



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년11월29일

(11) 등록번호 10-1334719

(24) 등록일자 2013년11월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 215/227 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)*A61P 31/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7004457

(22) 출원일자(국제) 2006년07월26일

심사청구일자 2011년07월25일

(85) 번역문제출일자 2008년02월25일

(65) 공개번호 10-2008-0031973

(43) 공개일자 2008년04월11일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/064656

(87) 국제공개번호 WO 2007/014885

국제공개일자 2007년02월08일

(30) 우선권주장

05106962.3 2005년07월28일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문현

WO2004011436 A1

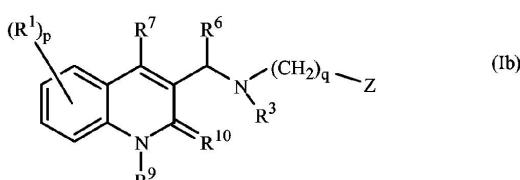
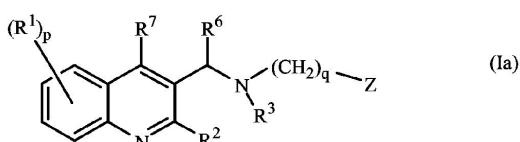
전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 김유림

(54) 발명의 명칭 항균성 퀴놀린 유도체

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 신규 치환된 퀴놀린 유도체, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사차 아민, 입체화학적 이성체, 토토며 및 N-옥사이드 형태에 관한 것이다:



청구된 화합물은 마이코박테리아 질환, 특히 마이코박테리움 튜버클로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), *M. 보비스*(*M. bovis*), *M. 아비움*(*M. avium*) 및 *M. 마리움*(*M. marinum*)과 같은 병원성 마이코박테리아에 의해 유발되는 질환을 비롯한 박테리아 질환을 치료하는데 유용하다. 약제학적으로 허용가능한 담체 및 활성 성분으로서 치료적 유효량의 청구된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 박테리아 질환 치료용 의약을 제조하기 위한 청구된 화합물 또는 조성물의 용도 및 청구된 화합물의 제조방법도 또한 청구된다.

(72) 발명자

파스퀴에르 엘리자베스 테레세 장

프랑스 애프-27106 발 드 루일 세텍스 비피 615
캠퍼스 드마이그레몬 디비전 오브 얀센-실락 리서
치 앤드 디벨롭먼트 존슨앤드 존슨 파마슈티칼

안드리스 코엔라드 요제프 로데비이크 마르셀

벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30
얀센 파마슈티카엔.브이.

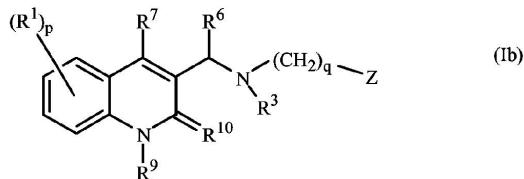
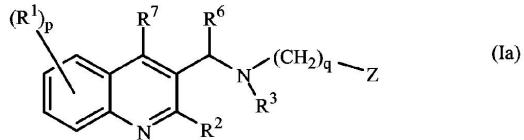
코울 아널

벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30
얀센 파마슈티카엔.브이.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성체, 토토며 또는 N-옥사이드 형태:



상기 식에서,

p는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고;

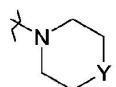
q는 1, 2 또는 3의 정수를 나타내며;

Z는 하기 식에서 선택되는 래디칼이고:



R¹은 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, 아릴알킬, 디(아릴)알킬, 아릴 또는 Het이며;

R²는 수소, 알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 하이드록시, 머캅토, 알킬옥시알킬옥시, 알킬티오, 모노 또는 디(알킬)아미노, 피롤리디노 또는 하기 식의 래디칼



이고,

여기에서,

Y는 CH₂, O, S, NH 또는 N-알킬이며;

R³은 알킬, 아릴알킬, 아릴, 모노- 또는 디-알킬아미노알킬, Het 또는 Het-알킬이고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소; 알킬; 알킬옥시알킬; 아릴알킬; Het-알킬; 모노- 또는 디알킬아미노알킬; Het; 또는 아릴이거나;

R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 각각 알킬, 할로알킬, 할로, 아릴알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, 아릴, 피리딜 및 피리미디닐로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 2,3-디하이드로이소인돌-1-일, 티아졸리딘-3-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딜, 1,4-디아자사이클로헵틸, 1-아자-4-옥사사이클로헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로

이소퀴놀린-2-일, 2H-피롤릴, 피롤리닐, 피롤릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 2-이미다졸리닐, 2-피라졸리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 구성된 그룹중에서 선택되는 래디칼을 형성하며;

R^6 은 아릴 또는 Het이고;

R^7 은 수소, 할로, 알킬, 아릴 또는 Het이며;

R^8 은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼이고;

R^9 는 수소 또는 알킬이며;

R^{10} 은 옥소이고;

X는 $-CH_2-$ 또는 $-CO-$ 이며;

알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 각 탄소원자는 시아노, 하이드록시, 알킬옥시 또는 옥소에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

아릴은 각각 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 카복실, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 모르폴리닐 및 모노- 또는 디알킬아미노카보닐로 구성된 그룹중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 아세나프틸 및 테트라하이드로나프틸로 구성된 그룹중에서 선택되는 호모사이클이고;

Het는 N-페녹시피페리디닐, 피페리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로 구성된 그룹중에서 선택되는 모노사이클릭 혼테로사이클; 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 및 벤조[1,3]디옥솔릴로 구성된 그룹중에서 선택되는 바이사이클릭 혼테로사이클이고; 여기에서 각 모노사이클릭 및 바이사이클릭 혼테로사이클은 할로, 하이드록시, 알킬 및 알킬옥시로 구성된 그룹중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되며;

할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로 구성된 그룹중에서 선택되는 치환체이고;

할로알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 하나 이상의 탄소원자는 하나 이상의 할로원자에 의해 치환된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

p가 0 또는 1이고;

R^1 은 할로 또는 알킬이며;

R^2 는 알킬옥시 또는 아릴이고;

R^3 은 아릴, 아릴알킬 또는 Het-알킬이며;

q는 1이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 알킬이거나,

R^4 및 R^5 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 알킬 또는 아릴알킬에 의해 치환된 4-티오모르폴리노, 피페리디노

또는 피페라지노 래디칼을 형성하며;

R⁶은 할로에 의해 임의로 치환된 아릴이거나, 벤조푸라닐이고;

R⁷은 수소이며;

R⁸은 탄소원자수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

p는 1이고;

Z는 식 (a)의 래디칼이며;

R¹은 브로모 또는 메틸이고;

R²는 메틸옥시 또는 폐닐이며;

R³은 메틸옥시에 의해 임의로 치환된 폐닐 또는 벤질이고;

q는 1이며;

R⁴ 및 R⁵는 각각 메틸, 에틸 또는 이소프로필이거나,

R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-티오모르폴리노 래디칼, 4-위치에서 메틸에 의해 치환된 피페리디노 래디칼 또는 4-위치에서 벤질에 의해 치환된 피페라지노 래디칼을 형성하고;

R⁶은 폐닐 또는 벤조푸라닐이고;

R⁷은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 2항에 있어서,

p는 0 또는 1이고;

R¹은 브로모 또는 메틸이며;

R²는 메틸옥시 또는 폐닐이고;

R³은 폐닐, 벤질 또는 퀴놀린-5-일메틸이며;

q는 1이고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 메틸이거나,

R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-위치에서 메틸에 의해 치환된 피페라지노 래디칼을 형성하며;

R⁶은 2위치에서 플루오로에 의해 임의로 치환된 폐닐이고;

R⁷은 수소이며;

R⁸은 에틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

2-{ 벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-N-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드;
 N-[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-N',N'-디메틸-N-페닐-에탄-1,2-디아민;
 N-벤질-N-[(6-브로모-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민;
 2-{ 벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논;
 2-{[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-퀴놀린-5-일메틸-아미노}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논;
 2-{ 벤질-[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논;
 N-벤질-N-[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-(2-플루오로-페닐)-메틸]-N,N'-디메틸-에탄-1,2-디아민;
 {벤질-[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-아세트산 에틸 에스테르; 및
 2-{ 벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-피페리딘-1-일-에타논; 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성체, 토토며 또는 N-옥사이드 형태.

청구항 6

제 1항에 있어서,

2-{ 벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-(4-벤질-피페라진-1-일)-에타논;
 N-[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-N-(2-메톡시-페닐)-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민;
 2-{ 벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-N,N-디메틸-아세트아미드;
 N-벤질-N-[(6-브로모-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민;
 2-{ 벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-(4-메틸-피페리딘-1-일)-에타논;
 2-{ 벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-N,N-디에틸-아세트아미드;
 2-{ 벤질-[(6-브로모-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-N,N-디메틸-아세트아미드;
 2-{[벤조푸란-2-일-(2-페닐-퀴놀린-3-일)-메틸]-벤질-아미노}-N-이소프로필-N-메틸-아세트아미드;
 2-{ 벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-티오모르폴린-4-일-에타논; 및
 2-{ 벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-N-이소프로필-N-메틸-아세트아미드; 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성체, 토토며 또는 N-옥사이드 형태.

청구항 7

제 1 항 내지 6 항중 어느 한항에 있어서, 박테리아 감염 치료용 의약으로 사용하기 위한 화합물.

청구항 8

약제학적으로 허용가능한 담체 및 활성 성분으로서 치료적 유효량의 제 1 항 내지 6 항중 어느 한항에 정의된 화합물을 포함하는 박테리아 감염 치료용 약제학적 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 6 항중 어느 한항에 따른 화합물 또는 제 1 항 내지 6 항중 어느 한항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 박테리아 감염 치료용 의약.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 박테리아 감염이 스타필로콕시(*Staphylococci*), 엔테로콕시(*Enterococci*) 및 스트렙토콕시(*Streptococci*)에 의한 감염인 의약.

청구항 11

제 9 항에 있어서, 박테리아 감염이 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(MRSA), 메티실린 내성 코아글라제 음성 스타필로콕시 (MRCNS), 페니실린 내성 스트렙토코쿠스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*) 또는 다내성 엔테로코쿠스 패시움(*Enterococcus faecium*)에 의한 감염인 의약.

청구항 12

제 9 항에 있어서, 박테리아 감염이 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 또는 스트렙토코쿠스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*)에 의한 감염인 의약.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 박테리아 감염이 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(MRSA)에 의한 감염인 의약.

청구항 14

제 1 항 내지 6 항중 어느 한항에 따른 화합물 또는 제 1 항 내지 6 항중 어느 한항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는, 마이코박테리움 투버큐로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)로 인한 박테리아 질환 치료용 의약.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 마이코박테리움 투버큐로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), *M. bovis*, *M. avium* 및 *M. marinum*과 같은 병원성 마이코박테리아에 의해 유발되는 질환이 포함되나 이들에 한정되지 않는 박테리아 질환을 치료하는데 유용한 신규 치환된 퀴놀린 유도체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 마이코박테리움 투버큐로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)는 전 세계적으로 분포하는 심각하고 잠재적으로 치명적 감염인 결핵(TB)의 병원체이다. 세계보건기구는 매년 8백만명 이상의 사람들이 TB에 걸리고, 결핵으로 매년 2백만 명의 사람들이 사망하고 있다고 보고하였다. 지난 10년간 전 세계적으로 TB 사례는 가장 최대의 걱정거리로서 대부분의 가난한 집단에서 20%까지 증가하였다. 이러한 추세가 계속된다면, TB 발병율은 차후 20년간 41%까지 증가할 것이다. 유효한 화학요법이 도입된 이래 50년간 TB는 전 세계적으로 성인 사망의 주된 감염성 원인이 되는 AIDS 다음으로 남아있다. TB 유행을 악화시키는 것은 다중-약물 내성 균주의 상승 기류와, HIV의 치명적인 공생이다. HIV-양성이고 TB로 감염된 사람에서는 HIV 음성인 사람보다 활성 TB가 발병될 가능성이 30배가량 더 높고 TB는 전 세계적으로 HIV/AIDS를 갖는 3명 중 1명을 사망에 이르게 하는 원인이 된다.

[0003] 결핵을 치료하기 위한 현 접근법은 모든 다중 약물의 배합법을 포함한다. 예를 들면, 미국 공중 보건국에 의해 권고되는 요법은 2개월간 이소니아지드, 리팜피신 및 피라진아미드를 병용한 후, 이어서 추가로 4개월간 이소니아지드 및 리팜피신을 단독으로 투여하는 것이다. 이를 약물은 HIV로 감염된 환자에게 추가로 7개월간 계속된다. *M. tuberculosis*의 다중-약물 내성 균주로 감염된 환자를 위해 에탐부톨, 스트렙토마이신, 카나마이신, 아미카신, 카프레오마이신, 에티온아미드, 사이클로세린, 시프로포사신 및 오플록사신과 같은 약제가 배합 요법에 병용된다. 결핵의 임상적 치료에 유효한 단일 약제는 존재하지 않고, 6개월 미만의 기간 동안 치료 가능성을 제공하는 약제 배합물도 존재하지 않는다.

[0004] 환자 및 제공자의 순응성을 촉진시키는 요법을 가능케 하여 현 치료법을 개선시키는 신규 약물이 의학계에 고도로 요구되는 실정이다. 기간을 보다 단축시키고 관리는 덜 필요로 하는 요법들이 이를 달성시킬 수 있는 최선의 방법이다. 치료법으로부터 얻게 되는 최대 잇점은 4개의 약물을 함께 제공하는 집중, 또는 살균 단계중에 최초 2개월내에 나타나며; 세균 존재량은 현저히 감소하고, 환자는 비감염성으로 된다. 4- 내지 6-개월간의 연장, 또는 살균 단계는 잔존하는 세균을 제거하고 재발의 위험을 최소화하기 위하여 요구된다. 치료를 2개월 미

만으로 단축시키는 효능이 있는 안정화 약물이 매우 이로울 것이다. 집중적인 관리를 덜 필요로 함으로써 순응성을 촉진하는 약물이 또한 요구되고 있다. 분명, 전체 치료 기간을 단축시키고 약물 투여 횟수를 줄일 수 있는 화합물이 최대의 이점을 제공할 것이다.

[0005] TB 유행의 악화는 다중-약물-내성 균주 또는 MDR-TB의 발생율을 증가시키게 된다. 4개의 표준 약물, 이소니아지드 및 리팜핀의 가장 효능있는 약물에 대하여 내성인 MDR-TB는 전 세계적으로 모든 사례에 있어 4% 이하인 것으로 사료되고 있다. MDR-TB는 치료되지 않을 때 치명적이고 표준 요법을 통해서는 적절하게 치료될 수 없기 때문에 요법은 2년 이하 동안 "2차 선택(second-line)" 약물을 요한다. 이들 약물은 주로 독성이고, 비싸며 약간 유효한 정도이다. 유효한 치료법이 없는 경우, 감염성 MDR-TB 환자는 계속하여 이 질환을 전파하게 되고 이로써 MDR-TB 균주로 새로운 감염을 형성하게 된다. 특히, MDR 균주에 대한 활성을 입증할 수 있는 새로운 작용기작을 갖는 신규한 약물이 의학계에 고도로 요구되고 있다.

[0006] 상기 또는 이후에 사용되는 "약물 내성"이란 미생물업자가 잘 알고 있는 용어이다. 약물 내성 마이코박테리아는 적어도 하나의 기준에 유효한 약물에 더 이상 감수성을 나타내지 않음으로써 적어도 하나의 기준에 유효한 약물에 의한 항생제 공격을 견딜 수 있는 능력을 발현한 마이코박테리아이다. 약물 내성 균주는 그의 후손에게 견디는 능력을 전파할 수 있다. 상기 내성은 단일 약물 또는 서로 다른 약물에 감수성을 변경하는 박테리아 세포에서 자유로운 유전적 변이에 기인할 수 있다.

[0007] MDR 결핵은 적어도 이소니아지드와 리팜피신에 대해 내성이 있는(다른 약물에 내성이 있거나 없이) 박테리아에 기인한 약물 내성 결핵의 특이적 형태이며, 이들 약물은 현재 가장 강력한 두 종류의 항-TB 약물이다. 따라서, 상기 또는 이후에 사용되는 경우에는 언저나, "약물 내성"은 다중 약물 내성을 포함한다.

[0008] 유행성 TB를 방제하는데 다른 요인은 TB의 잠재성 문제이다. 수십년간 결핵 (TB) 방제 시스템에에도 불구하고, 약 이천만명이 자각 증상없이 *M. tuberculosis*로 감염되고 있는 실정에 있다. 개인의 약 10%가 생존해 있는 동안 활동성 TB로 발전할 위험에 처한다. TB의 세계적인 만연은 HIV 환자의 TB 감염 및 다중 약물 내성 TB 균주 (MDR-TB)의 발생으로 급속화된다. 잠재성 TB의 재활동은 질환 발생에 매우 위험한 요인이고, HIV 감염인 사망의 32%를 차지한다. 유행성 TB를 방제하기 위해, 휴지상태 또는 잠재성 바실러스를 퇴치할 수 있는 새로운 약물이 개발되어야 한다. 휴지상태의 TB는 암페사 인자 a 또는 인터페론-γ에 대한 항체 등의 면역억제제를 사용함으로써 재활동으로 되어 숙주 면역성 억제와 같은 다수 요인에 의해 질환을 야기할 수 있다. HIV 양성 환자의 경우, 잠재성 TB에 허용될 수 있는 유일한 예방적 처치는 리팜피신, 피라진아미드의 2 내지 3개월 요법이다. 이 치료 요법의 효능은 여전히 확실치 않으며, 처치 기간은 자원-제한 환경에서 중요 압박이 되고 있다. 따라서, 잠재적 TB 바실러스를 소유한 개체에서 화학예방제로 작용할 수 있는 새로운 약물을 찾아내는 것이 급선무이다.

[0009] 튜버클 바실리(*tubercle bacilli*)는 흡입에 의해 건강한 개체로 유입되고 폐의 폐포 대식세포에 의해 포식된다. 이는 강력한 면역 반응 및 T 세포로 둘러싸여진 *M. tuberculosis*를 감염된 대식세포로 이루어진 육아종 형성을 초래한다. 6-8 주후, 숙주 면역 반응은 감염 세포를 사멸시키고, 대식세포, 상피양 세포 및 주변부에 림프 조직충으로 둘러싸인 특정의 세포외 바실러스를 가지는 건락 물질이 축적된다. 건강한 개체에서는, 대부분의 마이코박테리아가 이러한 환경에서 죽지만, 소수의 바실러스는 여전히 생존력이 있고, 비복제성 및 저대사 상태로 존재하고, 이소니아지드 등의 항-TB 약물에도 죽지 않고 살아 남을 것으로 여겨진다. 이들 바실러스는 변경된 생리적 환경에서 생존하고 있는 동안 임의의 임상적인 질환 증상을 보이지 않으면서 존재할 수 있다. 그러나, 이들 잠재성 바실러스의 10%는 재활동으로 되어 질환을 야기하게 된다. 이들 지속성 박테리아가 발달할 수 있는 것은 인간 병변에서 병적-생리적 환경, 즉, 산소 분압 감소, 영양 제한 및 산성 pH 때문이라는 한가지 가설이 있다. 이들 요인이 상기 박테리아를 주 항-마이코박테리아 약물에 표현형적으로 내성이 되도록 만든다고 가정을 내릴 수 있다.

[0010] 유행성 TB 관리 외에, 1 세대 항생제의 내성 문제가 불거지고 있다. 일부 중요한 예로서 폐니실린 내성 스트렙토코쿠스 뉴모니아е(*Streptococcus pneumoniae*), 반코마이신 내성 엔테로콕시(*enterococci*), 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 다내성 살로넬라(*salmonella*)가 포함된다.

[0011] 항생제 내성의 결과는 심각하다. 내성 미생물에 의한 감염은 치료에 반응하지 못하도록 만들어 병을 장기간으로 이끌고 사망 위험을 높인다. 치료 실패는 또한 감염 기간을 늘려 공동체에서 함께 하는 감염 인구수를 증가시키게 되고 이에 따라 일반 집단이 내성 균주 감염에 접촉할 위험에 놓이게 된다. 병원은 전세계적으로 항미생물 내성 문제를 일으키는 중요한 요인이다. 고도의 감수성 환자, 집중적인 장기 항미생물제의 사용 및 교차 감염의 조합 결과 고내성 박테리아 병원체로 감염되게 된다.

- [0012] 항미생물제의 자가 처치가 내성에 기여하는 다른 주요 인자이다. 항미생물제의 자가 처치는 불필요할 수 있으며, 종종 부적절하게 투약되거나 활성 약물을 적당량으로 함유하지 않을 수 있다.
- [0013] 추전한 치료에 대한 환자의 순응성이 다른 주요 인자이다. 환자는 약물 섭취를 잊을 수 있거나, 상태가 호전되기 시작하면 그의 치료를 중단할 수 있거나, 전 과정을 밟을 여유가 없어서 미생물을 죽이기 보다는 적응시키도록 하는 이상적인 환경을 만들어 낼 수 있다.
- [0014] 다중 항생제 내성의 출현으로, 의사들은 효과적인 치료제가 없는 감염에 직면하게 되었다. 이러한 감염의 이환률, 사망률 및 재정적 비용은 전세계적으로 건강 관리 시스템에 걸림돌이 되고 있다.
- [0015] 따라서, 약물 내성 및 잡재성 마이코박테리아 감염을 비롯한 박테리아 감염, 특히 마이코박테리아 감염 및 특히 내성 박테리아 균주에 의해 유발되는 다른 박테리아 감염을 치료하기 위한 새로운 화합물이 강력하게 요망되고 있다.
- [0016] WO 2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 및 WO2005/075428호는 마이코박테리아, 특히 마이코박테리움 튜버클로로시스에 활성을 보이는 특정의 치환된 퀴놀린 유도체를 기재하였다. 이들 치환된 퀴놀린 유도체중 한 특정 화합물은 문헌 [Science (2005), 307, 223-227]에 기술되었다.
- [0017] 다른 치환된 퀴놀린이 항생제 내성 감염을 치료하기 위한 용도로 US 5,965,572 (미국) 및 박테리아 미생물의 증식을 억제하기 위한 용도로 WO 00/34265 에 기술되었다.
- [0018] 본 발명의 목적은 마이코박테리아의 성장을 저해하는 성질을 갖고 마이코박테리아 질환, 특히 마이코박테리움 튜버클로로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), *M. bovis*, *M. avium* 및 *M. marinum*)과 같은 병원성 마이코박테리아에 의해 유발된 질환 치료에 유용한 신규한 화합물, 특히 치환된 퀴놀린 유도체를 제공하는 것이다. 이 화합물은 또한 후술하는 기타 박테리아 감염을 치료하는데 유용하다.
- [0019] 본 발명에 따른 화합물은 퀴놀린 핵의 3-위치에 부착된 분지쇄의 알파 위치에 삼차 질소 원자를 가짐에 따라, 이 위치에 비대칭 탄소 원자를 가지는 상기 언급된 WO 2004/011436에 기술된 퀴놀린 유도체의 기본 구조와 상이하다. 이에 따라, 본 발명에 따른 화합물은 WO 2004/011436의 화합물보다 더 적은 에난티오머를 형성할 수 있다는 잇점을 가진다.

발명의 상세한 설명

- [0020] [발명의 요약]
- [0021] 본 발명은 하기 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 신규 치환된 퀴놀린 유도체, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사차 아민, 입체화학적 이성체, 토토며, N-옥사이드 형태 및 프로드럭에 관한 것이다:
- (Ia)
-
- (Ib)
-
- [0022]
- [0023]
- [0024] 상기 식에서,
- [0025] p는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수를 나타내고;
- [0026] q는 1, 2 또는 3의 정수를 나타내며;

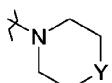
[0027] Z는 하기 식에서 선택되는 래디칼이고:



[0028]

[0029] R¹은 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, 아릴알킬, 디(아릴)알킬, 아릴 또는 Het이며;

[0030] R²는 수소, 알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 하이드록시, 머캅토, 알킬옥시알킬옥시, 알킬티오, 모노 또는 디(알킬)아미노, 피롤리디노 또는 하기 식의 래디칼



[0031]

[0032] 이고,

[0033] 여기에서,

[0034] Y는 CH₂, O, S, NH 또는 N-알킬이며;

[0035] R³은 알킬, 아릴알킬, 아릴, 모노- 또는 디-알킬아미노알킬, Het 또는 Het-알킬이고;

[0036] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소; 알킬; 알킬옥시알킬; 아릴알킬; Het-알킬; 모노- 또는 디알킬아미노알킬; Het; 또는 아릴이거나;

[0037] R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 각각 알킬, 할로알킬, 할로, 아릴알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, 아릴, 피리딜 및 피리미디닐로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 2,3-디하이드로이소인돌-1-일, 티아졸리딘-3-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딜, 1,4-디아자사이클로헵틸, 1-아자-4-옥사사이클로헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일, 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 2-이미다졸리닐, 2-피라졸리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로 구성된 그룹중에서 선택되는 래디칼을 형성하며;

[0038] R⁶은 아릴 또는 Het이고;

[0039] R⁷은 수소, 할로, 알킬, 아릴 또는 Het이며;

[0040] R⁸은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼이고;

[0041] R⁹는 수소 또는 알킬이며;

[0042] R¹⁰은 옥소이고;

[0043] X는 -CH₂- 또는 -CO-이며;

[0044] 알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 각 탄소원자는 시아노, 하이드록시, 알킬옥시 또는 옥소에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0045] 아릴은 각각 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 카복실, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 모르폴리닐 및 모노- 또는 디알킬아미노카보닐로 구성된 그룹중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된 폐닐, 나프탈, 아세나프탈 및 테트라하이드로나프탈로 구

성된 그룹중에서 선택되는 호모사이클이고;

- [0046] Het는 N-페녹시페리디닐, 피페리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로 구성된 그룹중에서 선택되는 모노사이클릭 혼테로사이클; 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤죽사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 및 벤조[1,3]디옥솔릴로 구성된 그룹중에서 선택되는 바이사이클릭 혼테로사이클이고; 여기에서 각 모노사이클릭 및 바이사이클릭 혼테로사이클은 할로, 하이드록시, 알킬 및 알킬옥시로 구성된 그룹중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환되며;
- [0047] 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로 구성된 그룹중에서 선택되는 치환체이고;
- [0048] 할로알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 하나 이상의 탄소원자는 하나 이상의 할로원자에 의해 치환된다.
- [0049] 달리 명시되지 않으면, 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 상기 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사차 아민, 입체화학적 이성체, 토토머, N-옥사이드 형태 및 프로드럭은 이후 본 발명에 따른 화합물로 언급된다.
- [0050] 예를 들어, R^1 이 옥소인 화학식 (Ib)의 화합물은 R^2 가 하이드록시인 화학식 (Ia)의 화합물과 토토머(케토-에놀 토토머화) 동등한 관계라는 점에서 화학식 (Ia)의 화합물과 (Ib)의 화합물은 상호관련이 있다.
- [0051] Het의 정의에는, 혼테로사이클의 모든 가능한 이성체를 포함하고자 하며, 예를 들어, 피롤릴은 1H-피롤릴 및 2H-피롤릴을 포함한다.
- [0052] 상기 또는 이후 언급되는 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 치환체 정의에 나열된 아릴 또는 Het(예를 들어 R^3 참조)은 달리 특정하지 않으면, 경우에 따라 임의의 환 탄소 또는 혼테로원자를 통해 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다. 따라서, 예를 들어 Het가 이미다졸릴인 경우, 이는 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴 등일 수 있다.
- [0053] 치환체로부터 환 시스템 내로 그어진 선은 결합이 임의의 적합한 환 원자에 결합될 수 있음을 나타낸다.
- [0054] 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성인 비독성 산 부가염 형태를 포함하고자 한다. 화학식 (Ia) 또는 (Ib)에 따른 화합물의 염기 형태를 적절한 산, 예를 들면, 무기산, 예컨대, 할로겐화수소산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산; 황산; 질산; 및 인산; 유기산, 예컨대, 아세트산, 하이드록시아세트산, 프로판산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시클람산, 살리사이클릭산, p-아미노살리실산 및 파모산으로 처리하여 상기 산 부가염을 수득할 수 있다.
- [0055] 산성 프로톤을 포함하는 화학식 (Ia) 또는 (Ib)에 따른 화합물은 적절한 유기 및 무기 염기로 처리하여 그의 치료적으로 활성인 비독성 염기 부가염 형태로 전환시킬 수 있다. 적절한 염기 염 형태는 예컨대, 암모늄 염, 알킬리 및 알킬리 토금속 염, 특히, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 염, 유기 염기와의 염, 예를 들어, 벤자린, N-메틸-D-글루카민, 하이드라브아민 염, 및 아미노산, 예컨대, 아르기닌 및 리신과의 염을 포함한다.
- [0056] 반대로, 산 또는 염기 부가염 형태는 적절한 염기 또는 산으로 처리하여 유리 형태로 전환시킬 수 있다.
- [0057] 본 명세서에서 사용된 용어 부가염이란 또한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)에 따른 화합물 및 그의 염이 형성할 수 있는 용매화물을 포함한다. 이러한 용매화물은 예를 들면, 수화물 및 알콜레이트이다.
- [0058] 상기 사용된 "사차 아민"이란 용어는 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 염기성 질소와 적합한 사차화제, 이를 테면 예를 들어 임의로 치환된 알킬할라이드, 아릴알킬할라이드, 알킬카보닐할라이드, 아르카보닐할라이드, Het 알킬할라이드 또는 Het카보닐할라이드, 예를 들어 메틸요오다이드 또는 벤질요오다이드의 반응에 의해 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 형성할 수 있는 사차 암모늄염으로 정의된다. 바람직하게, Het는 푸라닐 또는 티에닐로부터 선택되는 모노사이클릭 혼테로사이클; 또는 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐로부터 선택되는 비사이클릭 혼테로사이클을 나타내며; 각 모노사이클릭 및 비사이클릭 혼테로사이클은 각각 할로, 알킬 및 Ar로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게, 사차화제는

알킬할라이드이다. 양호한 이탈기를 가진 다른 반응체, 이를테면 알킬 트리플루오로메탄설포네이트, 알킬 메탄설포네이트 및 알킬 p-톨루엔설포네이트가 또한 사용될 수 있다. 사차 아민은 양전하 질소를 가진다. 약제학적으로 허용되는 대이온은 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로아세테이트, 아세테이트, 트리플레이트, 설피아이트 설포네이트를 포함한다. 선택된 대이온은 이온 교환 수지를 이용하여 도입될 수 있다.

[0059] 상기 또는 이후에서 사용되는 용어 "입체화학적 이성체"는 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물, 및 그의 N-옥사이드, 부가염 또는 생리적 기능 유도체들이 가질 수 있는 가능한 모든 입체이성체로 정의된다. 달리 언급되거나 지시가 없으면, 화합물의 화학적 명명은 모든 가능한 입체이성체의 혼합물을 나타내고, 이 혼합물은 기본 분자 구조의 디아스테레오머 및 에난티오머를 포함한다. 특히, 입체 중심은 R- 또는 S-배위를 가질 수 있고; 2가 사이클릭 (부분) 포화 래디칼 상의 치환체는 시스(cis)- 또는 트랜스(trans)-배위를 가질 수 있다. 이중 결합을 포함하는 화합물은 상기 이중 결합에서 E(엔트게겐) 또는 Z(주삼멘)-입체 화학을 가질 수 있다. 용어 시스, 트랜스, R, S, E 및 Z는 당업자에게 공지되어 있다. 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물의 입체화학적 이성체는 명백히 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0060] CAS 명명법 규정에 따라 공지된 절대 배위 중 두 개의 입체중심이 존재하는 경우 R 또는 S 기술어가(Cahn-Ingold-Prelog 배열 규칙에 기초) 기준 중심인 가장 낮은 번호의 키랄 중심으로 지정된다. 두번째 입체 중심의 배위는 상대적인 기술어[R*, R*] 또는 [R*, S*]를 사용하여 표시된다(여기에서, R*는 항상 기준 중심으로서 지정되고 [R*, R*]은 동일한 키랄성을 갖는 중심을 나타내고 [R*, S*]은 상이한 키랄성을 갖는 중심을 나타낸다). 예를 들면, 문자 내 가장 낮은 번호의 키랄 중심은 S 배위를 갖고 두 번째 중심은 R인 경우, 입체 기술어는 S-[R*, S*]로 기술된다. "α" 및 "β"가 사용되는 경우, 가장 낮은 환 번호를 갖는 환 시스템 중 비대칭 탄소 원자상의 가장 우선으로 하는 치환체의 위치는 항상 임의로 상기 환 시스템에 의해 결정된 평균 평면(mean plane)의 "α" 위치에 존재한다. 기준 원자상의 가장 우선하는 치환체의 위치에 대하여 환 시스템에서 다른 비대칭 탄소 원자상의 가장 우선하는 치환체의 위치는 환 시스템에 의해 결정된 평균 평면의 동일 측 상에 존재하는 경우 "α" 이거나, 환 시스템에 의해 결정된 평균 평면의 다른 측 상에 존재하는 경우, "β"로 명명된다.

[0061] 특이적 입체이성체 형태를 나타낼 때, 이는 상기 형태가 다른 이성체(들)를 실질적으로 가지지 않는 것, 즉, 다른 이성체(들)와 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 보다 바람직하게는 10% 미만, 더욱 더 바람직하게는 5% 미만, 또 더욱 바람직하게는 2% 미만 및 가장 바람직하게는 1% 미만으로 관련됨을 의미한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물이 예를 들어 (α R, β S)로서 특정될 때, 이는 화합물이 (α S, β R) 이성체가 실질적으로 없음을 의미한다.

[0062] 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물은 공지된 분할 과정에 따라 서로로부터 분리될 수 있는 에난티오머의 라세미 혼합물 형태로 합성될 수 있다. 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 라세미 화합물은 적절한 키랄산과의 반응에 의해 상응하는 디아스테레오머 염 형태로 전환될 수 있다. 이어서 상기 디아스테레오머 염 형태는 예를 들어 선택적 또는 분별 결정화에 의해 분리되고, 에난티오머는 그로부터 알킬리에 의해 방출된다. 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물의 에난티오머 형태를 분리하는 또 다른 방법은 키랄 정지상을 이용하는 액체 크로마토그래피를 포함한다. 상기 순수한 입체화학적 이성체 형태는 또한 반응이 입체특이적으로 일어난다면 적절한 출발 물질의 상응하는 순수 입체화학적 이성체 형태로부터 유도될 수 있다. 바람직하게는, 특이적 입체이성체를 원한다면, 상기 화합물은 입체특이적 제조 방법에 의해 합성될 수 있다. 이들 방법은 유리하게는 에난티오머적으로 순수한 출발 물질을 이용한다.

[0063] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 토토머 형태란 예를 들어, 에놀 그룹이 케토 그룹으로 전환(케토-에놀 토토머화)된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0064] 본 화합물의 N-옥사이드 형태는 하나 또는 수개의 삼급 질소 원자가 소위 N-옥사이드로 산화된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0065] 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물은 3가의 질소를 그의 N-옥사이드 형태로 전환시키는 것에 대해 당업계에 공지된 방법에 따라 상응하는 N-옥사이드로 전환될 수 있다. 상기 N-산화 반응은 일반적으로 화학식 (I)의 출발물질을 적당한 유기 또는 무기 퍼옥사이드와 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 적합한 무기 퍼옥사이드는, 예를 들어, 과산화수소, 알킬리 금속 또는 알킬리토금속 퍼옥사이드, 예컨대, 소듐 퍼옥사이드, 포타슘 퍼옥사이드를 포함하며; 적당한 유기 퍼옥사이드는 예컨대, 벤젠카보퍼옥소산 또는 할로 치환된 벤젠카보퍼옥소산, 예컨대, 3-클로로벤젠카보퍼옥소산, 퍼옥소알카노산, 예컨대, 퍼옥소아세트산, 알킬하이드로퍼옥사이드, 예컨대, t-부틸 하이드로-퍼옥사이드와 같은 퍼옥시산을 포함할 수 있다. 적합한 용매는 예를 들어, 물, 저급 알콜, 예컨대, 에탄올 등, 탄화수소, 예컨대, 툴루엔, 케톤, 예컨대, 2-부탄온, 할로겐화 탄화수소, 예컨대, 디클로로메탄 및 이

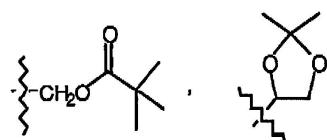
러한 용매의 혼합물이다.

[0066]

본 발명은 또한 생체 내에서 분해되어 본 발명에 따른 화합물로 전환되는, 본 발명에 따른 약물학적 활성 화합물의 유도체 화합물(일명 "프로드럭")을 포함한다. 프로드럭은 일반적으로(항상 그렇지는 않음) 그들이 분해되는 화합물보다 표적 수용체에서 더 낮은 효능을 갖는다. 프로드럭은 특히 목적하는 화합물이 그의 투여를 어렵게 하거나 비효율적으로 하는 화학적 성질 또는 물리적 성질을 갖는 경우에 유용하다. 예를 들어, 목적하는 화합물이 난용성일 경우, 이는 점막상피세포를 통한 전달이 좋지 않거나, 바람직스럽지 않게 짧은 혈장 반감기를 가질 수 있다. 프로드럭에 대한 논의에 대해서는 문헌 [Stella, V.J. et al., "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176] 및 [Drugs, 1985, 29, pp. 455-473]에서 더 찾아 볼 수 있다.

[0067]

본 발명에 따른 약물학적 활성 화합물의 프로드럭 형태는 일반적으로 에스테르화되거나 아미드화된 산 그룹을 갖는 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성체, 토토며 및 N-옥사이드 형태일 것이다. 상기 에스테르화된 산 그룹에 식 $-COOR^X$ 의 그룹이 포함되고, 여기에서, R^X 는 C_{1-6} 알킬, 폐닐, 벤질 또는 하기 그룹 중의 하나이다:



[0068]

아미드화 그룹은 식 $-CONR^YR^Z$ 의 그룹을 포함하고, 여기에서, R^Y 는 H, C_{1-6} 알킬, 폐닐 또는 벤질이고 R^Z 는 $-OH$, H, C_{1-6} 알킬, 폐닐 또는 벤질이다.

[0069]

아미노 그룹을 갖는 본 발명에 따른 화합물은 케톤 또는 포름알데히드와 같은 알데히드로 유도화되어 만니치(Mannich) 염기를 형성할 수 있다. 이 염기는 수용액에서 1차 반응론으로 가수분해될 것이다.

[0070]

바람직하게, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸중에서 선택되는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 시아노에 의해 임의로 치환된 사이클로프로필 및 사이클로헥실중에서 선택되는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이다. 또한 알킬은 C_{1-6} 알킬이다. C_{1-6} 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸에틸, 펜틸, 헥실 등과 같은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼이다. C_{1-6} 알킬의 바람직한 하위그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸에틸 등과 같은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼을 나타내는 C_{1-4} 알킬이다.

[0071]

바람직하게, 아릴은 각각 할로, 예를 들어 클로로, 알킬, 예를 들어 메틸; 또는 알킬옥시, 예를 들어 메틸옥시 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환된 나프틸 또는 폐닐, 보다 바람직하게 폐닐이다.

[0072]

바람직하게, Het는 푸라닐, 피리딜, 피리디닐, 퀴놀리닐 또는 벤조푸라닐이다.

[0073]

바람직하게, 할로는 브로모, 플루오로 또는 클로로이다.

[0074]

바람직하게 할로알킬은 트리플루오로메틸이다.

[0075]

화학식 (Ia)의 화합물이 일반적으로 바람직하다.

[0076]

바람직하게, 본 발명은 R^1 이 할로, 아릴, 알킬 또는 알킬옥시이거나; R^1 이 할로, 시아노, 알킬 또는 Het인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다. 보다 바람직하게, R^1 은 할로이다. 가장 바람직하게, R^1 은 브로모이다.

[0077]

바람직하게, 본 발명은 p가 0 또는 1인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0078]

화학식 (Ia)의 화합물에 있어서, 바람직하게, 본 발명은 R^2 가 알킬옥시, 아릴, 아릴옥시 또는 Het, 특히 알킬옥시, 아릴, 아릴옥시 또는 피롤리디노인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다. 보다 바람직하게, R^2 는 알킬옥시 또는 아릴이다. 가장

바람직하게, R^2 는 메틸옥시 또는 폐닐이다.

[0080] 화학식 (Ib)의 화합물에 있어서, 바람직하게, 본 발명은 R^9 가 알킬이고, R^{10} 은 옥소인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0081] 바람직하게, 본 발명은 R^3 이 알킬, 아릴알킬, 아릴, 모노- 또는 디알킬아미노알킬 또는 Het-알킬, 예를 들어 푸라닐-, 피리딜- 또는 퀴놀리닐-알킬, 보다 바람직하게 Het-메틸, 가장 바람직하게 푸라닐-, 피리딜- 또는 퀴놀리닐-메틸인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0082] 바람직하게, 본 발명은 q 가 1 또는 2인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다. 보다 바람직하게, q 는 1이다.

[0083] 바람직하게, 본 발명은 치환체 R^4 또는 R^5 정의중의 Het가 피리디닐 또는 벤조 푸라닐인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0084] Z가 식 (a)의 래디칼인 화학식 (Ia)의 화합물 또는 화학식 (Ib)에 있어서, 바람직하게 본 발명은 R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 또는 알킬, 보다 바람직하게 수소, 메틸 또는 에틸, 가장 바람직하게 메틸인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0085] 바람직하게, 본 발명은 R^4 및 R^5 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 알킬, 아릴알킬, 아릴, 피리딜 및 피리미디닐중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체, 보다 바람직하게 하나의 치환체에 의해 임의로 치환된 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 2,3-디하이드로이소인돌-1-일, 티아졸리딘-3-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딜, 1-아자-4-옥사사이클로헵틸, 1,4-디아자사이클로헵틸 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일중에서 선택되는 래디칼을 형성하는, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0086] Z가 식 (b)의 래디칼인 화학식 (Ia)의 화합물 또는 화학식 (Ib)에 있어서, 바람직하게 본 발명은 R^8 이 탄소원자수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼, 바람직하게 메틸 또는 에틸인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0087] 바람직하게, 본 발명은 R^6 이 각각 할로 및 알킬중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환된 폐닐 또는 Het, 예를 들어 벤조푸라닐 또는 피리디닐인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0088] 바람직하게, 본 발명은 R^7 이 수소 또는 할로, 예를 들어 클로로인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0089] 바람직하게, 본 발명은 R^9 가 알킬, 보다 바람직하게 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0090] 바람직하게, 본 발명은 Z가 식 (a)의 래디칼인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0091] 바람직하게, 본 발명은 Z가 식 (b)의 래디칼인, 바람직한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이들의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0092] 바람직한 화합물 그룹은 p가 0 또는 1이고; R^2 는 알킬옥시, 아릴, 아릴옥시 또는 Het이며; R^3 은 알킬, 아릴알킬, 아릴, 모노- 또는 디-알킬아미노알킬, 또는 Het-알킬이고; q 는 1 또는 2이며; R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소; 알킬; 알킬옥시알킬; 아릴알킬; Het-알킬; 모노- 또는 디알킬아미노알킬; Het; 또는 아릴이거나; 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 알킬, 아릴알킬, 아릴, 피리딜 및 피리미디닐중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체, 보다 바람직하게 하나의 치환체에 의해 임의로 치환된 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리

노, 4-티오모르폴리노, 2,3-디하이드로이소인돌-1-일, 티아졸리딘-3-일, 1,2,3,6-테트라하이드로파리딜, 1-아자-4-옥사사이클로헵틸, 1,4-디아자사이클로헵틸 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일중에서 선택된 래디칼을 형성하고; R⁶은 페닐 또는 Het이며; R⁷은 수소 또는 할로이고; R⁸은 탄소원자수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼이며; R⁹는 알킬이고; R¹⁰은 옥소인 화학식 (Ia)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사급 아민, 입체화학적 이성체, 토토며 또는 N-옥사이드 형태 또는 프로드력이다.

[0093] 특히 바람직한 화합물 그룹은 p가 0 또는 1이고; R¹은 바람직하게는 6번 위치에서 할로, 특히 브로모, 또는 알킬, 특히 메틸이며; R²는 알킬옥시, 특히 메틸옥시, 또는 아릴, 특히 페닐이고; R³은 아릴, 특히 페닐, 아릴알킬, 특히 벤질 또는 Het-알킬, 특히 퀴놀린-5-일메틸이며; q는 1이고; R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 이소프로필이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-티오모르폴리노, 4번 위치에서 알킬, 특히 메틸에 의해, 또는 아릴알킬, 특히 벤질에 의해 치환된 페리디노 또는 피페라지노 래디칼을 형성하며; R⁶은 바람직하게 2번 위치에서 할로, 특히 플루오로에 의해 임의로 치환된 아릴, 특히 페닐이거나, 또는 R⁶은 벤조푸라닐이고; R⁷은 수소이며; R⁸은 탄소원자수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼, 특히 에틸인 화학식 (Ia)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사급 아민, 입체화학적 이성체, 토토며 또는 N-옥사이드 형태 또는 프로드력이다.

[0094] 미코박테리아에 대한 그의 활성을 이유로 또 다른 특히 바람직한 화합물 그룹은 p가 1이고; Z는 식 (a)의 래디칼이며; R¹은 바람직하게는 6번 위치에서 브로모, 또는 메틸이고; R²는 메틸옥시, 또는 페닐이며; R³은 메틸옥시에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이고; q는 1이며; R⁴ 및 R⁵는 각각 메틸, 에틸 또는 이소프로필이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4-티오모르폴리노 래디칼, 4번 위치에서 메틸에 의해 치환된 피페리디노 래디칼 또는 4번 위치에서 벤질에 의해 치환된 피페라지노 래디칼을 형성하고; R⁶은 페닐 또는 벤조푸라닐이며; R⁷은 수소인 화학식 (Ia)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사급 아민, 입체화학적 이성체, 토토며 또는 N-옥사이드 형태 또는 프로드력이다.

[0095] 미코박테리아에 대한 그의 활성을 이유로 그밖의 특히 바람직한 화합물 그룹은 p가 0 또는 1이고; R¹은 바람직하게는 6번 위치에서 브로모, 또는 메틸이며; R²는 메틸옥시 또는 페닐이고; R³은 페닐, 벤질 또는 퀴놀린-5-일메틸이며; q는 1이고; R⁴ 및 R⁵는 각각 메틸이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 4번 위치에서 메틸에 의해 치환된 피페라지노 래디칼을 형성하며; R⁶은 2번 위치에서 플루오로에 의해 치환된 페닐이고; R⁷은 수소이며; R⁸은 에틸인 화학식 (Ia)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사급 아민, 입체화학적 이성체, 토토며 또는 N-옥사이드 형태 또는 프로드력이다.

[0096] 가장 바람직하게, 비-마이코박테리아에 대한 활성을 위해, 화합물은 다음 그룹중에서 선택된다:

[0097] 2-{벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-N-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드;

[0098] N-[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-N',N'-디메틸-N-페닐-에탄-1,2-디아민;

[0099] N-벤질-N-[(6-브로모-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민;

[0100] 2-{벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논;

[0101] 2-{[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-퀴놀린-5-일메틸-아미노}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논;

[0102] 2-{벤질-[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논;

[0103] N-벤질-N-[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-(2-플루오로-페닐)-메틸]-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민;

[0104] {벤질-[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-아세트산 에틸 에스테르; 및

[0105] 2-{벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-피페리딘-1-일-에타논; 및

[0106] 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사급 아민, 입체화학적 이성체, 토토며, N-옥사이드 형태

또는 프로드럭.

- [0107] 가장 바람직하게, 비-마이코박테리아에 대한 활성을 위해, 화합물은 다음 그룹중에서 선택된다:
- [0108] 2-{벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-(4-벤질-피페라진-1-일)-에타논;
- [0109] N-[(6-브로모-2-메톡시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-N-(2-메톡시-페닐)-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민;
- [0110] 2-{벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-N,N-디메틸-아세트아미드;
- [0111] N-벤질-N-[(6-브로모-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민;
- [0112] 2-{벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-(4-메틸-피페리딘-1-일)-에타논;
- [0113] 2-{벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-N,N-디에틸-아세트아미드;
- [0114] 2-{벤질-[(6-브로모-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-N,N-디메틸-아세트아미드;
- [0115] 2-{[벤조푸란-2-일-(2-페닐-퀴놀린-3-일)-메틸]-벤질-아미노}-N-이소프로필-N-메틸-아세트아미드;
- [0116] 2-{벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-1-티오모르폴린-4-일-에타논; 및
- [0117] 2-{벤질-[(6-메틸-2-페닐-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-N-이소프로필-N-메틸-아세트아미드; 및
- [0118] 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사급 아민, 입체화학적 이성체, 토토며, N-옥사이드 형태 또는 프로드럭.

약리학

- [0120] 본 발명에 따른 화합물은 놀랍게도 특히 마이코박테리아 질환, 그중에서도 마이코박테리움 튜버큐로시스(그의 잠재성 및 약물 내성형 포함), M. 보비스, M. 아비움 및 M. 마리움과 같은 병원성 마이코박테리아에 의해 유발된 질환을 비롯한 박테리아 질환 치료에 적합한 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 상기 정의된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사급 아민, 입체화학적 이성체, 토토며, N-옥사이드 형태 또는 프로드럭에 관한 것이다.
- [0121] 또한, 본 발명은 마이코박테리아 질환을 비롯한 박테리아 질환 치료용 의약의 제조를 위한, 상기 정의된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사급 아민, 입체화학적 이성체, 토토며, N-옥사이드 형태 및 프로드럭뿐 아니라 이들의 약제학적 조성물을 관한 것이다.
- [0122] 따라서, 다른 측면으로, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함하여, 마이코박테리아 질환을 비롯한 박테리아 질환으로 고통받고 있거나, 이러한 위험이 있는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0123] 마이코박테리아에 대한 활성 이외에, 본 발명에 따른 화합물은 또한 다른 박테리아에도 활성적이다. 일반적으로, 박테리아 병원체는 그램-양성 또는 그램-음성 병원체로 분류될 수 있다. 그램-양성 및 그램-음성 병원체 모두에 대해 활성을 가진 항생제 화합물은 일반적으로 넓은 스펙트럼의 활성을 가진 것으로 간주된다. 본 발명의 화합물은 그램-양성 및/또는 그램-음성 박테리아 병원체에 대해 활성이 있는 것으로 간주된다. 특히, 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 그램-양성 박테리아, 바람직하게는 일부 그램-양성 박테리아, 더욱 바람직하게는 하나 이상의 그램-양성 박테리아 및/또는 하나 이상의 그램-음성 박테리아에 대해 활성이 있다.
- [0124] 본 발명의 화합물은 살균 또는 정균 활성을 가지고 있다.

- [0125] 그램-양성 및 그램-음성 호기성 및 혐기성 박테리아의 예로서 스타필로콕시, 예를 들어 *S. aureus*; 엔테로콕시, 예를 들어 *E. faecalis*; 스트렙토콕시, 예를 들어 *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; 바실리, 예를 들어 *Bacillus subtilis*; 리스테리아, 예를 들어 *Listeria monocytogenes*; 해모필루스, 예를 들어 *H. influenza*; 모락셀라, 예를 들어 *M. catarrhalis*; 슈도모나스, 예를 들어 *Pseudomonas aeruginosa*; 및 에스케리치아, 예를 들어 *E. coli*가 포함된다. 그램-양성 병원체, 예를 들어 스타필로콕시, 엔테로콕시 및 스트렙토콕시는 예를 들어 일단 확립된 병원 환경으로부터 처리하기가 어려울뿐만 아니라 근절하기가 어려운 내성 균주를 발현하기 때문에 특히 중요하다. 이러한 균주의 일예는 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus*(MRSA), 메티실린 내성 코아콜라제 음성 스타필로콕시(MRCNS), 페니실린 내성 *Streptococcus pneumoniae* 및 다중 내성 *Enterococcus faecium*이다.

- [0126] 본 발명의 화합물은 또한 내성 박테리아 균주에 대해 활성을 나타낸다.
- [0127] 본 발명의 화합물은 특히 예를 들어, 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus*와 같은 내성 *Staphylococcus aureus*(MRSA)를 포함하는 *Staphylococcus aureus* 및 *Streptococcus pneumoniae*에 대하여 활성적이다.
- [0128] 특히, 본 발명의 화합물은 F1F0 ATP 신타아제의 적합한 기능화에 생존력이 좌우되는 박테리아에 대해 활성이 있다. 이론에 얹매임이 없이, 본 발명의 화합물의 활성은 F1F0 ATP 신타제의 억제, 특히 F1F0 ATP 신타제의 F0 캠플렉스의 억제, 더 구체적으로는 F1F0 ATP 신타제의 F0 캠플렉스의 서브유닛 c의 억제에 달려 있으며, 박테리아의 세포 ATP 수준을 고갈함으로써 박테리아의 사멸을 유도한다고 판단된다.
- [0129] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 박테리아 감염은 예를 들어 중추신경계 감염, 외이도 감염, 중이도 감염, 이를테면 급성 중이염, 두개동(cranial sinuses) 감염, 눈 감염, 구강 감염, 이를테면 치아, 치주 및 점막 감염, 상호흡기관 감염, 하호흡기관 감염, 비뇨생식기 감염, 위장 감염, 부인성 감염, 패혈증, 골 및 관절 감염, 피부 및 피부 구조 감염, 박테리아성 심내막염, 화상, 수술의 항박테리아 예방 및 면역억제 환자, 이를테면 암 화학요법을 받는 환자 또는 기관이식 환자에서 항박테리아의 예방을 포함한다.
- [0130] 상기 및 이후에서, 화합물이 박테리아를 치료할 수 있다고 사용되는 경우, 이는 언제나 화합물이 하나 이상의 박테리아 균주를 치료할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0131] 상기 및 이후에서, 박테리아 감염이 마이코박테리아 감염이 아니라고 사용되는 경우, 이는 언제나 박테리아 감염이 하나 이상의 마이코박테리아 균주로 감염되는 것이 아님을 의미한다.
- [0132] 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체 및 활성 성분으로서 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 투여 목적상 다양한 약제학적 형태로 제제화될 수 있다. 적절한 조성물로서, 전신 투여 약제로 통상 사용되는 모든 조성물이 인용될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 임의로 부가 염 형태의 특정 화합물의 유효량을 약제학적으로 허용되는 담체와 밀접한 혼합물로 배합한다(여기에서 담체는 투여에 필요한 제제의 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다). 이런 약제학적 조성물은 특히, 경구 투여 또는 비경구 주사를 위해 적절한 단일 용량 형태가 바람직하다. 예컨대, 경구 제형으로 상기 조성물을 제조하는데 있어서, 혼탁제, 시럽제, 엘릭시르제, 유제 및 용액제와 같은 경구 액체 제제의 경우에는 통상의 임의 약제학적 매질, 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알콜 등과 같은 것을 이용할 수 있고; 또한 분말제, 환제, 캡슐제, 정제 등의 경우에는 전분, 슈가, 카올린, 활택제, 결합제, 봉해제와 같은 고체 담체를 이용할 수 있다. 투여가 용이하기 때문에, 정제 및 캡슐이 가장 유용한 경구 복용 단위 형태를 나타내는데, 이 경우에는 고체의 약제학적 담체가 명백히 적용된다. 비경구적 조성물의 경우, 담체는 일반적으로 다른 성분, 예컨대 용해를 돋기 위한 성분이 포함될 수 있더라도, 적어도 많은 비율을 멸균수로 포함한다. 예컨대, 담체가 식염수 용액, 글루코스 용액 또는 식염수와 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 주사가능한 용액이 제조될 수 있다. 주사가능한 혼탁액이 또한 제조될 수 있는데, 이 경우에는 적절한 액체 담체, 혼탁제 등이 이용될 수 있다. 또한 사용 직전에 액제 형태의 제제로의 전환이 의도되는 고형제제도 포함된다.
- [0133] 투여 방식에 따라, 약제학적 조성물은 바람직하게 0.05 내지 99 중량%, 더욱 바람직하게 0.1 내지 70 중량%의 활성 성분 및 1 내지 99.95 중량%, 더욱 바람직하게 30 내지 99.9 중량%의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 것이며, 모든 퍼센트는 전체 조성물을 기초로 한다.
- [0134] 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 다양한 다른 성분, 예를 들어, 윤활제, 안정화제, 완충제, 유화제, 점도-조절제, 계면활성제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0135] 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해 상기 언급된 약제학적 조성물을 단위 제형으로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 원에서 사용되는 단위 제형은 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위이며, 각 단위는 필요한 약제학적 담체와 함께, 원하는 치료 효과를 제공하기 위하여 계산된 예정량의 활성 성분을 함유한다. 이러한 단위 제형의 예는 정제(스코어 또는 코팅 정제를 포함), 캡슐제, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 좌제, 주사용 액제 또는 혼탁제 및 이들의 분리된 다중회분이 있다. 본 발명에 따른 화합물의 1일 투여량은 물론, 사용되는 화합물, 투여 방식, 원하는 치료 및 제시된 마이코박테리아 질환에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 일반적으로 본 발명에 따른 화합물을 1 g을 초과하지 않는 1일 용량, 예를 들면, 10 내지 50 mg/체중 kg의 범위로 투여하는 경우 만족스러운 결과를 얻게 될 것이다.
- [0136] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 박테리아 감염에 대해 활성이라는 사실이 제시되면, 본 발명의 화합물은 박테리아 감염을 효과적으로 구제하기 위해 다른 항박테리아제와 조합될 수 있다.

- [0137] 따라서, 본 발명은 또한 (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항박테리아제의 배합물에 관한 것이다.
- [0138] 본 발명은 또한 의약으로 사용하기 위한 (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항박테리아제의 배합물에 관한 것이다.
- [0139] 본 발명은 또한 박테리아 감염의 치료를 위한 상기에 정의된 배합물 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0140] 약제학적으로 허용되는 담체와, 활성 성분으로서 (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항박테리아제를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본 발명에 의해 제공된다.
- [0141] 배합물로 제공되는 경우, (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항박테리아제의 중량비는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 이러한 비율과 정확한 복용량 및 투여 빈도는 당업자들에게 널리 공지된 바와 같이, 개인이 섭취할 수 있는 다른 의약 외에, 사용된 본 발명에 따른 화합물과 다른 항박테리아제(들), 치료되는 특정 증상, 치료 증상의 중증성, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이법, 투여 시간 및 종합적인 신체 조건, 투여 방식 등에 따라 달라진다. 또한, 1일 유효량은 치료된 개체의 반응 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 임상 의의 평가에 따라 낮아지거나 증가될 수 있다는 것은 명백하다.
- [0142] 본 발명에 따른 화합물과 하나 이상의 다른 항박테리아제가 단일 제제로 배합될 수 있거나, 이들이 별도의 제제로 제형화되어 동시에, 분리하여 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 박테리아 감염의 치료시에 동시, 분리 또는 연속 사용을 위한 배합된 제제로서의 (a) 본 발명에 따른 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항박테리아제를 함유하는 제품에 관한 것이다.
- [0143] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물과 배합될 수 있는 다른 항박테리아제는 당업계에 공지된 항박테리아제이다. 다른 항박테리아제는 천연 페니실린, 반합성 페니실린, 천연 세팔로스포린, 반합성 세팔로스포린, 세파마이신, 1-옥사세펜, 클라불란산, 페넴, 카바페넴, 노카르디신, 모노박탐과 같은 β -락탐계 항생제; 테트라사이클린, 안하이드로테트라사이클린, 안트라사이클린; 아미노글리코시드; N-뉴클레오시드, C-뉴클레오시드, 카보사이클릭 뉴클레오시드, 블라스티시딘 S와 같은 뉴클레오시드; 12-원 환 매크롤라이드, 14-원 환 매크롤라이드, 16-원 환 매크롤라이드와 같은 매크롤라이드; 안사마이신; 블레오마이신, 그라미시딘, 폴리믹신, 바시트라신, 락톤 결합을 함유한 큰 환 웨პ티드 항생제, 악티노마이신, 암포마이신, 카프레오마이신, 디스타마이신, 엔두라시딘, 미카마이신, 네오카르지노스타틴, 스텐도마이신, 비오마이신, 비르기니아마이신과 같은 웨პ티드; 사이클로헥스이미드; 시아클로세린; 바리오틴; 사르코마이신 A; 노보비오신; 그리세오플빈; 클로람페니콜; 미토마이신; 푸마길린; 모넨신; 피롤니트린; 포스포마이신; 푸시드산; D-(p-하이드록시페닐)글리신; D-페닐글리신; 에네디인을 포함한다.
- [0144] 본 발명의 화학식 (Ia) 또는 (Ib) 화합물과 배합될 수 있는 특정 항생제는 예를 들어 벤질페니실린(포타슘, 프로카인, 벤자틴), 페녹시메틸페니실린(포타슘), 페네티실린 포타슘, 프로피실린, 카르베니실린(디소듐, 페닐 소듐, 인단일 소듐), 술베니실린, 티카르실린 디소듐, 메티실린 소듐, 옥사실린 소듐, 클록사실린 소듐, 디클록사실린, 플루클록사실린, 암피실린, 메졸로실린, 피페라실린 소듐, 아목실린, 시클라실린, 헥타실린, 술박탐 소듐, 탈람피실린 하이드로클로라이드, 바캄피실린 하이드로클로라이드, 피브메실리남, 세팔렉신, 세파클로르, 세팔로클리신, 세파드록실, 세프라딘, 세프록사린, 세파피린 소듐, 세팔로틴 소듐, 세파세트릴 소듐, 세프술로딘 소듐, 세팔로리딘, 세파트리진, 세포페라존 소듐, 세파만돌, 베포티암 하이드로클로라이드, 세파졸린 소듐, 세프티족심 소듐, 세포탁심 소듐, 세프메녹심 하이드로클로라이드, 세푸록심, 세프트리악손 소듐, 세프타지딘, 세폭시틴, 세프메타졸, 세포테탄, 라타목세프, 클라불란산, 이미페넴, 아즈트레오남, 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린 하이드로클로라이드, 데메틸클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린, 롤리테트라사이클린, 미노사이클린, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 독소루비신, 아클라루비신, 카나마이신 설레이트, 베카나마이신, 토브라마이신, 젠타마이신 설레이트, 디베카신, 아미카신, 미크로노마이신, 리보스타마이신, 네오마이신 설레이트, 파로모마이신 설레이트, 스트렙토마이신 설레이트, 디하이드로스트렙토마이신, 데스토마이신 A, 히드로마이신 B, 아프라마이신, 시소미신, 네틸미신 설레이트, 스팩티노마이신 하이드로클로라이드, 아스트로미신 설레이트, 발리다마이신, 카수가마이신, 폴리옥신, 블라스티시딘 S, 에리트로마이신, 에리트로마이신 에스틀레이트, 올레안도마이신 포스페이트, 트라세틸올레안도마이신, 키타사마이신, 조사마이신, 스피라마이신, 텔로신, 이베벡틴, 미데카마이신, 블레오마이신 설레이트, 폐플로마이신 설레이트, 그라미시딘 S, 폴리믹신 B, 바시트라신, 콜리스틴 설레이트, 콜리스틴메탄설포네이트 소듐, 엔라마이신, 미카마이신, 비르기니아마이신, 카프레오마이신 설레이트, 비오마이신, 엔비오마이신, 반코마이신, 악티노마이신 D,

네오카르지노스타틴, 베스타틴, 펩스타틴, 모넨신, 라살로시드, 살리노마이신, 암포테리신 B, 니스타틴, 나타마이신, 트리코마이신, 미트라마이신, 린코마이신, 클린다마이신, 클린다마이신 팔미테이트 하이드로클로라이드, 플라보포스폴리풀, 사이클로세린, 폐실로신, 그리세오플빈, 클로르암페니콜, 클로르암페니콜 팔미테이트, 미토마이신 C, 피롤니트린, 포스포마이신, 푸시드산, 비코자마이신, 티아몰린, 시카닌이다.

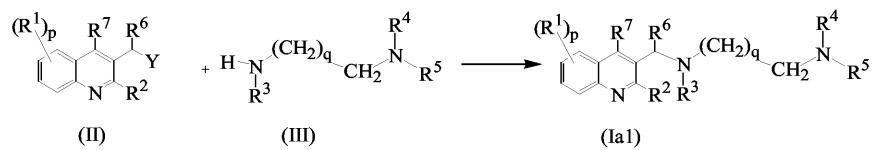
[0145] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물과 배합될 수 있는 다른 마이코박테리아제는 예를 들어 리팜피신(=리팜핀); 이소니아지드; 피라진아미드; 아미카신; 에티온아미드; 목시플록사신; 에탐부톨; 스트렙토마이신; 파라-아미노살리사이클릭산; 사이클로세린; 카프레오마이신; 카나마이신; 티오아세타존; PA-824; 퀴놀론/플루오로퀴놀론, 예를 들어 오플록사신, 시프로플록사신, 스파르플록사신; 예를 들어 클라리트로마이신, 클로파지민, 아목실신(+클라불란산)과 같은 매크롤라이드; 리파마이신; 리파부틴; 리파펜틴이다.

일반적인 제조

[0147] 본 발명에 따른 화합물은 일반적으로 각각 당업자들에게 공지된 일련의 단계로 제조할 수 있다.

[0148] Z가 식 (a)의 래디칼이고, X는 $-\text{CH}_2-$ 인 화학식 (Ia)의 화합물[이후 화학식 (Ia1)으로 나타내어짐]은 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 하기 반응식 1에 따라 반응시켜 제조할 수 있다:

반응식 1



[0150]

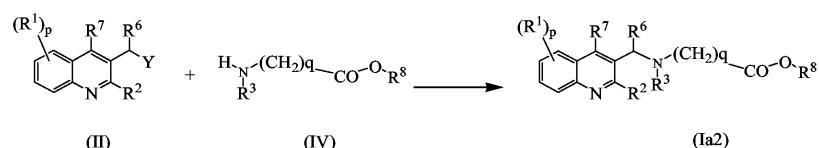
[0151] 상기 반응식에서,

[0152] Y는 브로모, 클로로, 하이드록실, p-톨루엔설포닐옥시 또는 메탄설포닐옥시 등의 이탈기이다.

[0153] Y가 브로모인 경우, 반응은 일반적으로 염기, 예컨대 탄산칼륨, 탄산나트륨, Et_3N 의 존재하에 적절한 용매, 예컨대 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 또는 디글리먼중에서 수행된다. Y가 하이드록시인 경우, 반응은 일반적으로 $\text{P}(\text{Ph})_3$ 및 디이소프로필아조디카복실레이트(DIAD) 또는 디에틸아조디카복실레이트(DEAD)의 존재하 및 적절한 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란중에서 수행된다.

[0154] Z가 식 (b)의 래디칼인 화학식 (Ia)의 화합물[이후 화학식 (Ia2)으로 나타내어짐]은 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 하기 반응식 2에 따라 반응시켜 제조할 수 있다:

반응식 2

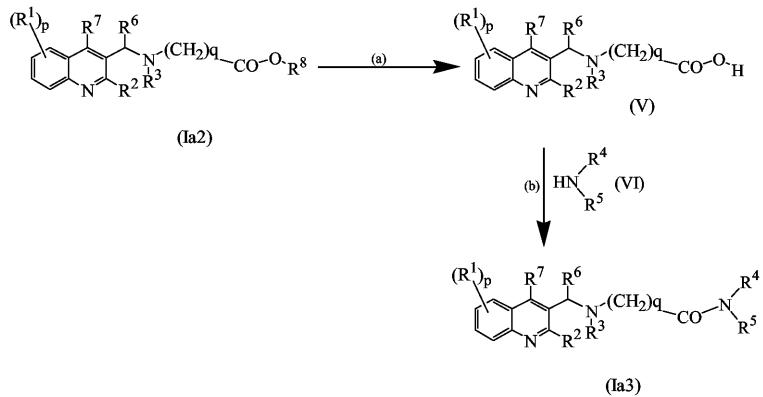


[0156]

[0157] 반응은 상기 반응식 1에 대한 반응에 대해 설명된 바와 같은 유사한 조건하에서 수행될 수 있다.

[0158] 하기 반응식 3에 설명된 바와 같이, 화학식 (Ia2)의 화합물을 화학식 (V)의 중간체 화합물로 전환시킨 다음, 화학식 (VI)의 화합물과 반응시켜 Z가 식 (a)의 래디칼이고, X는 $-\text{CO}-$ 인 화학식 (Ia)의 화합물[이후 화학식 (Ia3)으로 나타내어짐]로 전환시킬 수 있다:

[0159]

반응식 3

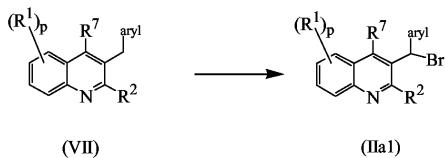
[0160]

[0161] 단계 (a)에서, 화학식 (Ia2)의 화합물을, 예를 들어 유기 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란중에서 수성 수산화리튬으로 처리하여 가수분해시킬 수 있다. 단계 (b)에서, 화학식 (V)의 중간체를, 예를 들어 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt)의 존재하, 염기, 예컨대 트리에틸아민 및 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄 및/또는 테트라하이드로푸란의 존재하에서 화학식 (VI)의 아민 화합물과 반응시킨다.

[0162]

R⁶은 아릴이고, Y는 브로모인 화학식 (II)의 중간체 화합물[이후, 화학식 (IIa1)으로 나타내어짐]은 하기 반응식 4a에 따라, 화학식 (VII)의 화합물을 브롬화시켜 제조할 수 있다:

[0163]

반응식 4a

[0164]

(VII)

(IIa1)

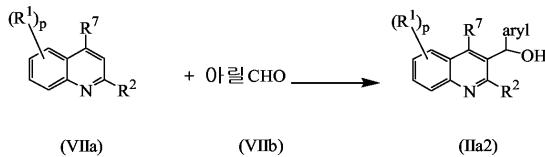
[0165]

화학식 (VII) 화합물의 브롬화는, 예를 들어 적절한 용매, 예컨대 사염화탄소중에서 N-브로모속신이미드(NBS) 및 디벤조일 퍼옥사이드로 처리하여 수행할 수 있다. Y가 클로로인 상응하는 화학식 (II)의 화합물은 유사 방식으로 제조할 수 있다.

[0166]

R⁶은 아릴이고, Y는 하이드록시인 화학식 (II)의 중간체 화합물[이후, 화학식 (IIa2)으로 나타내어짐]은 하기 반응식 4b에 따라, 화학식 (VIIa)의 화합물을 화학식 (VIIb)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:

[0167]

반응식 4b

[0168]

(VIIa)

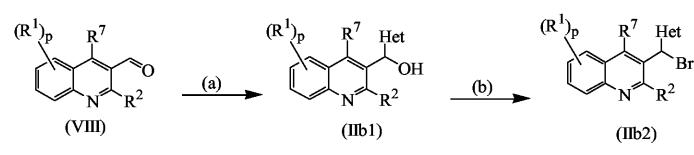
(VIIb)

(IIa2)

[0169]

R⁶은 Het이고, Y는 하이드록시 또는 브로모인 화학식 (II)의 중간체 화합물[이후, 화학식 (IIb1) 및 (IIb2)로 나타내어짐]은 하기 반응식 5a에 따라 제조될 수 있다:

[0170]

반응식 5a

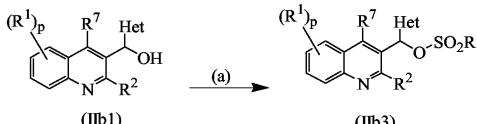
[0171]

단계 (a)에서, 화학식 (VIII)의 화합물을 예를 들어 적절한 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 Et₂O 중에서

n-부틸리튬을 사용하여 화합물 HetH와 반응시켜 Het 래디칼을 도입한다. 단계 (b)에서는, 예를 들어 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄중에서 화학식 (IIb1)의 화합물을 브롬화제, 예컨대 삼브롬화인 또는 수성 브롬화수소산으로 처리하여 하이드록시 래디칼을 브로모 래디칼로 전환시킬 수 있다. Y가 클로로인 상응하는 화학식 (I I)의 화합물을 유사 방식으로 제조할 수 있다.

[0173] R⁶은 Het이고, Y는 p-톨루엔설포닐옥시 또는 메탄설포닐옥시[RSO₂O로 나타내어짐]인 화학식 (II)의 중간체 화합물[이후, 화학식 (IIb3)으로 나타내어짐]은 하기 반응식 5b에 따라 제조될 수 있다:

반응식 5b



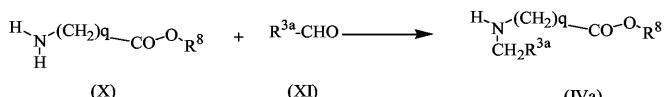
[0175]

예를 들어, 화합물 (IIb1)을 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하 및 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄중에서 각각 메탄설포닐 클로라이드 또는 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 처리함으로써, 하이드록시 래디칼을 메실레이트 또는 토실레이트 에스테르 래디칼로 전환시킬 수 있다.

[0177]

R³은 아릴메틸 또는 Het-메틸인 화학식 (IV)의 중간체 화합물[이후 R^{3a}는 아릴 또는 Het인 화학식 (IVa)로 나타내어짐]은 반응식 6에 따라 화학식 (X)의 화합물을 화학식 (XI)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:

반응식 6



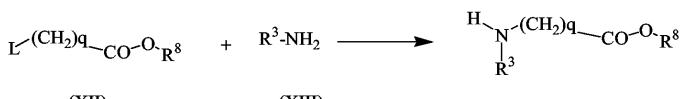
[0179]

화학식 (X)의 화합물과 화학식 (XI)의 화합물의 반응은 일반적으로 산, 예컨대 아세트산의 존재하에 적절한 용매, 예컨대 메탄올중에서 소듐 시아노보로하이드라이드를 사용하여 수행된다.

[0181]

별법으로, 화학식 (IV)의 중간체 화합물은 하기 반응식 7에 따라 화학식 (XII)의 화합물을 화학식 (XIII)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:

반응식 7



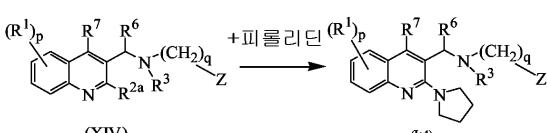
[0183]

상기 반응식에서, 화학식 (XII)의 화합물의 L이 이탈기, 예컨대 클로로를 나타내는 경우, 반응은 일반적으로 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 탄산나트륨의 존재하에 적절한 용매, 예컨대 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 또는 디글리먼중에서 수행된다.

[0185]

R²는 피롤리디노인 화학식 (Ia)의 화합물[이후, 화학식 (Ia4)로 나타내어짐]은 하기 반응식 8에 따라, R^{2a}가 할로, 예를 들어 클로로인 화학식 (XIV)의 화합물을 피롤리딘과 반응시켜 제조할 수 있다:

반응식 8



[0187]

화학식 (XIV)의 출발물질은 반응식 1에 예시된 바와 같이 화학식 (I)의 화합물에 대해 설명된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

- [0189] R^1 이 할로, 예를 들어 브로모인 화학식 (I)의 화합물은 $Pd(PPh_3)_4$ 의 존재하에 적절한 용매, 예컨대 툴루엔 또는 1,2-디메톡시에탄(DME)중에서 적절한 알킬화제, 예컨대 $CH_3B(OH)_2$ 또는 $(CH_3)_4Sn$ 으로 처리하여 R^1 이 알킬, 예를 들어 메틸인 화학식 (I)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 유사하게, R^1 이 할로, 예를 들어 브로모인 화학식 (I)의 화합물은 $Pd(PPh_3)_4$ 및 염기, 예컨대 탄산나트륨의 존재하에 적절한 용매, 예컨대 DME 중에서 3-(1,3,2-디옥사보리난-2-일)-피리딘으로 처리하여 R^1 이 피리딜인 화학식 (I)의 화합물로 전환시킬 수 있다.
- [0190] 화학식 (Ib)의 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물에 대해 상기 설명된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.
- [0191] 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물은, 예를 들어 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄중에서 3-클로로페벤조산으로 처리하여 그의 상응하는 N-옥사이드로 전환시킬 수 있다.
- [0192] 상기 및 하기의 반응에서, 반응 생성물은 필요하다면 해당 분야에 일반적으로 알려져 있는 방법, 예를 들어, 추출, 결정화 및 크로마토그래피에 따라 반응 매개체로부터 분리되고, 필요에 따라 정제될 수 있음은 명확한 사실이다. 추가로, 복수개의 에난티오머형으로 존재하는 반응 생성물은 그들의 혼합물로부터 공지 기술, 특히 분취용 크로마토그래피, 예를 들어, 분취용 HPLC에 의해 분리될 수 있음이 분명하다. 전형적으로, 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물은 그의 입체이성체로 분리될 수 있다.
- [0193] 하기 실시예가 본 발명을 설명하나, 본 발명이 이들에 제한되는 것은 아니다.

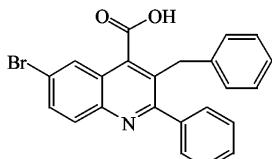
실험 부분

- [0195] 이후, "DME"는 1,2-디메톡시에탄을 의미하고, "NBS"는 N-브로모숙신이미드를 의미하며, "DMF"는 N,N-디메틸포름아미드를 의미하고, "THF"는 테트라하이드로푸란을 의미하며, "DIPE"는 디이소프로필에테르를 의미하고, "BTEAC"는 벤질트리에틸암모늄 클로라이드를 의미하며, "EDCI"는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드.HCl을 의미하고, "HOBT"는 1-하이드록시벤즈트리아졸을 의미하며, "DIAD"는 디이소프로필아조디카복실레이트를 의미하고, "polymerlab NCO"는 메틸이소시아네이트 폴리스티렌을 의미한다.

A. 중간체 화합물의 제조

실시예 A1

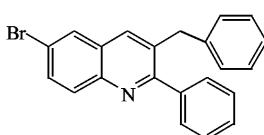
a) 중간체 1의 제조



[0199]

- [0200] 3N NaOH (150 ml)중의 5-브로모-1H-인돌-2,3-디온 (0.066 mol)의 혼합물을 80 °C에서 30 분동안 교반한 후, 실온으로 하였다. 1,3-디페닐-1-프로파논 (0.066 mol)을 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 밤새 가열한 후, 냉각하고, 아세트산을 사용하여 pH 5로 산성화하였다. 침전을 여과하여 H_2O 및 디이소프로필 에테르로 세척하고, 건조시켰다. 수율: 15 g의 중간체 1 (55%).

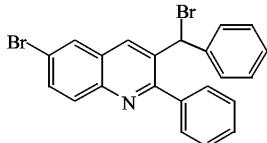
b) 중간체 2의 제조



[0202]

[0203] 디페닐에테르 (150 ml)중의 중간체 1 (15 g)의 혼합물을 300 °C에서 밤새 교반하였다. 얻은 혼합물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산: 100). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 3.0 g의 중간체 2 (22%).

[0204] c) 중간체 3의 제조

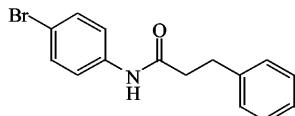


[0205]

[0206] CCl_4 (10 ml)중의 중간체 2 (0.0027 mol), 1-브로모-2,5-페롤리딘디온 (0.0027 mol) 및 디벤조일페옥사이드 (0.00005 mol)의 혼합물을 1 시간동안 교반 환류시킨 후, H_2O 에 붓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 1 g의 중간체 3 (80%).

실시예 A2

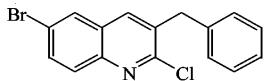
[0208] a) 중간체 4의 제조



[0209]

[0210] Et_3N (70 ml) 및 CH_2Cl_2 (700 ml)중의 4-브로모벤젠아민 (0.407 mol)의 용액 벤젠 프로파노일 클로라이드 (0.488 mol)를 실온에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 및 농축 NH_4OH 에 붓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르로 결정화하였다. 잔사 (119.67 g)를 CH_2Cl_2 에 취하고, 1N HCl 로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 107.67 g의 중간체 4 (87%).

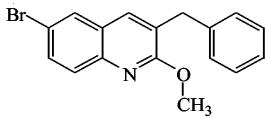
[0211] b) 중간체 5의 제조



[0212]

[0213] 반응을 2회 수행하였다. POCl_3 (1.225 mol)를 10 °C에서 DMF (0.525 mol)에 적가하였다. 이어서, 중간체 4 (0.175 mol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 80 °C에서 교반하고, 얼음에 부은 후, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 생성물은 추가의 정제없이 사용되었다. 수율: 77.62 g의 중간체 5 (67%).

[0214] c) 중간체 6의 제조

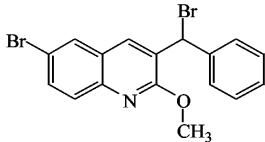


[0215]

[0216] CH_3OH (776 ml) 및 CH_3OH 중 30% CH_3ONa (222.32 ml)중의 중간체 5 (0.233 mol)의 혼합물을 밤새 교반 환류시킨 뒤, 얼음에 붓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를

증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{사이클로헥산} 20/80 \rightarrow 100/0; 20\text{--}45 \mu\text{m}$). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 25 g의 중간체 6 (33%).

[0217] d) 중간체 7의 제조



[0218]

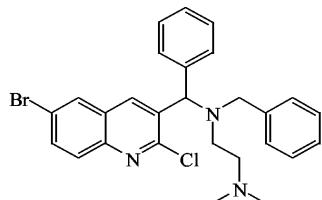
CCl_4 (100 ml)중의 중간체 6 (0.03 mol), 1-브로모-2,5-피롤리딘디온 (0.03 mol) 및 디벤조일페옥사이드 (0.1 g)의 혼합물을 1 시간동안 교반 환류시켰다. 10% K_2CO_3 를 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 12.2 g의 중간체 7 (98%).

[0220]

실시예 A3

[0221]

중간체 8의 제조



[0222]

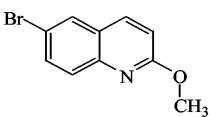
CH_3CN (20 ml)중의 중간체 [0223] 6-브로모-3-(브로모페닐메틸)-2-클로로-퀴놀린 (A2.d와 유사한 방식으로 제조됨) (0.0036 mol), N,N-디메틸-N'-(페닐메틸)-1,2-에탄디아민 (0.0036 mol) 및 K_2CO_3 (0.0036 mol)의 혼합물을 80 °C에서 12 시간동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 혼합물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (2.3 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} 98/2; 70\text{--}200 \mu\text{m}$). 목적하는 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.4 g의 중간체 8.

[0224]

실시예 A4

[0225]

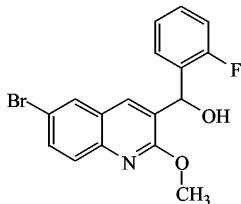
a) 중간체 9의 제조



[0226]

CH_3OH (140 ml) 및 CH_3OH 중 30% CH_3ONa (70 ml)중의 6-브로모-2-클로로퀴놀린 (0.06 mol)의 혼합물을 밤새 교반 환류시킨 뒤, H_2O 에 붓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (12.6 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{사이클로헥산} 40/60; 15\text{--}35 \mu\text{m}$). 목적하는 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 7.5 g의 중간체 9.

[0228] b) 중간체 34의 제조

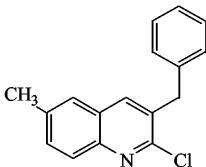


[0229]

1.6M nBuLi (0.03 mol)를 -20 °C 내지 -10 °C의 온도에서 N₂ 흐름하에 THF (90 mL)중의 2,2,6,6-테트라메틸페페리딘 (0.03 mol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -20 °C에서 20 분동안 교반한 후, -70 °C로 냉각하였다. THF (39.6 mL)중의 중간체 9 (0.025 mol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -70 °C에서 1 시간동안 교반하였다. THF (11.1 mL)중의 2-플루오로벤즈알데히드 (0.03 mol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -70 °C에서 3 시간 30 분동안 교반한 후, 실온으로 하고, 실온에서 밤새 교반한 다음, H₂O에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 9.96 g. 이 분획을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제 구배: 사이클로헥산/CH₂Cl₂ 50/50 ~ 100/0; 15~40 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 2.52 g의 분획 A 및 0.75 g의 분획 2. 칼럼을 CH₃OH로 세척하여 제 3 분획을 얻었다. 용매를 증발시켰다. 수율: 4.10 g의 중간체 34 (45%).

[0231] 실시예 A5

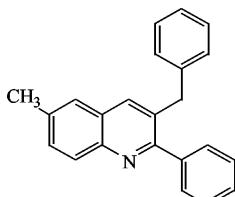
[0232] a) 중간체 10의 제조



[0233]

POCl₃ (327 mL)를 5 °C에서 DMF (120 mL)에 천천히 첨가하였다. 첨가 완료후, N-(4-메틸페닐)벤젠프로판아미드 (0.501 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반한 후, 실온에 이르게 하고 열음에 부었다. EtOAc를 첨가하였다. 열음을 첨가하면서 혼합물을 1 시간동안 교반한 후, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 H₂O로 세척한 뒤, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 수율: 182.2 g의 중간체 10.

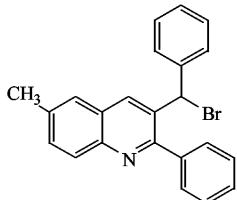
[0235] b) 중간체 11의 제조



[0236]

DME (50 mL) 중의 중간체 10 (0.0112 mol), 폐닐보론산 (0.034 mol), Pd(PPh₃)₄ (0.0011 mol) 및 2M Na₂CO₃ (0.056 mol)의 혼합물을 90 °C에서 교반한 후, H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (5 g)를 DIPE로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 1 g (29%). 이 분획을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/EtOAc 90/10; 15~0 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 2 g의 중간체 11 (58%).

[0238] c) 중간체 12의 제조



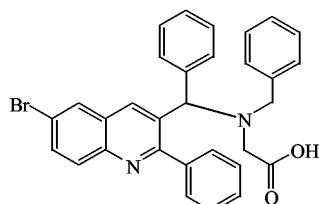
[0239]

[0240] 1,2-디클로로에탄 (50 ml)중의 중간체 11 (0.0088 mol) 및 NBS (0.0098 mol)의 혼합물을 3 시간동안 교반 환류시킨 후, H₂O에 끓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 3.6 g의 중간체 12.

[0241]

실시예 A6

[0242] a) 중간체 13의 제조

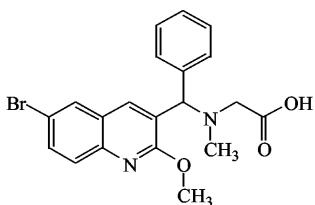


[0243]

[0244] LiOH, H₂O (0.0035 mol)를 THF (10 ml) 및 H₂O (10 ml)중의 최종 화합물 146 (B1.a에 따라 제조됨) (0.0018 mol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반한 후, THF를 증발시켰다. 3N HCl을 첨가하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 1 g의 중간체 13 (100%).

[0245]

b) 중간체 14의 제조

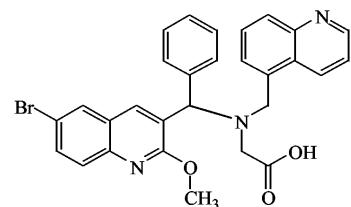


[0246]

[0247] 최종 화합물 131 (B2.a에 따라 제조됨)로부터 출발한 점만을 제외하고 중간체 13와 유사한 방식으로 중간체 14를 제조하였다. 수율: 중간체 14 (86%).

[0248]

c) 중간체 15의 제조



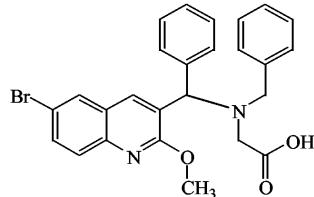
[0249]

[0250] THF (8 ml) 및 H₂O (2 ml)중의 최종 화합물 145 (B2.c에 따라 제조됨) (0.0008 mol) 및 LiOH, H₂O (0.0026 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, 60 °C에서 12 시간 교반하고, H₂O에 부었다. 5N HCl을 pH 5로 될 때까지 첨가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤,

용매를 증발시켰다. 수율: 0.45 g의 중간체 15 (97%).

[0251]

d) 중간체 16의 제조

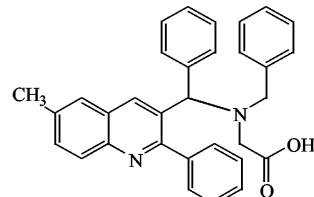


[0252]

THF (20 ml) 및 H₂O (20 ml)중의 최종 화합물 137 (B2.b에 따라 제조됨) (0.0069 mol) 및 LiOH, H₂O (0.0143 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, 60 °C에서 24 시간 교반하였다. THF를 증발시켰다. 잔사를 H₂O/3N HCl에 취하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 3 g의 중간체 16 (56%).

[0254]

e) 중간체 17의 제조

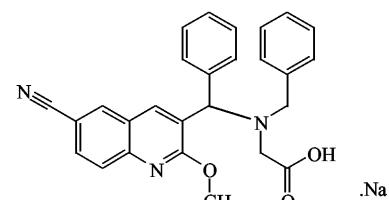


[0255]

THF (10 ml) 및 H₂O (10 ml)중의 최종 화합물 150 (B1.b에 따라 제조됨) (0.0007 mol) 및 LiOH, H₂O (0.0023 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, H₂O에 부었다. 3N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.3 g의 중간체 17.

[0257]

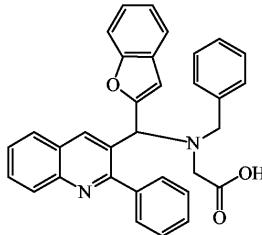
f) 중간체 18의 제조



[0258]

H₂O (20 ml) 및 THF (20 ml)중의 최종 화합물 151 (B2.d에 따라 제조됨) (0.0038 mol) 및 LiOH, H₂O (0.0077 mol)의 혼합물을 실온에서 4 일동안 교반하였다. H₂O 및 EtOAc를 첨가하였다. 3N NaOH를 첨가하였다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 1.6 g의 중간체 18 (90%).

[0260] g) 중간체 37의 제조

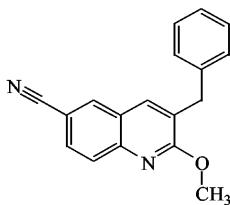


[0261]

[0262] THF (8 ml) 및 H₂O (8 ml)중의 최종 화합물 130 (B2.h에 따라 제조됨) (0.0015 mol) 및 LiOH, H₂O (0.0045 mol)의 혼합물을 65 °C에서 24 시간동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 3N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 수율: 0.85 g의 중간체 37 (100%).

[0263] 실시예 A7

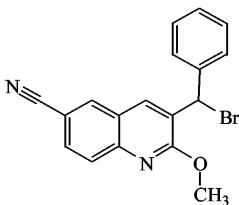
[0264] a) 중간체 19의 제조



[0265]

[0266] DMF (25 ml)중의 중간체 6 (A2.c에 따라 제조됨) (0.0076 mol) 및 CuCN (0.028 mol)의 혼합물을 16 시간동안 교반 환류시킨 후, 실온으로 냉각하고, 빙수에 부었다. 침전을 여과하고, H₂O/에틸렌 디아민에 취한 뒤, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 혼합물을 실리카겔을 통해 여과하였다 (용리제: CH₂Cl₂). 여액을 건조될 때까지 증발시켰다. 수율: 1.1 g의 중간체 19 (53%).

[0267] b) 중간체 20의 제조

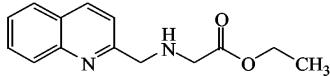


[0268]

[0269] 1,2-디클로로에탄 (30 ml)중의 중간체 19 (0.0066 mol), NBS (0.0066 mol) 및 디벤조일퍼옥사이드 (0.0003 mol)의 혼합물을 80 °C에서 3 시간동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. H₂O 및 CH₂Cl₂를 첨가하였다. 유기층을 H₂O로 세척한 뒤, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔사 (3.5 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/EtOAc 92/8; 15-40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 1.9 g의 중간체 20 (81%).

[0270] 실시예 A8

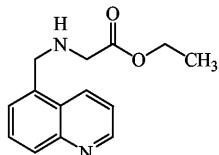
[0271] a) 중간체 21의 제조



[0272]

[0273] CH₃OH (1 ml) 및 CH₃COOH (20 ml)중의 2-퀴놀린카복스알데히드 (0.0019 mol), 에틸 에스테르 글리신 하이드로클로라이드 (0.002 mol) 및 NaBH₃CN (0.0028 mol)의 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반한 후, H₂O 및 10% K₂CO₃에 놓고, CH₂Cl₂/CH₃OH로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 15~40 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 1.7 g의 중간체 21 (37%).

[0274] b) 중간체 27의 제조

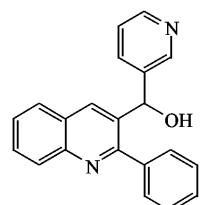


[0275]

[0276] 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.0334 mol)를 0 °C에서 메탄올 (80 ml)중의 5-퀴놀린카복스알데히드 (0.0223 mol), 글리신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드 (0.0245 mol) 및 아세트산 (0.5 ml)의 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반한 후, 10% K₂CO₃에 놓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 97.5/2.5/0.1). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 2.3 g의 중간체 27 (43%).

0277] 실시예 A9

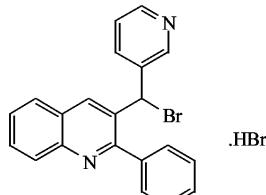
[0278] a) 중간체 22의 제조



[0279]

[0280] 헥산중 1.6M nBuLi (0.0103 mol)를 -70 °C에서 N₂ 흐름하에 디에틸 에테르 (20 ml)중의 3-브로모페리딘 (0.0103 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -45 °C에 이르게 한 후, -70 °C로 재냉각하였다. THF (20 ml)중의 2-페닐-3-퀴놀린-카복스알데히드 (0.0008 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -70 °C에서 실온으로 2 시간동안 교반하였다. H₂O를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르에 취하였다. 혼합물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척한 후, 50 °C에서 진공하에 건조시켰다. 수율: 2.1 g의 중간체 22 (79%).

[0281] b) 중간체 23의 제조



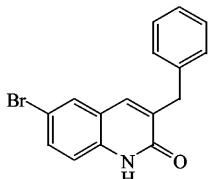
[0282]

[0283] PBr_3 (3 ml) 및 툴루엔 (45 ml)중의 중간체 22 (0.0046 mol)의 혼합물을 1 시간 30 분동안 교반 환류시킨 후, 실온으로 냉각하였다. 침전을 여과하여 디에틸 에테르로 세척하고, 60°C 에서 진공하에 건조시켰다. 수율: 2.4 g의 중간체 23 (>100%) (용점: 161°C).

[0284]

실시예 A10

[0285] a) 중간체 24의 제조

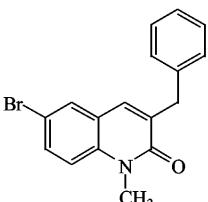


[0286]

[0287] HCl (6N) (50 ml)중의 중간체 5 (A2.b에 따라 제조됨) (0.009 mol)의 혼합물을 밤새 교반 환류시켰다. 침전을 여과하고, H_2O 에 이어 DIPE로 세척한 뒤, 건조시켰다. 수율: 2.8 g의 중간체 24.

[0288]

b) 중간체 25의 제조

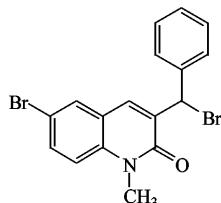


[0289]

[0290] NaOH (40 ml) 및 THF (30 ml)중의 중간체 24 (0.0089 mol), ICH_3 (0.026 mol) 및 BTEAC (0.0044 mol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. H_2O 를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 1.5 g의 중간체 25 (79%).

[0291]

c) 중간체 26의 제조

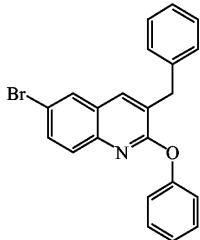


[0292]

[0293] 1,2-디클로로에탄 (25 ml)중의 중간체 25 (0.0043 mol) 및 NBS (0.0048 mol)의 혼합물을 3 시간동안 교반 환류시킨 후, H_2O 에 부었다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 2 g의 중간체 26.

실시예 A11

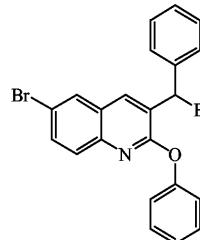
[0294] a) 중간체 28의 제조



[0295]

[0297] 1,4-디옥산 (200 ml) 및 DMF (80 ml)중의 60% NaH (0.069 mol)의 혼합물에 페놀 (0.066 mol)을 조금씩 첨가한 뒤, 중간체 5 (A2.b에 따라 제조됨) (0.033 mol)를 첨가하고, 혼탁액을 환류하여 20 시간동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하여 10% K₂CO₃에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산 /CH₂Cl₂: 70/30). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 7.3 g의 중간체 28 (57%) (융점: 111 °C).

[0298] b) 중간체 29의 제조

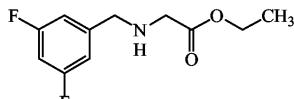


[0299]

[0300] 중간체 28 (0.0026 mol), NBS (0.0028 mol) 및 디벤조일퍼옥사이드 (0.00005 mol)의 혼합물을 80 °C에서 3 시간동안 교반한 후, H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 1.3 g의 중간체 29 (100%) (융점: 110 °C).

실시예 A12

[0301] 중간체 30의 제조

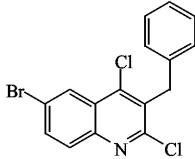


[0302]

[0304] 아세토니트릴 (7 ml)중의 3,5-디플루오로벤질아민 (4.2 mmol), 에틸클로로아세테이트 (4.2 mmol) 및 탄산칼륨 (4.2 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 18 시간동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하여 물에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.58 g의 중간체 30 (60%).

실시예 A13

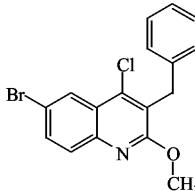
[0306] a) 중간체 31의 제조



[0307]

[0308] 4-브로모아닐린 (0.011 mol), 벤질말론산 (0.011 mol) 및 옥사염화인 (10 ml)의 혼합물을 5 시간동안 80 °C로 가열한 후, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 물 및 CH₂Cl₂에 추하고, 염기화한 후, CH₂Cl₂로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 2.48 g의 중간체 31 (62%).

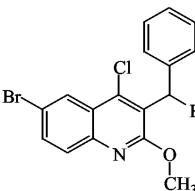
[0309] b) 중간체 32의 제조



[0310]

[0311] MeOH중의 중간체 31 (0.011 mol) 및 소듐 메톡사이드 (MeOH중 30%, 0.011 mol)의 혼합물을 환류하여 3 시간동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 얼음/물에 부었다. 침전을 여과하여 건조시키고, 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/CH₂Cl₂: 70/30). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 1.6 g의 중간체 32 (40%).

[0312] c) 중간체 33의 제조

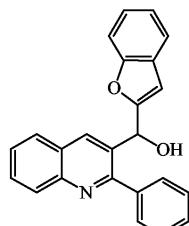


[0313]

[0314] 트리플루오로톨루엔 (31 ml)중의 중간체 32 (0.0053 mol), NBS (0.0053 mol) 및 디벤조일퍼옥사이드 (0.0002 mol)의 혼합물을 80 °C에서 5 시간동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. H₂O 및 CH₂Cl₂를 첨가하였다. 유기층을 H₂O로 세척한 뒤, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔사 (2.68 g)를 디에틸 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 2.4 g의 중간체 33 (85%) (용점: 117 °C).

실시예 A14

[0316] a) 중간체 35의 제조

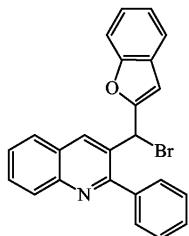


[0317]

[0318] THF (30 ml)중의 벤조푸란 (0.0257 mol)의 용액에 헥산중의 1.6M nBuLi (0.0257 mol)를 -70 °C에서 N₂ 흐름하에

첨가하였다. 혼합물을 -70°C 에서 3 시간동안 교반하였다. THF (30 ml)중의 2-페닐-퀴놀린-3-카브알데히드 (그의 내용이 본 원에 참고로 포함되는 미국 특허 출원 공개 (2004) 제 2004009976호의 교시내용에 따라 제조됨) (0.0129 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -70°C 에서 3 시간동안 교반한 후, -20°C 에서 얼음에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 3.75 g의 중간체 35 (83%) (용점: 184°C).

[0319] b) 중간체 36의 제조



[0320]

PBr₃ (0.0006 mol)를 실온에서 CH₂Cl₂ (5 ml)중의 중간체 35 (0.0005 mol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반한 후, 건조될 때까지 증발시켰다. 수율: 중간체 36.

[0322]

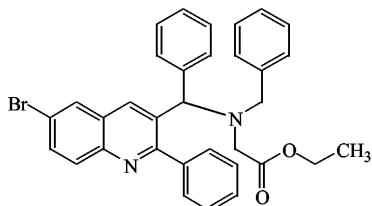
B. 최종 화합물의 제조

[0323]

실시예 B1

[0324]

a) 화합물 146의 제조

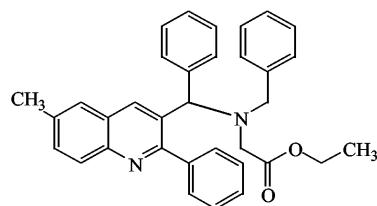


[0325]

CH₃CN (6 ml)중의 중간체 3 (A1.c에 따라 제조됨) (0.0004 mol), N-(페닐메틸)글리신 에틸 에스테르 (0.0008 mol) 및 K₂CO₃ (0.0013 mol)의 혼합물을 80°C 에서 밤새 교반하였다. H₂O를 첨가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.3 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/EtOAc 90/10; 10 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.165 g의 최종 화합물 146 (66%).

[0327]

b) 화합물 150의 제조

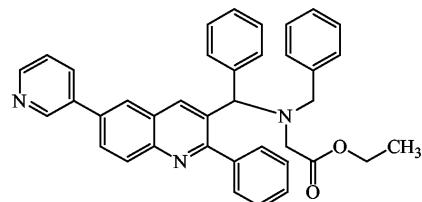


[0328]

톨루엔 (8 ml)중의 최종 화합물 146 (B1.a에 따라 제조됨) (0.0007 mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.00007 mol) 및 (CH₃)₄Sn (0.0014 mol)의 혼합물을 2 시간동안 교반 환류시킨 후, H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼

크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/EtOAc 90/10; 15–40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.109 g의 최종 화합물 150 (31%).

[0330] c) 화합물 152의 제조

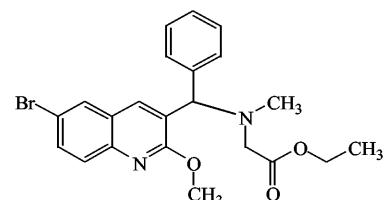


[0331]

[0332] 디메틸글리콜 (7 ml)중의 최종 화합물 146 (B1.a에 따라 제조됨) (0.53 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.053 mmol), 피리딘 보론산-1,3-프로판디올을 사이클릭 에스테르 (0.0016 mol) 및 수성 탄산나트륨 (2M, 0.0027 mol)의 혼합물을 90 °C에서 2 시간동안 교반한 후, 물에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/MeOH: 95/5). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 62 mg의 최종 화합물 152 (21%).

실시예 B2

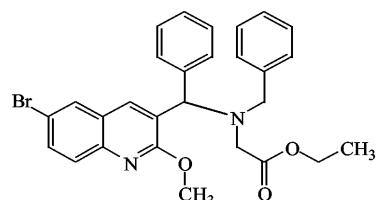
[0334] a) 화합물 131의 제조



[0335]

[0336] CH₃CN (5 ml)중의 중간체 7 (A2.d에 따라 제조됨) (0.24 mmol), 사코신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드 (0.24 mmol) 및 K₂CO₃ (0.24 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 18 시간동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 물에 부은 후, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사를 디이소프로필 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 최종 화합물 137 (100%).

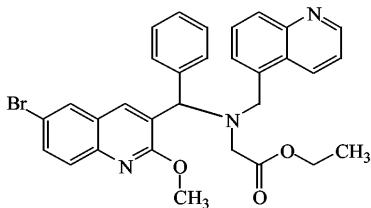
[0337] b) 화합물 137의 제조



[0338]

[0339] CH₃CN (8 ml)중의 중간체 7 (A2.d에 따라 제조됨) (0.004 mol), N-(페닐-메틸)글리신 에틸 에스테르 (0.0009 mol) 및 K₂CO₃ (0.0014 mol)의 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반한 후, H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.3 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/EtOAc 90/10; 15–40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.054 g의 최종 화합물 137 (21%).

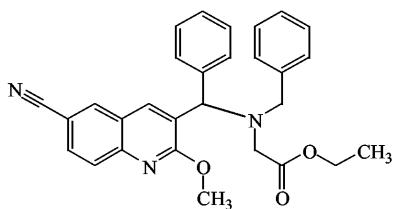
[0340] c) 화합물 145의 제조



[0341]

CH₃CN (80 ml)중의 중간체 7 (A2.d에 따라 제조됨) (0.0098 mol), 중간체 27 (A8.b에 따라 제조됨) (0.0098 mol) 및 K₂CO₃ (0.0108 mol)의 혼합물을 80 °C에서 12 시간동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 혼합물을 CH₂Cl₂/H₂O로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (5.4 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 2회 정제하였다 (용리제 구배: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2 - 99/1; 15-40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.66 g의 최종 화합물 145 (12%) (용점: 96 °C).

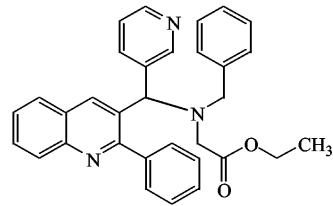
[0343] d) 화합물 151의 제조



[0344]

CH₃CN (20 ml)중의 중간체 20 (A7.b에 따라 제조됨) (0.0053 mol), N-(페닐-메틸)글리신 에틸 에스테르 (0.008 mol) 및 K₂CO₃ (0.008 mol)의 혼합물을 18 시간동안 교반 환류시킨 후, 실온으로 냉각하고, H₂O 및 EtOAc에 부었다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (3 g)를 디에틸 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 1.85 g의 최종 화합물 151 (74%) (용점: 148 °C).

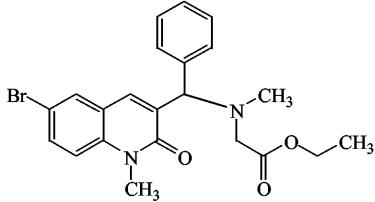
[0346] e) 화합물 129의 제조



[0347]

N-(페닐메틸)글리신 에틸 에스테르 (7 ml)중의 중간체 23 (A9.b에 따라 제조됨) (0.0037 mol)의 용액을 125 °C에서 6 시간동안 교반한 후, 실온으로 냉각한 뒤, H₂O에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 H₂O로 세척한 뒤, 포화 NaCl 수용액으로 세척하여, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.4 g. 이 분획을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/EtOAc 60/40; 15-40 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 2.65 g의 분획 1 및 0.35 g의 분획 2 (19%). 분획 1을 CH₂Cl₂/polymer1ab NCO에 취하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반한 후, 여과하였다. 여액을 증발시켰다. 수율: 0.32 g의 최종 화합물 129 (18%).

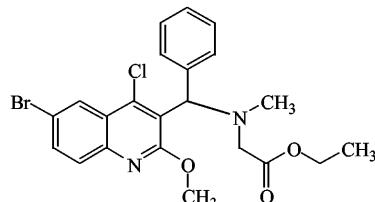
[0349] f) 화합물 153의 제조



[0350]

CH₃CN (15 ml)중의 중간체 26 (A10.c에 따라 제조됨) (0.0012 mol), N-메틸글리신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드 (0.0019 mol) 및 K₂CO₃ (0.0024 mol)의 혼합물을 80 °C에서 6 시간동안 교반하였다. 용매를 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 H₂O 및 CH₂Cl₂에 취하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.46 g의 최종 화합물 153.

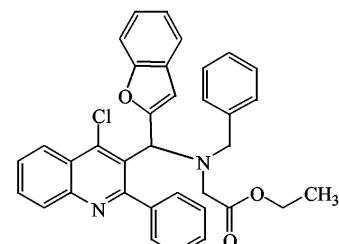
[0352] g) 화합물 132의 제조



[0353]

CH₃CN (12 ml)중의 중간체 33 (A13.c에 따라 제조됨) (0.0027 mol), N-메틸글리신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드 (0.0027 mol) 및 K₂CO₃ (0.004 mol)의 혼합물을 23 시간동안 교반 환류시켰다. N-메틸글리신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드 (1 당량)에 이어 K₂CO₃ (1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 24 시간동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각한 뒤, H₂O 및 EtOAc에 부었다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (1.15 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/EtOAc 95/5; 15–40 μm). 목적하는 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.68 g의 최종 화합물 132 (52%).

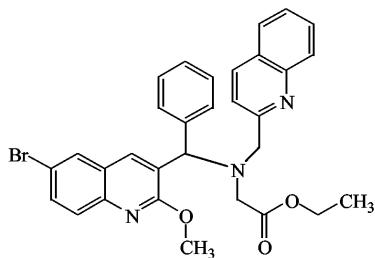
[0355] h) 화합물 130의 제조



[0356]

CH₃CN (50 ml)중의 중간체 36 (A14.b에 따라 제조됨) (0.0056 mol), N-(페닐-메틸)글리신 에틸 에스테르 (0.0171 mol) 및 K₂CO₃ (0.0171 mol)의 혼합물을 18 시간동안 교반 환류시킨 후, H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (5 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/EtOAc 90/10). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.79 g의 최종 화합물 130 (27%).

[0358] i) 화합물 143의 제조

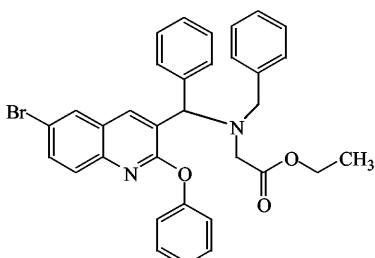


[0359]

[0360] 중간체 21로부터 출발한 점만을 제외하고 B2.c와 유사한 방식으로 최종 화합물 143을 제조하였다.

[0361]

j) 화합물 148의 제조

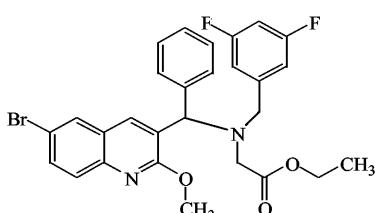


[0362]

[0363] 중간체 29로부터 출발한 점만을 제외하고 B2.c와 유사한 방식으로 최종 화합물 148을 제조하였다.

[0364]

k) 화합물 141의 제조



[0365]

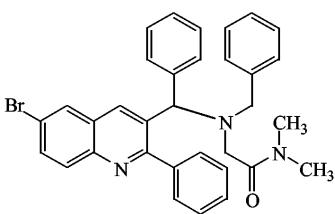
[0366] 중간체 30으로부터 출발한 점만을 제외하고 B2.c와 유사한 방식으로 최종 화합물 141을 제조하였다.

[0367]

실시예 B3

[0368]

a) 화합물 53의 제조

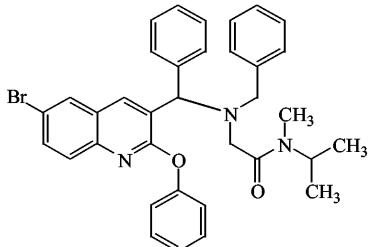


[0369]

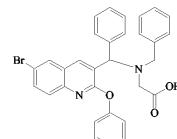
[0370] $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (8 mL)중의 중간체 13 (A6.a에 따라 제조됨) (0.0003 mol), 디메틸아민 (0.0005 mol), EDCI (0.0005 mol), HOBT (0.0005 mol) 및 Et_3N (0.0005 mol)의 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반한 후, H_2O 에 붓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.2 g)를 DIPE로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 0.053 g의 최종 화합물 53 (융점: 110 °C).

[0371]

b) 화합물 30의 제조



[0372]



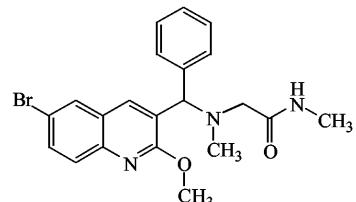
[0373]

CH₂Cl₂ (3 ml) 및 THF (3 ml)중의 중간체

({벤질-[(6-브로모-2-페녹시-퀴놀린-3-일)-페닐-메틸]-아미노}-아세트산) (A6.c와 유사한 방식으로 제조됨) (0.0002 mol), N-메틸-2-프로판아민 하이드로클로라이드 (0.0003 mol), EDCI (0.0004 mol) 및 HOBT (0.0004 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, H₂O 및 CH₂Cl₂에 부었다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.25 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (15 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 최종 화합물 30 (37%).

[0374]

c) 화합물 3의 제조

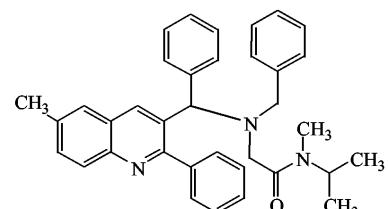


[0375]

CH₂Cl₂ (2 ml), THF (2 ml) 및 트리에틸아민 (0.1 ml)중의 중간체 14 (A6.b에 따라 제조됨) (0.0002 mol), 메틸아민 하이드로클로라이드 (0.0002 mol), EDCI (0.0003 mol) 및 HOBT (0.0003 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.15 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂ 100 - CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10; 5 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.063 g의 최종 화합물 3 (62%) (융점: 190 °C).

[0377]

d) 화합물 41의 제조



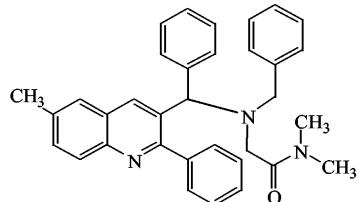
[0378]

CH₂Cl₂ (5 ml) 및 THF (5 ml)중의 중간체 17 (A6.e에 따라 제조됨) (0.0008 mol), N-메틸-2-프로판아민 (0.001 mol), EDCI (0.0012 mol) 및 HOBT (0.0012 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, H₂O 및 CH₂Cl₂에 붓고, 5 분동안 교반하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사

(0.42 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.14 g의 분획 1 및 0.064 g의 분획 2. 분획 1을 DIPE/디에틸 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 0.138 g의 최종 화합물 41 (31%) (용점: 126 °C).

[0380]

e) 화합물 45의 제조



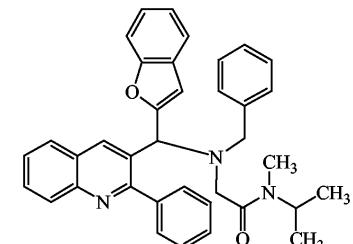
[0381]

[0382]

CH_2Cl_2 (2 ml) 및 THF (2 ml)중의 중간체 17 (A6.e에 따라 제조됨) (0.0002 mol), 디메틸아민 (0.0003 mol), Et_3N (0.0004 mol), EDCI (0.0003 mol) 및 HOBT (0.0003 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, H_2O 에 끓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.1 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.056 g의 분획 A 및 0.1 g의 분획 B. 분획 A를 디에틸 에테르에 취하였다. 혼합물을 증발시켰다. 수율: 0.055 g의 최종 화합물 45 (52%).

[0383]

f) 화합물 36의 제조



[0384]

[0385]

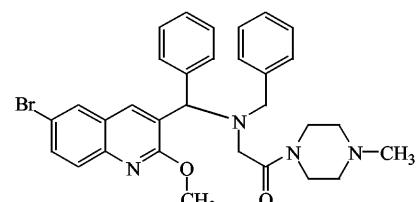
CH_2Cl_2 (5 ml) 및 THF (5 ml)중의 중간체 37 (A6.g에 따라 제조됨) (0.0004 mol), N-메틸-2-프로판아민 (0.0004 mol), EDCI (0.0006 mol) 및 HOBT (0.0006 mol)의 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반하였다. H_2O 를 첨가하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출한 후, 여과하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.12 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제 구배: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 - 98/2; 5 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다 수율: 0.073 g의 최종 화합물 36 (33%).

[0386]

실시예 B4

[0387]

a) 화합물 104의 제조



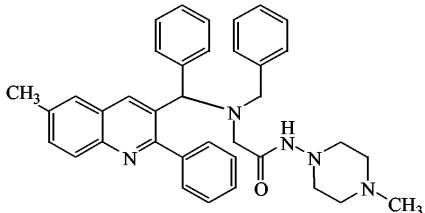
[0388]

[0389]

CH_2Cl_2 (8 ml) 및 THF (8 ml)중의 중간체 16 (A6.d에 따라 제조됨) (0.0006 mol), 1-메틸피페라진 (0.0009

mol), EDCI (0.0009 mol) 및 HOBT (0.0009 mol)의 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반한 후, H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.4 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5; 5 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 DIPE/디에틸 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 0.107 g의 최종 화합물 104 (31%) (융점: 152 °C).

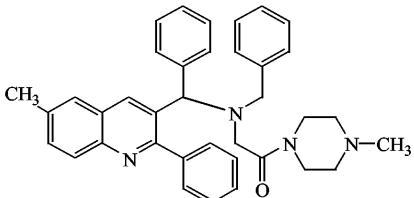
[0390] b) 화합물 69의 제조



[0391]

CH₂Cl₂ (3 ml) 및 THF (3 ml)중의 중간체 17 (A6.e에 따라 제조됨) (0.0002 mol), 4-메틸피페라진아민 (0.0002 mol), EDCI (0.0003 mol) 및 HOBT (0.0003 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 EtOH에 취하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율 0.3 g. 이 분획을 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1; 10 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.082 g의 분획 A (34%) 및 0.03 g의 분획 B. 분획 A를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.2; 3.5 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.05 g의 최종 화합물 69 (21%).

[0393] c) 화합물 72의 제조

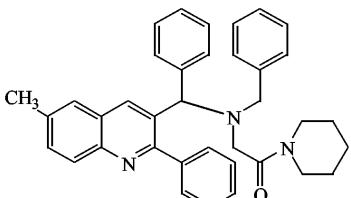


[0394]

CH₂Cl₂ (2 ml) 및 THF (2 ml)중의 중간체 17 (A6.e에 따라 제조됨) (0.0021 mol), N-메틸피페라진 (0.0003 mol), EDCI (0.0033 mol) 및 HOBT (0.0033 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.1 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.1; 10 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.06 g의 분획 A 및 0.007 g의 분획 B. 분획 A를 디에틸 에테르에 용해시켰다. 혼합물을 증발시켰다. 수율: 0.056 g의 최종 화합물 72 (48.5%).

[0396]

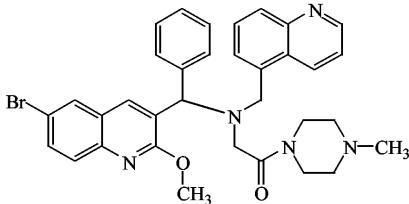
d) 화합물 66의 제조



[0397]

[0398] CH_2Cl_2 (5 ml) 및 THF (5 ml)중의 중간체 17 (A6.e에 따라 제조됨) (0.0008 mol), 피페리딘 (0.001 mol), EDCI (0.0012 mol) 및 HOBT (0.0012 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, H_2O 에 끓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.46 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.094 g의 분획 A 및 0.048 g의 분획 B. 분획 A를 DIPE/디에틸 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 0.094 g의 최종 화합물 66 (21%) (융점: 78 °C).

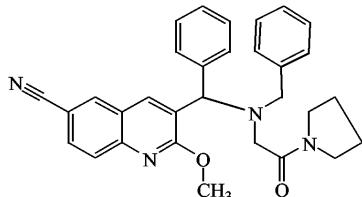
[0399] e) 화합물 114의 제조



[0400]

[0401] CH_2Cl_2 (3 ml) 및 THF (3 ml)중의 중간체 15 (A6.c에 따라 제조됨) (0.0001 mol), N-메틸-피페라진 (0.0002 mol), EDCI (0.0002 mol) 및 HOBT (0.0002 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 부었다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.11 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; 5 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르와 건조시켰다. 수율: 0.062 g의 최종 화합물 114 (55%).

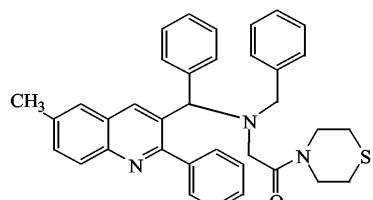
[0402] f) 화합물 122의 제조



[0403]

[0404] CH_2Cl_2 (4 ml) 및 THF (4 ml)중의 중간체 18 (A6.f에 따라 제조됨) (0.0004 mol), 피롤리딘 (0.0006 mol), EDCI (0.0006 mol) 및 HOBT (0.0006 mol)의 혼합물을 실온에서 18 시간동안 교반하였다. H_2O 및 CH_2Cl_2 를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; 10 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.14 g)를 디에틸 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 50 °C에서 진공하에 건조시켰다. 수율: 0.068 g의 최종 화합물 122 (32%) (융점: 161 °C).

[0405] g) 화합물 70의 제조



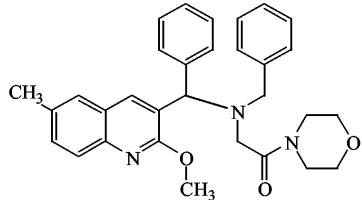
[0406]

[0407] CH_2Cl_2 (5 ml) 및 THF (5 ml)중의 중간체 17 (A6.e에 따라 제조됨) (0.0008 mol), 티오모르폴린 (0.001 mol),

EDCI (0.0012 mol) 및 HOBT (0.0012 mol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, H₂O 및 CH₂Cl₂에 붂고, 5 분동안 교반하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.48 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.117 g)를 DIPE/디에틸 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 0.029 g의 최종 화합물 70 (25%) (용점: 144 °C).

[0408] 실시예 B5

화합물 59의 제조

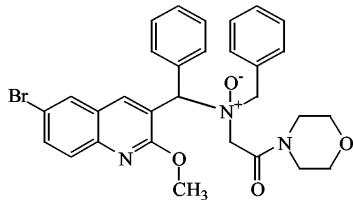


[0410]

DME (2.9 ml)중의 최종 화합물 105 (B4.a와 유사한 방식으로 제조됨) (0.0002 mol), 메틸보론산 (0.0005 mol), Pd(PPh₃)₄ (0.00002 mol) 및 2M Na₂CO₃ (0.0011 mol)의 혼합물을 90 °C에서 6 시간동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. H₂O를 추가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켜 0.238 g을 수득하였다. 이 분획을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.08 g의 분획 A 및 0.06 g의 분획 B. 분획 B를 DIPE로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 0.047 g의 최종 화합물 59 (33%) (용점: 126 °C).

[0412] 실시예 B6

화합물 154의 제조



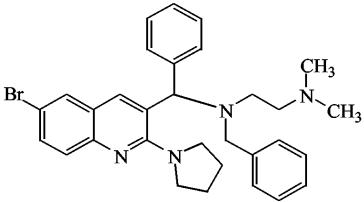
[0414]

3-클로로벤젠카보페옥소산 (0.0005 mol)을 5 °C에서 CH₂Cl₂ (7 ml)중의 최종 화합물 105 (B4.a와 유사한 방식으로 제조됨) (0.0005 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간동안 교반한 후, H₂O에 붂고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 H₂O로 세척한 뒤, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.3 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 - 98/2; 5 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.07g의 분획 A 및 0.013 g의 최종 화합물 154 (4%).

[0416] 실시예 B7

[0417]

화합물 29의 제조



[0418]

[0419]

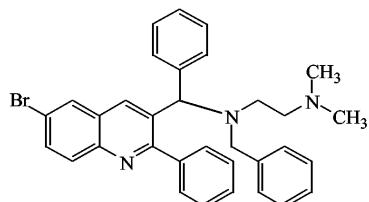
피롤리딘 (0.5 ml)중의 중간체 8 (A3.a에 따라 제조됨) (0.0002 mol)의 혼합물을 140 °C에서 12 시간동안 교반하였다. 잔사를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 10 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르에 취한 후, 건조시켰다. 수율: 0.08 g의 최종 화합물 29 (58%).

[0420]

실시예 B8

[0421]

a) 화합물 51의 제조



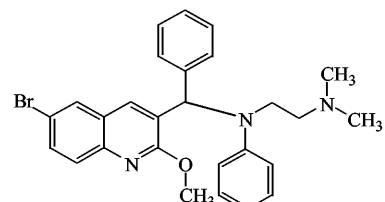
[0422]

[0423]

CH₃CN (6 ml)중의 중간체 3 (A1.c에 따라 제조됨) (0.0006 mol), N,N-디메틸-N'-(페닐메틸)-1,2-에탄디아민 (0.0009 mol) 및 K₂CO₃ (0.0009 mol)의 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반한 후, H₂O에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.44 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.5; 20 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.17 g의 최종 화합물 51 (47%).

[0424]

b) 화합물 18의 제조



[0425]

[0426]

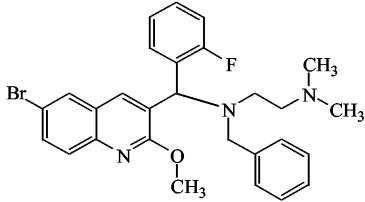
CH₃CN (10 ml)중의 중간체 7 (A2.d에 따라 제조됨) (0.0012 mol), N,N-디메틸-N'-(페닐)-1,2-에탄디아민 (0.0018 mol) 및 K₂CO₃ (0.0018 mol)의 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반한 후, 열음에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.86 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1; 15-40 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.64 g의 분획 A 및 0.01 g의 분획 B. 분획 A를 DIPE로 결정화하였다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 0.03 g의 최종 화합물 18 (용점: 120 °C).

[0427]

실시예 B9

[0428]

화합물 22의 제조



[0429]

[0430]

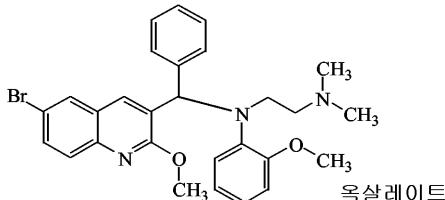
DIAD (0.0027 mol)를 0 °C에서 N₂ 흐름하에 THF (15 ml)중의 중간체 34 (A4.b에 따라 제조됨) (0.0014 mol), N,N-디메틸-N'-(페닐메틸)-1,2-에탄디아민 (0.0027 mol) 및 PPh₃ (0.0027 mol)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, H₂O에 붂고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (2.6 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1; 15-40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.086 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 10 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.05 g의 최종 화합물 22 (7%).

[0431]

실시예 B10

[0432]

a) 화합물 20의 제조



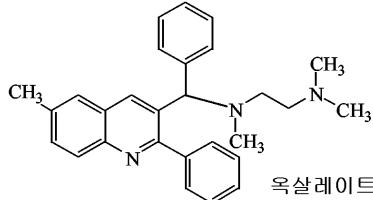
[0433]

[0434]

중간체 7 (A2.d에 따라 제조됨) (0.0013 mol) 및 N,N-디메틸-N'-(2-메톡시페닐)-1,2-에탄디아민 (0.0026 mol)의 혼합물을 90 °C에서 2 시간동안 교반한 후, H₂O 및 CH₂Cl₂에 취하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.5 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1; 10 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.084 g)를 CH₃COCH₃에 용해시키고, 에탄디오산염으로 전환시켰다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 0.099 g의 최종 화합물 20 (18%) (융점: 142 °C).

[0435]

b) 화합물 37의 제조



[0436]

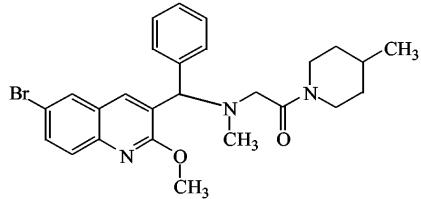
[0437]

중간체 12 (A5.c에 따라 제조됨) (0.0013 mol) 및 N,N,N'-트리메틸-1,2-에탄디아민 (0.0026 mol)의 혼합물을 90 °C에서 2 시간동안 교반한 후, H₂O 및 CH₂Cl₂에 취하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.5 g)를 크로마실상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1; 10 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 잔사 (0.084 g)를 CH₃COCH₃에 용해시키고, 에탄디오산염으로 전환시켰다. 침전을 여과한 후, 건조시켰다. 수율: 0.099 g의 최종

화합물 37 (18%) (용점: 142 °C).

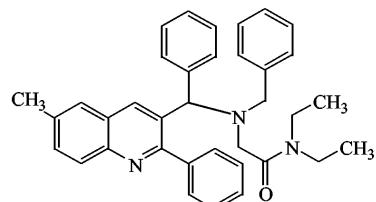
[0438] 실시예 B11

a) 화합물 83의 제조



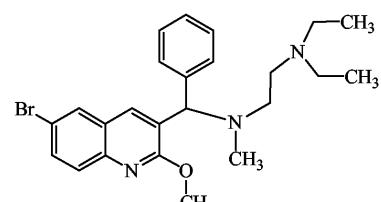
[0440] THF/CH₂Cl₂ (1:1, 4 ml)중의 중간체 14 (A6.b에 따라 제조됨) (0.17 mmol), 4-메틸페페리딘 (0.255 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.255 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (0.03 g, 0.255 mmol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 혼합물을 물에 부은 후, 유기층을 분리하였다. 생성물을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (크로마실 5 μm, 250x20 mm, CH₂Cl₂: 100 - CH₂Cl₂/MeOH; 90:10). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 최종 화합물 83 (58%).

b) 화합물 47의 제조



[0444] THF/CH₂Cl₂ (1:1, 4 ml)중의 중간체 17 (A6.e에 따라 제조됨) (0.15 mmol), 디에틸아민 (0.225 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.225 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (0.255 mmol)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 혼합물을 물에 부은 후, 유기층을 분리하였다. 생성물을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (크로마실 5 μm, 250x20mm, CH₂Cl₂: 100 - CH₂Cl₂/MeOH: 95:5). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 최종 화합물 47 (44%).

c) 화합물 2의 제조

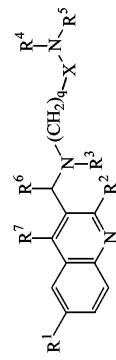


[0446] 아세토니트릴 (5 ml)중의 중간체 7 (A2.d에 따라 제조됨) (0.25 mmol), N,N-디에틸-N'-메틸에틸렌디아민 (0.25 mmol) 및 탄산칼륨 (0.25 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 18 시간동안 교반하였다. 혼합물을 물에 부은 후, 유기층을 분리하였다. 생성물을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (크로마실 5 μm, 250x20mm, CH₂Cl₂: 100 - CH₂Cl₂/MeOH : 95:5). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 최종 화합물 2 (69%).

[0448] 하기의 표 1 내지 6은 상기 실시예중 하나 (실시예 번호)와 유사한 방식으로 제조된 화합물을 열거한다.

[0449]

표 1



실험 번호 . no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	물리적 특성 온도: (°C)
1 B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
2 B11.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
3 B3.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-H	-CH ₃		190°C
4 B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
5 B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
6 B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		

[0450]

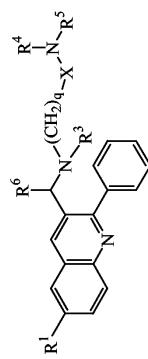
실험 번호 . no.	Exp	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	물리적 태(El): 용점 (°C)
7	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
8	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
9	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
10	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
11	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
12	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃			
13	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
14	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			-CH ₂ CH ₂ CN		
15	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1		-CH ₃	-CH ₃		130°C

실험 번호 .no.	Exp	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	물리적 성질 (°C)
16 B3	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
17 B11	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
18 B8,b	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		120°
19 B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		192°C
20 B10,a	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		.녹슬때 148°C
21 B3	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
22 B9	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
23 B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-H	-H	-CH ₃		172°C
24 B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		66°C

실험 번호 .no.	Exp	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	물리적 태(이Eth: 온정 (°C)
25	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
26	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
27	B3	-Br	-OCH ₃		-H	2		-CH ₂ -	-CH ₃		
28	B3	-Br	-OCH ₃		-H	2		-CH ₂ -	-CH ₃		
29	B7	-Br			-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
30	B3,b	-Br			-H	1		-CH ₂ -	-CH ₃		
31	B11	-CN	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		191°C

[0454]

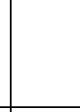
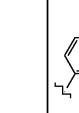
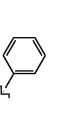
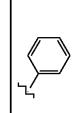
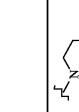
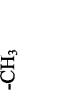
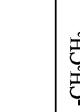
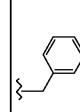
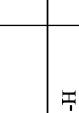
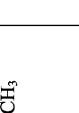
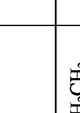
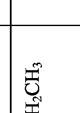
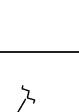
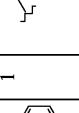
표 2



실험 번호 Exp. no.	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	불리적 태이드: 용접 (°C)
32 B4	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
33 B4	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
34 B3	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
35 B3	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		

[0455]

실험 번호	Exp. no.	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	물리적 태이터: 증점 (°C)
36	B3.f	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
37	B10.b	-CH ₃		1	-CH ₂ r	-CH ₃	-CH ₃		.azeotrope: 142°C
38	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-H	-CH ₃		
39	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-CH ₃	-CH ₃		
40	B4	-CH ₃		1		-H	-CH ₃		
41	B3.d	-CH ₃		1		-H	-CH(CH ₃) ₂		126°C
42	B4	-CH ₃		1		-H			

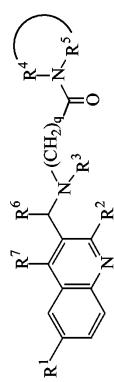
실험 번호 no.	Exp. no.	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	물리적 특성: 용점 (°C)
43	B4	-CH ₃		1		-H			
44	B4	-CH ₃		1		-H			
45	B3,e	-CH ₃		1		-CH ₃			
46	B3	-CH ₃		1		-CH ₃			
47	B11,b	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃			
48	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃			

화합물 번호	Exp. no.	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	물리적 대이El: 용점 (°C)
49	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		
50	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
51	B8.a	-Br		1		-CH ₃	-CH ₃		
52	B3	-Br		1		-H	-CH ₃		
53	B3.a	-Br		1		-CH ₃	-CH ₃		110°C

[0458]

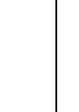
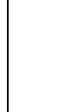
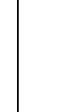
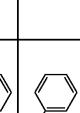
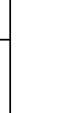
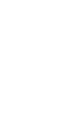
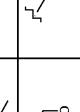
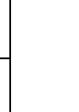
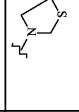
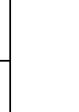
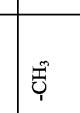
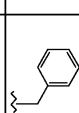
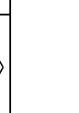
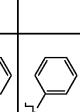
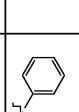
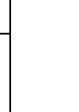
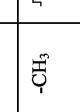
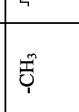
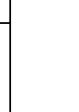
[0459]

표 3

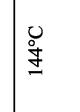
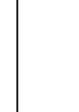
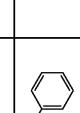
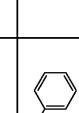
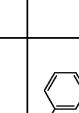
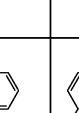
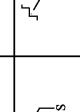
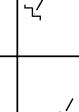
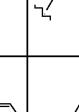
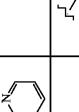
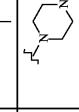
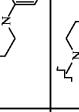
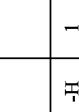
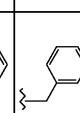
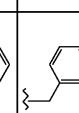
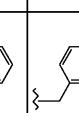
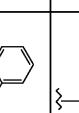
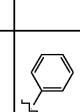
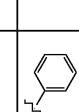
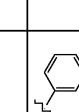
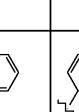
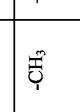
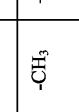
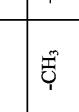
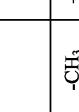


제작 번호 Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ > N(R ⁵)	R ⁶	물리적 성질: 용점 (°C)
54 B3	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-H	1	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	
55 B3	-H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	1	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	96°C
56 B3	-H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	1	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	
57 B3	-H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	1	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	
58 B3	-H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	1	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	
59 B5	-CH ₃	-OCH ₃	-C ₆ H ₅	-H	1	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	126°C

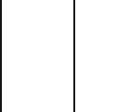
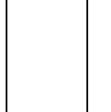
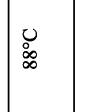
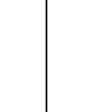
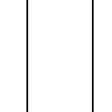
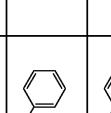
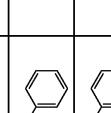
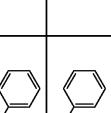
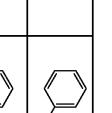
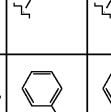
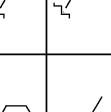
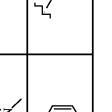
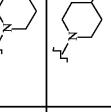
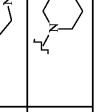
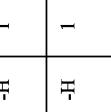
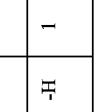
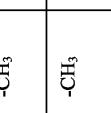
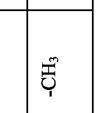
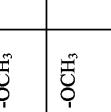
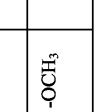
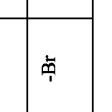
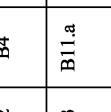
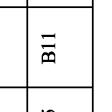
[0460]

실험 번호	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	물리적 태이터: 온도 (°C)
60	B3	-CH ₃	-OCH ₃		-H	2			
61	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
62	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
63	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
64	B4	-CH ₃			-H	1			
65	B4	-CH ₃			-H	1			
66	B4,d	-CH ₃			-H	1			78°C
67	B4	-CH ₃			-H	1			
68	B4	-CH ₃			-H	1			

[0461]

화합물 번호	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	$\text{R}^4 \text{N}(\text{R}^5)$	R ⁶	물리적 데이터: 용점 (°C)
69	B4.b	-CH ₃			-H	1			
70	B4.g	-CH ₃			-H	1			144°C
71	B4	-CH ₃			-H	1			
72	B4.c	-CH ₃			-H	1			
73	B4	-CH ₃			-H	1			
74	B4	-CH ₃			-H	1			
75	B4	-CH ₃			-H	1			
76	B4	-CH ₃			-H	1			

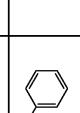
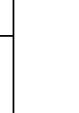
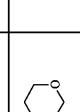
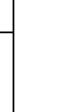
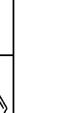
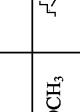
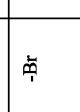
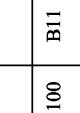
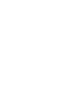
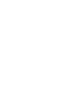
[0462]

화학식 부호	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	물리적 태이터: 증명 (°C)
	77 B4	-CH ₃			-H	1			
	78 B4	-CH ₃			-H	1			
	79 B4	-CH ₃			-H	1			
	80 B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
	81 B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
	82 B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
	83 B11.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
	84 B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
	85 B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

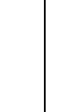
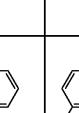
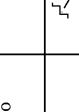
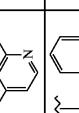
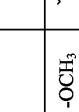
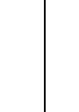
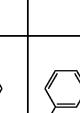
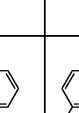
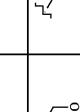
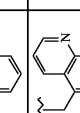
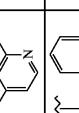
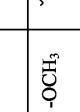
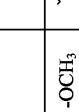
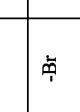
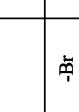
[0463]

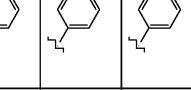
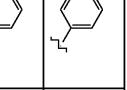
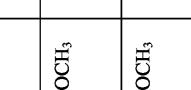
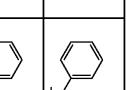
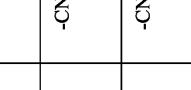
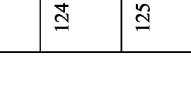
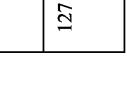
실험 번호	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	증거적 대이온: 온도 (°C)
86	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
87	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
88	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
89	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
90	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			138°C
91	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
92	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
93	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
94	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

[0464]

실험 번호	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ N R ⁵	R ⁶	물리적 태이도: 증명 (°C)
95	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
96	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			68°C
97	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			
98	B11	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1			
99	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			195°C
100	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			208°C
101	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			
102	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			138°C
103	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			142°C

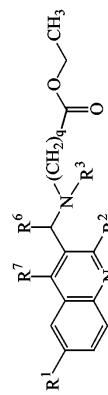
실험 번호	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	불리적 태이도: 온도 (°C)
104	B4.a	-Br	-OCH ₃		-H	1			152°C
105	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			160°C
106	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			168°C
107	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			136°C
108	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			90°C
109	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			198°C
110	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			156°C
111	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

실험 번호	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		물리적 태이터: 용점 (°C)
								
112	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1		126°C
113	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1		
114	B4.e	-Br	-OCH ₃		-H	1		
115	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1		
116	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1		
117	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1		
118	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1		
119	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1		

실험 번호	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ -N- R ⁵	R ⁶	물리적 태이터: 증명 (°C)
120	B4	-Br	-OCH ₃		-H	2			
121	B4	-Br			-H	1			
122	B4.f	-CN	-OCH ₃		-H	1			161°C
123	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			158°C
124	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			140°C
125	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			193°C
126	B4	-H			-H	1			
127	B4	-H			-H	1			

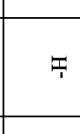
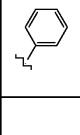
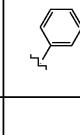
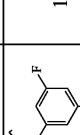
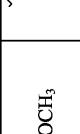
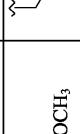
[0469]

표 4

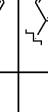


실험 번호 Exp. no.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	울리적 태이(E): 용점 (°C)
128 B2	-H			1			-H	
129 B2.e	-H			1			-H	
130 B2.h	-H			1			-H	
131 B2.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	1			-H	
132 B2.g	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	1			-Cl	
133 B2	-Br	-OCH ₃		1			-H	
134 B2	-Br	-OCH ₃		1			-H	

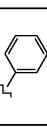
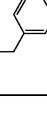
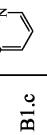
[0470]

화합물 번호 no.	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	물리적 태(0)Et: 증점 (°C)
135	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	98°C
136	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	120°C
137	B2.b	-Br	-OCH ₃		1		-H	
138	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
139	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
140	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
141	B2.k	-Br	-OCH ₃		1		-H	
142	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	

[0471]

화합물 번호	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	물리적 태이터: 용법 (°C)
143	B2.i	-Br	-OCH ₃		1		-H	220°C
144	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	128°C
145	B2.c	-Br	-OCH ₃		1		-H	96°C
146	B1.a	-Br			1		-H	
147	B1	-Br			2		-H	
148	B2.j	-Br			1		-H	
149	B1	-CH ₃			-CH ₃		-H	
150	B1.b	-CH ₃					-H	

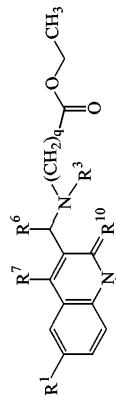
[0472]

실험 번호 no.	Exp. no.	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	불리적 태이타: 융점 (°C)
151	B2.d	-CN	-OCH ₃		1		-H	148°C
152	B1.c				1		-H	

[0473]

[0474]

화 5



실험 번호	Exp. no.	R ¹	R ³	q	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹⁰	물리적 성질 (°C):	
									증명	증명
153	B2.f	-Br	-CH ₃	1		-H	-CH ₃	O		

[0475]

[0476]

표 6

호환물 번호	Exp. no.	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	L	물리적 데이터: 용점 (°C)
		L	-H				
154	B6		-Br	-OCH ₃			

[0477]

C. 분석 방법

[0478]

다수의 화합물에 대해 용점 또는 LCMS를 기록하였다.

[0480]

1. 용점

[0481]

가능하다면, 용점(또는 범위)은 Leica VMHB Koffler bank로 구하였다. 용점은 보정하지 않았다.

[0482]

2. LCMS-조건

[0483]

방법 1:

[0484]

유속을 1 mL/분으로 하여 크로마실 C18 칼럼(Interchim, Montlucon, FR; 5 μm, 4.6x150 mm) 상에서 LCMS 분석을 수행하였다(양성 모드로 전자분무 이온화, 100 내지 900 amu 스캐닝 모드). 2개의 이동상(이동상 A: 30% 6.5 mM 암모늄 아세테이트 + 40% 아세토니트릴 + 30% 포름산(2 mL/1); 이동상 B: 100% 아세토니트릴)을 100% A로서 1 분간으로부터 4분내에 100% B로, 100% B로서 5분간으로부터 3분내에 100% A분의 구배 조건으로 로딩하고, 100% A로 2분간 재평형화하였다.

[0485]

방법 2:

[0486]

유속을 0.8 mL/분으로 하여 크로마실 C18 칼럼(Interchim, Montlucon, FR; 3.5 μm, 4.6x100 mm) 상에서 LCMS 분석을 수행하였다(양성 및 음성(펄스화) 모드로 전자분무 이온화). 2개의 이동상(이동상 A: 35% 6.5 mM 암모

늄 아세테이트 + 30% 아세토니트릴 + 35% 포름산(2 mL/1); 이동상 B: 100% 아세토니트릴)을 100% A로서 1 분간으로부터 4분내에 100% B, 100% B로서 유속 1.2 mL/분으로 4분간으로부터 3분내에 0.8 mL/분으로 100% A의 구배 조건으로 로딩하고, 100% A로 1.5분간 재평형화하였다.

[0487] 방법 3:

[0488] 유속을 0.8 mL/분으로 하여 Sunfire C18 칼럼(Waters, Millford USA; 3.5 μm, 4.6x100 mm) 상에서 LCMS 분석을 수행하였다(양성 및 음성(펄스화) 모드로 전자분무 이온화, 100 내지 1000 amu 스캐닝 모드). 2개의 이동상(이동상 A: 35% 6.5 mM 암모늄 아세테이트 + 30% 아세토니트릴 + 35% 포름산(2 mL/1); 이동상 B: 100% 아세토니트릴)을 100% A로서 1 분간으로부터 4분내에 100% B, 100% B로서 유속 1.2 mL/분으로 4분간으로부터 3분내에 0.8 mL/분으로 100% A의 구배 조건으로 로딩하고, 100% A로 1.5분간 재평형화하였다.

[0489] 방법 4:

[0490] 유속을 1 mL/분으로 하여 Xterra MS C18 칼럼(Waters, Millford USA; 5 μm, 3.9x150 mm) 상에서 LCMS 분석을 수행하였다(양성 모드로 전자분무 이온화, 100 내지 1000 amu 스캐닝 모드). 2개의 이동상(이동상 A: 85% 6.5 mM 암모늄 아세테이트 + 15% 아세토니트릴; 이동상 B: 20% 6.5 mM 암모늄 아세테이트 + 80% 아세토니트릴)을 100% A로서 3분간으로부터 5분내에 100% B, 100% B로서 유속 1.2 mL/분으로 6분간으로부터 3분내에 0.8 mL/분으로 100% A의 구배 조건으로 로딩하고, 100% A로 3분간 재평형화하였다.

[0491] 표 7:

[0492] LCMS 모피크

화합물 번호	LCMS 모피모 (MH ⁺)	LCMS 방법
1	428	1
2	456	2
4	442	1
5	470	1
6	484	1
7	467	1
8	499	1
9	513	1
10	518	1
11	470	1
12	533	1
13	530	1
14	558	1
16	470	1
17	484	4
21	504	1
22	522	1
25	569	1
27	442	2
28	513	2
29	543	1
30	608	1
33	514	2

[0493]

화합물 번호	LCMS 모피모 (MH ⁺)	LCMS 방법
34	515	1
35	526	1
36	554	1
38	410	1
39	424	1
40	486	1
42	526	1
43	554	1
44	557	1
45	500	1
46	525	1
47	528	1
48	590	1
49	556	1
50	588	1
51	550	1
52	550	4
54	450	1
56	545	1
57	552	1
58	584	1
60	510	1
61	482	1
62	479	1
63	466	1
64	526	1
65	544	1
67	554	1
68	542	1
69	286	3
71	570	1
72	555	1
73	574	1
74	588	1

[0494]

화합물 번호	LCMS 모피모 (MH ⁺)	LCMS 방법
75	618	1
76	619	1
77	614	1
78	631	1
79	630	1
81	486	1
82	482	1
83	496	1
84	511	1
85	480	1
86	484	1
87	512	1
88	500	1
90	572	1
91	573	1
92	561	1
93	235	1
94	556	1
95	516	1
97	536	1
98	512	1
101	550	1
111	561	1
113	627	1
114	624	1
115	627	1
116	611	1
117	627	1
118	611	1
119	334	1
120	574	1
121	620	1
126	526	1
127	544	1

[0495]

화합물 번호	LCMS 모피모 (M ⁺)	LCMS 방법
128	487	1
129	488	1
130	527	1
131	443	1
132	477	1
133	471	1
134	485	1
137	519	1
138	520	1
139	520	1
140	520	1
141	555	1
142	555	1
146	565	1
147	533	1
148	581	1
149	425	1
150	501	1
152	564	1
153	443	1
154	576	1

[0496]

D. 약물학적 실시예

[0498]

D.1. *M. tuberculosis*에 대한 화합물의 시험을 위한 시험관내 방법

[0499]

평저 무균 96-웰 플라스틱 미량역가판을 100 μl 의 Middlebrook (1x) 브로쓰 배지로 채웠다. 이어서, 화합물 원액 (10 x 최종 시험 농도)을 칼럼 2의 일련의 중복 웰에 25 μl 의 용량으로 가하여 세균 증식에 대한 그의 효능을 평가할 수 있도록 하였다. 주문 제작 로봇 시스템(Zymark Corp., Hopkinton, MA)을 사용하여 칼럼 2 내지 11의 미량역가판에서 일련의 5배 희석액을 직접 제조하였다. 매 3회 희석 후 피펫 텁을 교환하여 고도의 소수성 화합물과의 피펫팅 오차를 최소화하였다. 접종물을 포함하고(칼럼 1), 접종물을 포함하지 않는(칼럼 12) 비처리 대조군 샘플을 각 미량역가판에 포함시켰다. Middlebrook (1x) 브로쓰 배지중 100 μl 의 용량으로 대략 5000 CFU/웰의 마이코박테리움 튜버큐로시스 (균주 H37RV)를 칼럼 12를 제외한 A 내지 H 열에 가하였다. 접종물을 포함하지 않는 동량의 브로쓰 배지를 A 내지 H 열의 칼럼 12에 가하였다. 습윤 대기(개방 대기 밸브를 구비하고 연속 환기되는 인큐베이터)에서 7 일간 37 °C로 배양물을 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 종결 하루전 접종 6일 후에, 레사주린(Resazurin) (1:5)을 20 μl 의 용량으로 모든 웰에 가하고 미량역가판을 24 시간동안 37 °C로 더 인큐베이션시켰다. 7 일째 세균 증식을 면역형광측정법으로 측량하였다.

[0500]

컴퓨터-제어 형광측정기(Spectramax Gemini EM, Molecular Devices)에서 530 nm의 여기 광장 및 590 nm의 방출 광장으로 형광을 판독하였다. 화합물에 의해 달성된 증식 저해율(%)을 표준 방법에 따라 산출하고, pIC₅₀ 값으로 나타내었다. 결과를 표 8에 나타내었다.

[0501]

D.2. 균주 *M. Smegmatis* ATCC607에 대한 항박테리아 활성을 위해 화합물을 시험하기 위한 시험관내 방법

[0502]

평저 무균 96-웰 플라스틱 미량역가판을 180 μl 의 탈이온수로 채우고, 0.25% BSA를 보충하였다. 이어서, 화합물 원액 (7.8 x 최종 시험 농도)을 칼럼 2의 일련의 중복 웰에 45 μl 의 용량으로 가하여 세균 증식에 대한 그의 효능을 평가할 수 있도록 하였다. 주문 제작 로보트 시스템(Zymark Corp., Hopkinton, MA)을 사용하여 칼럼 2 내지 11의 미량역가판에서 일련의 5배 희석액(180 μl 중 45 μl)을 직접 제조하였다. 매 3회 희석 후 피펫 텁을 교환하여 고도의 소수성 화합물과의 피펫팅 오차를 최소화하였다. 접종물을 포함하고(칼럼 1), 접종물을 포함하지 않는(칼럼 12) 비처리 대조군 샘플을 각 미량역가판에 포함시켰다. 2.8x 멀러-힌톤(Mueller-Hinton) 브로쓰 배지 중 100 μl 의 용량으로 대략 250 CFU/웰의 세균 접종물을 칼럼 12를 제외한 A 내지 H 열에 가하였다. 접종물을 포함하지 않는 동량의 브로쓰 배지를 A 내지 H 열의 칼럼 12에 가하였다. 5% CO₂ 습윤 대기(개방 대

기 밸브를 구비하고 연속 환기되는 인큐베이터)에서 48 시간동안 37 °C로 배양물을 인큐베이션시켰다. 인큐베이션이 끝나고, 접종 이틀 후에, 세균 증식을 면역형광측정법으로 정량화하였다. 이에 따라, Alamar Blue (10x)을 20 μl 의 용량으로 모든 웰에 가하고 미량역가판을 50 °C에서 2 시간 더 인큐베이션시켰다.

[0503] 컴퓨터-제어 형광측정기(Cytofluor, Biosearch)에서 530 nm의 여기 파장 및 590 nm의 방출 파장으로 형광을 판독하였다(30 개인). 화합물에 의해 달성된 증식 저해율(%)을 표준 방법에 따라 산출하고, pIC₅₀ 값으로 나타내었다. 결과를 표 8에 나타내었다.

[0504] 표 8:

[0505] *M. smegmatis* (pIC₅₀) 및 *M. tuberculosis* (pIC₅₀)에 대한 본 발명에 따른 화합물의 시험관내 선별 결과

화합물 번호	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
21	5.8	5.1
1	5.1	-
18	5.7	-
2	5.7	-
27	5.5	-
131	6.0	4.5
28	5.1	-
146	6.3	4.3
51	6	5.1
150	6.4	4.4
152	5.6	-
53	6.5	4.7
4	5.1	-
86	4.9	-
80	5.1	-
89	5	-
88	4.9	4.05
3	4.05	<4
52	5.8	-
122	4.2	-
123	5.2	-
82	4.4	-
11	5.1	-
5	5.1	-
14	5.2	-

[0506]

화합물 번호	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
7	4.9	-
8	5.1	-
85	5.1	-
6	5.1	-
124	5.05	-
91	4.1	-
84	5.1	-
13	4.6	-
83	5.6	-
95	4.9	-
10	4.7	-
12	5.1	-
81	5	-
87	5.1	-
92	5.1	-
9	5	-
133	5.7	4.4
16	4.4	-
17	5.3	-
15	4.8	-
96	5.2	-
97	4.4	4.2
24	5.1	-
105	6.0	-
104	5.8	-
106	6.4	<4
103	4.5	-
32	5.7	-
55	6.0	4.3
98	5.3	-
111	5.8	-
139	4.3	-
107	5.8	-

[0507]

화합물 번호	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
54	5.0	-
61	5.1	-
62	5.1	-
63	5.1	-
39	4.5	-
38	4.5	-
154	5.4	-
108	5.9	4.0
64	6.5	5.0
68	6.5	5.1
113	4.5	-
115	4.8	-
114	4.7	-
116	5.3	-
25	5.4	-
20	5.9	-
117	4.3	-
118	5.6	-
26	5.7	-
119	5.5	-
101	4.9	-
59	5.8	-
110	5.2	-
145	4.5	-
136	4.4	-
37	4.7	-
120	5.6	-
22	5.8	-
102	5.8	-
60	5.3	-
74	5.2	5.0
66	5.6	4.4
41	7.0	5.2

[0508]

화합물 번호	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
46	5.8	5.0
75	4.0	5.4
49	5.2	4.6
77	4.0	-
78	4.0	6.05
79	4.0	5.7
67	6.0	5.7
73	4.0	4.5
65	6.5	5.0
71	5.7	5.1
76	4.0	5.0
70	6.6	5.5
47	6.5	5.2
48	4.0	4.1
50	5.8	-
40	5.6	-
72	5.8	-
45	6.0	5.0
112	5.8	-
30	6.2	-
33	6.5	-
127	6.5	-
126	6.4	-
42	5.8	-
44	5.1	-
43	5.2	-
34	5.8	-
56	5.8	-
129	5.8	-
36	6.5	-
58	6.1	-
35	5.6	-
57	5.9	-

[0509]

화합물 번호	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
69	5.8	-

[0510]

[0511] D.3. 다양한 비마이코박테리아에 대한 항박테리아 활성을 대해 화합물을 시험하기 위한 시험관내 방법

[0512] 감수성 시험을 위한 박테리아 혼탁액의 제조:

[0513] 본 조사에 사용된 박테리아를 무균 탈이온수중에 100 ml 빌리-힌تون 브로쓰 (Becton Dickinson-카탈로그 번호 275730)를 함유하는 플라스크 내에서 37 °C에서 교반하면서 밤새 증식시켰다. 원액 (0.5 ml/튜브)을 사용시까지 -70 °C에서 저장하였다. 미량역가판에서 박테리아 역가 측정을 수행하여 TCID₅₀을 검출하였는데, 여기에서 TCID₅₀ 이란 박테리아 증식을 접종 배지의 50%로 일으키는 회석을 나타낸다.

[0514] 일반적으로, 대략적인 100 TCID₅₀의 접종물 수준이 감수성 시험을 위해 사용되었다.

[0515] 항박테리아 감수성 시험: IC₅₀ 측정

[0516] 미량역가판 분석

평저 무균 96-웰 플라스틱 미량역가판을 0.25% BSA가 보충된 180 μl 의 멸균 탈이온수로 채웠다. 이어서, 화합물의 원액 (7.8 x 최종 시험 농도)을 컬럼 2에 45 μl 용적으로 가했다. 일련의 5배 희석액 (180 μl 중에 45 μl)을 컬럼 2에서 컬럼 11에 이르기까지 미량역가판에 직접 제조하였다. 접종물을 포함하는 (컬럼 1) 비처리된 대조군 샘플 및 이를 포함하지 않는 (컬럼 12) 비처리된 대조군 샘플을 각 미량역가판에 포함시켰다. 박테리아 종류에 따라, 2.8 x 월리-힌톤 브로쓰 배지 중에 100 μl 의 용적으로 약 10 내지 60 CFU/웰의 박테리아 접종물 (100 TCID50)을 컬럼 12를 제외한 A 내지 H 열에 가하였다. 접종물을 포함하지 않는 동량의 브로쓰 배지를 A 내지 H 열의 컬럼 12에 가하였다. 일반 대기(개방 대기 랠브를 구비하고 연속 환기되는 인큐베이터)에서 24 시간동안 37 °C로 배양물을 인큐베이션시켰다. 인큐베이션이 끝나고, 접종 하루 후에, 세균 증식을 면역형광측정법으로 측정하였다. 이에 따라, 접종 3 시간 후, 레사주린 (0.6 mg/ml)을 20 μl 의 용량으로 모든 웰에 가하고 미량역가판을 밤새 재인큐베이션시켰다. 청색에서 펑크색으로 색이 변함에 따라 박테리아 증식이 있었다. 컴퓨터-제어 형광측정기(Cytofluor Biosearch)에서 530 nm의 여기 파장 및 590 nm의 방출 파장으로 형광을 판독하였다. 화합물에 의해 달성된 증식 저해율(%)을 표준 방법에 따라 산출하였다. IC₉₀ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 표현)은 박테리아 증식에 대한 90% 저해 농도로 정의된다. 결과를 하기 표 9에 나타내었다.

[0518] 아가 희석 방법

[0519] MIC₉₉ 수치(박테리아 증식의 99% 저해를 얻기 위한 최소 농도)는 NCCLS 표준*에 따른 표준 아가 희석 방법을 수행하여 측정할 수 있으며, 여기에서 사용된 배지는 월리-힌تون 아가를 포함한다.

[0520] * 임상 실험 표준 연구소(Clinical laboratory standard institute). 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically; 개정 표준-6판.

[0521] 타임 킬 분석 (Time kill assays)

[0522] 화합물의 살균 또는 정균 활성을 브로쓰 미세희석 방법(broth microdilution method)*을 이용한 타임 킬 분석으로 측정할 수 있다*. 스타필로코코스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 및 메티실린 내성 *S. aureus*(MRSA)에 대한 타임 킬 분석에서, *S. aureus* 및 MRSA의 개시 접종물은 월리 힌تون 브로쓰 중에 10⁶ CFU/ml이다. 항박테리아 화합물은 0.1 내지 10배 MIC(즉, 미량역가판 분석에서 결정된 IC₉₀)의 농도로 사용되었다. 항박테리아제가 제공되지 않은 웰이 배양 증식 대조군으로 구성된다. 미생물 및 시험 화합물을 함유하는 플레이트를 37 °C에서 인큐베이션하였다. 접종 0, 4, 24 및 48 시간 후, 샘플을 멸균 PBS 중에서 연속 희석 (10⁻¹ 내지 10⁻⁶) 하여 생존률 계수 결정용으로 제거하고, 월리 힌تون 아가상에 플레이팅(200 μl) 하였다. 플레이트를 37 °C에서 24시간 동안 인큐베이션하고 콜로니 수를 측정했다. 사멸 곡선은 시간에 대한 ml 당 log₁₀CFU를 플로팅하여 작성할 수 있다. 살균 효과는 통상 비처리된 접종물과 비교하여 ml 당 CFU 수의 3-log₁₀ 감소로서 정의된다. 일련의 희석과 플레이팅에 사용된 최고 희석에서 콜로니를 계수하여 약물의 잠재적인 잔효를 제거하였다.

[0523] * Zurenko, G.E. et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 (1996).

[0524] 세포의 ATP 수준의 측정

[0525] 총 세포 ATP 농도의 변화를 분석하기 위하여 (ATP 생물발광 키트 이용, Roche), *S. aureus* (ATCC29213) 스톡 배양물을 100 ml의 월리 힌تون 플라스크에서 증식시키고, 37 °C에서 24 시간동안 교반-배양기 (300 rpm)에서 인큐베이션하여 분석을 수행하였다. OD_{405 nm}를 측정하고, CFU/ml을 계산하였다. 배양물을 1x10⁶ CFU/ml로 희석하고(ATP 측정을 위한 최종 농도: 웰당 1x10⁵ CFU/100 μl), 0.1 내지 10 배 MIC (즉, 미량역가판 분석에서 결정된

IC_{90})로 화합물을 가했다. 이들 투브를 37 °C에서 300 rpm으로 0, 30, 60 분동안 인큐베이션하였다. 스냅-캡 투브로부터의 0.6 mL 박테리아 혼탁액을 이용하고, 새로운 2 mL 에펜도르프(eppendorf) 투브에 가했다. 0.6 mL의 세포 용해제를 가하고(Roche kit), 최고 속도로 와동한 후, 5 분동안 실온에서 인큐베이션하였다. 얼음 상에서 냉각시켰다. 발광측정기(luminometer)를 30 °C까지 가온시켰다(주입기를 구비한 Luminoskan Ascent Labsystems). 하나의 컬럼(=6웰)을 100 μ L의 동일한 샘플로 채웠다. 주입기 시스템을 이용하여 각 웰에 100 μ L의 루시퍼라제 시약을 가하였다. 1 초간 발광을 측정했다.

[0526]

표 9: 미량역가판 분석에 따라 결정된 IC_{90} 값(μ g/mL)

화합물 번호	IC90 (μ g/ml)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213		RMETH
21	10.1	12.7	10.1	12.7	12.7	12.7	10.1	12.7	10.1		11.3	10.1	
147		13.4											
137		13.0								11.6			
146		14.2											
51		13.8	11.0	13.8	13.8	11.0	6.9	2.8	2.8		12.3	11.0	12.3
152		14.2											
53		14.2											
52		13.8											
122		12.3											
123		13.1					13.1						
11										11.8			
124		12.7											
105		14.1											
104	12.8	14.4				14.4	11.4	14.4	11.4		12.8	11.4	12.8
106		14.5											
103		13.7											
55		12.9											
111		14.1											
107		14.4											
108		14.9											
114		62.5		12.5	49.6		15.7			12.5		12.5	
20		15.7		15.7	15.7		12.5	15.7	12.5			14.0	14.0
59		12.4											
120		14.4											

[0527]

화합물 번호	IC90 (μ g/ml)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213		RMETH
22	41.5	52.2	41.5	10.4	8.3	13.1				8.3	10.4		
102		13.8											
74		14.8											
66		13.6											
41		13.3											
65		13.7											
70		14.0		14.0	14.0								
72	8.8	55.5			11.1		13.9			11.1	11.1	11.1	
112											14.1		
34											51.5		
69											9.0		

[0528]

BSU43639는 *Bacillus substillis* (ATCC43639)를 의미하며; ECO 25922는 *Escherichia coli* (ATCC25922)를 의미하고; EFA 14506은 *Enterococcus faecalis* (ATCC14506)을 의미하며; EFA 29212는 *Enterococcus faecalis*

(ATCC29212)를 의미하고; LMO 49594는 *Listeria monocytogenes* (ATCC49594)를 의미하며; PAE 27853은 *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853)을 의미하고; SMU 33402는 *Streptococcus mutans* (ATTC33402)를 의미하며; SPN 6305는 *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305)를 의미하고; SPY 8668은 *Streptococcus pyogene* (ATCC8668)을 의미하며; STA 43300은 *Staphylococcus aureus* (ATCC43300)을 의미하고; STA 25923은 *Staphylococcus aureus* (ATTC29213)을 의미하며; STA 29213은 *Staphylococcus aureus* (ATCC29213)을 의미하고; STA RMETH는 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Antwerp 대학으로부터의 임상 분리물)을 의미한다.

[0530] ATCC는 미국 미생물 보존센터(American type tissue culture)를 의미한다.