3 이다.

[0029] 소정의 태양에서, 화학식 I의 화합물 내의 R^2 는 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 또는 이소옥사졸-3-일이다.

[0030] 소정의 태양에서, 화학식 I의 화합물 내의 NR^2R^3 단편은 구조 $\text{N(H)R}^2\text{R}^3$ 으로부터 NH-양성자를 제거함으로써 형성된 기이며, 여기에서 $\text{N(H)R}^2\text{R}^3$ 은 용해도 개선이 필요한 화합물이다.

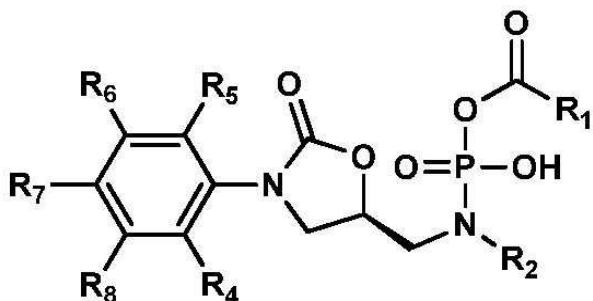
[0031] 소정의 태양에서, 화학식 I의 화합물 내의 R^3 은 [3-(2,3,5-트리플루오로-4-(4-옥소-3,4-디하이드로피리딘-1(2H)-일)페닐)옥사졸리딘-2-온-5-일]메틸, [3-(3-플루오로-4-모폴리노페닐)옥사졸리딘-2-온-5-일]메틸, [3-(3-플루오로-4-(6-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)피리딘-3-일)페닐)-옥사졸리딘-2-온-5-일]메틸, 또는 [3-(3-플루오로-

4-(6-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)피리딘-3-일)페닐)-옥사졸리딘-2-온-5-일]이다.

[0032] 다른 태양에서, 화학식 I의 화합물은 리네졸리드의 전구약물이며, 여기에서 R^2 는 아세틸이고, R^3 은 [3-(3-플루오로-4-모폴리노페닐)옥사졸리딘-2-온-5-(S)-일]메틸이다.

[0033] 다른 태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II에 따른 것 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염이다:

[0034] [화학식 II]



[0035]

[0036] 상기 식에서,

[0037] R^2 는 이소옥사졸-3-일(임의로 1 R^9 로 치환됨), $C(=O)C_{1-4}$ 알킬, $(CH_2)_mC(=O)C_{1-4}$ 알킬, $(CH_2)_mC_{3-6}$ 사이클로알킬, $(CH_2)_mC(=O)$ -아릴, 또는 $(CH_2)_mC(=O)$ -Het¹이며, 여기에서 m은 0, 1, 또는 2이고;

[0038] R^4 및 R^5 는 독립적으로 H 또는 F이며;

[0039] R^6 및 R^8 은 독립적으로 H, F, Cl, 또는 CN이고;

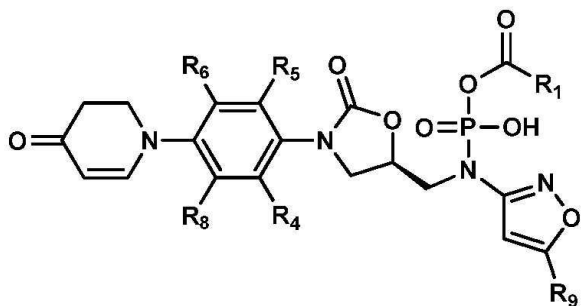
[0040] R^7 은 C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 비아릴, Het¹, Het², 또는 4 내지 7-원 헤테로사이클릭 기이거나; R^6 및 R^7 이 함께 벤젠 환 상에 융합된 4 내지 7-원 헤테로사이클릭 기를 형성하며;

[0041] R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 CN이다.

[0042] 소정의 태양에서, 화학식 II의 화합물 내의 R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^8 은 H 또는 F 중에서 독립적으로 선택되며, R^7 은 모폴리노, 2,3-디하이드로피리딘-4(1H)-온-1-일, 4-시아노피리딘, 2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)피리딘-5-일, 2-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)피리딘-5-일, 4-[N-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸아미노메틸]페닐, 1-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-4-일, 또는 5,6-디하이드로-1,2,4-옥사디아진-4-일이다.

[0043] 다른 태양에는, 하기 화학식 III에 따른 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염이 제공된다:

[0044] [화학식 III]

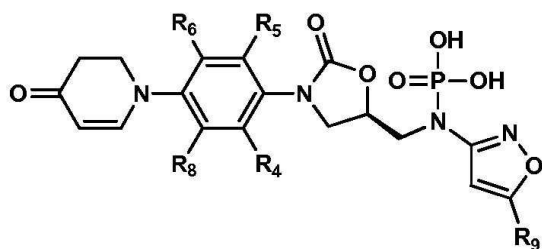


[0045]

[0046] 소정의 태양에서, 화학식 I-III의 화합물 내의 R^1 은 C_{1-8} 알킬, $(CH_2)_mC(=O)OC_{1-4}$ 알킬, OC_{1-4} 알킬, NHC_{1-4} 알킬, $N(C_{1-4}$ 알킬) C_{1-4} 알킬, 아릴, 또는 Het²이며, 여기에서 m은 0, 1, 또는 2이다.

[0047] 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물 또한 제공된다:

[0048] [화학식 IV]



[0049]

[0050] 상기 식에서,

[0051] R^4 및 R^5 는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0052] R^6 및 R^8 은 독립적으로 H, F, Cl, 또는 CN이며;

[0053] R^7 은 C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 비아릴, Het^1 , Het^2 , 또는 4 내지 7-원 헤테로사이클릭 기이거나; R^6 및 R^7 이 함께 벤젠 환 상에 융합된 4 내지 7-원 헤테로사이클릭 기를 형성하고;

[0054] R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 CN이다.

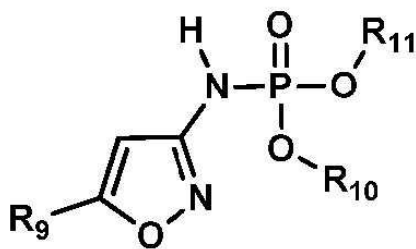
[0055] 소정의 태양에서, 화학식 IV의 화합물 내의 R^4 및 R^9 는 양자 모두 H이고, R^5 , R^6 , 및 R^8 은 모두 F이다.

[0056] 일 태양에서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 I-III의 화합물의 제조에 유용하다.

[0057] 일 태양에서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 $N(H)R^2R^3$ 의 NH-함유 의약품 또는 생물활성 약제를 위한 전구약물이다.

[0058] 다른 태양에는, 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물의 제조를 위한 하기 화학식 V의 화합물이 제공된다:

[0059] [화학식 V]



[0060]

[0061] 상기 식에서,

[0062] R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 CN이고;

[0063] R^{10} 및 R^{11} 은 C_{1-20} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되거나, R^{10} 및 R^{11} 이 함께 C_{1-20} 알킬리덴 기를 형성한다.

[0064] 소정의 태양에서, 화학식 V의 화합물 내의 R^9 는 H이고, R^{10} 및 R^{11} 양자 모두는 C_{1-20} 알킬이다.

[0065] 다른 태양에서 본 발명은, 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0066] 다른 태양에서 본 발명은, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공되는 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을, 이를 필요로 하는 포유류에게 투여함으로써 포유류에서 미생물 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0067] 다른 태양에서 본 발명은, 치료적 유효량의 본 명세서에 제공되는 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을, 이를 필요로 하는 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 미생물 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0068] 소정의 태양에서, 미생물 감염은 그람-양성 미생물 감염이다.
- [0069] 소정의 태양에서, 미생물 감염은 그람-음성 미생물 감염이다.
- [0070] 소정의 태양에서, 미생물 감염은 미코플라스마 투베르쿨로시스(*Mycoplasma tuberculosis*) 감염이다.
- [0071] 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물은, 경구, 비경구, 경피, 국소, 직장, 또는 비강내 투여될 수 있다.
- [0072] 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물은, 약 1 내지 약 75 mg/체중 kg/일의 양으로 일일 1회 투여될 수 있다.
- [0073] 소정의 태양에서, 본 명세서에 제공되는 화합물은 그의 물-기반의 용액으로서 약 20 내지 약 400 mg/mL의 농도로 투여된다.
- [0074] 소정의 태양에서, 본 명세서에 제공되는 화합물은 그의 물-기반의 용액으로서 약 50 내지 약 150 mg/mL의 농도로 투여된다.
- [0075] 소정의 태양에서 본 명세서에는, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물이 요법에 사용하기 위해 제공된다.
- [0076] 소정의 태양에서 본 명세서에는, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물이 이를 필요로 하는 포유류에서의 미생물 감염의 치료에 사용하기 위해 제공된다.
- [0077] 소정의 태양에서 본 명세서에는, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물의, 요법용 의약의 제조에 있어서의 용도가 제공된다.
- [0078] 소정의 태양에서 본 명세서에는, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물의, 이를 필요로 하는 포유류에서의 박테리아 감염의 치료용 의약의 제조에 있어서의 용도가 제공된다.
- [0079] 부가적인 태양에는, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0080] 다른 태양에서는, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV의 화합물을 항-감염제 또는 항-염증제와 같은 다른 생물활성 약제와 조합하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 최적의 치료 효과(예를 들어 넓은 작용 스펙트럼(spectrum of action))를 달성하기 위해, 그람-양성 병원균에 대해 활성인 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I-IV 중 임의의 것의 화합물을 그람-음성 박테리아에 대해 활성인 다른 항미생물제(예를 들어, 퀴놀론, 베타-락탐, 아미노글리코사이드, 콜리스틴, 마크로라이드 약제, 글리코펩티드 약제, 님포마이신 등), 병원성 진균 또는 효모에 대해 활성인 약제(예를 들어, 알릴아민, 테르비나핀, 아졸 등)와 조합하여, 또는 항바이러스제(예를 들어, 침입-차단제(entry-blocker), 바이러스 프로테아제 또는 DNA 저해제, 항레트로바이러스제 등)와 조합하여 병용 투여할 수 있다.
- [0081] **발명의 상세한 설명**
- [0082] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위에 사용된 하기의 용어는 하기에 주어진 의미를 갖는다.
- [0083] 다양한 탄화수소-함유 부분의 탄소 원자 함량은 그 부분 내의 탄소 원자의 최소 및 최대 개수를 표기하는 접두어에 의해 표시되며, 즉, 접두어 C_{i-j}는 정수 "i" 내지 정수 "j"개 탄소 원자(경계값 포함)의 부분을 표시한다. 예를 들어, C₁₋₂₀알킬은 1 내지 20개 탄소 원자(경계값 포함)의 알킬 또는 치환된 알킬을 지칭하며, 임의의 직선형 및 분지형 구조, 예를 들어 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 네오펜틸, 벤질, 4-메톡시벤질, 벤즈하이드릴 등을 포함한다.
- [0084] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 화학 구조 및 상세한 설명에서 동일한 번호를 가진 R 기 표지는 번호의 서식

(위첨자, 아래첨자, 서식 없음 등)에 무관하게 동일한 R 기를 지칭한다. 예를 들어, " $R^{\#}$ "은 " $R_{\#}$ " 및 " $R^{\#}$ "과 동일한 R 기를 지칭하고 R^1 은 " R_1 " 및 " $R1$ "과 동일한 R 기를 지칭하는 등이다.

[0085] 용어 "알킬", "알케닐", 및 "알키닐"은 직선형 및 분지형 기 양자 모두를 지칭하지만, "프로필"과 같은 개별적인 라디칼의 지칭은 직쇄 라디칼만을 포함하고, "이소프로필"과 같은 분지쇄 이성체는 구체적으로 지칭된다. 알킬, 알케닐 등의 기는 할로, 아릴, Het^1 , 또는 Het^2 로 구성된 그룹 중에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 대표적인 예는 디플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 트리플루오로에틸, $-CH=CH$ -아릴, $-CH=CH-Het^1$, $-CH_2$ -페닐, 2-트리메틸실릴에틸, 알릴 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0086] 용어 "알킬리텐" 기는 알킬 기의 말단에서 부가적인 H를 공제함으로써 형성되는 2가 기를 의미한다. 예를 들어, 에틸리텐 기 $-CH_2CH_2-$ 는 에틸 기 $-CH_2CH_3$ 로부터 H를 공제함으로써 형성되고 프로필리텐 기 $-CH_2CH_2CH_2-$ 는 프로필 기 $-CH_2CH_2CH_3$ 로부터 H를 공제함으로써 형성되는 등이다. 알킬리텐 기는 C_{1-12} 알킬, 할로, 아릴, Het^1 , 및 Het^2 로 구성된 그룹 중에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0087] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 6개 탄소 원자의 사이클릭 포화 1가 모노사이클릭 또는 비사이클릭 탄화수소 기, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로헥실 등을 의미한다. 사이클로알킬 기는 할로, 아릴, Het^1 , 및 Het^2 로 구성된 그룹 중에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0088] 용어 "헤테로알킬"은 상기 정의된 바와 같이 할로, N, O, 및 $S(O)_n$ (여기에서 n은 0 내지 2임) 중에서 선택되는 헤테로원자를 함유하는 치환체를 갖는 알킬 또는 사이클로알킬 기를 의미하며, 하이드록시(OH), C_{1-4} 알콕시, 아미노, 티오(-SH) 등을 포함한다. 대표적인 치환체는 $-NR_aR_b$, $-OR_a$, 및 $-S(O)_nR_c$ 를 포함하며, 여기에서 R_a 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릭, 또는 $-COR$ (여기에서 R은 C_{1-4} 알킬임)이고; R_b 는 수소, C_{1-4} 알킬, $-SO_2R$ (여기에서 R은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 하이드록시알킬임), $-SO_2NRR'$ (여기에서 R 및 R'은 서로에 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬임), $-CONR'R''$ (여기에서 R' 및 R''은 서로에 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬임)이며; n은 0 내지 2의 정수이고; R_c 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 NR_aR_b (여기에서 R_a 및 R_b 는 상기 정의된 바와 같음)이다. 대표적인 예는 2-메톡시에틸($-CH_2CH_2OCH_3$), 2-하이드록시에틸($-CH_2CH_2OH$), 하이드록시메틸($-CH_2OH$), 2-아미노에틸($-CH_2CH_2NH_2$), 2-디메틸아미노에틸($-CH_2CH_2NHCH_3$), 벤질옥시메틸, 티오펜-2-일티오메틸 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0089] 용어 "할로"는 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br), 또는 요오도(I)를 지칭한다.

[0090] 용어 "아릴"은 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-OH$, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_nC_{1-4}$ 알킬(여기에서 n은 0, 1, 또는 2임), $-C_{1-4}$ 알킬 NH_2 , $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-C(=O)H$, 또는 $-C=N-OR_d$ (여기에서 R_d 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬임) 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐, 비페닐, 또는 나프틸을 지칭한다. 마찬가지로, 용어 페닐은 상기와 같이 임의로 치환된 페닐 기를 지칭한다.

[0091] 용어 "헤테로사이클릭 환"은 모노사이클릭 또는 비사이클릭의, 방향족 환(즉, 헤테로아릴) 또는 방향족이 아닌 포화되거나 불포화된 환을 지칭하며, 여기에서 환은 3 내지 10개의 탄소 원자 및 산소, 질소, 및 $S(O)_n$ 으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 환 내에 함유하고, 여기에서 n은 상기 정의된 바와 같다. 헤테로사이클릭 환은 옥소, 아릴, 할로, CN, $-C_{1-4}$ 알킬, $-OH$, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_nC_{1-4}$ 알킬(여기에서 n은 0, 1, 또는 2임), $-C_{1-4}$ 알킬 NH_2 , $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-C(=O)H$, 및 $-C=N-OR_d$ (여기에서 R_d 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬임) 중에서 선택되는 1-3개의 기로 임의로 치환될 수 있다.

[0092] 헤테로사이클릭 환의 예는 아제티딘, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 시놀린, 프테리딘, 카바졸, 카볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이소옥사졸, 이소옥사졸리논, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린,

프탈리미드, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜, 티아졸, 티아디아졸테트라졸, 티아졸리딘, 티오펜, 벤조[b]티오펜, 모폴리닐(또는 모폴리노), 티오모폴리닐(티아모폴리닐이라고도 지칭됨), 피페리디닐, 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐, 1,3-벤즈옥사진, 1,4-옥사진-3-온, 1,3-벤즈옥사진-4-온, 피롤리딘, 피롤리딘-2-온, 옥사졸리딘-2-온, 아제핀, 퍼하이드로아제핀, 퍼하이드로아제핀-2-온, 퍼하이드로-1,4-옥사제핀, 퍼하이드로-1,4-옥사제핀-2-온, 퍼하이드로-1,4-옥사제핀-3-온, 퍼하이드로-1,3-옥사제핀-2-온, 2,3-디하이드로피리딘-4(1H)-온 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 헤테로사이클릭 환은 비치환된 환 및 치환된 환을 포함한다.

[0093] 구체적으로, Het^1 (het^1 , Het_1 , 또는 het_1 과 동일함)은 C-연결 5-원 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 지칭하며, 비사이클릭 환을 포함한다. " Het^1 "의 대표적인 예는 모폴리닐(또는 모폴리노), 피리딘, 티오펜, 푸란, 피라졸, 피리미딘, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 3-피라지닐, 4-옥소-2-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 5-피라졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 4-옥소-2-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 1,2,3-옥사티아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 3-이소티아졸, 4-이소티아졸, 5-이소티아졸, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-이소피롤릴, 4-이소피롤릴, 5-이소피롤릴, 1,2,3-옥사티아졸-1-옥사이드, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-티아디아졸-3-일, 1,2,5-티아디아졸-3-일, 1,2,4-티아디아졸-5-일, 3-옥소-1,2,4-티아디아졸-5-일, 1,3,4-티아디아졸-5-일, 2-옥소-1,3,4-티아디아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 1,2,3,4-테트라졸-5-일, 5-옥사졸릴, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴 및 5-이소티아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸, 4-옥소-2-티아졸리닐, 또는 5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일, 티아졸디온, 1,2,3,4-티아트리아졸, 1,2,4-디티아졸론, 또는 3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. Het^1 은 옥소, 아릴, 할로, CN, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 알킬, $-\text{S(O)}_n\text{C}_{1-4}$ 알킬(여기에서 n 은 0, 1, 또는 2임), $-\text{C}_{1-4}$ 알킬 NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C(=O)H}$, 및 $-\text{C=N-OR}_d$ (여기에서 R_d 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬임) 중에서 선택되는 1-3개의 기로 임의로 치환될 수 있다.

[0094] Het^2 (het^2 , Het_2 , 또는 het_2 와 동일함)는 1 내지 4개의 질소 원자를 가지며, 임의로 1개의 산소 또는 황 원자를 갖는 N-연결 5-원 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 지칭하며, 비사이클릭 환을 포함한다. " Het^2 "의 대표적인 예는 모폴리닐(또는 모폴리노), 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3,4-테트라졸릴, 이소옥사졸릴, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,3,9a-테트라하이드로옥사졸로[3,4-a]인돌-1-일, 2-알킬피롤로[3,4-c]피라졸-5(2H,4H,6H)-일, 및 5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일, (2,3-디하이드로피리딘-4(1H)-온)-1-일 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. Het^2 는 옥소, 아릴, 할로, CN, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 알킬, $-\text{S(O)}_n\text{C}_{1-4}$ 알킬(여기에서 n 은 0, 1, 또는 2임), $-\text{C}_{1-4}$ 알킬 NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C(=O)H}$, 및 $-\text{C=N-OR}_d$ (여기에서 R_d 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬임) 중에서 선택되는 1-3개의 기로 임의로 치환될 수 있다.

[0095] 본 명세서에 정의된 바와 같이, "하이드록시알킬"은 적어도 하나, 예를 들어 1, 2, 또는 3개의 하이드록시 기(들)로 치환된 알킬 라디칼을 의미하며, 다만, 2개의 하이드록시 기가 존재하는 경우에 그들은 동일한 탄소 원자 상에 양자 모두 존재하지 않는다. 일 실시양태에서, 예는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-하이드록시부틸, 3-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 2,3-디하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸, 2,3-디하이드록시부틸, 3,4-디하이드록시부틸 및 2-(하이드록시메틸)-3-하이드록시프로필, 2-하이드록시에틸, 2,3-디하이드록시프로필, 또는 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0096] "임의의" 또는 "임의로"는 그 후에 기재된 이벤트 또는 상황이 발생할 수 있지만 발생할 필요가 있는 것은 아님을 의미하며, 그 기재는 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함한다. 예를 들어, "알킬 기로 임의로 단일-치환되거나 이중-치환된 아릴 기"는 알킬이 존재할 수 있지만 존재할 필요가 있는 것은 아님을 의미하며, 그 기재는 아릴 기가 알킬 기로 단일-치환되거나 이중치환된 상황 및 아릴 기가 알킬 기로 치환되지 않은 상황을 포함한다.

[0097] 동일한 분자식을 갖지만 성질 또는 그들의 원자의 결합 순서 또는 그들의 원자의 공간내 배열이 상이한 화합물

은 "이성체"라고 칭한다. 그들의 원자의 공간내 배열이 상이한 이성체는 "입체 이성체"라고 칭한다.

[0098] 서로의 거울상이 아닌 입체 이성체는 "부분입체 이성체"라고 칭하고, 서로의 비-중첩성 거울상인 것들은 "거울상 이성체"라고 칭한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어, 그것이 4개의 상이한 기에 결합된 경우, 거울상 이성체의 쌍이 가능하다. 거울상 이성체는 그의 비대칭 중심의 절대 배열(absolute configuration)에 의해 특성화될 수 있으며, 칸(Cahn) 및 프렐로그(Prelog)의 R- 및 S-순서화 법칙에 의해 기재되거나, 분자가 편광의 평면을 회전시키는 방식에 의해 기재되고 우선성 또는 좌선성으로(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성체로) 표기된다. 키랄 화합물은 개별적인 거울상 이성체 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성체를 함유하는 혼합물을 "라세믹 혼합물"이라고 부른다.

[0099] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 보유할 수 있으므로, 이러한 화합물은 개별적인 (R)- 또는 (S)-입체 이성체 또는 그의 혼합물로서 제조될 수 있다. 달리 표시되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위 내의 특정 화합물의 설명 또는 명명은 개별적인 거울상 이성체 및 그의 혼합물(라세믹이든 아니든) 양자 모두를 포함하도록 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체 이성체의 분리 방법은 당업계에 주지되어 있다(문헌["Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992]의 단원 4의 논의 참조).

[0100] 화학식 I의 화합물에 대한 수소(H) 또는 탄소(C) 치환은 각각의 원자의 임의의 동위원소를 이용하는 치환을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 특정 치료 요법 또는 진단 요법, 또는 대사 연구 응용에 필요할 수 있는 바와 같이, 수소(H) 치환은 ^1H , ^2H (중수소), 또는 ^3H (삼중수소) 동위원소 치환을 포함한다. 임의로, 화학식 I의 각각의 방사성 표지 화합물을 제공하기 위해, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 방사성 동위원소 또는 방사능 동위원소, 예를 들어 ^3H , ^{15}O , ^{12}C , 또는 ^{13}N 동위원소를 포함할 수 있다.

[0101] "약제학적으로 허용되는 담체"는 일반적으로 안전하고 비-독성이며 생물학적으로도 부적당하지 않고 그 외에도 부적당하지 않은 약제학적 조성물의 제조에 유용한 담체를 의미하며, 인간 약제학적 용도와 더불어 수의학적 용도에도 허용되는 담체를 포함한다. 명세서 및 특허청구범위에 사용되는 "약제학적으로 허용되는 담체"는 하나 또는 하나 초과와 이러한 담체 양자 모두를 포함한다.

[0102] 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되고 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 보유하는 염을 의미한다. 이러한 염은 하기의 것들을 포함한다:

[0103] (1) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 적합한 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온에 의해 대체되거나; 암모니아 또는 유기 염기, 예를 들어 천연 또는 비천연 아미노산, L-라이신, L-아르기닌, L-세린, L-글루타민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 아미노당, N-메틸글루카민(메글루민) 등과 배위결합하는 경우에 형성되는 염(필요에 따라 상기 염 형태는 단일 산성 기로 형성된 염과 같은 1-염기성 염, 또는 존재하는 2개의 산성 기로 형성되는 염과 같은 2-염기성 염일 수 있음. 필요에 따라, 예를 들어, 용액 pH 조정 또는 상기 염의 향상된 저장 안정성을 위해, 염은 본 발명의 화합물에 존재하는 산성 기의 개수 당 계산되는 화학양론적 양을 초과하는 과량의 무기 또는 유기 염기를 함유할 수 있음); 또는

[0104] (2) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기 산으로 형성되거나; 아세트산, 프로피온산, 헥사노산, 사이클로헥탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 만델산, 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 살리실산, 스테아르산, 뮌콘산 등과 같은 유기 산으로 형성된 산 부가 염.

[0105] 질환의 "치료하기" 또는 "치료"는 질환의 저해, 즉, 질환 또는 그의 임상적 증상의 발전을 저지하거나 감소시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 박테리아 성장을 저해함으로써, 또는 기관 조직과 같은 감염 부위, 또는 혈액에 존재하는 박테리아 세포를 사멸시킴으로써, 이를 달성한다.

[0106] "치료하기" 또는 "치료"는 또한 질환의 예방, 즉, 질환에 대한 성향이 있거나 질환에 노출될 수 있지만 아직 질환의 증상을 경험하거나 나타내지 않는 포유류에서 질환의 임상적 증상이 발달하지 않도록 하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 의료 절차 후에 가능한 감염의 발생을 예방하기 위해, 복강내 수술 전에 항균제를 이용하는 치료가 흔히 사용된다.

[0107] "치료하기" 또는 "치료"는 부가적으로 질환의 완화, 즉, 질환 또는 그의 임상적 증상을 퇴행시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어 일부 항균제는, 미생물의 직접적 저해에 부가하여 박테리아 병원균에 의해 이미 생성된 독소를 부가적으로 억제함으로써 치료를 받는 대상에서 독성 쇼크 증후군 및/또는 염증을 완화시킬 수 있다.

- [0108] "치료제" 또는 "치료 화합물"은, 이를 필요로 하는 포유류에 투여할 경우에 감염, 악성 종양, 염증, 통증, 상승된 혈압 등과 같은 질환 또는 질환 증상(등)을 예방하거나, 완화시키거나, 제거할 수 있는 생물활성 약제 또는 약물을 의미한다.
- [0109] "치료적 유효량"은, 질환의 치료를 위해 포유류에 투여할 경우에 질환에 대한 이러한 치료가 이루어지기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 치료적 유효량은 화합물, 질환 및 그의 중증도, 및 치료하고자 하는 포유류의 연령, 체중 등에 따라 변동될 것이다. 치료적 유효량은 또한, 상기 (1)-(3)에 기재된 바와 같이 질환의 예방, 질환의 저해, 또는 질환의 완화를 포함하는 목적하는 유익한 효과를 달성하기에 충분한 화합물의 임의의 양이라고 지칭할 수 있다. 예를 들어, 화합물의 양은 0.1-250 mg/kg, 또는 바람직하게 0.5-100 mg/kg, 또는 더욱 바람직하게 1-50 mg/kg, 또는 더욱 더 바람직하게 2-20 mg/kg의 범위일 수 있다. 더욱 바람직하게, 상기 양의 화합물은 일일 1회 포유류에 투여된다. 더욱 더 바람직하게, 상기 양의 화합물은 매주 1회 또는 격주 1회 포유류에 투여된다.
- [0110] "이탈기"는 합성 유기 화학에서 관용적으로 그것과 연계된 의미(즉, 친핵체에 의해 대체될 수 있는 원자 또는 기)를 가지며, 할로젠, C₁₋₄알킬설폰닐옥시, 에스테르, 또는 아미노, 예를 들어 클로로, 브로모, 요오도, 메실옥시, 토실옥시, 트리플루오로설폰닐옥시, 메톡시, N,O-디메틸하이드록실-아미노 등을 포함한다.
- [0111] "전구약물"은, 이러한 전구약물을 포유류 대상에 투여할 경우에 생체내에서 대상 발명의 화합물에 따른 활성 모 약물을 방출하는 임의의 화합물을 의미한다. 예를 들어, 하기의 간행물에 다양한 전구약물이 기재되어 있다: 문헌[Alexander et al. J. Med. Chem. 1988, p. 318]; 문헌[Alexander et al. J. Med. Chem., 1991, p. 78]; 문헌[Murdock et al. J. Med. Chem., 1993, p. 2098]; 문헌[Davidson et al. J. Med. Chem., 1994, p. 4423]; 문헌[Robinson et al. J. Med. Chem., 1996, p. 10]; 문헌[Keyes et al. J. Med. Chem., 1996, p. 508]; 문헌[Krise et al. J. Med. Chem., 1999, p. 3094]; 문헌[Rahmathullah et al. J. Med. Chem., 1999, p. 3994]; 문헌[Zhu et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, p. 1121]; 문헌[Sun et al., J. Med. Chem., 2001, p. 2671]; 문헌[Ochwada et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, p. 191]; 문헌[Sohma et al., J. Med. Chem., 2003, p. 4124]; 문헌[Ettmayer et al. J. Med. Chem., 2004, p. 2393]; 문헌[Stella et al., Adv. Drug Delivery Rev., 2007, p. 677], 국제 특허 공개 WO 2005/028473(Josyula et al.); 국제 특허 공개 WO 2005/058886(Rhee et al.), 및 EP 1,683,803. 본 명세서에 인용된 이들 간행물 및 참고문헌의 방법에 따라, 본 발명의 화합물의 각각의 전구약물을 마찬가지로 제조할 수 있다. 따라서, 모 화합물을 방출하도록 생체내에서 변형이 분해될 수 있는 방식으로 대상 발명의 화합물 내에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 본 명세서의 화학식 I-III의 화합물의 전구약물을 제조한다. 예를 들어, 수용해도, 경구, 경피, 또는 안 생체이용률을 개선하기 위해, 약물 부분의 제어(예를 들어, 연장된) 방출을 달성하기 위해, 용인성 등을 개선하기 위해, 상기 전구약물을 사용할 수 있다. 전구약물은, 생체내에서 분해되어 각각 유리 하이드록실, 아미도, 아미노, 또는 설프하이드릴 기를 재생시킬 수 있는 임의의 기에 화합물 내의 하이드록시, 설프하이드릴, 아미도, 또는 아미노기가 결합된 대상 발명의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 대상 발명의 화합물 내의 하이드록실 또는 아민-유도된 작용기의 에스테르(예를 들어, 아세테이트, 포르메이트, 벤조에이트, 포스페이트, 또는 포스포네이트 유도체), 카바메이트(예를 들어, N,N-디메틸아미노카보닐), N-포스포르아미드, 포스포르아미데이트를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 전구약물 유도체는 중성 전구약물 형태(예를 들어, 산 또는 아민), 또는 그의 각각의 염 형태[예를 들어, 포스페이트 전구약물의 소듐 염, 또는 아민-기 보유 전구약물의 경우에는 아민 염(예를 들어, 하이드로클로라이드, 시트레이트 등)], 또는 양성 및 음성으로 하전된/이온화 가능한 작용기 양자 모두가 존재하는 경우에는 쌍성 이온성 형태로서 사용될 수 있다.
- [0112] 용어 "포유류"는 인간, 가축, 및 반려 동물을 포함하는 모든 포유류를 지칭한다.
- [0113] 본 발명의 화합물은 일반적으로 IUPAC 또는 CAS 명명법 시스템에 따라 명명된다. 당업자에게 주지된 약어를 사용할 수 있다(예를 들어, 페닐에 대해 "Ph", 메틸에 대해 "Me", 에틸에 대해 "Et", 시간 또는 시간들에 대해 "h", 및 실온에 대해 "r.t.").
- [0114] 예시적 태양
- [0115] 본 발명의 가장 넓은 정의 내에서, 화학식 I의 화합물 중 소정의 화합물이 바람직할 수 있다. 라디칼, 치환체, 및 범위에 대해 하기 열거된 바람직한 특정 값은 단지 예시를 위한 것이며; 그들은 다른 정의된 값 또는 라디칼 및 치환체에 대해 정의된 범위 내의 다른 값을 배제하지 않는다.
- [0116] 본 발명의 일부 화합물에서 C₁₋₂₀알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부

틸, 및 그의 이성체 형태일 수 있다.

[0117] 본 발명의 일부 화합물에서 C₂₋₄알케닐은 비닐, 프로페닐, 알릴, 부테닐, 및 그의 이성체 형태(시스 및 트랜스 이성체를 포함함)일 수 있다.

[0118] 본 발명의 일부 화합물에서 C₃₋₆사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 그의 이성체 형태일 수 있다.

[0119] 본 발명의 일부 화합물에서 C₁₋₂₀헤테로알킬은 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 및 2-메톡시에틸일 수 있다.

[0120] 본 발명의 일부 화합물에서 할로는 플루오로(F) 또는 클로로(Cl)일 수 있다.

[0121] 본 발명의 일부 화합물에서 R²는 5-R⁷-이소옥사졸-3-일일 수 있으며, 여기에서 R⁷은 H, C₁₋₃알킬, 할로, 또는 CN이다.

[0122] 일부 태양에서, 기 R¹, R², R³, 및 R⁴는 H 또는 F 중에서 독립적으로 선택된다.

[0123] 일부 태양에서, 기 R¹은 F이고, R² 및 R⁶은 양자 모두 H이다.

[0124] 일부 태양에서, R², R³, 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 F일 수 있다.

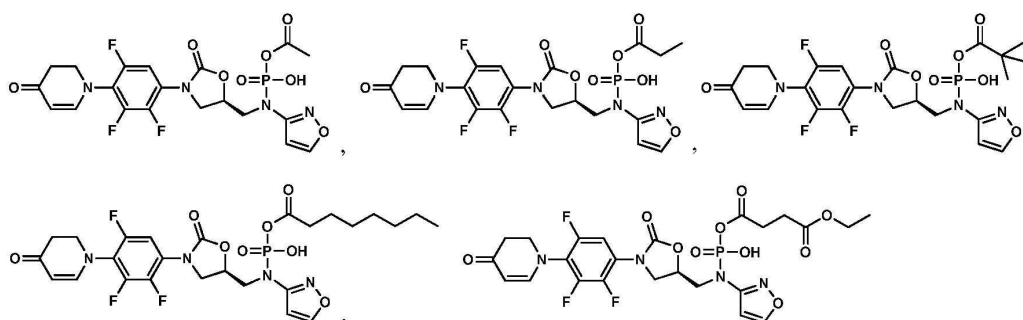
[0125] 일부 태양에서, R⁴ 및 R⁵ 중 하나는 H이고, 다른 하나는 F이다.

[0126] 일부 태양에서, Het¹은 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,5-티아디아졸-3-일, 및 이소옥사졸리딘-3-일 기일 수 있다.

[0127] 일부 태양에서, Het²는 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3,4-테트라졸릴, 2,3-디하이드로피리딘-4(1H)-온-1-일, 및 이소옥사졸리딘-3-일 기일 수 있다.

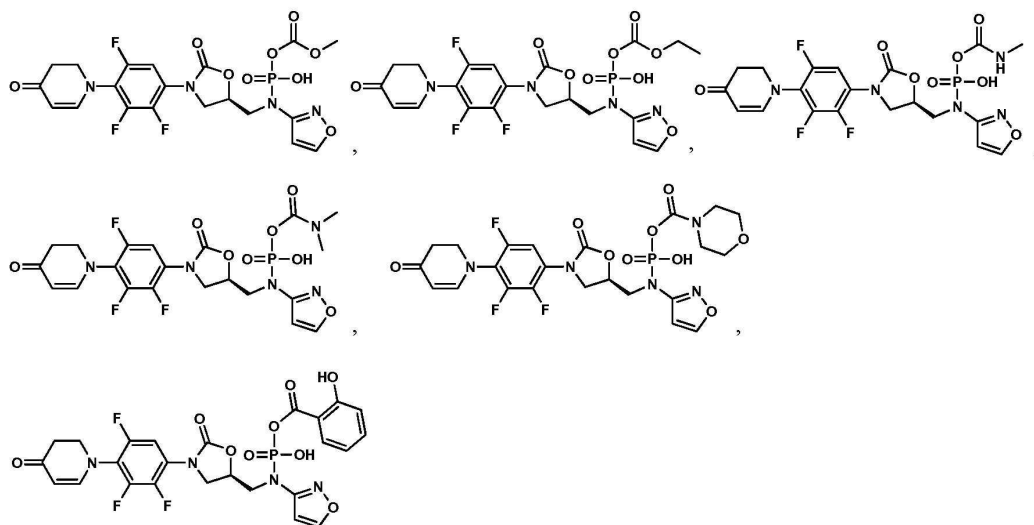
[0128] 본 발명의 화합물이 추가적인 키랄 중심을 가지며 광학적으로 활성인 형태 및 라세믹 형태로 분리될 수 있다는 것 또한 당업자는 인정할 것이다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 임의의 라세믹 형태, 광학적으로 활성인 형태, 호변체성(tautomeric) 형태, 또는 입체 이성체성 형태, 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0129] 본 발명의 화합물의 일 그룹이 하기에 예시된다:



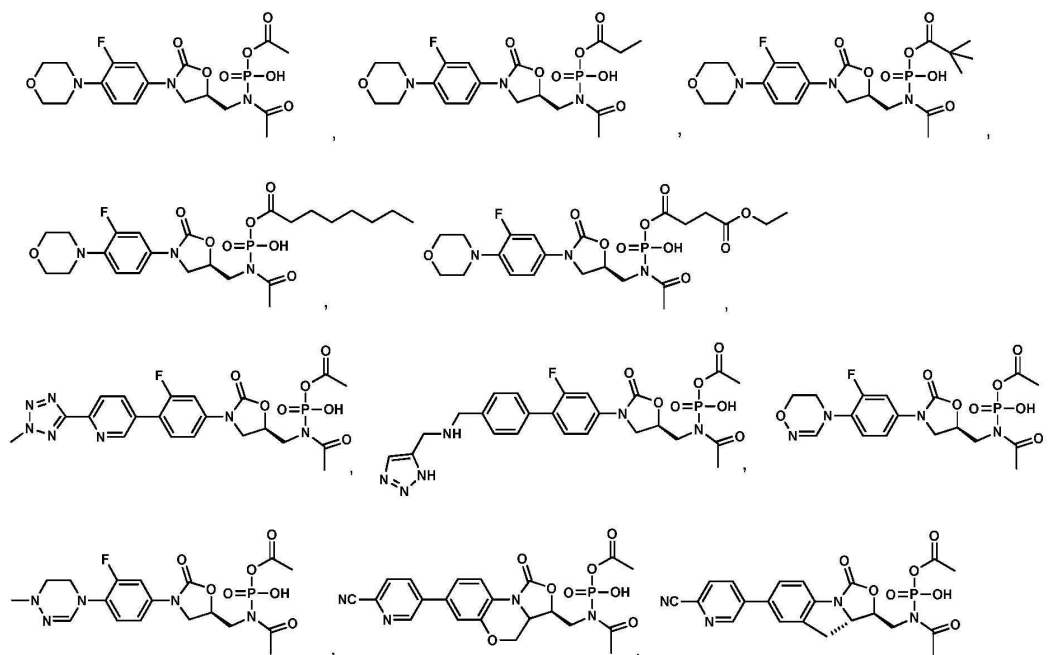
[0130]

[0131] 본 발명의 화합물의 다른 그룹이 하기에 예시된다:



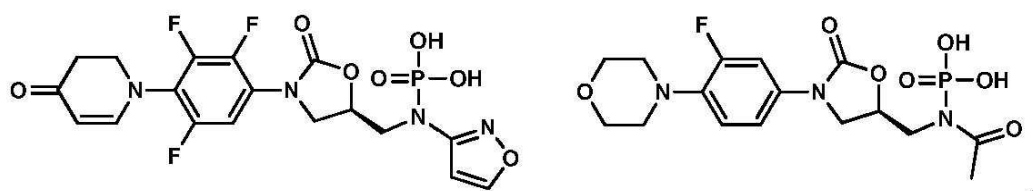
[0132]

[0133] 본 발명의 화합물의 다른 그룹이 하기에 예시된다:



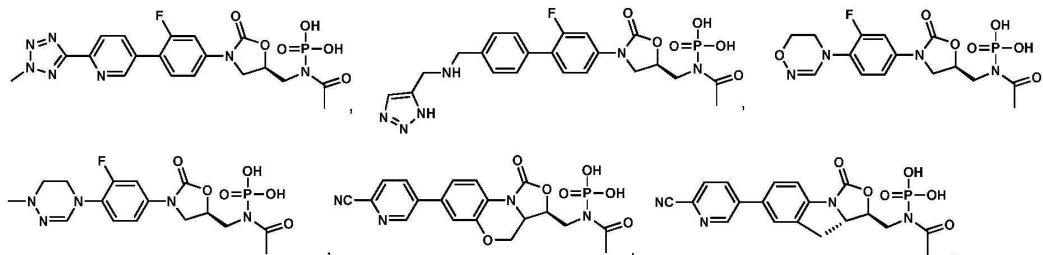
[0134]

[0135] 본 발명의 전구약물 및 중간체의 부가적인 그룹이 하기에 예시된다:



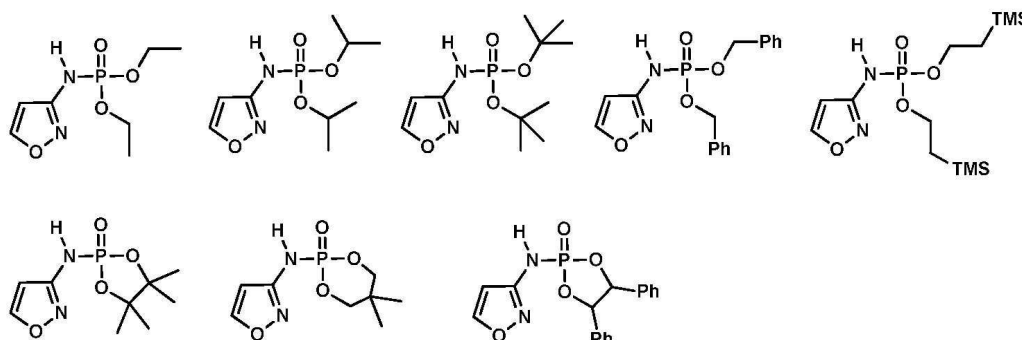
[0136]

[0137] 본 발명의 전구약물 및 중간체의 다른 그룹이 하기에 예시된다:



[0138]

[0139] 본 발명의 화합물의 추가적인 그룹이 하기에 예시된다:

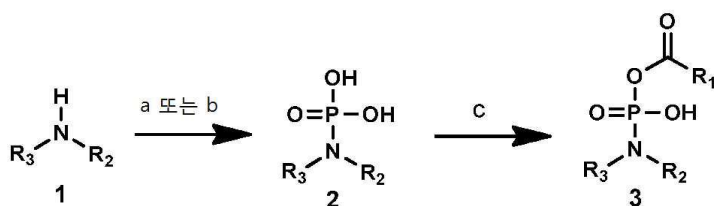


[0140]

[0141] 일반적 합성 방법

[0142] 본 발명의 화합물은 하기 논의된 반응식 중 하나 이상에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 포스포르아미데이트 및 0-카보닐 포스포르아미데이트 화합물의 합성은 일반적으로, 예를 들어 PCT 공개 WO 2000/021960, WO 2004/056816, WO 2006/043121, 및 WO 2009/020616에 기재된, (이소옥사졸-3-일)아미노 또는 NH-아미드 기와 같은 NH-함유 기를 포함하는 소정의 비-포스포르아미데이트 유도체에 대해 기재된 합성 기술분야에 공지된 일부 방법에 따를 수 있다.

[0143] 본 발명의 화합물에 대한 일부 일반적 접근법은 반응식 1에 일반적으로 예시되어 있다.



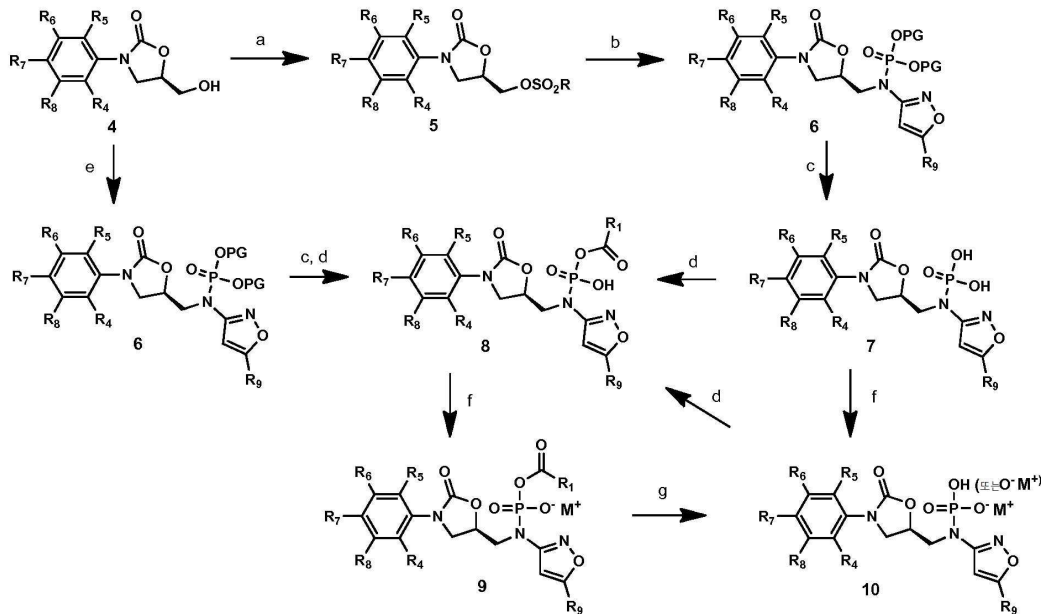
[0144]

[0145] 반응식 1. 0-카보닐 포스포르아미데이트의 일반적 합성.

[0146] a) POCl_3 ; 염기: 예를 들어, N-메틸모폴린(NMM), TEA, Py, 또는 DIEA; 이어서, 물; b) $(t\text{-BuO})_2\text{PN}(\text{i-Pr})_2$, 1H-테트라졸, t-BuOOH; 이어서, TFA 또는 HCl; c) 염기: 예를 들어, Na_2CO_3 , NaOAc, Na_2HPO_4 , TEA, NMM, (디메틸아미노)메틸-폴리스티렌 등; $[\text{R}^1\text{C}(=\text{O})]_2\text{O}$, 알킬-N=C=O, 또는 $\text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{X}$ (여기에서 X = Cl, 4-니트로페녹시, 펜타플루오로페녹시 등임).

[0147] 필요한 포스포르아미데이트 유도체화를 달성하기 위해, N-보호된 (이소옥사졸-3-일)아민(예를 들어 PCT WO 2000/021960에 기재된 N-Boc-보호된 3-(tert-부톡시카보닐)아미노이소옥사졸)을 보호된 포스포르아미데이트 시약(예를 들어 0,0-디알킬 이소옥사졸-3-일포스포르아미데이트, 또는 0,0-디알킬아세틸포스포르아미데이트)로 의도적으로 교체할 수 있다. 생성된 보호된 포스포르아미데이트 옥사졸리디논을 그 후에 탈보호한 후에 아실화하여 필요한 0-카보닐 기를 도입함으로써 본 발명의 표적 화합물을 제공한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 알칼리 금속 염 또는 아민 염과 같은 염 형태로 단리된다.

[0148] 반응식 2의 추가적인 일반적 방법은 항균제 옥사졸리디논의 O-카보닐 포스포르아미데이트 전구약물의 합성을 예시한다.



[0149]

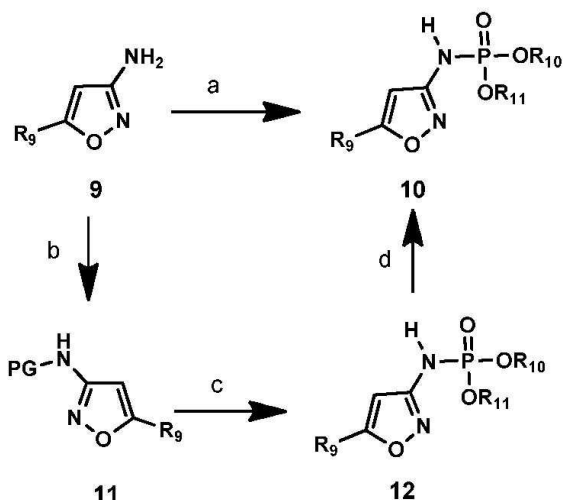
[0150] **반응식 2.** O-카보닐 포스포르아미데이트 옥사졸리디논 유도체의 일반적 합성.

[0151] a) RSO_2Cl 또는 $(\text{RSO}_2)_2\text{O}$; 염기: 예를 들어, N-메틸모폴린(NMM), TEA, Py, 또는 DIEA; b) O,O-디알킬- 또는 O,O-디사이클로알킬-이소옥사졸-3-일포스포르아미데이트 시약; 염기: 예를 들어, NaH, LiOBu-t, KOBu-t, 테트라메틸구아니딘 등; c) 탈보호제: 예를 들어, PG = i-Pr 또는 i-Bu인 경우에 TMSBr 또는 TMSI; PG = Bn인 경우에 $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$; PG = t-Bu이거나, PG = p-메톡시벤질이거나, PG = 벤즈하이드릴인 경우에 TFA, MsOH, 또는 HCl; PG=TMSCH₂CH₂인 경우에 KF, TBAF, 또는 HF; PG = NCCH₂CH₂인 경우에 암모니아 또는 LiOH; d) 염기: 예를 들어, Na_2CO_3 , NaOAc, Na_2HPO_4 , TEA, NMM, (디메틸아미노)메틸-폴리스티렌 등; $[\text{R}^1\text{C}(=\text{O})]_2\text{O}$, 알킬-N=C=O, 또는 $\text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{X}$ (여기에서 X = Cl, 4-니트로페녹시, 펜타플루오로페닐 등임); e) 미츠노부 시약(Mitsunobu reagent): 예를 들어, $\text{Ph}_3\text{P}/i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Pr}-\text{I}$ (DIAD); $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{N}=\text{NC}(=\text{O})\text{NH}_2$; $\text{Bu}_3\text{P}/\text{DIAD}$; Ph_2P -폴리스티렌/DIAD 등; f) 알칼리 금속 염기 또는 아민, 예를 들어, NaOH, Na_2CO_3 , NaHCO₃, NaOAc, Na_2HPO_4 , 메글루민, 글리신, 라이신 등; g) 알칼리 금속 염기 또는 아민, NaOH, Na_2CO_3 , NaHCO₃, NaOAc, Na_2HPO_4 , 메글루민, 글리신, 라이신 등; 양성자성 용매, 예를 들어 물-함유 EtOH, MeCN, THF, 또는 알코올, 예를 들어 EtOH.

[0152] 반응식 2에 예시된 바와 같이, 본 발명의 O-카보닐 포스포르아미데이트 화합물(예를 들어, 화합물 8 또는 9)은 임의로 탈카보닐화(예를 들어, O-탈아세틸화)될 수 있으며, 후자의 알칼리 금속 또는 아민 염은 반응식 2에서 각각의 포스포르아미데이트 화합물 10이 되고, 이 또한 전구약물로서 유용하다. 특정 용도에 바람직할 수 있는 바와 같이, 화합물 10은 1-염기성 염(1 당량의 알칼리 금속 또는 아민 염기를 사용하는 경우), 또는 2-염기성 염(적어도 2 당량의 알칼리 금속 또는 아민 염기, 또는 이들 시약의 임의의 조합을 사용하는 경우)으로서 제조될 수 있다. 결과적으로, 화합물 10의 O-카보닐화(예를 들어, O-아실화)에 의해 화합물 10은 O-카보닐 포스포르아미데이트 화합물로 전환될 수 있다. 본 발명의 특정 화합물을 제조하기 위해 필요할 수 있는 바와 같이, 이는 상이한 R^1 기(상이한 아실화 시약을 사용하는 경우)에서 용이한 변이를 가능하게 한다.

[0153] 반응식 2에 채용된 유형 1 및 2의 다수의 알코올 및 알킬- 및 아릴설포네이트 옥사졸리디논 유도체는 PCT 공개 WO 2000/021960, WO 2004/056816, WO 2006/043121, 및 WO 2009/020616과 같은 선행 기술에 기재되어 있다.

[0154] 본 명세서에 제공되는 화합물의 제조에 사용되는(예를 들어, 반응식 2의 단계 (b)에서) O,O-디알킬 또는 O,O-디사이클로알킬 (이소옥사졸-3-일)포스포르아미데이트 화합물은 하기 반응식 3에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.



[0155]

[0156] **반응식 3.** (이소옥사졸-3-일)포스포르아미데이트 화합물의 일반적 합성.

[0157]

a) $(R^{10}O)(R^{11}O)P(=O)Cl_2$; 염기: Py, NMM, DIEA 등; b) 임의의 염기: Py, NMM, DIEA, DMAP 등으로 보조하여 보호기(PG)로 보호함; 아실화 또는 설폰화 시약: PG = $ArSO_2$ 인 경우에 $ArSO_2Cl$; PG=Boc인 경우에 Boc_2O ; PG=Cbz인 경우에 $CbzCl$ 또는 $CbzOSu$ 등; c) $(R^{10}O)(R^{11}O)P(=O)Cl_2$; 염기: DBU, DMAP, Py, NMM, $KOBu-t$, $LiOBu-t$ 등; d) 탈보호 시약: PG = $ArSO_2$ 인 경우에 $MsOH$ 또는 $MsOH-TFA$; PG = 노실레이트인 경우에 RSH , 염기(Na_2CO_3 , DBU, NMM 등); PG = Boc인 경우에 TFA ; PG=Cbz인 경우에 $H_2/Pd/C$ 또는 $HCOONH_4/Pd$; 등.

[0158]

반응식 3의 것들에 일반적으로 관련된 인산화 방법은, 예를 들어, 간행물 문헌[Zhurnal Obshchei Khimii. 1990, vol. 60, p. 1991] 및 PCT WO 9735864에 기재되어 있으며, 이는 소정의 이소옥사졸-3-일포스포르아미데이트의 제조를 나타내지만, 디페닐 이소옥사졸-3-일포스포르아미데이트로 제한된다. 중요하게, 이들 디페닐 유도체는 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 필요한 용이한 포스포르아미데이트 O-탈보호에 적합하지 않다.

[0159]

반면에, 본 명세서에 제공되는 새로운 0,0-디알킬 및 0,0-디사이클로알킬(이소옥사졸-3-일)포스포르아미데이트는 0-카보닐 (이소옥사졸-3-일)포스포르아미데이트옥사졸리디논의 제조에서 이 결정적인 탈보호 단계를 가능하게 한다. 3-아미노이소옥사졸로부터 유도된 0,0-디페닐포스포르아미데이트 외에는 이전에 기재된 바 없으며, 본 발명의 특정 화합물 또는 인산화된 중간체는 제공된 바 없다.

[0160]

임의로, 반응식 1 및 2의 방법은 잔류 탈보호제 및/또는 부산물을 제거하기 위해 중간체 2, 6, 및 7, 및 최종 산물 3 및 8의 추가적인 처리를 포함할 수 있다. 예를 들어, 적합한 지지체(예를 들어, Ag_2CO_3 -활성탄, 또는 은 설포네이트 수지) 상에 고정된 은 염과 같은 은 시약을 사용하여 미량의 요오다이드를 제거할 수 있으며, 한편 필요한 경우에 이온-교환 수지(예를 들어, 4차 암모늄 폴리스티렌 수지) 또는 아민 수지(예를 들어, 아미노메틸 폴리스티렌, 메틸아미노메틸 폴리스티렌, 또는 디메틸아미노메틸 폴리스티렌)를 사용하여 과량의 산 불순물을 제거할 수 있다. 마찬가지로, 산성 이온-교환 수지(예를 들어, 설포산 또는 카복실산 폴리스티렌 수지)를 임의로 채용하여 무기 염을 제거하고/하거나 산물을 염 형태로부터 산성 형태로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, PCT 공개 WO 2010/121021 및 특허 US 7,588,690에 유사한 정제 시약이 기재되어 있다.

[0161]

본 발명의 특정 화합물의 합성을 위한 추가적인 상세한 합성 반응식은 하기 실시예에 대해 기재된 방법에 의해 예시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0162]

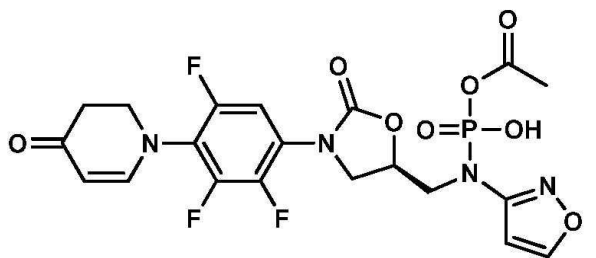
실시예

[0163]

본 발명의 실시양태는 하기의 실시예에 기재되며, 이는 예시하고자 하는 것으로서 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 합성 기술분야에서 당업자에게 주어진 통상의 약어가 전체에 걸쳐 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 400 MHz 1H NMR 스펙트럼(δ , ppm)은 $DMSO-d_6$ 중에 기록한다. 양성 이온화 방법에 대한 질량 분석법(MS: mass-

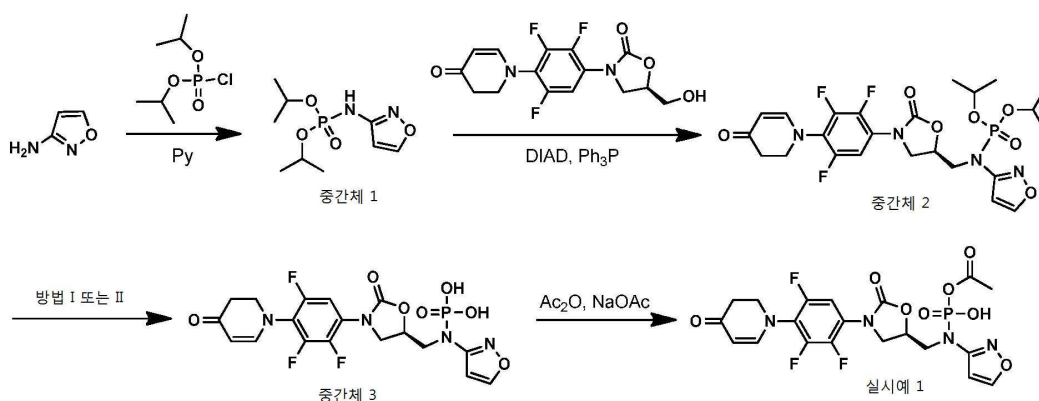
spectroscopy) 데이터(m/z)가 제공된다. 달리 명시되지 않는 한, 크로마토그래피는 실리카 겔 크로마토그래피를 의미한다. TLC는 박층 크로마토그래피를 의미한다. HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미한다. DMSO(디메틸설폭사이드), DCM(디클로로메탄), THF(테트라하이드로퓨란), MTBE(메틸 tert-부틸 에테르), DMF(N,N-디메틸포름아미드)와 같은 통상의 약어가 전체에 걸쳐 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 시약은 상업적 공급원으로부터 입수되었거나, 이용가능한 문헌에 기재된 관용적인 방법에 의해 제조되었다.

[0164] 실시예 1. 하기 구조의 화합물:



[0165]

[0166] 방법 A. 실시예 1의 화합물에 대한 반응식, 방법 A:



[0167]

[0168] **중간체 1.** 질소 하에 약 -5 내지 0 °C에서 디이소프로필클로로포스페이트(706 μ L)를 피리딘(Py, 5 mL) 중의 3-아미노이소옥사졸(0.37 mL)에 교반하면서 적가하고, 혼합물을 교반하고 실온까지 가온되도록 한 후, 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc-MTBE 1:1(약 50 mL) 및 5% 시트르산 수용액(약 25 mL)에 녹였다. 유기 층을 5% 시트르산 수용액(25 mL), 포화 NaHCO_3 수용액(2x25 mL), 염수(25 mL)로 세척하고, 활성탄(약 2 cc)을 첨가하여 건조시켰다(MgSO_4). 진공 하에 용매를 제거하고 반-결정질 잔류물을 MTBE-헥산(약 1:3)으로 분쇄하였다. 결정질 산물을 여과해 내고 진공 하에 건조시켰다. ^1H NMR: 8.18 (s, 1H), 6.35 (d, J 1.2 Hz, 1H), 6.18 (br. d, J 7.8 Hz, 1H), 4.74 (m, 2H), 1.40 (d, J 6.0 Hz, 6H), 1.31 (d, J 6.3 Hz, 6H). MS: 249 [M+H].

[0169]

중간체 2. 질소 하에 실온에서 DIAD(76 μ L)를 THF(3 mL) 중의 중간체 1(112 mg), (R)-5-(하이드록시메틸)-3-(2,3,5-트리플루오로-4-(4-옥소-3,4-디하이드로피리딘-1(2H)-일)페닐)옥사졸리딘-2-온(103 mg; PCT WO 2009/020616에 기재된 바와 같이 제조됨), 및 Ph_3P (118 mg)의 혼합물에 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 진공 하에 용매를 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 - EtOAc 4:1, 이어서 헥산-EtOAc 1:1)에 의해 산물을 정제하였다. 산물 분획을 합하여 증발시키고, 산물을 진공 하에 건조시켰다. 유리질 무색 재료. ^1H NMR (CDCl_3): 8.21 (d, J 1.6 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.07 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J 1.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J 7.6 Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 1.40 (t, J 6.0 Hz, 6H), 1.27 (m, 6H). MS: 573 [M+H].

[0170]

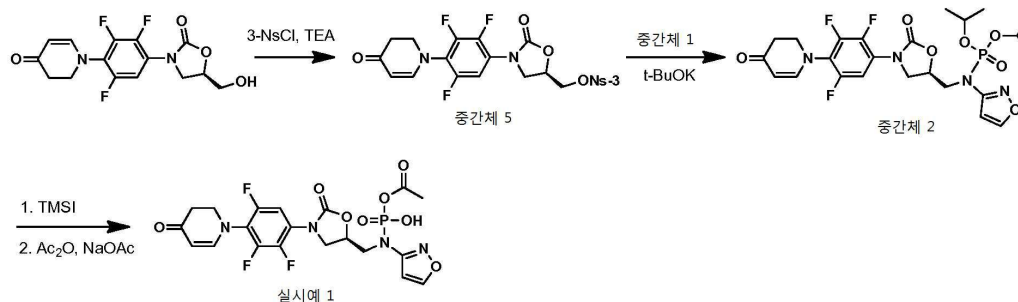
중간체 3, 방법 I. 질소 하에 요오도트리메틸실란(TMSI, 26 μ L)을 DCM(300 μ L) 중의 중간체 2(15 mg)에 교반하면서 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 생성된 산물을

MTBE로 세척한 후에 진공 하에 건조시켰다. ^1H NMR (DMSO- d_6): 8.67 (d, J 1.6 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.53 (d, J 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J 1.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J 8.0 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 2.53 (m, 2H; DMSO- d_6 와 중첩됨). MS: 489 [M+H]. 임의로, 약 0.2 M Na_2CO_3 수용액에 용해시키고(약 8.5의 매질 pH로), EtOAc로 세척하고, 수성 층을 동결건조함으로써 이 화합물을 소듐 염으로서 분리하였다. 중간체 3의 소듐 염(D_2O 중의)에 대한 ^1H NMR: 8.11 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J 7.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.52 (d, J 2.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J 7.6 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 4H), 2.62 (m, 2H).

[0171] **중간체 3, 방법 II.** 질소 하에 브로모트리메틸실란(TMSBr , 66 μL)을 CHCl_3 (0.4 mL) 중의 중간체 2(64 mg)에 교반하면서 적가하고, 혼합물을 40-50 $^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 과량의 메틸 *t*-부틸 에테르(MTBE)로 잔류물을 분쇄하고 세척한 후, 진공 하에 건조시켰다. MS: 489 [M+H].

[0172] **실시예 1의 화합물.** NaOAc (2.14 g)를 DMSO-MeCN 1:10(11.0 mL) 중의 비정제 중간체 3(약 0.9 mmol; 방법 A에 상기 기재된 바와 같이 제조됨)에 교반하면서 분할하여 첨가한 후, Ac_2O (355 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, MTBE(약 60)를 첨가하였다. 침전된 고체를 여과해 내고, DCM(100 mL) 중의 5% EtOH와 함께 20 min 동안 교반하였다. 과량의 EtOAc로 보조하면서 현탁액을 여과하였다. 휘발성 물질을 증발시키고 잔류물을 EtOAc-MTBE 3:1(4 mL)로 분쇄하고 세척하였다. 산물을 여과해 내고 진공 하에 건조시켜 실시예 1의 화합물을 미색 고체인 그의 소듐 염으로서 제공하였다. ^1H NMR: 8.43 (d, J 1.6 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J 1.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J 7.6 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.93-3.82 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 1.95 (s, 3H). MS: 531 [M+H].

[0173] **방법 B.** 실시예 1의 화합물에 대한 반응식, 방법 B:



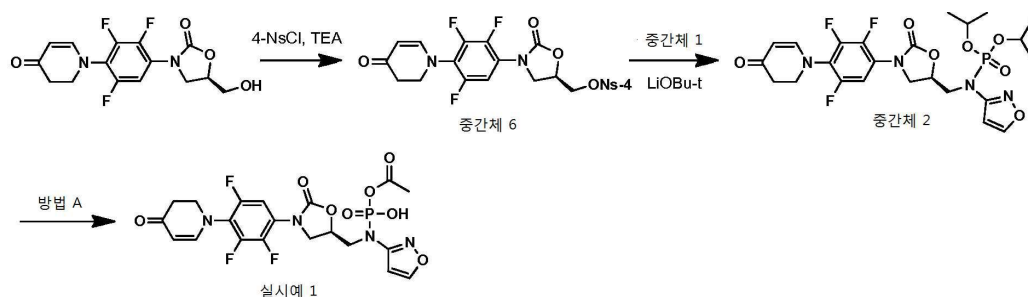
[0174]

[0175] **중간체 5.** 약 0-2 $^\circ\text{C}$ 에서 3-니트로벤젠설포닐 클로라이드(NsCl , 16.0 g)를 DCM(200 mL) 중의 R)-5-(하이드록시메틸)-3-(2,3,5-트리플루오로-4-(4-옥소-3,4-디하이드로피리딘-1(2H)-일)페닐)옥사졸리딘-2-온(18.0 g; PCT WO 2009/020616에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 트리에틸아민(TEA, 8.4 g) 용액에 교반하면서 분할하여 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 2 h 동안 교반한 후, 여과하였다. 여액을 물, 염수로 세척하고 건조시켰다(MgSO_4). 용매를 증발시키고 산물을 진공 하에 건조시켰다. 황색 고체. ^1H NMR: 8.62 (d, J 9.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, J 8.0 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 5.06 (d, J 8.0 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.75-3.73 (m, 1H), 2.49 (m, 2H). MS: 528 [M+H].

[0176] **실시예 1의 화합물.** 질소 분위기 하에 0-10 $^\circ\text{C}$ 에서 *t*-BuOK(27.7 g)를 2-메틸테트라하이드로푸란(0.764 L) 중의 중간체 1(43.2 g)의 용액에 교반하면서 분할하여 첨가하였다. 약 1 h 후에, 혼합물을 30-35 $^\circ\text{C}$ 로 가열한 후, 중간체 5(76.4 g)를 교반하면서 분할하여 첨가하고, 혼합물을 부가적인 15-24 h 동안 교반하였다(중간체 5가 소모될 때까지; 임의로, 2-메틸테트라하이드로푸란 대신에 약 0.2-0.3 L의 DMF를 사용하여 이 단계를 수행함). 혼합물을 10-20 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후, EtOAc(0.35 L) 및 물(1.15 L)을 첨가하였다. 추출시에, EtOAc 층을 분리하고, 수성 층을 2-메틸테트라하이드로푸란(0.9 L)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 5% Na_2SO_4 (2x0.99 L)로 세척하고 탈색을 위해 활성탄으로 처리하였다. 진공 하에 용매를 증발시키고 건조시켰다. 비정제 중간체 2를 DCM에 재용해시키고, 진공 하에 증발시키고, 후자의 절차를 반복하였다. 생성된 잔류물을 건조 DCM(0.765 L)에

용해시켰다. 이 용액을 질소 하에 약 $-5-5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 트리메틸실릴 요오다이드(TMSI, 116 g)를 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 부가적인 2-3 h 동안 교반하였다. 이어서, 대부분의 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM에 재용해시키고, 진공 하에 증발시키고, 후자의 절차를 반복하였다. 생성된 잔류물을 MeCN(0.765 L)에 용해시키고 약 $-5-5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. NaOAc(95.1 g)를 교반하면서 분할하여 첨가하고, 혼합물을 부가적인 0.5-1 h 동안 교반하였다. 이어서, Ac_2O (59.2 g)를 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 약 12-16 h 동안 교반하였다. 이어서, MTBE(3.1 L)를 첨가하고, 현탁액을 약 1 h 동안 교반하였다. 고체를 여과해 내고 MTBE로 린스하였다. 생성된 비정제 산물을 물로부터 MeCN으로의 구배 용출을 사용하는 분취용 HPLC(C18 컬럼)에 의해 정제하였다. 산물을 함유하는 분획을 합하고 진공하에 동결건조시켜 실시예 1의 화합물을 미색 고체인 그의 소듐 염으로서 제공하였다. ^1H NMR: 8.43 (d, J 1.6 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J 1.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J 7.6 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 1.95 (s, 3H). MS: 531 [M+H]. 연소 분석: C, 42.40%; H, 3.38%; N, 10.00%; 용매화물(수화물) $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_8\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산: C, 42.12%; H, 3.36%; N, 9.82.

[0177] **방법 C.** 실시예 1의 화합물에 대한 반응식, 방법 C:



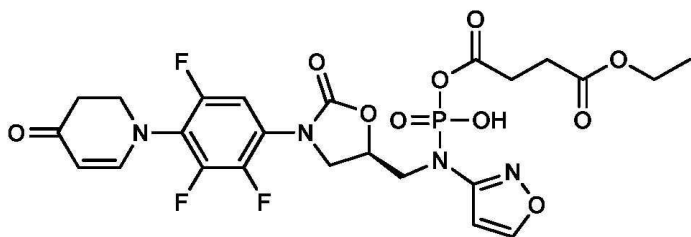
[0178]

[0179] **중간체 6.** 3-니트로벤젠설포닐 클로라이드 대신에 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드를 사용한 점을 제외하고는, 중간체 5의 제조에 대한 절차와 유사하게 중간체 6을 제조하였다. 황색 결정. ^1H NMR: 8.48 (dd, J 6.8 및 2.0 Hz, 2H), 8.22 (dd, J 6.8 및 2.0 Hz, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 5.07 (d, J 8.0 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.50 (m, 2H). MS: 528 [M+H].

[0180] **중간체 2.** 질소 하에 약 0°C 에서 THF(2.1 mL) 중의 1M LiOBu-t를 THF(4 mL) 중의 중간체 1(0.49 g)에 교반하면서 첨가하였다. 0°C 에서 약 15 min 동안, 그리고 이어서 실온에서 약 40 min 동안 용액을 교반하였다. 이어서, 그것을 약 -5°C 로 냉각시키고, DMF(4 mL) 중의 중간체 6(0.91 g)을 교반하면서 적가하고, 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 밤새 교반하였다. AcOH(100 μL)를 첨가하고, 대부분의 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(약 40 mL)에 녹이고, 5% NaHCO_3 수용액(약 3x25 mL), 염수로 세척하고, 건조시켰다(Na 설페이트). 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 MTBE-헥산 1:2(약 50 mL)로 분쇄하여, 분리되고 진공 하에 건조된 결정질 산물을 제공하였다. MS: 573 [M+H].

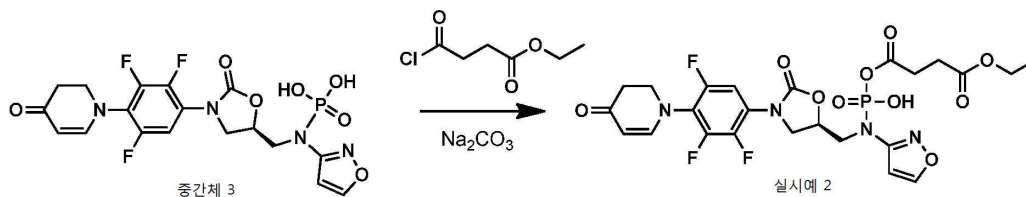
[0181] **실시예 1의 화합물.** 방법 A(I)에 상기 기재된 바와 같이 중간체 2를 실시예 1의 화합물로 전환시키고, 그의 소듐 염으로서 단리하였다. 미색 고체. ^1H NMR: 8.43 (d, J 1.6 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J 1.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J 7.6 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 1.95 (s, 3H). MS: 531 [M+H]. MS: 531 [M+H].

[0182] 실시예 2. 하기 구조의 화합물:



[0183]

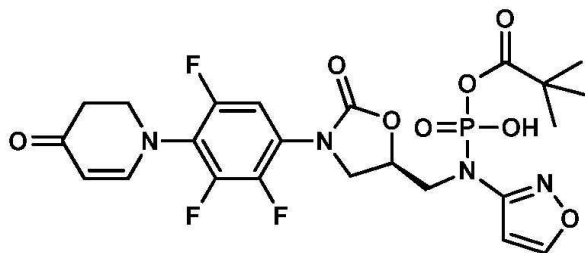
[0184] 실시예 2의 화합물에 대한 반응식:



[0185]

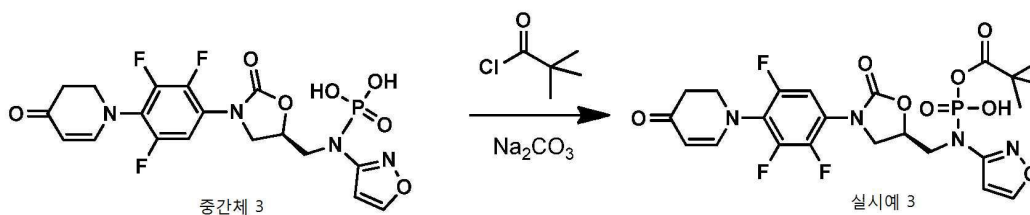
[0186] 실시예 2의 화합물. Ac_2O 대신에 에틸 4-클로로-4-옥소부타노에이트를 사용하고 NaOAc 를 Na_2CO_3 로 치환한 점을 제외하고는, 실시예 1의 화합물의 제조를 위한 방법 A에 대해 기재된 것과 유사하게 실시예 2의 화합물을 제조하였다. MS: 617 [M+H].

[0187] 실시예 3. 하기 구조의 화합물:



[0188]

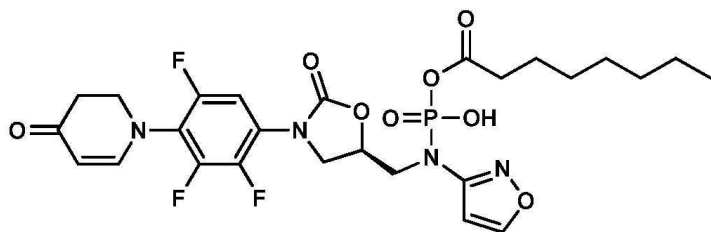
[0189] 실시예 3의 화합물에 대한 반응식:



[0190]

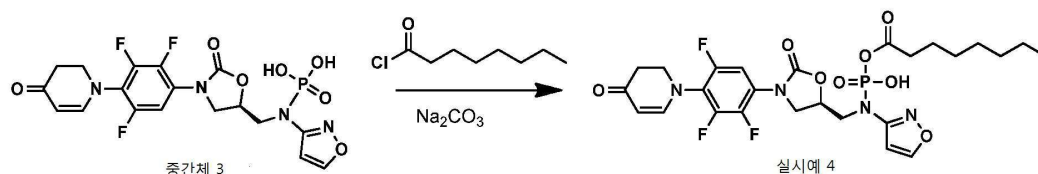
[0191] 실시예 3의 화합물. Ac_2O 대신에 피발로일 클로라이드를 사용하고 NaOAc 를 Na_2CO_3 로 치환한 점을 제외하고는, 실시예 1의 화합물의 제조를 위한 방법 A에 대해 기재된 것과 유사하게 실시예 3의 화합물을 제조하였다. MS: 573 [M+H].

[0192] 실시예 4. 하기 구조의 화합물:



[0193]

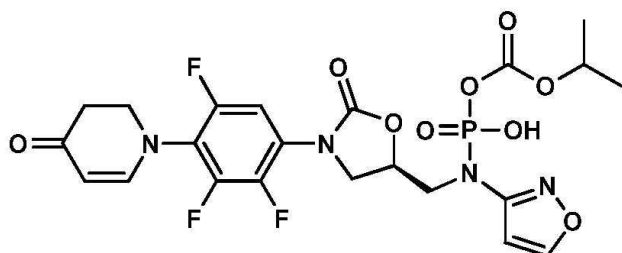
[0194] 실시예 4의 화합물에 대한 반응식:



[0195]

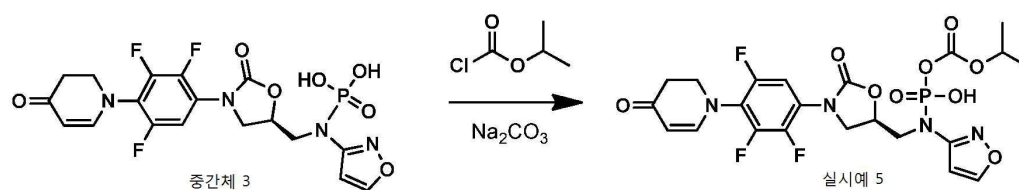
[0196] 실시예 4의 화합물. Ac₂O 대신에 옥타노일 클로라이드를 사용하고 NaOAc를 Na₂CO₃로 치환한 점을 제외하고는, 실시예 1의 화합물의 제조를 위한 방법 A에 대해 기재된 것과 유사하게 실시예 4의 화합물을 제조하였다. MS: 615 [M+H].

[0197] 실시예 5. 하기 구조의 화합물:



[0198]

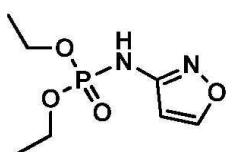
[0199] 실시예 5의 화합물에 대한 반응식:



[0200]

[0201] 실시예 5의 화합물. Ac₂O 대신에 이소프로필 클로로포르메이트를 사용하고 NaOAc를 Na₂CO₃로 치환한 점을 제외하고는, 실시예 1의 화합물의 제조를 위한 방법 A에 대해 기재된 것과 유사하게 실시예 5의 화합물을 제조하였다. MS: 575 [M+H].

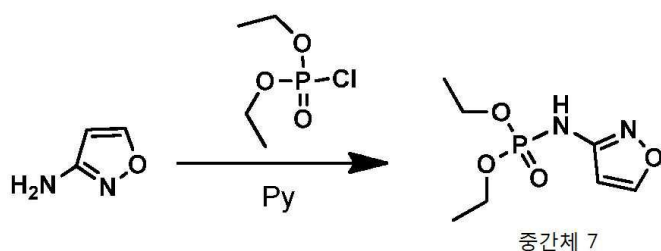
[0202] 중간체 7. 하기 구조의 화합물:



중간체 7.

[0203]

[0204] 중간체 7의 화합물에 대한 반응식:



[0205]

[0206] **중간체 7의 화합물.** 중간체 1의 화합물의 합성을 위해 채용된 디이소프로필 클로로포스페이트 대신에 디에틸 클로로포스페이트를 사용한 점을 제외하고는, 실시예 1, 방법 A의 화합물에 대한 합성에 기재된 중간체 1의 화합물을 위한 절차와 유사하게 중간체 7의 화합물을 제조하였다. 무색 오일. MS: 221 [M+H].

[0207]

유용성 및 시험

[0208]

대상 발명의 옥사졸리딘 화합물은 그람 양성 미생물을 포함하는 다양한 미생물에 대해 강력한 생체내 효능을 나타낸다. 따라서, 대상 발명의 화합물은 유용한 항균 활성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 유용한 항미생물제이며, 다중 내성(multiply-resistant) 포도상구균, 장구균, 및 연쇄상구균과 같은 그람 양성 호기성 박테리아와 더불어, 가세균 및 클로스트리디아 종과 같은 혐기성 미생물, 및 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 및 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*)과 같은 항산성 미생물을 포함하는 다수의 인간 병원균 및 수의학적 병원균에 대해 효과적일 수 있다.

[0209]

본 발명의 화합물의 유용한 치료 활성을 확립하기 위해, 문헌[Marra et al., Current Protocols in Pharmacology (2005), 13A.4.1-13A.4.13]에 의해 기재된 일반적 절차를 따라 마우스 복막염 감염 모델에서의 시험을 수행하였다.

[0210]

스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 균주 SAU1018을 이용하는 이 마우스 감염 모델에서 실시예 1 및 2의 화합물은, 임상적 용도 또는 치료적 용도에 적합한, 식염 용액 중의 이들 약제(소듐 염)의 정맥내 주사를 통해 감염된 동물에게 투여할 경우, 각각의 화합물에 대해 10 mg/kg의 ED₅₀(연구에서 동물의 50%의 생존을 위한 유효 용량) 값을 동반하는 높은 생체내 활성을 나타냈다. 이 효능은 동일한 시험에서 모 약물 MRX-I 대조군(ED₅₀ 10 mg/kg)에 대한 것과 동일했으며, 후자의 화합물은 비-임상적 20% 수성 베타-하이드록시프로필사이클로덱스트린(HPCD) 제형(MRX-I를 그의 비-전구약물 형태로 용해시키기 위해 필요함)으로 동물에게 투여되었다.

[0211]

본 명세서에 제공되는 화합물은 편리한 경구 투여에 또한 적합하다. 따라서, 스태필로코커스 아우레우스 감염의 전기의 마우스 모델에서 실시예 1의 화합물(소듐 염 형태)의 용액을 동물에게 경구 투여할 경우, 약 8 mg/kg의 ED₅₀ 값을 동반하는 높은 항균 효능이 관찰되었다. 상기 동물 시험 데이터는 또한, 본 발명의 실시예 1의 전구 약물이 생체내에서 약물 MRX-I로 전환되는 것을 예시한다.

[0212]

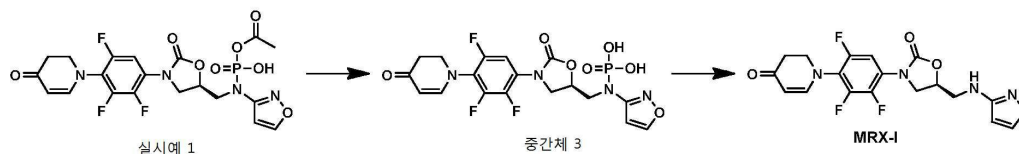
부가적으로, 논문 문헌[Current Protocols in Pharmacology, 2005, 7.1.1-7.1.26, John Wiley & Sons, Inc.]에 기재된 방법과 유사하게 수행된 설치류 약동력학(PK:pharmacokinetic) 모델에서, 본 발명의 전구약물이 모 약물 MRX-I로 전환되는 것을 시험하였다. 이들 시험에서, 약물은 전형적으로 혈액 내에서 검출되며, 그의 양(농도)은 액체 크로마토그래피 질량 분석법에 의해 정량화된다. 결정적인 일 PK 파라미터는 약물 농도-시간 플롯으로부터 유도되는 곡선하 면적(AUC: area-under-the-curve)이다. AUC는 시험 약물에 대한 노출의 주요 지표이다. 더 높은 AUC 값은 상승된 약물 수준, 또는 약물에 대한 더 높은 포유류 노출을 표시한다. 더 낮은 AUC 값은 감소된 약물 수준, 또는 약물에 대한 더 낮은 포유류 노출을 표시한다. 전구약물 투여의 경우, 그의 생체내 전환의 결과로서 약물이 검출되고 측정된다(예를 들어, 문헌[Bae et al., J. Pharmacy Pharmacol., 2007, vol. 59, p. 955]에 의해 예시된 바와 같음).

[0213]

따라서, 랫트 모델에서, 실시예 1의 화합물의 정맥내 투여(식염수 중의 소듐 염 형태 용액, MRX-I 기준으로 10 mg/kg으로 투여)는 약 33,420 ng/mL.h의 AUC 값에 상응하는 약물 양으로 동물 혈액 내에서의 약물 MRX-I의 검출을 유발했다. 병행 시험에서, 동일한 용량으로 투여된 약물 MRX-I(10 mg/kg, 20% 수성 HPCD 중의 용액)은 약

25,350 ng/mL·h의 AUC 값에 상응하는 약물 양으로 검출되었다. 따라서, 시험 포유류에 대한 실시예 1의 전구약물의 정맥내 투여는, 약물의 투여에 비교하여 적어도 유사하거나 심지어 더 양호한 노출을 동반하여 모 약물(MRX-I)로의 그의 전환을 유발한다.

[0214] 실시예 1의 화합물이 약물 MRX-I로 생체내에서 전환되는 것은 하기 반응식 4에 나타낸 바와 같이 중간체 3의 화합물의 간헐적인 형성을 통해 진행된다.



[0216] 반응식 4. 실시예 1의 전구약물의 약물 MRX-I로의 생체내 전환.

[0217] 이 과정에서 중간체 3의 화합물의 간헐적인 형성은 실시예 1의 화합물에 대해 상기 기재된 랫트 PK 시험 중에 혈액 내에서 이 화합물이 검출됨으로써 확인되었다(약물 MRX-I에 대한 높은 노출을 유발하는, 시험 동물에 대한 후자의 화합물의 정맥내 투여 후에). 구체적으로, 중간체 3의 화합물은 489.08의 m/z 값을 가진 그의 특징적 $[M+H]^+$ 이온 신호에 기초하여 액체 크로마토그래피 질량 분석법에 의해 검출되었다. 따라서, 중간체 3의 화합물 자체가 생체내에서 MRX-I의 전구약물로서 작용하며 그렇게 사용될 수 있을 것이다. 그러므로, 실시예 1의 화합물은 약물 MRX-I의 "이중 전구약물"이면서 $NP03H_2$ -화합물 중간체 3과 관련하여 전구약물로서 기재될 수 있다.

[0218] 상기 관찰 사항은 중간체 3의 화합물에 대한 효능(ED₅₀) 시험 데이터와 일치한다. 후자는 스타필로코커스 아우레우스 감염의 마우스 모델에서 약 10 mg/kg의 ED₅₀ 값을 나타냈다(균주 SAU1018; 실시예 1 및 2의 화합물의 시험에 대해 상기 기재된 바와 같이 수행됨; 소독 염 식염 용액으로서 투여됨).

[0219] 부가적으로, 하기 실시예 1의 화합물에 대해 예시된 바와 같이, 326 nm에서의 UV 검출을 이용하는 HPLC 정량 방법을 사용하여 수용해도 시험을 수행하였다. 희석제(예를 들어 물, 물 중의 5% 텍스트로오스(D5W), 또는 HCl 또는 락트산과 같은 소량의 산을 첨가함으로써 이를 주어진 pH로 조정한 것)의 분액(약 0.3 mL)을 시험 화합물(약 0.9 g)에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 2 및 24 h의 시점에서, 각각의 시험 바이알을 원심분리하고(10,000 rpm), 침전이 없는 상등액을 샘플링하고, 희석제(상기와 동일함)로 희석한 후(10,000배), 이 용액을 HPLC로 분석하였다. 희석된 샘플에 대한 UV 검출 AUC 값을 표준 보정 곡선에 대해 비교함으로써 시험 용액 내의 화합물의 농도를 결정한 후, 희석 인자를 산입하여 원래의 희석되지 않은 용액의 농도를 계산하였다.

[0220] 시험 데이터는 수용액 중의 실시예 1의 화합물(소듐 염)의 의외로 높은 용해도를 나타낸다. 이 화합물은 HPCD와 같은 착화제 또는 유기 용매과 같은 임의의 특수한 첨가제 또는 부형제의 부재 하에, pH 5의 D5W 내에서 약 400 mg/mL의 이례적인 용해도를 나타냈다. 마찬가지로, 실시예 2의 화합물은 적어도 20 mg/mL의 높은 수용해도를 나타냈다.

[0221] 중요하게, 이들 용해도 값은 이들 전구약물 화합물의 모 약물인 임상적 약제 MRX-I에 대한 용해도보다 극적으로 더 높다. 후자의 약물의 경우, 물 또는 관용적인 수용액 내에서 약 0.25 mg/mL에 불과한 용해도를 얻을 수 있었다(HPLC 정량화 및 326 nm에서의 UV 검출을 이용하는, 전구약물에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 시험할 경우). 그것은 또한 옥사졸리디논 약물 리네졸리드에 대해 보고된 약 3 mg/mL의 용해도 값(2010년 6월에 개정된, 파이저(Pfizer)의 자이복스에 대한 처방 정보, LAB-0139-20.0 참조)을 크게 초과한다. 후자의 리네졸리드의 용해도 한계는 600 mg의 그의 단일 용량의 투여를 위해 300 cc 정맥주사용 용기(intravenous bag)를 필요로 한다(이는 훨씬 덜 가용성이 약제 MRX-I의 경우에 전혀 가능하지 않음).

[0222] 따라서, 본 발명의 화합물은 작은 부피(예를 들어, 50 cc 또는 100 cc)의 훨씬 더 편리한 투여(요법을 필요로 하는 포유류에 대한)에 관한 현저한 이익, 예를 들어 특수한 의료 장비(주입에 필요한)를 필요로 하지 않는 더 짧은 지속기간의 정맥내 주입, 또는 빠른 볼루스 주사를 제공한다.

[0223] 빠른 볼루스 투여는 외래 진료, 또는 응급 요법, 또는 감염 예방을 위한 응급 치료(예를 들어, 병원균에 대한 돌발적 노출 후에) 특히 유용하다.

- [0224] 추가로, 본 명세서에 제공되는 화합물은 고체 형태로 편리하게 저장한 후에, 투여 직전에 적합한 희석제에 용해시킬 수 있을 것이다. 이는 사전-용해된 약물 용액의 제조, 저장, 및 수송의 불편 및 부가적인 비용을 제거한다(예를 들어, 리네졸리드의 300 cc 정맥주사용 용기에 필요한 것과 같은). 부가적으로, 사전-제형화된 용액으로부터의 약물 침전의 위험(예를 들어, 저장 또는 수송 중의 부적당한 온도 제어로 인한) 또한 배제된다.
- [0225] 수성 안정성 시험에서(화합물 신호의 유사한 HPLC UV 검출, 및 상이한 시점에서의 시험 화합물 농도 결정을 이용하여, 용해도 시험에 대해 상기 기재된 바와 같이 수행됨), 적어도 4-6 h에 걸쳐 약 4-5의 pH 범위에서 실시예 1 및 2의 화합물에 대해 현저한 분해 및 침전이 관찰되지 않았다. 따라서, 실온에서 24 h에 걸쳐 pH 5에서 D5W 용액 내에서 실시예 1의 화합물(소듐 염 형태)의 최소한의 분해가 관찰되었을 뿐이며, 분명한 침전은 없었다. 약물의 유사한(매질 pH 5의 D5W) 용액을 정맥내, 피하, 근육내, 또는 경구 약물 투여에 통상적으로 사용한다. 결과적으로, 임상적으로 허용되는 수용액 내에서의 이들 화합물의 안정성은, 본 명세서에 제공되는 새로운 전구약물의 정맥내 또는 경구 투여에 대한 적합성을 입증한다.
- [0226] 본 명세서에 제공되는 화합물의 수성 안정성은 완전히 예상 밖이며, 이는 그들의 0-카보닐-포스포르아미데이트 구조가 혼합 포스페이트-카복실레이트 무수물 내에 존재하는 하위구조 $R(C=O)-O-P(=O)$ 와 유사하기 때문이다. 이러한 혼합 무수물의 높은 반응성으로 인해, 이들은 단리되지 않고 원위치에서 생성되며, 아실 $R(C=O)$ 이동 반응(예를 들어, 문헌[McNulty, Tetrahedron, 2012, vol. 68, p. 5415]에 기재된 아미드 형성)에 사용된다. 반면에, 본 발명의 화합물은 수용액 내에서 의외로 안정하며, 시험 포유류에 투여될 경우에 양호하게 용인된다(마우스 모델에 대한 전기의 ED_{50} 효능 시험에 의해, 그리고 또한 랫트에서의 부가적인 14-일 반복 투여 시험에 의해 예시되는 바와 같음).
- [0227] 따라서 시험 데이터는, 본 발명의 소정의 화합물이 생체내에서 우수한 치료 활성을 나타내는 한편, 또한 모 약제(0-카보닐 포스포르아미데이트 전구약물 기가 결여됨)에 비교하여 용해도가 크게 개선되어, 임상적으로 허용되는 안정한 수용액의 형태로, 그리고 높은 약물 농도로 용이한 약물 투여를 가능하게 한다는 것을 보여준다.
- [0228] 투여 및 약제학적 제형
- [0229] 일반적으로, 대상 발명의 화합물은 유사한 유용성을 제공하는 약제에 대해 허용되는 투여 모드 중 임의의 것에 의해 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상 발명의 화합물은 경구, 비경구, 경피, 국소, 직장, 또는 비강내 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 실제 양, 즉, 활성 성분은 다수의 인자, 예를 들어, 치료하고자 하는 질환, 즉, 감염의 중증도, 대상의 연령 및 상대적 건강, 사용되는 화합물의 역가, 투여의 경로 및 형태, 및 다른 인자에 따라 달라질 것이며, 이들 모두는 주치의(attending clinician)의 권한 내에 있다.
- [0230] 인간에게 사용하기 위한 투여량의 범위의 제형화에 세포 배양 어세이 및 동물 연구로부터 얻어진 데이터를 사용할 수 있다. 바람직하게, 이러한 화합물의 투여량은 독성이 없거나 거의 없는 ED_{50} 을 포함하는 순환 농도(circulating concentration)의 범위 내에 있다. 투여량은 채용되는 투여형 및 이용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변동될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 임의의 화합물에 대해, 치료적 유효 용량은 초기에 동물 모델로부터 추산할 수 있다. 동물 모델에서 용량을 제형화하여 세포 배양에서 결정된 바와 같은 IC_{50} (즉, 증상의 반수-최대 저해를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위(circulating plasma concentration range)를 달성할 수 있다. 이러한 정보를 사용하여 인간에서의 유용한 용량을 더 정확하게 결정할 수 있다.
- [0231] 의약품으로서 채용될 경우, 대상 발명의 화합물은 통상적으로 약제학적 조성물로 투여된다. 이들 화합물은 경구, 비경구, 경피, 국소, 직장, 및 비강내를 포함하는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0232] 본 명세서에 제공되는 화합물은 주사용, 경구, 흡입용, 또는 국소 조성물로서 효과적이다. 이러한 조성물은 약제학 기술분야에 주지된 방식으로 제조되며, 적어도 하나의 활성 화합물을 포함한다.
- [0233] 본 발명은 또한, 약제학적으로 허용되는 담체와 연계된 상기 대상 발명의 화합물 중 하나 이상을 활성 성분으로서 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 본 발명의 조성물을 제조합에 있어서, 활성 성분은 통상적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나, 캡슐, 사췌(sachet), 종이, 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 봉입된다. 부형제가 희석제로서 작용할 경우, 그것은 고체, 반-고체, 또는 액체 재료일 수 있으며, 이는 활성 성분을 위한 비히클, 담체, 또는 매질로서 작용한다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 산제, 로젠지, 사췌, 카췌(cachet), 엘릭시르, 현탁액, 유탕액, 액제, 시럽, 에어로졸(고체로서, 또는 액체 매질 중의), 예를 들어, 최대 10 중량%의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사용 액제, 및 멸

균 포장된 산제의 형태일 수 있다.

- [0234] 조성물은 단위 투여형으로 바람직하게 제형화되며, 각각의 투여량은 약 0.1 내지 약 3000 mg, 더욱 통상적으로 약 1 내지 약 900 mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 투여형"은 인간 대상 및 다른 포유류를 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 약제학적 부형제와 연계된, 목적하는 치료 효과를 생성시키도록 계산된 사전결정된 양의 활성 재료를 함유한다. 바람직하게, 상기 대상 발명의 화합물은 약제학적 조성물의 약 20 중량% 이하, 더욱 바람직하게, 약 15 중량% 이하로 채용되며, 나머지는 약제학적으로 불활성인 담체(들)이다.
- [0235] 활성 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이며, 일반적으로 약제학적 유효량 또는 치료적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 치료하고자 하는 병태, 치료되는 박테리아 감염의 중증도, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별적인 환자의 연령, 체중, 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 수 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0236] 온혈 동물에서 박테리아 감염을 치료하거나 방지하기 위한 치료적 용도에서, 화합물 또는 그의 약제학적 조성물은, 치료를 받는 동물 내에서 활성 구성요소의 평균 효과적일 농도, 즉, 양 또는 혈중 농도를 얻고 유지하기 위한 투여량으로 경구, 국소, 경피, 및/또는 비경구 투여될 수 있다. 일반적으로, 활성 구성요소의 투여량의 이러한 평균적 또는 치료적 유효량(즉, 유효 투여량)은 약 0.1 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 더욱 바람직하게 약 1.0 mg/kg 내지 약 50 mg/체중 kg/일의 범위일 것이다.
- [0237] 정제와 같은 고체 조성물의 제조를 위해, 주요 활성 성분을 약제학적 부형제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 예비제형 조성물을 형성한다. 이들 예비제형 조성물을 균질한 것으로 지칭할 경우, 정제, 환제, 및 캡슐과 같은 동일하게 효과적인 단위 투여형으로 조성물을 용이하게 소분할 수 있도록 활성 성분이 조성물 전체에 걸쳐 고르게 분산됨을 의미한다. 이어서, 이 고체 예비제형을, 예를 들어 0.1 내지 약 500 mg의 본 발명의 활성 성분을 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 투여형으로 소분한다.
- [0238] 본 발명의 정제 또는 환제를 코팅하거나 달리 컴파운딩하여 지효성의 이점을 제공하는 투여형을 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내측 투여 구성요소 및 외측 투여 구성요소를 포함할 수 있으며, 후자는 전자 위의 봉지의 형태이다. 2개의 구성요소는 장용성 층(enteric layer)에 의해 분리될 수 있으며, 이는 위장에서의 봉피에 저항하는 작용을 하며 내측 구성요소가 십이지장 내로 온전하게 통과하거나 방출이 지연되는 것을 가능하게 한다. 다양한 재료가 이러한 장용성 층 또는 코팅에 사용될 수 있으며, 이러한 재료는 셀락, 세틸 알코올, 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 재료를 가진 다수의 중합체 산 및 중합체 산의 혼합물을 포함한다.
- [0239] 경구 투여 또는 주사에 의한 투여용으로 본 발명의 신규 조성물이 포함될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적절하게 가미된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 옥수수 기름, 면실유, 참기름, 코코넛유, 또는 낙화생유와 같은 식용유를 가진 가미된 유탁액과 더불어, 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.
- [0240] 흡입 또는 취입용 조성물은 약제학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 그의 혼합물 중의 액제 및 현탁액, 및 산제를 포함한다. 액제 또는 고체 조성물은 상기 기재된 바와 같은 약제학적으로 허용되는 적합한 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 구강 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 바람직하게 약제학적으로 허용되는 용매 중의 조성물을 불활성 기체의 사용에 의해 분무할 수 있다. 분무된 액제를 분무 장치로부터 직접 흡입하거나, 분무 장치를 안면 마스크 텐트(facemask tent), 또는 간헐적 양압 호흡기(intermittent positive pressure-breathing machine)에 부착할 수 있다. 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터 액제, 현탁액, 또는 산제 조성물을 바람직하게 경구 또는 비강 투여할 수 있다.
- [0241] 본 발명에 사용하기에 적합한 다른 제형은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985)]에서 확인할 수 있다.
- [0242] 상기 언급된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 화합물은 상기 기재된 다양한 약물 전달 시스템에 사용하기에 적합하다. 부가적으로, 투여된 화합물의 생체내 혈청 반감기를 향상하기 위해, 화합물을 캡슐화하거나, 리포솜의 내강 내로 도입하거나, 콜로이드로서 제조하거나, 화합물의 연장된 혈청 반감기를 제공하는 다른 관용적인 기술을 채용할 수 있다. 예를 들어, 원용에 의해 본 명세서에 각각 포함된 미국 특허 제4,235,871호, 제4,501,728호, 및 제4,837,028호(Szoka, et al.)에 기재된 바와 같이, 다양한 방법이 리포솜의 제조에 이용가능하다.
- [0243] 상기 언급된 바와 같이, 환자에게 투여되는 화합물은 상기 기재된 약제학적 조성물의 형태이다. 이들 조성물은 관용적인 멸균 기술에 의해 멸균되거나, 멸균 여과될 수 있다. 생성되는 수용액은 사용을 위해 그대로 포장되거나 동결건조되어 포장될 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 화합물 제제

의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더욱 바람직하게 5 내지 9, 가장 바람직하게 7 내지 8일 것이다. 소정의 전술한 부형제, 담체, 또는 안정화제의 사용은 약제학적 염의 형성을 유발할 것임이 이해될 것이다.

[0244]

본 명세서에 인용된 각각의, 그리고 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물(예를 들어, 학술지, 논문, 및/또는 교재)의 개시는 원용에 의해 본 명세서에 그 전체 내용이 포함된다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용되는 바와 같이, 단수형 관사(예를 들어, "a", "an", 및 "one")는 단수 또는 복수를 지칭하고자 의도된다. 본 발명이 바람직한 태양과 함께 본 명세서에 기재되어 있지만, 당업자는 전술한 명세서를 읽은 후에, 본 명세서에 기술된 바와 같은 발명에 변화, 균등물의 치환, 및 다른 유형의 변경을 가할 수 있다. 상기 기재된 각각의 태양은 또한, 다른 태양 중 임의의 것 또는 전부에 관해 개시된 바와 같이 그 안에 포함되거나 혼입된 이러한 변이 또는 태양을 가질 수 있다. 본 발명은 또한, 본 명세서에 기재된 특정 태양에 관해 제한되지 않아야 하며, 이는 본 발명의 개별적인 태양의 단일 예시로서 의도된다. 당업자에게 자명할 바와 같이, 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 본 발명의 다수의 변형 및 변이가 이루어질 수 있다. 본 명세서에 열거된 것들에 부가하여, 본 발명의 범위 내에서 작용적으로 균등한 방법이 전술한 상세한 설명으로부터 당업자에게 자명할 것이다. 본 발명은 특정 방법, 시약, 공정 조건, 재료 등으로 제한되지 않으며, 이는 물론 변동될 수 있음이 이해되어야 한다. 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정 태양을 기재하는 목적을 위한 것이며, 제한하고자 하는 의도가 아니라는 것 또한 이해되어야 한다. 따라서, 본 명세서는 예시적인 것으로서 간주되기를 의도한다.