



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0044512
(43) 공개일자 2016년04월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/06 (2006.01) A61K 38/08 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01) C07K 7/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/06 (2013.01)
A61K 38/08 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7006533
(22) 출원일자(국제) 2014년08월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년03월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/051151
(87) 국제공개번호 WO 2015/023898
국제공개일자 2015년02월19일
(30) 우선권주장
61/865,980 2013년08월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
알큐엑스 파마슈티컬스, 인크.
미국, 캘리포니아 92037, 라 졸라, 스위트 290,
11099 엔. 토레이 파인즈 로드
체네티크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
스미스 피터 앤드류
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 빌라 라 졸라
드라이브 8561 아파트먼트 아이
로버츠 터커 쿠란
미국 92103 캘리포니아주 샌 디에고 메이플 스트
리트 536 아파트먼트 301
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

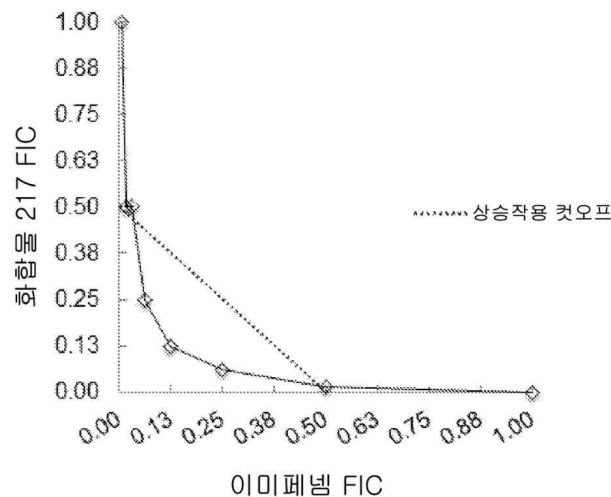
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 선형 펩티드 항생제

(57) 요약

본 발명은 일부 실시양태에서 광범위 생체활성을 갖는 항균성 화합물을 제공한다. 본원에서 제공된 화합물은 박테리아 신호 펩티다제(SPases)의 규정된 위치에서 단일 아미노산 변이에 의하여 부여되는 내성을 극복하며, 기타 실시양태에서 광범위 항생제 생체활성을 제공할 수 있다. 본원에 기재된 화합물을 사용한 약학적 조성물 치료 방법도 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 38/10 (2013.01)

C07K 7/08 (2013.01)

(72) 발명자

히구치 로버트 아이

미국 92075 캘리포니아주 솔라나 비치 마르뷰 드라이브 434

파라셀리 프라수나

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 올리언더 웨이 6323

켈러 마이클 에프 티

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 조지아 애비뉴 516

크로포드, 제임스 존

미국 94131 캘리포니아주 샌 프란시스코 #102 철치 스트리트 1501

(30) 우선권주장

61/865,982 2013년08월14일 미국(US)

61/865,986 2013년08월14일 미국(US)

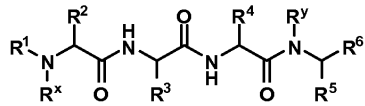
명세서

청구범위

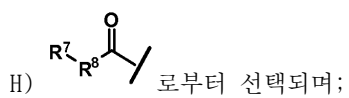
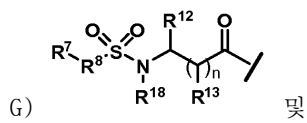
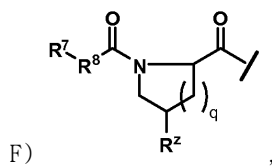
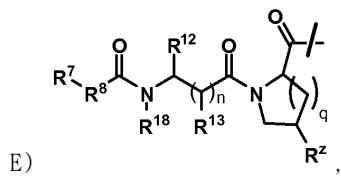
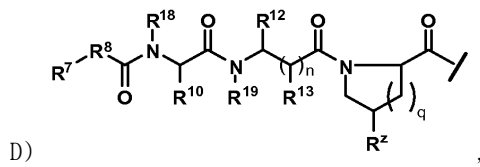
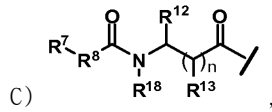
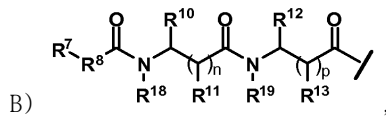
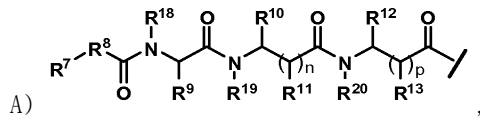
청구항 1

하기 화학식 A의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:

<화학식 A>

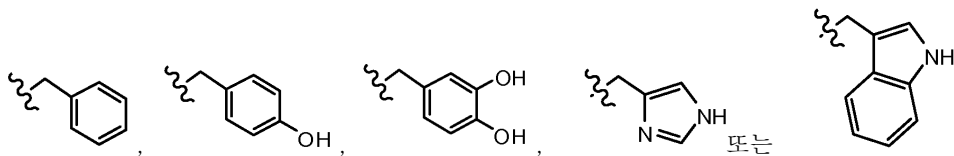


상기 식에서, R¹은,



R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2$ - C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴,
이며;



R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

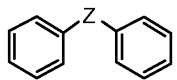
R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나;
또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

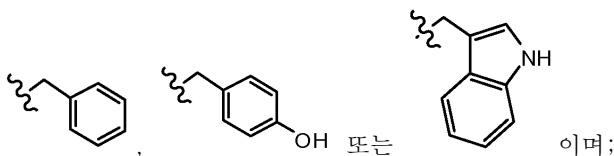
R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알

킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를
임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 여기서 Z는 결합, O, S, NH,
 CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

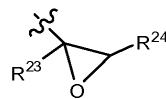
R^8 은 결합, $-O-$ 또는 $-N(R^{17})-$, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로
시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,



이며;

R^{14} 는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, $-C(O)OR^{28}$, $-CF_2C(O)OH$ 또는



이며;

R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

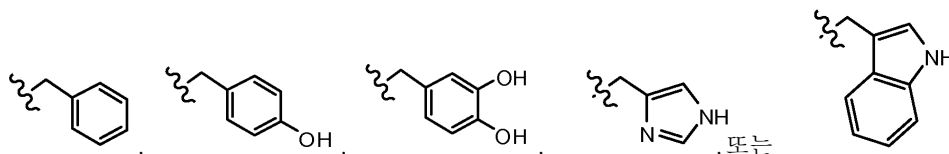
각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

R^{23} 은 H, C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알콕시이며;

R^{24} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴,
이며;



각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이며;

R^{26} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

R^{27} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{28} 은 C_1 - C_6 알킬이고;

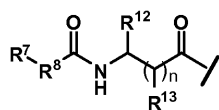
n은 0 또는 1이며;

p는 0 또는 1이며;

q는 0 또는 1이다.

청구항 2

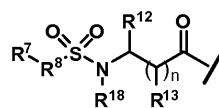
제1항에 있어서, R^1 이



인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이

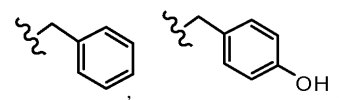


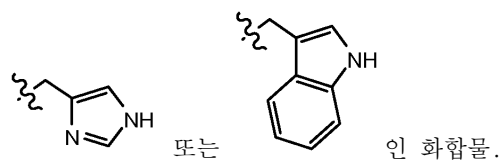
인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 이 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$,

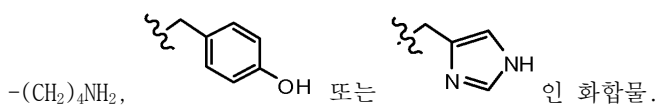
$-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,





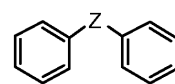
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 이 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$,



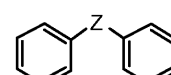
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임

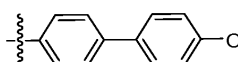
의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z가 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된

 를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z가 결합인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이  인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 결합인 화합물.

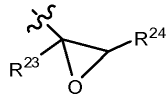
청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} 이 $-C(O)OR^{28}$ 인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^{28} 이 CH_3 인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14} 가 인 화합물.

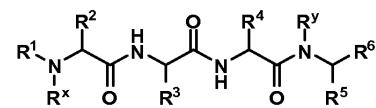
청구항 14

제13항에 있어서, R^{23} 이 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며; R^{24} 는 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬인 화합물.

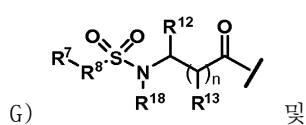
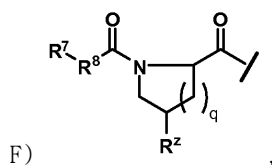
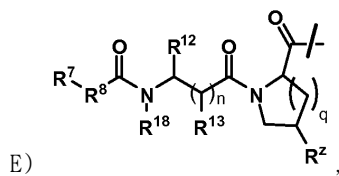
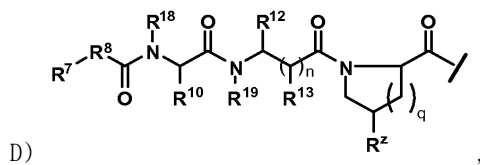
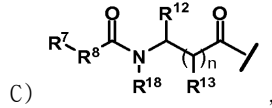
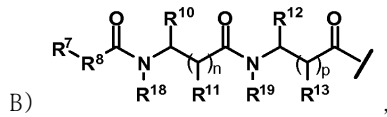
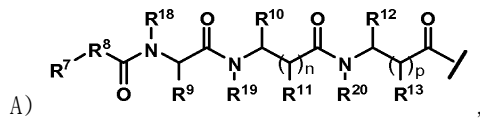
청구항 15

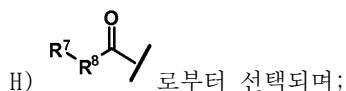
하기 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:

<화학식 XIV>

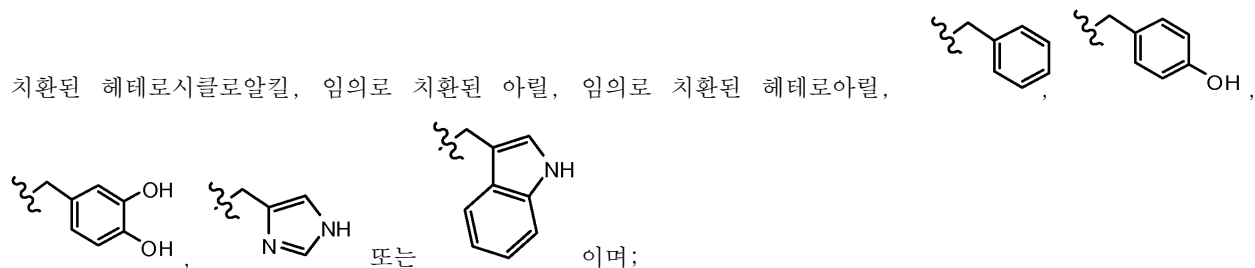


상기 R^1 은,





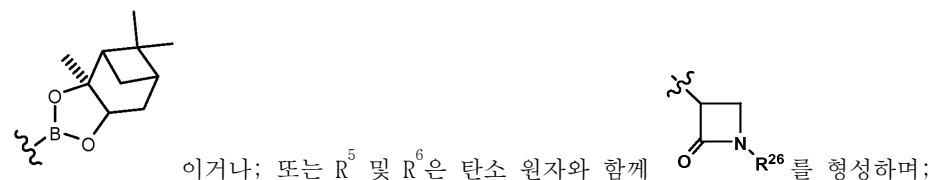
R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CH₃)CO₂H, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CO₂H)CH₂CO₂H, -CH₂NR^{21, 22}, -(CH₂)₂NR^{21, 22}, -(CH₂)₃NR^{21, 22}, -(CH₂)₄NR^{21, 22}, -(CH₂)₄N⁺(R²⁵)₃, -(CH₂)₄N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠), 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로



R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 -CH₂OH이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

R^6 은 -C(=O)H, -CH₂C(=O)H, -C(=O)NHCH₂C(=O)H, -C(=O)C(=O)N(R¹⁴)₂, -C(=O)C(=O)OH, -B(OR²³)(OR²⁴) 또는



R^x 는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬이거나;

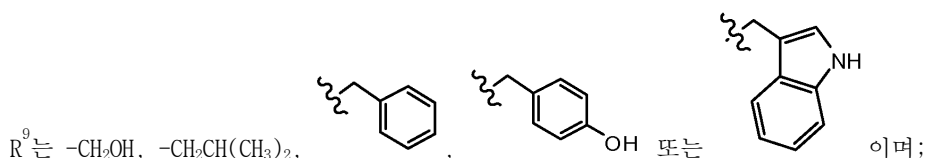
또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

R^z 는 -NR^{15, 16}, -CH₂-NR^{15, 16} 또는 -(CH₂)₂-NR^{15, 16}이고;

R^7 은 비치환된 C₁-C₁₀알킬이며;

R^8 은 임의로 치환된 C₁-C₁₀헤테로알킬이고;



R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이며;

R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이거나; 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 임의로 치환된 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이며;

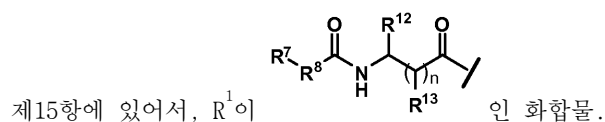
R^{26} 은 H, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, $-CH_2C(O)OR^{25}$ 또는 $-OCH_2C(O)OR^{25}$ 이며;

n은 0 또는 1이며;

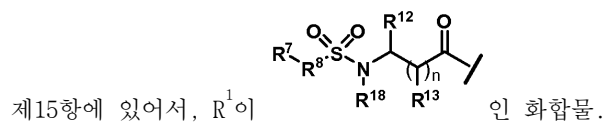
p는 0 또는 1이며;

q는 0 또는 1이다.

청구항 16

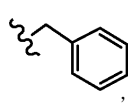


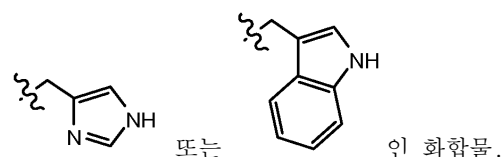
청구항 17



청구항 18

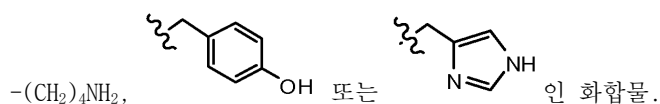
제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 이 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH,

-CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, ,



청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 이 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂,



청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷이 비치환된 C₁-C₈알킬인 화합물.

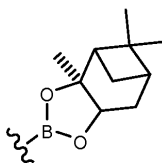
청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸이 치환된 C₁-C₈헤테로알킬인 화합물.

청구항 22

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸이 비치환된 C₁-C₈헤테로알킬인 화합물.

청구항 23



제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶이 인 화합물.

청구항 24

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶이 -B(OH)₂인 화합물.

청구항 25

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶이 -C(=O)C(=O)OH인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 화합물.

청구항 27

제1항 또는 제15항의 화합물 및 약학적 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 28

포유동물에게 이로운 효과를 제공하기에 충분한 기간 동안 그리고 빈도로 유효량의 제1항 또는 제15항의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의 박테리아 감염의 치료 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 박테리아 감염이 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 플루오레스센스(*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 아시도보란스(*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리게네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 스테노트로포모나스 말토펴리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 부르콜데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 아에로모나스 히드로필리아(*Aeromonas hydrophilia*), 에셰리치아 콜리(*Escherichia coli*), 시트로박터 프레운디이(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라티피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 디센테리아에(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 아에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클렙시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세스센스(*Serratia marcescens*), 프란시엘라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아르티이

(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 하에몰리티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도튜베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인테르메디아(*Yersinia intermedia*), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 보르데텔라 파라페르투스시스(*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 브론키셉티카(*Bordetella bronchiseptica*), 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라인플루엔자에(*Haemophilus parainfluenzae*), 헤모필루스 하에몰리티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 헤모필루스 파라하에몰리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 헤모필루스 두크레이(*Haemophilus ducreyi*), 파스테렐라 톨토시다(*Pasteurella multocida*), 파스테렐라 헤몰리티카(*Pasteurella haemolytica*), 브란하멜라 카타랄리스(*Branhamella catarrhalis*), 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜리(*Campylobacter coli*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라하에몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogenes*), 네이세리아 고노르호에아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 킹겔라(*Kingella*), 모락셀라(*Moraxella*), 가르드네렐라 바기날리스(*Gardnerella vaginalis*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스(*Bacteroides*) 3452A 상동성 군, 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 박테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 테타이오타옴이크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게르티이(*Bacteroides eggerthii*), 박테로이데스 스플란크니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*), 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium intracellulare*), 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 코리네박테리움 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 스탕필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스탕필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스탕필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스탕필로코쿠스 인테르메디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스탕필로코쿠스 히이쿠스 아종 히이쿠스(*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*), 스탕필로코쿠스 헤몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스탕필로코쿠스 호미니스(*Staphylococcus hominis*) 또는 스탕필로코쿠스 사카롤립티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)와 관련된 감염인 치료 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 제2의 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 교차 참조

[0002] 본원은 2013년 8월 14일자로 출원된 미국 가출원 번호 61/865,980; 2013년 8월 14일자로 출원된 미국 가출원 번호 61/865,982; 2013년 8월 14일자로 출원된 미국 가출원 번호 61/865,986을 우선권 주장으로 하며, 이들 출원 각각은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

배경 기술

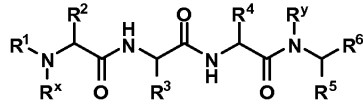
[0003] 1940년대 최초 항생제-내성 박테리아 군주의 출현 이래로, 다수의 항생제에 대하여 영향을 받지 않는 13종 이상의 군주가 발견되었다. 미국 감염 학회에 따르면, 1종 이상의 약물에 대하여 내성을 갖는 박테리아는 매년 일부 100,000명의 미국 병원 사망률의 원인이 되고 있으며, 340억 달러를 넘는 의료 보험 시스템을 지불한다. 신규한 항생제, 특히 신규한 표적의 억제에 의하여 작용하는 것의 발견이 절실하게 요구된다.

발명의 내용

[0004] 본원에는 미생물 감염의 치료, 예컨대 박테리아 감염의 치료를 위한 선형 펩티드가 기재되어 있다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 박테리아 감염의 치료를 위한 리포펩티드 화합물을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 리포펩티드 화합물은 박테리아에서 필수 단백질인 박테리아 1형 신호 펩티다제 (SpsB)의 억제에 의하여 작용한다.

[0005] 한 구체예에서, 본원에서는 하기 화학식 A의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

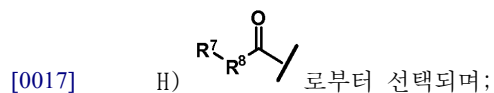
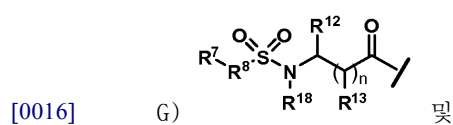
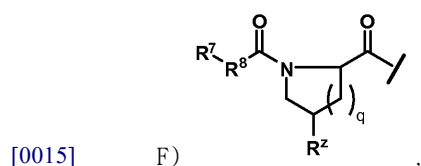
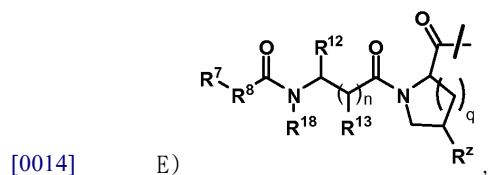
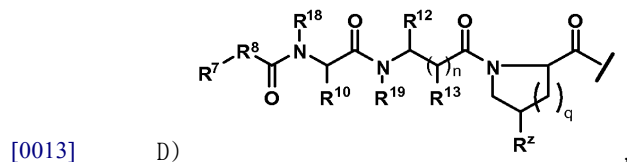
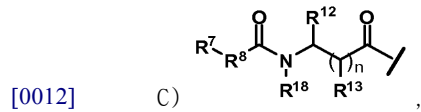
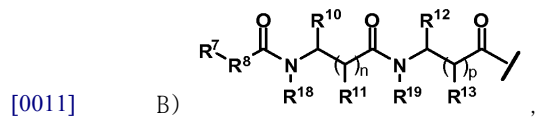
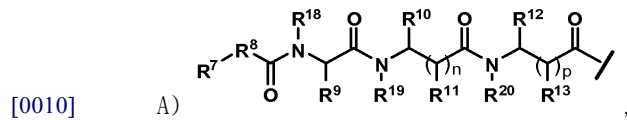
[0006] <화학식 A>



[0007]

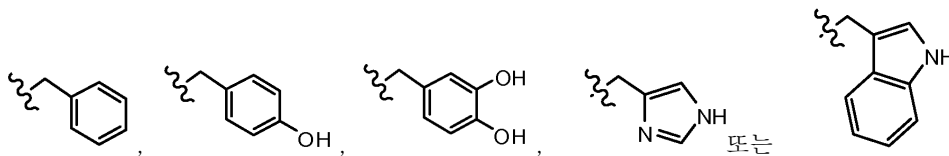
[0008] 상기 화학식에서,

[0009] R¹은



[0018] R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2\text{-}C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴,
이며;



[0019] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0020] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

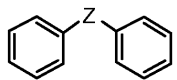
[0021] R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

[0022] R^x 는 H, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬이거나;
또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

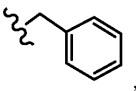
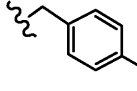
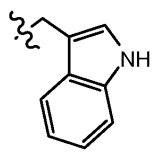
[0023] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

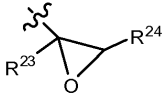
[0024] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2\text{-}NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2\text{-}NR^{15}R^{16}$ 이고;

[0025] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알

킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를
임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[0026] R^8 은 결합, $-O-$ 또는 $-N(R^{17})-$, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로
시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0027] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ,  또는 이며;

[0028] R^{14} 는 $C_1\text{-}C_6$ 알킬, $C_1\text{-}C_6$ 할로알킬, $-C(O)OR^{28}$, $-CF_2C(O)OH$ 또는 이며;

[0029] R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 $C_1\text{-}C_4$ 알킬이며;

[0030] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

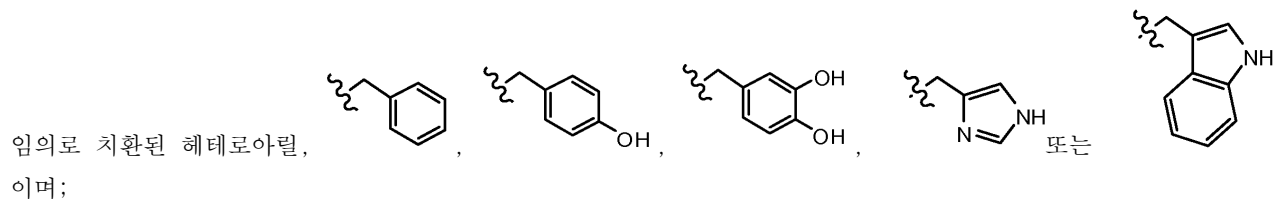
[0031] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0032] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0033] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0034] R^{23} 은 H, C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알콕시이며;

[0035] R^{24} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,



[0036] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이며;

[0037] R^{26} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

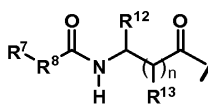
[0038] R^{27} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

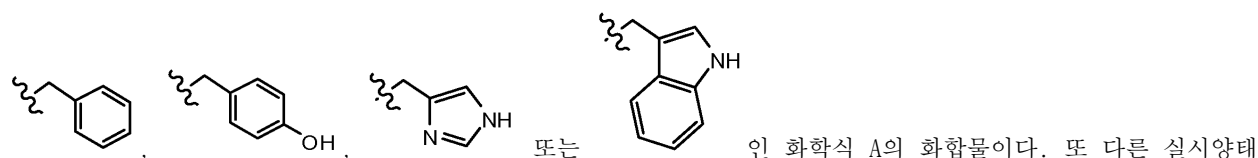
[0039] R^{28} 은 C_1 - C_6 알킬이고;

[0040] n은 0 또는 1이며;

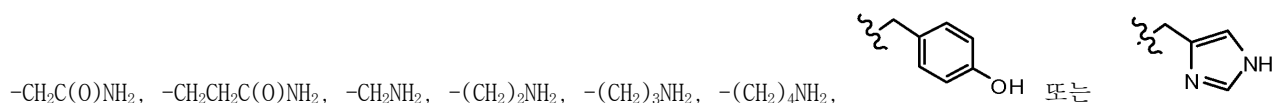
[0041] p는 0 또는 1이며;

[0042] q는 0 또는 1이다.

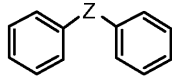
[0043] 한 실시양태에서, R^1 은  인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,

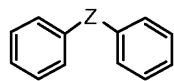


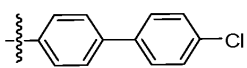
에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$,

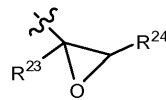


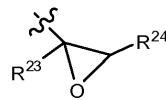
인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^7 은 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아

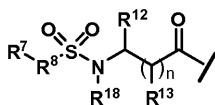
릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁷은 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된

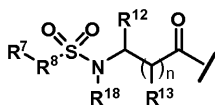


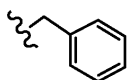
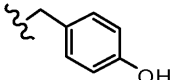
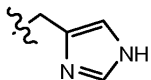
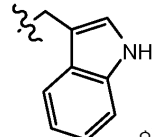
를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁷은  인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁸은 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁸은 결합인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴는 -C(O)OR²⁸인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태



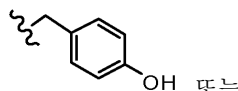
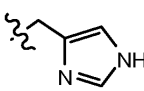
에서, R²⁸은 -CH₃인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴는  인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R²³은 H 또는 C₁-C₄알킬이고; R²⁴는 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R²³ 및 R²⁴는 각각 H인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R²³은 H이고, R²⁴는 CH₃인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R²³은 CH₃이고, R²⁴는 H인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴는 C₁-C₆할로알킬인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴는 CF₃인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n은 0인 화학식 A의 화합물이다.

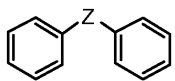


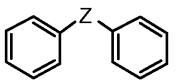
또 다른 실시양태에서, R¹은  인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂,

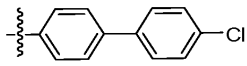
-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는  인 화학식 A의 화합물

이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,

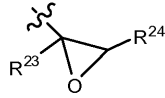
 또는  인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁷은 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의

로 치환된  를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁷은 알킬 쇠내에서

또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁷은



인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 $-C(O)OR^{28}$ 인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{28} 은 $-CH_3$ 인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실



시양태에서, R^{14} 는 인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이며; R^{24} 는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24} 는 각각 H인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 은 H이며, R^{24} 는 CH_3 인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 은 CH_3 이며, R^{24} 는 H인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 CF_3 인 화학식 A의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n은 0인 화학식 A의 화합물이다.

[0045] 또 다른 구체예에서, 화학식 A의 화합물의 수화물 또는 대사산물이다.

[0046] 또 다른 구체예에서, 화학식 A의 화합물 및 약학적 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이다.

[0047] 또 다른 구체예에서, 환자에서 박테리아 감염의 치료용 약제의 제조를 위한 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 전구약물의 용도이다.

[0048] 한 구체예에서, 포유동물에게 이로운 효과를 제공하기에 충분한 빈도에서 및 기간 동안 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서의 박테리아 감염의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아 감염은 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 플루오레스센스(*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 아시도보란스(*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리게네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 스테노트로포모나스 말토틸리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 부르콜데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 아에로모나스 히드로필리아(*Aeromonas hydrophilia*), 에셰리치아 콜리(*Escherichia coli*), 시트로박터 프레운디이(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라티피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 디센테리아에(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 아에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클렙시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세스센스(*Serratia marcescens*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아르티이(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 바우만니이(*Acinetobacter baumannii*), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 하에몰리티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도투베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인터메디아(*Yersinia intermedia*), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 보르데텔라 파라페르투스시스(*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 브론키셉티카(*Bordetella bronchiseptica*), 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라인플루엔자에(*Haemophilus parainfluenzae*), 헤모필루스 하에몰리티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 헤모필루스 파라하에몰리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 헤모필루스 두크레이이(*Haemophilus ducreyi*), 파스테렐라 톨토시다(*Pasteurella multocida*), 파스테렐라 헤몰리티카(*Pasteurella haemolytica*), 브란하멜라 카타랄리스(*Branhamella catarrhalis*), 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜리(*Campylobacter coli*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라하에몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogenes*), 네이세리아 고노르호에아에(*Neisseria*

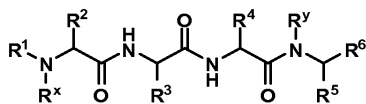
gonorrhoeae), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 킹겔라(*Kingella*), 모락셀라(*Moraxella*), 가르드네렐라 바기날리스(*Gardnerella vaginalis*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스(*Bacteroides*) 3452A 상동성 군, 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 박테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게르티이(*Bacteroides eggerthii*), 박테로이데스 스플란크니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*), 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium intracellulare*), 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 코리네박테리움 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 스탕필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스탕필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스탕필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스탕필로코쿠스 인테르메디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스탕필로코쿠스 히이쿠스 아종 히이쿠스(*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*), 스탕필로코쿠스 헤몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스탕필로코쿠스 호미니스(*Staphylococcus hominis*) 또는 스탕필로코쿠스 사카롤립티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)와 관련된 감염이다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, 박테리아 감염은 그램 음성균과 관련된 감염이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 국소 투여를 포함한다.

[0050] 추가의 실시양태에서, 상기 치료를 필요로 하는 포유동물에게 제2의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 상기 치료를 필요로 하는 포유동물의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 SpsB 억제제가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 아미노글리코시드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, β -락탐 항생제, 마크롤리드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오람페니콜, 콜리스틴, 무피로신, 바시트라신, 담토마이신 또는 리네졸리드이다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 β -락탐 항생제이다. 또 다른 실시양태에서, β -락탐 항생제는 페니실린, 모노박탐, 세팔로스포린 및 카르바페넴으로부터 선택된다. 추가의 실시양태는 β -락타마제 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

[0051] 또 다른 구체예에서, 본원에서는 하기 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재된다:

[0052] <화학식 XIV>

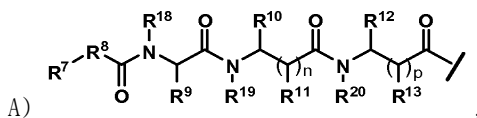


[0053]

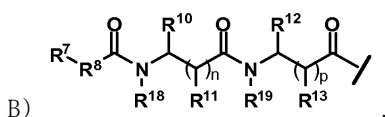
[0054] 상기 화학식에서,

[0055] R^1 은

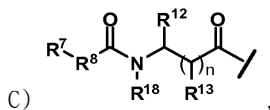
[0056]

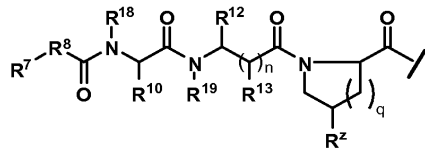


[0057]

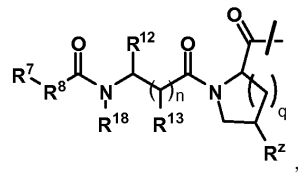


[0058]

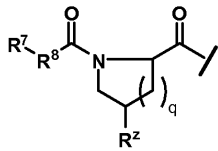




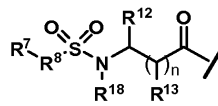
D)



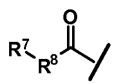
E)



F)



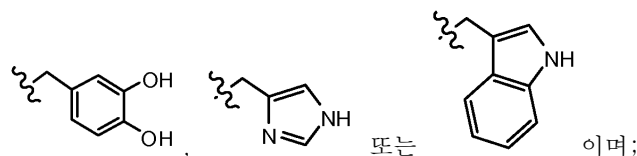
G)



H)

R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CH₃)CO₂H, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CO₂H)CH₂CO₂H, -CH₂NR²¹R²², -(CH₂)₂NR²¹R²², -(CH₂)₃NR²¹R²², -(CH₂)₄NR²¹R²², -(CH₂)₄N⁺(R²⁵)₃, -(CH₂)₄N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠), 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로

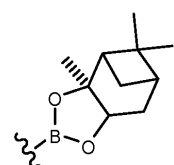
치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,



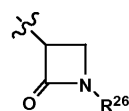
R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 -CH₂OH이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

R^6 은 -C(=O)H, -CH₂C(=O)H, -C(=O)NHCH₂C(=O)H, -C(=O)C(=O)N(R¹⁴)₂, -C(=O)C(=O)OH, -B(OR²³)(OR²⁴) 또는



이거나; 또는 R^5 및 R^6 은 탄소 원자와 함께



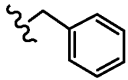
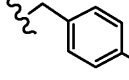
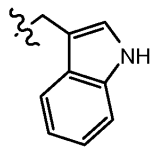
[0068] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0069] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0070] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

[0071] R^7 은 비치환된 C_1-C_{10} 알킬이며;

[0072] R^8 은 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알킬이고;

[0073] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ,  또는  이며;

[0074] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0075] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

[0076] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0077] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0078] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0079] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나; 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 임의로 치환된 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

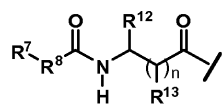
[0080] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

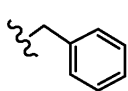
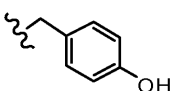
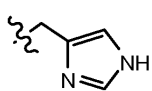
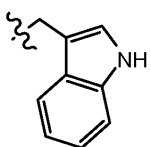
[0081] R^{26} 은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-CH_2C(O)OR^{25}$ 또는 $-OCH_2C(O)OR^{25}$ 이며;

[0082] n은 0 또는 1이며;

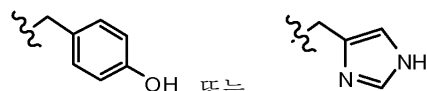
[0083] p는 0 또는 1이며;

[0084] q는 0 또는 1이다.

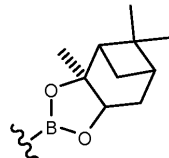
[0085] 한 실시양태에서, R^1 은  인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,

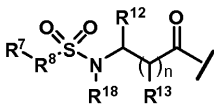
, ,  또는  인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$,

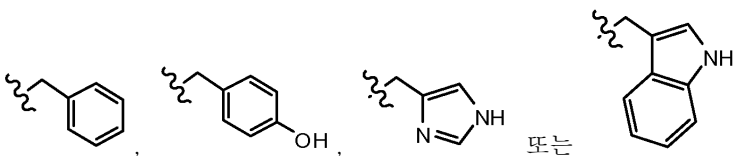
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,



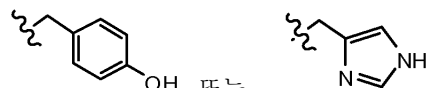
인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^7 은 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 헤테로알킬인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 비치

환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 헤테로알킬인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^6 은 인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 0인 화학식 XIV의 화합물이다.

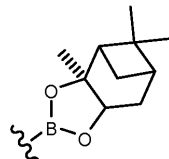
한 실시양태에서, R^1 은 인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,

, 인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,



인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^7 은 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 헤테로알킬인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 비치

환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 헤테로알킬인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^6 은 인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 인 화학식 XIV의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 0인 화학식 XIV의 화합물이다.

또 다른 구체예에서, 화학식 XIV의 화합물의 수화물 또는 대사산물이다.

또 다른 구체예에서, 화학식 XIV의 화합물 및 약학적 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이다.

또 다른 구체예에서, 환자에서 박테리아 감염 치료용 약제의 제조를 위한 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 전구약물의 용도이다.

한 구체예에서, 포유동물에게 이로운 효과를 제공하기에 충분한 빈도에서 및 기간 동안 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서의 박테리아 감염의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아 감염은 슈도모나스 아에루기노사, 슈도모나스 플루오레스센스,

슈도모나스 아시도보란스, 슈도모나스 알칼리게네스, 슈도모나스 푸티다, 스테노트로포모나스 말토필리아, 부르콜데리아 세파시아, 아에로모나스 히드로필리아, 에체리치아 콜리, 시트로박터 프레운디이, 살모넬라 티피무리움, 살모넬라 티피, 살모넬라 파라티피, 살모넬라 엔테리티디스, 시겔라 디센테리아에, 시겔라 플렉스네리, 시겔라 손네이, 엔테로박터 클로아카에, 엔테로박터 아에로게네스, 클레브시엘라 뉴모니아에, 클레브시엘라 옥시토카, 세라티아 마르세스센스, 프란시셀라 툴라렌시스, 모르가넬라 모르가니이, 프로테우스 미라빌리스, 프로테우스 불가리스, 프로비덴시아 알칼리파시엔스, 프로비덴시아 레트게리, 프로비덴시아 스투아르티이, 아시네토박터 바우만니이, 아시네토박터 칼코아세티쿠스, 아시네토박터 하에몰리티쿠스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 슈도튜베르쿨로시스, 예르시니아 인테르메디아, 보르데텔라 페르투스, 보르데텔라 파라페르투스, 보르데텔라 브론키셉티카, 하에모필루스 인플루엔자에, 하에모필루스 파라인플루엔자에, 하에모필루스 하에몰리티쿠스, 하에모필루스 파라하에몰리티쿠스, 하에모필루스 두크레이이, 파스테우렐라 물토시다, 파스테우렐라 하에몰리티카, 브란하멜라 카타달리스, 헬리코박터 파이로리, 캄필로박터 페투스, 캄필로박터 제주니, 캄필로박터 콜리, 보렐리아 부르그도르페리, 비브리오 콜레라에, 비브리오 파라하에몰리티쿠스, 레지오넬라 뉴모필라, 리스테리아 모노시토게네스, 네이세리아 고노르호에아에, 네이세리아 메닌기티디스, 킨겔라, 모락셀라, 가르드넬라 바기날리스, 박테로이데스 프라길리스, 박테로이데스 디스타소니스, 박테로이데스 3452A 상동성 군, 박테로이데스 불가투스, 박테로이데스 오발루스, 박테로이데스 테타이오타오미크론, 박테로이데스 우니포르미스, 박테로이데스 에게르티이, 박테로이데스 스폴란크니쿠스, 클로스트리디움 디피실레, 미코박테리움 투베르쿨로시스, 미코박테리움 아비움, 미코박테리움 인트라셀룰라레, 미코박테리움 레프라에, 코리네박테리움 디프테리아에, 코리네박테리움 울세란스, 스트렙토코쿠스 뉴모니아에, 스트렙토코쿠스 아갈락티아에, 스트렙토코쿠스 피오게네스, 엔테로코쿠스 파에칼리스, 엔테로코쿠스 파에시움, 스타필로코쿠스 아우레우스, 스타필로코쿠스 에피데르미디스, 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스, 스타필로코쿠스 인테르메디우스, 스타필로코쿠스 히이쿠스 아종 히이쿠스, 스타필로코쿠스 하에몰리티쿠스, 스타필로코쿠스 호미니스 또는 스타필로코쿠스 사카롤립티쿠스와 관련된 감염이다.

[0091] 또 다른 실시양태에서, 박테리아 감염은 그램 음성균과 관련된 감염이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 국소 투여를 포함한다.

[0092] 추가의 실시양태에서, 포유동물에게 제2의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 상기 치료를 필요로 하는 포유동물의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 SpsB 억제제가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 아미노글리코사이드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, β -락탐 항생제, 마크롤리드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오람페니콜, 콜리스틴, 무피로신, 바시트라신, 답토마이신 또는 리네졸리드이다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 β -락탐 항생제이다. 또 다른 실시양태에서, β -락탐 항생제는 페니실린, 모노박탐, 세팔로스포린 및 카르바페넴으로부터 선택된다. 추가의 실시양태는 β -락타마제 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

[0093] 문헌 인용

[0094] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 각각의 개개의 공보, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 나타내는 바와 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0095] 도 1은 화합물 217 및 이미페넴 사이의 상승작용을 도시한다.

도 2는 화합물 217 및 이미페넴에 대한 시간-살균곡선 검정을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0096] 정의

[0097] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나의(a, an)" 및 "상기(the)"는 반대의 의미로 명백하게 나타내지 않는다면 복수의 대상물을 포함한다.

[0098] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약"은 수치 또는 범위를 지칭할 때 그러한 수치 또는 범위에서의 변동 정도가 명시된 값 또는 범위의 언급된 한계의 10% 이내 또는 5% 이내가 되도록 한다.

[0099] 모든 % 조성은 다른 의미로 나타내지 않는다면 중량%로서 제시한다.

- [0100] 중합체의 모든 평균 분자량은 다른 의미로 명시하지 않는다면 중량 평균 분자량이다.
- [0101] 본원에서 사용된 바와 같이, "개체" (치료의 대상체로서)는 포유동물 및 비-포유동물 모두를 의미한다. 포유동물의 예로는 사람; 비-사람 영장류, 예를 들면 유인원 및 원숭이; 비-영장류, 예를 들면 개, 고양이, 소, 말, 양 및 염소를 들 수 있다. 비-포유동물의 예로는 어류 및 조류를 들 수 있다.
- [0102] 용어 "질환" 또는 "질병" 또는 "병태(malcondition)"는 번갈아 사용되며, 효소에 작용하여 치료적으로 이로운 효과를 달성할 수 있도록 박테리아 SPase가 질환 또는 병태에 관련된 생화학적 기전에서 역할을 하는 질환 또는 병태를 지칭하는데 사용된다. SPase에 "작용한다"는 SPase에 결합되거나 및/또는 SPase의 생체활성을 억제하는 것을 포함할 수 있다.
- [0103] 표현 "유효량"은 질병을 앓고 있는 개체에 대한 요법을 기재하는데 사용시 질병에 관련된 SPase가 활성인 개체의 조직에서 SPase를 억제하거나 또는 그렇지 않다면 그에 작용하는데 효과적인 본원에 기재된 화합물의 양을 지칭하며, 여기서 상기 억제 또는 기타 작용은 이로운 치료 효과를 생성하기에 충분한 정도로 발생한다.
- [0104] "실질적으로"가 본원에 사용시 완전하게 또는 거의 완전하게를 의미하며; 예를 들면 성분이 "실질적으로 없는" 조성물은 성분을 전혀 갖지 않거나 또는 조성물의 임의의 관련 작용적 성질이 미량의 존재에 의하여서는 영향을 받지 않는 미량을 함유하거나 또는 화합물이 존재하는 불순물의 무시할 정도의 미량만이 존재한다는 것을 의미한다.
- [0105] 본원에서의 의미에서 "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 질환과 관련된 증상의 완화 또는 이들 증상의 추가의 진행 또는 악화의 억제, 질환 또는 질병의 치유를 지칭한다. 유사하게, 본원에서 사용된 바와 같이, 화합물의 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 질병 또는 병태와 관련된 증상을 전체적으로 또는 부분적으로 완화시키거나 또는, 이들 증상의 추가의 진행 또는 악화를 중지 또는 지연시키거나 또는 질병 또는 병태에 대한 예방을 방지 또는 제공하는 화합물의 양을 지칭한다. 특히, "치료적 유효량"은 필요한 투여량에서 및 시간의 기간 동안 원하는 치료적 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 또한 본원에 기재된 화합물의 임의의 독성 또는 해로운 효과보다 치료적으로 이로운 효과가 더 큰 것이다.
- [0106] "화학적으로 실현 가능한"은 유기 구조의 일반적으로 이해되는 규칙을 어기지 않는 결합 배치 또는 화합물을 의미하며; 예를 들면 특정 상황에서 자연에서는 존재하지 않는 5가 탄소 원자를 함유하는 청구범위의 정의에 포함되는 구조는 청구범위에 포함되지 않는 것으로 이해하여야 한다. 본원에 개시된 구조는 그의 모든 실시양태에서 단지 "화학적으로 실현 가능한" 구조를 포함시키고자 하며, 예를 들면 변동 가능한 원자 또는 기로 제시된 구조에서 화학적으로 실현 가능하지 않은 임의의 언급된 구조는 본원에 개시 또는 청구하지 않는다.
- [0107] 치환기가 명시된 정체의 원자 또는 원자들이 되는 것으로 명시될 경우, 배치는 명시된 치환기에 바로 이웃하는 기가 화학적으로 실현 가능한 결합 배치에서 서로 직접 연결되는 "결합"일 때를 지칭한다.
- [0108] 특정한 입체화학 또는 이성질체 형태를 구체적으로 나타내지 않는다면 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태를 의도한다. 본원에 기재된 화합물은 기재로부터 명백한 바와 같이 임의의 농축 정도에서 임의의 또는 모든 비대칭 원자에서 농축되거나 또는 분해된 광학 이성질체를 포함할 수 있다. 라세미 및 부분입체이성질체 혼합물 모두뿐 아니라, 개개의 광학 이성질체는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 실질적으로 없도록 분리 또는 합성될 수 있으며, 이들은 모두 본 발명의 범주내에 포함된다.
- [0109] 자연에서 원자의 자연적으로 발생하는 동위원소 분포와는 상이한 분자에서의 하나 이상의 원자의 동위원소 형태의 포함은 분자의 "동위원소 표지된 형태"로서 지칭된다. 원자의 모든 동위원소 형태는 원자의 구체적인 동위원소 형태를 표시하지 않는다면 임의의 분자의 조성에서의 선택으로서 포함된다. 예를 들면, 분자에서 임의의 수소 원자 또는 그의 세트는 수소의 임의의 동위원소 형태, 즉 임의의 조합의 프로튬(^1H), 중수소(^2H) 또는 삼중수소(^3H)일 수 있다. 유사하게, 분자에서 임의의 탄소 원자 또는 그의 세트는 탄소의 임의의 동위원소 형태, 예컨대 ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C 또는 ^{14}C 일 수 있거나 또는, 분자에서 임의의 질소 원자 또는 그의 세트는 질소의 임의의 동위원소 형태, 예컨대 ^{13}N , ^{14}N 또는 ^{15}N 일 수 있다. 분자는 분자를 구성하는 성분 원자에서의 동위원소 형태의 임의의 조합을 포함할 수 있으며, 분자를 형성하는 모든 원자의 동위원소 형태는 독립적으로 선택된다. 화합물의 다-분자 샘플에서, 모든 개개의 분자가 반드시 동일한 동위원소 조성을 갖는 것은 아니다. 예를 들면 화합물의 샘플은 삼중수소 또는, 거시적 샘플을 구성하는 분자의 세트의 일부 분율만이 방사성 원자를 함유하는 ^{14}C 방사성표지된 샘플에서와 같이 각종 상이한 동위원소 조성을 함유하는 분자를 포함할 수 있다. 그 자체가 인공적으로 동

위원소 농축되지 않은 다수의 원소는 자연적으로 발생하는 동위원소 형태, 예컨대 ^{14}N 과 ^{15}N , ^{32}S 와 ^{34}S 등의 혼합물인 것으로 이해하여야 한다. 본원에 언급된 바와 같은 분자는 분자에서 각각의 위치에서 그의 성분 원소 모두의 동위원소 형태를 포함하는 것으로 정의된다. 당업계에서 공지된 바와 같이, 동위원소 표지된 전구체 분자를 치환시키는 것을 제외하고, 동위원소 표지된 화합물은 화학 합성의 일반적인 방법에 의하여 생성될 수 있다. 방사성표지되거나 또는 안정한 동위원소는 당업계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 핵 반응기내에서 전구체 핵종의 중성자 흡수에 의하여, 사이클로트론 반응에 의하여 또는 질량 분석법에 의한 동위원소 분리에 의한 생성에 의하여 얻을 수 있다. 동위원소 형태는 임의의 특정한 합성 경로에서의 사용에 대하여 요구되는 바와 같이 전구체에 혼입된다. 예를 들면, ^{14}C 및 ^3H 는 핵 반응기내에서 생성되는 중성자를 사용하여 생성될 수 있다. 핵 변환 후, ^{14}C 및 ^3H 는 전구체 분자에 혼입된 후 필요할 경우 추가로 처리된다.

[0110]

본원에서 사용된 바와 같이 용어 "아미노 보호기" 또는 "N-보호된"은 합성 절차 중에 원치 않는 반응으로부터 아미노 기를 보호하고자 하며, 차후에 제거되어 아민이 될 수 있는 기를 지칭한다. 통상적으로 사용되는 아미노 보호기는 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)]에 개시되어 있다. 아미노 보호기로는 아실 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, o-니트로펜옥시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등; 술포닐 기, 예컨대 벤젠술포닐, p-톨루엔술포닐 등; 알콕시- 또는 아릴옥시-카르보닐 기 (보호된 아민을 갖는 우레탄을 형성함), 예컨대 벤질옥시카르보닐 (Cbz), p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐 (Boc), 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐 (Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 2-트리메틸실릴에틸옥시카르보닐 (Teoc), 펜옥시카르보닐, 4-니트로펜옥시카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐 (Fmoc), 시클로펜틸옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐티오카르보닐 등; 아랄킬 기, 예컨대 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등; 및 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴 등을 들 수 있다. 또한, 아민 보호기로는 아미노 질소를 헤테로사이클에 혼입시키는 시클릭 아미노 보호기, 예컨대 프탈로일 및 디티오숙신이미드를 들 수 있다. 통상적으로, 아미노 보호기로는 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 페닐술포닐, Alloc, Teoc, 벤질, Fmoc, Boc 및 Cbz를 들 수 있다. 손쉬운 합성 작업을 위한 적절한 아미노 보호기를 선택 및 사용하는 것은 당업자의 기술내에 포함된다.

[0111]

본원에서 사용된 바와 같이 용어 "히드록실 보호기" 또는 "O-보호된"은 합성 절차 중에 원치 않는 반응으로부터 OH 기를 보호하고자 하며, 차후에 제거되어 히드록시가 될 수 있는 기를 지칭한다. 통상적으로 사용되는 히드록실 보호기는 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)]에 개시되어 있다. 히드록실 보호기로는 아실 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, o-니트로펜옥시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등; 술포닐 기, 예컨대 벤젠술포닐, p-톨루엔술포닐 등; 아실옥시 기 (보호된 아민을 갖는 우레탄을 형성함), 예컨대 벤질옥시카르보닐 (Cbz), p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐 (Boc), 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐 (Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 2-트리메틸실릴에틸옥시카르보닐 (Teoc), 펜옥시카르보닐, 4-니트로펜옥시카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐 (Fmoc), 시클로펜틸옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐티오카르보닐 등; 아랄킬 기, 예컨대 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등; 및 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴 등을 들 수 있다. 손쉬운 합성 작업을 위한 적절한 히드록실 보호기를 선택 및 사용하는 것은 당업자의 기술내에 포함된다.

[0112]

일반적으로, "치환된"은 이에 함유된 수소 원자로의 하나 이상의 결합이 할로젠 (예, F, Cl, Br 및 I); 기, 예

컨대 히드록실 기, 알콕시 기, 아릴옥시 기, 아랄킬옥시 기, 옥소(카르보닐) 기, 카르복실산, 카르복실레이트 및 카르복실레이트 에스테르를 비롯한 카르복실 기에서의 산소 원자; 기, 예컨대 티올 기, 알킬 및 아릴 술폰드 기, 술폰시드 기, 술폰 기, 술폰닐 기 및 술폰아미드 기에서의 황 원자; 기, 예컨대 아민, 히드록실아민, 니트릴, 니트로 기, N-옥시드, 히드라지드, 아지드 및 에나민에서의 질소 원자; 및 다양한 기타 기에서의 기타 헤테로원자를 비롯한 (이에 한정되지 않음) 비-수소 원자로의 하나 이상의 결합에 의하여 대체되는 본원에서 정의된 바와 같은 유기 기를 지칭한다. 치환된 탄소 (또는 기타) 원자에 결합될 수 있는 치환기의 비제한적인 예로는 F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, NO, NO₂, ONO₂, 아지도, CF₃, OCF₃, R', O (옥소), S (티오노), C(O), S(O), 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, C(S)N(R')₂, (CH₂)₀₋₂N(R')C(O)R', (CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', N(R')N(R')CON(R')₂, N(R')SO₂R', N(R')SO₂N(R')₂, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')₂, N(R')C(S)N(R')₂, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')₂, C(O)N(OR')R' 또는 C(=NOR')R'를 들 수 있으며, R'는 수소 또는 탄소에 기초한 모이어티일 수 있으며, 탄소에 기초한 모이어티는 그 자체가 추가로 치환될 수 있다.

[0113] 치환기가 1가, 예를 들면 F 또는 Cl인 경우, 단일 결합에 의하여 치환되는 원자에 결합된다. 치환기가 1가 초과, 예컨대 2가 0인 경우, 1개 초과 결합에 의하여 치환되는 원자에 결합될 수 있으며, 즉, 2가 치환기는 이중 결합에 의하여 결합되며; 예를 들면 O로 치환된 C는 "CO", "C(O)" 또는 "C(=O)"로서 기재할 수 있는 카르보닐 기, C=O를 형성하며, 여기서 C 및 O는 이중 결합된다. 탄소 원자가 이중 결합된 산소 (=O) 기로 치환될 경우, 산소 치환기는 "옥소" 기로 지칭한다. NR과 같은 2가 치환기가 탄소 원자에 이중 결합될 경우, 생성된 C(=NR) 기는 "이미노" 기로 지칭한다. S와 같은 2가 치환기가 탄소 원자에 이중 결합될 경우, 결과 C(=S) 기는 "티오카르보닐" 기로 지칭된다.

[0114] 대안으로, 2가 치환기, 예컨대 O, S, C(O), S(O) 또는 S(O)₂는 2개의 단일 결합에 의하여 2개의 상이한 탄소 원자에 결합될 수 있다. 예를 들면 2가 치환기인 O는 2개의 이웃하는 탄소 원자 각각에 결합되어 에폭시드 기를 제공할 수 있거나 또는 O는 이웃하는 또는 이웃하지 않는 탄소 원자 사이에서 "옥시" 기로 지칭되는 가교 에테르 기를 형성할 수 있으며, 예를 들면 시클로알킬 기의 1,4-탄소를 가교시켜 [2.2.1]-옥사비시클로계를 형성할 수 있다. 추가로, 임의의 치환기는 링커, 예컨대 (CH₂)_n 또는 (CR')₂에 의하여 탄소 또는 기타 원자에 결합될 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3 이상이며, 각각의 R'는 독립적으로 선택된다.

[0115] C(O) 및 S(O)₂ 기는 탄소 원자보다는 1개 또는 2개의 헤테로원자, 예컨대 질소에 결합될 수 있다. 예를 들면 C(O) 기가 1개의 탄소 및 1개의 질소 원자에 결합될 때, 생성된 기는 "아미드" 또는 "카르복사아미드"로 지칭된다. C(O) 기가 2개의 질소 원자에 결합될 때, 작용기는 우레아로 지칭된다. S(O)₂ 기가 1개의 탄소 및 1개의 질소 원자에 결합될 때, 생성된 단위는 "술폰아미드"로 지칭한다. S(O)₂ 기가 2개의 질소 원자에 결합될 때, 생성된 단위는 "술폰메이트"로 지칭된다.

[0116] 치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기뿐 아니라, 기타 치환된 기는 또한 수소 원자로의 1개 이상의 결합이 탄소 원자에 또는, 카르보닐 (옥소), 카르복실, 에스테르, 아미드, 이미드, 우레탄 및 우레아 기에서의 산소; 및 이민, 히드록시이민, 옥심, 히드라존, 아미딘, 구아니딘 및 니트릴에서의 질소를 비롯한 헤테로 원자에 이중 또는 삼중 결합을 비롯한 1개 이상의 결합에 의하여 치환되는 기를 들 수 있다.

[0117] 치환된 고리 기, 예컨대 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 또한 수소 원자로의 결합이 탄소 원자로의 결합으로 대체되는 고리 및 융합된 고리계를 들 수 있다. 그러므로, 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 또한 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐 및 알킬닐 기로 치환될 수 있다.

[0118] 본원에서 사용된 바와 같은 "고리계"는 비-고리 기 또는 기타 고리계 또는 둘다로 치환될 수 있으며, 완전 포화, 부분 불포화, 완전 불포화 또는 방향족일 수 있으며, 고리계가 1개 초과 단일 고리를 포함할 경우, 고리는 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로시클릴될 수 있는 1, 2, 3개 이상의 고리를 포함하는 모이어티를 의미한다. "스피로시클릴"이라는 것은 당업계에 공지된 바와 같이 2개의 고리가 단일 사면체 탄소 원자에서 융합되는 구조의 유형을 의미한다.

[0119] 1개 이상의 치환기를 함유하는 본원에 기재된 임의의 기에 관하여, 물론 상기 기는 입체적으로 비현실적이거나

및/또는 합성적으로 실현 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 함유하지 않는 것으로 이해한다. 게다가, 본원의 개시된 주제의 화합물은 이들 화합물의 치환으로부터 발생하는 모든 입체화학적 이성질체를 포함한다.

[0120] 본원에 기재된 화합물에서의 선택된 치환기는 반복되는 정도로 존재한다. 이러한 문맥에서, "반복되는 치환기"는 치환기가 그 자체의 또는, 그 자체가 제1의 치환기를 나열하는 또 다른 치환기의 또 다른 경우를 나열할 수 있다는 것을 의미한다. 상기 치환기의 반복되는 성질로 인하여, 이론적으로는 큰 수가 임의의 주어진 청구항에서 존재할 수 있다. 의약 화학 및 유기 화학 분야의 기술자 중 하나는 상기 치환기의 총수가 의도하는 화합물의 원하는 성질에 의하여 타당하게 한정된다는 것을 이해한다. 상기 성질의 비제한적인 예로는 분자량, 용해도 또는 log P와 같은 물리적 성질, 의도한 표적에 대한 활성과 같은 적용 성질 및 합성 용이성 등의 실제의 성질을 들 수 있다.

[0121] 반복되는 치환기는 개시된 주제의 의도한 구체예이다. 의약 및 유기 화학 분야의 기술자 중 하나는 상기 치환기의 다양성을 이해할 것이다. 반복되는 치환기가 개시된 주제의 청구항에서 존재되는 정도로, 총수는 상기 명시된 바와 같이 결정되어야 한다.

[0122] 용어 "알킬"은 1 내지 약 20개의 탄소 원자 및 통상적으로 1 내지 12개의 탄소 원자 또는 일부 실시양태에서 1 내지 8개의 탄소 원자의 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼 기를 지칭한다. 직쇄형 알킬 기의 예로는 1 내지 8개의 탄소 원자의 것, 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 및 n-옥틸 기를 들 수 있다. 분지형 알킬 기의 예로는 이소프로필, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 네오펜틸, 이소펜틸 및 2,2-디메틸프로필 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 n-알킬, 이소알킬 및 안테이소알킬 기뿐 아니라, 알킬의 기타 분지형쇄 형태를 포함한다. 대표적인 치환된 알킬 기는 상기 나열된 임의의 기, 예를 들면 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 알콕시 및 할로젠 기로 1회 이상 치환될 수 있다. 본원에서 기가 "알킬쇄내에서 또는 알킬쇄 말단에서 임의로 포함하는" 알킬쇄인 기는 모이어티가 알킬쇄의 2개의 하위단위 사이에 배치될 수 있거나 또는, 쇠의 비치환된 말단에서 배치될 수 있거나 또는 쇠 및 쇠의 결합점 사이에서 카르보닐, NR 또는 O 기에 배치될 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들면 알킬벤조일 기는 상기 기재에 적합한 알킬 및 카르보닐 사이에 배치된 페닐 기를 갖는 알킬 기이며; N-알킬페닐카르복시아미도는 상기 기재에 속하는 알킬 및 아미노카르보닐 기 사이에 배치된 페닐 기를 갖는 알킬쇄이다.

[0123] 용어 "알킬렌"은 다른 의미로 명시하지 않는다면 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 1 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 1-메틸프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 등을 의미한다.

[0124] 용어 "카르보닐"은 C=O를 의미한다.

[0125] 용어 "카르복시" 및 "히드록시카르보닐"은 COOH를 의미한다.

[0126] 시클로알킬 기는 시클릭 알킬 기, 예컨대 (이에 한정되지 않음) 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸 기이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 약 8-12개의 고리원을 가질 수 있는 한편, 기타 실시양태에서 고리 탄소 원자의 개수는 3 내지 4, 5, 6 또는 7개 범위내이다. 시클로알킬 기로는 추가로 폴리시클릭 시클로알킬 기, 예컨대 (이에 한정되지 않음) 노르보르닐, 아다만틸, 보르닐, 캄페닐, 이소캄페닐 및 카레닐 기 및 융합된 고리, 예컨대 (이에 한정되지 않음) 데칼리닐 등을 들 수 있다. 또한, 시클로알킬 기로는 상기 정의된 바와 같은 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 기로 치환된 고리를 들 수 있다. 대표적인 치환된 시클로알킬 기는 일치환되거나 또는, 예를 들면 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 알콕시 및 할로젠 기로 치환될 수 있는 1회 초과로 치환된, 예컨대 (이에 한정되지 않음) 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- 또는 2,6-이치환된 시클로헥실 기 또는 일치환된, 이치환된 또는 삼치환된 노르보르닐 또는 시클로헵틸 기일 수 있다. 용어 "시클로알케닐"은 단독으로 또는 조합하여 시클릭 알케닐 기를 나타낸다.

[0127] 용어 "카르보시클릭", "카르보시클릴" 및 "카르보사이클"은 고리의 원소가 탄소인 고리 구조, 예컨대 시클로알킬 기 또는 아릴 기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 카르보사이클은 3 내지 8개의 고리원을 갖는 반면, 기타 실시양태에서 고리 탄소 원자의 개수는 4, 5, 6 또는 7개이다. 반대의 의미로 구체적으로 나타내지 않는다면, 카르보시클릭 고리는 N-1개의 치환기 (여기서 N은 카르보시클릭 고리의 크기임), 예를 들면 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아릴, 히드록시, 시아노, 카르복시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 니트로, 티오, 알콕시 및 할로젠 기 또는 상기 제시된 바와 같은 기타 기로 치환될 수 있다. 카르보시클릴 고리는 시클로알킬 고리, 시클로알케닐 고리 또는 아릴 고리일 수 있다. 카르보시클릴은 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있으며, 폴리시클릭인 경

우 각각 고리는 독립적으로 시클로알킬 고리, 시클로알케닐 고리 또는 아릴 고리일 수 있다.

- [0128] 또한 시클로알킬알킬로도 나타낸 (시클로알킬)알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 기로의 결합으로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다.
- [0129] 알케닐 기는 1개 이상의 이중 결합이 2개의 탄소 원자 사이에 존재하는 것을 제외하고 상기 정의된 바와 같은 직쇄형 및 분지쇄형 및 시클릭 알킬 기를 포함한다. 그래서, 알케닐 기는 2 내지 약 20개의 탄소 원자 및 통상적으로 2 내지 12개의 탄소 또는 일부 실시양태에서 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 그의 예로는 무엇보다도 비닐, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐 및 헥사디에닐을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0130] 시클로알케닐 기로는 2개의 탄소 사이에 1개 이상의 이중 결합을 갖는 시클로알킬 기를 들 수 있다. 그래서, 예를 들면 시클로알케닐 기로는 시클로헥세닐, 시클로펜테닐 및 시클로헥사디에닐 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 시클로알케닐 기는 3 내지 약 8-12개의 고리원을 가질 수 있는 반면, 기타 실시양태에서 고리 탄소 원자의 개수는 3 내지 5, 6 또는 7개 범위내이다. 시클로알킬 기로는 추가로 폴리시클릭 시클로알킬 기, 예컨대 (이에 한정되지 않음) 노르보르닐, 아다만틸, 보르닐, 캄페닐, 이소캄페닐 및 카레닐 기 및 융합된 고리, 예컨대 (이에 한정되지 않음) 데칼리닐 등을 들 수 있으나, 단 이들은 고리내에서 1개 이상의 이중 결합을 포함하여야 한다. 또한, 시클로알케닐 기로는 상기 정의된 바와 같은 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 기로 치환된 고리를 들 수 있다.
- [0131] (시클로알케닐)알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 시클로알케닐 기로의 결합으로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다.
- [0132] 알키닐 기로는 2개의 탄소 원자 사이에 1개 이상의 삼중 결합이 존재하는 것을 제외한 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 기를 들 수 있다. 그래서, 알키닐 기는 2 내지 약 20개의 탄소 원자 및 통상적으로 2 내지 12개의 탄소 또는 일부 실시양태에서 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 그의 예로는 무엇보다도 $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 및 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0133] 용어 "헤테로알킬" 그 자체 또는 또 다른 용어와 조합한 것은 달리 명시하지 않는다면 명시된 개수의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 기를 의미하며, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬 기의 나머지 및 이것이 부착되어 있을 뿐 아니라 헤테로알킬 기에서 가장 멀리 떨어진 탄소 원자에 결합된 단편 사이를 포함한 헤테로알킬 기의 임의의 위치에 위치할 수 있다. 그의 예로는 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 을 들 수 있다. 2개 이하의 헤테로원자는 연속적일 수 있으며, 예를 들면 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$ 이다.
- [0134] "시클로헤테로알킬" 고리 또는 "헤테로시클로알킬" 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 시클로알킬 고리이다. 또한, 시클로헤테로알킬 고리는 하기 기재된 "헤테로시클릴"로 지칭될 수 있다.
- [0135] 용어 "헤테로알케닐" 그 자체 또는 또 다른 용어와 조합된 것은 달리 명시하지 않는다면 명시된 개수의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄형 또는 분지쇄형 모노불포화 또는 디-불포화 탄화수소 기를 의미하며, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다. 2개 이하의 헤테로원자는 연속하여 위치할 수 있다. 그의 예로는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$ 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 를 들 수 있다.
- [0136] 아릴 기는 고리에서 헤테로원자를 함유하지 않는 시클릭 방향족 탄화수소이다. 그래서, 아릴 기로는 페닐, 아줄레닐, 헵타레닐, 비페닐, 인다세닐, 플루오레닐, 페난트레닐, 트리페닐레닐, 피레닐, 나프타세닐, 크리세닐, 비페닐레닐, 안트라세닐 및 나프틸 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 기의 고리 부분에서 약 6 내지 약 14개의 탄소를 함유한다. 아릴 기는 상기 정의된 바와 같이 비치환될 수 있거나 또는 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 아릴 기는 탄소 또는 비-탄소 기, 예컨대 상기 제시된 것으로 치환될 수 있는 일-치환 또는 1회 초과로 치환될 수 있으며, 예컨대 (이에 한정되지 않음) 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환된 페닐 또는 2-8 치환된 나프틸 기이다.

- [0137] 아랄킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 아릴 기로의 결합으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 대표적인 아랄킬 기로는 벤질 및 페닐에틸 기 및 융합된 (시클로알킬아릴)알킬 기, 예컨대 4-에틸-인다닐을 들 수 있다. 아랄케닐 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 아릴 기로의 결합으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알케닐 기이다.
- [0138] 헤테로시클릴 기 또는 용어 "헤테로시클릴"로는 하나 이상이 헤테로원자, 예컨대 (이에 한정되지 않음) N, O 및 S인 3개 이상의 고리원을 함유하는 방향족 및 비-방향족 고리 화합물을 들 수 있다. 그래서, 헤테로시클릴은 시클로헤테로알킬 또는 헤테로아릴일 수 있거나 또는 폴리시클릭인 경우 그의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 3 내지 약 20개의 고리원을 포함하는 반면, 기타 상기 기는 3 내지 약 15개의 고리원을 갖는다. C₂-헤테로시클릴로서 지칭된 헤테로시클릴 기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 마찬가지로, C₄-헤테로시클릴은 1개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 개수 + 헤테로원자의 개수의 합은 고리 원자의 총수가 된다. 또한, 헤테로시클릴 고리는 1개 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다. 헤테로아릴 고리는 헤테로시클릴 기의 한 실시양태이다. 어구 "헤테로시클릴 기"는 융합된 방향족 및 비-방향족 기를 포함하는 것을 비롯한 융합된 고리 종을 포함한다. 예를 들면 디옥솔라닐 고리 및 벤즈디옥솔라닐 고리계 (메틸렌디옥시페닐 고리계)는 본원의 의미내에 헤테로시클릴 기 둘다이다. 또한, 그러한 어구는 헤테로원자를 함유하는 폴리시클릭 고리계, 예컨대 (이에 한정되지 않음) 퀴누클리딜을 포함한다. 헤테로시클릴 기는 비치환될 수 있거나 또는 상기 논의된 바와 같이 치환될 수 있다. 헤테로시클릴 기로는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티오펜, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 디히드로벤조푸라닐, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 치환된 헤테로시클릴 기는 일-치환될 수 있거나 또는, 1회 초과로 치환될 수 있으며, 예컨대 기, 예컨대 상기 제시된 것으로 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환된 또는 이치환된 피페리디닐 또는 퀴놀리닐 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0139] 헤테로아릴 기는 5개 이상의 고리원을 함유하며, 그 중 하나 이상은 헤테로원자, 예컨대 (이에 한정되지 않음) N, O 및 S인 방향족 고리 화합물이며; 예를 들면 헤테로아릴 고리는 5 내지 약 8-12개의 고리원을 가질 수 있다. 헤테로아릴 기는 방향족 전자 구조를 갖는 각종 헤테로시클릴 기이다. C₂-헤테로아릴로 지칭된 헤테로아릴 기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 마찬가지로, C₄-헤테로아릴은 1개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 개수 + 헤테로원자의 개수의 합은 고리 원자의 총수에 해당한다. 헤테로아릴 기로는 기, 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티오펜, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴 기는 비치환될 수 있거나 또는 상기 논의된 바와 같은 기로 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 헤테로아릴 기는 기, 예컨대 상기 제시된 것으로 1회 이상 치환될 수 있다.
- [0140] 아릴 및 헤테로아릴 기의 추가의 예로는 페닐, 비페닐, 인데닐, 나프틸 (1-나프틸, 2-나프틸), N-히드록시테트라졸릴, N-히드록시트리아졸릴, N-히드록시이미다졸릴, 안트라세닐 (1-안트라세닐, 2-안트라세닐, 3-안트라세닐), 티오펜 (2-티에닐, 3-티에닐), 푸릴 (2-푸릴, 3-푸릴), 인돌릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 퀴나졸리닐, 플루오레닐, 크산테닐, 이소인다닐, 벤즈히드릴, 아크리디닐, 티아졸릴, 피롤릴 (2-피롤릴), 피라졸릴 (3-피라졸릴), 이미다졸릴 (1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 트리아졸릴 (1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-3-일), 옥사졸릴 (2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 티아졸릴 (2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 피리디 (2-피리디, 3-피리디, 4-피리디), 피리미디 (2-피리미디, 4-피리미디, 5-피리미디, 6-피리미디), 피라지닐, 피리다지닐 (3-피리다지, 4-피리다지, 5-피리다지), 퀴놀릴 (2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴, 8-퀴놀릴), 이소퀴놀릴 (1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴, 8-이소퀴놀릴), 벤조[b]푸라닐 (2-벤조[b]푸라닐, 3-벤조[b]푸라닐, 4-벤조[b]푸라닐, 5-벤조[b]푸라닐, 6-벤조[b]푸라닐, 7-벤조[b]푸라닐), 2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐 (2-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 3-

(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 벤조[b]티오펜 (2-벤조[b]티오펜, 3-벤조[b]티오펜, 4-벤조[b]티오펜, 5-벤조[b]티오펜, 6-벤조[b]티오펜, 7-벤조[b]티오펜), 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜, (2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 인돌릴 (1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴, 7-인돌릴), 인다졸 (1-인다졸릴, 3-인다졸릴, 4-인다졸릴, 5-인다졸릴, 6-인다졸릴, 7-인다졸릴), 벤즈이미다졸릴 (1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 4-벤즈이미다졸릴, 5-벤즈이미다졸릴, 6-벤즈이미다졸릴, 7-벤즈이미다졸릴, 8-벤즈이미다졸릴), 벤족사졸릴 (1-벤족사졸릴, 2-벤족사졸릴), 벤조티아졸릴 (1-벤조티아졸릴, 2-벤조티아졸릴, 4-벤조티아졸릴, 5-벤조티아졸릴, 6-벤조티아졸릴, 7-벤조티아졸릴), 카르바졸릴 (1-카르바졸릴, 2-카르바졸릴, 3-카르바졸릴, 4-카르바졸릴), 5H-디벤즈[b,f]아제핀 (5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일), 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀 (10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [0141] 헤테로시클릴알킬 기는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 기로의 결합으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 대표적인 헤테로시클릴 알킬 기로는 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, 테트라히드로푸란-2-일 에틸 및 인돌-2-일 프로필을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0142] 헤테로아릴알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기로의 결합으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다.
- [0143] 용어 "알콕시"는 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 기를 비롯한 알킬 기에 연결된 산소 원자에 관한 것이다. 선형 알콕시 기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 분지형 알콕시의 예로는 이소프로폭시, sec-부톡시, tert-부톡시, 이소펜틸옥시, 이소헥실옥시 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 시클릭 알콕시의 예로는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 알콕시 기는 산소 원자에 결합된 1 내지 약 12-20개의 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 이중 또는 삼중 결합을 추가로 포함할 수 있으며, 또한 헤테로원자를 포함할 수 있다. 예를 들면 알릴옥시 기는 본원에서의 의미내의 알콕시 기이다. 메톡시에톡시 기는 또한 구조의 2개의 이웃하는 원자가 치환된다는 문맥에서 메틸렌디옥시 기에서와 같이 본원의 의미내에 포함되는 알콕시 기이다.
- [0144] 용어 "티오알콕시"는 황 원자를 통한 모 분자 모이어티에 부착된 상기 정의된 알킬기를 지칭한다.
- [0145] 용어 "글리코실옥시옥시"는 산소 원자를 통하여 모 분자 모이어티에 연결된 글리코시드를 지칭한다.
- [0146] 용어 "알콕시카르보닐"은 에스테르 기를 나타내며; 즉 카르보닐 기를 통하여 모 분자 모이어티에 연결된 알콕시 기, 예를 들면 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 등이다.
- [0147] 용어 "할로" 또는 "할로젠" 또는 "할라이드"는 그 자체에 의하여 또는 또 다른 치환기의 일부로서 달리 명시하지 않는다면 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬을 의미한다.
- [0148] "할로알킬" 기로는 모노-할로 알킬 기, 모든 할로 원자가 동일하거나 또는 상이할 수 있는 폴리-할로 알킬 기, 모든 수소 원자가 할로젠 원자, 예컨대 플루오로에 의하여 치환된 퍼-할로 알킬 기를 들 수 있다. 할로알킬의 예로는 트리플루오로메틸, 1,1-디클로로에틸, 1,2-디클로로에틸, 1,3-디브로모-3,3-디플루오로프로필, 퍼플루오로부틸 등을 들 수 있다.
- [0149] "할로알콕시" 기로는 모노-할로 알콕시 기, 모든 할로 원자가 동일하거나 또는 상이할 수 있는 폴리-할로 알콕시 기 및, 모든 수소 원자가 할로젠 원자, 예컨대 플루오로에 의하여 치환된 퍼-할로 알콕시 기를 들 수 있다. 할로알콕시의 예로는 트리플루오로메톡시, 1,1-디클로로에톡시, 1,2-디클로로에톡시, 1,3-디브로모-3,3-디플루오로프로폭시, 퍼플루오로부톡시 등을 들 수 있다.
- [0150] 용어 "(C_x-C_y)퍼플루오로알킬" (여기서 x<y임)은 최소 x개의 탄소 원자 및 최대 y개의 탄소 원자를 가지며, 모든 수소 원자가 불소 원자에 의하여 치환된 알킬 기를 의미한다. -(C₁-C₆)퍼플루오로알킬이 바람직하며, -(C₁-C₃)퍼

플루오로알킬이 더욱 바람직하며, $-\text{CF}_3$ 이 가장 바람직하다.

- [0151] 용어 " (C_x-C_y) 퍼플루오로알킬렌" (여기서 $x < y$ 임)은 최소 x 개의 탄소 원자 및 최대 y 개의 탄소 원자를 가지며, 모든 수소 원자가 불소 원자에 의하여 치환된 알킬 기를 의미한다. $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 퍼플루오로알킬렌이 바람직하며, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 퍼플루오로알킬렌이 더욱 바람직하며, $-\text{CF}_2-$ 가 가장 바람직하다.
- [0152] 용어 "아릴옥시" 및 "아릴알콕시"는 각각 산소 원자에 결합된 아랄킬 기 및 알킬 모이어티에서 산소 원자에 결합된 아릴 기를 지칭한다. 그의 예로는 펜옥시, 나프틸옥시 및 벤질옥시를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0153] 용어가 본원에서 사용된 바와 같은 "아실" 기는 기가 카르보닐 탄소 원자를 경유하여 결합된 카르보닐 모이어티를 함유하는 기를 지칭한다. 카르보닐 탄소 원자는 또한 알킬, 아릴, 아랄킬 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 기 등의 일부일 수 있는 또 다른 탄소 원자에 결합된다. 카르보닐 탄소 원자가 수소에 결합된 특수 경우에서, 기는 용어가 본원에서 사용된 바와 같이 아실 기인 "포르밀" 기이다. 아실 기는 카르보닐 기에 결합된 0 내지 약 12-20개의 추가의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 아실 기는 본원에서의 의미내에 있는 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. 아크릴로일 기는 아실 기의 일례이다. 아실 기는 또한 본원의 의미내의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 니코티노일 기 (피리딘-3-카르보닐) 기는 본원의 의미내의 아실 기의 일례이다. 기타 예로는 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸, 피리딜아세틸, 신나모일 및 아크릴로일 기 등을 들 수 있다. 카르보닐 탄소 원자에 결합된 탄소 원자를 함유하는 기가 할로젠을 함유할 경우, 기는 "할로아실" 기로 지칭한다. 일례로는 트리플루오로아세틸 기가 있다.
- [0154] 용어 "아민"으로는 각각 기가 독립적으로 H 또는 비-H, 예컨대 알킬, 아릴 등일 수 있는 예를 들면 화학식 $\text{N}(\text{기})_3$ 을 갖는 1급, 2급 및 3급 아민을 들 수 있다. 아민으로는 $\text{R}-\text{NH}_2$, 예를 들면 알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민; 각각의 R이 독립적으로 선택되는 R_2NH , 예컨대 디알킬아민, 디아릴아민, 아랄킬아민, 헤테로시클릴아민 등; 및 각각의 R이 독립적으로 선택되는 R_3N , 예컨대 트리알킬아민, 디알킬아릴아민, 알킬디아릴아민, 트리아릴아민 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "아민"은 또한 본원에서 사용된 바와 같이 암모늄 이온을 포함한다.
- [0155] "아미노" 기는 형태 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{NR}_3^+$ (여기서 각각의 R은 독립적으로 선택됨) 및, 양성자화될 수 없는 $-\text{NR}_3^+$ 를 제외하고 각각의 양성자화된 형태의 치환기이다. 따라서, 아미노 기로 치환된 임의의 화합물은 아민으로서 생각될 수 있다. 본원의 의미내의 "아미노 기"는 1급, 2급, 3급 또는 4급 아미노 기일 수 있다. "알킬아미노" 기로는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 및 트리알킬아미노 기를 들 수 있다.
- [0156] "암모늄" 이온으로는 다른 의미로 명시하지 않는다면 비치환된 암모늄 이온 NH_4^+ 을 들 수 있으며, 또한 아민의 임의의 양성자화된 또는 4급화된 형태를 들 수 있다. 그래서, 트리메틸암모늄 염산염 및 테트라메틸암모늄 클로라이드는 본원의 의미내에서 암모늄 이온 및 아민 모두가 된다.
- [0157] 용어 "아미드" (또는 "아미도")로는 C- 및 N-아미드 기, 즉 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 및 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 기 각각을 들 수 있다. 그러므로, 아미드 기로는 1급 카르복사아미드 기 ($-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$) 및 포름아미드 기 ($-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. "카르복사아미도" 또는 "아미노카르보닐" 기는 화학식 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 의 기이며, 여기서 R은 H, 알킬, 아릴 등일 수 있다.
- [0158] 용어 "아지도"는 N_3 기를 지칭한다. "아지드"는 유기 아지드일 수 있거나 또는 아지드 (N_3^-) 음이온의 염일 수 있다. 용어 "니트로"는 유기 모이어티에 결합된 NO_2 기를 지칭한다. 용어 "니트로소"는 유기 모이어티에 결합된 NO 기를 지칭한다. 용어 니트레이트는 유기 모이어티에 결합된 ONO_2 기 또는 니트레이트 (NO_3^-) 음이온의 염을 지칭한다.
- [0159] 용어 "우레탄" ("카르바모일" 또는 "카르바밀")으로는 N- 및 O-우레탄 기, 즉, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$ 및 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 기 각각을 지칭한다.

- [0160] 용어 "술폰아미드" (또는 "술폰아미도")로는 S- 및 N-술폰아미드 기, 즉 $-SO_2NR_2$ 및 $-NRSO_2R$ 기 각각을 들 수 있다. 그러므로, 술폰아미드 기로는 술폰아미드 기 ($-SO_2NH_2$)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 화학식 $-S(O)(NR)-$ 에 의하여 나타난 유기화 구조는 산소 및 질소 원자 모두가 황 원자에 결합되며, 또한 2개의 탄소 원자에 결합되는 술폰시민을 지칭하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0161] 용어 "아미딘" 또는 "아미디노"로는 화학식 $-C(NR)NR_2$ 의 기를 들 수 있다. 통상적으로, 아미디노 기는 $-C(NH)NH_2$ 이다.
- [0162] 용어 "구아니딘" 또는 "구아니디노"로는 화학식 $-NRC(NR)NR_2$ 의 기를 들 수 있다. 통상적으로, 구아니디노 기는 $-NHC(NH)NH_2$ 이다.
- [0163] 당업계에 공지된 바와 같은 "염"으로는 이온 형태로, 반대이온과 조합된 유기 화합물, 예컨대 카르복실산, 술폰산 또는 아민을 들 수 있다. 예를 들면 그의 음이온 형태의 산은 양이온, 예컨대 금속 양이온, 예를 들면 나트륨, 칼륨 등과의 염, 암모늄 염, 예컨대 NH_4^+ 또는, 테트라알킬 암모늄 염, 예컨대 테트라메틸암모늄을 비롯한 각종 아민의 양이온 또는 기타 양이온, 예컨대 트리메틸술포늄 등과의 염을 형성할 수 있다. "약학적 허용 가능한" 또는 "약리학적 허용 가능한" 염은 사람 소비에 대하여 승인되었으며, 일반적으로 비독성인 이온으로부터 형성된 염, 예컨대 염화물 염 또는 나트륨 염이다. "쯔비터이온"은 하나는 음이온을 형성하며, 다른 하나는 양이온을 형성하여 서로 균형을 이루도록 하는 2개 이상의 이온성 기를 갖는 분자에서 형성될 수 있는 내부 염이다. 예를 들면 아미노산, 예컨대 글리신은 쯔비터이온 형태로 존재할 수 있다. "쯔비터이온"은 본원의 의미에 포함되는 염이다. 본원에 기재된 화합물은 염의 형태를 취할 수 있다. 용어 "염"은 본원에 기재된 화합물인 유리 산 또는 유리 염기의 부가 염을 포함한다. 염은 "약학적으로 허용가능한 염"일 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적 적용예에서의 용도를 제공하는 범위내의 독성 프로파일을 갖는 염을 지칭한다. 그럼에도 불구하고 약학적 허용 불가한 염은 성질, 예컨대 본 개시내용의 실시에서 유용성을 갖는 높은 결정화도, 예컨대 본 개시내용의 화합물의 합성, 정제 또는 배합의 과정에서의 유용성을 지닐 수 있다.
- [0164] 적절한 약학적 허용 가능한 산 부가 염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 생성될 수 있다. 무기 산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산을 들 수 있다. 적절한 유기 산은 유기 산의 지방족, 시클로지방족, 방향족, 아르지방족, 헤테로시클릭, 카르복실 및 술폰 유형으로부터 선택될 수 있으며, 그의 예로는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루루론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산 (파모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산, 트리플루오로메탄술폰산, 2-히드록시메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 술폰닐산, 시클로헥실아미노술폰산, 스테아르산, 알긴산, β -히드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산 및 갈락투론산을 들 수 있다. 약학적으로 불가한 산 부가 염의 예로는 퍼클로레이트 및 테트라플루오로보레이트를 들 수 있다.
- [0165] 본 개시내용의 화합물의 적절한 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염으로는 예를 들면 알칼리 금속, 알칼리 토 금속 및 전이 금속 염을 비롯한 금속 염, 예컨대 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 염을 들 수 있다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염으로는 염기성 아민으로부터 생성된 유기 염, 예를 들면 N,N'-디벤질 에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인을 들 수 있다. 약학적으로 허용 불가한 염기 부가 염의 예로는 리튬 염 및 시아네이트 염을 들 수 있다. 약학적으로 허용 불가한 염이 일반적으로 약제로서 유용하지는 않더라도, 상기 염은 예를 들면 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV' 화합물의 합성에서, 예를 들면 그의 재결정화에 의한 정제에서 중간체로서 유용할 수 있다. 이들 염 모두는 예를 들면 적절한 산 또는 염기를 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'에 의한 화합물과 반응시켜 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'에 의한 해당 화합물로부터 통상의 수단에 의하여 생성될 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 비독성 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가 염을 지칭하며, 예를 들면 본원에 참조로 포함된 문헌 [Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs (1986), *Int J. Pharm.*, 33, 201-217]을 참조한다.
- [0166] "수화물"은 물 분자를 갖는 조성물 중에 존재하는 화합물이다. 조성물은 화학량론적 양으로 물을 포함할 수 있

으며, 예컨대 일수화물 또는 이수화물이 있으며, 무작위 양으로 물을 포함할 수 있다. 용어가 본원에 사용되는 바와 같이 "수화물"은 고체 형태, 즉 수용액 중의 화합물을 지칭하지만, 용어가 본원에 사용되는 바와 같이 이는 수화될 수 있기는 하나, 수화물은 아니다.

- [0167] "용매화물"은 물을 제외한 용매가 물을 대체하는 것을 제외하고 유사한 조성물이다. 예를 들면 메탄올 또는 에탄올은 다시 화학량론적 또는 비-화학량론적일 수 있는 "알콜화물"을 형성할 수 있다. 용어가 본원에 사용되는 바와 같이 "용매화물"은 고체 형태, 즉 용매 중의 용액 중의 화합물을 지칭하지만, 용어가 본원에 사용되는 바와 같이 이는 용매화될 수 있으나, 용매화물은 아니다.
- [0168] 당업계에서 공지되어 있는 바와 같이 "전구약물"은 물질이 환자의 체내에서 생화학 물질, 예컨대 효소의 작용에 의하여 활성 약학적 성분으로 생체내 전환되는 환자에게 투여될 수 있는 물질이다. 전구약물의 예로는 내인성 에스테라제에 의하여 가수분해될 수 있는 카르복실산 기의 에스테르를 들 수 있다. 적절한 전구약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상의 절차는 예를 들면 문헌["*Design of Prodrugs*", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.
- [0169] 게다가, 본 개시내용의 특징 또는 측면이 마쿠쉬 군으로 기재될 경우, 당업자는 본원에 기재된 화합물이 또한 마쿠쉬 군의 임의의 대상 구성원 또는 하위군으로 기재된다는 것을 인지할 것이다. 예를 들면 X가 브롬, 염소 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 기재될 경우, X가 브롬인 청구항 및 X가 브롬 및 염소인 청구항은 상세하게 기재된다. 게다가, 본 개시내용의 특징 또는 측면이 마쿠쉬 군으로 기재될 경우, 당업자는 본 개시내용이 마쿠쉬 군의 개개의 구성원 또는 구성원의 하위군의 임의의 조합으로 기재된다. 그래서, 예를 들면 X가 브롬, 염소 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 기재되며, Y가 메틸, 에틸 및 프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 기재될 경우, X가 브롬인 청구항 및 Y가 메틸인 청구항은 상세하게 기재된다.
- [0170] 반드시 정수인 변수의 값, 예를 들면 알킬 기에서의 탄소 원자의 개수 또는 고리에서의 치환기의 개수가 범위, 예를 들면 0-4로 기재될 경우, 그 값은 0 및 4 사이의 임의의 정수 (0 및 4 포함), 즉 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있는 것을 의미한다.
- [0171] 다양한 실시양태에서, 화합물 또는 화합물의 세트는 예컨대 본 발명의 방법에 사용되며, 상기 제시된 실시양태의 임의의 조합 및/또는 하위조합 중 임의의 하나일 수 있다.
- [0172] 다양한 실시양태에서, 임의의 실시예에서 또는 예시의 화합물 중에서 제시된 바와 같은 화합물이 제공된다. 단서는 기타 상기 개시된 실시양태 또는 종 중 임의의 하나 이상이 상기 카테고리 또는 실시양태로부터 배제될 수 있는 임의의 개시된 카테고리 또는 실시양태에 적용될 수 있다.
- [0173] 본 개시내용은 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'에 의한 분리된 화합물을 더 포함한다. 표현 "분리된 화합물"은 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는, 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'에 의한 화합물의 혼합물의 제조를 지칭하며, 여기서 분리된 화합물은 화합물 또는 화합물들의 합성에서 사용된 시약 및/또는 형성된 부산물로부터 분리되었다. "분리된"은 제조가 기술적으로 순수하지만 (균질함), 치료적으로 사용될 수 있는 형태의 화합물로 충분히 순수하다는 것을 의미하지는 않는다. 바람직하게는 "분리된 화합물"은 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는, 명명된 화합물 또는 화학식 A에 의한 화합물의 혼합물을 총 중량의 10 중량% 이상의 양으로 함유하는 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'에 의한 화합물의 혼합물의 제조를 지칭한다. 바람직하게는 제조는 명명된 화합물 또는 화합물의 혼합물을 총 중량의 50 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 총 중량의 80 중량% 이상, 가장 바람직하게는 제제의 총 중량의 90 중량% 이상, 95 중량% 이상 또는 98 중량% 이상으로 함유한다.
- [0174] 본원에 기재된 화합물 및 중간체는 그의 반응 혼합물로부터 분리될 수 있으며, 표준 기법, 예컨대 여과, 액체-액체 추출, 고체 상 추출, 증류, 재결정화 또는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 또는 HPLC를 비롯한 크로마토그래피에 의하여 정제될 수 있다.
- [0175] 본원에 기재된 화합물에서의 이성질체 및 호변이성질체

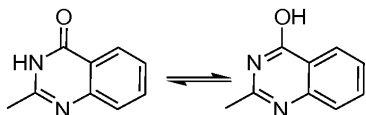
[0176] 호변이성질체화

[0177] 본 개시내용에서 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 염은 호변이성질체화 현상을 나타낼 수 있으며, 이러한 현상에 의하면 2종의 화학적 화합물은 2개의 원자 사이에서 수소 원자를 교환하여 공유 결합을 형성하는 것으로의 용이한 상호전환이 가능한 것으로 이해하여야 한다. 호변이성질체 화합물이 서로 이동이 쉬운 평형 상태로 존재하므로, 이들은 동일한 화합물의 상이한 이성질체 형태로서 간주될 수 있다. 본 명세서의 화학식은 가능한 호변이성질체 형태 중 단 하나만을 나타낼 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 그러나, 본 개시내용은 임의의 호변이성질체 형태를 포함하며, 단지 화학식에 사용되는 임의의 하나의 호변이성질체 형태로 한정되는 것이 아닌 것으로 이해하여야 한다. 본 명세서에서의 화학식은 가능한 호변이성질체 형태 중 단 하나만을 나타낼 수 있으며, 명세서는 본원에 그래프로 나타내기에 간편한 형태가 아닌 것으로 도시한 화합물의 모든 가능한 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 예를 들면 호변이성질체화는 파상선으로 나타낸 바와 같이 결합된 피라졸릴 기에 의하여 나타낼 수 있다. 치환기 둘다는 4-피라졸릴 기로 명명될 수 있으나, 상이한 질소 원자는 각각의 구조에서 수소 원자를 지니는 것이 명백하다.



[0178]

[0179] 상기 호변이성질체화는 또한 치환된 피라졸, 예컨대 3-메틸, 5-메틸 또는 3,5-디메틸피라졸 등으로도 발생할 수 있다. 호변이성질체화의 또 다른 예는 고리 질소 원자에 인접한 고리 산소 원자를 지니는 헤테로시클릭 화합물에서 보이는 바와 같이 아마이드-이미도 (시클릭의 경우 락탐-락탐) 호변이성질체화이다. 예를 들면 평형

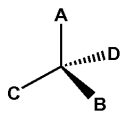


은 호변이성질체화의 일례이다. 따라서, 하나의 호변이성질체로서 본원에 도시된 구조는 다른 호변이성질체도 또한 포함하고자 한다.

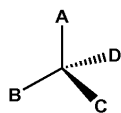
[0180] 광학 이성질체화

[0181] 본 개시내용의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 때 화합물은 순수한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 또는 라세미 혼합물로서 분리될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 그러므로, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물의 임의의 가능한 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세메이트 또는 혼합물을 포함한다.

[0182] 키랄 중심의 존재로부터 발생하는 이성질체는 "거울상이성질체"로 불리우는 한쌍의 중첩 불가한 이성질체를 포함한다. 순수한 화합물의 단일 거울상이성질체는 광학적으로 활성이며, 즉 이들은 편광판의 면을 회전시킬 수 있다. 단일 거울상이성질체는 칸-인골드-프레로그(Cahn-Ingold-Prelog) 시스템에 의하여 지정된다. 치환기의 우선순위는 원자량에 기초하여 순위가 매겨지며, 체계적인 절차에 의하여 결정되는 바와 같이 원자량이 높을수록 높은 우선순위를 갖는다. 4개의 기의 우선순위를 결정할 때, 가장 낮은 순위의 기가 작업자로부터 멀리 떨어지도록 분자를 맞춘다. 그 후, 다른 기의 감소되는 순위가 시계 방향으로 진행될 경우 분자는 (R)로 지정하며, 다른 기의 감소되는 순위가 반시계 방향으로 진행될 경우 분자는 (S)로 지정한다. 반응식 14에서의 예에서, 칸-인골드-프레로그 순위는 A>B>C>D이다. 순위가 가장 낮은 원자인 D를 작업자로부터 멀리 떨어지게 둔다.



(R) 배치



(S) 배치

[0183]

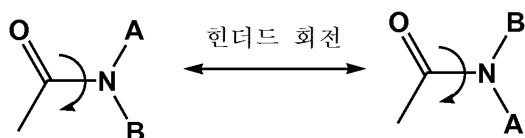
[0184] 본 개시내용은 부분입체이성질체뿐 아니라, 그의 라세미 및 분해된, 부분입체이성질체적으로 및 거울상이성질체적으로 순수한 형태 및 그의 염을 포함하는 것을 의미한다. 부분입체이성질체 쌍은 순상 및 역상 크로마토그래피 및 결정화를 비롯한 공지의 분리 기법에 의하여 분해될 수 있다.

[0185] "분리된 광학 이성질체"는 동일한 화학식의 해당 광학 이성질체(들)로부터 실질적으로 정제된 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 분리된 이성질체는 약 80 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 90 중량% 이상 순수한, 더 더욱 바람직하게는 98 중량% 이상 순수한, 가장 바람직하게는 약 99 중량% 이상 순수하다.

[0186] 분리된 광학 이성질체는 널리 공지된 키랄 분리 기법에 의하여 라세미 혼합물로부터 정제될 수 있다. 그러한 한 방법에 의하면, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 키랄 중간체의 라세미 혼합물은 적절한 키랄 컬럼, 예컨대 컬럼의 다이셀(DAICEL)[®] 키랄팩(CHIRALPAK)[®] 패밀리의 시리즈의 멤버 (다이셀 케미칼 인더스트리즈, 리미티드 (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 일본 도쿄 소재)를 사용하는 HPLC에 의하여 99 중량% 순수한 광학 이성질체로 분리된다.

[0187] 회전 이성질체화

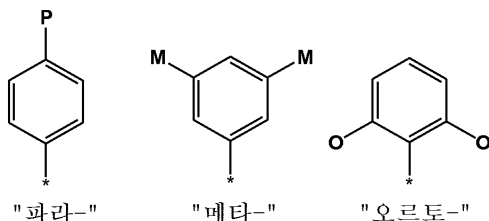
[0188] 아마이드 결합 연결 주위에서 제한된 회전의 화학적 성질 (예, C-N 결합에 일부 이중 결합 특징을 주는 공명) (하기 예시한 바와 같음)로 인하여 별도의 회전이성질체 종을 관찰할 수 있으며, 심지어 일부 상황 하에서 그러한 종 (하기 참조)을 분리시킬 수 있는 것으로 이해한다. 추가로, 아마이드 질소 위의 입체 벌크 또는 치환기를 비롯한 특정한 구조적 엘리먼트는 화합물이 단일의 안정한 회전이성질체로서 분리될 수 있으며, 무한으로 존재할 수 있는 정도로 회전이성질체의 안정성을 향상시킬 수 있는 것으로 이해한다. 그러므로, 본 개시내용은 암 또는 기타 증식성 질환 상태의 치료에서 생물학적으로 활성인 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 임의의 가능한 안정한 회전이성질체를 포함한다.



[0189]

[0190] 위치이성질체화

[0191] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물 유형에 의하여 입증되는 구조 활성 관계에 관련된 방향족 고리에서의 치환기의 특정한 공간 배치를 갖는다. 종종 그러한 치환 배열은 넘버링 시스템에 의하여 나타내지만, 넘버링 시스템은 종종 상이한 고리게 사이에서 일치하지 않는다. 6-원 방향족 계에서, 공간 배치는 통상의 명명법에 의하여 하기 제시한 바와 같이 1,4-치환의 경우 "파라", 1,3-치환의 경우 "메타" 및 1,2-치환의 경우 "오르토"에 의하여 명시된다.



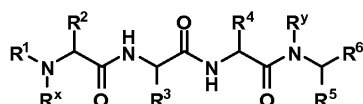
[0192]

[0193] 다양한 실시양태에서, 화합물 또는 화합물의 세트는 예컨대 본 발명의 화합물 중에 있거나 또는 본 발명의 방법에 사용되며, 상기 제시된 실시양태의 임의의 조합 및/또는 하위-조합 중 임의의 하나가 될 수 있다.

[0194] 화합물

[0195] 한 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 A의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

[0196] <화학식 A>

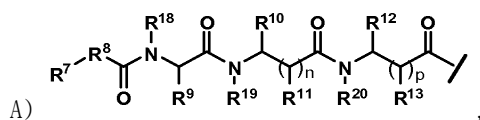


[0197]

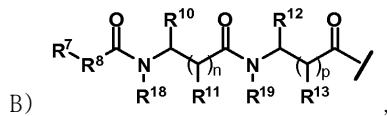
[0198] 상기 화학식에서,

[0199] R¹은

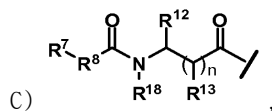
[0200]



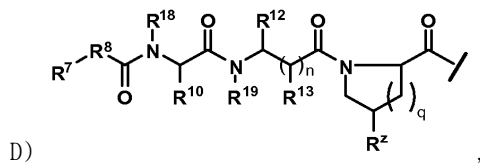
[0201]



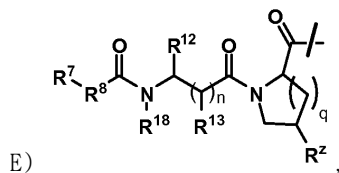
[0202]



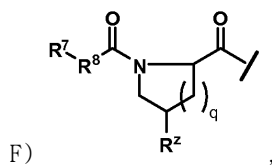
[0203]



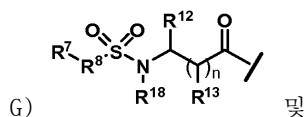
[0204]



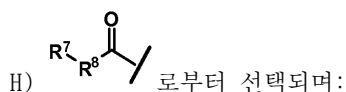
[0205]



[0206]



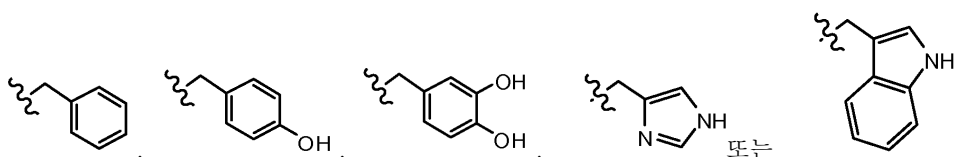
[0207]



[0208]

R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2$ - C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

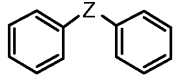
임의로 치환된 헤테로아릴,
이며;



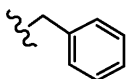
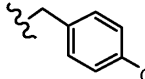
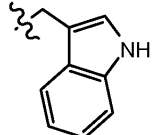
[0209]

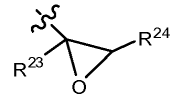
R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

- [0210] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;
- [0211] R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;
- [0212] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;
- [0213] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;
- [0214] R^z 는 $-NR^{15,16}$, $-CH_2-NR^{15,16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15,16}$ 이고;
- [0215] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알

킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

- [0216] R^8 은 결합, $-O-$ 또는 $-N(R^{17})-$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

- [0217] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ,  또는  이며;

- [0218] R^{14} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-C(O)OR^{28}$, $-CF_2C(O)OH$ 또는  이며;

- [0219] R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

- [0220] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

- [0221] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

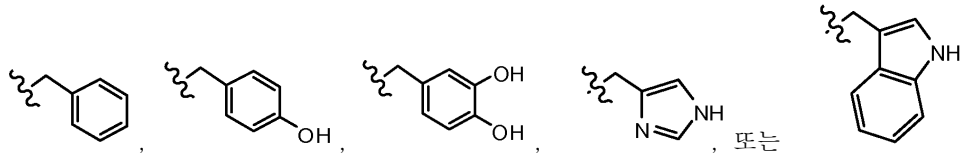
- [0222] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

- [0223] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

- [0224] R^{23} 은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이며;

- [0225] R^{24} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26,27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21,22}$, $-(CH_2)_2NR^{21,22}$, $-(CH_2)_3NR^{21,22}$, $-(CH_2)_4NR^{21,22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠)$, 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴,
이며;



각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이며;

R^{26} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

R^{27} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{28} 은 C_1 - C_6 알킬이고;

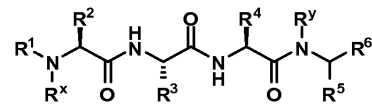
n은 0 또는 1이며;

p는 0 또는 1이며;

q는 0 또는 1이다.

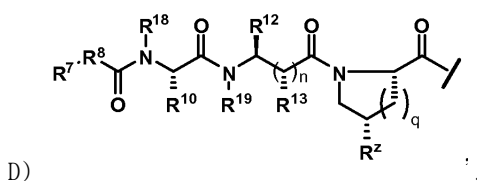
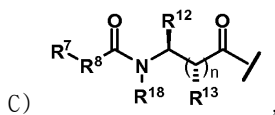
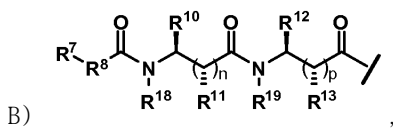
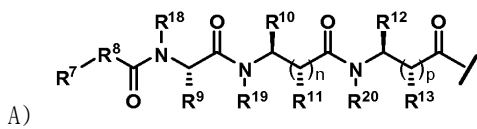
또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 A'의 구조를 갖는 화학식 A의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

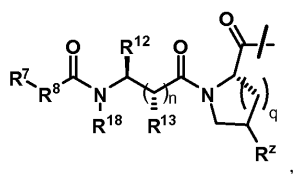
<화학식 A'>



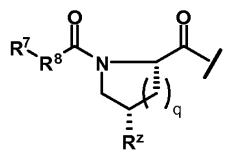
상기 화학식에서,

R^1 은

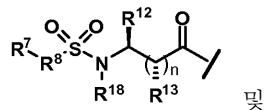




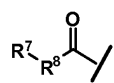
E)



F)



G)

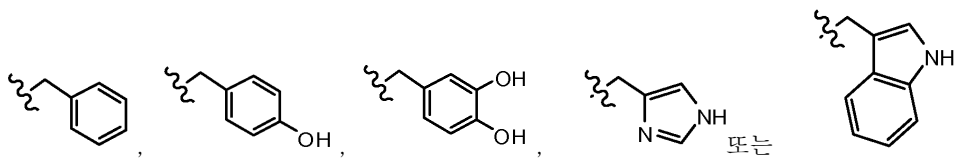


H)

로부터 선택되며;

R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, 이며;



R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

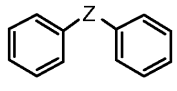
R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

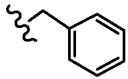
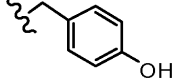
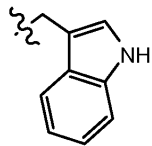
R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

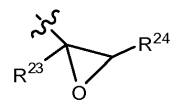
R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알

킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[0254] R^8 은 결합, -O- 또는 $-N(R^{17})-$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0255] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ,  또는 이며;

[0256] R^{14} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-C(O)OR^{28}$, $-CF_2C(O)OH$ 또는 이며;

[0257] R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0258] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

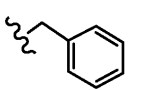
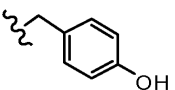
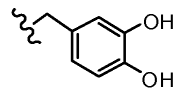
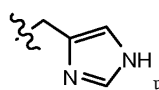
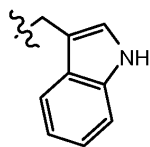
[0259] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0260] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0261] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0262] R^{23} 은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이며;

[0263] R^{24} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠)$, 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, , , ,  또는 이며;

[0264] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

[0265] R^{26} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0266] R^{27} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

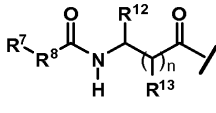
[0267] R^{28} 은 C_1-C_6 알킬이고;

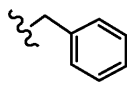
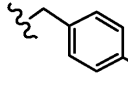
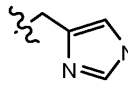
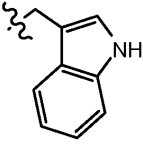
[0268] n은 0 또는 1이며;

[0269] p는 0 또는 1이며;

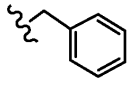
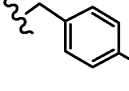
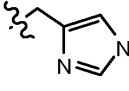
[0270] q는 0 또는 1이다.

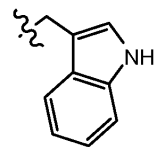
[0271]

또 다른 실시양태에서, R^1 이 인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 이 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂,

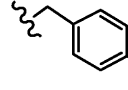
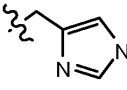
-CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는 

인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 이 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂,

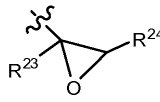
-CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는



인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂,

-CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,  또는 인 화학식 A

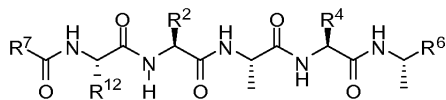
또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 추가의 실시양태에서, R^8 이 결합인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 추가의 실시양태에서, R^8 이 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 가 -C(O)OR²⁸인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 가 -C(O)OR²⁸이며, R^{28} 은 -CH₃인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 가 -C(O)OR²⁸이며, R^{28} 은 -CH₂CH₃인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재

되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 가 인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 이 H 또는 C₁-C₄알킬이고; R^{24} 은 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24} 은 각각 H인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 은 H이며, R^{24} 은 CH₃인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 은 CH₃이며, R^{24} 은 H인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 C₁-C₆알킬인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 CH₃인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 C₁-C₆할로알킬인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 CF₃인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

[0272]

추가의 실시양태에서, 하기 화학식 AA의 구조를 갖는 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다:

[0273] <화학식 AA>

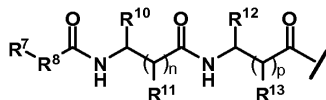


[0274]

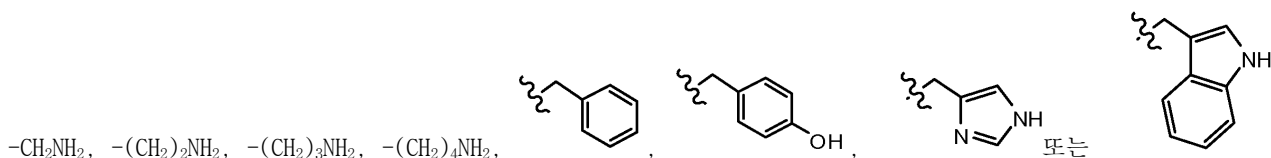
[0275] 상기 화학식에서,

[0276] R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이며; R^6 및 R^7 은 상기 정의된 바와 같다.

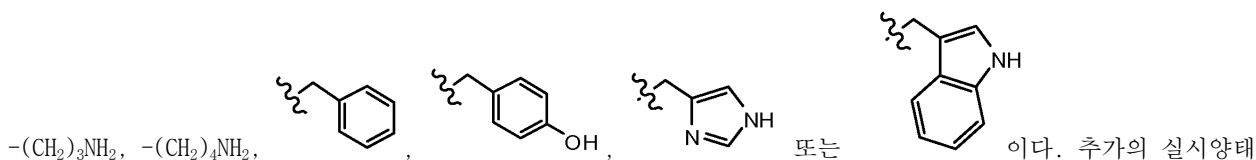
[0277] 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이며, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 인 화학식 AA의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이며, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이며, R^{12} 는 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 AA의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이며, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 AA의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이고, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이며, R^{12} 는 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 AA의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이며, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이며, R^{12} 는 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 AA의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 이며, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 인 화학식 AA의 화합물이다.



[0278] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,



이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$,



이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 또는

이다. 추가의 실시양태에서, n 은 0이고, p 는 0인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물의 전술한 실시양태이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 0이고, p 는 1이다. 추가의 실시양태에서, n 은 1이고, p 는 0이다.

[0279] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 AB의 구조를 갖는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다:

[0280] <화학식 AB>

[0281]

[0282] 상기 화학식에서,

[0283] R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이다.

[0284] 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 AB의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 인 화학식 AB의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 이고, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 AB의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이며; R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이고, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 AB의 화합물이다.

[0285] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 ABB의 구조를 갖는 화학식 A'의 화합물이다:

[0286] <화학식 ABB>

[0287]

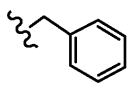
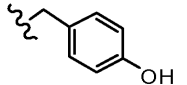
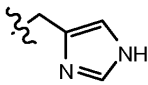
[0288] 상기 화학식에서, R^5 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이다.

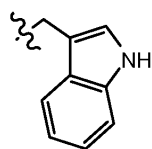
[0289] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 ABBB의 구조를 갖는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다:

[0290] <화학식 ABBB>

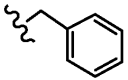
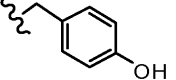
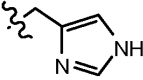
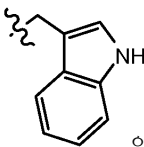
[0291]

[0292] 상기 화학식에서, R^5 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이다.

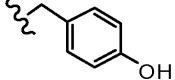
[0293] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, , ,  또는

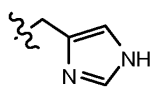


이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$,

$-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,  또는  이다. 추가의 실시양태

에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$,

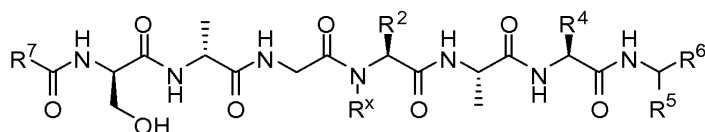
$-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,  또는



이다. 추가의 실시양태에서, n 은 0이고, p 는 0인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물의 전술한 실시양태이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 0이고, p 는 1이다. 추가의 실시양태에서, n 은 1이고, p 는 0이다.

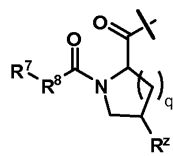
[0294] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 AC의 구조를 갖는 화학식 A'의 화합물이다:

[0295] <화학식 AC>

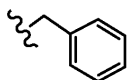
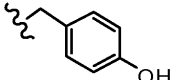
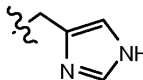
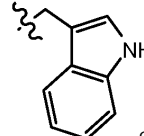


[0296]

[0297] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 AC의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^4 는 $CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 AC의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $CH_2CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^5 는 H 또는 $-CH_3$ 인 화학식 AC의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다.



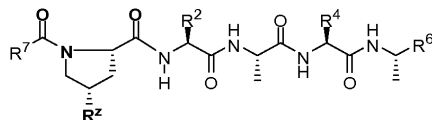
[0298] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$,

$-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,  또는  이다. 또 다른 실시양

태에서, q 는 1이며, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 헥테로알킬이다.

[0299] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 AD의 구조를 갖는 화학식 A'의 화합물이다:

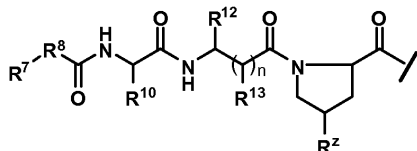
[0300] <화학식 AD>

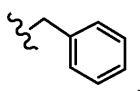
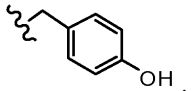
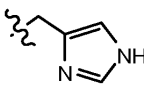


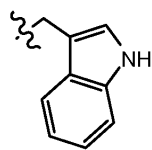
[0301]

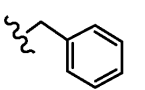
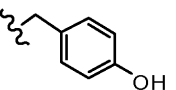
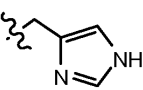
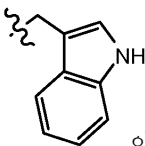
[0302] 상기 화학식에서, R^2 는 NH_2 이고; R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이다.

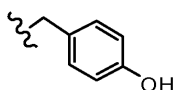
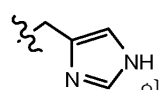
[0303] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 AD의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 AD의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_3NH_2$ 인 화학식 AD의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 AD의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 인 화학식 AD의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 AD의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 AD의 화합물이다.



[0304] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,  또는

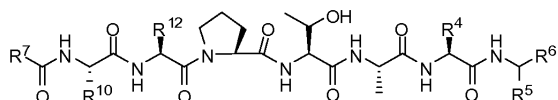


이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,  또는  이다. 추가의 실시양태

에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,  또는  이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n 은 0인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n 은 1이다.

[0305] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 ADD의 구조를 갖는 화학식 A'의 화합물이다:

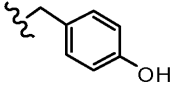
[0306] <화학식 ADD>



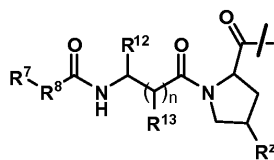
[0307]

[0308] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.


[0309] 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 -CH₂OH이고, R¹²는 -CH₃인 화학식 ADD의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 CH₂CH(CH₃)₂이고, R¹²는 -CH(OH)(CH₃)인 화학식 ADD의 화합물이다. 화학식 ADD의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R⁴는 -CH₂C(O)NH₂인 화합물이다. 화학식 ADD의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R⁴는



인 화합물이다.

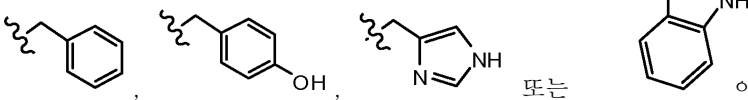


[0310] 또 다른 실시양태에서, R¹은



인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R⁸은 임의로 치환된 C₁-C₆헥테로알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂,

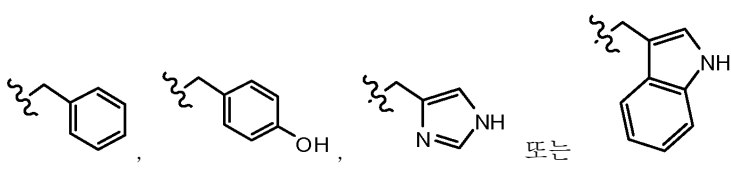
-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,



이다. 추가의 실시양태

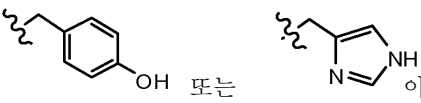
에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,

-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,



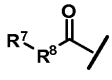
이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂,

-CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,

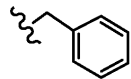
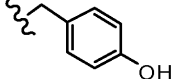
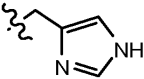
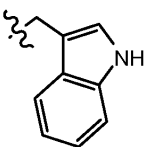
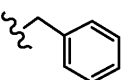
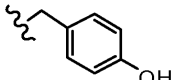
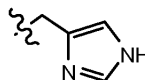


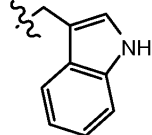
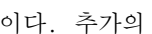
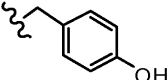
이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

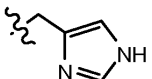

[0311] 또 다른 실시양태에서, R¹은



인 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R⁸은 임의로 치환된 C₁-C₆헥테로알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,

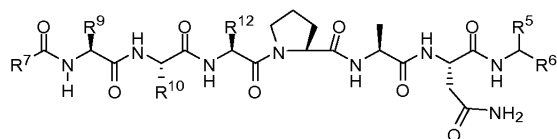
,
,

 또는

 이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,
,
,
,


 또는

 이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,
,


 또는

 이다.

[0312] 또 다른 실시양태에서, R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하는 화학식 A 또는 화학식 A'의 화합물이 기재되어 있다. 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 AE의 구조를 갖는 화학식 A'의 화합물이다:

[0313] <화학식 AE>



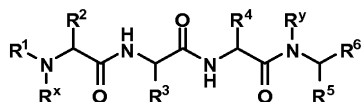
[0314]

[0315] 상기 화학식에서, R^5 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[0316] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$ 또는 $-CH(OH)(CH_3)$ 인 화학식 AE의 화합물이다.

[0317] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

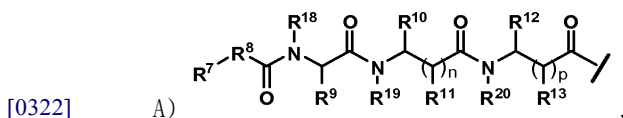
[0318] <화학식 I>



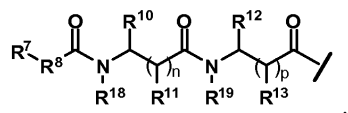
[0319]

[0320] 상기 화학식에서,

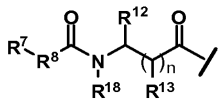
[0321] R^1 은



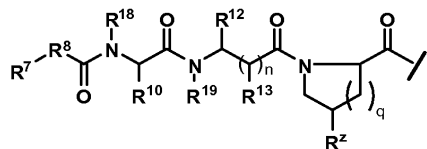
[0322]



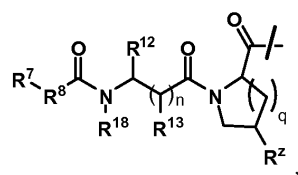
B)



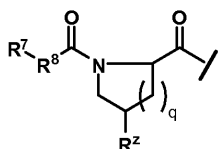
C)



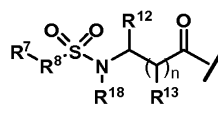
D)



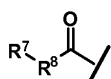
E)



F)



G)

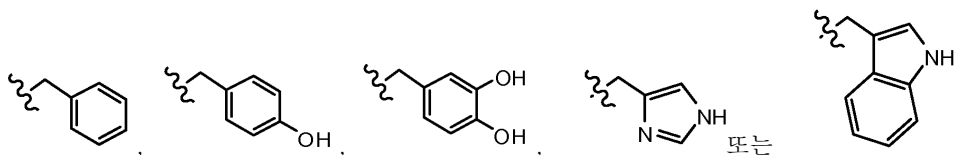


H)

로부터 선택되며;

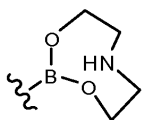
R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠)$, 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, 이며;



R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;



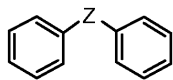
[0333] R^6 은 $-C(=O)C(=O)N(R^{23})(R^{24})$ 또는 이고;

[0334] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0335] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

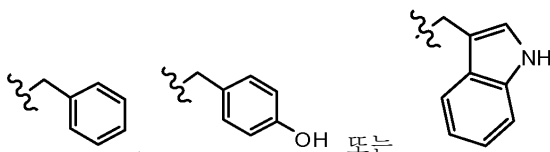
[0336] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

[0337] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된



테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[0338] R^8 은 결합, $-O-$ 또는 $-N(R^{17})-$, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;



[0339] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, , 또는 이며;

[0340] R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0341] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

[0342] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0343] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0344] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0345] R^{23} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0346] R^{24} 는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-CH_2C(O)OR^{26}$ 또는 $-CH_2CH_2R^{27}$ 이며;

[0347] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

[0348] R^{26} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;

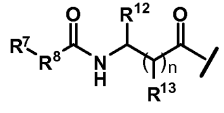
[0349] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

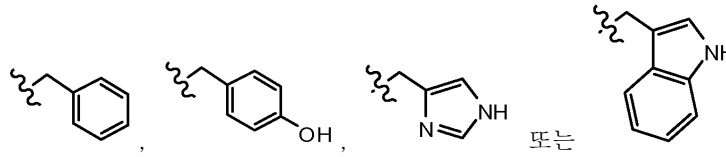
[0350] n은 0 또는 1이며;

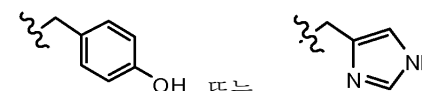
[0351] p는 0 또는 1이며;

[0352] q는 0 또는 1이다.

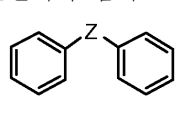
[0353]

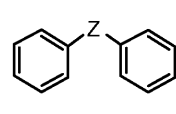
한 실시양태에서, R¹은  인 화학식 I의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,

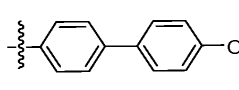
 인 화학식 I의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH,

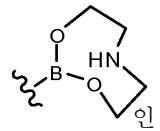
-CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,  또는

인 화학식 I의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁸은 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁷은 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C인 화학식 I의 화합물이다. 추가의 실시양태에

서, R⁷은 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁷

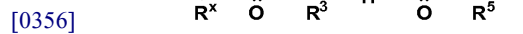
은  인 화학식 I의 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R⁶은 -C(=O)C(=O)N(R²³)(R²⁴)인 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R⁶은 -C(=O)C(=O)N(R²³)(R²⁴)이고, R²³은 H인 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R⁶은 -C(=O)C(=O)N(R²³)(R²⁴)이며; R²³은 H이며; R²⁴은 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬인 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R⁶은 -C(=O)C(=O)N(R²³)(R²⁴)이며; R²³은 H이며; R²⁴은 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R⁶은 -C(=O)C(=O)N(R²³)(R²⁴)이며; R²³은 H이며; R²⁴은 임의로 치환된 아릴인 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R⁶은 -C(=O)C(=O)N(R²³)(R²⁴)이며; R²³은 H이며; R²⁴은 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R⁶은 -C(=O)C(=O)N(R²³)(R²⁴)이며; R²³은 H이며; R²⁴은 -CH₂C(O)OR²⁶인 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R⁶은 -C(=O)C(=O)N(R²³)(R²⁴)이며; R²³은 H이며; R²⁴은 -CH₂C(O)OR²⁶이고; R²⁶은 임의로 치환된 C₁-C₆알킬인 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R⁶은 -C(=O)C(=O)N(R²³)(R²⁴)이며; R²³은 H이며; R²⁴은



$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{27}$ 인 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 화합물이다. 화학식 I의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n 은 0인 화합물이다.

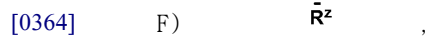
[0354] 한 실시양태에서, 하기 화학식 I'의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화물 또는 전구약물이다:

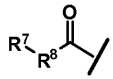
[0355] <화학식 I'>



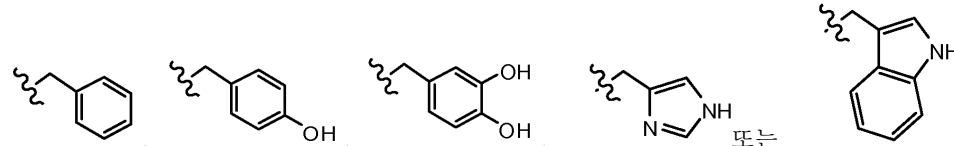
[0357] 상기 화학식에서,

[0358] R^1 은



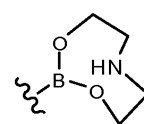
[0366] 로부터 선택되며;

[0367] R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2$ - C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, 이며;

[0368] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0369] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

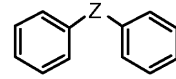
[0370] R^6 은 $-C(=O)C(=O)N(R^{23})(R^{24})$ 또는 이며;

[0371] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

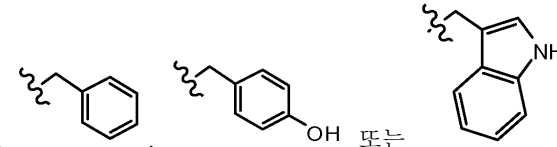
[0372] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0373] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

[0374] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[0375] R^8 은 결합, $-O-$ 또는 $-N(R^{17})-$, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0376] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, 이며;

[0377] R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0378] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

[0379] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0380] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0381] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0382] R^{23} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0383] R^{24} 는 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-CH_2C(O)OR^{26}$ 또는 $-CH_2CH_2R^{27}$ 이며;

[0384] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이며;

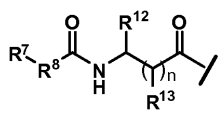
[0385] R^{26} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

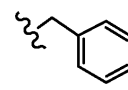
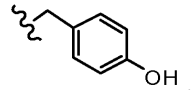
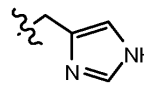
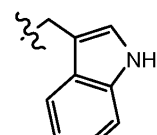
[0386] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

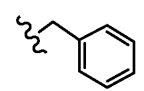
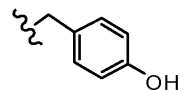
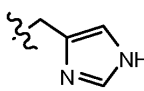
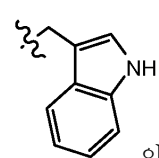
[0387] n은 0 또는 1이며;

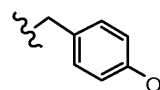
[0388] p는 0 또는 1이며;

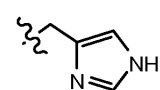
[0389] q는 0 또는 1이다.

[0390] 한 실시양태에서, R^1 은  인 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂,

-CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는  이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂,

-(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는  이다. 추가

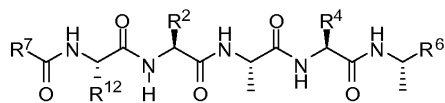
의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,  또는

 이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

[0391] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 Ia의 구조를 갖는 화학식 I'의 화합물이다:

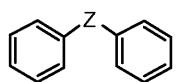
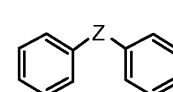
[0392] <화학식 Ia>

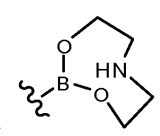
[0393]

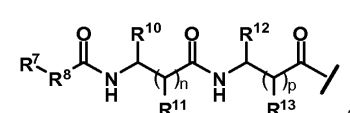
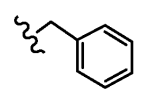


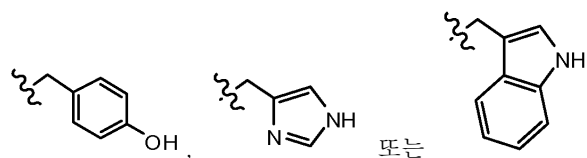
[0394] 상기 화학식에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이다.

[0395] 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이며, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 인 화학식 Ia의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이며, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이고, R^{12} 는 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 Ia의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이며, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 Ia의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이며, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이고, R^{12} 는 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 Ia의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이며, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이고, R^{12} 는 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 Ia의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 이며, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 인 화학식 Ia의 화합물이다. 화학식 Ia의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{23})(\text{R}^{24})$ 인 화합물이다. 화학식 Ia의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{R}^{24})$ 인 화합물이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R^7 은 알킬쇄내에서 또는 알킬쇄 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테

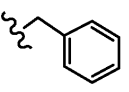
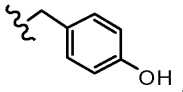
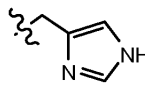
로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬쇄이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , NHCH_2 또는 $\text{C}\equiv\text{C}$ 인 화학식 Ia의 화합물이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, R^7 은 알킬쇄내에서 또는 알킬쇄 말단에서 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬쇄이며, 여기서 Z는 결합인 화학식 Ia의 화합물이다.

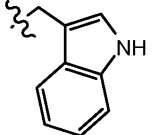
[0396] 또 다른 실시양태에서, R^6 은 인 화학식 Ia의 화합물이다.

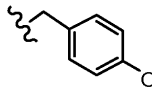
[0397] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 인 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, ,



이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$,

$-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , , 

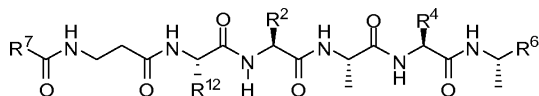
또는  이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$,

$-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는  이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n 은 0이고, p 는 0인 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n 은 0이고, p 는 1이다. 추가의 실시양태에서, n 은 1이고, p 는 0이다.

[0398] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 Ib의 구조를 갖는인 화학식 I'의 화합물이다:

[0399] <화학식 Ib>

[0400]



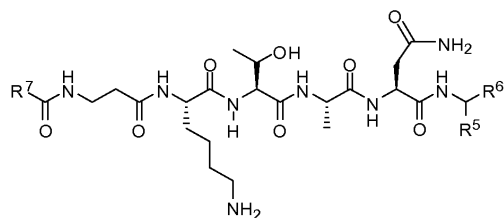
[0401] 상기 화학식에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이다.

[0402] 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 Ib의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 $-(CH_2)_3NH_2$ 인 화학식 Ib의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_3NH_2$ 이며, R^{12} 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 Ib의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 Ib의 화합물이다.

[0403] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 Ibb의 구조를 갖는 화학식 I'의 화합물이다:

[0404] <화학식 Ibb>

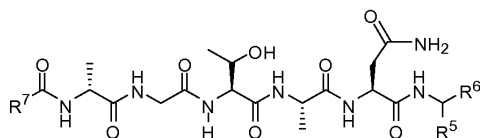
[0405]



[0406] 상기 화학식에서, R^5 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[0407] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 Ibbb의 구조를 갖는 화학식 I'의 화합물이다:

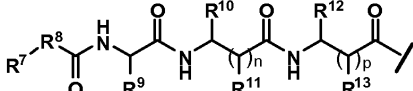
[0408] <화학식 Ibbb>



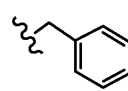
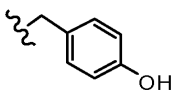
[0409]

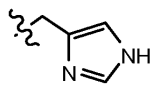
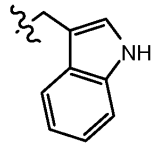
[0410] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.

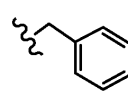
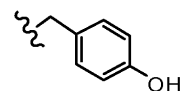
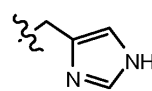
[0411]

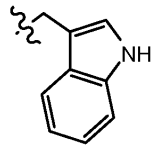
또 다른 실시양태에서, R¹은  인 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다.

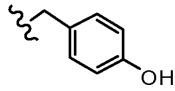
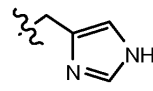
추가 실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH,

-CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,

 또는  이다. 추가 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂,

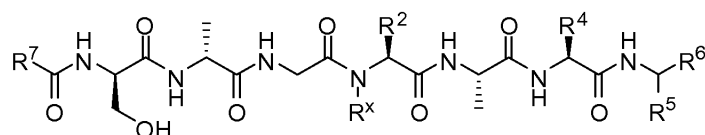
-CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는

 이다. 추가 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂,

-(CH₂)₄NH₂,  또는  이다. 전술한 실시양태의 추가 실시양태에서, n은 0이고, p는 0인 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n은 0이고, p는 1이다. 추가 실시양태에서, n은 1이고, p는 0이다.

[0412] 추가 실시양태에서, 하기 화학식 Ic의 구조를 갖는 화학식 I'의 화합물이다:

[0413] <화학식 Ic>



[0414]

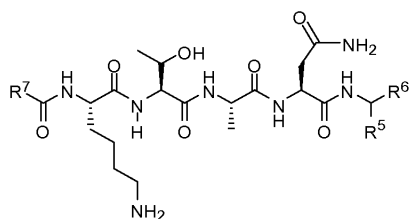
[0415] 상기 화학식에서, R², R⁴ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂ 또는 -(CH₂)₄NH₂이다.

[0416] 또 다른 실시양태에서, R⁴는 -(CH₂)₄NH₂이며, R²는 -CH(OH)(CH₃)이고, R¹²는 -(CH₂)₂NH₂인 화학식 Ic의

화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 Ic의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 Ic의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 Ic의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 Ic의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, 인 R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 이며, R^{12} 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 Ic의 화합물이다.

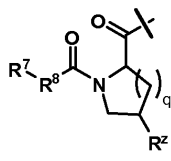
[0417] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 Icc의 구조를 갖는 화학식 I'의 화합물이다:

[0418] <화학식 Icc>

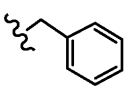
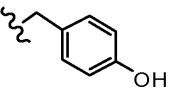
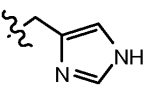
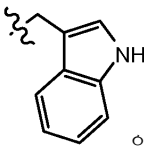


[0419]

[0420] 상기 화학식에서, R^5 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

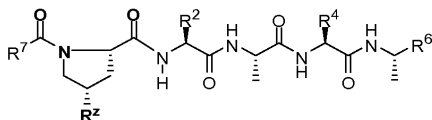


[0421] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$,

$-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,  또는  이다. 추가의 실시양태에서, q 는 1이며, R^8 은 결합이다.

[0422] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 Id의 구조를 갖는 화학식 I'의 화합물이다:

[0423] <화학식 Id>

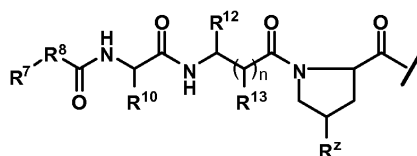


[0424]

[0425] 상기 화학식에서, R^2 는 NH_2 이고; R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이다.

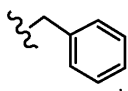
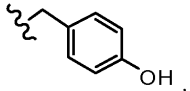
[0426] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 Id의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 Id의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_3NH_2$ 인 화학식 Id의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고,

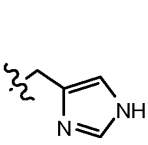
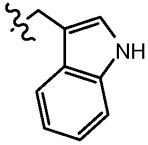
R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 Id의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 인 화학식 Id의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 Id의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 Id의 화합물이다.

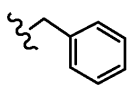
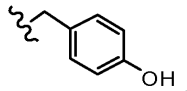
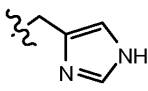


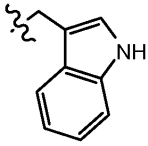
또 다른 실시양태에서, R^1 은 인 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다.

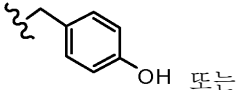
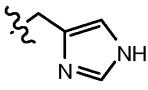
추가 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$,

$-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,

 또는  이다. 추가 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$,

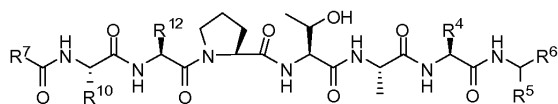
$-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,  또는

 이다. 추가 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,

 또는  이다. 전술한 실시양태의 추가 실시양태에서, n 은 0인 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다. 추가 실시양태에서, n 은 1이다.

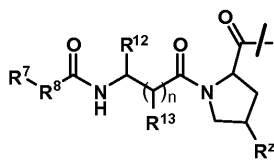
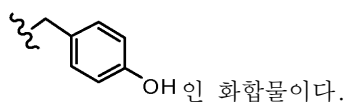
추가 실시양태에서, 하기 화학식 Idd의 구조를 갖는 화학식 I'의 화합물이다:

<화학식 Idd>



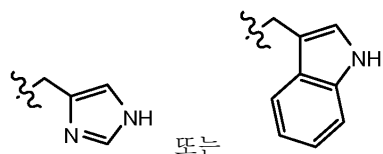
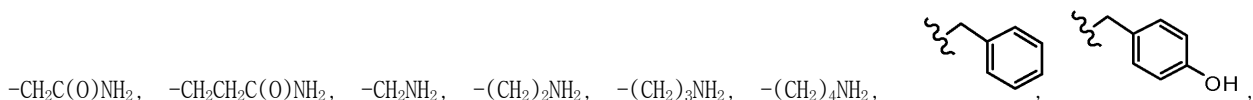
상기 화학식에서, R^5 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 CH_2OH 이며, R^{12} 는 $-CH_3$ 인 화학식 Idd의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 $CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 인 화학식 Idd의 화합물이다. 화학식 Id의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화합물이다. 화학식 Idd의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^4 는

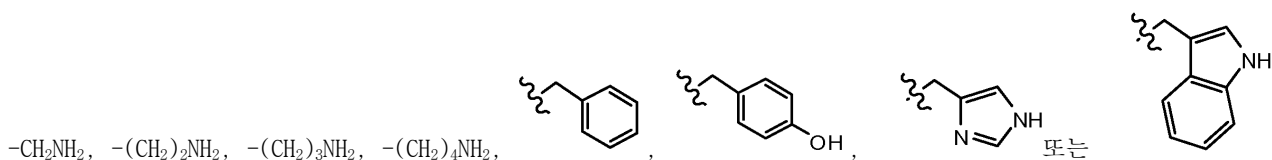


[0433]

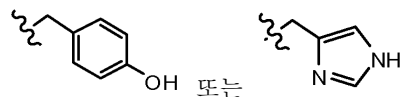
또 다른 실시양태에서, R^1 은
태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH,



이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂,



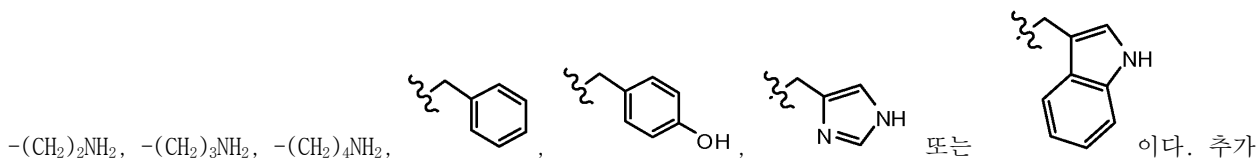
이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,



이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

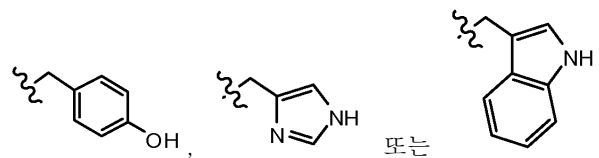
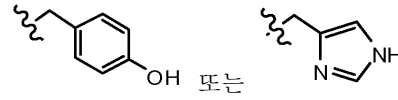
[0434]

또 다른 실시양태에서, R^1 은
 인 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂,



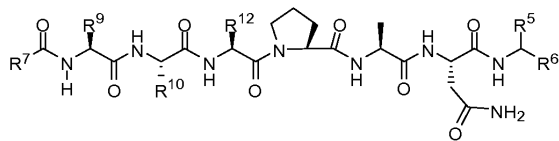
의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH,




 또는
 
 이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,

[0435] 또 다른 실시양태에서, R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하는 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 Ie의 구조를 갖는 화학식 I'의 화합물이다:

[0436] <화학식 Ie>



[0437]

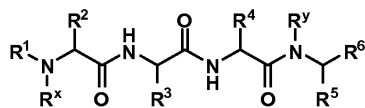
[0438] 상기 화학식에서, R^5 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[0439] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$ 또는 $-CH(OH)(CH_3)$ 인 화학식 Ie의 화합물이다.

[0440] 화학식 I 또는 화학식 I'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-C(=O)H$ 인 화합물이다.

[0441] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

[0442] <화학식 II>

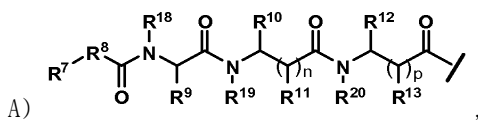


[0443]

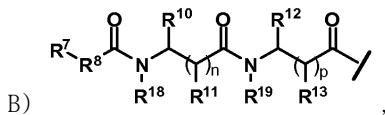
[0444] 상기 화학식에서,

[0445] R^1 은

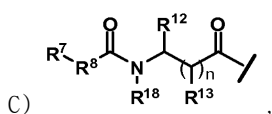
[0446] A)

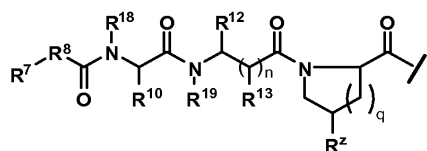


[0447] B)

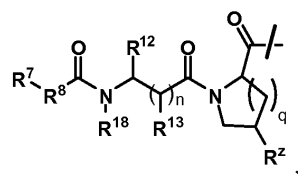


[0448] C)

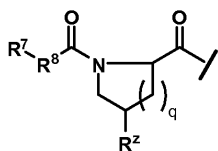




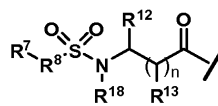
D)



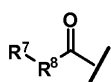
E)



F)

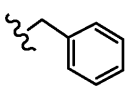
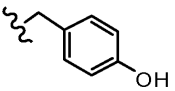
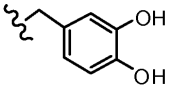
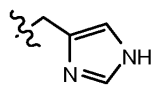
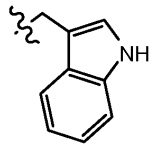


G)



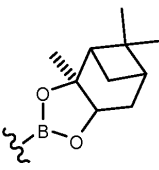
H)

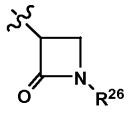
R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2\text{-}C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, , , ,  또는 

R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

R^6 은 $-C(=O)H$, $-CH_2C(=O)H$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $-C(=O)C(=O)N(R^{14})_2$, $-B(OR^{23})(OR^{24})$ 또는  이거나;

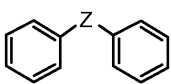
또는 R^5 및 R^6 은 탄소 원자와 함께  를 형성하며;

[0458] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

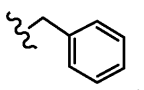
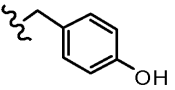
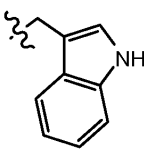
[0459] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0460] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

[0461] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[0462] R^8 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0463] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ,  또는  이며;

[0464] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0465] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0466] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0467] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0468] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나; 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 임의로 치환된 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[0469] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

[0470] R^{26} 은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-CH_2C(O)OR^{25}$ 또는 $-OCH_2C(O)OR^{25}$ 이며;

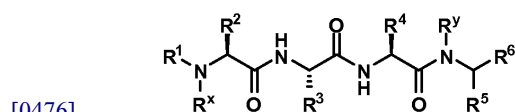
[0471] n은 0 또는 1이며;

[0472] p는 0 또는 1이며;

[0473] q는 0 또는 1이다.

[0474] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 II'의 구조를 갖는 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

[0475] <화학식 II'>

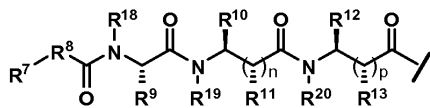


[0477] 상기 화학식에서,

[0478] R^1 은

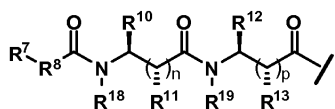
[0479]

A)



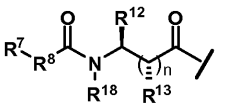
[0480]

B)



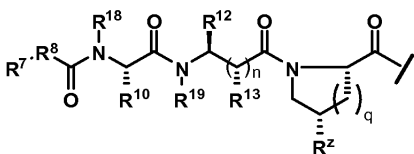
[0481]

C)



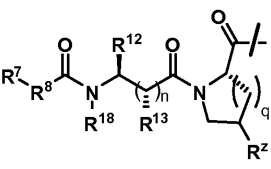
[0482]

D)



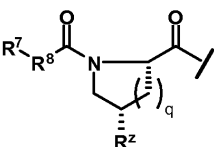
[0483]

E)



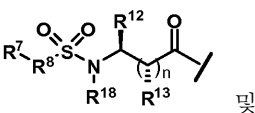
[0484]

F)



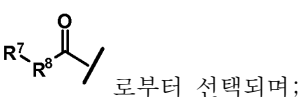
[0485]

G)



[0486]

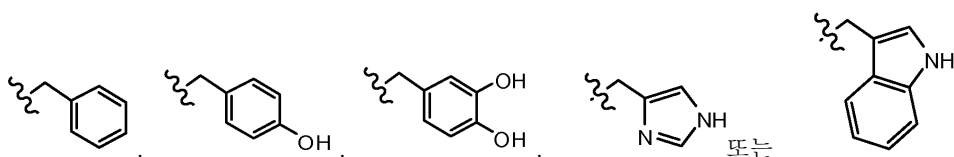
H)



[0487]

R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21,22}$, $-(CH_2)_2NR^{21,22}$, $-(CH_2)_3NR^{21,22}$, $-(CH_2)_4NR^{21,22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2\text{-}C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, 이며;

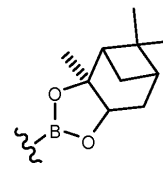


[0488]

R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

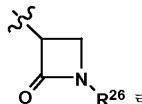
[0489] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[0490] R^6 은 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{23})(\text{OR}^{24})$ 또는



이거나;

또는 R^5 및 R^6 은 탄소 원자와 함께



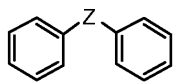
를 형성하며;

[0491] R^x 는 H, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬이거나;
또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0492] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0493] R^z 는 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-NR}^{15}\text{R}^{16}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{-NR}^{15}\text{R}^{16}$ 이고;

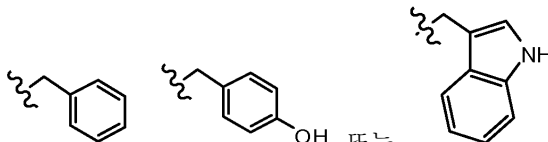
[0494] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된



테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬이거나; 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬이거나; 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , NHCH_2 또는 $\text{C}\equiv\text{C}$ 이며;

[0495] R^8 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0496] R^9 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



이며;

[0497] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이며;

[0498] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0499] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이며;

[0500] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ 또는 $-\text{CH}(=\text{NH})$ 이며;

[0501] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이거나; 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 임의로 치환된 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

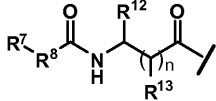
[0502] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며;

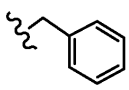
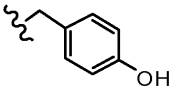
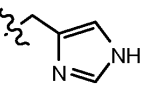
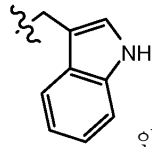
[0503] R^{26} 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$ 또는 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$ 이며;

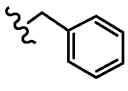
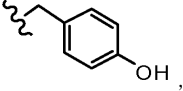
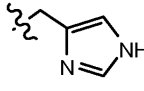
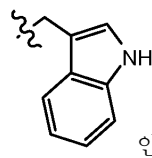
[0504] n은 0 또는 1이며;

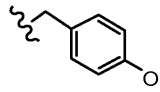
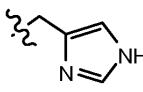
[0505] p는 0 또는 1이며;

[0506] q는 0 또는 1이다.

[0507]  인 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂,

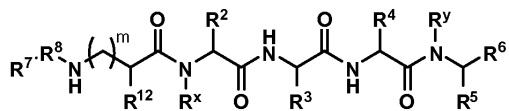
-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는  인 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂,

-(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는  인 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂,

-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,  또는  인 화학식 II 또는 화학식 II'의 화합물이다. 화학식 II 또는 화학식 II'의 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화합물이다. 화학식 II 또는 화학식 II'의 전술한 실시양태의 또 다른 추가의 실시양태에서, n은 1인 화합물이다. 화학식 II 또는 화학식 II'의 전술한 실시양태의 또 다른 추가의 실시양태에서, R⁸은 피페리딘이며, R⁷은 임의로 치환된 아릴인 화합물이다.

[0508] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

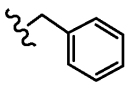
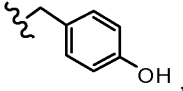
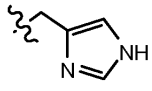
[0509] <화학식 III>

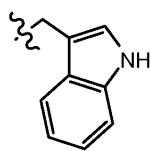


[0510]

[0511] 상기 화학식에서,

[0512] R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NR²¹R²², -(CH₂)₂NR²¹R²², -(CH₂)₃NR²¹R²², -(CH₂)₄NR²¹R²², 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, , , 

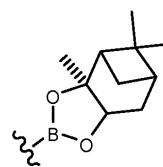


또는 이며;

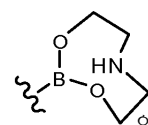
[0513] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0514] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[0515] R^6 은 $-CH_2C(=O)H$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $-C(=O)C(=O)N(R^{14})_2$, $-B(OR^{23})(OR^{24})$,
며;



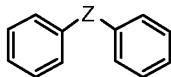
또는



[0516] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나;
또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0517] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0518] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐
또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C \equiv C$ 이며;

[0519] R^8 은 결합, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0520] R^{12} 는 $-NR^{21}R^{22}$ 이며;

[0521] 각각 R^{14} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-CH_2C(O)OR^{26}$ 또는 $-CH_2CH_2R^{27}$ 이며;

[0522] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0523] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(O)R^{28}$, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0524] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0525] R^{26} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;

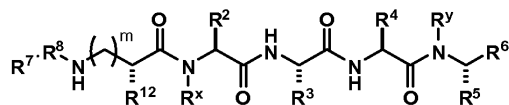
[0526] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0527] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;

[0528] m은 0 또는 1이다.

[0529] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 III'의 구조를 갖는 화학식 III의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

[0530] <화학식 III'>

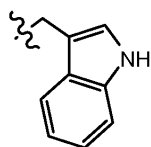


[0531]

[0532] 상기 화학식에서,

[0533] R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 -H, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NR²¹R²², -(CH₂)₂NR²¹R²², -(CH₂)₃NR²¹R²², -(CH₂)₄NR²¹R²², 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,

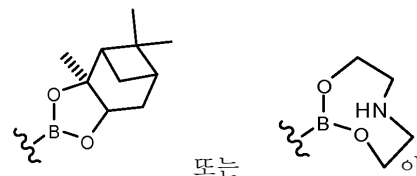


또는

[0534] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0535] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 -CH₂OH이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[0536] R^6 은 -CH₂C(=O)H, -C(=O)NHCH₂C(=O)H, -C(=O)C(=O)N(R¹⁴)₂, -B(OR²³)(OR²⁴),

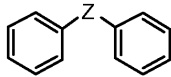


또는

[0537] R^x 는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

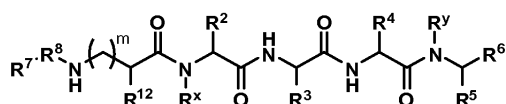
[0538] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0539] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C이며;

[0540] R^8 은 결합, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

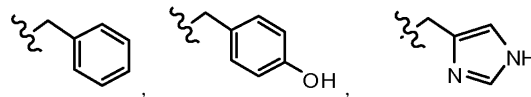
- [0541] R^{12} 는 $-NR^{21}R^{22}$ 이며;
- [0542] 각각 R^{14} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{26}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{27}$ 이며;
- [0543] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;
- [0544] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ 또는 $-\text{CH}(=\text{NH})$ 이며;
- [0545] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;
- [0546] R^{26} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;
- [0547] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0548] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;
- [0549] m은 0 또는 1이다.
- [0550] 일부 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 III 또는 화학식 III'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 III 또는 화학식 III'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 III 또는 화학식 III'의 화합물이다.
- [0551] 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 인 화학식 III 또는 화학식 III'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 인 화학식 III 또는 화학식 III'의 화합물이다.
- [0552] 또 다른 실시양태에서, m은 1이며, R^{12} 는 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 인 화학식 III 또는 화학식 III'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 1이며, R^{12} 는 $-\text{NH}_2$ 인 화학식 III 또는 화학식 III'의 화합물이다.
- [0553] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:
- [0554] <화학식 IV>

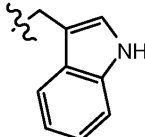


- [0555]
- [0556] 상기 화학식에서,
- [0557] R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환

된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,

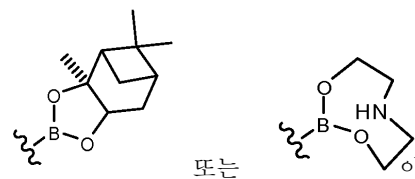


또는  이며;

[0558] R³은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0559] R⁵는 H, 메틸, 에틸 또는 -CH₂OH이거나; 또는 R⁵ 및 R²⁴는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[0560] R⁶은 -CH₂C(=O)H, -C(=O)NHCH₂C(=O)H, -C(=O)C(=O)N(R¹⁴)₂, -B(OR²³)(OR²⁴),

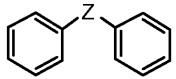


며;

[0561] R^x는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R²는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0562] R^y는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R⁵는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0563] R⁷은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C이며;

[0564] R⁸은 결합, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0565] R¹²는 H이며;

[0566] 각각 R¹⁴는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -CH₂C(O)OR²⁶ 또는 -CH₂CH₂R²⁷ 이며;

[0567] 각각의 R²¹은 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이며;

[0568] 각각의 R²²는 독립적으로 H, C₁-C₄알킬, -C(O)R²⁸, -C(=NH)(NH₂) 또는 -CH(=NH)이며;

[0569] R²³ 및 R²⁴는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이며;

[0570] R²⁶은 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬이며;

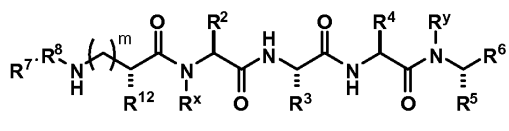
[0571] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0572] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

[0573] m은 0이다.

[0574] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 IV'의 구조를 갖는 화학식 IV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

[0575] <화학식 IV'>

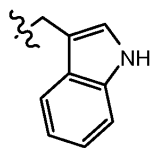


[0576]

[0577] 상기 화학식에서,

[0578] R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 -H, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,



또는

[0579] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

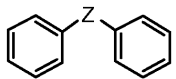
[0580] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[0581] R^6 은 $-CH_2C(=O)H$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $-C(=O)C(=O)N(R^{14})_2$, $-B(OR^{23})(OR^{24})$, 또는

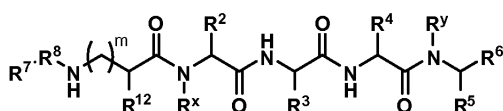
[0582] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0583] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0584] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

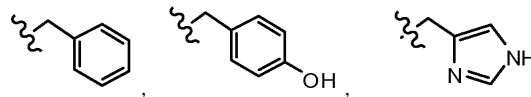
- [0585] R^8 은 결합, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;
- [0586] R^{12} 는 H이며;
- [0587] 각각 R^{14} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{26}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{27}$ 이며;
- [0588] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;
- [0589] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ 또는 $-\text{CH}(=\text{NH})$ 이며;
- [0590] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;
- [0591] R^{26} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;
- [0592] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0593] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;
- [0594] m은 0이다.
- [0595] 일부 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 IV 또는 화학식 IV'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 IV 또는 화학식 IV'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 IV 또는 화학식 IV'의 화합물이다.
- [0596] 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 인 화학식 IV 또는 화학식 IV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 인 화학식 IV 또는 화학식 IV'의 화합물이다.
- [0597] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:
- [0598] <화학식 V>



- [0599]
- [0600] 상기 화학식에서,
- [0601] R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환

된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,

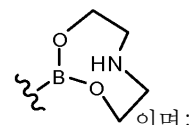


또는  이며;

[0602] R³은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0603] R⁵는 H, 메틸, 에틸 또는 -CH₂OH이거나; 또는 R⁵ 및 R²⁴는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[0604] R⁶은 -CH₂C(=O)H, -C(=O)NHCH₂C(=O)H, -C(=O)C(=O)N(R¹⁴)₂, -B(OR²³)(OR²⁴) 또는

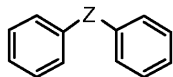


[0605] R^x는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R²는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0606] R^y는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R⁵는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0607] R⁷은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬 또는 임의로 치환된



를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C이며;

[0608] R⁸은 결합, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0609] R¹²는 H 또는 -NR²¹R²²이며;

[0610] 각각 R¹⁴는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -CH₂C(O)OR²⁶ 또는 -CH₂CH₂R²⁷이며;

[0611] 각각의 R²¹은 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이며;

[0612] 각각의 R²²는 독립적으로 H, C₁-C₄알킬, -C(O)R²⁸, -C(=NH)(NH₂) 또는 -CH(=NH)이며;

[0613] R²³ 및 R²⁴는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬;

[0614] R²⁶은 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬이며;

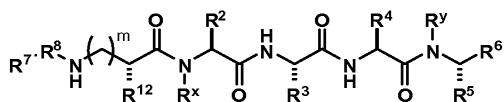
[0615] R²⁷은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0616] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

[0617] m은 2-4이다.

[0618] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 V'의 구조를 갖는 화학식 V의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

[0619] <화학식 V'>

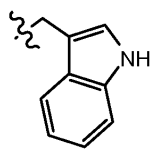


[0620]

[0621] 상기 화학식에서,

[0622] R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 -H, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,

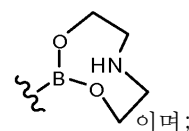


또는

[0623] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0624] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[0625] R^6 은 $-CH_2C(=O)H$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $-C(=O)C(=O)N(R^{14})_2$, $-B(OR^{23})(OR^{24})$ 또는



[0626] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0627] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0628] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[0629] R^8 은 결합, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0630] R^{12} 는 H 또는 $-NR^{21}R^{22}$ 이며;

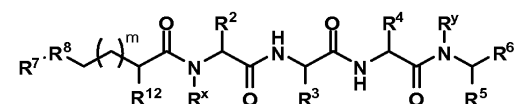
- [0631] 각각 R^{14} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-CH_2C(O)OR^{26}$ 또는 $-CH_2CH_2R^{27}$ 이며;
- [0632] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;
- [0633] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-C(O)R^{28}$, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;
- [0634] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;
- [0635] R^{26} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;
- [0636] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0637] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;
- [0638] m은 2-4이다.
- [0639] 일부 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다.
- [0640] 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다.
- [0641] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 H인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 2이고, R^{12} 는 H인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 3이고, R^{12} 는 H인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 4이며 R^{12} 는 H인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 2이며, R^{12} 는 $-NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 2이고, R^{12} 는 $-NH_2$ 인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 3이고, R^{12} 는 $-NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 3이고, R^{12} 는 $-NH_2$ 인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 4이며, R^{12} 는 $-NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 4이며, R^{12} 는 $-NH_2$ 인 화학식 V 또는 화학식 V'의 화합물이다.
- [0642] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

[0643] <화학식 VI>

[0644]

[0645]

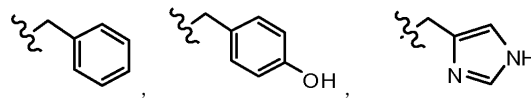
[0646]



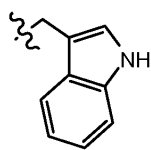
상기 화학식에서,

R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,



또는



이며;

[0647]

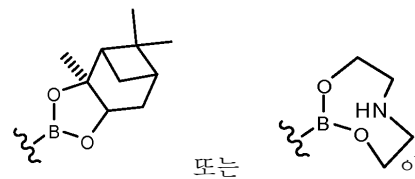
R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0648]

R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[0649]

R^6 은 $-CH_2C(=O)H$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $-C(=O)C(=O)N(R^{14})_2$, $-B(OR^{23})(OR^{24})$,



또는

며;

[0650]

R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

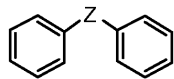
[0651]

R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0652]

R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬 또는 임의로 치환된



를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C \equiv C$ 이며;

[0653]

R^8 은 결합, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0654]

R^{12} 는 $-NR^{21}R^{22}$ 이며;

[0655]

각각 R^{14} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된

헤테로아릴, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{26}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{27}$ 이며;

[0656] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이며;

[0657] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ 또는 $-\text{CH}(=\text{NH})$ 이며;

[0658] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬;

[0659] R^{26} 은 H 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며;

[0660] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0661] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며;

[0662] m은 0-4이다.

[0663] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 VI'의 구조를 갖는 화학식 VI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

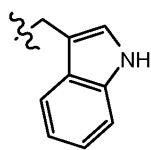
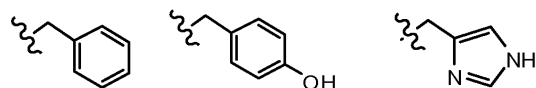
[0664] <화학식 VI'>

[0665]

[0666]

[0667] R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,



또는 이며;

[0668] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0669] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

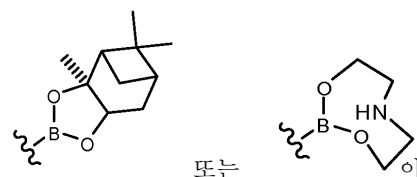
[0670]

R^6 은 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{23})(\text{OR}^{24})$,

며;

[0671]

R^x 는 H, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬이거나;

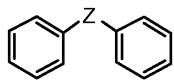


또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0672] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0673] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬쇄 내에서 또는 알킬쇄 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

아릴을 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬쇄이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C이며;



[0674] R^8 은 결합, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0675] R^{12} 는 -NR²¹R²²이며;

[0676] 각각 R^{14} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁-C₄알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -CH₂C(O)OR²⁶ 또는 -CH₂CH₂R²⁷이며;

[0677] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이며;

[0678] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C₁-C₄알킬, -C(O)R²⁸, -C(=NH)(NH₂) 또는 -CH(=NH)이며;

[0679] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이며;

[0680] R^{26} 은 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬이며;

[0681] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0682] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬이며;

[0683] m은 0-4이다.

[0684] 일부 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 VI 또는 화학식 VI'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 VI 또는 화학식 VI'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 VI 또는 화학식 VI'의 화합물이다.

[0685] 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NR²¹R²², -(CH₂)₂NR²¹R²², -(CH₂)₃NR²¹R²² 또는 -(CH₂)₄NR²¹R²²인 화학식 VI 또는 화학식 VI'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NR²¹R²², -(CH₂)₂NR²¹R²², -(CH₂)₃NR²¹R²² 또는 -(CH₂)₄NR²¹R²²인 화학식 VI 또는 화학식 VI'의 화합물이다.

[0686] 또 다른 실시양태에서, m은 0이며, R^{12} 는 -NH₂인 화학식 VI 또는 화학식 VI'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에

서, m은 1이며, R¹²는 -NH₂인 화학식 VI 또는 화학식 VI'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 2이며, R¹²는 -NH₂인 화학식 VI 또는 화학식 VI'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 3이며, R¹²는 -NH₂인 화학식 VI 또는 화학식 VI'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, m은 4이며, R¹²는 -NH₂인 화학식 VI 또는 화학식 VI'의 화합물이다.

[0687] 또 다른 실시양태에서, 본원에는 하기 화학식 VII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

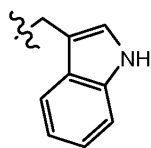
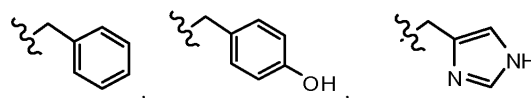
[0688] <화학식 VII>

[0689]

[0690] 상기 화학식에서,

[0691] R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NR^{21,22}, -(CH₂)₂NR^{21,22}, -(CH₂)₃NR^{21,22}, -(CH₂)₄NR^{21,22}, 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,

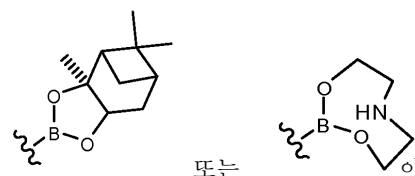


또는

[0692] R³은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0693] R⁵는 H, 메틸, 에틸 또는 -CH₂OH이거나; 또는 R⁵ 및 R²⁴는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[0694] R⁶은 -CH₂C(=O)H, -C(=O)NHCH₂C(=O)H, -C(=O)C(=O)N(R¹⁴)₂, -B(OR²³)(OR²⁴),



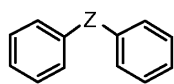
또는

[0695] R^x는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R²는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0696] R^y는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R⁵는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0697] R⁷은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬 또는 임의로 치환된



를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C이며;

[0698] R^8 은 결합, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0699] R^{12} 는 $-NR^{21}R^{22}$ 이며;

[0700] 각각 R^{14} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{26}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{27}$ 이며;

[0701] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0702] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ 또는 $-\text{CH}(=\text{NH})$ 이며;

[0703] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

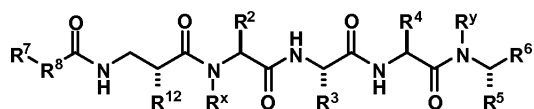
[0704] R^{26} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

[0705] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0706] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0707] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 VII'의 구조를 갖는 화학식 VII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

[0708] <화학식 VII'>

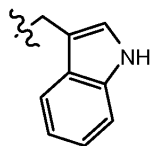


[0709]

[0710] 상기 화학식에서,

[0711] R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-\text{CH}_2$ - C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,

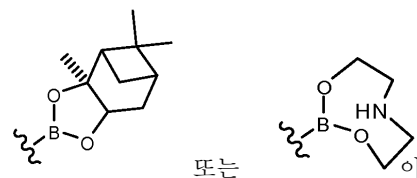


또는

[0712] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0713] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

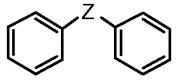
[0714] R^6 은 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{23})(\text{OR}^{24})$,
며;



[0715] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나;
또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0716] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0717] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐
또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분
지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , NHCH_2 또는 $\text{C}\equiv\text{C}$ 이며;

[0718] R^8 은 결합, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테
로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0719] R^{12} 는 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 이며;

[0720] 각각 R^{14} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로
알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된
헤테로아릴, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{26}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{27}$ 이며;

[0721] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0722] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ 또는 $-\text{CH}(=\text{NH})$ 이며;

[0723] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0724] R^{26} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

[0725] R^{27} 은 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0726] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

[0727] m은 0-4이다.

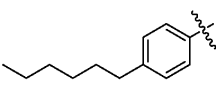
[0728] 일부 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 VII 또는 화학식 VII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의
로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 VII 또는 화학식 VII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된
 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 VII 또는 화학식 VII'의 화합물이다.

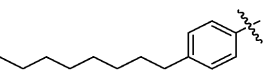
[0729] 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 인 화학식 VII 또는 화학식 VII'의 화합물이다. 추

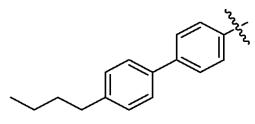
가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 인 화학식 VII 또는 화학식 VII'의 화합물이다.

[0730] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-\text{NH}_2$ 인 화학식 VII 또는 화학식 VII'의 화합물이다.

[0731] 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠인 화합물이다. 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또

다른 실시양태에서, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한

실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I, II, III, IV, V, VI

또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I,

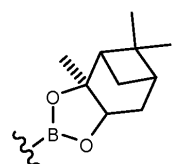
II, III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 H인 화합물이다. 화학식 I, II,

III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸인 화합물이다. 화학식 I, II,

III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 화합물이다. 화학식 I,

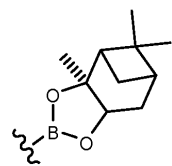
II, III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 인 화합물이다. 화학식

I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-\text{B}(\text{OR}^{23})(\text{OR}^{24})$ 인 화합물이다. 화학식 I, II, III, IV, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은



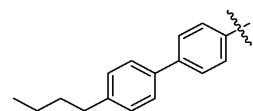
인 화합물이다.

[0732] 화학식 I, III, IV, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은

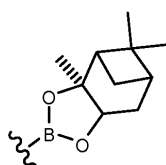


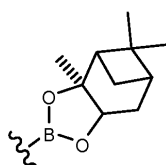
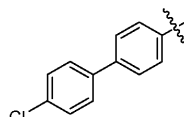
이며, R^8 은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I, III, IV, V, VI 또는

VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 이며, R^8 은 결합이며, R^7 은

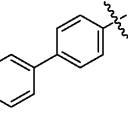


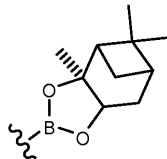
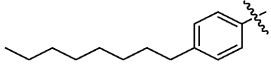
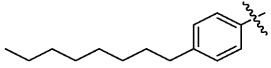
인 화합물이다. 화학식 I, III, IV, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태

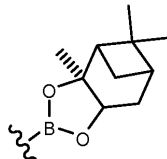
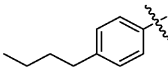


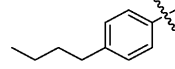
에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 이며, R^8 은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식

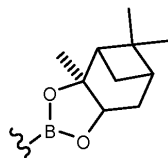
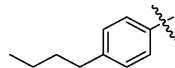
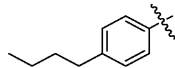
I, III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 이며, R^8

은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I, III, IV, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또

다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 이며, R^8 은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I, III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 $-B(OH)_2$ 이며, R^8 은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I, III, IV, VI 또는

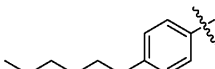
VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 이며, R^8 은 헤테로아릴이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I, III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의

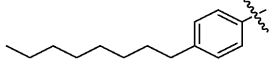
또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 $-B(OH)_2$ 이며, R^8 은 헤테로아릴이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I, II, III, IV, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은

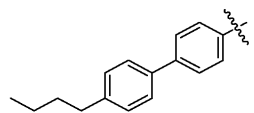
이며, R^8 은 헤테로시클로알킬이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 $-B(OH)_2$ 이며, R^8 은 헤테로시클로알킬이며, R^7 은 인 화합물이다.

[0733]

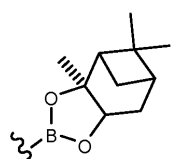
화학식 I', II', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 체인 화합물이다. 화학식 I', II', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한

실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I', II', III', IV', V',

VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I', II', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은

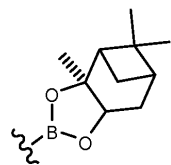
인 화합물이다. 화학식 I', II', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 H인 화합물이다. 화학식 I', II', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸인 화합물이다. I', II', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 $-CH_2OH$ 인 화합물이다. 화학식 I', II', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실

시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-B(OH)_2$ 인 화합물이다. 화학식 I', II', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-B(OR^{23})(OR^{24})$ 인 화합물이다. 화학식 I', II', III', IV', VI'

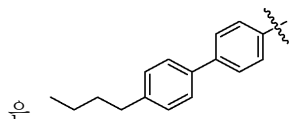
또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 인 화합물이다.

[0734]

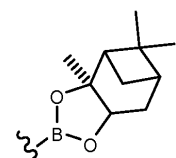
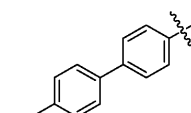
화학식 I', III', IV', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은



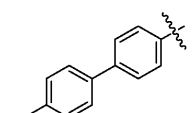
이며, R^8 은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 $-B(OH)_2$ 이며, R^8 은 결합이며, R^7

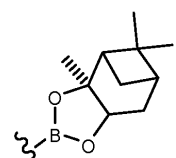


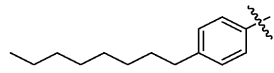
은 인 화합물이다. 화학식 I', III', IV', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른

실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 이며 R^8 은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다.

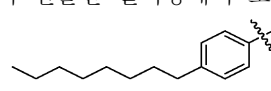
화학식 I', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은

$-B(OH)_2$ 이며, R^8 은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I', III', IV', VI' 또는 VII'의 전

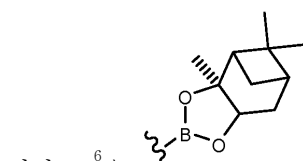
술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 이며, R^8 은 결합이며, R^7 은



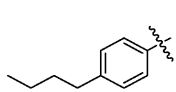
인 화합물이다. 화학식 I', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다

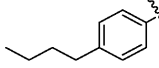
른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며, R^6 은 $-B(OH)_2$ 이며, R^8 은 결합이며, R^7 은 인

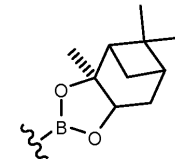
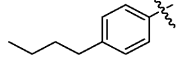
화합물이다. 화학식 I', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸

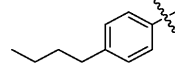


이며, R^6 은 이며, R^8 은 헤테로아릴이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸

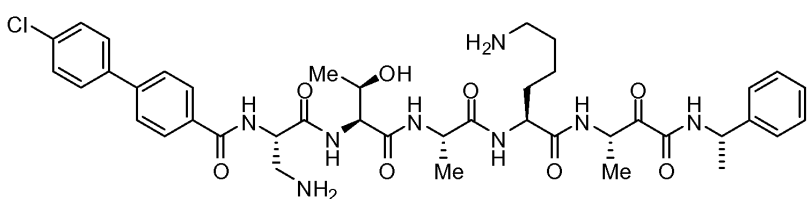
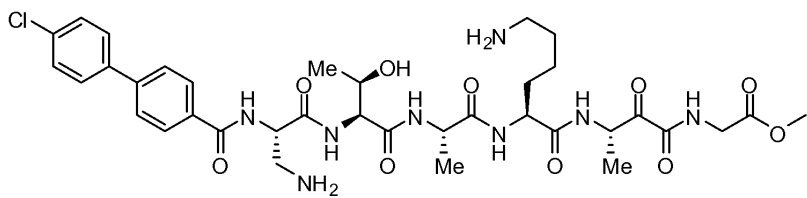
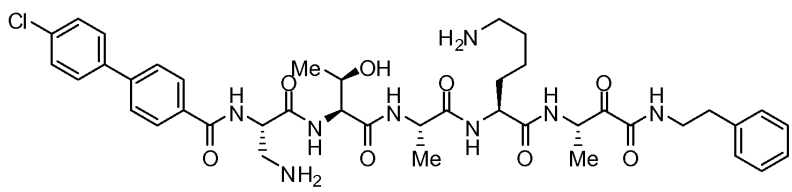
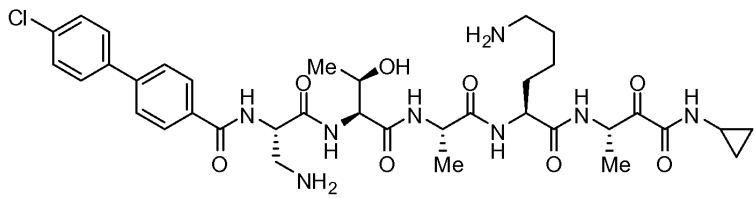
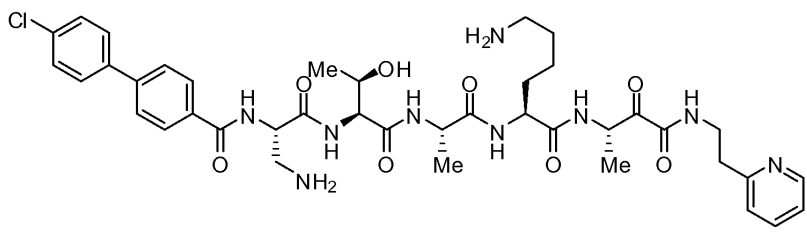
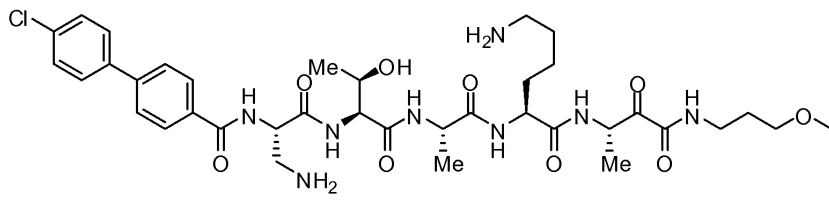
이며, R^6 은 $-B(OH)_2$ 이며, R^8 은 헤테로아릴이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 I', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸

테로아릴이며, R⁷은  인 화합물이다. 화학식 I', II', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한

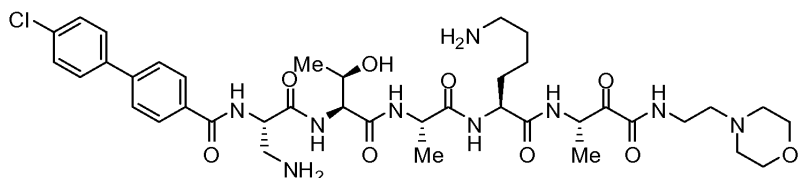
실시양태의 또 다른 실시양태에서, R⁵는 메틸이며, R⁶은 이며, R⁸은 헤테로시클로알킬이며, R⁷은 인 화합물이다. 화학식 I', II', III', IV', V', VI' 또는 VII'의 전술한 실시양태의 또 다른

실시양태에서, R⁵는 메틸이며, R⁶은 -B(OH)₂이며, R⁸은 헤테로시클로알킬이며, R⁷은 인 화합물이다.

[0735] 또 다른 구체예에서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

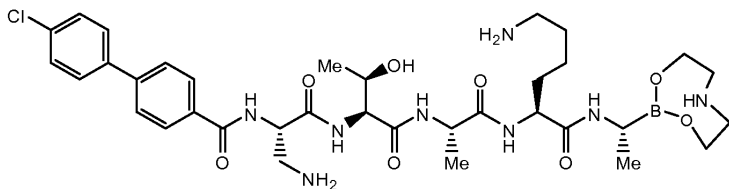


[0736]



[0737]

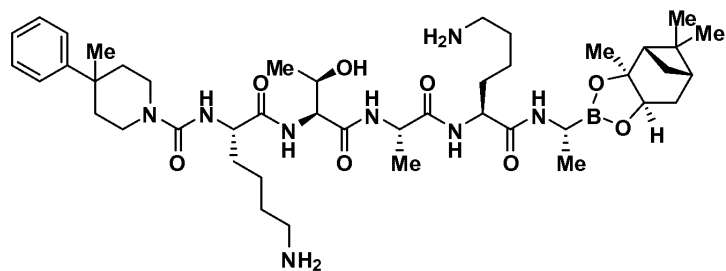
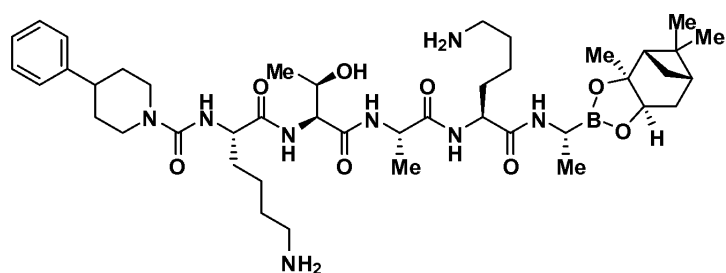
밋



[0738]

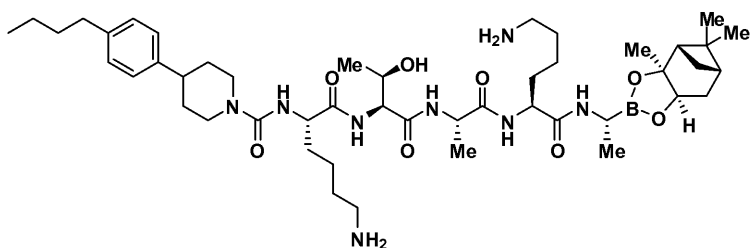
[0739]

또 다른 실시양태에서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:



[0740]

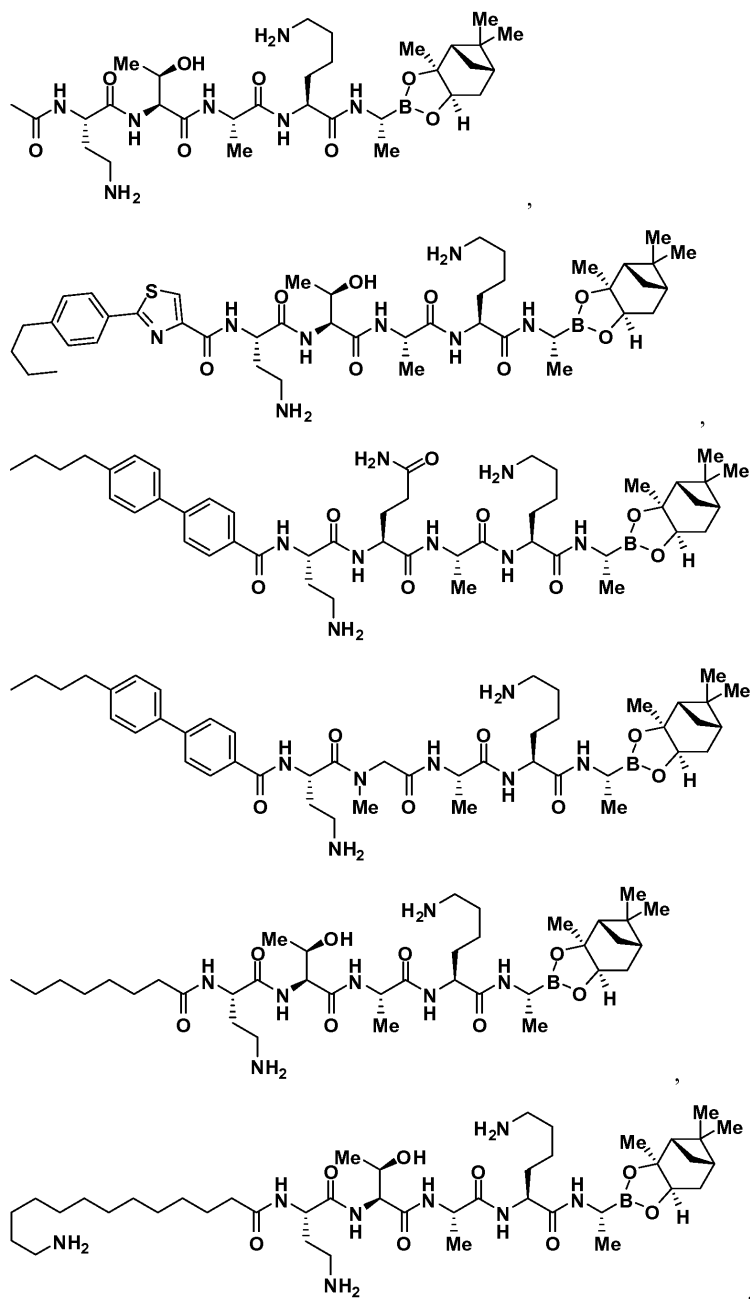
밋



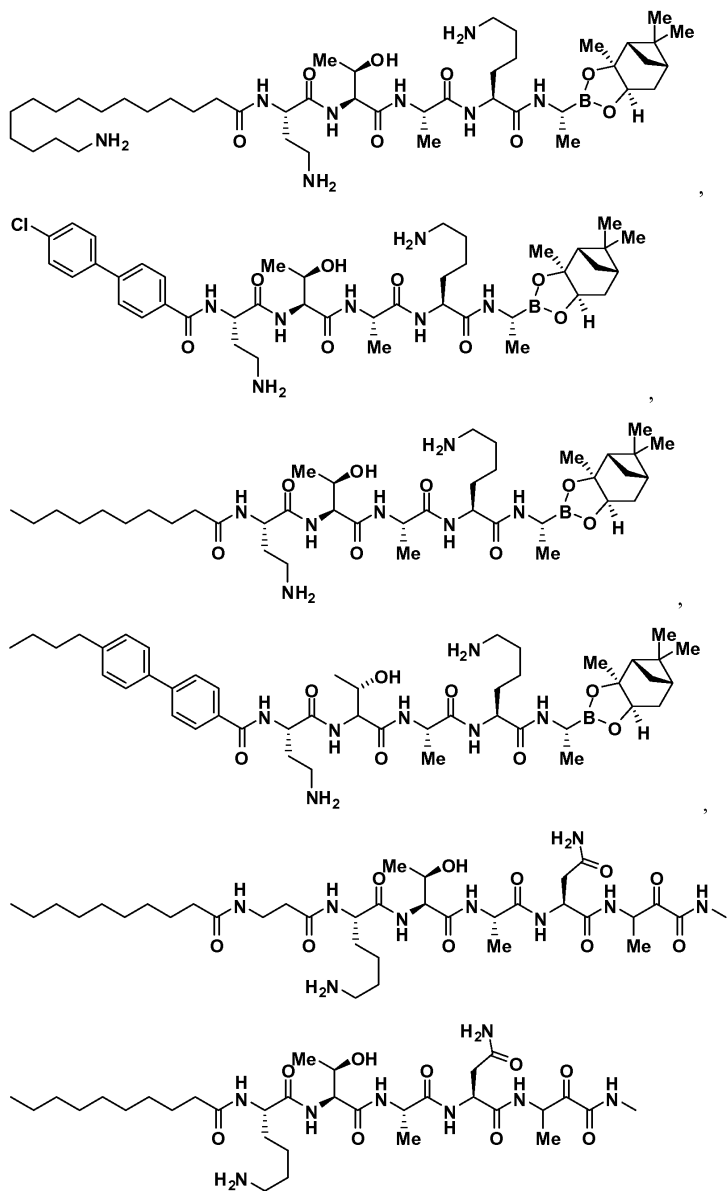
[0741]

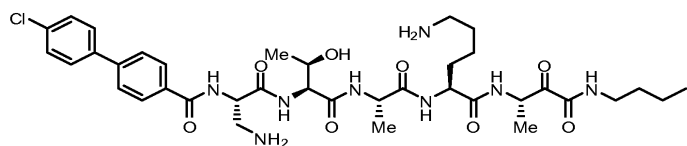
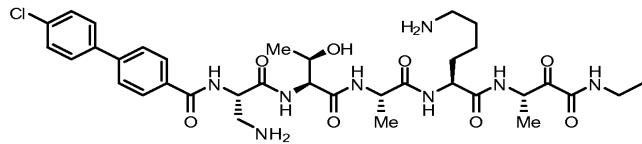
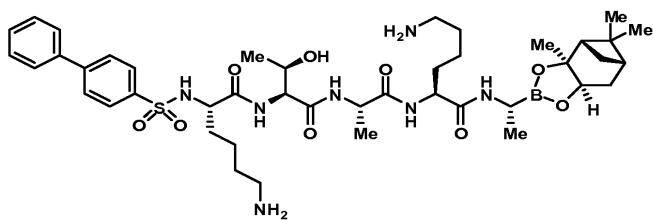
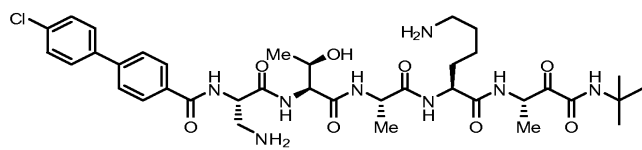
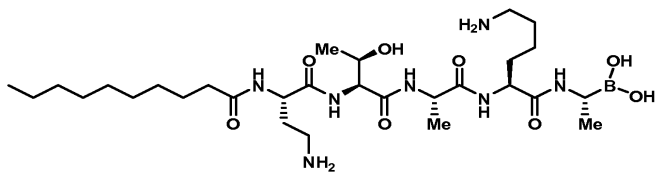
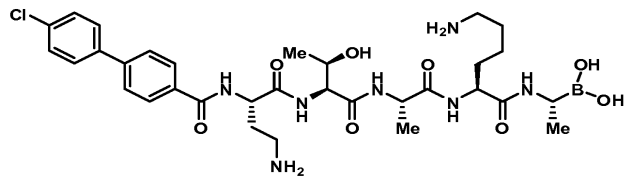
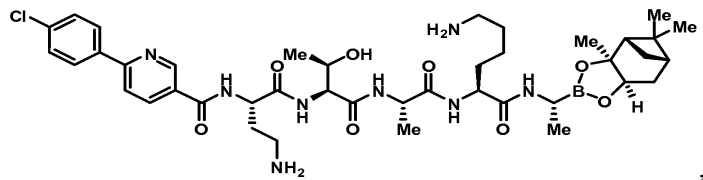
[0742]

또 다른 실시양태에서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

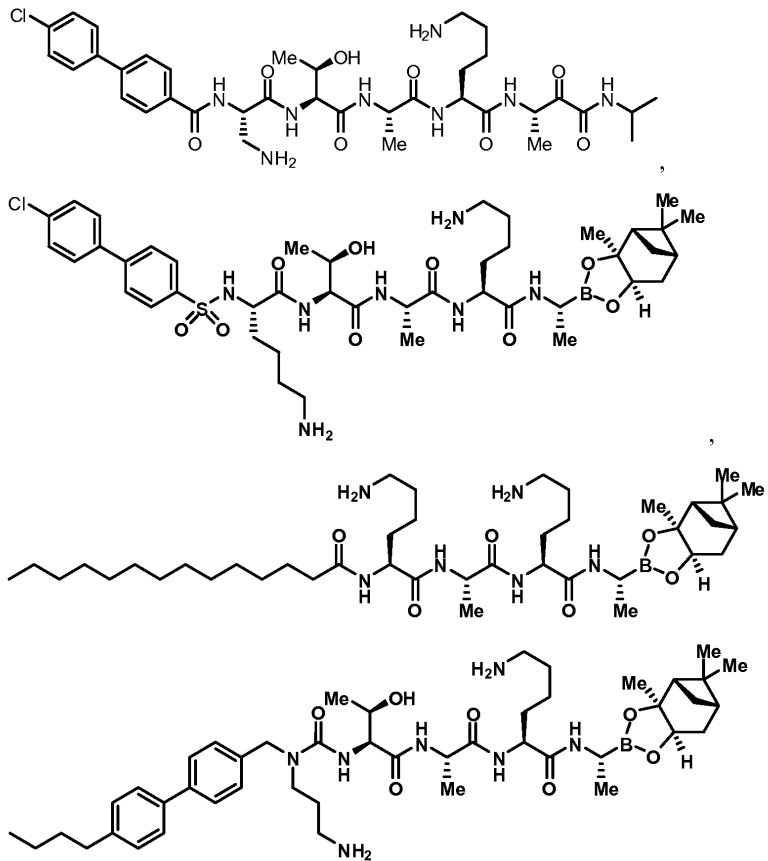


[0743]

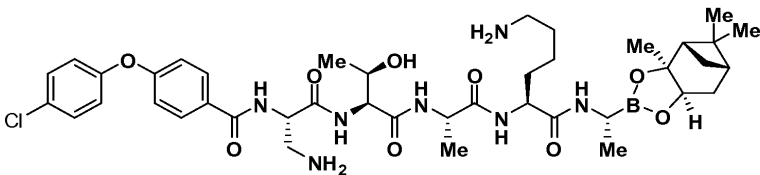




[0745]



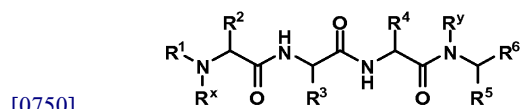
[0746] 및



[0747] .

[0748] 한 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물이다:

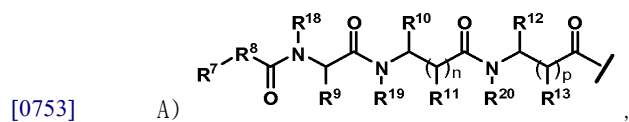
[0749] <화학식 VIII>



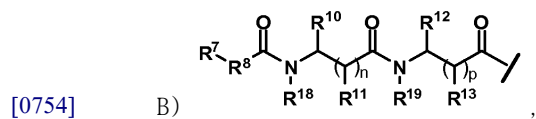
[0750] .

[0751] 상기 화학식에서,

[0752] R¹은

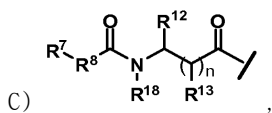


[0753] ,

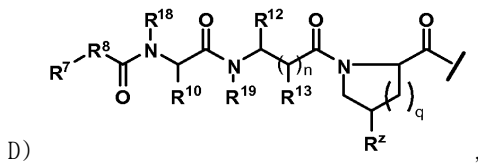


[0754] ,

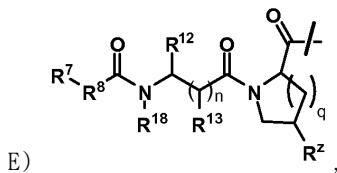
[0755]



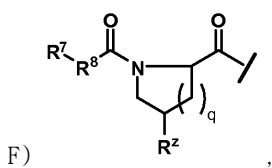
[0756]



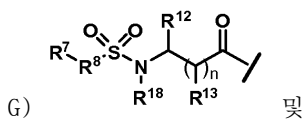
[0757]



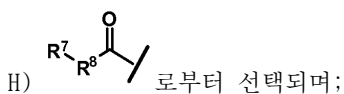
[0758]



[0759]

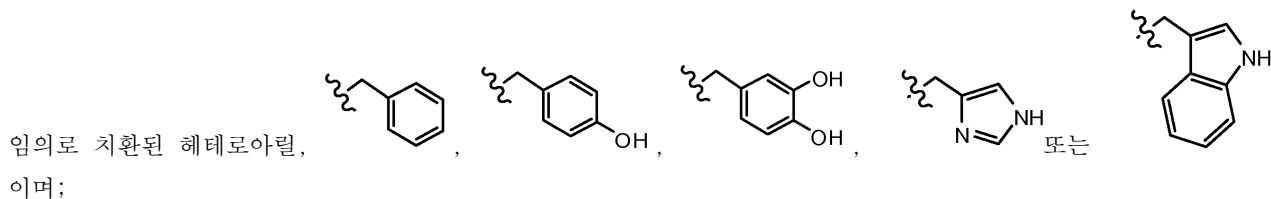


[0760]



[0761]

R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2\text{-}C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,



[0762]

R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0763]

R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

[0764]

R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

[0765]

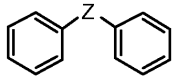
R^x 는 H, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0766]

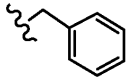
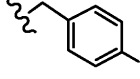
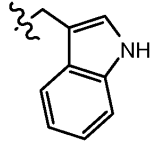
R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

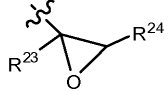
[0767] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

[0768] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[0769] R^8 은 결합, $-O-$ 또는 $-N(R^{17})-$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0770] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ,  또는  이며;

[0771] R^{14} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는  이며;

[0772] R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0773] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

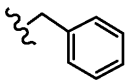
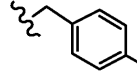
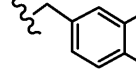
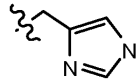
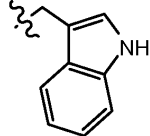
[0774] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0775] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0776] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0777] R^{23} 은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이며;

[0778] R^{24} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠)$, 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, , , ,  또는  이며;

[0779] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

[0780] R^{26} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0781] R^{27} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

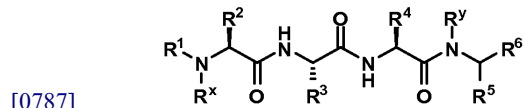
[0782] n은 0 또는 1이며;

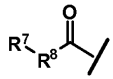
[0783] p는 0 또는 1이며;

[0784] q는 0 또는 1이다.

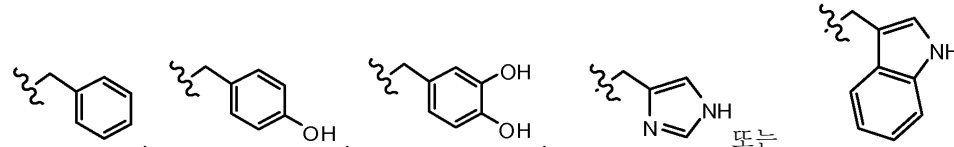
[0785] 한 실시양태에서, 하기 화학식 VIII'의 구조를 갖는 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

[0786] <화학식 VIII'>



[0797] H) 로부터 선택되며;

[0798] R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2$ - C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, 이며;

[0799] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0800] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

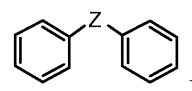
[0801] R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

[0802] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

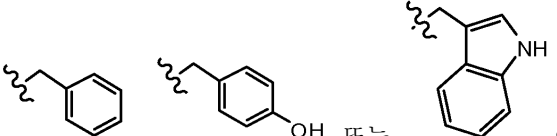
[0803] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;


[0804] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

[0805] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[0806] R^8 은 결합, $-O-$ 또는 $-N(R^{17})-$, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0807] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, 이며;

[0808] R^{14} 는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬 또는 이며;

[0809] R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0810] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

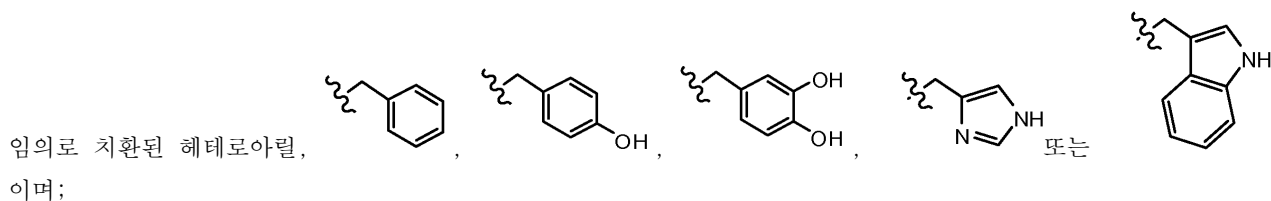
[0811] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0812] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0813] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0814] R^{23} 은 H, C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알콕시이며;

[0815] R^{24} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2$ - C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,



[0816] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이며;

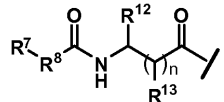
[0817] R^{26} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

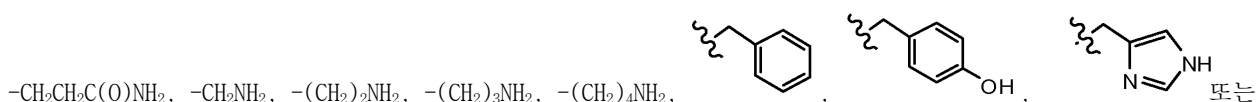
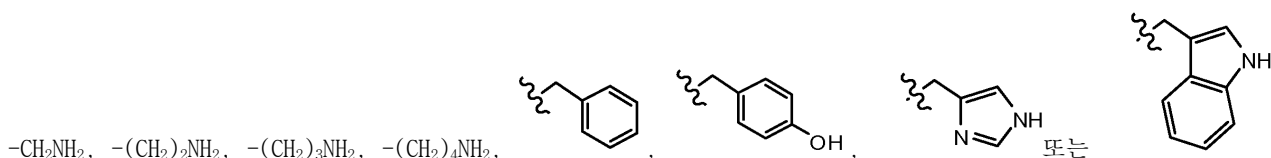
[0818] R^{27} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

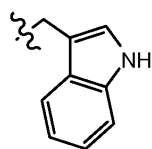
[0819] n 은 0 또는 1이며;

[0820] p 는 0 또는 1이며;

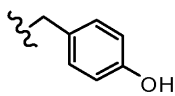
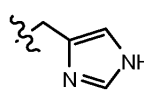
[0821] q 는 0 또는 1이다.

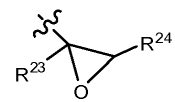
[0822] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$,





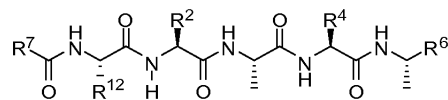
인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$,

$-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,  또는  인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 또 다른

실시양태에서, R^{14} 는  인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24} 는 각각 H인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 은 H이고, R^{24} 는 CH_3 인 화학식 VIII의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{23} 은 CH_3 이며 R^{24} 는 H인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 C_1 - C_6 할로알킬인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 CF_3 인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

[0823] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 VIIIa의 구조를 갖는 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다:

[0824] <화학식 VIIIa>



[0825]

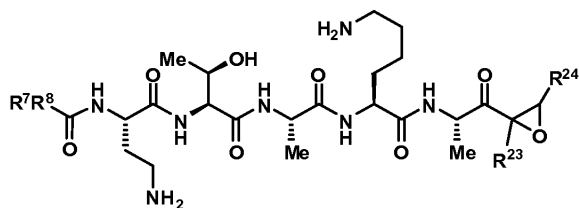
[0826] 상기 화학식에서,

[0827] R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며; R^6 및 R^7 은 상기 정의된 바와 같다.

[0828] 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 VIIIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 VIIIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 VIIIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 VIIIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 VIIIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 이며, R^{12} 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 VIIIa의 화합물이다.

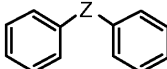
[0829] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 VIIIaa의 구조를 갖는 화학식 VIII'의 화합물이다:

[0830] <화학식 VIIIa>



[0831]

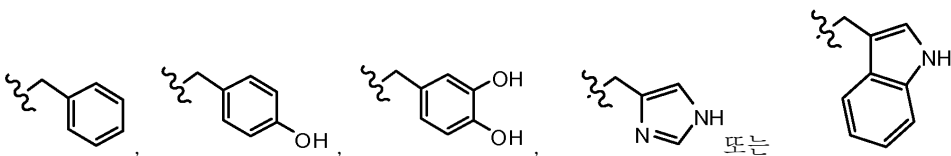
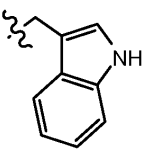
[0832] 상기 화학식에서, R⁷은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬쇄내에서 또는 알킬쇄 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,

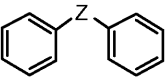
임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬쇄이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C이며;

[0833] R⁸은 결합이며;

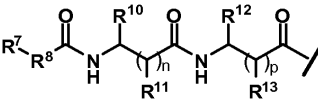
[0834] R²³은 H, C₁-C₄알킬 또는 C₁-C₄알콕시이며;

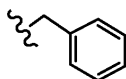
[0835] R²⁴는 -H, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -C(O)R²⁶, -C(O)OR²⁶, -C(O)NR^{26,27}, CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CH₃)CO₂H, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CO₂H)CH₂CO₂H, -CH₂NR^{21,22}, -(CH₂)₂NR^{21,22}, -(CH₂)₃NR^{21,22}, -(CH₂)₄NR^{21,22}, -(CH₂)₄N⁺(R²⁵)₃, -(CH₂)₄N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠), 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

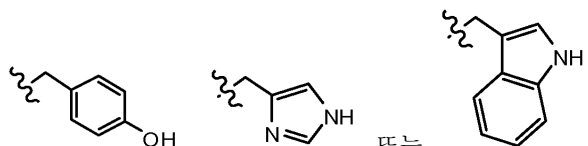
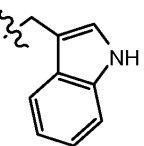
임의로 치환된 헤테로아릴,  또는 

이다. 또 다른 실시양태에서, R⁷은 알킬쇄내에서 또는 알킬쇄 말단에서 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬쇄이며, 여기서 Z는 결합이며; R²³은 H 또는 C₁-C₄알킬이며; R²⁴는 H 또는 C₁-C₄알킬인 화학식 VIIIa의 화합물이다.

[0836]

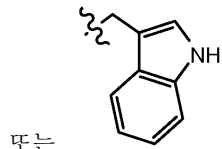
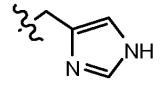
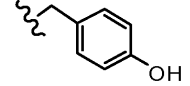
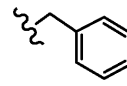
또 다른 실시양태에서, R¹은  인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H,

-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, 

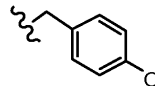
 또는  이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은

각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH,

-CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,



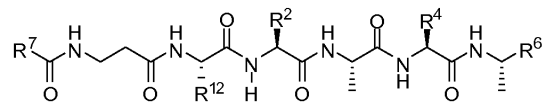
또는 이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂,



-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂ 또는 이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0이고, p는 0인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n은 0이고, p는 1이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이고, p는 0이다.

[0837] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 VIIIb의 구조를 갖는 화학식 VIII'의 화합물이다:

[0838] <화학식 VIIIb>



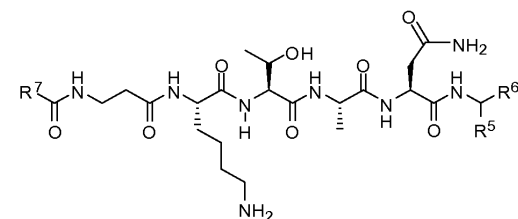
[0839]

[0840] 상기 화학식에서, R², R⁴ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃NH₂ 또는 -(CH₂)₄NH₂이다.

[0841] 또 다른 실시양태에서, R², R⁴ 및 R¹²는 각각 -(CH₂)₄NH₂인 화학식 VIIIb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴ 및 R¹²는 각각 -(CH₂)₃NH₂인 화학식 VIIIb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴는 -CH₂CH(CH₃)₂이며, R²는 -(CH₂)₃NH₂이며, R¹²는 -(CH₂)₄NH₂인 화학식 VIIIb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴는 -CH₂CH(CH₃)₂이며, R²는 -(CH₂)₄NH₂이고, R¹²는 -(CH₂)₄NH₂인 화학식 VIIIb의 화합물이다.

[0842] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 VIIIbb의 구조를 갖는 화학식 VIII'의 화합물이다:

[0843] <화학식 VIIIbb>

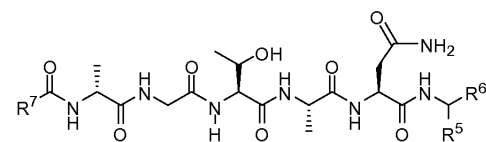


[0844]

[0845] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.

[0846] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 VIIIbbb의 구조를 갖는 화학식 VIII'의 화합물이다:

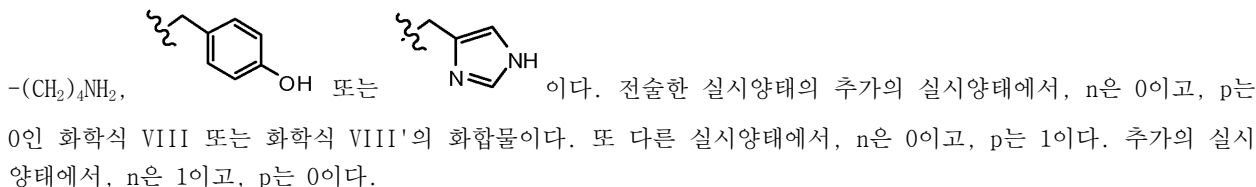
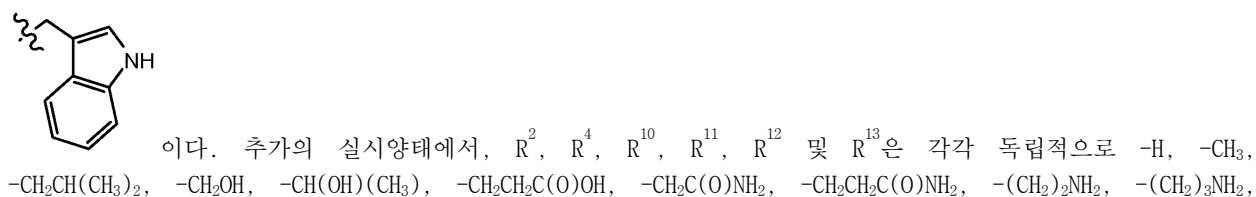
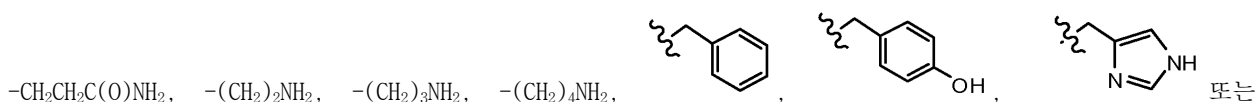
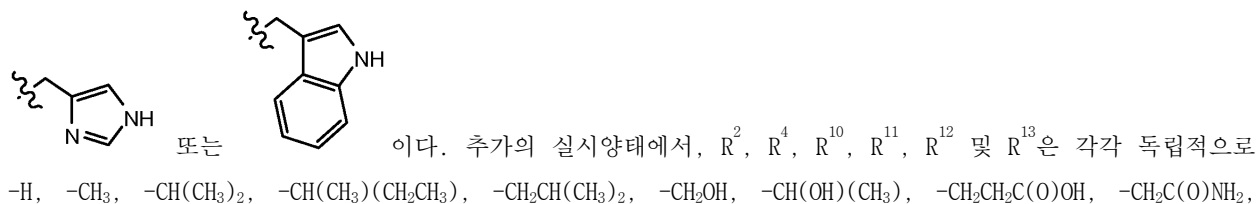
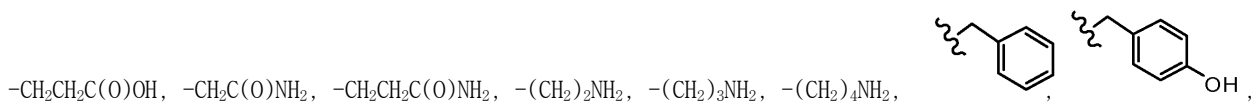
[0847] <화학식 VIIIbbb>



[0848]

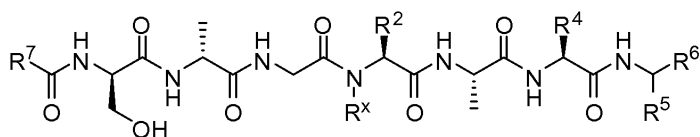
[0849] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.

[0850] 또 다른 실시양태에서, R¹은 인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH,



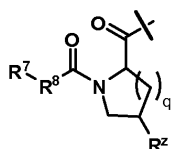
[0851] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 VIIIc의 구조를 갖는 화학식 VIII'의 화합물이다:

[0852] <화학식 VIIIc>

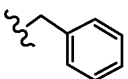
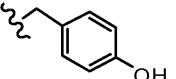
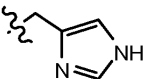
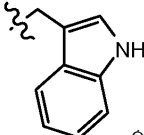


[0853]

[0854] 또 다른 실시양태에서, R²는 -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH 또는 -(CH₂)₄NH₂인 화학식 VIIIc의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R²는 -CH(OH)(CH₃)이다. 일부 실시양태에서, R²는 -CH₂CH₂C(O)OH이다. 일부 실시양태에서, R²는 -(CH₂)₄NH₂이다. 추가의 실시양태에서, R⁴는 CH₂CH(CH₃)₂ 또는 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 VIIIc의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 CH₂CH(CH₃)₂이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₂C(O)NH₂이다. 추가의 실시양태에서, R⁵는 H 또는 -CH₃인 화학식 VIIIc의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 H이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₃이다.

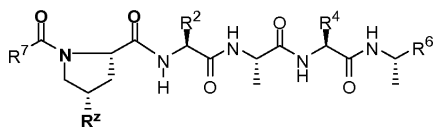


[0855] 또 다른 실시양태에서, R¹은
에서, R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂,

-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는  이다. 추가의 실시양태에서, q는 1이며, R⁸은 결합이다.

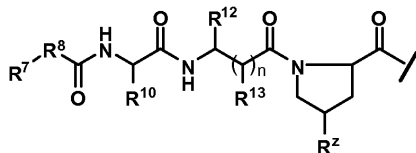
[0856] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 VIII d의 구조를 갖는 화학식 VIII'의 화합물이다:

[0857] <화학식 VIII d>

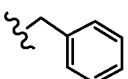
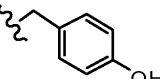


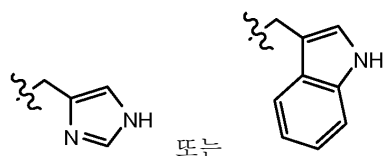
[0858]
[0859] 상기 화학식에서, R²는 NH₂이고; R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂ 또는 -(CH₂)₄NH₂이다.


[0860] 또 다른 실시양태에서, R²는 -CH(OH)(CH₃)이고, R⁴는 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 VIII d의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R²는 -CH(OH)(CH₃)이고, R⁴는 -(CH₂)₂NH₂인 화학식 VIII d의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R²는 -CH(OH)(CH₃)이고, R⁴는 -(CH₂)₃NH₂인 화학식 VIII d의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R²는 -CH(OH)(CH₃)이고, R⁴는 -(CH₂)₄NH₂인 화학식 VIII d의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R²는 -(CH₂)₄NH₂이고, R⁴는 -CH₂CH(CH₃)₂인 화학식 VIII d의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R²는 -(CH₂)₄NH₂이고, R⁴는 -CH₂C(O)NH₂인 화학식 VIII d의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R²는 -(CH₂)₄NH₂이고, R⁴는 -(CH₂)₄NH₂인 화학식 VIII d의 화합물이다.

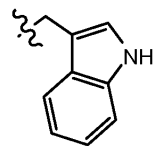
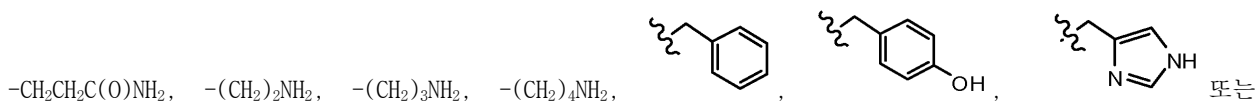


[0861] 또 다른 실시양태에서, R¹은
인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH,

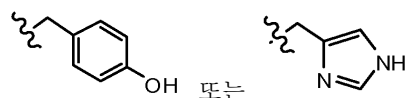
-CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,



또는  이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂,



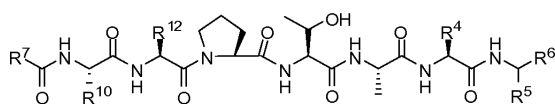
이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,



HO-C#C- 또는 N#C=C-이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

[0862] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 VIIId의 구조를 갖는 화학식 VIII'의 화합물이다:

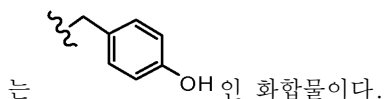
[0863] <화·학·식 VIIId>



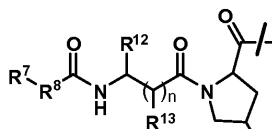
[0864]

[0865] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.

[0866] 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 -CH₂OH이며, R¹²는 -CH₃인 화학식 VIIId의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 CH₂CH(CH₃)₂이고, R¹²는 -CH(OH)(CH₃)인 화학식 VIIId의 화합물이다. 화학식 VIIId의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R⁴는 -CH₂C(O)NH₂인 화합물이다. 화학식 VIIId의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R⁴

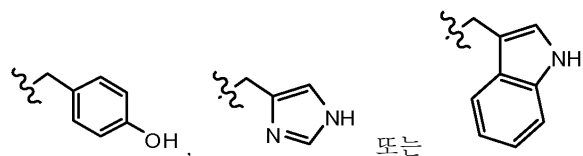
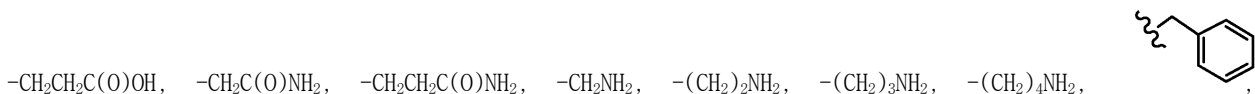


는 OH 인 화합물이다.



[0867] 또 다른 실시양태에서, R¹은 R²인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의

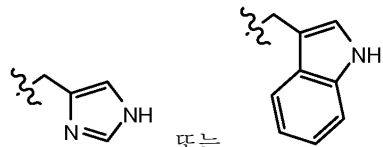
실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH,



이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립

적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH,

-CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,



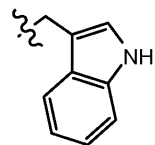
또는 이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂,

-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, 또는 이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

[0868]

또 다른 실시양태에서, R¹은 인 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂,

-CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, 또는



이다. 추가의 실시양태에서, R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂,

-(CH₂)₄NH₂, 또는 이다. 추가의 실시양태에서, R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂,

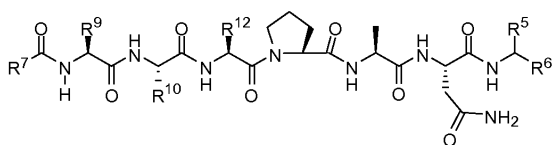
-CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, 또는 이다.

[0869]

또 다른 실시양태에서, R^x 및 R²는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하는 화학식 VIII 또는 화학식 VIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 VIIIE의 구조를 갖는 화학식 VIII'의 화합물이다:

[0870]

<화학식 VIIIE>



[0871]

[0872] 상기 화학식에서, R^5 는 -H 또는 $-CH_3$ 이다.

[0873] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 -H, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$ 또는 $-CH(OH)(CH_3)$ 인 화학식 VIIIE의 화합물이다.

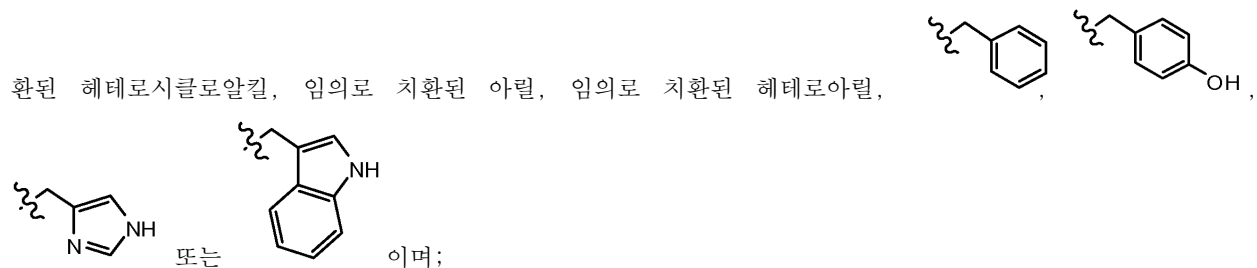
[0874] 또 다른 구체예에서, 본원에서 하기 화학식 IX의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

[0875] <화학식 IX>

[0876]

[0877] 상기 화학식에서,

[0878] R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 -H, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2$ - C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치



[0879] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

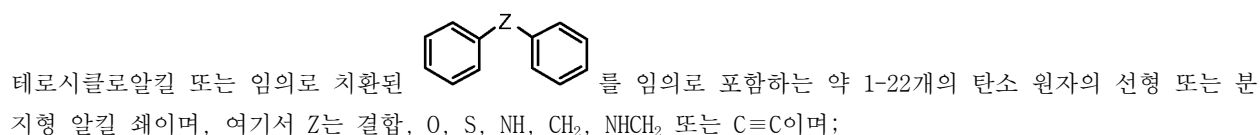
[0880] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

[0881] R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

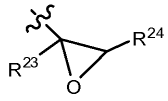
[0882] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0883] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0884] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된



[0885] R^8 은 결합, C(O), 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

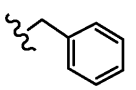
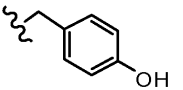
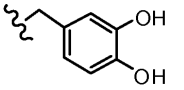
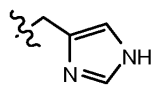
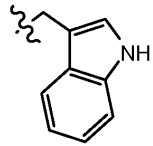
[0886] R^{14} 는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬 또는 이며;

[0887] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0888] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-C(=O)R^{28}$, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0889] R^{23} 은 H, C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알콕시이며;

[0890] R^{24} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26,27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21,22}$, $-(CH_2)_2NR^{21,22}$, $-(CH_2)_3NR^{21,22}$, $-(CH_2)_4NR^{21,22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2$ - C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, , , ,  또는 ,
이며;

[0891] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이며;

[0892] R^{26} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

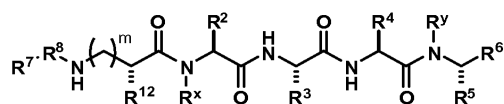
[0893] R^{27} 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0894] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

[0895] m은 0-4이다.

[0896] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 IX'의 구조를 갖는 화학식 IX의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

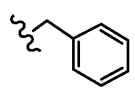
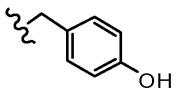
[0897] <화학식 IX'>

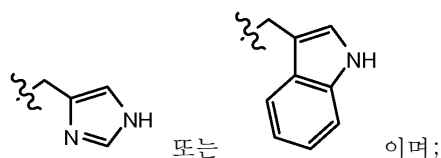


[0898]

[0899] 상기 화학식에서,

[0900] R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-NR^{21,22}$, $-CH_2NR^{21,22}$, $-(CH_2)_2NR^{21,22}$, $-(CH_2)_3NR^{21,22}$, $-(CH_2)_4NR^{21,22}$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2$ - C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,

, ,



[0901] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0902] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

[0903] R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

[0904] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나;
또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0905] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0906] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐
또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[0907] R^8 은 결합, $C(=O)$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0908] R^{14} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 이며;

[0909] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0910] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(=O)R^{28}$, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0911] R^{23} 은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이며;

[0912] R^{24} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠)$, 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, , , , 또는 이며;

[0913] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

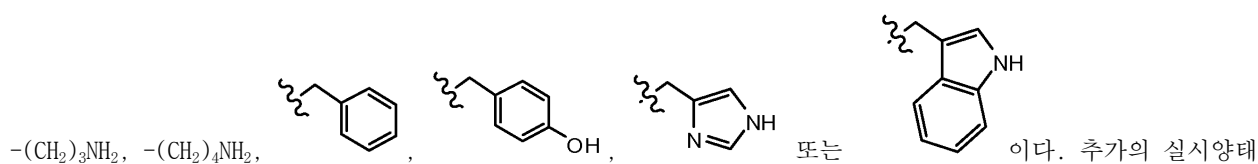
[0914] R²⁶은 H 또는 C₁-C₄알킬이며;

[0915] R²⁷은 H 또는 C₁-C₄알킬이고;

[0916] R²⁸은 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬이며;

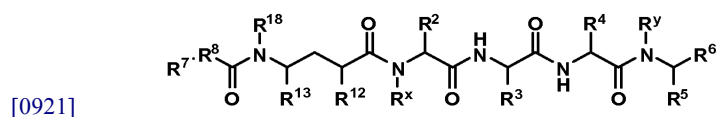
[0917] m 은 0-4이다.

[0918] 추가의 실시양태에서, R⁸은 결합인 화학식 IX 또는 화학식 IX'의 화합물이다. 화학식 IX 또는 화학식 IX'의 또 다른 실시양태에서, R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂,



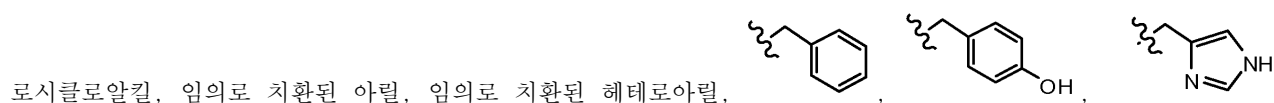
[0919] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 X의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

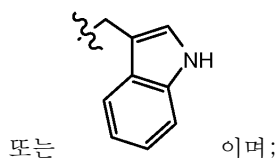
[0920] <화학식 X>



[0922] 상기 화학식에서,

[0923] R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NR²¹R²², -(CH₂)₂NR²¹R²², -(CH₂)₃NR²¹R²², -(CH₂)₄NR²¹R²², 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테





이며;

[0924] R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬 또는 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬이거나; 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0925] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

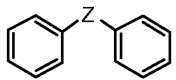
[0926] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

[0927] R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

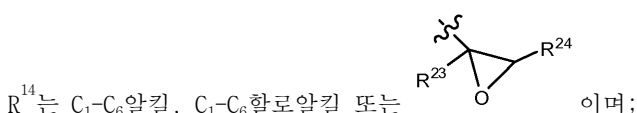
[0928] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0929] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0930] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C \equiv C$ 이며;

[0931] R^8 은 결합, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;



[0932] R^{14} 는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬 또는

[0933] R^{18} 은 H 또는 메틸이거나; 또는 R^{18} 및 R^{12} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

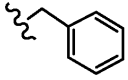
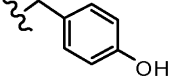
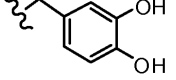
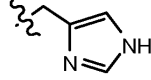
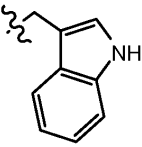
[0934] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[0935] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-C(=O)R^{28}$, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0936] R^{23} 은 H, C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알콕시이며;

[0937] R^{24} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$,

$-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2\text{-}C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, , , ,  또는  이며;

[0938] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 $C_1\text{-}C_6$ 알킬이며;

[0939] R^{26} 은 H 또는 $C_1\text{-}C_4$ 알킬이며;

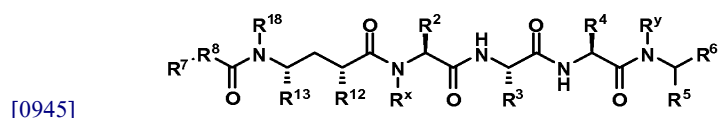
[0940] R^{27} 은 H 또는 $C_1\text{-}C_4$ 알킬이고;

[0941] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 알킬이며;

[0942] m은 0-4이다.

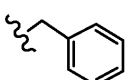
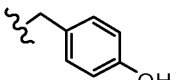
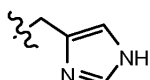
[0943] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 X'의 구조를 갖는 화학식 X의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

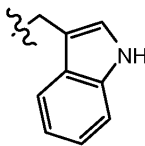
[0944] <화학식 X'>



[0946] 상기 화학식에서,

[0947] R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2\text{-}C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, , , 

또는  이며;

[0948] R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 알킬 또는 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 헤테로알킬이거나; 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0949] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

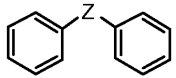
[0950] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

[0951] R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

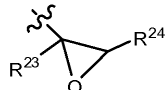
[0952] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0953] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0954] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C이며;

[0955] R^8 은 결합, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[0956] R^{14} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는  이며;

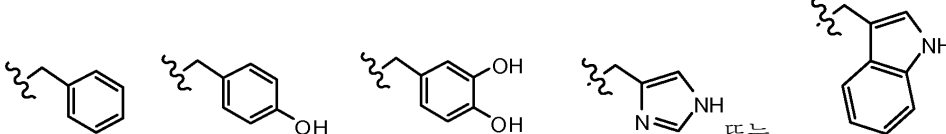
[0957] R^{18} 은 H 또는 메틸이거나; 또는 R^{18} 및 R^{12} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[0958] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0959] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(=O)R^{28}$, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[0960] R^{23} 은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이며;

[0961] R^{24} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠)$, 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴,  또는

[0962] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

[0963] R^{26} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[0964] R^{27} 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0965] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

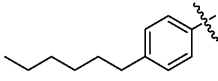
[0966] m은 0-4이다.

[0967] 일부 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 X 또는 화학식 X'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 X 또는 화학식 X'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 X 또는 화학식 X'의 화합물이다.

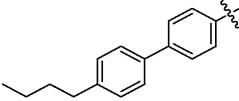
[0968] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 화학식 X 또는 화학식 X'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하는 화학식 X 또는 화학식 X'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 X 또는 화학식 X'의 화합물이다.

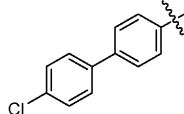
[0969] 또 다른 실시양태에서, R^{18} 및 R^{12} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 화학식 X 또는 화학식 X'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^{18} 및 R^{12} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 피페리딘 고리를 형성하는 화학식 X 또는 화학식 X'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^{13} 은 H이며, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 X 또는 화학식 X'의 화합물이다.

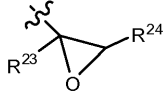
[0970] 화학식 VIII, VIII', IX, IX', X 또는 X'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^8 은 결합이며, R^7 은 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 체인 화합물이다. 화학식 VIII, VIII', IX, IX', X 또는 X'의 전

술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^8 은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 VIII, VIII', IX, IX', X 또는 X'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^8 은 결합이며, R^7 은

인 화합물이다. 화학식 VIII, VIII', IX, IX', X 또는 X'의 전술한 실시양태의 또 다른

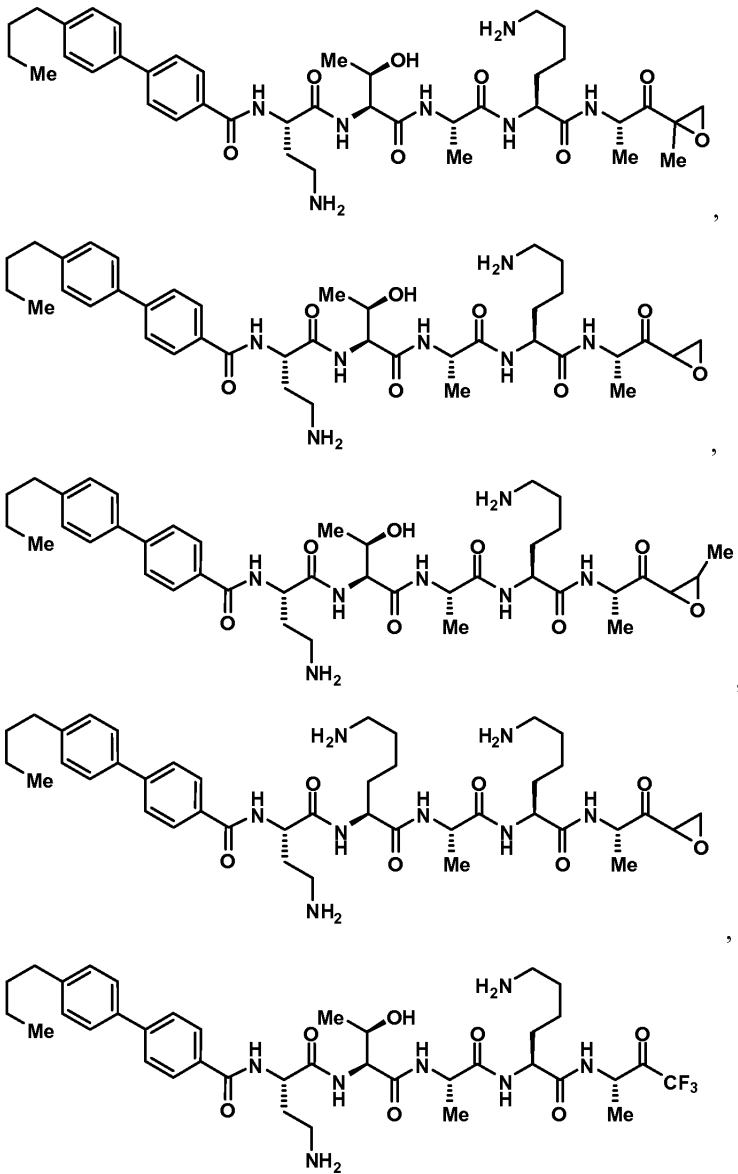
실시양태에서, R^8 은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 VIII, VIII', IX, IX', X 또

는 X'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^8 은 결합이며, R^7 은 인 화합물이다. 화학식

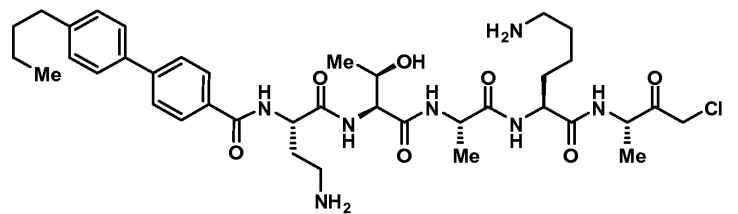
VIII, VIII', IX, IX', X 또는 X'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 이며; R^{23} 은

H 또는 C₁-C₄알킬이며; R²⁴는 H 또는 C₁-C₄알킬인 화합물이다.

[0971] 또 다른 구체예에서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

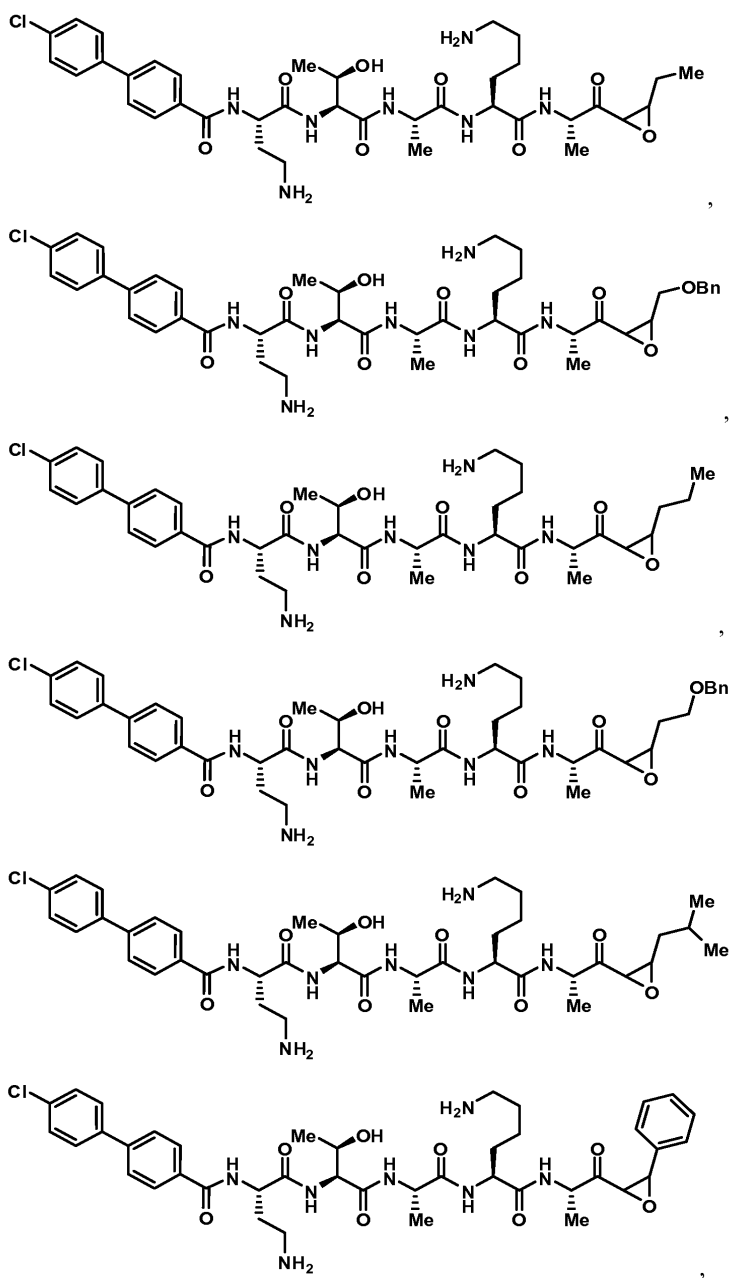


[0972] 및

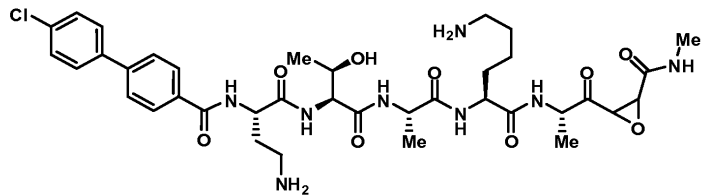
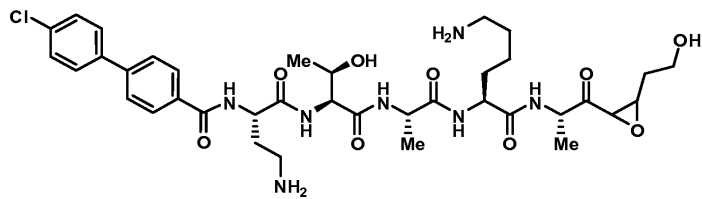
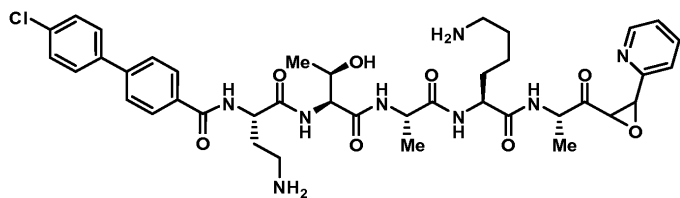
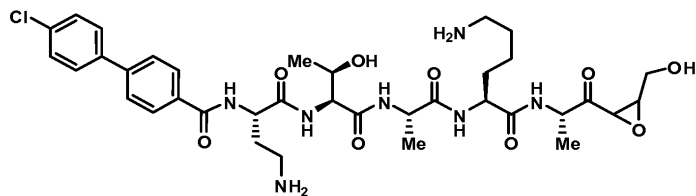
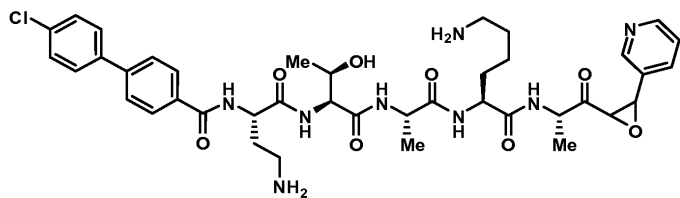
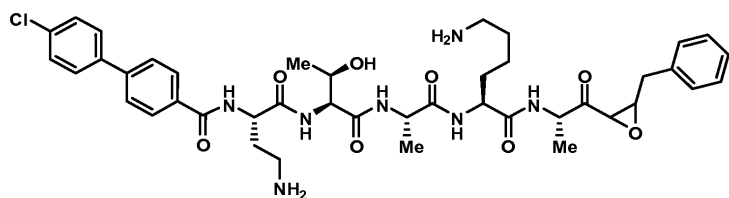


[0973] .

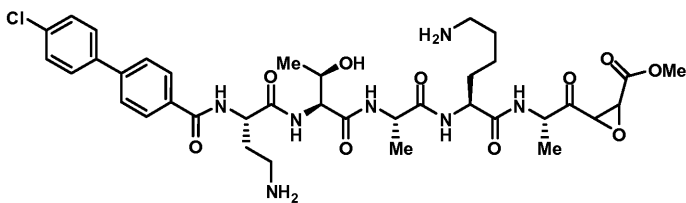
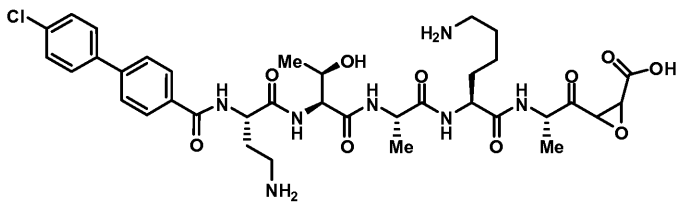
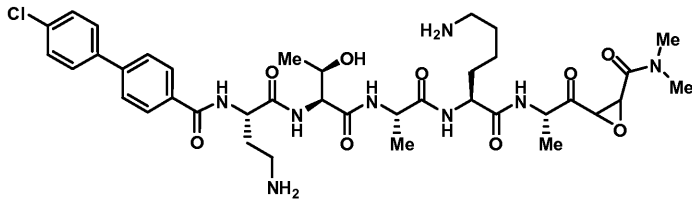
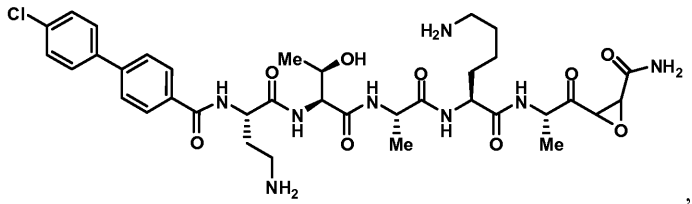
[0974] 또 다른 구체예에서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:



[0975]

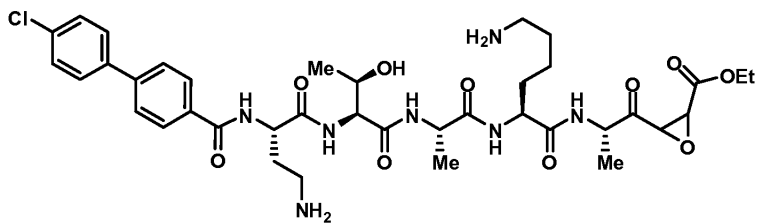


[0976]



[0977]

및



[0978]

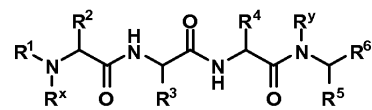
[0979]

또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 XI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

[0980]

<화학식 XI>

[0981]



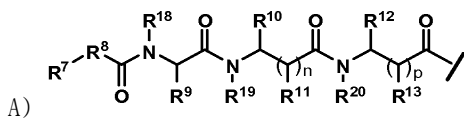
[0982]

상기 화학식에서,

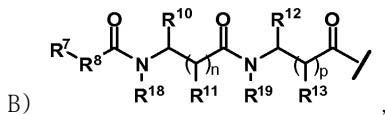
[0983]

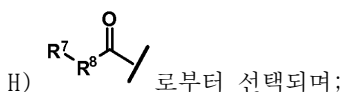
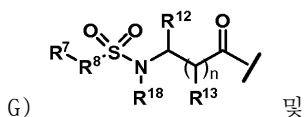
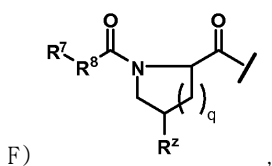
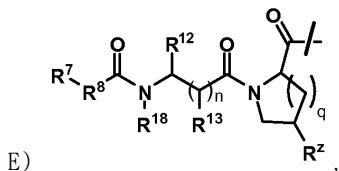
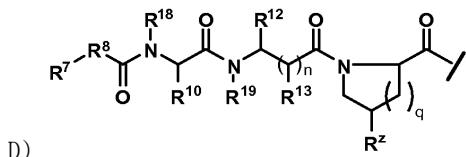
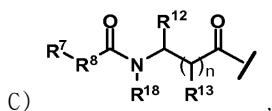
R¹은

[0984]



[0985]





R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2\text{-}C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, , , , 또는

R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

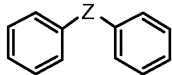
R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

R^x 는 H, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

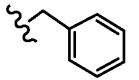
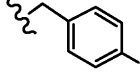
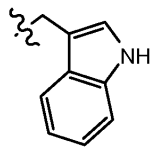
R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[0998] R^Z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

[0999] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C이며;

[1000] R^8 은 결합, -O-, $-N(R^{17})-$, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[1001] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, ,  또는  이며;

[1002] R^{14} 는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[1003] R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이며;

[1004] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

[1005] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[1006] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이며;

[1007] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C₁-C₄알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[1008] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C₁-C₆알킬이며;

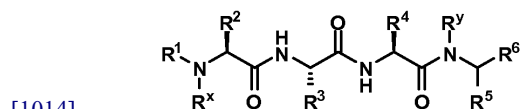
[1009] n은 0 또는 1이며;

[1010] p는 0 또는 1이며;

[1011] q는 0 또는 1이다.

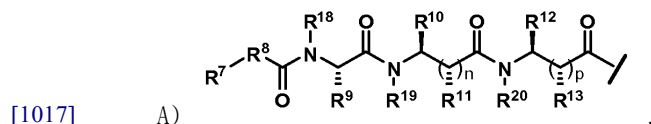
[1012] 한 실시양태에서, 하기 화학식 XI'의 구조를 갖는 화학식 XI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

[1013] <화학식 XI'>



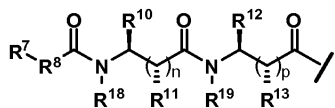
[1015] 상기 화학식에서,

[1016] R^1 은



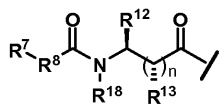
[1018]

B)



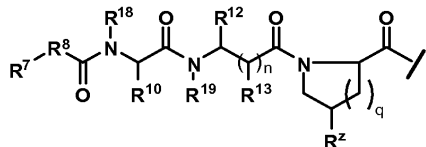
[1019]

C)



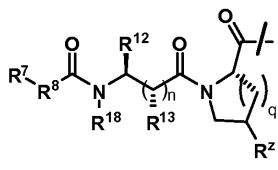
[1020]

D)



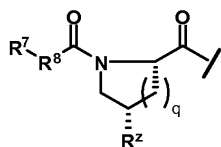
[1021]

E)



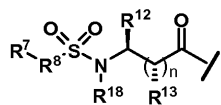
[1022]

F)



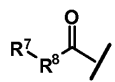
[1023]

G)



[1024]

H)

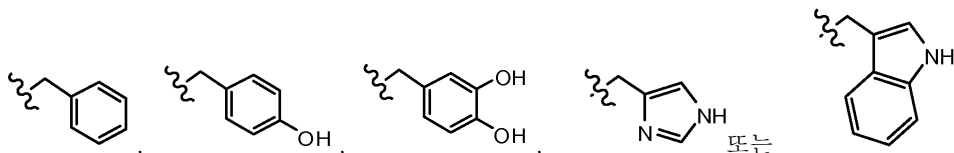


로부터 선택되며;

[1025]

R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{H})(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{N}^+(\text{R}^{25})_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴,
이며;



[1026]

R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[1027]

R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이고;

[1028]

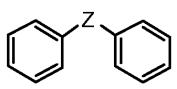
R^6 은 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 이며;

[1029] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

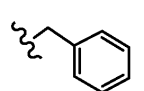
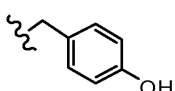
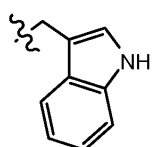
[1030] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1031] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-\text{CH}_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

[1032] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

아릴, 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , NHCH_2 또는 $\text{C}\equiv\text{C}$ 이며;

[1033] R^8 은 결합, $-\text{O}-$, $-\text{N}(R^{17})-$, 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[1034] R^9 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, ,  또는  이며;

[1035] R^{14} 는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[1036] R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

[1037] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

[1038] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[1039] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이며;

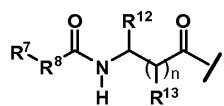
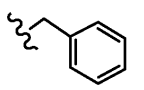
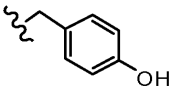
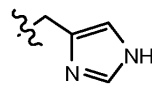
[1040] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ 또는 $-\text{CH}(=\text{NH})$ 이며;

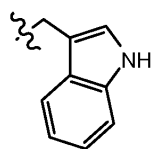
[1041] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이며;

[1042] n은 0 또는 1이며;

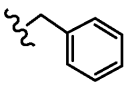
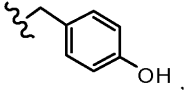
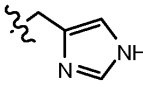
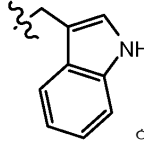
[1043] p는 0 또는 1이며;

[1044] q는 0 또는 1이다.

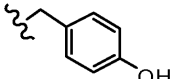
[1045] 한 실시양태에서, R^1 은  인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, , ,  또는

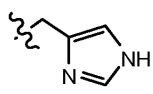


이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$,

$-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,  또는  이다. 추가

의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$,

$-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,  또는

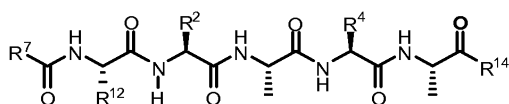


이다.

[1046] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIa의 구조를 갖는 화학식 XI'의 화합물이다:

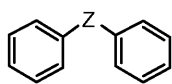
[1047] <화학식 XIa>

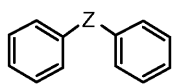
[1048]

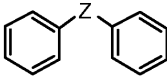


[1049] 상기 화학식에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이다.

[1050] 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 XIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 XIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 XIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 XIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 XIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 이며, R^{12} 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 XIa의 화합물이다. 화학식 XIa의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 푸란, 티오펜, 피롤, 피리딘, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 이속사졸, 이소티아졸, 피라졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 옥사디아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 인돌, 벤조푸란, 벤족사졸, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 벤족사디아졸, 벤조티아디아졸, 벤조트리아졸, 옥사졸로피리딘, 피라졸로피리딘, 이미다조피리딘, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘, 인돌리진, 푸린, 푸로피리딘, 티에노피리딘, 푸로피롤, 푸로푸란, 티에노푸란, 1,4-디히드로피롤로피롤, 티에노피롤, 티에노티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 푸로피라졸, 티에노피라졸 및 1,6-디히드로피롤로피라졸로부터 선택된 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 XIa의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^7 은 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬

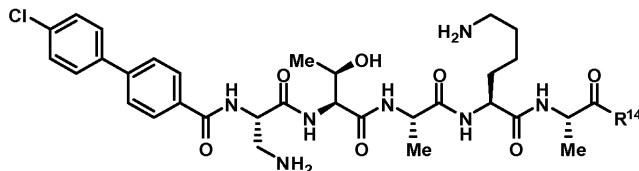


또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 인 화학식 XIa의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^7 은 알킬

쇄내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합인 화학식 XIa의 화합물이다.

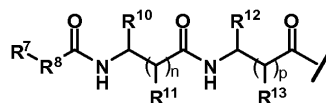
[1051] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIa의 구조를 갖는 화학식 XI'의 화합물이다:

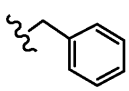
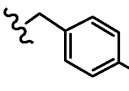
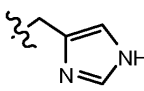
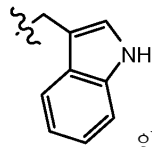
[1052] <화학식 XIa>

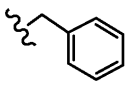
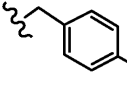
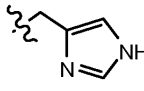
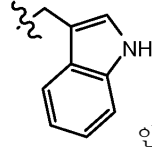


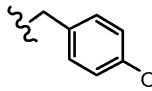
[1053]

[1054] 상기 화학식에서, R¹⁴는 푸란, 티오펜, 피롤, 피리딘, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 이속사졸, 이소티아졸, 피라졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 옥사디아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 인돌, 벤조푸란, 벤족사졸, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 벤족사디아졸, 벤조티아디아졸, 벤조트리아졸, 옥사졸로피리딘, 피라졸로피리딘, 이미다조피리딘, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘, 인돌리진, 푸린, 푸로피리딘, 티에노피리딘, 푸로피롤, 푸로푸란, 티에노푸란, 1,4-디히드로피롤로피롤, 티에노피롤, 티에노티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 푸로피라졸, 티에노피라졸 및 1,6-디히드로피롤로피라졸로부터 선택된 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴는 임의로 치환된 옥사졸인 화학식 XIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴는 임의로 치환된 옥사디아졸인 화학식 XIa의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁴는 임의로 치환된 벤족사졸인 화학식 XIa의 화합물이다.

[1055] 또 다른 실시양태에서, R¹은  인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁸는 결합인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂,

-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는  인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂,

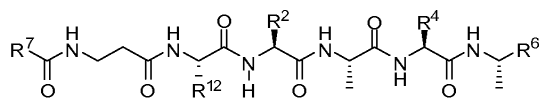
-(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는  인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂,

-(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂ 또는  인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0이고, p는 0인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n은 0이고, p는 1이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이고, p는 0이다.

[1056] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIb의 구조를 갖는 화학식 XI'의 화합물이다:

[1057] <화학식 XIb>

[1058]



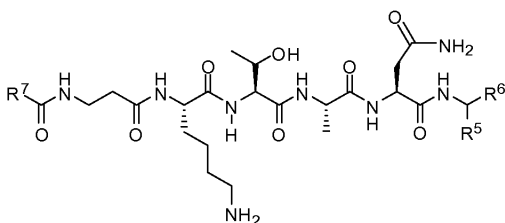
[1059] 상기 화학식에서, R², R⁴ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃NH₂ 또는 -(CH₂)₄NH₂이다.

[1060] 또 다른 실시양태에서, R², R⁴ 및 R¹²는 각각 -(CH₂)₄NH₂인 화학식 XIb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴ 및 R¹²는 각각 -(CH₂)₃NH₂인 화학식 XIb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴는 -CH₂CH(CH₃)₂이며, R²는 -(CH₂)₃NH₂이며, R¹²는 -(CH₂)₄NH₂인 화학식 XIb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R⁴는 -CH₂CH(CH₃)₂이며, R²는 -(CH₂)₄NH₂이고, R¹²는 -(CH₂)₄NH₂인 화학식 XIb의 화합물이다.

[1061] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIbb의 구조를 갖는 화학식 XI'의 화합물이다:

[1062] <화학식 XIbb>

[1063]

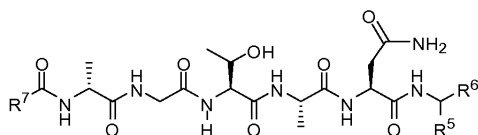


[1064] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.

[1065] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIbbb의 구조를 갖는 화학식 XI'의 화합물이다:

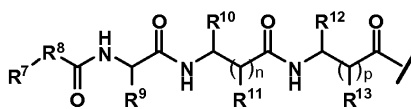
[1066] <화학식 XIbbb>

[1067]



[1068] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.

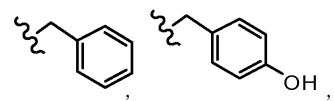
[1069]

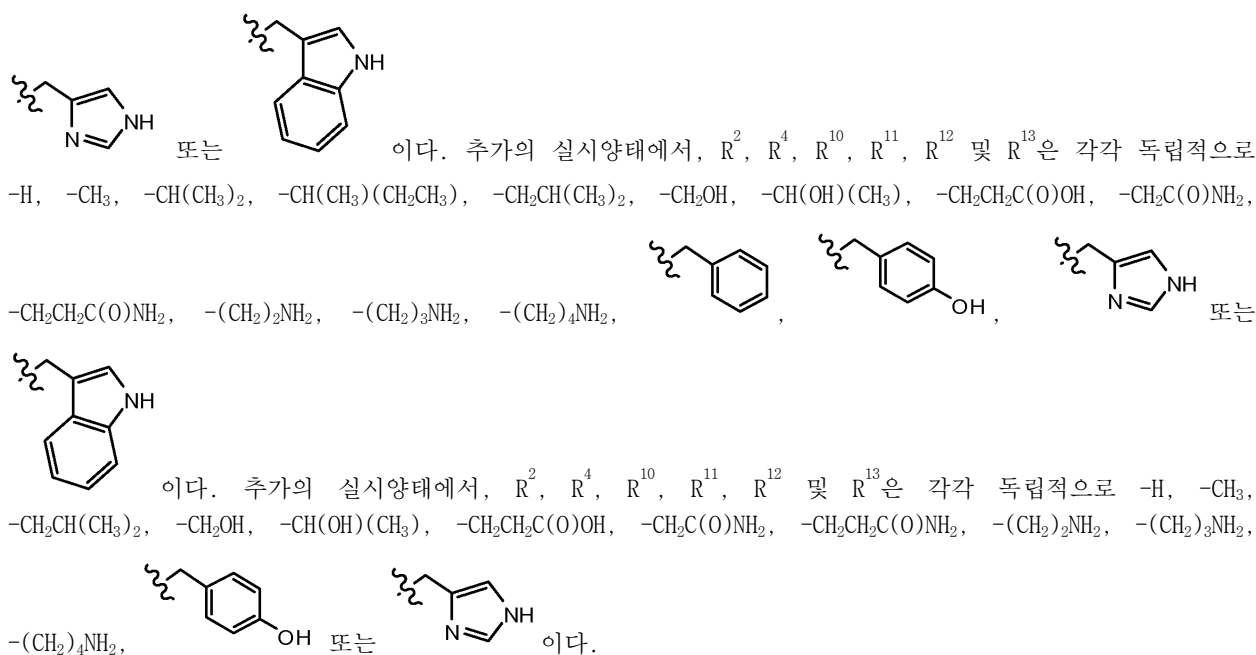


또 다른 실시양태에서, R¹은 인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다.

추가의 실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH,

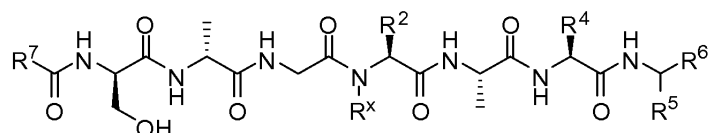
-CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,





[1070] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIc의 구조를 갖는 화학식 XI'의 화합물이다:

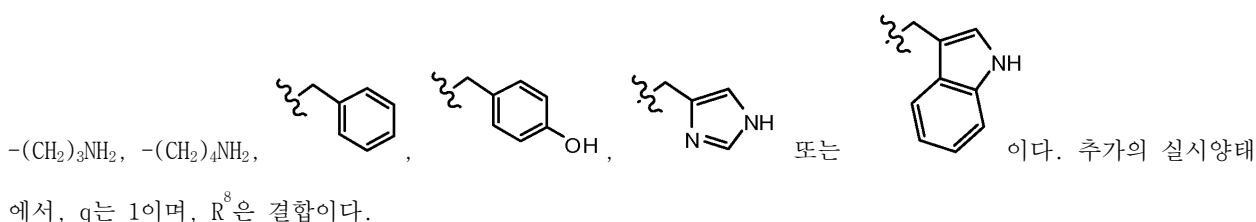
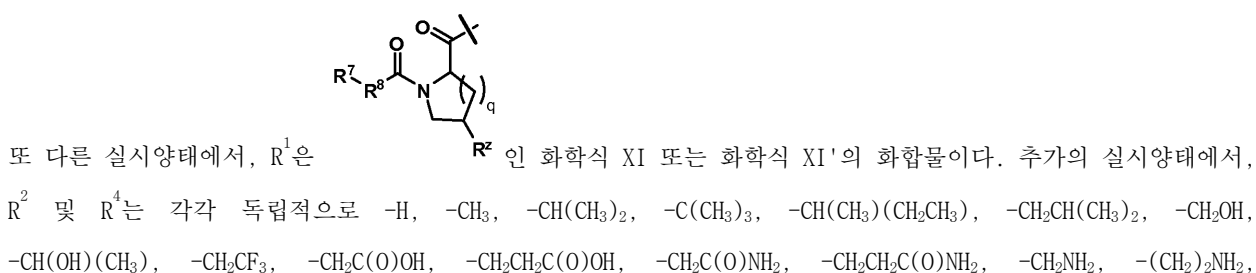
[1071] <화학식 XIc>



[1072]

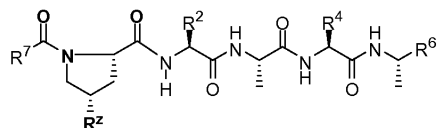
[1073] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 XIc의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^4 는 $CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 XIc의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $CH_2CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^5 는 H 또는 $-CH_3$ 인 화학식 XIc의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다.

[1074]



[1075] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIId의 구조를 갖는 화학식 XI'의 화합물이다:

[1076] <화학식 XIId>

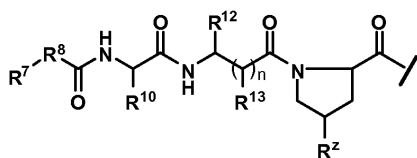


[1077]

[1078] 상기 화학식에서, R^z 는 NH_2 이고; R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이다.

[1079]

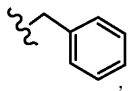
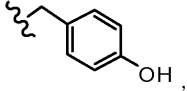
또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 XIId의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 XIId의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_3NH_2$ 인 화학식 XIId의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 XIId의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 인 화학식 XIId의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 XIId의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 XIId의 화합물이다.

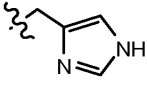
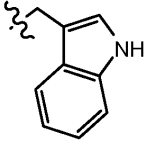


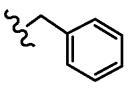
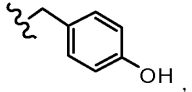
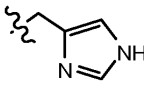
[1080]

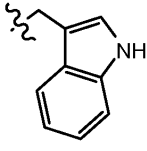
또 다른 실시양태에서, R^1 은 인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다.

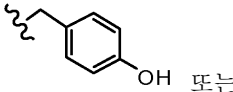
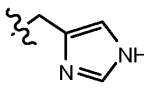
추가 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$,

$-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,

 또는  이다. 추가 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$,

$-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,  또는

 이다. 추가 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,

 또는  이다. 전술한 실시양태의 추가 실시양태에서, n 은 0인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 추가 실시양태에서, n 은 1이다.

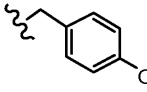
[1081]

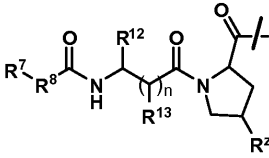
추가 실시양태에서, 하기 화학식 XIdd의 구조를 갖는 화학식 XI'의 화합물이다:

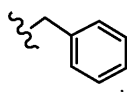
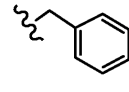
[1082] <화학식 XIdd>

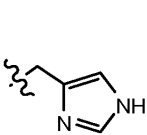
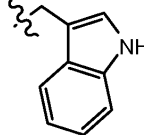
[1083]  ;

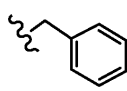
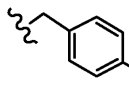
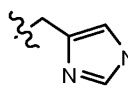
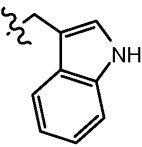
[1084] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.

[1085] 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 CH₂OH이며, R¹²는 -CH₃인 화학식 XIdd의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 CH₂CH(CH₃)₂이고, R¹²는 -CH(OH)(CH₃)인 화학식 XIdd의 화합물이다. 화학식 XId의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R⁴는 -CH₂C(O)NH₂인 화합물이다. 화학식 XIdd의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R⁴는 인 화합물이다.

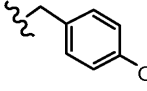
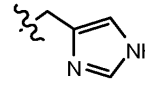
[1086] 또 다른 실시양태에서, R¹은 인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH,

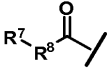
-CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,

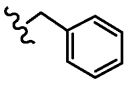
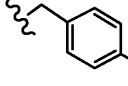
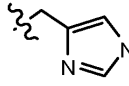
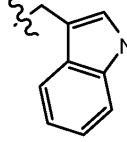
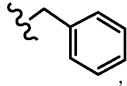
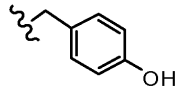
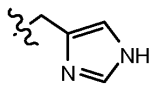
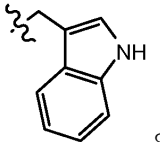
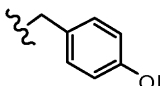
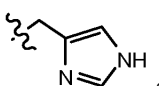
 또는 이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂,

-CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂, , ,  또는 

이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,

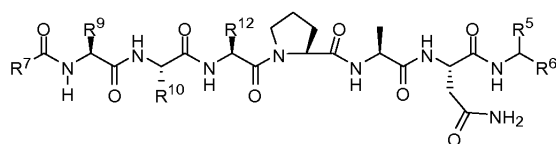
 또는 이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

[1087] 또 다른 실시양태에서, R¹은 인 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁸은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂,

$-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , ,  또는  이다. 추가
 의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$,
 $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, ,
,  또는  이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로
 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$,
 $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,  또는  이다.

[1088] 또 다른 실시양태에서, R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하는 화학식 XI 또는 화학식 XI'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIe의 구조를 갖는 화학식 XI'의 화합물이다:

[1089] <화학식 XIe>



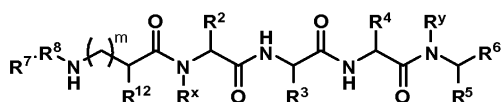
[1090]

[1091] 상기 화학식에서, R^5 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[1092] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$ 또는 $-CH(OH)(CH_3)$ 인 화학식 XIe의 화합물이다.

[1093] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 XII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

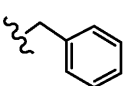
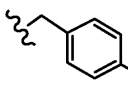
[1094] <화학식 XII>

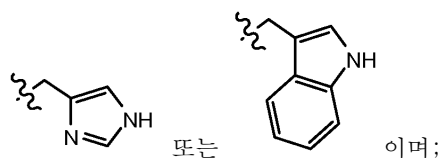


[1095]

[1096] 상기 화학식에서,

[1097] R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2$ - C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치

환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, , ,



[1098] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

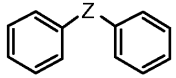
[1099] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

[1100] R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

[1101] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1102] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1103] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[1104] R^8 은 결합, $C(=O)$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[1105] R^{14} 는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[1106] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

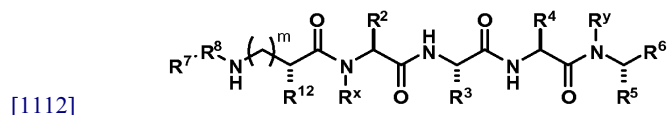
[1107] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(O)R^{28}$, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[1108] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;

[1109] m은 0-4이다.

[1110] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 XII'의 구조를 갖는 화학식 XII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

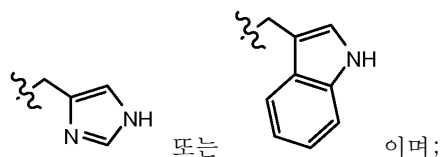
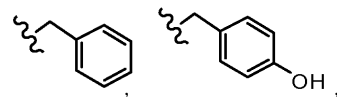
[1111] <화학식 XII'>



[1113] 상기 화학식에서,

[1114] R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치

환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,



이며;

[1115] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

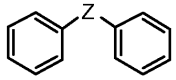
[1116] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이고;

[1117] R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;

[1118] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1119] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1120] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;

[1121] R^8 은 결합, $C(0)$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[1122] R^{14} 는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

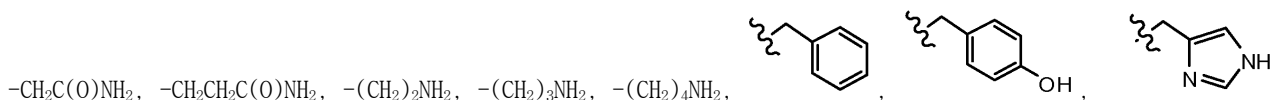
[1123] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

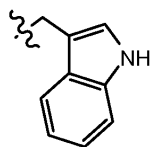
[1124] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(O)R^{28}$, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[1125] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[1126] 또 다른 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 $C(0)$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다.

[1127] 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 또 다른 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$,





또는 이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$,

$-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , , 또는 이다. 추가의 실시양태

에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$,

$-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, 또는 이다.

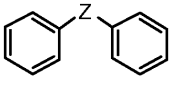
[1128]

또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-H$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-H$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-H$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-NH_2$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-N(H)C(O)CH_3$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다.

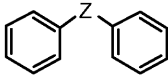
[1129]

또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 이며, R^{12} 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다. 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 푸란, 티오펜, 피롤, 피리딘, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 이속사졸, 이소티아졸, 피라졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 옥사디아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 인돌, 벤조푸란, 벤조사졸, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 벤조사디아졸, 벤조티아디아졸, 벤조트리아졸, 옥사졸로피리딘, 피라졸로피리딘, 이미다조피리딘, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘, 인돌리진, 푸린, 푸로피리딘, 티에노피리딘, 푸로피롤, 푸로푸란, 티에노푸란, 1,4-디히드로피롤로피롤, 티에노피롤, 티에노티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 푸로피라졸, 티에노피라졸 및 1,6-디히드로피롤로피라졸로부터 선택된 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다.

추가 실시양태에서, R^7 은 알킬쇄 내에서 또는 알킬쇄 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아

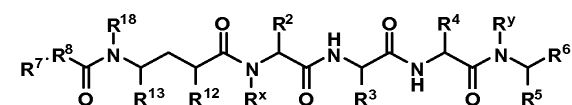
릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬쇄이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C인 화학식 XII 또는 화

학식 XII'의 화합물이다. 추가 실시양태에서, R^7 은 알킬쇄 내에서 또는 알킬쇄 말단에서 임의로 치환된

를 임의로 포함하는 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬쇄이며, 여기서 Z는 결합인 화학식 XII 또는 화학식 XII'의 화합물이다.

[1130] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 XIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

[1131] <화학식 XIII>

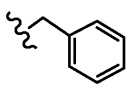
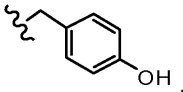
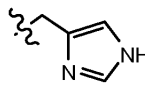


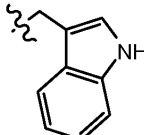
[1132]

상기 화학식에서,

[1133]

[1134] R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 -H, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NR^{21,22}, -(CH₂)₂NR^{21,22}, -(CH₂)₃NR^{21,22}, -(CH₂)₄NR^{21,22}, 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, , , ,

또는 이며;

[1135] R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -NR^{21,22}, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NR^{21,22}, -(CH₂)₂NR^{21,22}, -(CH₂)₃NR^{21,22}, -(CH₂)₄NR^{21,22}, 임의로 치환된 C₁-C₈알킬 또는 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬이거나; 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[1136] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[1137] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 -CH₂OH이고;

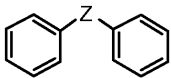
[1138] R^6 은 -C(=O)R¹⁴이며;

[1139] R^x 는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1140] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1141] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐

또는, 알킬쇄내에서 또는 알킬쇄 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된

테로시클로알킬 또는 임의로 치환된  를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬쇄이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH₂, NHCH₂ 또는 C≡C이며;

[1142] R⁸은 결합, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;

[1143] R¹⁴는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[1144] R¹⁸은 H 또는 메틸이거나; 또는 R¹⁸ 및 R¹²는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[1145] 각각의 R²¹은 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이며;

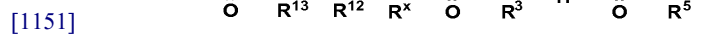
[1146] 각각의 R²²는 독립적으로 H, C₁-C₄알킬, -C(O)R²⁸, -C(=NH)(NH₂) 또는 -CH(=NH)이며;

[1147] R²⁸은 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬이며;

[1148] m은 0-4이다.

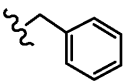
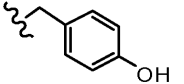
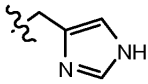
[1149] 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 XIII'의 구조를 갖는 화학식 XIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

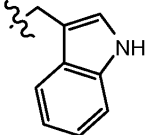
[1150] <화학식 XIII'>



[1152] 상기 화학식에서,

[1153] R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NR^{21,22}, -(CH₂)₂NR^{21,22}, -(CH₂)₃NR^{21,22}, -(CH₂)₄NR^{21,22}, 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 헤테

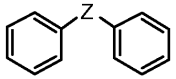
로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, , , ,

또는  이며;

[1154] R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -NR^{21,22}, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NR^{21,22}, -(CH₂)₂NR^{21,22}, -(CH₂)₃NR^{21,22}, -(CH₂)₄NR^{21,22}, 임의로 치환된 C₁-C₈알킬 또는 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬이거나; 또는 R¹² 및 R¹³은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;

[1155] R³은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[1156] R⁵는 H, 메틸, 에틸 또는 -CH₂OH이고;

- [1157] R^6 은 $-C(=O)R^{14}$ 이며;
- [1158] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;
- [1159] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;
- [1160] R^7 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는, 알킬 쇠내에서 또는 알킬 쇠 말단에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된
- 
- 테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 를 임의로 포함하는 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠이며, 여기서 Z는 결합, O, S, NH, CH_2 , $NHCH_2$ 또는 $C\equiv C$ 이며;
- [1161] R^8 은 결합, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬이며;
- [1162] R^{14} 는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;
- [1163] R^{18} 은 H 또는 메틸이거나; 또는 R^{18} 및 R^{12} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며;
- [1164] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;
- [1165] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(O)R^{28}$, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;
- [1166] R^{28} 은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;
- [1167] m은 0-4이다.
- [1168] 일부 실시양태에서, R^8 은 결합인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다.
- [1169] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-H$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$ 또는 $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-H$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-H$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-NR^{21}R^{22}$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-NH_2$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-N(H)C(O)CH_3$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서,

R^{12} 는 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다.

[1170]

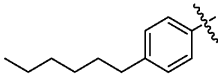
또 다른 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하는 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21,22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21,22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21,22}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21,22}$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다.

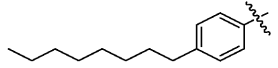
[1171]

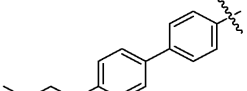
또 다른 실시양태에서, R^{18} 및 R^{12} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^{18} 및 R^{12} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 피페리딘 고리를 형성하는 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^{13} 은 H이며, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21,22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21,22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21,22}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21,22}$ 인 화학식 XIII 또는 화학식 XIII'의 화합물이다.

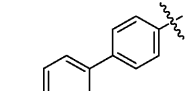
[1172]

화학식 XI, XII 또는 XIII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 의 선형 또는 분지형 알킬 쇠인 화

합물이다. 화학식 XI, XII 또는 XIII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 XI, XII 또는 XIII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은

인 화합물이다. 화학식 XI, XII 또는 XIII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서,

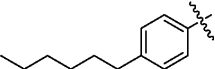
R^7 은 인 화합물이다. 화학식 XI, XII 또는 XIII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에

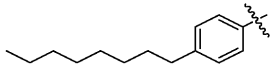
서, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 XI, XII 또는 XIII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에

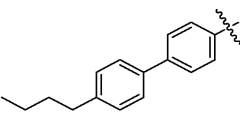
서, R^5 는 H인 화합물이다. 화학식 XI, XII 또는 XIII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸인 화합물이다. 화학식 XI, XII 또는 XIII의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 화합물이다.

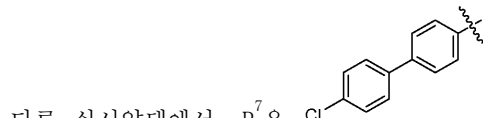
[1173]

화학식 XI', XII' 또는 XIII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 약 1-22개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 쇠인 화합물이다. 화학식 XI', XII' 또는 XIII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서,

R^7 은 인 화합물이다. 화학식 XI', XII' 또는 XIII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에

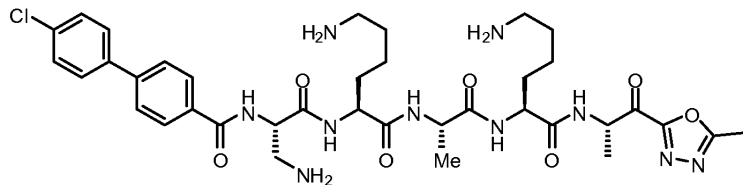
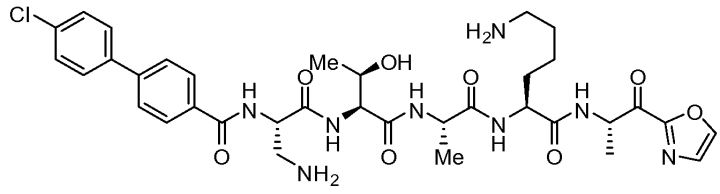
서, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 XI', XII' 또는 XIII'의 전술한 실시양태의 또 다른

실시양태에서, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 XI, XII 또는 XIII의 전술한 실시양태의 또

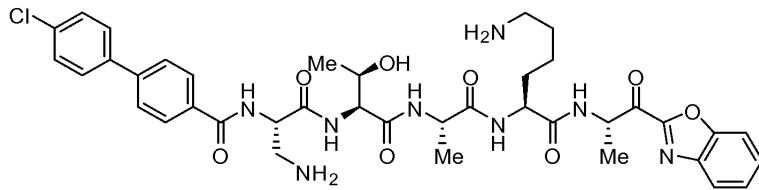


다른 실시양태에서, R^7 은 인 화합물이다. 화학식 XI', XII' 또는 XIII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 H인 화합물이다. 화학식 XI', XII' 또는 XIII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸인 화합물이다. 화학식 XI', XII' 또는 XIII'의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 $-CH_2OH$ 인 화합물이다.

[1174] 또 다른 구체예에서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

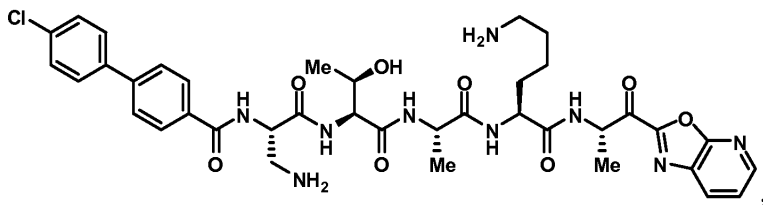
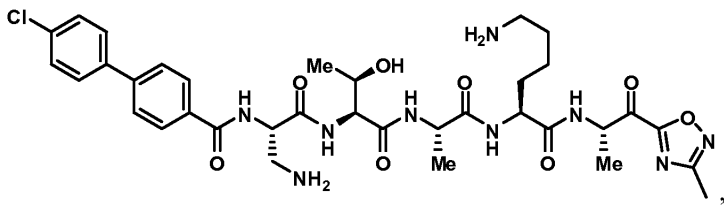
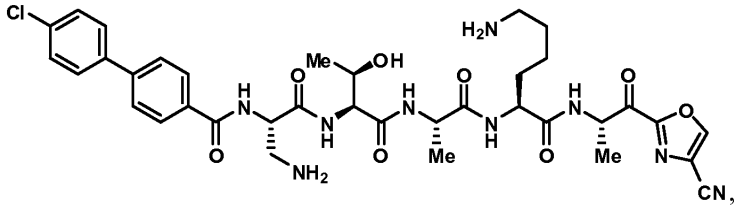
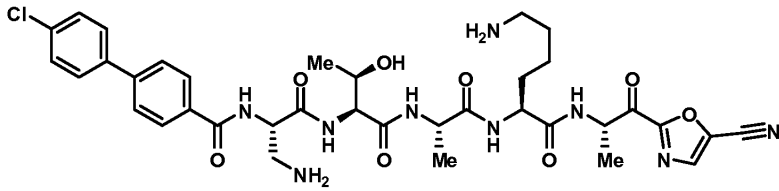


[1175] 및

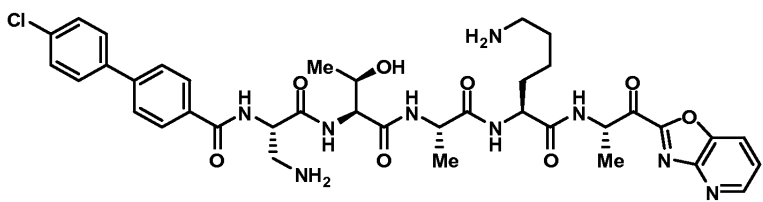


[1176] .

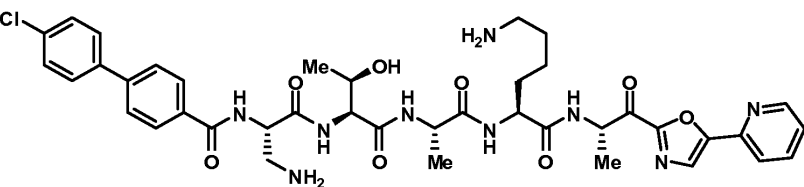
[1177] 또 다른 실시양태에서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:



[1178]



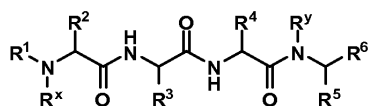
[1179]



[1180]

[1181] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

[1182] <화학식 XIV>

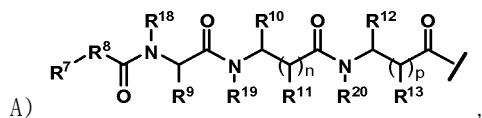


[1183]

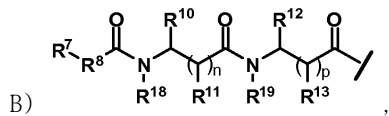
[1184] 상기 화학식에서,

[1185] R¹은

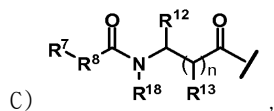
[1186]



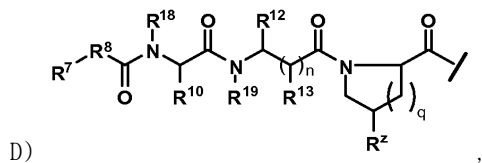
[1187]



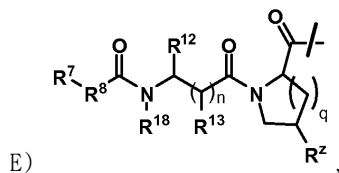
[1188]



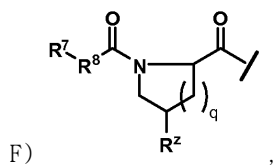
[1189]



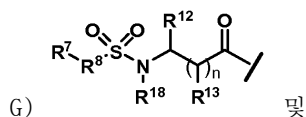
[1190]



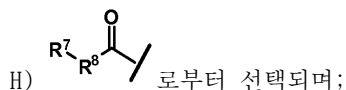
[1191]



[1192]

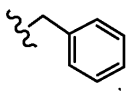
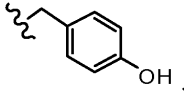


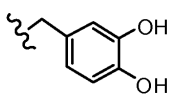
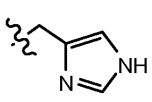
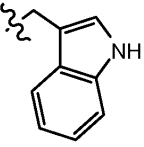
[1193]



[1194]

R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CH₃)CO₂H, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CO₂H)CH₂CO₂H, -CH₂NR^{21,22}, -(CH₂)₂NR^{21,22}, -(CH₂)₃NR^{21,22}, -(CH₂)₄NR^{21,22}, -(CH₂)₄N⁺(R²⁵)₃, -(CH₂)₄N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠), 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로

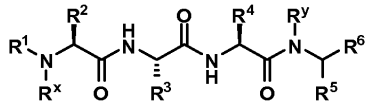
치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, , ,

,  또는  이며;

- [1195] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;
- [1196] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;
- [1197] R^6 은 $-C(=O)H$, $-CH_2C(=O)H$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $-C(=O)C(=O)N(R^{14})_2$, $-C(=O)C(=O)OH$, $-B(OR^{23})(OR^{24})$ 또는
-
-
- 이거나; 또는 R^5 및 R^6 은 탄소 원자와 함께
- [1198] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;
- [1199] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;
- [1200] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;
- [1201] R^7 은 비치환된 C_1-C_{10} 알킬이며;
- [1202] R^8 은 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알킬이고;
- [1203] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,
-
-
- 또는
-
- 이며;
- [1204] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;
- [1205] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;
- [1206] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;
- [1207] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;
- [1208] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;
- [1209] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나; 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 임의로 치환된 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;
- [1210] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;
- [1211] R^{26} 은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-CH_2C(O)OR^{25}$ 또는 $-OCH_2C(O)OR^{25}$ 이며;
- [1212] n은 0 또는 1이며;
- [1213] p는 0 또는 1이며;
- [1214] q는 0 또는 1이다.
- [1215] 한 실시양태에서, 하기 화학식 XIV'의 구조를 갖는 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염,

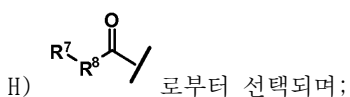
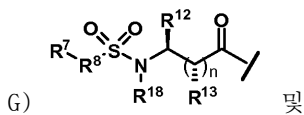
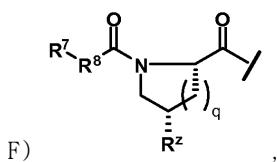
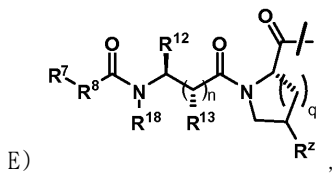
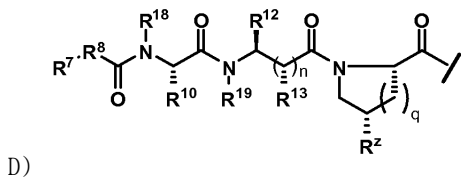
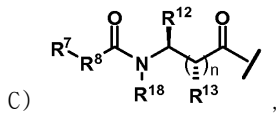
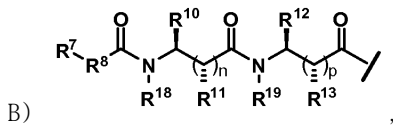
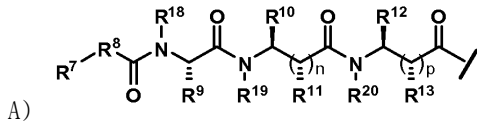
용매화물 또는 전구약물이다:

<화학식 XIV'>



상기 화학식에서,

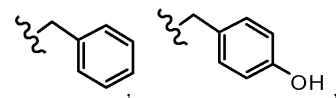
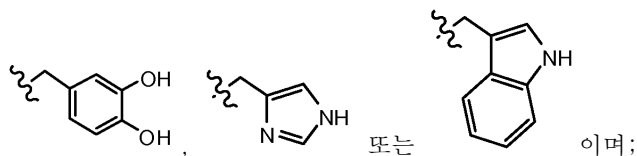
R¹은



R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CH₃)CO₂H, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CO₂H)CH₂CO₂H, -CH₂NR²¹R²², -(CH₂)₂NR²¹R²²,

$-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2\text{-}C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬, 임의로

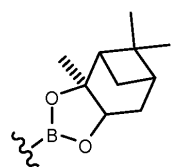
치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,



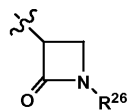
[1229] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[1230] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[1231] R^6 은 $-C(=O)H$, $-CH_2C(=O)H$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $-C(=O)C(=O)N(R^{14})_2$, $C(=O)C(=O)OH$, $-B(OR^{23})(OR^{24})$ 또는



이거나; 또는 R^5 및 R^6 은 탄소 원자와 함께



[1232] R^x 는 H, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 알킬, 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_6$ 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 $C_3\text{-}C_8$ 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

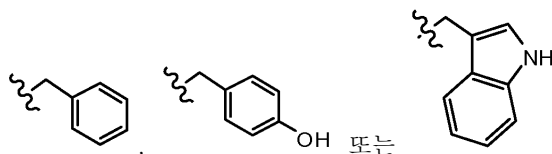
[1233] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1234] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;

[1235] R^7 은 비치환된 $C_1\text{-}C_{10}$ 알킬이며;

[1236] R^8 은 임의로 치환된 $C_1\text{-}C_{10}$ 헤테로알킬이고;

[1237] R^9 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,



이며;

[1238] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 $C_1\text{-}C_4$ 알킬이며;

[1239] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

[1240] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[1241] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 $C_1\text{-}C_4$ 알킬이며;

[1242] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, $C_1\text{-}C_4$ 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[1243] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 $C_1\text{-}C_4$ 알킬이거나; 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 임의로 치환된 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

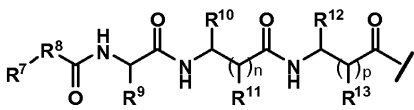
[1244] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이며;

[1245] R^{26} 은 H, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, $-CH_2C(O)OR^{25}$ 또는 $-OCH_2C(O)OR^{25}$ 이며;

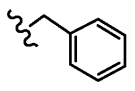
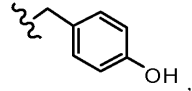
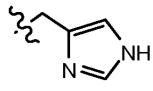
[1246] n은 0 또는 1이며;

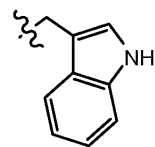
[1247] p는 0 또는 1이며;

[1248] q는 0 또는 1이다.

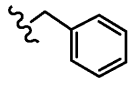
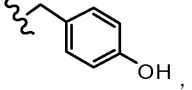
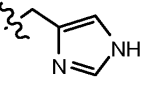
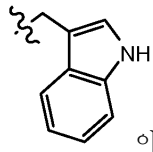
[1249] 또 다른 실시양태에서, R^1 은  인 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이

다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$,

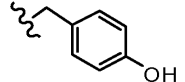
$-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , , 또는  또는

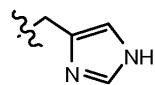


이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$,

$-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, , , 또는  또는  이다. 추가의 실시양태

에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$,

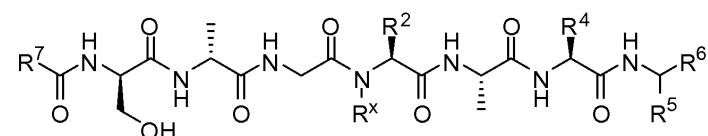
$-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,  또는



이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0이고, p는 0인 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n은 0이고, p는 1이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이고, p는 0이다.

[1250] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIVa의 구조를 갖는 화학식 XIV'의 화합물이다:

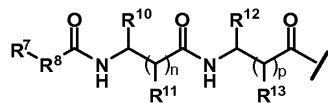
[1251] <화학식 XIVa>



[1252]

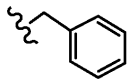
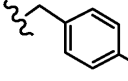
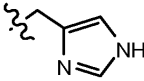
[1253] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 XIVa의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^4 는 $CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(O)NH_2$ 인 화학식 XIVa의 화합물이다. 일부 실

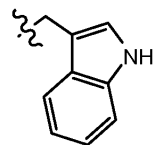
시양태에서, R^4 는 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^5 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화학식 XIVa의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_3$ 이다.



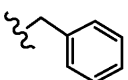
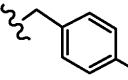
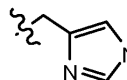
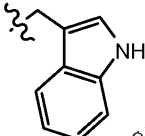
[1254]

또 다른 실시양태에서, R^1 은 인 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

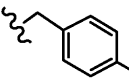
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, , ,  또는



이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$,

$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, , ,  또는  이다. 추가의 실시양태

에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 또는 

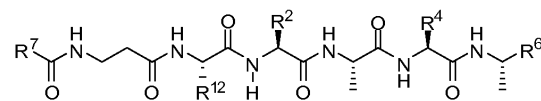
이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0이고, p는 0인 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n은 0이고, p는 1이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이고, p는 0이다.

[1255]

추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIVb의 구조를 갖는 화학식 XIV'의 화합물이다:

[1256]

<화학식 XIVb>



[1257]

상기 화학식에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이다.

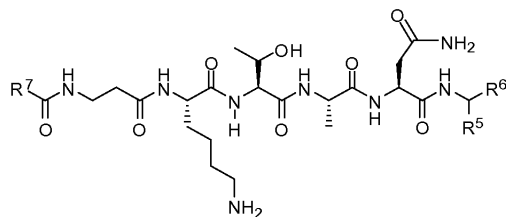
[1258]

또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 XIVb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 인 화학식 XIVb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 이며, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 XIVb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이고, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 XIVb의 화합물이다.

[1260]

추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIVbb의 구조를 갖는 화학식 XIV'의 화합물이다:

[1261] <화학식 XIVbb>

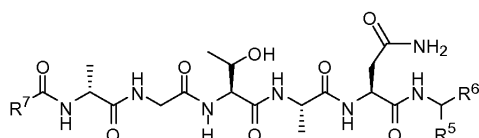


[1262]

[1263] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.

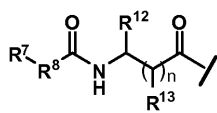
[1264] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIVbbb의 구조를 갖는 화학식 XIV'의 화합물이다:

[1265] <화학식 XIVbbb>

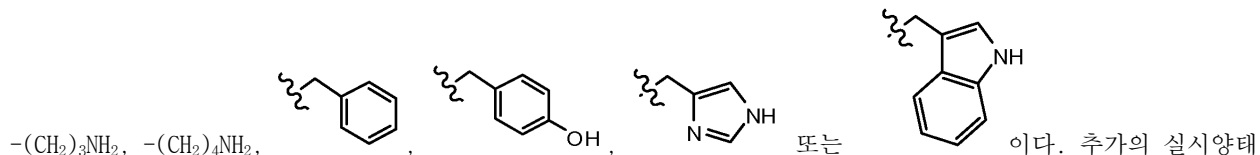


[1266]

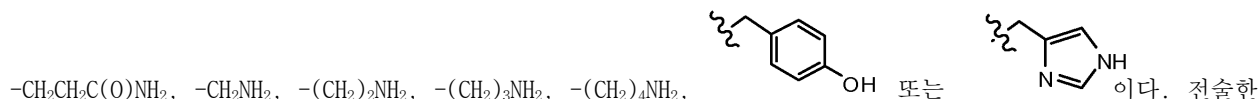
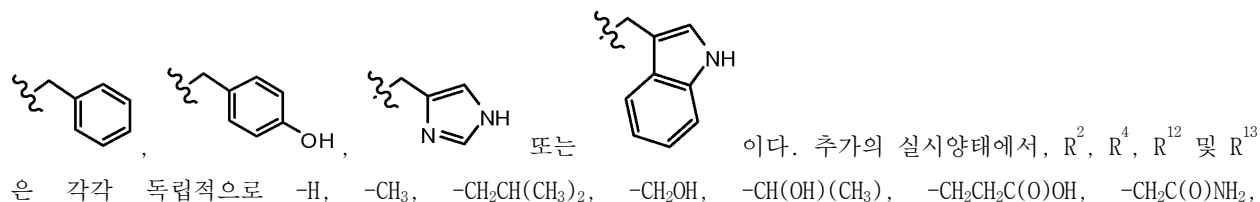
[1267] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.



[1268] 또 다른 실시양태에서, R¹은 인 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂,



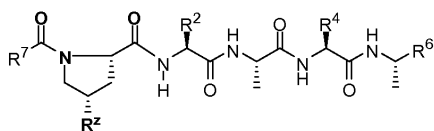
에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NH₂,



실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

[1269] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIVc의 구조를 갖는 화학식 XIV'의 화합물이다:

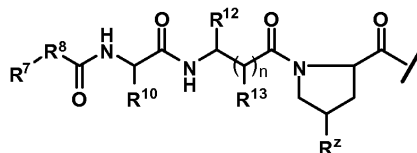
[1280] <화학식 XIVd>



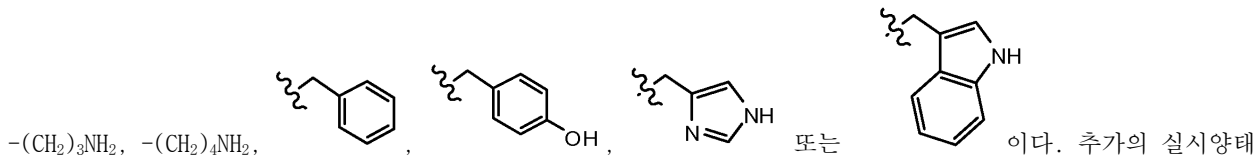
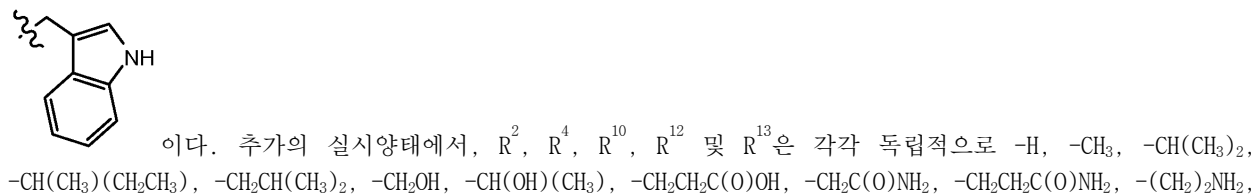
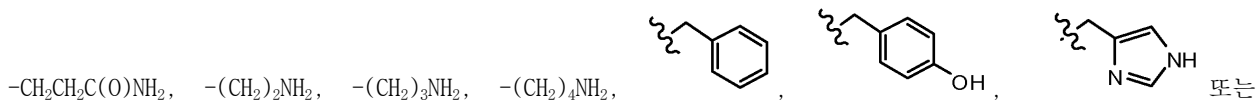
[1281]

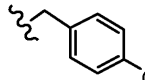
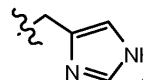
[1282] 상기 화학식에서, R^2 는 NH_2 이고; R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이다.

[1283] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이고, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 인 화학식 XIVd의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이고, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 인 화학식 XIVd의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이고, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 인 화학식 XIVd의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이고, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 XIVd의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이고, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 인 화학식 XIVd의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이고, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 인 화학식 XIVd의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이고, R^4 는 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 인 화학식 XIVd의 화합물이다.



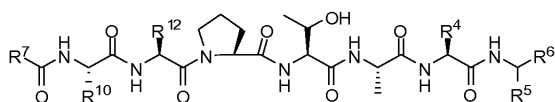
[1284] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 인 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,



에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,  또는  이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

[1285] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIVdd의 구조를 갖는 화학식 XIV'의 화합물이다:

[1286] <화학식 XIVdd>

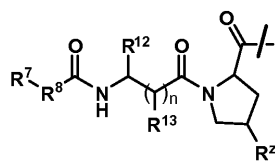


[1287]

[1288] 상기 화학식에서, R⁵는 -H 또는 -CH₃이다.

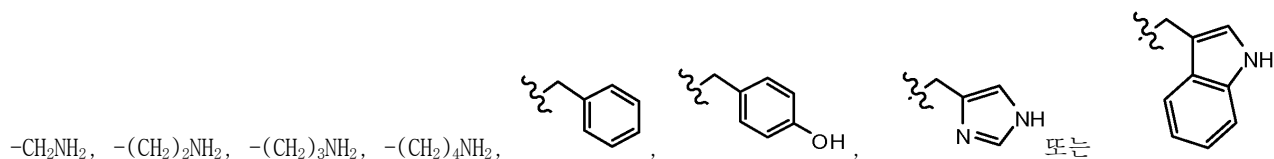
[1289] 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 CH₂OH이며, R¹²는 -CH₃인 화학식 XIVdd의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 CH₂CH(CH₃)₂이고, R¹²는 -CH(OH)(CH₃)인 화학식 XIVdd의 화합물이다. 화학식 XIVdd의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R⁴는 -CH₂C(O)NH₂인 화합물이다. 화학식 XIVdd의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R⁴는

인 화합물이다.

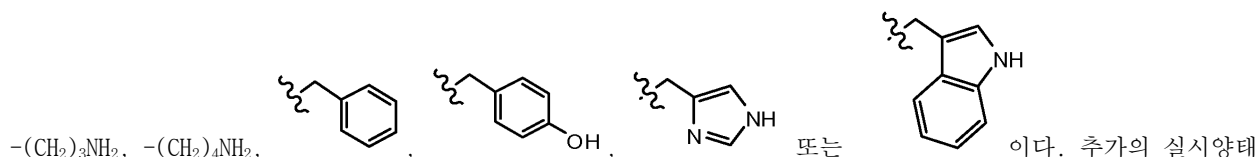


[1290] 또 다른 실시양태에서, R¹은

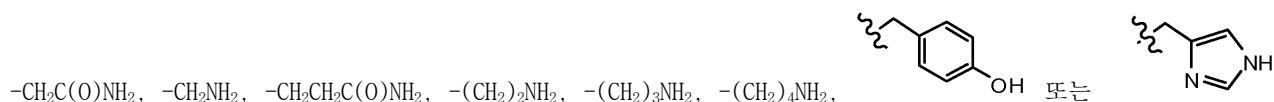
실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂,



이다. 추가의 실시양태에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂,



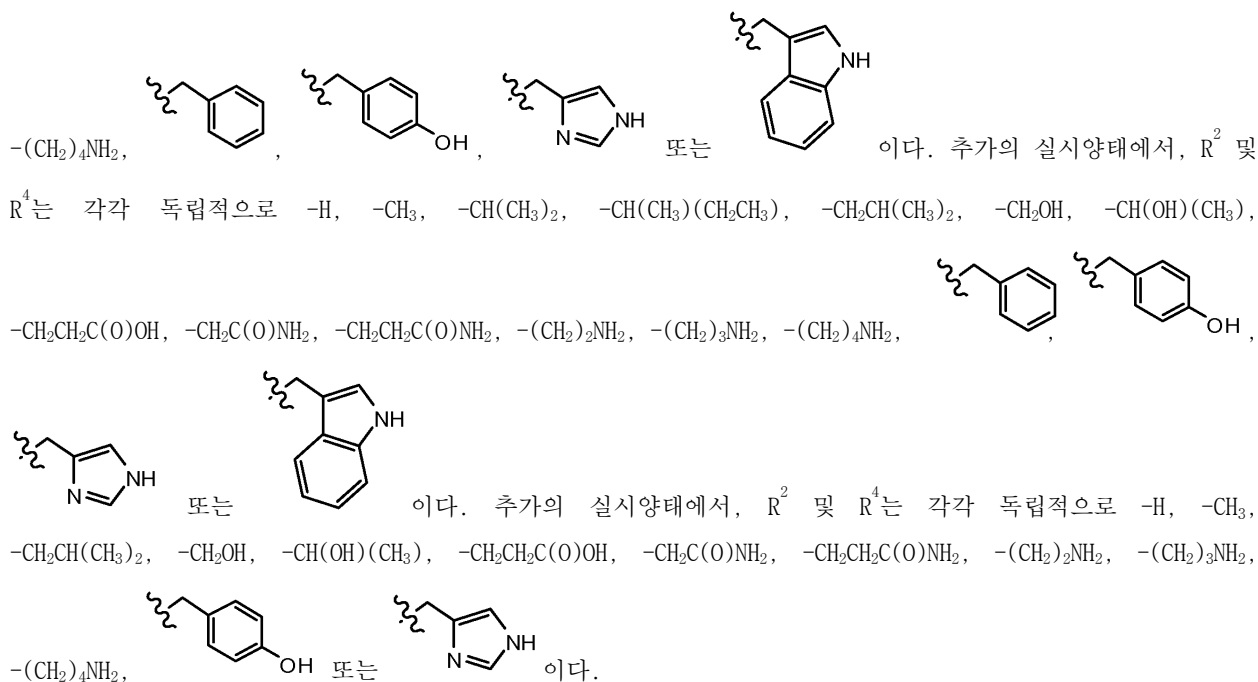
에서, R², R⁴, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CH₂C(O)OH,



이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0인 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이다.

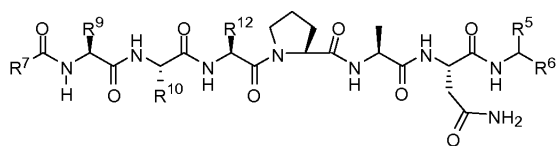
[1291]

또 다른 실시양태에서, R¹은 인 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂,



[1292] 또 다른 실시양태에서, R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하는 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XIVe의 구조를 갖는 화학식 XIV'의 화합물이다:

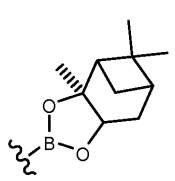
[1293] <화학식 XIVe>



[1294]

[1295] 상기 화학식에서, R^5 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[1296] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$ 또는 $-CH(OH)(CH_3)$ 인 화학식 XIVe의 화합물이다.

[1297] 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은  인 화합물이다. 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $B(OH)_2$ 인 화합물이다. 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-C(=O)H$ 인 화합물이다.

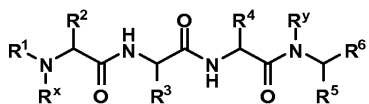
[1298] 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 비치환된 C_1 - C_8 알킬인 화합물이다. 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화합물이다.

[1299] 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 C_1 - C_8 헥테로알킬인 화합물이다. 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^8 은

비치환된 C₁-C₈헤테로알킬인 화합물이다. 화학식 XIV 또는 화학식 XIV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R⁸은 치환된 C₁-C₈헤테로알킬인 화합물이다.

[1300] 또 다른 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 XV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이 기재되어 있다:

[1301] <화학식 XV>



[1302]

[1303] 상기 화학식에서,

[1304] R¹은

[1305] A) ,

[1306] B) ,

[1307] C) ,

[1308] D) ,

[1309] E) ,

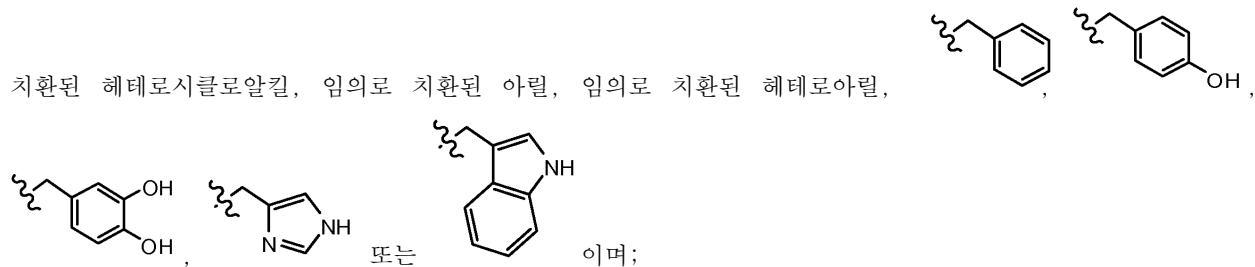
[1310] F) ,

[1311] G) 및

[1312] H) 로부터 선택되며;

[1313] R², R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂,

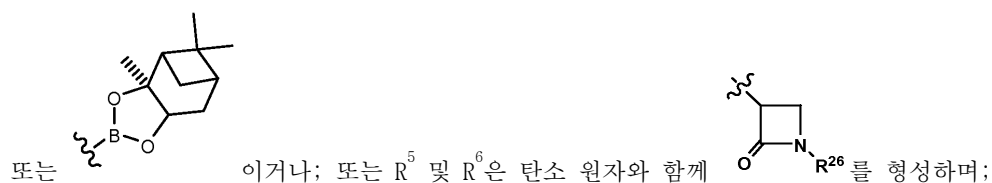
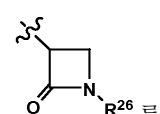
$-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{H})(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21,22}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21,22}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NR}^{21,22}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^{21,22}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{N}^+(\text{R}^{25})_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-\text{CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬, 임의로

치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴,  이며;

[1314] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[1315] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

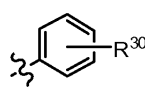
[1316] R^6 은 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{27}$, $-\text{B}(\text{OR}^{23})(\text{OR}^{24})$

또는  이거나; 또는 R^5 및 R^6 은 탄소 원자와 함께  를 형성하며;

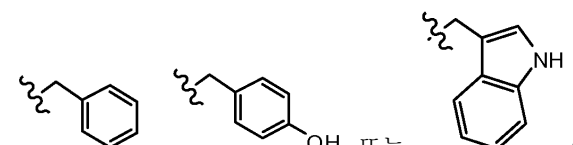
[1317] R^x 는 H, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1318] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1319] R^z 는 $-\text{NR}^{15,16}$, $-\text{CH}_2\text{-NR}^{15,16}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{-NR}^{15,16}$ 이고;

[1320] R^7 은  이며;

[1321] R^8 은 결합, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^{17})-$, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[1322] R^9 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,  이며;

[1323] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이며;

[1324] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

[1325] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

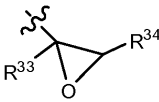
[1326] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이며;

[1327] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1 - C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[1328] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이거나; 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 임의로 치환된 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[1329] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이며;

[1330] R^{26} 은 H, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, $-CH_2C(O)OR^{25}$ 또는 $-OCH_2C(O)OR^{25}$ 이며;

[1331] R^{27} 은 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-C(O)OR^{32}$, $-CF_2C(O)OH$ 또는 이며;

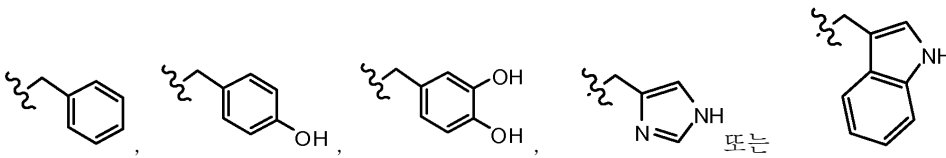
[1332] R^{30} 은 $-\xi-C\equiv C-C\equiv C-R^{31}$ 이며;

[1333] R^{31} 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

[1334] R^{32} 은 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

[1335] R^{33} 은 H, C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알콕시이며;

[1336] R^{34} 는 $-H$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OR^{25}$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CH_3)CO_2H$, $-CH_2CH_2C(O)N(H)C(H)(CO_2H)CH_2CO_2H$, $-CH_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(CH_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(CH_2)_4N(H)C(O)(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-CH_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, 이며;

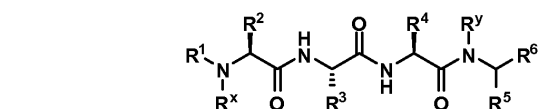
[1337] n은 0 또는 1이며;

[1338] p는 0 또는 1이며;

[1339] q는 0 또는 1이다.

[1340] 한 실시양태에서, 하기 화학식 XV'의 구조를 갖는 화학식 XV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:

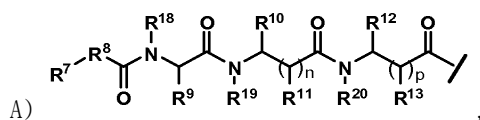
[1341] <화학식 XV'>



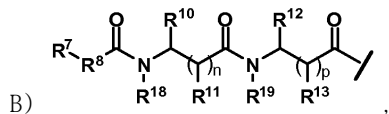
[1343] 상기 화학식에서,

[1344] R^1 은

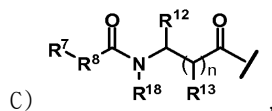
[1345]



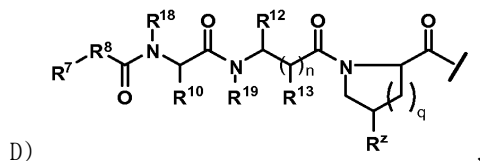
[1346]



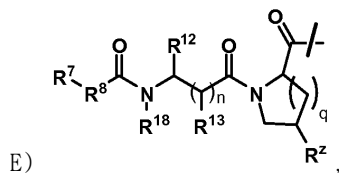
[1347]



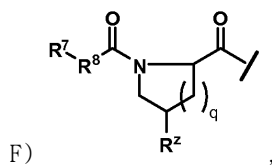
[1348]



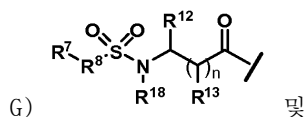
[1349]



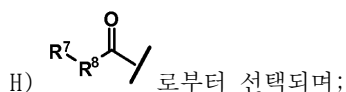
[1350]



[1351]

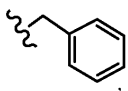
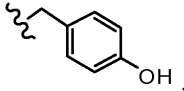


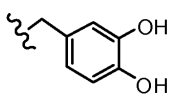
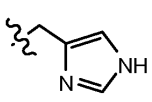
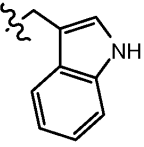
[1352]



[1353]

R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂C(O)OR²⁵, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CH₃)CO₂H, -CH₂CH₂C(O)N(H)C(H)(CO₂H)CH₂CO₂H, -CH₂NR^{21, 22}, -(CH₂)₂NR^{21, 22}, -(CH₂)₃NR^{21, 22}, -(CH₂)₄NR^{21, 22}, -(CH₂)₄N⁺(R²⁵)₃, -(CH₂)₄N(H)C(O)(2,3-디히드록시벤젠), 임의로 치환된 C₁-C₈알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의로 치환된 -CH₂-C₃-C₈시클로알킬, 임의로

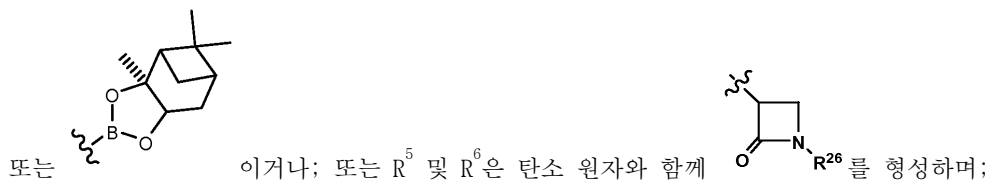
치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, , ,

,  또는  이며;

[1354] R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[1355] R^5 는 H, 메틸, 에틸 또는 $-CH_2OH$ 이거나; 또는 R^5 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

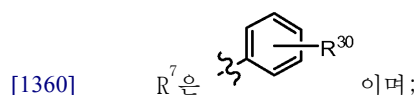
[1356] R^6 은 $-C(=O)H$, $-CH_2C(=O)H$, $-C(=O)NHCH_2C(=O)H$, $-C(=O)C(=O)N(R^{14})_2$, $-C(=O)C(=O)OH$, $-C(=O)R^{27}$, $-B(OR^{23})(OR^{24})$



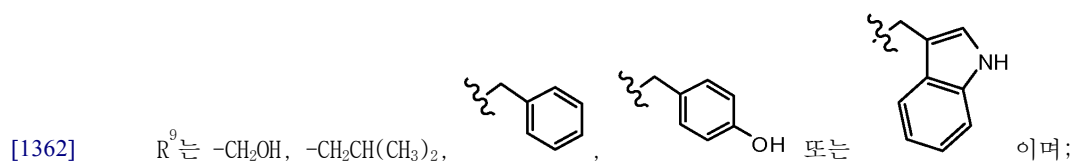
[1357] R^x 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; 또는 R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1358] R^y 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^y 및 R^5 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하며;

[1359] R^z 는 $-NR^{15}R^{16}$, $-CH_2-NR^{15}R^{16}$ 또는 $-(CH_2)_2-NR^{15}R^{16}$ 이고;



[1361] R^8 은 결합, $-O-$ 또는 $-N(R^{17})-$, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;



[1363] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[1364] R^{17} 은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며;

[1365] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이며;

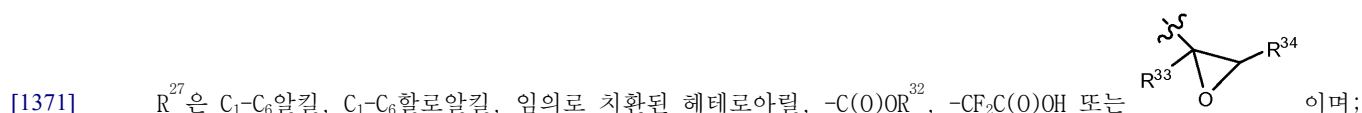
[1366] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

[1367] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, $-C(=NH)(NH_2)$ 또는 $-CH(=NH)$ 이며;

[1368] R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나; 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 붕소 원자와 함께 임의로 치환된 5- 또는 6-원 붕소 함유 고리를 형성하며;

[1369] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

[1370] R^{26} 은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-CH_2C(O)OR^{25}$ 또는 $-OCH_2C(O)OR^{25}$ 이며;



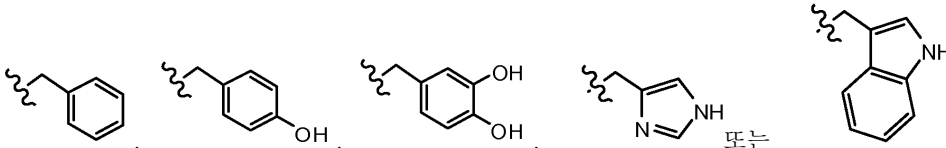
[1372] R^{30} 은 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-R^{31}$ 이며;

[1373] R^{31} 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;

[1374] R^{32} 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;

[1375] R^{33} 은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이며;

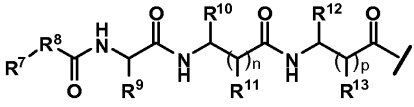
[1376] R^{34} 은 $-\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})R^{26}$, $-\text{C}(\text{O})OR^{26}$, $-\text{C}(\text{O})NR^{26}R^{27}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})OR^{25}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})OR^{25}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{H})(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2NR^{21}R^{22}$, $-(\text{CH}_2)_2NR^{21}R^{22}$, $-(\text{CH}_2)_3NR^{21}R^{22}$, $-(\text{CH}_2)_4NR^{21}R^{22}$, $-(\text{CH}_2)_4N^+(R^{25})_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})(2,3\text{-디히드록시벤젠})$, 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의로 치환된 $-\text{CH}_2-C_3-C_8$ 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴,

임의로 치환된 헤테로아릴, 이며;

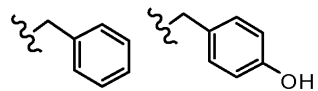
[1377] n 은 0 또는 1이며;

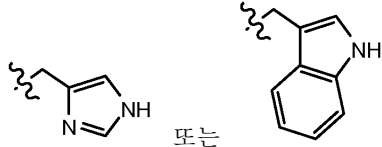
[1378] p 는 0 또는 1이며;

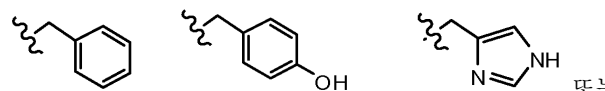
[1379] q 는 0 또는 1이다.

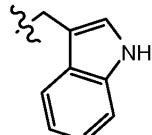
[1380] 인 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 화합물이다.

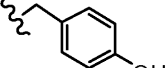
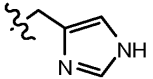
추가 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, ,

 또는 이다. 추가 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, ,

 이다. 추가 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$,

$-(CH_2)_4NH_2$,  또는  이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0이고, p는 0인 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n은 0이고, p는 1이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이고, p는 0이다.

[1381] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XVa의 구조를 갖는 화학식 XV'의 화합물이다:

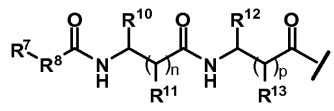
[1382] <화학식 XVa>

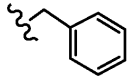
[1383]

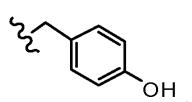
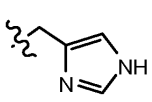
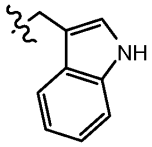
[1384]

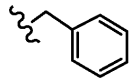
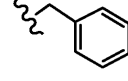
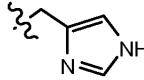
또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 XVa의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^4 는 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 인 화학식 XVa의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^5 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화학식 XVa의 화합물이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_3$ 이다.

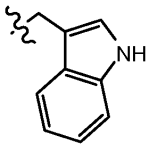
[1385]

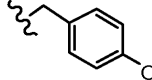
또 다른 실시양태에서, R^1 은  인 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, ,

,  또는  이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, , , ,

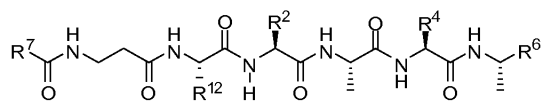
또는  이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$,

$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 또는  이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n은 0이고, p는 0인 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, n은 0이고, p는 1이다. 추가의 실시양태에서, n은 1이고, p는 0이다.

[1386] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XVb의 구조를 갖는 화학식 XV'의 화합물이다:

[1387] <화학식 XVb>

[1388]



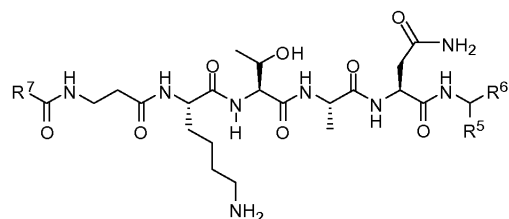
[1389] 상기 화학식에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이다.

[1390] 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 XVb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 인 화학식 XVb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 이며, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 XVb의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 이고, R^{12} 는 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 인 화학식 XVb의 화합물이다.

[1391] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XVbb의 구조를 갖는 화학식 XV'의 화합물이다:

[1392] <화학식 XVbb>

[1393]

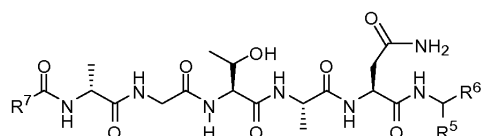


[1394] 상기 화학식에서, R^5 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이다.

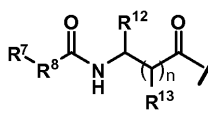
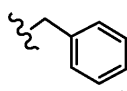
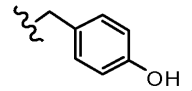
[1395] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XVbbb의 구조를 갖는 화학식 XV'의 화합물이다:

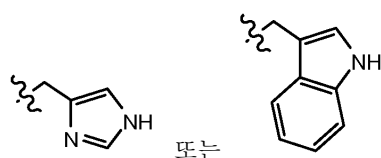
[1396] <화학식 XVbbb>

[1397]

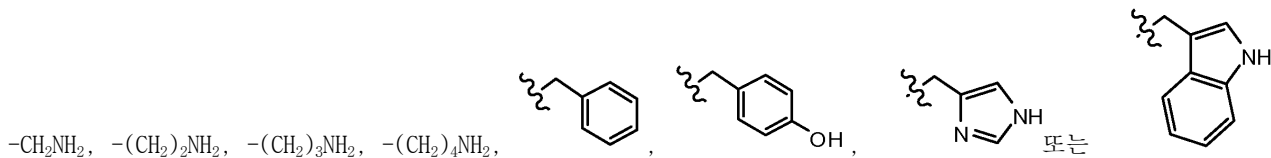


[1398] 상기 화학식에서, R^5 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이다.

[1399] 또 다른 실시양태에서, R^1 은  인 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, , ,



또는 이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$,



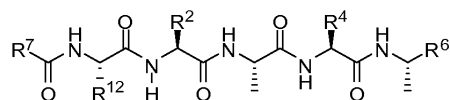
이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$,

이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n 은 0인 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n 은 1이다.

[1400] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XVc의 구조를 갖는 화학식 XV'의 화합물이다:

[1401] <화학식 XVc>

[1402]



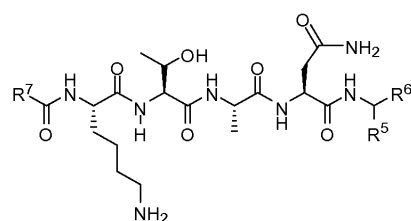
[1403] 상기 화학식에서, R^2 , R^4 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이다.

[1404] 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 XVc의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 XVc의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH(OH)(CH_3)$ 이고, R^{12} 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 XVc의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 XVc의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고, R^{12} 는 $-CH_2NH_2$ 인 화학식 XVc의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이며, R^2 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 이며, R^{12} 는 $-(CH_2)_2NH_2$ 인 화학식 XVc의 화합물이다.

[1405] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XVcc의 구조를 갖는 화학식 XV'의 화합물이다:

[1406] <화학식 XVcc>

[1407]



[1408] 상기 화학식에서, R^5 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[1410]

[1411]

[1412]

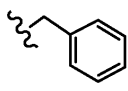
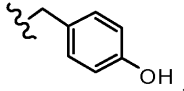
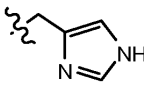


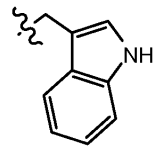
[1414]

[1415]

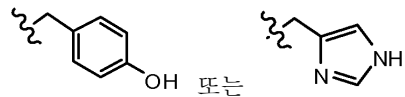
- 152 -

$-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, , ,  또는



이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,

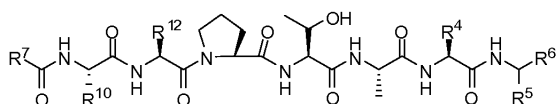


이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n 은 0인 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n 은 1이다.

[1416] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XVdd의 구조를 갖는 화학식 XV'의 화합물이다:

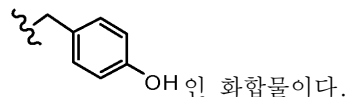
[1417] <화학식 XVdd>

[1418]

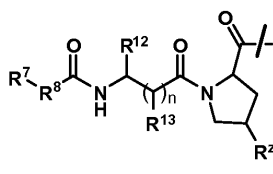


[1419] 상기 화학식에서, R^5 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이다.

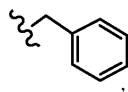
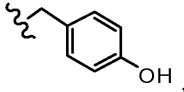
[1420] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 CH_2OH 이며, R^{12} 는 $-\text{CH}_3$ 인 화학식 XVdd의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, R^{12} 는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 인 화학식 Idd의 화합물이다. 화학식 XVdd의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 인 화합물이다. 화학식 XVdd의 전술한 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^4 는

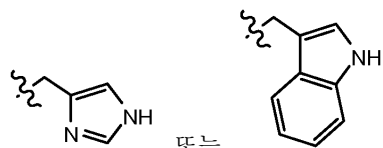


인 화합물이다.

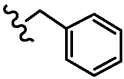
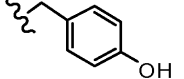
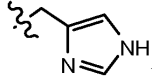
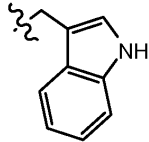
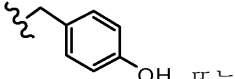
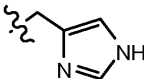


[1421] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 R^2 인 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

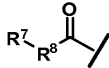
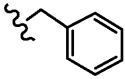
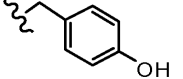
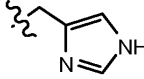
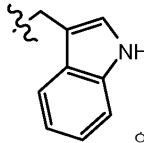
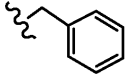
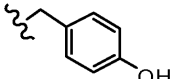
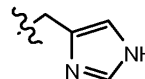
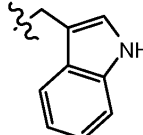
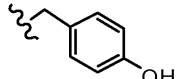
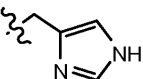
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, , ,



이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

$-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,
,
,
 또는

 이다. 추가의 실시양태에서, R^2 , R^4 , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,
 또는
 이다. 전술한 실시양태의 추가의 실시양태에서, n 은 0인 화학식 XV 또는 화
 학식 XV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, n 은 1이다.

[1422]

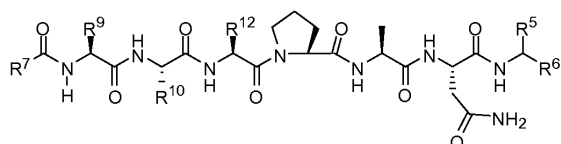
또 다른 실시양태에서, R^1 은 인 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^8 은
 결합이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,
,
,
 또는
 이다. 추가
 의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,
,
,
 또는
 이다. 추가의 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 각각 독립적으로
 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$,
 또는
 이다.

[1423]

또 다른 실시양태에서, R^x 및 R^2 는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 질소 함유 고리를 형성하는 화학식 XV 또는
 화학식 XV'의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 XVe의 구조를 갖는 화학식 XV'의 화합물이다:

[1424]

<화학식 XVe>



[1425]

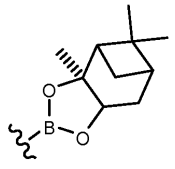
[1426]

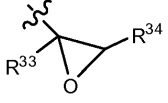
상기 화학식에서, R^5 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이다.

[1427]

또 다른 실시양태에서, R^{10} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 인 화학
 식 XVe의 화합물이다.

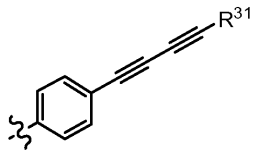
[1428]

화학식 XV 또는 화학식 XV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 인 화합물이다. 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $B(OH)_2$ 인 화합물이다. 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-C(=O)H$ 인 화합물이다. 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-C(=O)C(=O)OH$ 인 화합물이다. 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-C(=O)R^{27}$ 인 화합물이다. 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^6 은 $-C(=O)R^{27}$ 이며, R^{27} 은 $-C(O)OR^{32}$ 인 화합물이다. 화학식 XV 또는 화학식 XV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태

에서, R^6 은 $-C(=O)R^{27}$ 이며, R^{27} 은 인 화합물이다.

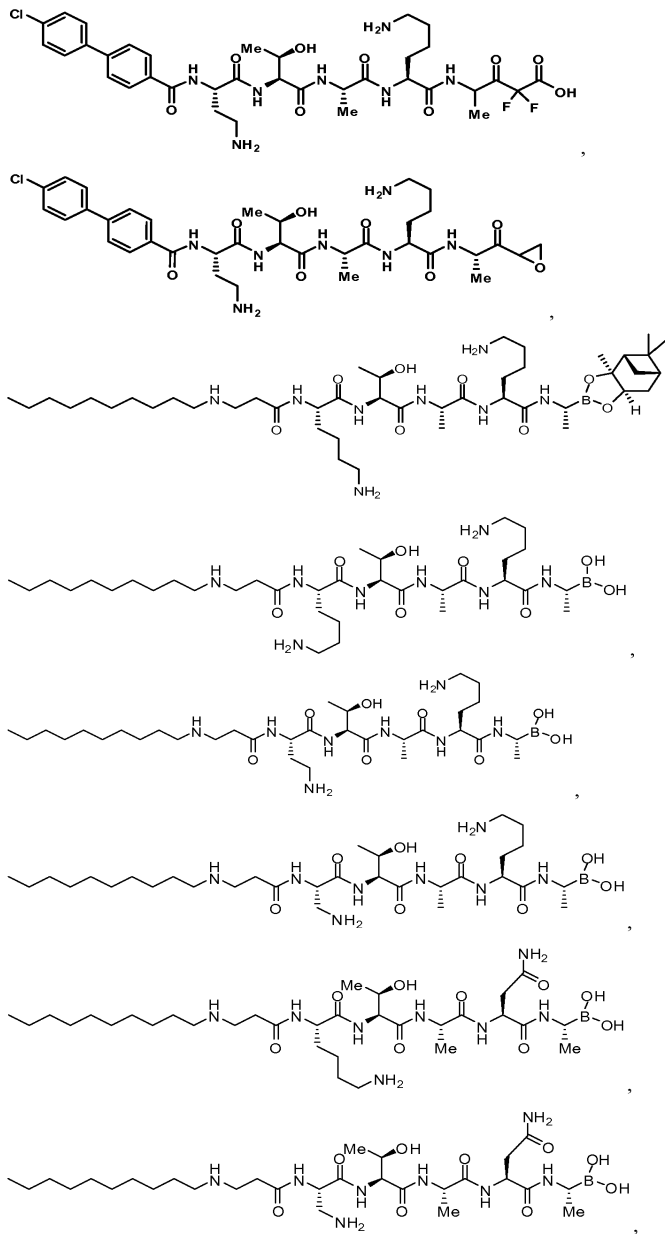
[1429]

화학식 XV 또는 화학식 XV'의 임의의 전술한 실시양태의 또 다른 실시양태에서, R^8 은 결합이며, R^7 은

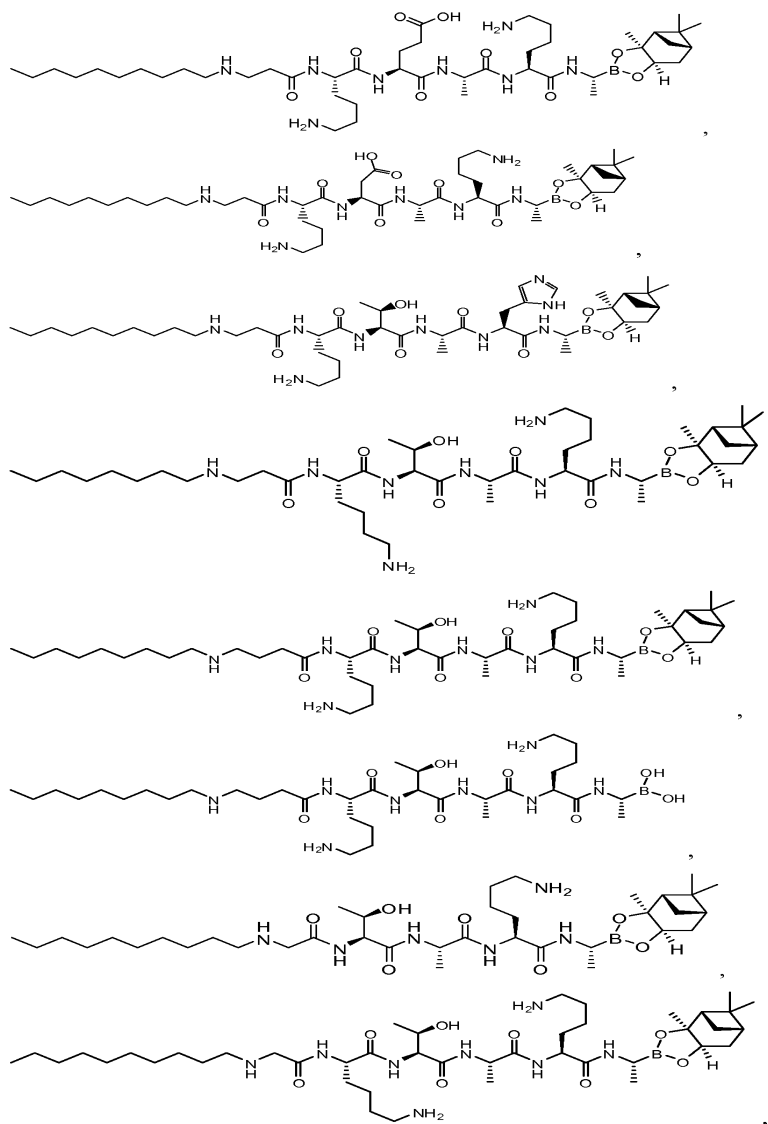


인 화합물이다.

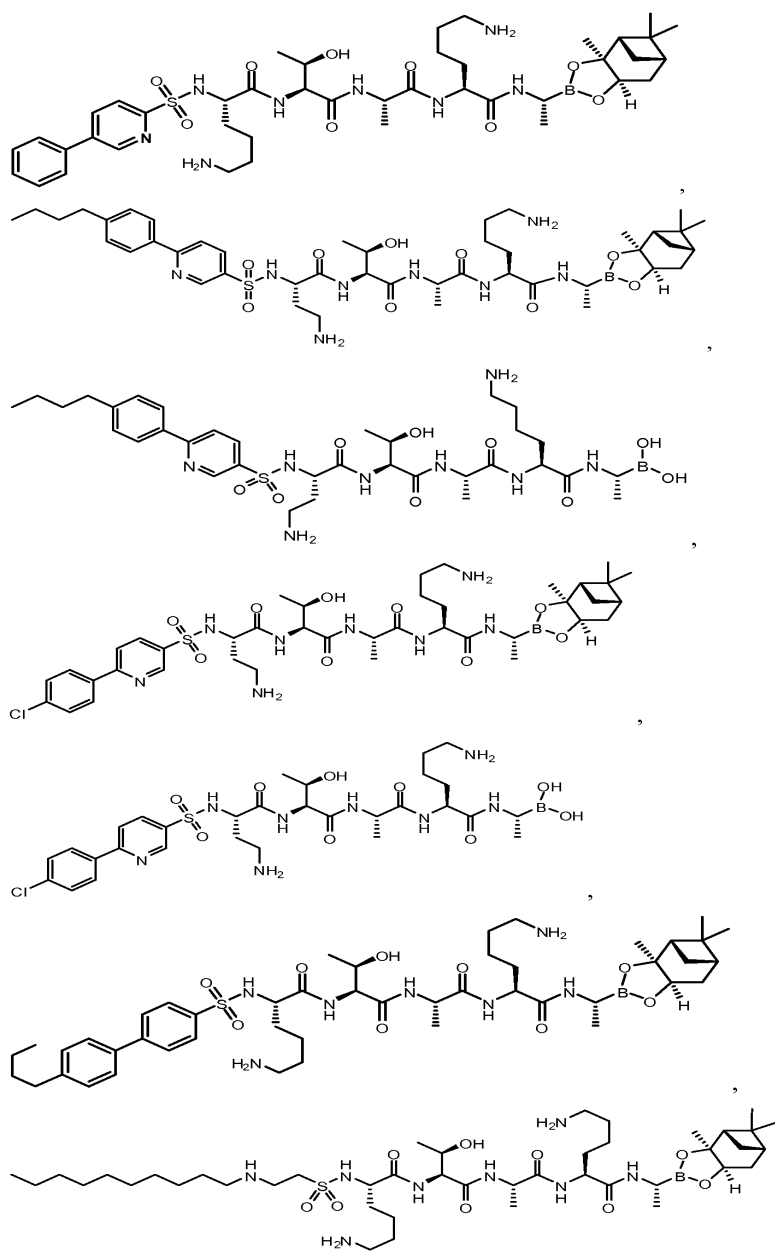
[1430] 또 다른 실시양태에서, 하기로부터 선택된 화합물이다:



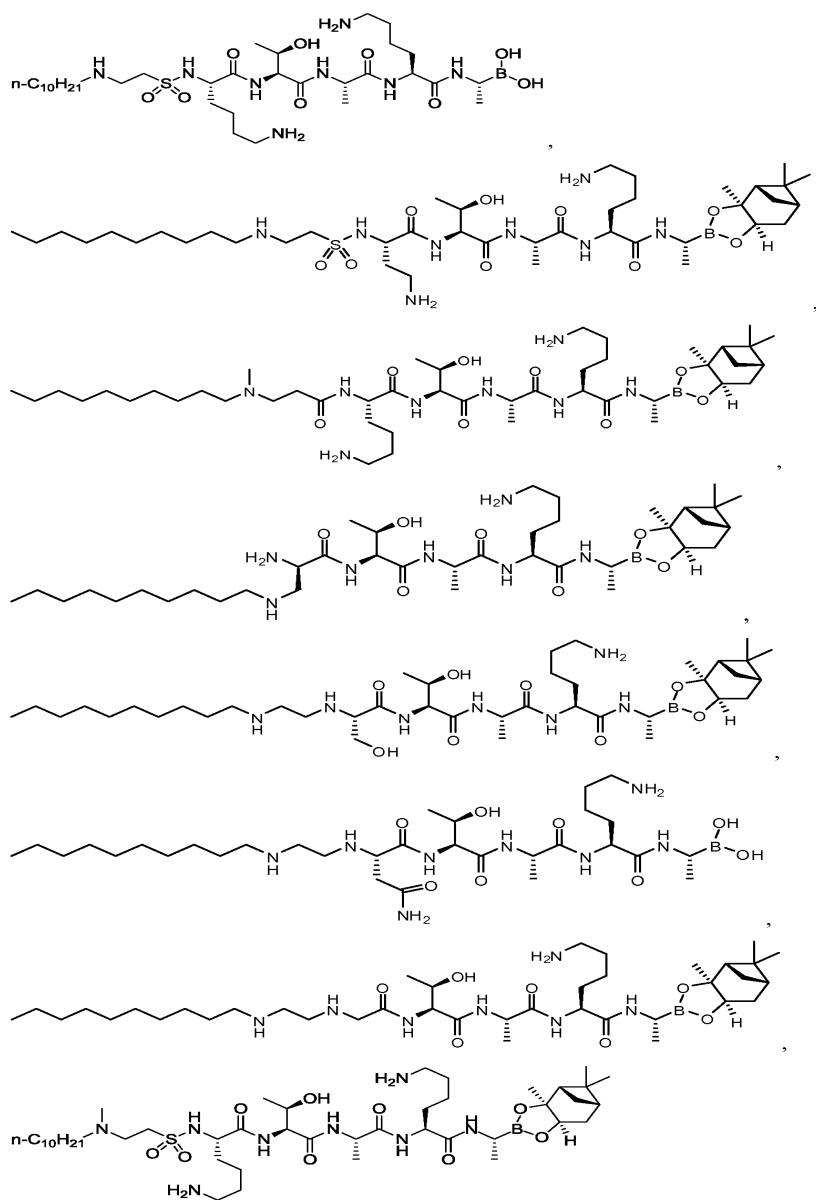
[1431]



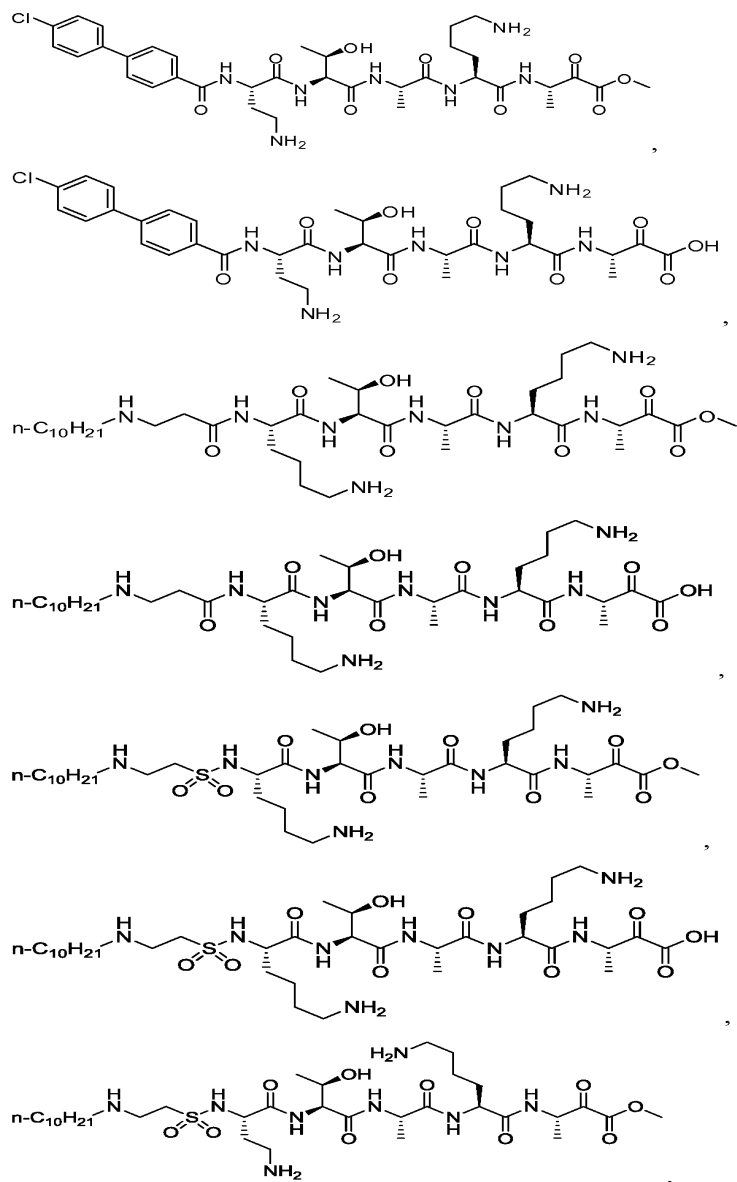
[1432]



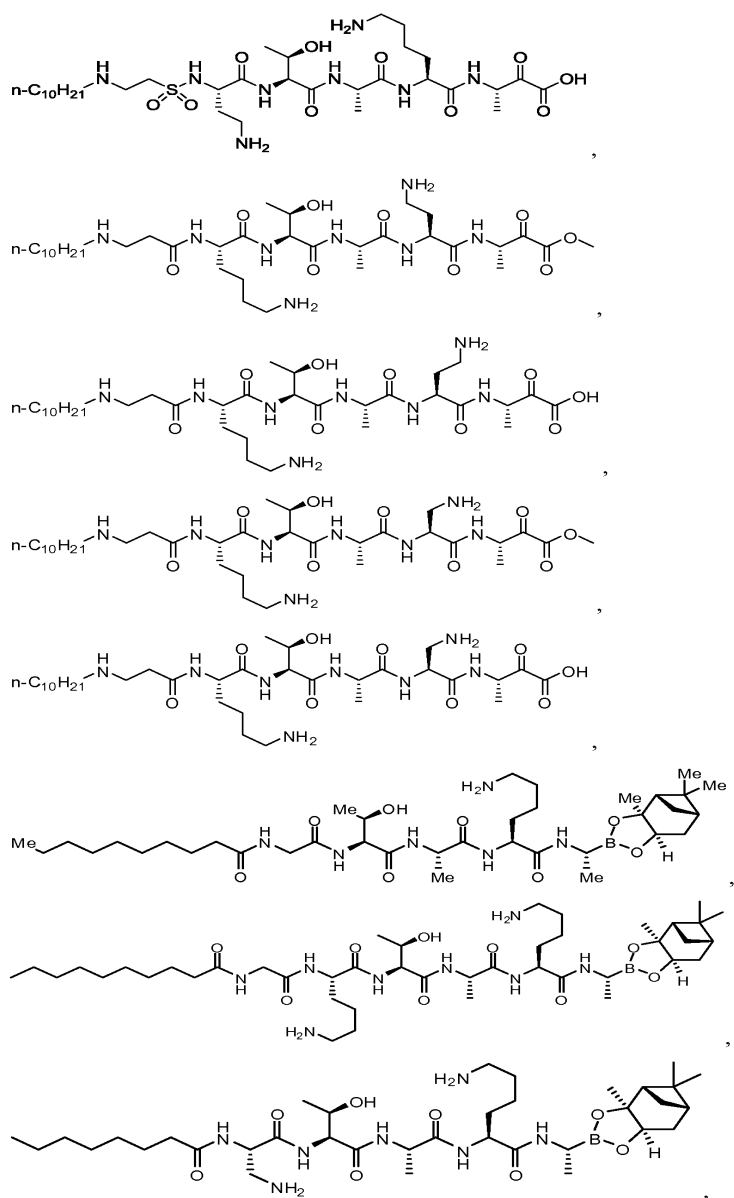
[1433]



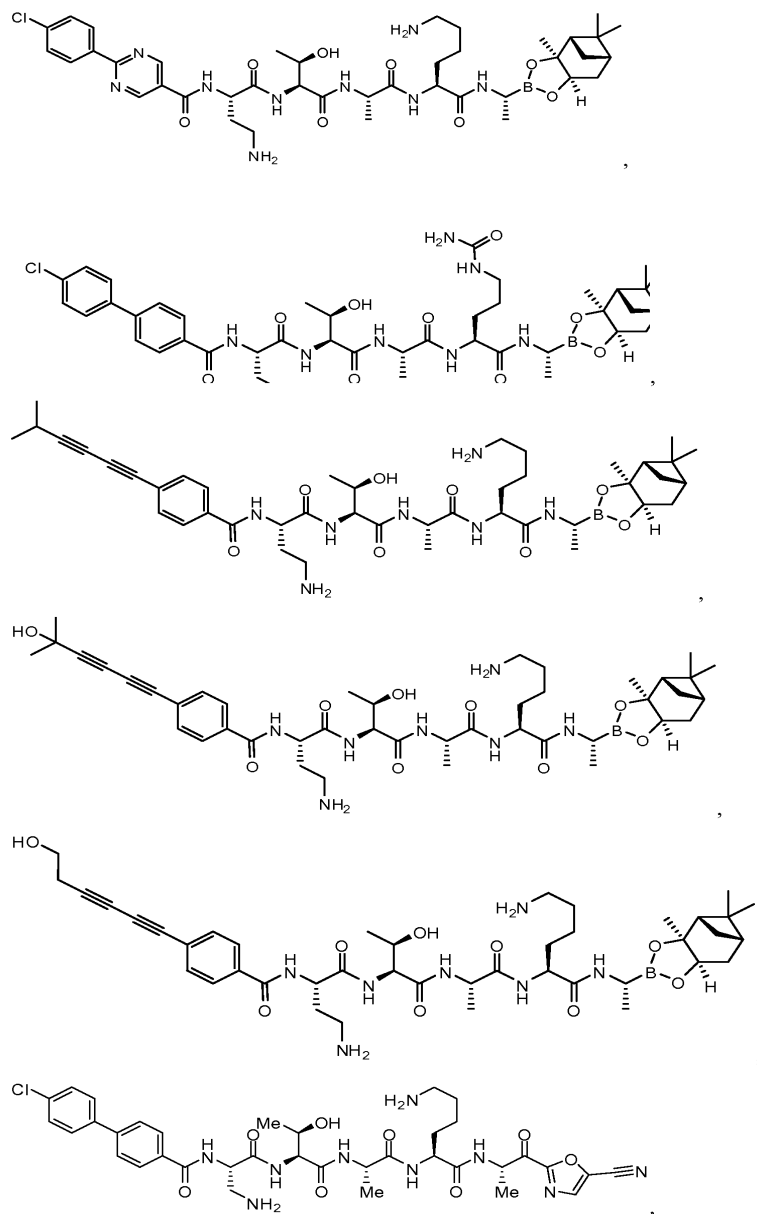
[1434]



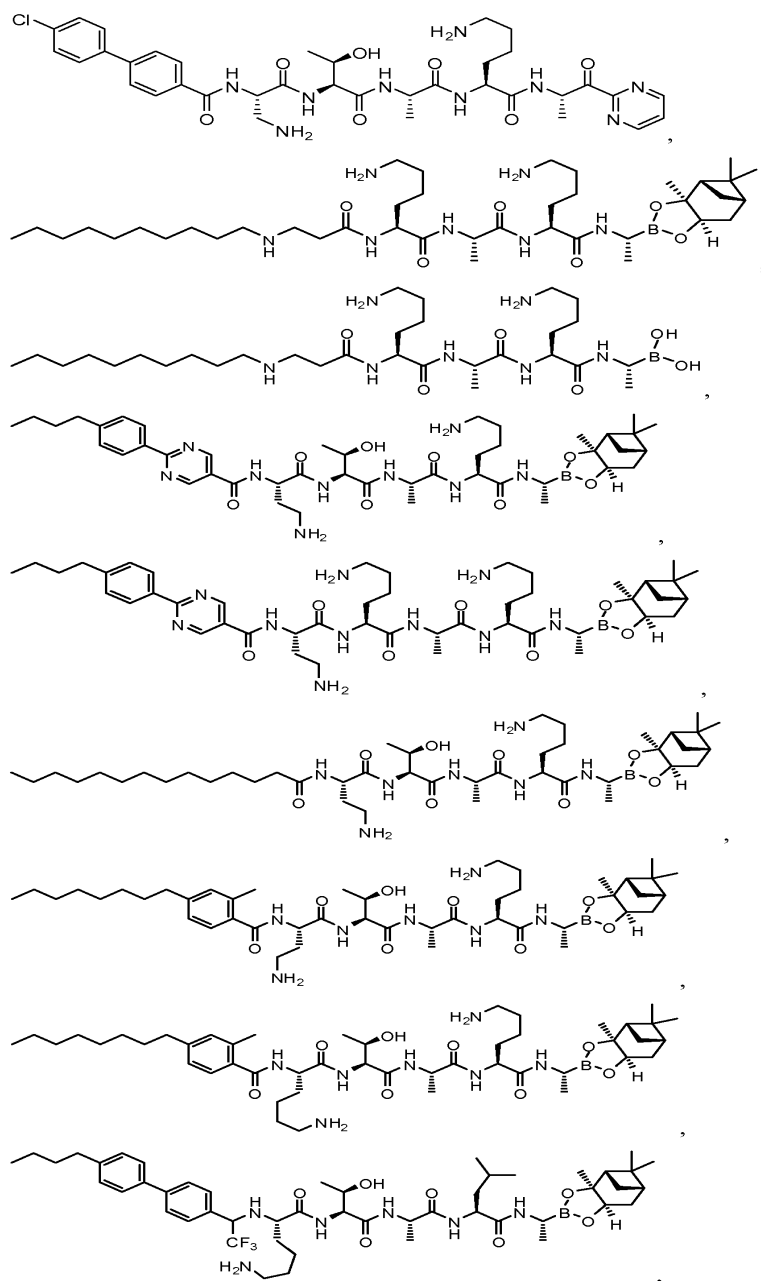
[1435]



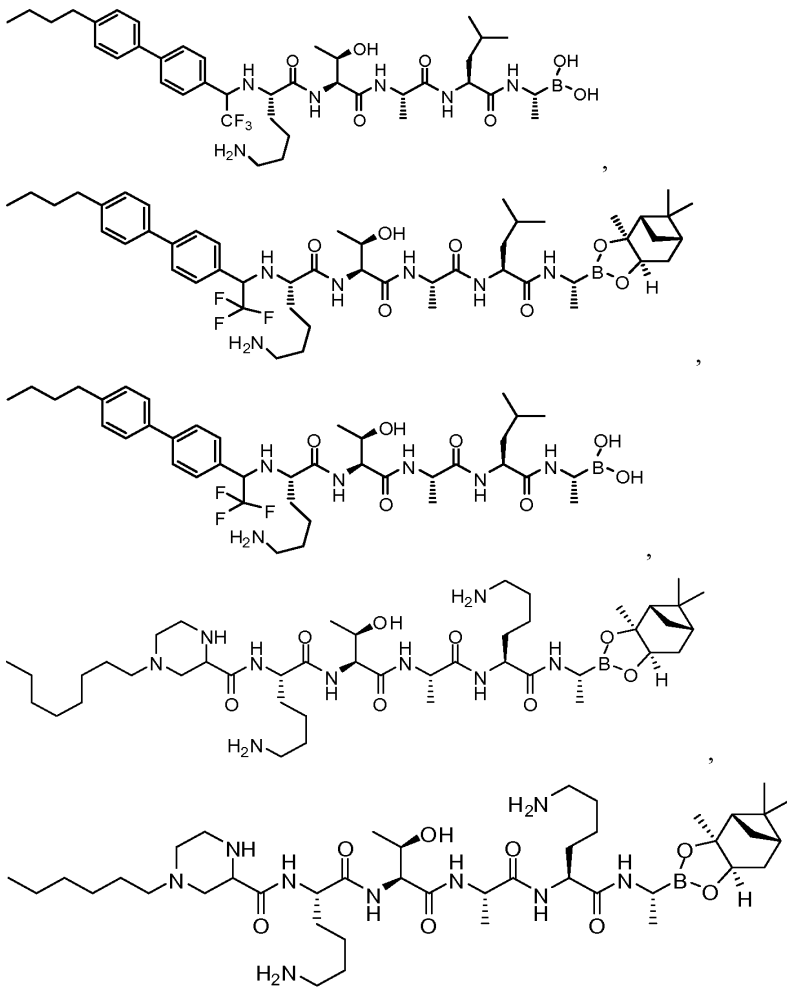
[1436]



[1437]

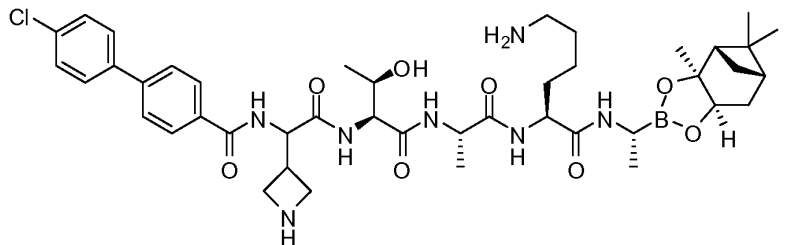


[1438]



[1439]

및



[1440]

[1441]

또 다른 구체예에서, 임의의 전술한 화합물을 포함하는 수화물 또는 대사산물이다.

[1442]

또 다른 구체예에서, 약학적 허용 가능한 부형제와 함께 임의의 전술한 화합물을 포함하는 약학적 조성물이다.

[1443]

또 다른 구체예에서, 본원에는 환자에서 박테리아 감염의 치료용 약제의 제조에서 본원에 기재된 화합물의 용도가 기재되어 있다.

[1444]

또 다른 구체예에서, 치료를 필요로 하는 포유동물에게 이로운 효과를 제공하기에 충분한 빈도에서 및 기간 동안 임의의 전술한 화합물의 항균성 유효량을 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 치료 방법이다. 추가의 실시양태에서, 박테리아 감염의 원인이 되는 박테리아 종은 슈도모나스 아에루기노사, 슈도모나스 플루오레스센스, 슈도모나스 아시도보란스, 슈도모나스 알칼리게네스, 슈도모나스 푸티다, 스테노트로포모나스 말도필리아, 부르콜라리아 세파시아, 아에로모나스 히드로필리아, 에셰리치아 콜리, 시트로박터 프레운디이, 살모넬라 티피무리움, 살모넬라 티피, 살모넬라 파라티피, 살모넬라 엔테리티디스, 시겔라 디센테리아에, 시겔라 플렉스네리, 시겔라 손네이, 엔테로박터 클로아카에, 엔테로박터 아에로게네스, 클레브시엘라 뉴모니아에, 클레브시엘라 옥시토카, 세라티아 마르세스센스, 프란시셀라 툴라렌시스, 모르가넬라 모르가니이, 프로테우스 미라빌리스, 프로테우스 불가리스, 프로비덴시아 알칼리파시엔스, 프로비덴시아 레트게리, 프로비덴시아 스투아르티이, 아시네토박터 바우만니이, 아시네토박터 칼코아세티쿠스, 아시네토박터 하에몰리티쿠스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 예르시니

아 페스티스, 예르시니아 슈도튜베르쿨로시스, 예르시니아 인테르메디아, 보르데텔라 페르투스, 보르데텔라 파라페르투스, 보르데텔라 브론키셉티카, 하에모필루스 인플루엔자에, 하에모필루스 파라인플루엔자에, 하에모필루스 하에몰리티쿠스, 하에모필루스 파라하에몰리티쿠스, 하에모필루스 두크레이이, 파스테우렐라 물토시다, 파스테우렐라 하에몰리티카, 브란하멜라 카타랄리스, 헬리코박터 파이로리, 캄필로박터 페투스, 캄필로박터 제주니, 캄필로박터 콜리, 보렐리아 부르그도르페리, 비브리오 콜레라에, 비브리오 파라하에몰리티쿠스, 레지오넬라 뉴모필라, 리스테리아 모노시토게네스, 네이세리아 고노르호에아에, 네이세리아 메닌기티디스, 킨겔라, 모락셀라, 가르드넬라 바기날리스, 박테로이데스 프라길리스, 박테로이데스 디스타소니스, 박테로이데스 3452A 상동성 군, 박테로이데스 불가투스, 박테로이데스 오발루스, 박테로이데스 테타이오타오미크론, 박테로이데스 유니포르미스, 박테로이데스 에게르티이, 박테로이데스 스피란크니쿠스, 클로스트리디움 디피실레, 미코박테리움 투베르쿨로시스, 미코박테리움 아비움, 미코박테리움 인트라셀룰라레, 미코박테리움 레프라에, 코리네박테리움 디프테리아에, 코리네박테리움 울세란스, 스트렙토코쿠스 뉴모니아에, 스트렙토코쿠스 아갈락티아에, 스트렙토코쿠스 피오게네스, 엔테로코쿠스 파에칼리스, 엔테로코쿠스 파에시움, 스타필로코쿠스 아우레우스, 스타필로코쿠스 에피테르미디스, 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스, 스타필로코쿠스 인테르메디우스, 스타필로코쿠스 히이쿠스 아종 히이쿠스, 스타필로코쿠스 하에몰리티쿠스, 스타필로코쿠스 호미니스 또는 스타필로코쿠스 사카롤립티쿠스와 관련된 감염이다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아 감염은 그람 음성균과 관련된 감염이다. 추가의 실시양태에서, 박테리아 감염은 그람 양성균과 관련된 감염이다. 또 다른 실시양태에서, 포유동물은 아틸로마이신 A2를 사용한 치료에 대하여 내성이 있는 박테리아 관련 감염을 갖는다.

[1445] 또 다른 구체예에서, 감염이 신호 펩티다제 촉매 세린에 대한 10개의 아미노산 N-말단내에서 프롤린 잔기가 없는 신호 펩티다제를 발현시키는 박테리아 종과 관련되는, 상기 치료를 필요로 하는 포유동물에게 아틸로마이신 A 및/또는 아틸로마이신 B 및/또는 임의의 전술한 화합물을 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 치료 방법이 기재된다. 추가의 실시양태에서, 박테리아 종은 SPase 촉매 세린에 대한 5 내지 7개의 아미노산 N-말단에서 프롤린 잔기가 없는 SPase 효소를 인코딩 또는 발현시킨다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아 감염은 코리네박테리움 디프테리아에, 코리네박테리움 글루타미쿰(*Corynebacterium glutamicum*), 캄필로박터 제주니, 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 클라미도필라 뉴모니아에(*Chlamydophila pneumoniae*), 프란시셀라 툴라렌시스, 헬리코박터 파이로리, 락토코쿠스 락티스(*Lactococcus lactis*) 아종 크레모리스(*cremoris*), 락토코쿠스 락티스 아종 락티스, 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 로도코쿠스 에퀴(*Rhodococcus equi*), 스타필로코쿠스 카르노수스(*Staphylococcus carnosus*), 스타필로코쿠스 코흐니이(*Staphylococcus cohnii*), 스타필로코쿠스 하에몰리티쿠스, 스타필로코쿠스 호미니스, 스타필로코쿠스 호미니스 아종 호미니스(*hominis*), 스타필로코쿠스 호미니스 아종 노비오셉티쿠스(*novobiosepticus*), 스타필로코쿠스 루그두넨시스(*Staphylococcus lugdunensis*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아에, 스트렙토코쿠스 디스갈락티아에(*Streptococcus dysgalactiae*), 스트렙토코쿠스 미티스(*Streptococcus mitis*), 스트렙토코쿠스 오랄리스(*Streptococcus oralis*), 스트렙토코쿠스 피오게네스 및/또는 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*)와 관련된 감염이다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아 감염은 그람 음성균과 관련된 감염이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 국소 투여를 포함한다.

[1446] 또 다른 구체예에서, 감염이 신호 펩티다제 촉매 세린에 대한 10개의 아미노산 N-말단내에서 프롤린 잔기가 없는 신호 펩티다제를 발현시키는 박테리아 종과 관련되는, 상기 치료를 필요로 하는 포유동물에게 임의의 전술한 화합물 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 치료 방법이 기재된다. 추가의 실시양태에서, 박테리아 종은 SPase 촉매 세린에 대한 5 내지 7개의 아미노산 N-말단에서 프롤린 잔기가 없는 SPase 효소를 인코딩 또는 발현시킨다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아 감염은 스타필로코쿠스 카피티스(*Staphylococcus capitis*), 스타필로코쿠스 카프라에(*Staphylococcus caprae*) 및/또는 예르시니아 페스티스와 관련된 감염이다.

[1447] 추가의 실시양태에서, 상기 치료를 필요로 하는 포유동물에게 임의의 전술한 치료 방법에 대한 제2의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 치료 방법이 기재된다. 또 다른 실시양태에서, 제2의 치료제는 비-아틸로마이신 항생제이다. 또 다른 실시양태에서, 비-아틸로마이신 항생제는 아미노글리코사이드 항생제, 플루오로퀴놀론 항생제, 페니실린 항생제, 세팔로스포린 항생제, 마크롤리드 항생제, 글리코펩티드 항생제, 리팜피신, 클로람페니콜, 플루오람페니콜, 콜리스틴, 무피로신, 바시트라신, 님토마이신 또는 리네졸리드이다.

[1448] 한 실시양태에서, 박테리아 감염, 예컨대 (단지 예로서) 다수의 공지된 항생제에 대하여 내성이 있는 종, 예컨대 메티실린-내성 S. 아우레우스 (MRSA), 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 sp. (VRE), 다중약물-내성 E. 파에시움, 마크롤리드-내성 S. 아우레우스 및 S. 에피테르미디스 및 리네졸리드-내성 S. 아우레우스 및 E. 파에

시음을 비롯한 S. 아우레우스, S. 뉴모니아에, E. 파에칼리스, E. 파에시움, B. 서브틸리스(subtilis) 및 E. 콜리의 다양한 균주의 치료에 유용한 항생제 활성을 나타내는 본원에 기재된 화합물이 기재되어 있다.

[1449] 메티실린-내성 스타필로코쿠스 아우레우스

[1450] 구형 박테리아인 스타필로코쿠스 아우레우스 (*S. aureus*)는 포도상구균 감염의 가장 흔한 원인이다. S. 아우레우스는 작은 피부 감염, 예컨대 여드름, 농가진, 종기, 연조직염 모낭염, 부스럼, 큰종기, 화상 피부 증후군, 농양, 생명을 위협하는 질환, 예컨대 폐렴, 수막염, 골수염 심내막염, 독성 쇼크 증후군 및 패혈증으로부터 다양한 질병을 야기하는 것으로 알려져 있다. 추가로, S. 아우레우스는 종종 수술후 상처 감염을 야기하는 병원 감염의 가장 흔한 원인 중 하나이다.

[1451] 메티실린은 1950년대 후반에 페니실린-내성 S. 아우레우스에 의하여 야기되는 감염을 치료하기 위하여 소개되었다. S. 아우레우스 분리물은 메티실린에 대한 내성을 습득하는 것으로 이전에 보고되었다 (메티실린-내성 S. 아우레우스, MRSA). 메티실린 내성 유전자 (*mecA*)는 민감성 균주에 존재하지 않는 메티실린-내성 페니실린-결합 단백질을 인코딩한다. *mecA*는 이동성 유전 물질 위에서 스타필로코쿠스 카세트 염색체 *mec* (SCC*mec*)를 담지하며, 크기 및 유전자 조성이 상이한 4개의 형태가 기재되어 있다. 메티실린-내성 페니실린-결합 단백질은 β-락탐 항생제에 대한 내성을 허용하며, MRSA 감염 중에 그의 임상적 사용을 배제한다.

[1452] 한 구체예에서, 내성 박테리아를 갖는 대상체에게 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 대상체의 치료 방법이 기재된다. 한 실시양태에서, 박테리아는 그람 양성균이다. 또 다른 실시양태에서, 그람 양성균은 S. 아우레우스이다. 추가의 실시양태에서, S. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 무반응성이다. 추가의 실시양태에서, 베타-락탐 항생제는 페니실린의 유형에 속한다. 추가의 실시양태에서, 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 메티실린-내성 S. 아우레우스 박테리아를 갖는다. 한 실시양태에서, 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태에서, 디클록사실린-내성 박테리아를 갖는 대상체에게 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 디클록사실린에 대하여 무반응성인, 대상체의 치료 방법이 기재된다. 또한, 본원에서는 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 메티실린-내성 박테리아를 갖는 것으로 측정된 메티실린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이 개시된다. 한 실시양태에서, 대상체는 메티실린-내성 박테리아에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체 스크리닝은 코 배양물을 통하여 실시된다. 추가의 실시양태에서, 메티실린-내성 박테리아는 대상체의 외비공(들)을 면봉으로 닦고, 박테리아를 분리시켜 검출된다. 또 다른 실시양태에서, 실시간 PCR 및/또는 정량적 PCR을 사용하여 대상체가 메티실린-내성 박테리아를 갖는지의 여부를 결정한다.

[1453] 한 실시양태에서, 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 1세대 세팔로스포린에 대하여 무반응인, 1세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다. 한 실시양태에서, 박테리아는 1세대 세팔로스포린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세파세트릴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세파드록실에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔렉신에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세팔로글리신에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔로늄에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔로리딘에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔로틴에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세파피린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세파트리진에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세파자플루르에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세파제돈에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세파졸린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프록사딘에 대하여 내성을 갖

는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프트에졸에 대하여 내성을 갖는다.

[1454] 한 실시양태에서, 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 2세대 세팔로스포린에 대하여 무반응인 2세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 2세대 세팔로스포린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세파클로르에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세포니시드에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프프로질에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세푸록심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세푸조남에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프메타졸에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세포테탄에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세폭시틴에 대하여 내성을 갖는다.

[1455] 한 실시양태에서, 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 3세대 세팔로스포린에 대하여 무반응인 3세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 3세대 세팔로스포린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프카펜에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프달록심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프디니르에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프디토렌에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세픽심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프메녹심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세포디짐에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세포탁심에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프피미졸에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프포독심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프테람에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프티부텐에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프티오푸르에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프티올렌에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프티족심에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프트리악손에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세포페라존에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프타지딤에 대하여 내성을 갖는다.

[1456] 한 실시양태에서, 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 4세대 세팔로스포린에 대하여 무반응인 4세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 4세대 세팔로스포린에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 세프클리딘에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세페뎜에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세플루프레남에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세포셀리스에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세포조프란에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프피롬에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 세프퀴놈에 대하여 무반응이다.

[1457] 한 실시양태에서, 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 카르바페넴에 대하여 무반응인 카르바페넴-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 카르바페넴에 대하여 내성을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 박테리아는 이미페넴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 메로페넴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 에르타페넴에 대하여 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 박테리아는 파로페넴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 도리페넴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 파니페넴에 대하여 내성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 박테리아는 비아페넴에 대하여 내성을 갖는다.

- [1458] 반코마이신-중간체 및 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스
- [1459] 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 및 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스는 반코마이신 치료에 대하여 무반응인 항균제-내성 포도상구균의 특이성 유형이다. 반코마이신 MIC가 4-8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 S. 아우레우스 분리물은 반코마이신-중간체로서 분류되며, 반코마이신 MIC가 $\geq 16 \mu\text{g}/\text{ml}$ 인 분리물은 반코마이신-내성으로서 분류된다 (미국 임상 검사 표준 협회/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixteenth informational supplement. M100-S16. Wayne, PA:CLSI, 2006).
- [1460] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "최소 억제 농도" (MIC)는 박테리아 분리물의 성장을 시험관내에서 억제하는데 필요한 항생제의 최저 농도를 지칭한다. 항생제의 MIC를 측정하기 위한 통상의 방법은 항생제의 계열 희석을 함유하는 수개의 시험관을 준비한 후, 관심의 박테리아 분리물과 함께 접종시킨다. 항생제의 MIC는 혼탁도를 나타내지 않는 최저 농도를 갖는 시험관으로부터 측정한다 (성장 없음).
- [1461] 한 구체예에서, 박테리아 감염을 갖는 대상체에게 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 박테리아 감염이 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아를 포함하는, 박테리아 감염을 갖는 대상체의 치료 방법이 기재된다. 한 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 4 내지 약 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 추가의 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 추가의 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 한 실시양태에서, 반코마이신-중간체 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다.
- [1462] 또 다른 구체예에서, 박테리아 감염을 갖는 대상체에게 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 박테리아 감염은 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아를 포함하는, 박테리아 감염을 갖는 대상체의 치료 방법이 기재된다. 한 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 $\geq 16 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다. 추가의 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 MIC를 갖는다.
- [1463] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물에 의하여 치료되는 병태로는 심내막염, 골수염, 수막염, 피부 및 피부 구조 감염, 비뇨생식관 감염, 농양 및 괴사성 감염을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 병태, 예컨대 (이에 한정되지 않음) 당뇨병성 족부 감염, 욕창 궤양, 화상 감염, 동물 또는 사람 교상 감염, 상순-괴사 괴저, 괴사 근막염, 장 장애물의 브리칭(breeching)과 관련된 복강내 감염, 장 장애물의 브리칭과 관련된 골반 감염, 흡인 폐렴 및 수술후 상처 감염을 치료하는데 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제시된 병태는 VISA 및/또는 VRSA의 존재에 의하여 야기되고, 이를 함유하거나 또는 초래한다.
- [1464] 반코마이신-내성 엔테로코쿠스
- [1465] 엔테로코쿠스는 사람의 장 및 여성의 생식관에서 흔히 존재하는 박테리아이며, 흔히 환경에도 존재한다. 이들 박테리아는 종종 감염을 일으킨다. 일부 경우에서, 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대하여 내성을 갖게 된다 (또한 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 또는 VRE로서 알려져 있다). 반코마이신에 대한 내성의 흔한 형태는 펩티도글리칸 전구체를 지시하여 D-Ala-D-Ala 대신에 D-Ala-D-Lac를 혼입하는 단백질을 인코딩하는 유전자 세트의 획득을 수반하는 엔테로코쿠스 균주에서 발생한다. 엔테로코쿠스에 의하여 나타난 반코마이신 내성의 상이한 유형 6종은 Van-A, Van-B, Van-C, Van-D, Van-E 및 Van-F이다. 일부 경우에서, Van-A VRE는 반코마이신 및 테이코플라닌 모두에 대하여 내성을 갖는 한편, 기타의 경우에는 Van-B VRE는 반코마이신에 대하여서는 내성을 갖지만, 테이코플라닌에 대하여서는 민감하며; 추가의 경우에서 Van-C는 반코마이신에 대하여 부분적으로 내성이 있으며, 테이코플라닌에 대하여서는 민감하다.

- [1466] 한 구체예에서, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체에게 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성이 발생한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 대상체는 지속된 시간 동안 반코마이신으로 미리 처리하였다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 입원하였다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약화된 면역계를 가지며, 예컨대 환자는 중환자실 또는 암 또는 이식 병동에 있다. 추가의 실시양태에서, 대상체는 외과적 처치, 예를 들면 복부 또는 흉부 수술을 겪었다. 추가의 실시양태에서, 대상체는 VRE로 콜로니를 형성하였다. 한 실시양태에서, 대상체는 감염이 발생한 의료 장비를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 의료 장비는 요도관 또는 중심 정맥 (IV) 카테터이다.
- [1467] 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체에게 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다.
- [1468] 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체에게 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다.
- [1469] 또 다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 갖는 대상체에게 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 엔테로코쿠스가 Van-C 내성을 갖는, 대상체의 치료 방법이 기재되어 있다.
- [1470] 투여 및 약학적 조성물
- [1471] 본원에 기재된 약학적 조성물은 1종 이상의 약학적 허용 가능한 담체와 함께 배합된 본원에 기재된 화합물 (예, 임의의 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물)의 치료적 유효량을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적 허용 가능한 담체"는 비독성, 불활성 고체, 반-고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 임의의 유형의 제제 보조제를 의미한다. 약학적 허용 가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유; 홍화유; 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜; 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 무-발열원 물; 등장 염수; 링거액; 에틸 알콜 및 포스페이트 완충액뿐 아니라, 기타 비독성 혼화성 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘뿐 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 향료제, 방부제, 산화방지제 등 또한 배합자의 판단에 따라 조성물 중에 존재할 수 있다. 본원에 기재된 약학적 조성물은 사람 및 기타 동물에게 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소 (분말, 연고 또는 점적으로서), 협측 또는, 경구 또는 비강 스프레이 또는, 흡입용 액체 에어로졸 또는 건조 분말 제제에 의하여 투여될 수 있다.
- [1472] 경구 투여용 액체 투여 형태로는 약학적 허용 가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 액체, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 들 수 있다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히 면실유, 코코넛 오일, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로프루피루알, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 그의 혼합물을 임의로 함유한다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 아주버트, 예컨대 습윤화제, 유화제, 현탁제, 감미제, 풍미제 및 향료제를 포함할 수 있다.

- [1473] 주사용 제제, 예를 들면 무균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 당업계에 공지된 것에 의하여 적절한 분산제 또는 습윤화제 및 현탁제를 사용하여 임의로 제제화된다. 살균 주사용 제제는 임의로 비독성 비경구 허용 가능한 희석제 또는 용매 중에서, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 무균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀전이다. 임의로 사용되는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에서, 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 게다가, 무균 고정유는 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극성 고정유를 사용될 수 있다. 게다가, 지방산, 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.
- [1474] 주사용 제제는 예를 들면 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의하여 또는 사용 전 무균수 또는 기타 무균 주사용 매체 중에서 용해 또는 분산될 수 있는 무균 고체 조성물의 형태로 살균제를 혼입하여 살균될 수 있다.
- [1475] 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용해도가 불량한 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의하여 임의로 달성된다. 그 후, 약물의 흡수 속도는 결정 크기 또는 결정질 형태에 의존할 수 있는 그의 용해 속도에 의존한다. 대안으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클 중에서 용해 또는 현탁시켜 임의로 달성된다. 주사용 저장 형태는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에서 약물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성하여 생성된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용된 특정 중합체의 성질에 의존하여, 약물 방출 속도를 조절할 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 들 수 있다. 저장 주사용 제제는 신체 조직과 혼화성을 갖는 리포솜 또는 마이크로에멀전 중에 약물을 포획시켜 임의로 생성된다.
- [1476] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 본원에 기재된 화합물 (예, 임의의 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물)을 상온에서 고체이지만 체온에서 액체이어서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적절한 비-자극 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 생성될 수 있는 좌제인 것이 바람직하다.
- [1477] 경구투여용 고체 투여 형태로는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 들 수 있다. 상기 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 1종 이상의 불활성 약학적 허용 가능한 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및 /또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 규산염 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대 아세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토 및 i) 윤활제, 예컨대 탈크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 임의로 포함한다.
- [1478] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐 아니라, 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 임의로 사용된다.
- [1479] 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 외피, 예컨대 장용피 및 제약 배합 분야에서 공지된 기타 코팅으로 생성될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유하며, 또한 이들이 활성 성분(들)을 단독으로 또는 선택적으로 장관의 특정 부위에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스를 들 수 있다.
- [1480] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐 아니라, 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐 중에서 충전제로서 임의로 사용된다.
- [1481] 활성 화합물은 또한 상기 언급된 바와 같이 1종 이상의 부형제를 사용하여 마이크로-캡슐화된 형태로 존재할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 외피, 예컨대 장용피, 방출 조절 코팅 및 제약 배합 분야에서 공지된 기타 코팅으로 생성될 수 있다. 상기 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 1종 이상의 불활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 임의로 혼합된다. 상기 투여 형태는 통상의 프랙티스에서와 같이 불활성 희석제를 제외한 추가의 물질, 예를 들면 정제화 윤활제 및 기타 정제 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미정질 셀룰로스를 임의로 포함한다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에서, 투여 형태는 완충제를 임의로 포함한다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유하며, 또한 이들이 활성 성분(들)을 단독으로 또는 선택적으로 장관의 특정 부위에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물

의 예로는 중합체 물질 및 왁스를 들 수 있다.

- [1482] 본원에 기재된 화합물의 국소 또는 경피 투여의 투여 형태로는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패취를 들 수 있다. 활성 성분은 무균 조건 하에서 약학적 허용 가능한 담체 및 임의로 요구시 임의의 필요한 방부제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점안제 등도 또한 고려된다.
- [1483] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 본원에 기재된 활성 화합물 이외에 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [1484] 본원에 기재된 조성물은 액체 에어로졸 또는 흡입성 건조 분말로써 전달을 위하여 임의로 제제화된다. 액체 에어로졸 제제는 박테리아가 기관지 감염, 예컨대 만성 기관지염 및 폐렴을 가진 환자에 있는 종말 및 호흡 세기관지로 전달될 수 있는 입자 크기로 대부분이 임의로 분무된다. 병원성 박테리아는 기도를 통하여 기관지, 세기관지 및 폐 연조직으로, 특히 종말 및 호흡 세기관지에서 흔하게 존재한다. 감염의 악화 중에, 박테리아는 또한 폐포에 존재할 수 있다. 액체 에어로졸 및 흡입성 건조 분말 제제는 기관지내지를 통하여 종말 세기관지에 및 궁극적으로 실질 조직에 전달되는 것이 바람직하다.
- [1485] 본원에 기재된 에어로졸화된 제제는 바람직하게는 주로 1 내지 5 μ 의 중량 중간 평균 직경을 갖는 에어로졸 입자를 형성하도록 선택되는 에어로졸 형성 디바이스, 예컨대 제트, 진동 다공판 또는 초음파 분무기를 사용하여 임의로 전달된다. 추가로, 제제는 유효 투여량의 본원에 기재된 화합물 (예, 임의의 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물)을 감염 부위에 전달할 수 있는 최소 에어로졸화 부피 및 삼투압농도 이온 강도 및 염화물 농도의 균형을 이루었다. 추가로, 에어로졸화된 제제는 바람직하게는 기도의 작용기에 불리하게 영향을 미치지 않으며, 바람직하지 않은 부작용을 야기하지 않는다.
- [1486] 본원에 기재된 에어로졸 제제의 투여에 적절한 에어로졸화 디바이스로는 예를 들면 제제를 대부분 1-5 미크론의 크기 범위내에 있는 에어로졸 입자 크기로 분무시킬 수 있는 제트, 진동 다공판, 초음파 분무기 및 가압 건조 분말 흡입기를 들 수 있다. 본원에서 대부분이라는 것은 모든 생성된 에어로졸 입자의 70% 이상, 바람직하게는 90% 초과가 1-5 미크론 범위내에 있다는 것을 의미한다. 제트 분무기는 공기압에 의하여 작용하여 액체 용액을 에어로졸 액적으로 분해한다. 진동 다공판 분무기는 신속 진동 다공판에 의하여 생성된 음파 진동을 사용하여 작동하여 용매 액적을 다공판을 통하여 압출시킨다. 초음파 분무기는 액체를 작은 에어로졸 액적으로 전달시키는 압전 결정체에 의하여 작용한다. 예를 들면 에어로넵(AeroNeb) 및 에어로도즈(AeroDose)TM 진동 다공판 분무기 (에어로젠, 인코포레이티드(AeroGen, Inc.), 미국 캘리포니아주 써니베일 소재), 사이드스트림(Sidestream)[®] 분무기 (메딕-에이드 리미티드(Medic-Aid Ltd.), 영국 웨스트 서섹스 소재), 패리(Pari) LC[®] 및 패리 LC 스타(Star)[®] 제트 분무기 (패리 레스퍼라토리 이쿱먼트, 인코포레이티드(Pari Respiratory Equipment, Inc.), 미국 버지니아주 리치몬드 소재) 및 에어로소닉(Aerosonic) (드빌비스 메디지니세 프로덕트 (도이칠란드), 독일 하이덴 소재) 및 울트라에어(UltraAire)[®] (옴론 헬스케어, 인코포레이티드(Omron Healthcare, Inc.), 미국 일리노이주 버는 힐즈 소재) 초음파 분무기를 비롯한 각종 적절한 디바이스를 사용할 수 있다.
- [1487] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 (예, 임의의 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물)은 본원에 기재된 화합물 이외에, 부형제, 예컨대 락토스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말 및 이들 물질의 혼합물을 함유하는 국소 분말 및 스프레이로서 사용하기 위하여 제제화된다. 스프레이는 통상의 추진제, 예컨대 히드로플루오로카본 또는 클로로플루오로탄화수소를 임의로 함유한다.
- [1488] 경피 패취는 신체로의 화합물의 조절된 전달을 제공하는 추가된 잇점을 갖는다. 그러한 투여 형태는 적절한 매체 중에 화합물을 용해 또는 분배시켜 생성될 수 있다. 흡수 증량제는 또한 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키는데 사용될 수 있다. 그러한 속도는 속도 조절된 멤브레인을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시켜 조절될 수 있다.
- [1489] 본원에 기재된 치료 방법에 의하면, 박테리아 감염은 환자, 예컨대 사람 또는 하등 포유동물에서 원하는 결과를 달성하는데 요구되는 바와 같이 상기 양으로 및 상기 시간 동안 환자에게 본원에 기재된 화합물의 치료적 유효량을 투여하여 치료 또는 예방된다. 본원에 기재된 화합물의 "치료적 유효량"은 임의의 의학적 치료에 이용 가

능한 타당한 유익/유해 비율에서 박테리아 감염을 치료하기 위한 화합물의 충분량을 의미한다. 그러나, 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 1일 총 사용량은 건전한 의학적 판단의 범주내에서 주치의에 의하여 결정되는 것으로 이해한다. 임의의 특정 환자에 대한 특정한 치료적으로 유효한 투여량 레벨은 치료되는 질병 및 질병의 경중도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 사용된 특정 화합물의 배설율; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과의 조합 또는 동시에 사용된 약물; 및 의학 분야에서 공지된 유사 인자를 비롯한 각종 요인에 의존할 것이다.

[1490] 사람 또는 기타 포유동물에게 단일 투여로 또는 분할 투여로 본원에 기재된 화합물 (예, 임의의 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물)의 1일 총 투여량은 예를 들면 0.01 내지 50 mg/kg 체중 또는 보다 일반적으로 0.1 내지 25 mg/kg 체중의 양이 될 수 있다. 단일 투여 조성물은 1일 투여량을 만들도록 상기 양 또는 그의 하위복수의 양을 함유할 수 있다. 일반적으로, 본원에 기재된 치료 요법은 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 단일 또는 복수 투여로 1일당 본원에 기재된 화합물(들) 약 10 mg 내지 약 2,000 mg을 투여하는 것을 포함한다.

[1491] 합성

[1492] 본원에 개시된 화합물은 표준 유기 합성 기술을 사용하여 생성된다. 본 발명의 화합물의 제조에 사용된 합성 절차는 화합물에 존재하는 특정한 치환기에 의존할 것이며, 각종 보호 및 탈보호가 유기 합성에서 표준인 경우 요구될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 일반적인 합성 반응식에서, 본 발명의 화합물은 용액상 또는 고체상 펩티드 화학 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 충분히 이해될 것이다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명의 범주를 한정하는 것으로 간주하여서는 안된다. 본원에 사용된 약어는 하기와 같다:

[1493] ELSD: 증발 광 산란 검출기

[1494] DIPEA: 디이소프로필에틸아민

[1495] DMAP: 4-디메틸아미노피리딘

[1496] DMF: 디메틸포름아미드

[1497] DCM: 디클로로메탄

[1498] DMSO: 디메틸 술폭시드

[1499] EA: 에틸 아세테이트

[1500] PE: 석유 에테르

[1501] TFA: 트리플루오로아세트산

[1502] TES: 트리에틸실란

[1503] EDC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

[1504] HATU: 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[1505] HCTU: 0-(6-클로로벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[1506] HOBt: 히드록시벤조트리아졸

[1507] pyBOP: (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[1508] DMDO: 3,3-디메틸디옥시란

[1509] THF: 테트라히드로푸란

[1510] MeOH: 메탄올

[1511] EtOAc: 에틸 아세테이트

[1512] Trt 수지: 2-클로로트리틸 클로라이드 수지

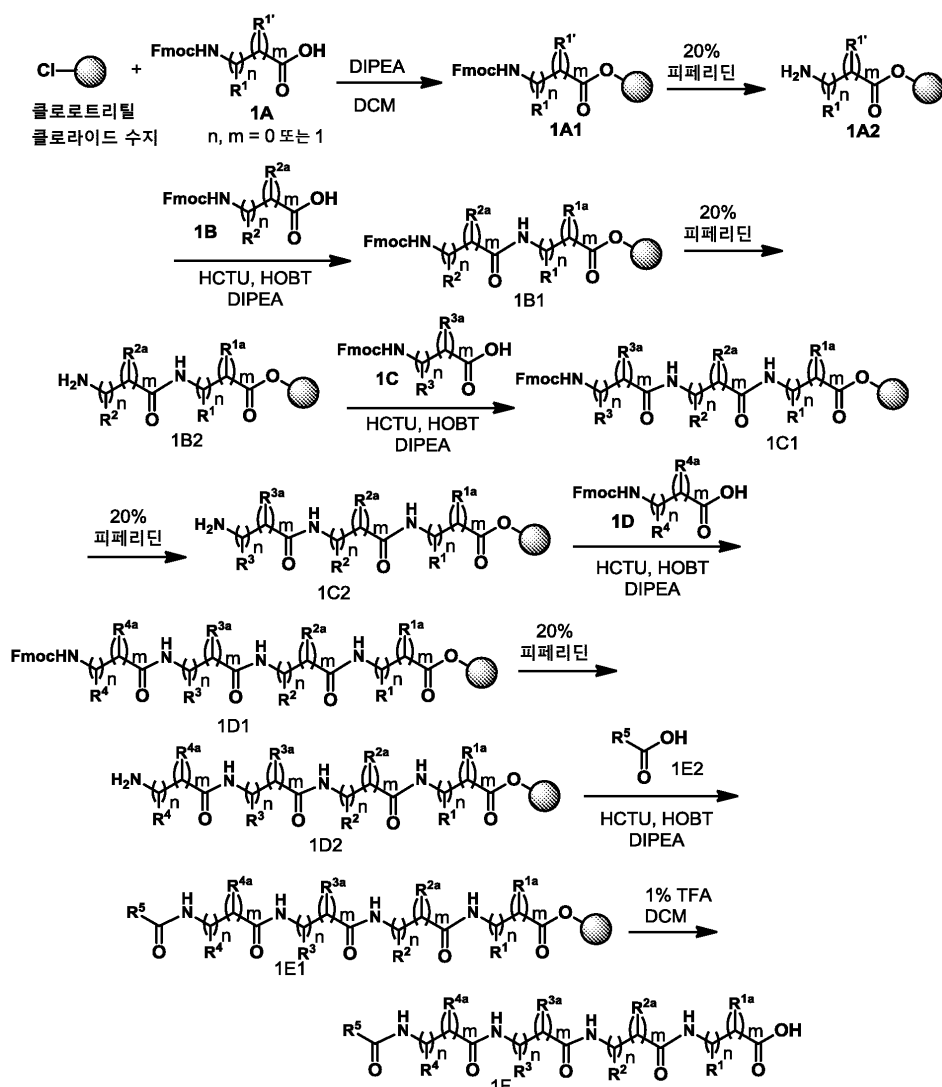
[1513] TLC: 박층 크로마토그래피

[1514] 5-95 AB, ESI: LC-MS 분석 조건, 100×2.1 mm 애쿠어티(Acquity) BEH C18 컬럼, 1.7 μ m 입자 크기, 5% CH₃CN/H₂O, 0.4 min 내지 95% CH₃CN/H₂O 5.6 min, 40℃에서 0.1% 포름산 사용).

[1515] 카복실산 꼬리에 의하여 종결된 길이에서 6개 이하의 아미노산의 완전 보호된 펩티드 단편은 클로로트리틸 작용화된 폴리스티렌 수지 (Trt-Cl) 및 Fmoc/tBu/Trt/t-Boc 보호기 전략을 사용한 고체상에서 합성한다. 카복실산으로 종결된 4개의 아미노산 단편의 대표적인 반응식은 하기 반응식 I에 도시된다.

[1516] 아미노산은 과잉의 아미노산 및 DIPEA를 사용하여 용매로서 DCM을 사용하여 2-클로로트리틸 수지에 결합시켜 화합물 1A1을 제공한다. Fmoc-보호기는 DMF 중의 20% 피페리딘의 용액을 사용한 처리에 의하여 제거하여 화합물 1A2를 제공한다. 그 후, 활성화제, 예컨대 HCTU, HOBT 및 DIPEA의 조합을 사용한 Fmoc 보호된 아미노산의 처리 및, 펩티드 수지로의 첨가에 의하여 성장중인 펩티드에 보호된 아미노산을 부착시켜 화합물 1B1을 얻은 후, DMF 중의 20% 피페리딘을 사용한 Fmoc 탈보호에 의하여 화합물 1B2를 얻는다. 커플링 파트너가 아미노산 대신에 카복실산인 경우, Fmoc 탈보호를 생략한다. 이러한 산 커플링 과정을 반복하여 화합물 1C2, 1D2 및 1E1을 각각 얻을 수 있다. 완전 보호된 화합물 1E1의 분해는 CH₂Cl₂ 중의 1% TFA를 사용한 수지의 반복된 처리에 이어서 합한 여과액의 수성 워크업 또는 감압하에서 증발에 의한 TFA의 제거에 의하여 화합물 1F를 얻는다.

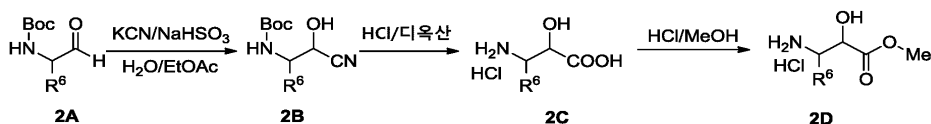
[1517] <반응식 I>



[1518]

[1519] 케토아미드 전구체의 합성은 하기 반응식 II에 도시한다. 보호된 아미노알데히드에 시안화칼륨 및 NaHSO₃을 첨가하여 해당 시아노히드린 2B를 얻는다. 산 민감성 보호기, 예컨대 Boc-기의 제거와 동시에 산, 예를 들면 HCl을 사용한 니트릴의 가수분해는 아미노히드록시 산 2C를 얻는다. 알콜의 존재하에서의 산, 예를 들면 메탄올 중의 HCl을 사용한 히드록시 산의 에스테르화는 화합물 2D를 생성한다.

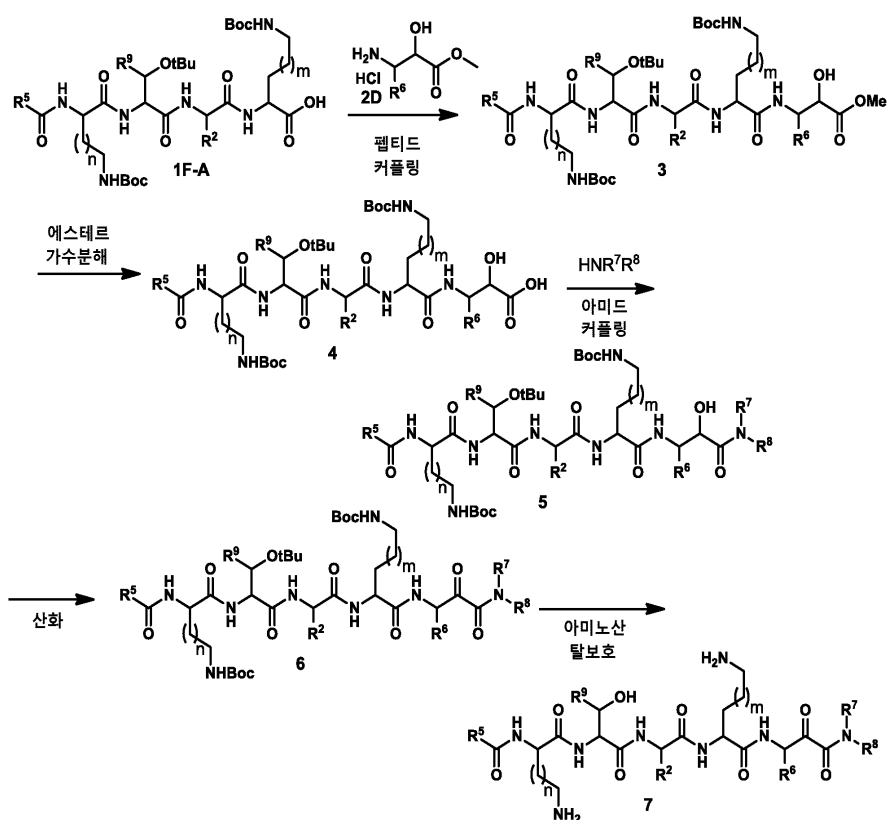
[1520] <반응식 II>



[1521]

[1522] 펩티드 카르복실산의 케토아미드로의 전환은 하기 반응식 III에 도시한다. 화합물 1F-A는 표준 산-민감성 보호기를 사용하여 보호된 예시의 펩티드이다. 표준 펩티드 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 화합물 2D를 사용한 화합물 1F-A의 펩티드 커플링은 화합물 3을 얻는다. 염기성 조건, 예를 들면 K_2CO_3 하에서 에스테르의 가수분해는 화합물 4를 생성한다. PyBOP 및 N-메틸모르폴린의 경우 표준 아미드 커플링 조건 하에서 아민을 사용한 화합물 4의 처리는 화합물 5를 생성한다. 화합물 5에서의 알콜은 산화제, 예를 들면 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난을 사용하여 케톤으로 전환되어 화합물 6을 얻을 수 있다. 산-민감성 보호기, 예를 들면 HCl의 전체 탈보호는 화합물 7을 생성한다.

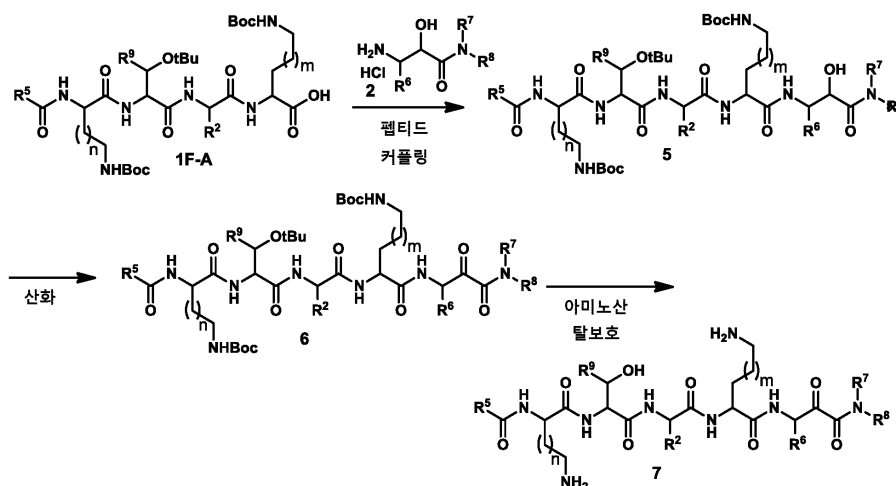
[1523] <반응식 III>



[1524]

[1525] 화합물 7을 합성하는 대안의 방법은 하기 반응식 IV에 도시된다. 화합물 1F-A는 표준 산-민감성 보호기로 보호된 예시의 펩티드이다. 표준 펩티드 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 화합물 2를 사용한 화합물 1F-A의 펩티드 커플링은 화합물 5를 생성한다. 화합물 5에서의 알콜은 산화제, 예를 들면 데스-마틴 페리오디난을 사용하여 케톤으로 전환되어 화합물 6을 얻을 수 있다. 산-민감성 보호기, 예를 들면 HCl의 전체 탈보호는 화합물 7을 생성한다.

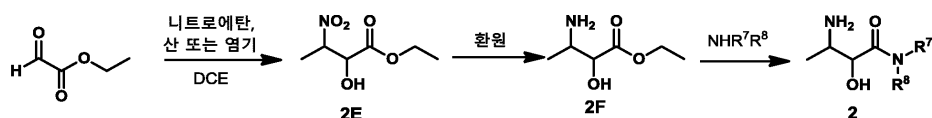
[1526] <반응식 IV>



[1527]

[1528] 화합물 2의 제조는 하기 반응식 V에 도시한다. 니트로에탄의 첨가는 예를 들면 앰버리스트를 사용하여 산 또는 염기에 의하여 매개되어 화합물 2E를 생성한다. 화합물 2E의 니트로 기는 예를 들면 래니 니켈 및 H₂를 사용하여 해당 아민으로 환원시켜 화합물 2F를 생성할 수 있다. 아민, 예를 들면 메틸아민을 사용한 화합물 2F의 축합으로 화합물 2를 생성한다.

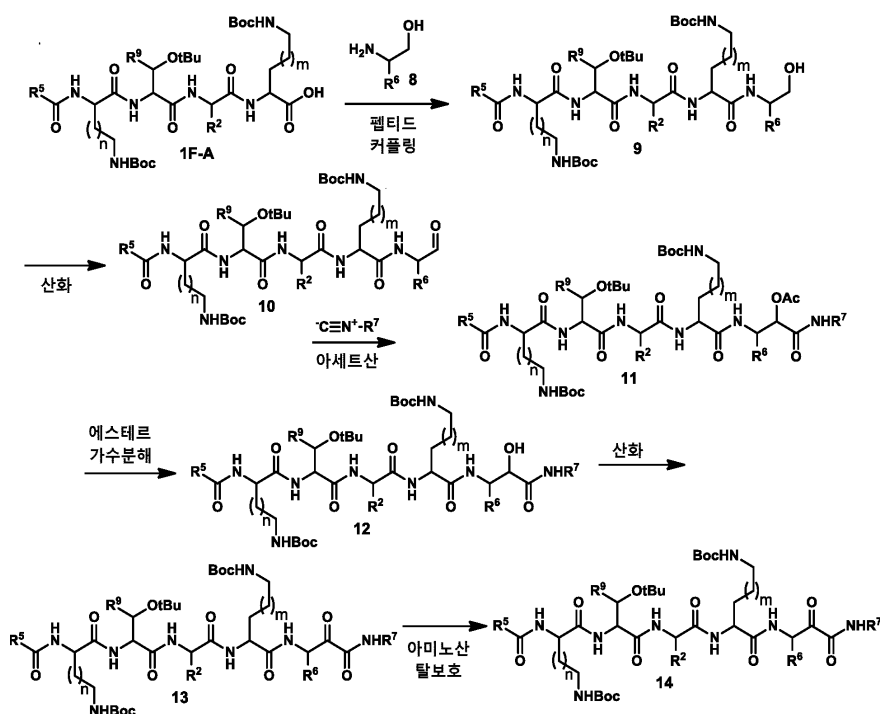
[1529] <반응식 V>



[1530]

[1531] 케토아미드를 합성하는 대안의 방법은 하기 반응식 VI에 도시되어 있다. 화합물 1F-A는 표준 산-민감성 보호기로 보호된 예시의 펩티드이다. 표준 펩티드 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 화합물 1F-A를 아미노알콜로 커플링시켜 화합물 9를 생성한다. 예를 들면 데스-마틴 페리오디난을 사용한 알콜의 산화는 화합물 10을 생성한다. 산, 예를 들면 아세트산의 존재하에서 화합물 10을 이소시아니드, 예를 들면 펜에틸 이소시아니드로 처리하여 화합물 11을 생성한다. 화합물 11에서의 에스테르 기의 가수분해는 염기, 예를 들면 탄산칼륨을 사용한 처리에 의하여 달성하여 화합물 12를 생성할 수 있다. 화합물 12에서의 알콜은 산화제, 예를 들면 데스-마틴 페리오디난을 사용하여 케톤으로 전환시켜 화합물 13을 생성할 수 있다. 예를 들면 TFA를 사용한 산-민감성 보호기의 전체 탈보호는 화합물 14를 생성한다.

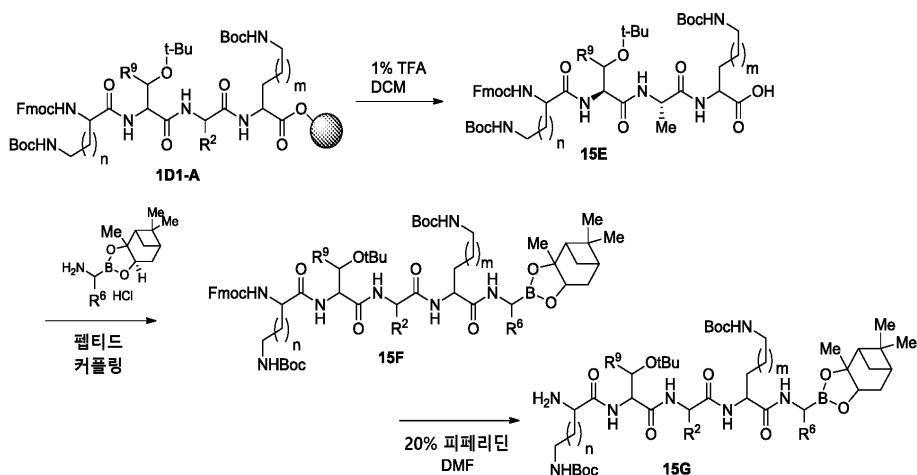
[1532] <반응식 VI>



[1533]

[1534] 보로네이트 에스테르 펩티드의 합성은 하기 반응식 VII에 도시한다. 수지, 예를 들면 화합물 1D1-A에서의 예시의 펩티드 단편은 반응식 I에 도시한 바와 같이 합성할 수 있다. 펩티드는 산, 예를 들면 TFA를 사용한 처리에 의하여 수지로부터 분해되어 화합물 15E를 생성할 수 있다. 표준 펩티드 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 화합물 15E 및 아미노-알킬 보로네이트 에스테르의 커플링은 화합물 15F를 생성한다. Fmoc 보호기의 제거는 화합물 15F를 피페리딘으로 처리하여 달성될 수 있다.

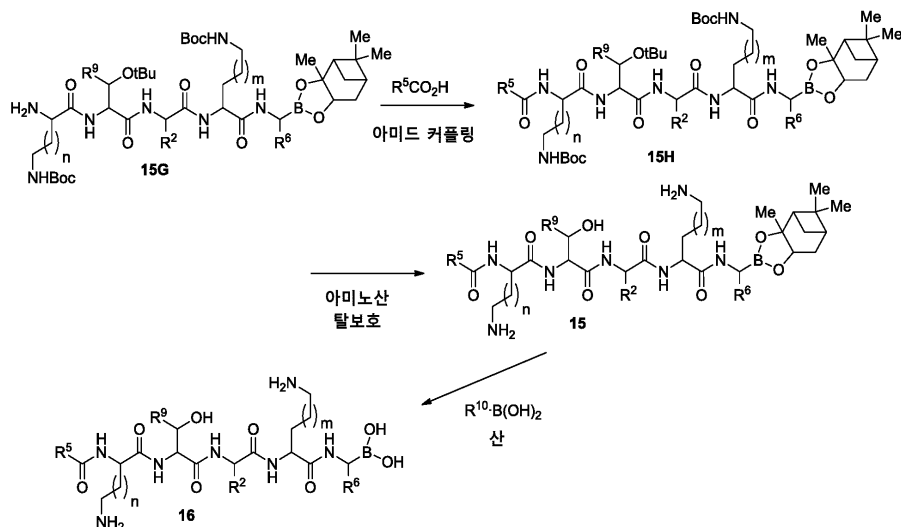
[1535] <반응식 VII>



[1536]

[1537] 보로네이트 에스테르 펩티드 15G의 리포펩티드 보로네이트 에스테르로의 전환은 하기 반응식 VIII에 도시된다. 화합물 15G는 표준 커플링 조건, 예를 들면 EDCI, HOBT 및 DIPEA 하에서 아미드로 커플링시켜 화합물 15H를 생성할 수 있다. 예를 들면 TFA를 사용한 산-민감성 아미노산 보호기의 전체 탈보호는 화합물 15를 생성한다. 보로네이트 에스테르 보호기의 제거는 산의 존재하에서 과잉의 보론산, 예를 들면 페닐보론산을 사용한 화합물 15의 처리에 의하여 달성되어 화합물 16을 생성할 수 있다.

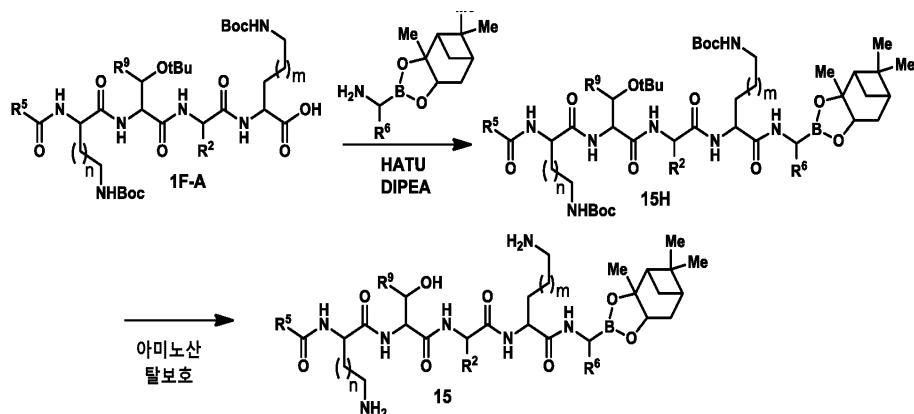
[1538] <반응식 VIII>



[1539]

[1540] 화합물 15를 합성하는 대안의 방법은 하기 반응식 IX에 도시한다. 표준 펩티드 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 화합물 1F-A 및 아미노-알킬 보로네이트 에스테르, 예를 들면 피난디올 에스테르의 아미드 커플링은 화합물 15H를 생성한다. 예를 들면 TFA를 사용한 산-민감성 아미노산 보호기의 전체 탈보호는 화합물 15를 생성한다.

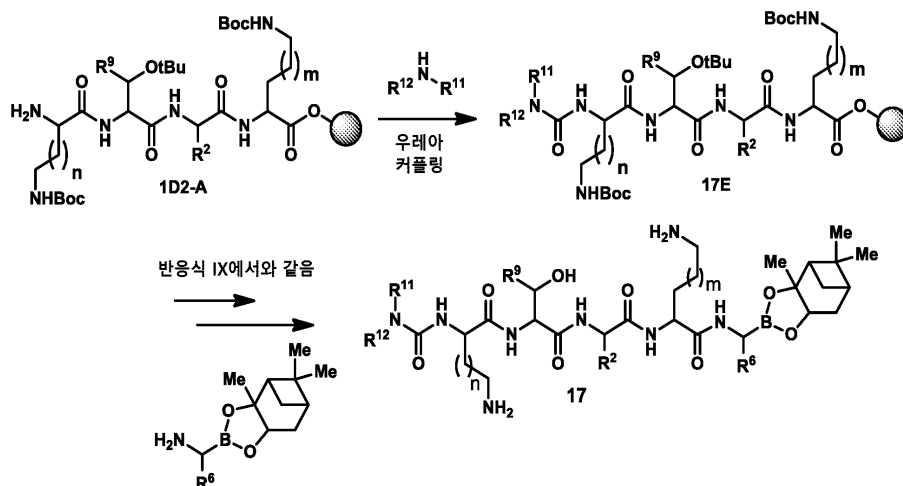
[1541] <반응식 IX>



[1542]

[1543] 화합물 17에서와 같이 우레아 말단 연결을 생성하는 방법은 하기 반응식 X에 도시한다. 수지 화합물 1D2-A에서의 예시의 펩티드는 반응식 I에 도시한 바와 같이 생성할 수 있다. 디-아실화제, 예를 들면 1,1'-카르보닐디이미다졸에 의하여 매개된 화합물 1D2-A 및 아민의 커플링은 화합물 17E를 생성한다. 반응식 IX에 기재된 바와 같은 수지로부터의 탈보호, 아미노보로네이트 에스테르 커플링 및 전체 펩티드 탈보호는 화합물 17을 생성한다.

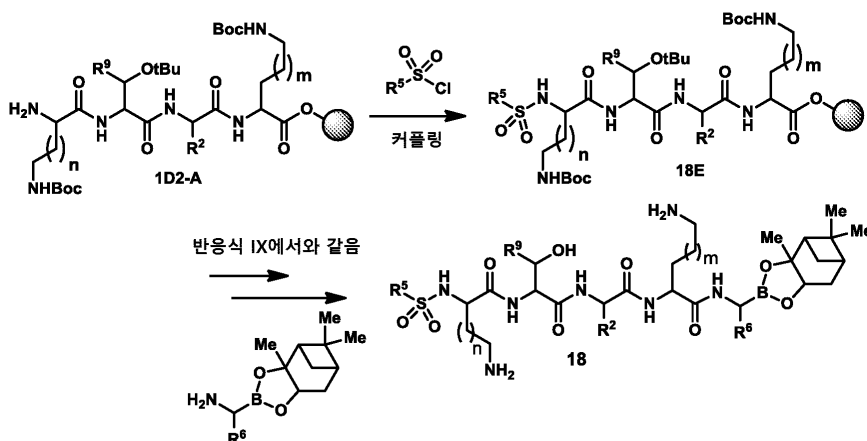
[1544] <반응식 X>



[1545]

[1546] 화합물 18에서와 같은 술포닐 말단 연결을 생성하는 추가의 방법은 하기 반응식 XI에 도시한다. 수지 화합물 1D2-A에서의 예시의 펩티드는 반응식 I에 기재된 바와 같이 생성할 수 있다. 염기, 예를 들면 트리에틸아민에 의하여 매개된 술포닐 클로라이드를 사용한 화합물 1D2-A의 커플링은 화합물 18E를 생성한다. 반응식 IX에 기재된 바와 같은 수지로부터의 탈보호, 아미노보로네이트 에스테르 커플링 및 전체 펩티드 탈보호는 화합물 18을 생성한다.

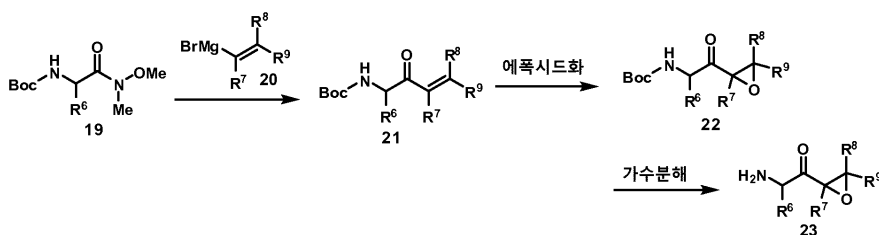
[1547] <반응식 XI>



[1548]

[1549] 에폭시케톤 빌딩 블록의 합성은 하기 반응식 XII에 도시되어 있다. 유기금속 시약, 예컨대 그리나드 시약 화합물 20을 와인렙(Weinreb) 아마이드 19에 첨가하여 올레핀 화합물 21을 생성한다. 화합물 21은 다수의 조건, 예를 들면 피리딘 중의 NaOCl 하에서 에폭시드화시켜 화합물 22를 얻을 수 있다. Boc-보호기는 산성 조건, 예를 들면 DCM 중의 TFA 하에서 제거하여 화합물 23을 얻을 수 있다.

[1550] <반응식 XII>

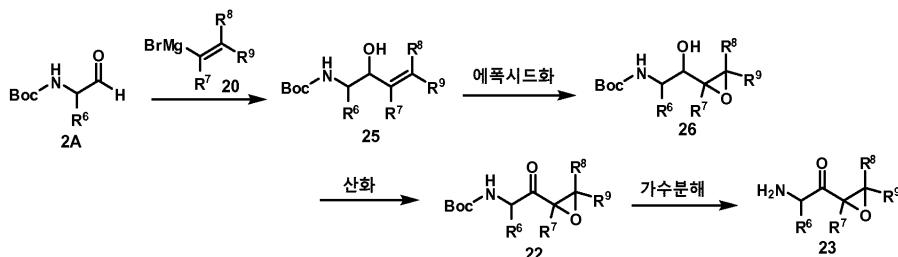


[1551]

[1552] 에폭시케톤 빌딩 블록의 대안의 합성은 하기 반응식 XIII에 도시되어 있다. 유기금속 시약, 예컨대 그리나드 시

약 20을 알데히드 2A에 첨가하여 알릴 알콜 25를 생성한다. 화합물 25는 다수의 조건, 예를 들면 VO(acac)₂ 및 t-부틸 히드로퍼옥시드 하에서 에폭시화되어 화합물 26을 생성할 수 있다. 예를 들면 데스-마틴 페리오디난을 사용한 알콜의 산화는 케톤 22를 생성할 수 있다. Boc-보호기는 산성 조건, 예를 들면 DCM 중의 TFA 하에서 제거되어 화합물 23을 생성할 수 있다.

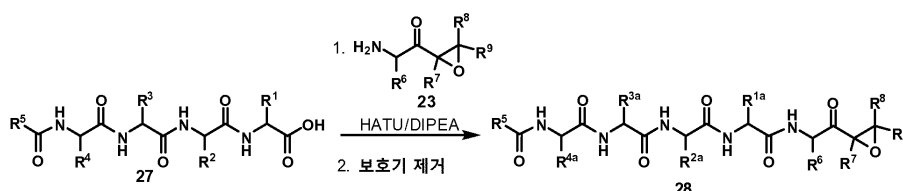
[1553] <반응식 XIII>



[1554]

[1555] 아미노-에폭시케톤 23의 보호된 아미노산으로의 커플링은 하기 반응식 XIV에 도시한다. 표준 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 아미드 커플링은 커플링된 펩티드를 생성한 후, 보호기를 제거하여 원하는 화합물 28을 생성할 수 있다.

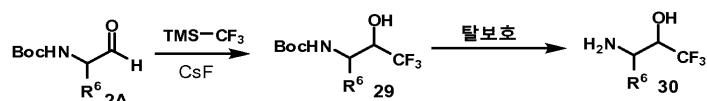
[1556] <반응식 XIV>



[1557]

[1558] 트리플루오로메틸케톤 전구체의 제조는 하기 반응식 XV에 도시한다. 플루오라이드 공급원, 예컨대 CsF의 존재 하에서 아미노-알데히드를 트리플루오로메틸화제, 예를 들면 TMS-CF₃로 처리하여 화합물 29를 생성할 수 있다. 아미노 알콜 29의 탈보호는 산, 예를 들면 트리플루오로아세트산으로 처리하여 화합물 30을 생성할 수 있다.

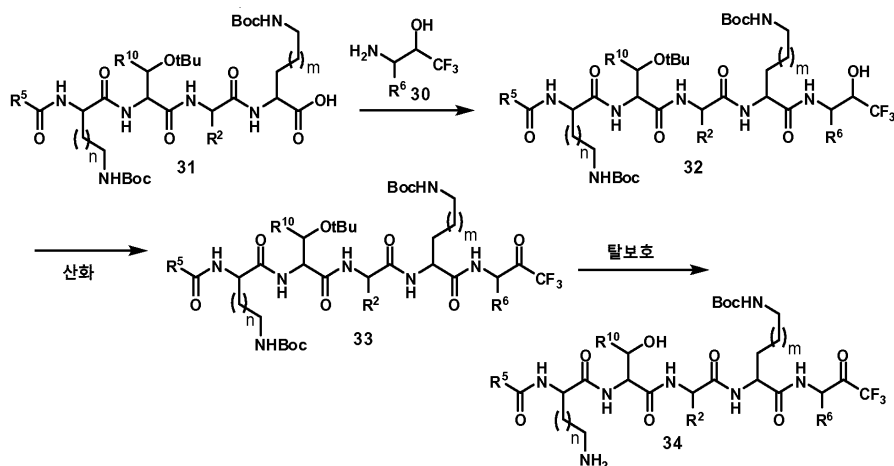
[1559] <반응식 XV>



[1560]

[1561] 아미노알콜의 보호된 아미노산으로의 커플링에 이어서 트리플루오로메틸케톤로의 전환은 하기 반응식 XVI에 도시한다. 표준 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 화합물 30을 사용한 아미드 커플링은 화합물 32를 생성한다. 예를 들면 데스-마틴 페리오디난을 사용한 알콜의 산화는 케톤 33을 생성한다. 펩티드 보호기의 제거는 화합물 34를 생성한다.

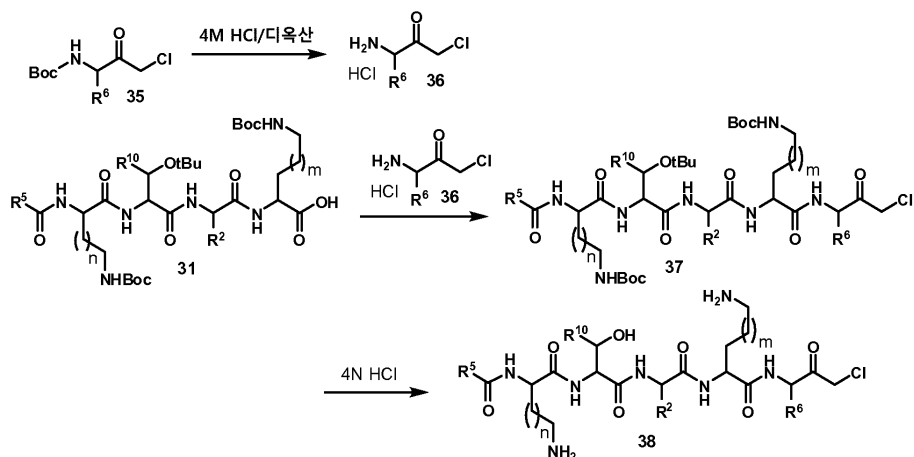
[1562] <반응식 XVI>



[1563]

[1564] 화합물 38의 제조는 하기 반응식 XVII에 도시한다. Boc-아미노-클로로케톤은 산성 조건, 예를 들면 HCl 하에서 탈보호시켜 화합물 36을 생성한다. 표준 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 화합물 36을 사용한 아미드 커플링은 화합물 37을 생성한다. Boc 및 t-부틸 보호기의 경우 HCl을 사용한 펩티드 보호기의 제거는 화합물 38을 생성한다.

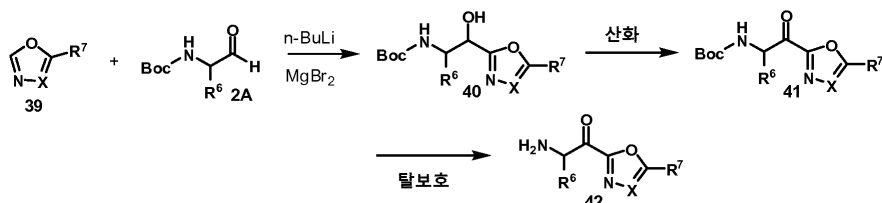
[1565] <반응식 XVII>



[1566]

[1567] 케토-헤테로사이클릭 빌딩 블록의 합성은 하기 반응식 XVIII에 도시한다. 유기금속 시약, 예를 들면 헥산 중의 n-BuLi를 사용한 헤테로사이클 39의 금속화에 이어서 MgBr2를 사용한 처리에 이어서 알데히드 2A를 사용한 처리에 의하여 화합물 40을 생성한다. 예를 들면 데스-마틴 페리오디난을 사용한 알코올의 산화는 해당 케톤 41을 생성한다. Boc-보호기는 산성 조건, 예를 들면 DCM 중의 TFA 하에서 제거하여 아미노-케톤 42를 생성할 수 있다.

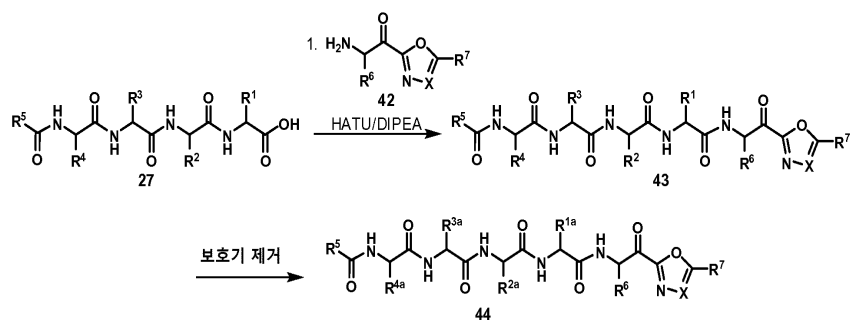
[1568] <반응식 XVIII>



[1569]

[1570] 구조 44의 화합물의 제조는 하기 반응식 XIX에 도시한다. 표준 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 보호된 펩티드 27를 사용한 화합물 42의 아미드 커플링은 화합물 43을 생성한다. 펩티드 보호기의 제거는 화합물 44를 생성한다.

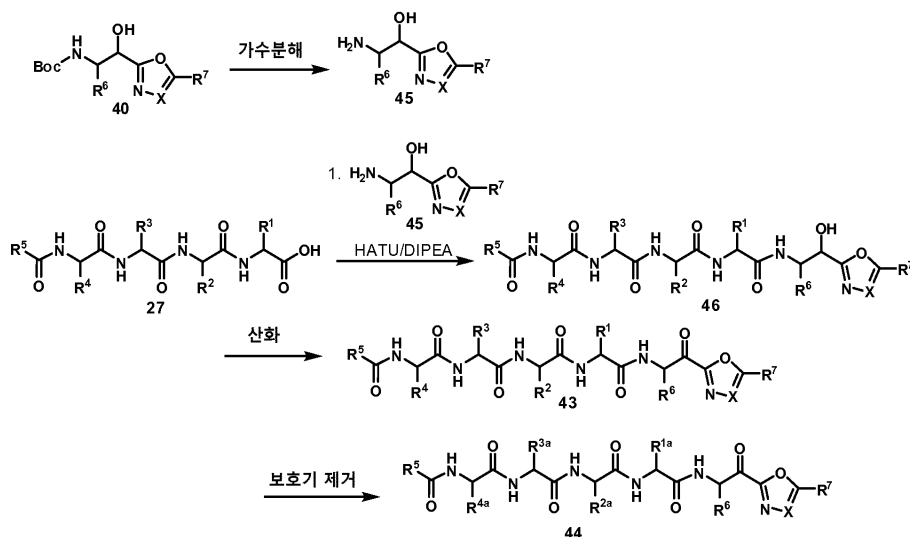
[1571] <반응식 XIX>



[1572]

[1573] 케토헤테로시클릭 화합물의 대안의 합성은 하기 반응식 XX에 도시한다. boc-보호된 아민의 경우 예를 들면 TFA를 사용한 보호된 아민의 표준 탈보호는 화합물 45를 생성한다. 표준 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 보호된 펩티드 화합물에서의 화합물 10의 아마이드 커플링은 화합물 46을 생성한다. 예를 들면 데스-마틴 페리오디난을 사용한 알콜의 산화는 해당 케톤 43을 생성한다. 기존의 펩티드 보호기의 제거는 화합물 44를 생성한다.

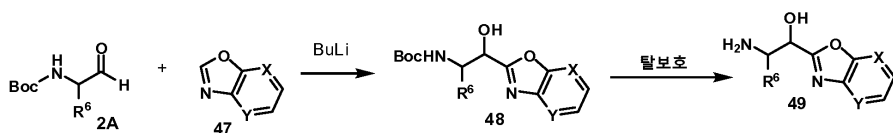
[1574] <반응식 XX>



[1575]

[1576] 추가의 케토-헤테로시클릭 빌딩 블록의 합성은 하기 반응식 XXI에 도시한다. 유기금속 시약, 예를 들면 헥산 중의 n-BuLi를 사용한 헤테로사이클 47의 금속화에 이어서 알데히드 2A를 사용한 처리는 화합물 48을 생성한다. Boc-보호기는 산성 조건, 예를 들면 DCM 중의 TFA 하에서 제거하여 아미노-알콜 49를 생성할 수 있다.

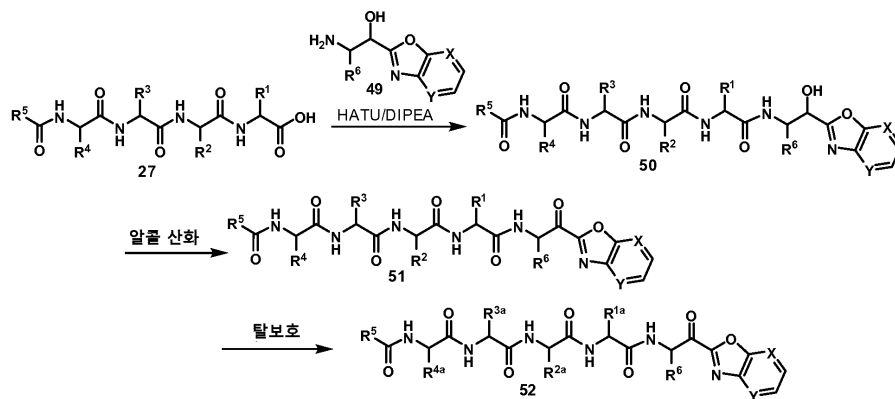
[1577] <반응식 XXI>



[1578]

[1579] 아미노-알콜 49의 보호된 아미노산으로의 커플링은 하기 반응식 XXII에 도시한다. 표준 커플링 조건, 예를 들면 HATU 및 DIPEA 하에서 아마이드 커플링은 화합물 50을 생성한다. 예를 들면 데스-마틴 페리오디난을 사용한 알콜의 산화는 해당 케톤 51을 생성한다. 기존의 펩티드 보호기의 제거는 화합물 52를 생성한다.

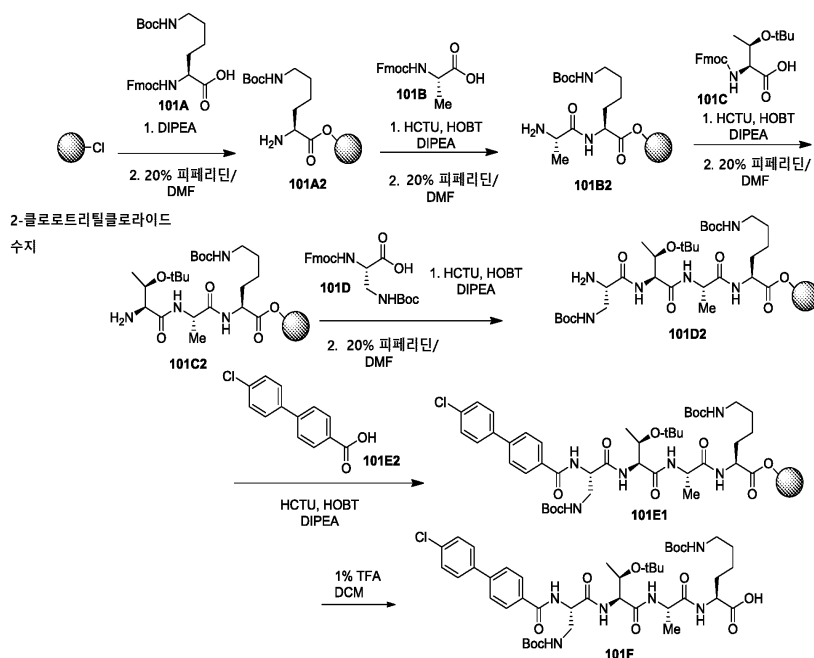
[1580] <반응식 XXII>



[1581]

[1582] 실시예

[1583] 실시예 1: 화합물 101의 제조



[1584]

[1585] 일반적인 방법 1. 화합물 101F의 제조는 순차적 고체 상 펩티드 커플링 및 차후의 Fmoc-탈보호를 사용하며, 일반적인 방법 1로 지칭한다. 이는 산성 조건 하에서 제거되는 기타 보호기를 함유할 수 있는 임의의 Fmoc-보호된 아미노산에 대하여 일반적이다.

[1586] 무수 DCM (10 ml) 중의 Trt 수지 (1.5 g, 1.5 mmol) 및 DIPEA (0.77 g, 6.0 mmol)의 혼합물에 20 ml 무수 DCM 중의 Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (2.1 g, 4.5 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 5 시간 동안 진탕한 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 DMF (3×30 ml), DCM (3×30 ml) 및 MeOH (3×30 ml, 가능한 미반응 트리틸 수지로 키텅시키기 위함)로 세정하였다. 상기 수지에 약 20% 피페리딘/DMF (70 ml)를 첨가하여 Fmoc 기를 제거하였다. 혼합물을 10 분 동안 진탕하고, 3회 반복하였다. 그 후, 혼합물을 DMF (3×30 ml) 및 DCM (2×30 ml)으로 세정하여 화합물 101A2를 얻었다

[1587] 무수 DMF (20 ml) 중의 Fmoc-L-Ala-OH (1.4 g, 4.5 mmol), HCTU (1.86 g, 4.5 mmol), HOBt (0.61 g, 4.5 mmol) 및 DIPEA (0.58 g, 4.5 mmol)의 혼합물을 25°C에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 상기 혼합물을 30 ml DMF 중의 화합물 101A2 (1.5 mmol)에 첨가하고, 25°C에서 5 시간 동안 진탕시켰다. LCMS에 의하여 반응이 완료된 것을 나타난 후, 혼합물을 여과하고, 잔류물을 DMF (3×30 ml) 및 DCM (3×30 ml)으로 세정하였다. 상기 수지에 약 30 ml 20% 피페리딘/DMF를 첨가하여 Fmoc 기를 제거하였다. 혼합물을 10 분 동안 진탕하고, 3회 반복하

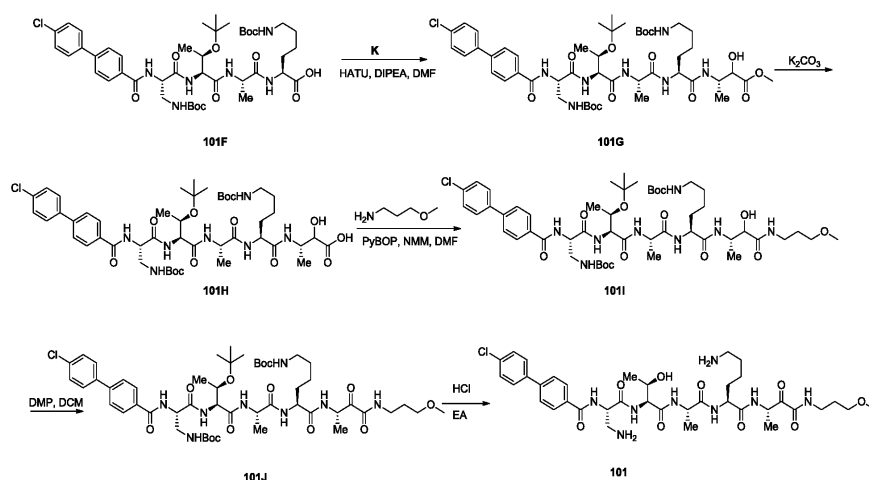
였다. 그 후, 혼합물을 DMF (3×30 ml) 및 DCM (2×30 ml)으로 세정하여 화합물 101B2를 얻었다.

[1588] 무수 DMF (20 ml) 중의 Fmoc-L-Thr(tBu)-OH (1.8 g, 4.5 mmol), HCTU (1.86 g, 4.5 mmol), HOBT (0.61 g, 4.5 mmol) 및 DIPEA (0.58 g, 4.5 mmol)의 혼합물을 25℃에서 20 분 동안 교반하였다. 그 후, 상기 혼합물을 화합물 101B2 (1.5 mmol)에 첨가하고, 25℃에서 5 시간 동안 진탕시켰다. LCMS에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 여과하고, 잔류물을 DMF (3×30 ml) 및 DCM (3×30 ml)으로 세정하였다. 상기 수지에 약 30 ml 20% 피페리딘/DMF를 첨가하여 Fmoc 기를 제거하였다. 혼합물을 10 분 동안 진탕하고, 3회 반복하였다. 그 후, 혼합물을 DMF (3×30 ml) 및 DCM (2×30 ml)으로 세정하여 화합물 101C2를 얻었다.

[1589] 무수 DMF (20 ml) 중의 Fmoc-L-Dap(Boc)-OH (1.92 g, 4.5 mmol), HCTU (1.86 g, 4.5 mmol), HOBT (0.61 g, 4.5 mmol) 및 DIPEA (0.58 g, 4.5 mmol)의 혼합물을 25℃에서 20 분 동안 교반하였다. 그 후, 상기 혼합물을 화합물 101C2 (1.5 mmol)에 첨가하고, 25℃에서 5 시간 동안 진탕시켰다. LCMS에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 여과하고, 잔류물을 DMF (3×30 ml) 및 DCM (3×30 ml)으로 세정하였다. 상기 수지에 약 30 ml 20% 피페리딘/DMF를 첨가하여 Fmoc 기를 제거하였다. 혼합물을 10 분 동안 진탕하고, 3회 반복하였다. 그 후, 혼합물을 DMF (3×30 ml) 및 DCM (2×30 ml)으로 세정하여 화합물 101D2를 얻었다.

[1590] 무수 DMF (20 ml) 중의 4-(4-클로로페닐)벤조산 (4.5 mmol), HCTU (1.86 g, 4.5 mmol), HOBT (0.61 g, 4.5 mmol) 및 DIPEA (0.58 g, 4.5 mmol)의 혼합물을 20℃에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 상기 혼합물을 화합물 101D2 (1.5 mmol)에 첨가하고, 20℃에서 5 시간 동안 진탕하였다. LCMS에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 여과하고, 잔류물을 DMF (3×30 ml) 및 DCM (3×30 ml)로 세정하여 화합물 101E1을 얻었다.

[1591] 화합물 101E1 (1.5 mmol)의 혼합물을 1% TFA/DCM (4 ml)으로 5 분 동안 처리하고, 여과하였다. 이러한 작업을 3회 반복하였다. 여과액을 pH ~7-8이 될 때까지 포화 NaHCO₃ 용액으로 처리하였다. 수성층을 시트르산으로 pH ~3-4로 조절하였다. 혼합물을 DCM (8 ml)으로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 0.65 g의 화합물 101F를 얻었다. MS (ESI) m/z 875.1 (M + H)⁺.



[1592]

[1593] 일반적인 방법 2. K를 사용한 101F의 펩티드 커플링에 이어서 탈보호, 아민 커플링, 산화 및 측쇄 탈보호를 실시하여 화합물 101을 얻는 것을 일반적인 방법 2로 지칭한다.

[1594] N,N-디메틸포름아미드 (25 ml) 중의 화합물 101F (3.0 g, 3.43 mmol), 화합물 K (1.74 g, 10.28 mmol) 및 DIPEA (2.21 g, 17.13 mmol)의 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반하였다. 그 후, HATU (1.99 g, 6.86 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (80 ml)에 붓고, 현탁액을 여과하였다. 케이크를 물 (40 ml×3)로 세정하고, 감압하에 건조시켜 미정제 화합물 101G를 얻고, (디클로로메탄 중의 5% 내지 10% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 컬럼에 의하여 정제하여 화합물 101G (2.5 g, 74% 수율)를 부분임 체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[1595] 메탄올 (60 ml) 중의 화합물 101G (2.1 g, 2.12 mmol)의 용액을 0℃에서 교반하고, 이에 물 (60 ml) 중에 용해된 K₂CO₃ (2.93 g, 21.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 HCl (1N)로 pH 4~5로 조절하고, 디클로로메탄 (100 ml×3)으로 추출하였다. 합한 디클로로메

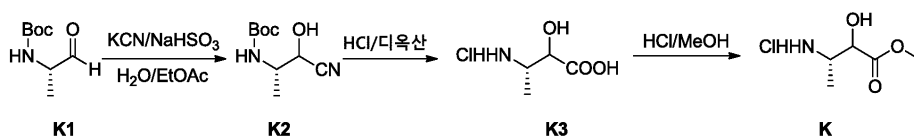
탄을 물 (50 ml*3), 염수 (50 ml*3)로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 원하는 화합물 101H (2.0 g, 97% 수율)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[1596] N,N-디메틸포름아미드 (5 ml) 중의 화합물 101H (400 mg, 0.41 mmol), 3-메톡시프로판-1-아민 (73 mg, 0.82 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (124 mg, 1.23 mmol)의 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반하였다. ByBOP (426 mg, 0.82 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (20 ml)에 붓고, 여과하였다. 케이크를 물 (20 ml*3)로 세정하고, 감압하에 건조시켜 원하는 화합물 5 (300 mg, 85% 순도)를 백색 고체로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 직접 사용하였다. 화합물 101I (300 mg, 0.287 mmol)를 무수 디클로로메탄 (10 ml) 중에 용해시키고, 0℃에서 질소 하에서 교반하였다. 이러한 균질한 용액에 데스-마틴 시약 (243.3 mg, 0.574 mmol)을 0℃에서 한번에 첨가하였다. 반응을 0℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 27℃에서 또 다른 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 ml) 및 EtOAc (100 ml)로 희석하였다. 분리된 유기층을 포화 Na₂S₂O₃ (20 ml*3), Na₂CO₃ (20 ml*3), 염수 (30 ml*3)로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 (디클로로메탄 중의 2% 내지 5% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물 101J (180 mg, 85% 순도)를 얻었다.

[1597] HCl/EtOAc (5 ml, 4 M/ℓ) 중의 화합물 101J (180 mg, 0.172 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 역상 분취용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 101 (30 mg, 22.1% 수율)을 염산염으로서 얻었다. (C₃₇H₅₃ClN₈O₉)에 대한 MS (ESI): m/z 789.3 [M+H]⁺

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.03 (d, J=8.4, 2H), 7.76 (d, J=8.4, 2H), 7.67 (d, J=8.4, 2H), 7.47 (d, J=8.4, 2H), 5.03-5.05 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 5H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 3H), 3.31 (m, 4H), 3.26 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 5H), 1.40-1.46 (m, 5H), 1.18-1.20 (m, 3H), 1.10-1.12 (m, 2H).

[1598]

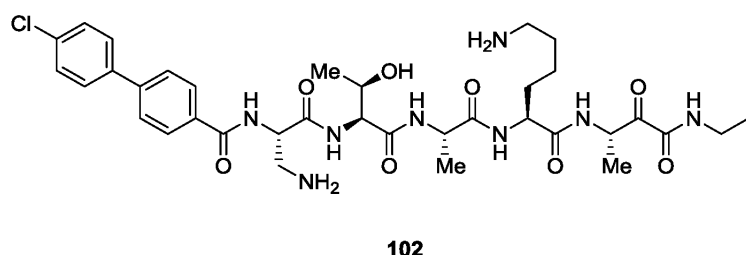


[1599]

[1600] H₂O (120 ml) 중의 알데히드 K1 (10.0 g, 57.73 mmol)을 40 ml의 H₂O 중의 NaHSO₃ (6.0 g, 57.73 mmol)로 처리하였다. H₂O (40 ml) 중의 EtOAc (800 ml) 및 KCN (3.76 g, 57.73 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 24℃에서 10 시간 동안 교반하였다. EtOAc층을 염수 (100 ml*3)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 K2 (10.8 g, 93% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1601] 30 ml의 디옥산 중의 K2 (10.8 g, 54 mmol)의 용액에 HCl (conc.) (30 ml)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 10 시간 동안 교반하고, 감압 하에서 농축시켰다. 6.8 g의 K3를 갈색 오일로서 얻고, 추가의 정제 없이 그 다음 단계에 사용하였다. HCl/MeOH (4M, 30 ml) 중의 K3 (6.8 g, 미정제)의 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 7.2 g의 원하는 생성물 K를 적색 오일로서 얻고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1602] 실시예 2: 화합물 102의 제조



[1603]

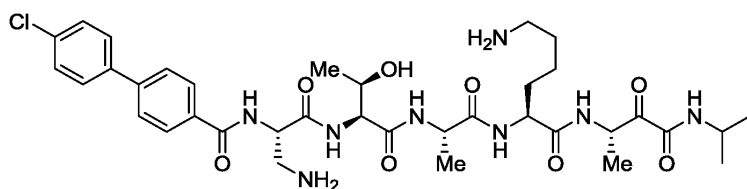
[1604] 화합물 102는 3-메톡시프로판-1-아민 대신에 에틸아민을 사용하는 일반적인 방법 1 및 2에 의하여 생성하였다

(24.9 mg, 27.6% 수율). ($C_{35}H_{49}ClN_8O_8$)에 대한 MS (ESI): m/z 745.4 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.10-1.13 (m, 9H), 1.19-1.20 (m, 6H), 1.41-1.43 (m, 3H), 1.65-1.66 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 2H), 4.30-4.38 (m, 5H), 5.04-5.10 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[1605]

[1606] 실시예 3: 화합물 103의 제조



103

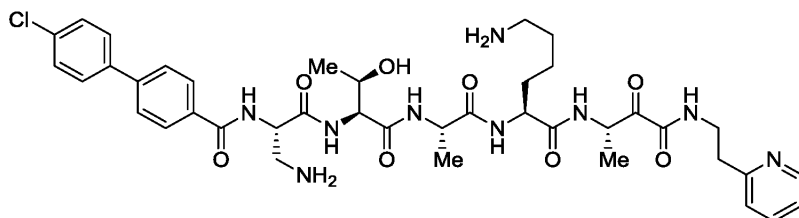
[1607]

[1608] 화합물 103은 3-메톡시프로판-1-아민 대신에 이소프로필아민을 사용하는 일반적인 방법 1 및 2에 의하여 생성하였다 (75.9 mg, 39.5% 수율). ($C_{36}H_{51}ClN_8O_8$)에 대한 MS (ESI): m/z 759.1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.07-1.21 (m, 10H), 1.45-1.47 (m, 6H), 1.68-1.87 (m, 4H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.48-3.61 (m, 2H), 4.00-4.01 (m, 1H), 4.23-4.40 (m, 5H), 5.08-5.11 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[1609]

[1610] 실시예 4: 화합물 104의 제조



104

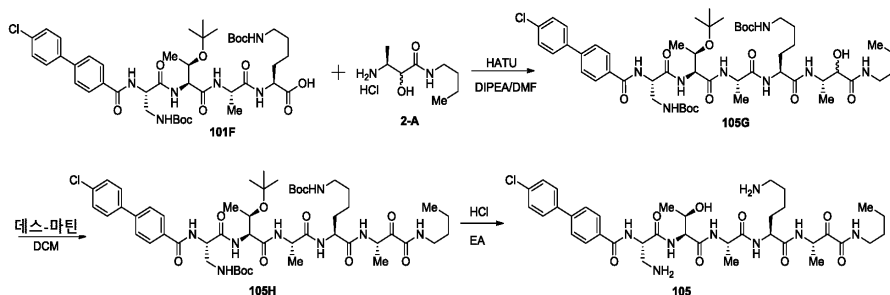
[1611]

[1612] 화합물 104는 3-메톡시프로판-1-아민 대신에 2-(피리딘-2-일)에탄아민을 사용하는 일반적인 방법 1 및 2에 의하여 생성하였다 (24.9 mg, 27.6% 수율). ($C_{35}H_{49}ClN_8O_8$)에 대한 MS (ESI): m/z 745.4 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.10-1.13 (m, 9H), 1.19-1.20 (m, 6H), 1.41-1.43 (m, 3H), 1.65-1.66 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 2H), 4.30-4.38 (m, 5H), 5.04-5.10 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[1613]

[1614] 실시예 5: 화합물 105의 제조



[1615]

[1616] 일반적인 방법 3. 101F의 아미노산 2A로의 펩티드 커플링, 산화 및 측쇄 탈보호에 의하여 억제제 105를 얻는 것을 일반적인 방법 3으로 지칭한다.

[1617] 펩티드 101F는 일반적인 방법 1에 의하여 생성한다. 무수 DMF (5 ml) 중의 펩티드 101F (300 mg, 0.337 mmol)의 용액에 화합물 2-A (143.2 mg, 0.685 mmol) 및 DIPEA (221.45 mg, 1.71 mmol)를 0℃에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반하고, 이에 HATU (268.1 mg, 0.685 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (20 ml)에 붓고, 여과하여 미정제 생성물을 얻고, (디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 크로마토그래피에 의하여 추가로 정제하여 화합물 105G (280 mg, 78.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

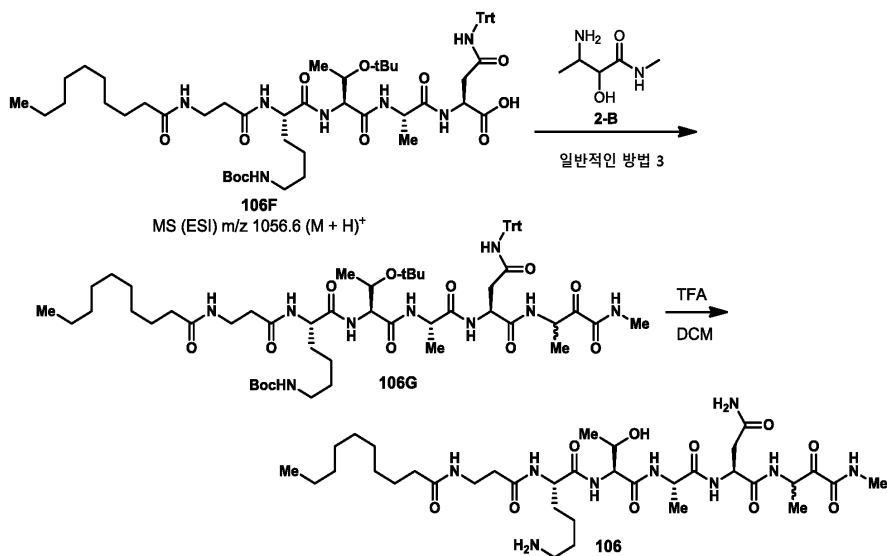
[1618] 무수 디클로로메탄 (10 ml) 중의 화합물 105G (280 mg, 0.271 mmol)의 용액에 테스-마틴 시약 (230.25 mg, 0.542 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 교반하고, 서서히 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하고, NaOH (1M, 10 ml), 염수 (10 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 여과 및 농축 후 얻고, 이를 (디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 크로마토그래피에 의하여 추가로 정제하여 화합물 105H (156 mg, 56% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1619] 화합물 105H (156 mg, 0.15 mmol)를 HCl/EtOAc (4M, 3 ml) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 105 (28.3 mg, 19.1% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. (C₃₇H₅₃ClN₈O₈)에 대한 MS (ESI): m/z 773.4 (M + H).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 0.91-0.94 (m, 3H), 1.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.20-1.21 (m, 3H), 1.35-1.42 (m, 10H), 1.42-1.44 (m, 3H), 1.67-1.69 (m, 1H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 1H), 4.30-4.48 (m, 5H), 5.04-5.08 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H) 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

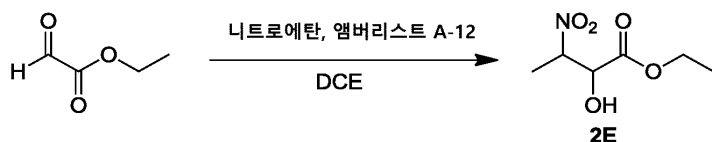
[1620]

[1621] 실시예 6: 화합물 106의 제조



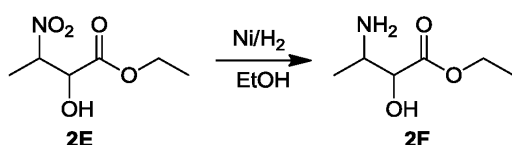
[1622]

[1623] 화합물 106F는 일반적인 방법 1 (실시예 1)에 의하여 생성하였다.



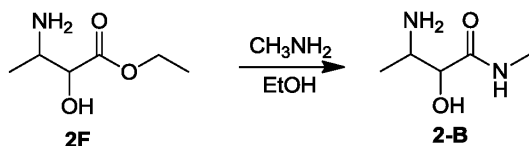
[1624]

[1625] 1,2-디클로로에탄 (30 ml) 중의 니트로에탄 (3.6 g, 0.5 mol) 및 앰버리스트 A-12 (20 g)의 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 에틸 글리옥살레이트 (5 g, 톨루엔 중의 50% 용액)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 화합물 2E (4.2 g, 97% 수율)를 오일로서 얻었다.



[1626]

[1627] 에탄올 (5 ml) 중의 2E (0.2 g, 1.1 mmol) 및 래니 니켈 (0.2 g)의 혼합물을 30 psi 수소에서 실온에서 10 시간 동안 수소 기체로 처리하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 화합물 2F를 얻었다. 잔류물을 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에 사용하였다.



[1628]

[1629] 무수 에탄올 (20 ml) 중의 메틸아민의 30% 용액에 화합물 2F (160 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 용액을 2 시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트로부터 재결정시켜 화합물 2-B (100 mg, 70% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.



[1630]

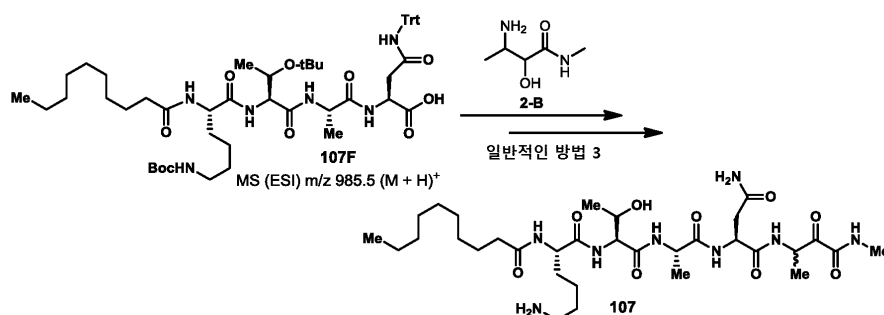
- 187 -

[1631] 정제 및 특징화를 위하여, 화합물 2-B를 N-Boc 유도체로서 보호한 후, Boc 기를 탈보호시켰다. 아세톤-H₂O (1:1, 6 ml) 중의 화합물 2-B (264 mg, 2.0 mmol)의 용액에 1M NaOH (6 ml, 3 mmol) 및 (Boc)₂O (0.69 ml, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 아세톤을 제거하고, H₂O (2 ml)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 증발시킨 후, 잔류물을 에틸아세테이트 및 헥산을 사용하는 ISCO에 의하여 정제하여 N-Boc-2B (120 mg, 26%)를 백색 고체로서 분리하였다. MS (ESI) m/z 233 (M + H)⁺; t_R 2.16 min, (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O + 0.05% TFA), 3 min, 1.0 ml/min, 키네텍스(Kinetex) C18, 4.6×50 mm).

[1632] Boc 기는 1:4 TFA-DCM로 처리하여 제거하고, TFA의 차후의 제거는 감압 하에서 실시하여 화합물 2-B를 얻고, 이 물질을 상기와 같이 사용하여 화합물 106 및 107을 제조하였다.

[1633] 일반적인 방법 3에 의한 펩티드 106F 및 화합물 2-B로부터 변형된 최종 탈보호 절차로 화합물 106을 생성하였다. 화합물 106G (32 mg, 0.027 mmol)를 20% TFA-DCM (1.0 ml) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일상 생성물을 얻고, 이를 분취용 HPLC (아세토니트릴-물 + 0.05% TFA)에 의하여 정제하여 화합물 106을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 770.3 (M + H)⁺. t_R 5.29 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O + 0.05% TFA, 10 min, 0.5 ml/min, 타이탄 (Titan) C18, 2.1×50 mm).

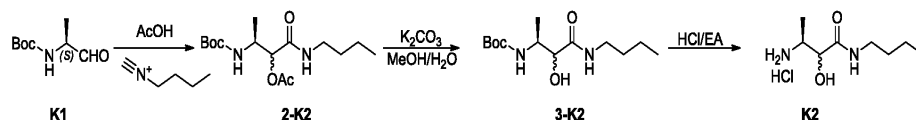
[1634] 실시예 7: 화합물 107의 제조



[1635]

[1636] 화합물 107F는 일반적인 방법 1 (실시예 1)에 의하여 생성하였다. 화합물 107은 일반적인 방법 3 및 화합물 107에 기재된 최종 탈보호 절차에 의하여 펩티드 107F로부터 생성하였다. MS (ESI) m/z 699.2 (M + H)⁺. t_R 4.91 min, (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O=0.05% TFA, 10 min, 0.5 ml/min, 타이탄 C18, 2.1×50 mm).

[1637] 실시예 8: 화합물 108의 제조



[1638]

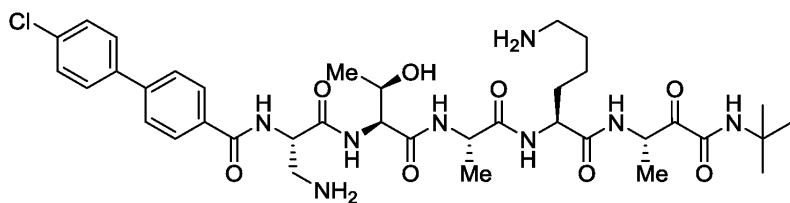
[1639] 일반적인 방법 4. 펩티드 알데히드 K1로의 이소니트릴 첨가에 이어서 염기성에 이어서 산성 탈보호를 실시하여 화합물 K2를 얻는 것을 일반적인 방법 4로서 지칭한다.

[1640] 무수 디클로로메탄 (5 ml) 중의 화합물 K1 (500 mg, 2.89 mmol)의 용액을 부틸 이소니트릴 (364.3 mg, 4.33 mmol) 및 아세트산 (346.7 mg, 5.77 mmol)으로 0℃에서 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 (디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 크로마토그래피에 의하여 추가로 정제하여 2-K2 (595 mg, 75.2% 수율)를 백색 분말로서 얻었다.

[1641] 메탄올 (10 ml) 및 물 (10 ml) 중의 화합물 2-K2 (595 mg, 1.88 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (2.6 g, 18.8 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 ml) 및 물 (10 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, (디클

로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 컬럼에 의하여 정제하여 크로마토그래피 화합물 3-K2 (476.7 mg, 92% 수율)를 백색 분말로서 얻었다.

[1642] HCl/EtOAc (4M, 5 ml) 중의 화합물 3-K2 (385 mg, 1.40 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제 생성물 K2를 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다.



108

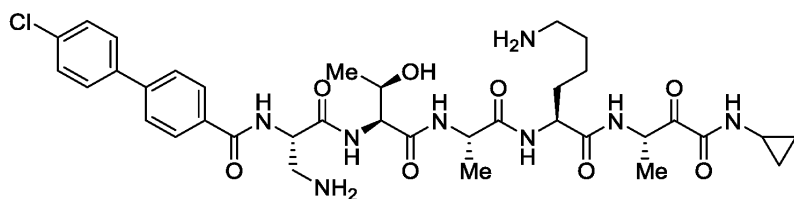
[1643]

[1644] 화합물 108은 n-부틸 이소니트릴 대신에 tert-부틸 이소니트릴을 사용하여 일반적인 방법 3 및 4에 의하여 생성하였다 (40 mg, 31% 수율). ($C_{37}H_{53}ClN_8O_8$)에 대한 MS (ESI): m/z 773.1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J=7.6$, 2H), 7.75 (d, $J=8.0$, 2H), 7.67 (d, $J=8.4$, 2H), 7.47 (d, $J=8.4$, 2H), 5.04-5.08 (m, 1H), 4.17-4.37 (m, 5H), 3.57-3.56 (m, 1H), 3.44-3.46 (m, 1H), 2.91-2.94 (m, 2H), 1.64-1.84 (m, 4H), 1.43-1.45 (m, 6H), 1.30-1.35 (m, 10H), 1.19-1.20 (m, 3H), 1.09-1.18 (m, 2H).

[1645]

[1646] 실시예 9: 화합물 109의 제조



109

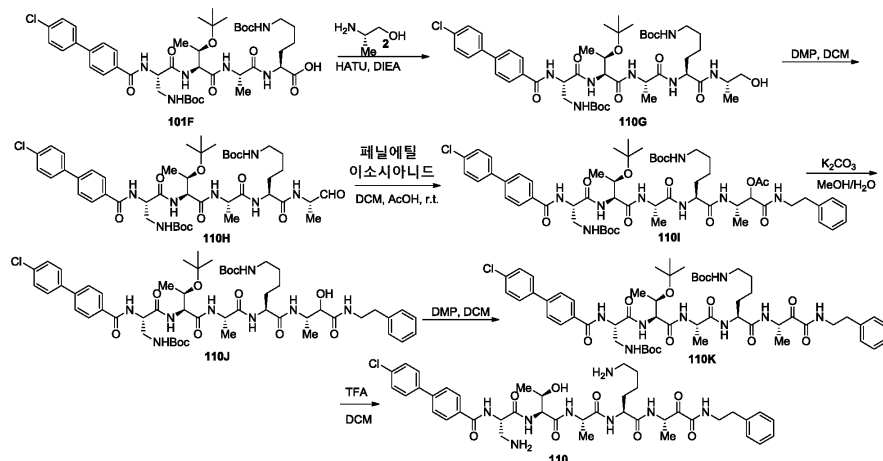
[1647]

[1648] 화합물 109는 n-부틸 이소니트릴 대신에 시클로프로필 이소니트릴을 사용하여 일반적인 방법 3 및 4에 의하여 생성하였다 (27.2 mg, 25.2% 수율). ($C_{36}H_{49}ClN_8O_8$)에 대한 MS (ESI): m/z 757.3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.57-0.70 (m, 1H), 0.70-0.72 (m, 2H), 1.10-1.19 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H), 1.36-1.40 (m, 6H), 1.42-1.83 (m, 5H), 2.65-2.68 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 4.18-4.22 (m, 5H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.48 (s, 2H).

[1649]

[1650] 실시예 10: 화합물 110의 제조



[1651]

[1652] 일반적인 방법 5. 101F를 아미노 알콜 2로의 펩티드 커플링, 산화, 이소니트릴 첨가, 아세테이트 가수분해, 산화 및 측쇄 탈보호에 의하여 화합물 110을 얻는 것을 일반적인 방법 5로서 지칭하였다.

[1653] DMF (10 ml) 중의 화합물 101F (1.0 g, 1.14 mmol)의 용액에 (S)-2-아미노프로판-1-올 (171 mg, 2.28 mmol), DIPEA (590 mg, 4.57 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10 분 동안 유지한 후, HATU (868.6 mg, 2.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 물 (50 ml)로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 물 (5 ml*3) 및 PE (5 ml*3)로 세정하여 그 다음 단계에 직접 사용되는 화합물 110G (852.5 mg, 74.7% 수율)를 얻었다.

[1654] 무수 디클로로메탄 (10 ml) 중의 화합물 110G (850 mg, 0.911 mmol)의 용액에 데스-마틴 시약 (773.2 mg, 1.82 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하고, NaOH (1M, 10 ml), 염수 (10 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 (디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의하여 추가로 정제하여 화합물 110H (544.3, 64.1% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1655] 무수 디클로로메탄 (5 ml) 중의 화합물 110H (400 mg, 0.43 mmol)의 용액을페닐에틸 이소시아나이드 (132 mg, 1.0 mmol) 및 아세트산 (51.6 mg, 0.86 mmol)로 0℃에서 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 모든 휘발물을 감압 하에 제거하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 (디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의하여 추가로 정제하여 화합물 110I (327 mg, 68% 수율)를 백색 분말로서 얻었다.

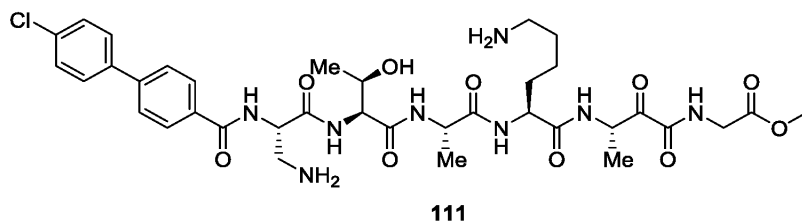
[1656] 메탄올 및 물 (10 ml, 1:1) 중의 화합물 110I (327 mg, 0.291 mmol)의 용액을 K₂CO₃ (403 mg, 2.90 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 ml) 및 물 (10 ml) 사이에 분배시키고, 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 여과 및 농축 후 얻고, 이를 (디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 컬럼에 의하여 추가로 정제하여 화합물 110J (289 mg, 92% 수율)를 백색 분말로서 얻었다.

[1657] 무수 디클로로메탄 (5 ml) 중의 화합물 110J (289 mg, 0.267 mmol)의 용액에 데스-마틴 시약 (227 mg, 0.535 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하고, NaOH (1M, 15 ml), 염수 (20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 여과 및 농축 후 얻고, 이를 (디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 컬럼에 의하여 추가로 정제하여 화합물 110K (178.2, 62.1% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1658] 디클로로메탄 (3 ml) 중의 화합물 110K (178 mg, 0.165 mmol)의 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용 HPLC에 의하여 정제하여 110 (34.2 mg, 25.1% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. (C₄₁H₅₃ClN₈O₈)에 대한 MS (ESI): m/z 821.3 (M + H).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.96-1.08 (m, 3H), 1.20-1.32 (m, 9H), 1.42-1.84 (m, 4H), 2.76-2.90 (m, 4H), 3.40-3.48 (m, 4H), 4.10-4.44 (m, 6H), 7.19-7.25 (m, 5H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.50 (s, 2H).

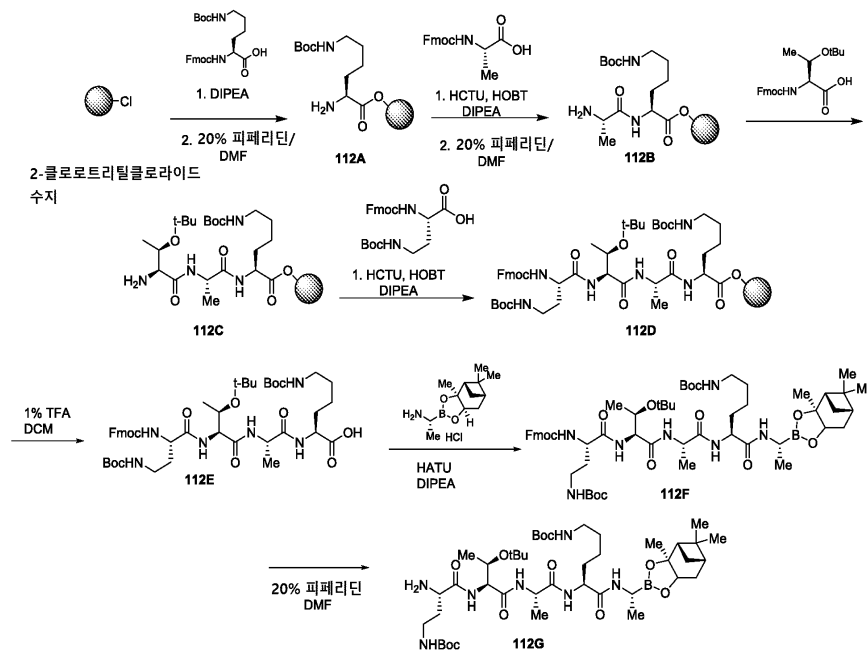
실시예 11: 화합물 111의 제조



화합물 111은 페닐에틸 이소시아니드 대신에 메틸 이소시아노아세테이트를 사용하여 일반적인 방법 5에 의하여 생성하였다 (10 mg, 11% 수율). ($\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{ClN}_8\text{O}_{10}$)에 대한 MS (ESI): m/z 789.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.13 - 1.31 (m, 6 H), 1.40 - 1.55 (m, 6 H), 1.63 - 1.75 (m, 2 H), 1.83 - 1.95 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.98 - 4.71 (m, 8H), 7.50 (d, J =8 Hz, 2 H), 7.70 (d, J =8 Hz, 2 H), 7.78 (d, J =8 Hz, 2 H), 8.03 (d, J =8 Hz, 2 H), 8.54 (s, 1 H).

실시예 12: 화합물 112의 제조



무수 DCM (15.0 ml) 중의 2-클로로트리틸 수지 (0.320 g, 0.416 mmol), DIPEA (0.215 g, 1.66 mmol)의 혼합물을 무수 DCM (10.0 ml) 중의 Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (0.389 g, 0.832 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 5 시간 동안 실온에서 진탕시켰다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 DCM (20.0 ml×3), DMF (20.0 ml×3), MeOH (20.0 ml×3)로 세정하였다. 상기 수지에 20% 피페리딘/DMF (약 20.0 ml)를 첨가하여 Fmoc 기를 제거하였다. 혼합물을 10 분 동안 진탕하고, 사이클을 3회 반복하였다. 그 후, 혼합물을 DMF (20.0 ml×3 ml) 및 DCM (20.0 ml×3)으로 세정하여 화합물 112A를 얻었다.

무수 DMF (15.0 ml) 중의 Fmoc-L-Ala-OH (0.259 g, 0.832 mmol)의 혼합물에 HCTU (0.344 g, 0.832 mmol), HOBT (0.112 g, 0.832 mmol), DIEA (0.215 g, 1.66 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 16°C에서 30

분 동안 교반하였다. 혼합물을 DMF (10.0 ml) 중의 화합물 112A (0.416 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. ELSD에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 여과하였다. 케이크를 DMF (20.0 ml×3) 및 DCM (20.0 ml×3)으로 세정하였다. 상기 수지에 약 20.0 ml 20% 피페리딘/DMF를 첨가하여 Fmoc 기를 제거하였다. 혼합물을 10 분 동안 진탕하고, 사이클을 3회 반복하였다. 그 후, 혼합물을 DCM (20.0 ml×3 ml) 및 DMF (20.0 ml×3)로 세정하여 화합물 112B를 얻었다.

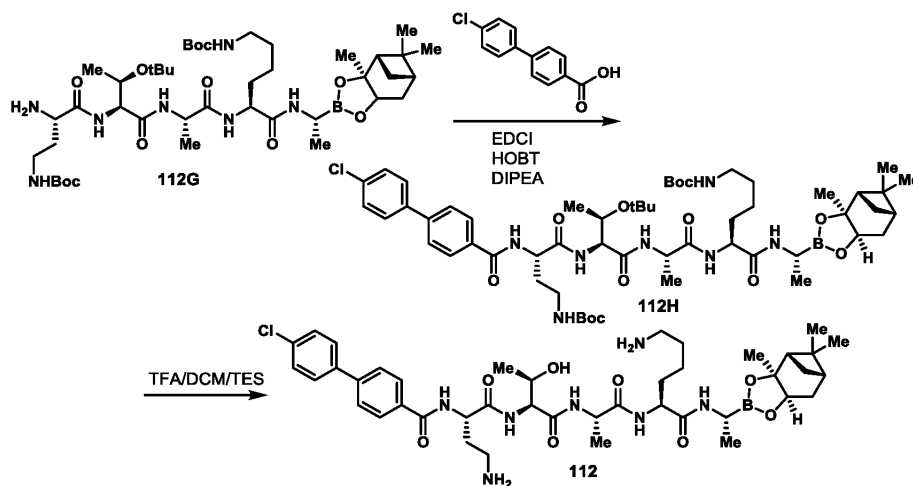
[1668] 화합물 112C는 Fmoc-L-Ala-OH 대신에 Fmoc-L-Thr(tBu)-OH를 커플링 반응에 사용한 것을 제외하고, 화합물 112B와 동일한 방법을 사용하여 생성하였다.

[1669] 화합물 112D는 Fmoc-L-Thr(tBu)-OH 대신에 Fmoc-L-Dab(Boc)-OH를 커플링 반응에 사용한 것을 제외하고, 화합물 112C와 동일한 방법을 사용하여 화합물 112C로부터 생성하였다.

[1670] TFA/DCM (1%, 20.0 ml) 중의 화합물 112D (2.00 mmol)의 혼합물을 15℃에서 10 분 동안 진탕시켰다. 그 후, 혼합물을 여과하고, pH=7~8이 될 때까지 여과액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 처리하였다. 혼합물을 DCM (20.0 ml)으로 처리하였다. 수성층을 pH ~ 3-4가 될 때까지 시트르산을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (20.0 ml×3)으로 처리하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 112E (1.1 g, 61.5%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 919.3 (M + Na)⁺.

[1671] 화합물 112E (250 mg, 0.279 mmol), HATU (212 mg, 0.558 mmol) 및 (R)-보로알라(BoroAla)-(+) -피난디올-HCl (108 mg, 0.419 mmol)을 얼음조내의 플라스크에 넣은 후, DCM (2.40 ml) 및 DMF (0.800 ml)를 첨가하였다. 그 후, DIEA (108 mg, 0.837 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -5℃에서 30 분 동안 교반하였다. 미정제 잔류물을 DMSO 중에서 취하였다. 250 mg의 화합물 112E를 출발 물질로 하는 제2의 실험을 반복하고, 이 실험과 합하였다. 합한 배치를 분취용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 112F (200 mg, 81.4%)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 1102.4 (M + H)⁺.

[1672] MeCN (3 ml) 중의 화합물 112F (400 mg, 0.363 mmol)의 용액에 Et₂NH (79.6 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 그 후, TLC (DCM:MeOH 10:1, R_f=0.5)에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 혼합물을 16℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물 112G (280 mg, 87.8 %)를 얻었다. MS (ESI) m/z 880.6 (M + Na)⁺.



[1673]

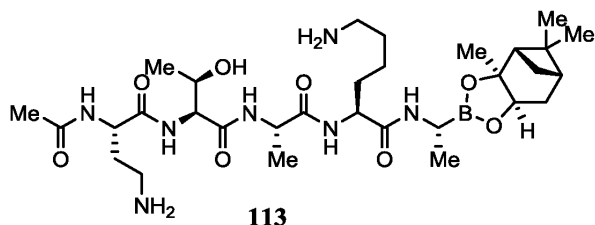
[1674] 일반적인 방법 6: 용액 상 중의 카르복실산을 사용한 화합물 112G의 커플링에 이어서 TFA를 사용한 산 민감성 보호기의 탈보호를 실시하였다. 이러한 방법을 예시하기 위하여 구체적인 예를 제시한다.

[1675] DMF (2.00 ml) 중의 화합물 112G (60 mg, 0.068 mmol), 4-(4-클로로페닐)벤조산 (17.3 mg, 0.0683 mmol), EDCI (26.2 mg, 0.137 mmol), HOBT (18.4 mg, 0.137 mmol)의 혼합물에 DIEA (17.6 mg, 0.137 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC 분석 (DCM:MeOH 10:1, R_f=0.5)에 의하여 반응이 완료된 것을 나타낼 때, 혼합물을 물로 희석하고, 여과하고, 필터 케이크를 물로 세정하고, 건조시켜 화합물 112H (50 mg, 수율: 63.3%)를 갈색 고체로서 얻었다.

[1676] TFA/DCM/TES (50:45:5) (2.00 ml) 중의 화합물 112H (50.0 mg, 0.0448 mmol)의 용액을 12℃에서 0.5 시간 동안

교반한 후, TFA를 제거하고, ELSD에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타났다. 미정제 잔류물을 DMSO 중에서 취하고, 분취용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 112 (6.3 mg, 16.4 %)를 희백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 838.3 ($M + H$)⁺. t_R 1.37 min (30% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min 루나(Luna) C18, 2×50 mm).

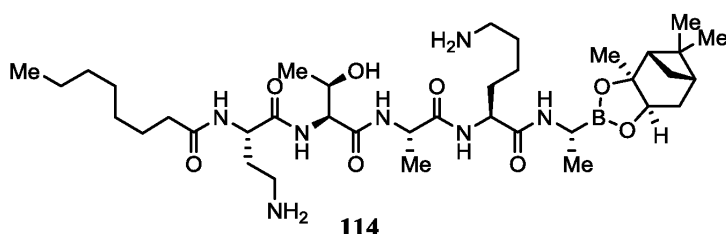
[1677] 실시예 13: 화합물 113의 제조



[1678]

[1679] 화합물 113은 일반적인 방법 6으로부터 112G 및 아세트산으로부터 생성하였다. MS (ESI) m/z 666.2 ($M + H$)⁺. t_R 2.27 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min 루나 C18, 2×50 mm).

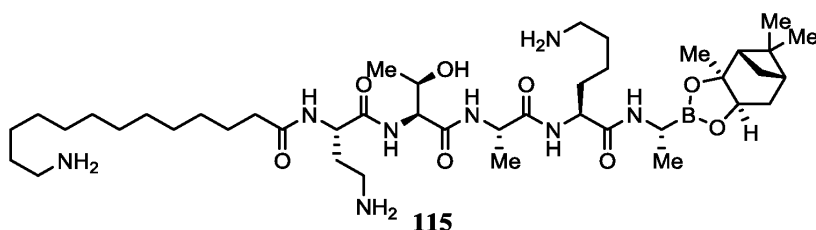
[1680] 실시예 14: 화합물 114의 제조



[1681]

[1682] 화합물 114는 일반적인 방법 6에 의하여 112G 및 옥타노산으로부터 생성하였다. MS (ESI) m/z 750.5 ($M + H$)⁺. t_R 2.27 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min 루나 C18, 2×50 mm).

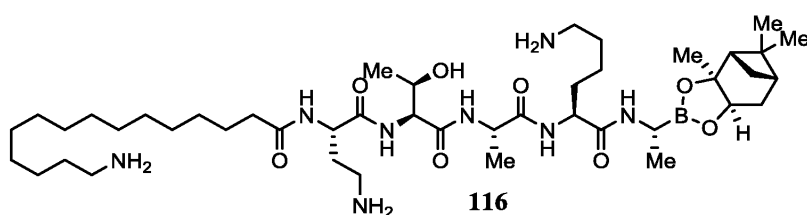
[1683] 실시예 15: 화합물 115의 제조



[1684]

[1685] 화합물 115는 일반적인 방법 6에 의하여 112G 및 13-((tert-부톡시카르보닐)아미노)트리데카노산으로부터 생성하였다. MS (ESI) m/z 835.6 ($M + H$)⁺. t_R 1.22 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 1.5 min, 1 ml/min 루나 C18, 2×30 mm).

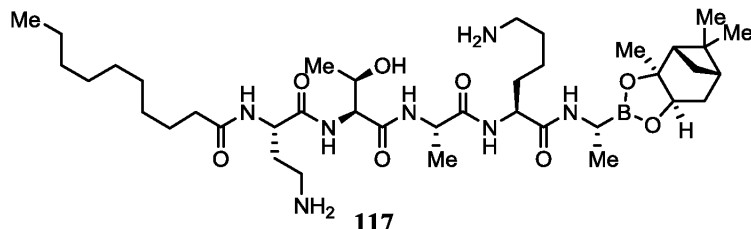
[1686] 실시예 16: 화합물 116의 제조



[1687]

[1688] 화합물 116은 일반적인 방법 6에 의하여 112G 및 15-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜타데카노산으로부터 생성하였다. MS (ESI) m/z 863.6 ($M + H$)⁺. t_R 1.79 min (10% CH₃CN/H₂O, 0.3 min; 10% - 80% CH₃CN/H₂O, 1.1 min, 1 ml/min 루나 C18, 2×30 mm).

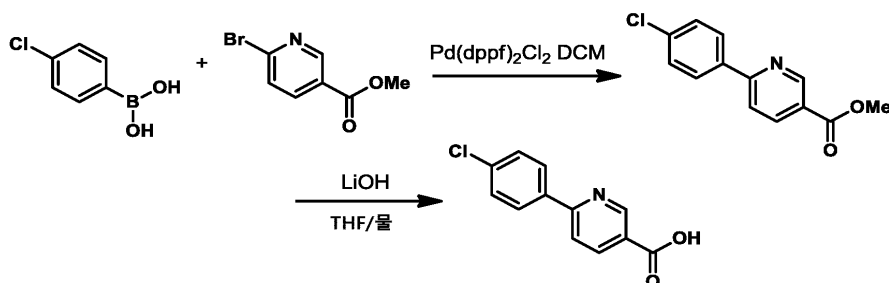
[1689] 실시예 17: 화합물 117의 제조



[1690]

[1691] 화합물 117은 일반적인 방법 6에 의하여 112G 및 데카노산으로부터 생성하였다. MS (ESI) m/z 778.5 ($M + H$)⁺.

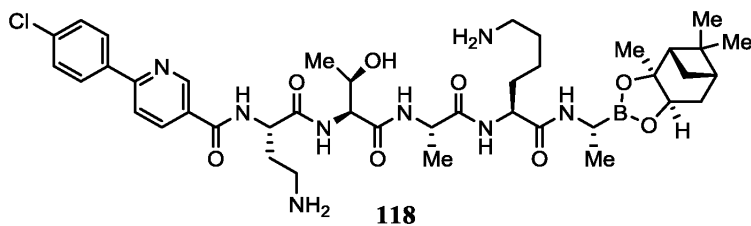
[1692] 실시예 18: 화합물 118의 제조



[1693]

[1694] 스크류 마개가 있는 바이알이 있는 밀봉된 시험관 장치에 4-클로로페닐보론산 (0.69 g, 4.4 mmol), 메틸 6-브로모니코티네이트 (0.85 g, 4.0 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ DCM (98 mg, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 질소로 플러쉬한 후, 20 ml THF (N₂로 3 분 동안 버블링시킴)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 20 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 NH₄Cl 사이에서 분배시키고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (100% DCM 내지 4% MeOH/DCM)에 의하여 0.72 g (72%)의 메틸 6-(4-클로로페닐)니코티네이트를 얻었다. MS (ESI) m/z 248.1 ($M + H$)⁺.

[1695] 3 ml THF 및 1 ml 물 중의 6-(4-클로로페닐)니코티네이트 (99 mg, 0.40 mmol), LiOH (21 mg, 0.88 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 0.2 M NaHSO₄ (4.4 ml)를 서서히 첨가하였다. 침전물이 형성되었으며, 용액을 얼음조내에서 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 물로 3회 세정한 후, 에테르로 행구어 61 mg (65%)의 6-(4-클로로페닐)니코틴산을 회백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 234.0 ($M + H$)⁺.

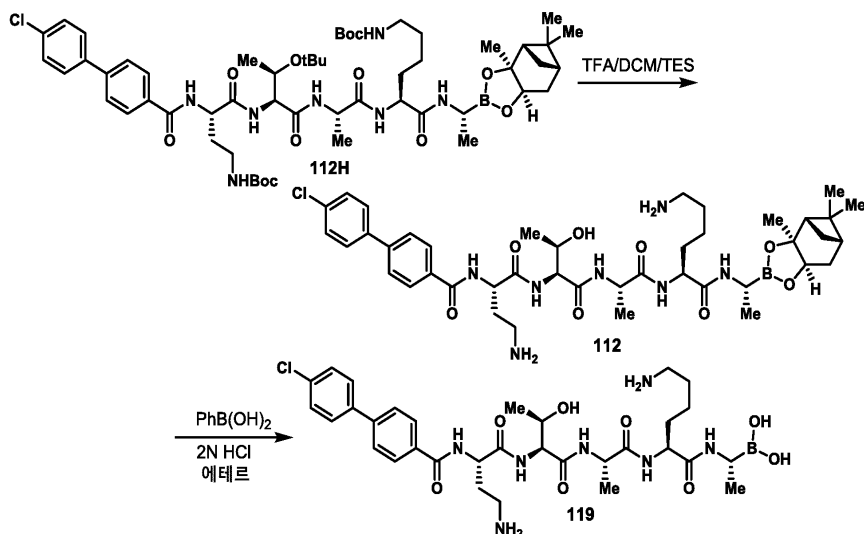


[1696]

[1697] 화합물 118은 일반적인 방법 6에 의하여 112G 및 6-(4-클로로페닐)니코틴산으로부터 생성하였다. 본 실시예에서, 정제는 역상 크로마토그래피 (C18, 5% CH₃CN/H₂O 내지 0.1% TFA를 사용한 100% CH₃CN)를 사용하여 수행하여 화합물 118을 TFA 염으로서 얻었다. MS (ESI) m/z 839.5 ($M + H$)⁺; t_R 2.73 min (10% CH₃CN/H₂O - 90%

CH₃CN/H₂O + 0.05% TFA, 4 min, 1.0 ml/min 타이탄 C18, 2.1×50 mm).

[1698] 실시예 19: 화합물 119의 제조



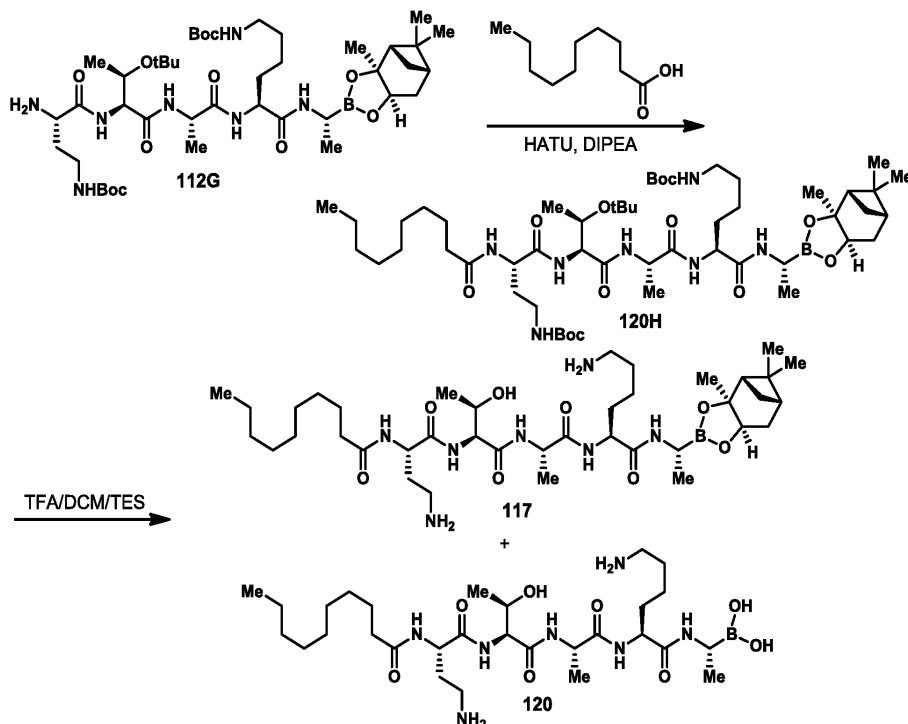
[1699]

[1700]

3 ml DCM 중의 화합물 112H (123 mg, 0.11 mmol) 및 트리에틸실란 (26 mg, 0.22 mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 0.75 ml TFA를 적가시켰다. 1 시간 후, 용액을 감압 하에 농축시켜 오일을 얻었다. 오일을 8 ml 물 중에 용해시키고, 6 ml 물 중의 PhB(OH)₂ (41 mg, 0.34 mmol)의 용액에 이어서 2N HCl (0.28 ml) 및 14 ml 에테르를 첨가하고, 혼합물을 1.5 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 2 ml 헥산으로 처리하여 에멀전을 분리하고, 유기층을 빼냈다. 수성층을 1:1 에테르:헥산으로 추출하였다 (2x). 수성층을 고체로 동결건조시키고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (C18, 5% CH₃CN/H₂O 내지 0.005M HCl 중의 100% CH₃CN)에 의하여 정제를 실시하여 11 mg (14%)의 화합물 119를 백색 고체인 비스-HCl 염으로서 얻었다. MS (ESI) m/z 726.5 (M + Na)⁺; t_R 3.21 min (10% CH₃CN/H₂O - 95% CH₃CN/H₂O, 6 min, 1 ml/min 제미니(Gemini)-NX C18, 4.6×50 mm).

[1701]

실시예 20: 화합물 120의 제조

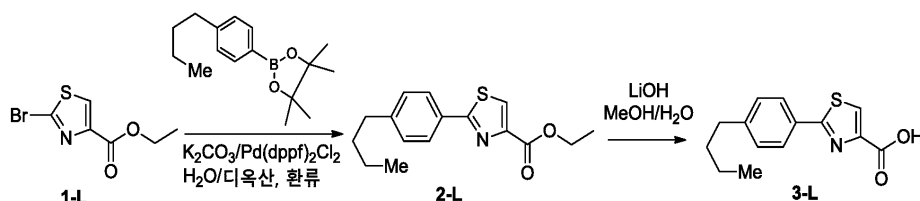


[1702]

[1703] 4 ml DMF 및 4 ml DCM 중의 화합물 112G (0.35 g, 0.40 mmol), 도데카노산 (76 mg, 0.44 mmol) 및 HATU (0.18 g, 0.48 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. DIPEA (0.11 g, 0.88 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 및 물 사이에 분배시키고, 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 0.1 N NaHSO₄ 및 포화 NaHCO₃로 순차적으로 세정하였다. DCM을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 소량의 DCM을 첨가하여 에멀전의 분리를 도왔다. 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM 내지 12% MeOH/DCM)에 의하여 0.18 g (52%)의 화합물 120H를 얻었다.

[1704] DCM 중의 화합물 120H (25 mg, 0.024 mmol) 및 트리에틸실란 (5.8 mg, 0.05 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 0.2 ml TFA를 적가하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 1.5 시간 동안 교반하였다 (LC-MS에 의하여 출발 물질의 소비를 확인함). 용매를 감압 하에서 제거하였다. 역상 크로마토그래피 (C18, 5% CH₃CN/H₂O 내지 100% CH₃CN + 0.005M HCl)에 의하여 7.1 mg (35%)의 화합물 117 및 5.3 mg (31%)의 화합물 120을 얻고, 여기서 피난 디올 기는 크로마토그래피 중에 제거하였다. 화합물 120의 데이터: MS (ESI) m/z 626 (M - H₂O + H)⁺; t_R 3.29 min (10% CH₃CN/H₂O - 95% CH₃CN/H₂O, 6 min, 1 ml/min, 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

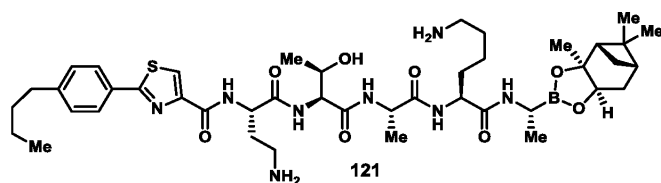
[1705] 실시예 21: 화합물 121의 제조



[1706]

[1707] 일반적인 방법 7: 4-부틸벤젠보론산 또는 4-부틸벤젠보론산 피나콜 에스테르 및 아릴- 또는 헤테로아릴 할라이드로부터 비아릴 또는 아릴-헤테로아릴 카르복실산의 합성. 이러한 방법의 예시는 화합물 2-L에 대하여 도시한다. 디옥산/H₂O (80 ml, v/v, 1/1) 중의 2-(4-부틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (2.2 g, 8.4 mmol)의 용액에 에틸 2-브로모티아졸-4-카르복실레이트 (1-L) (1.0 g, 4.2 mmol), K₂CO₃ (1.16, 8.4 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.31 g, 0.42 mmol)을 첨가하고, 플라스크를 N₂로 플러쉬하였다. 혼합물을 7 시간 동안 환류 가열하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 디옥산을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl 용액을 사용하여 pH=4~5로 조절하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물로 세정하고, 건조시켜 0.7 g (58%)의 화합물 2-L을 얻었다.

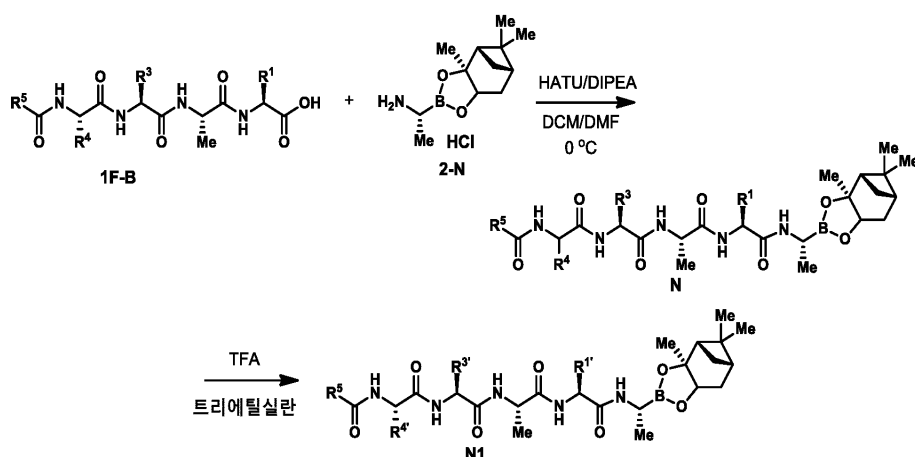
[1708] 화합물 2-L을 MeOH 및 물 (1:1) 중에 용해시키고, LiOH (0.18 g, 7.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, MeOH를 제거하였다. 잔류물을 1 N HCl 용액을 사용하여 pH=4~5로 조절하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 케이크를 물로 세정하고, 건조시켜 0.39 g의 3-L을 갈색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z 261.8 (M + H)⁺.



[1709]

[1710] 화합물 121은 일반적인 방법 6에 의하여 112G 및 3-L로부터 생성하였다. MS (ESI) m/z 867.5 (M + H)⁺. t_R 3.32 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 3 ml/min 베누실(Venusil) MP C18, 4.6×50 mm).

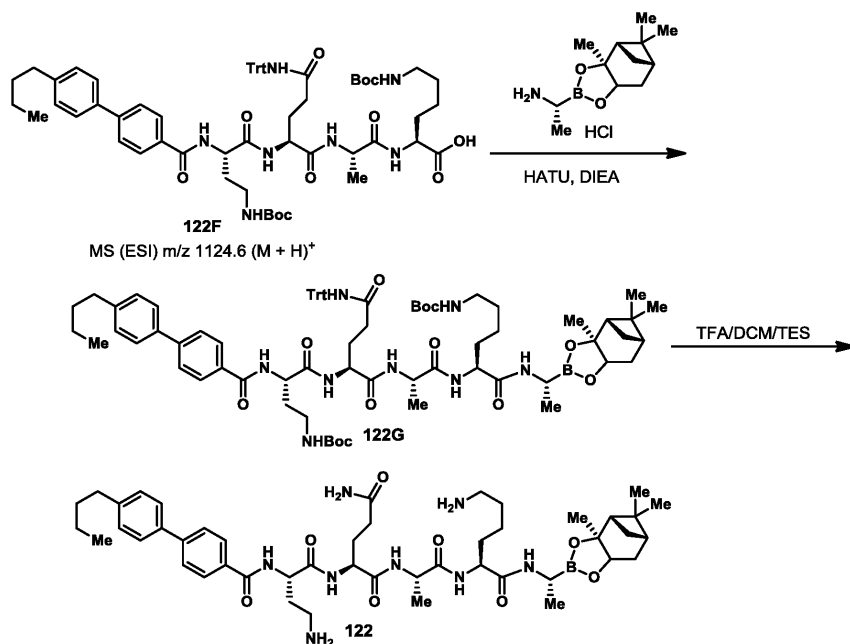
[1711] 실시예 22: 화합물 122의 제조



[1712]

[1713] 일반적인 방법 8: 아미노보로네이트 에스테르의 카르복실산으로의 커플링에 이어서 전체 산 탈보호. 화합물 1F-B (1 eq), HATU (2.0 eq) 및 (R)-보로알라-(+)-피난디올 HCl (2-N) (1.5 eq)을 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 얼음조내에서 냉각시켰다. DCM 및 DMF를 3:1 비로 첨가하였다 (0.03 - 0.05 M). 용해도가 제한되어 있는 경우, 추가의 DMF를 첨가할 수 있다. 그 후, DIPEA (3 eq)를 적가하였다. 15 - 30 분 후, 반응이 실온으로 가온되도록 하고, 30 분 동안 교반하였다. LCMS 분석에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 DCM 및 물 사이에 분배시키고, 수성층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 묶은 HCl (<0.1 M), NaHCO₃ 용액 및 염수로 순차적으로 세정하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 고체 잔류물을 아세토니트릴로 세정하여 원하는 화합물을 얻었다. 잔존하는 과잉의 DMF가 존재하는 경우, 잔류물을 EtOAc (300 ml/mmol):물 (100 ml/mmol) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 순차적으로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 생성된 고체를 아세토니트릴로 세정하여 화합물 N을 얻었다.

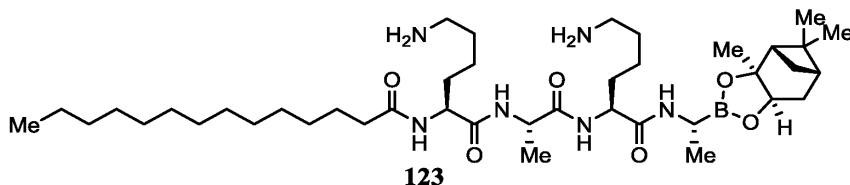
[1714] 탈보호: TFA 및 트리에틸실란을 사용한 산 민감성 보호기 (N-Boc, O-t-부틸, 및/또는 C(O)NH-트리틸)의 탈보호. TFA:DCM:TES (50:45:5) (1 ml) 중의 완전 보호된 화합물 N (100 mg, 0.070 - 0.12 mmol)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. LC-MS에 의한 분석으로 반응이 완료된 것으로 나타날 때, TFA를 증발시키고, ELSD에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타났다. 그 후, 미정제 잔류물을 DMSO 중에서 취하고, 분취용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 N1을 얻었다. 이동상이 0.1% TFA를 갖는 아세토니트릴/물인 경우, 생성된 염은 TFA 염이다. 이동상이 0.1% HCl를 갖는 아세토니트릴/물인 경우, 생성된 염은 HCl 염이다.



[1715]

[1716] 화합물 122는 일반적인 방법 1 및 8을 사용하여 화합물 122F로부터 생성하였다 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ - 80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 4 min, 0.8 ml/min 루나 C18, 2×50 mm).

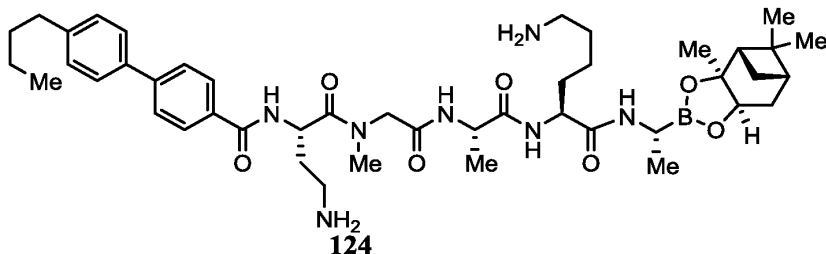
[1717] 실시예 23: 화합물 123의 제조



[1718]

[1719] 화합물 123은 일반적인 방법 1 및 8을 사용하여 생성하였다. MS (ESI) m/z 761.4 ($M + H$)⁺; t_R 3.11 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min 루나 C18, 2×50 mm).

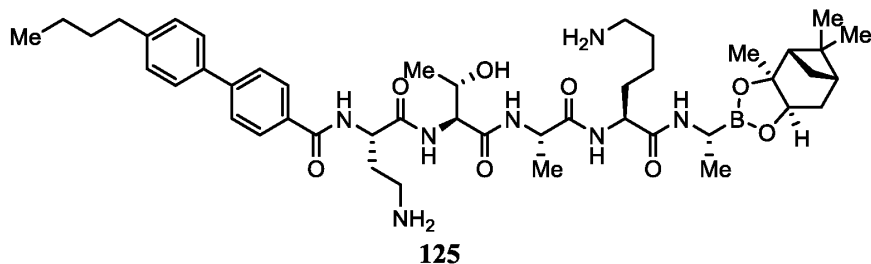
[1720] 실시예 24: 화합물 124의 제조



[1721]

[1722] 화합물 124는 일반적인 방법 1 및 8을 사용하여 생성하였다. MS (ESI) m/z 830.5 ($M + H$)⁺; t_R 1.89 min (30% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min 루나 C18, 2×50 mm).

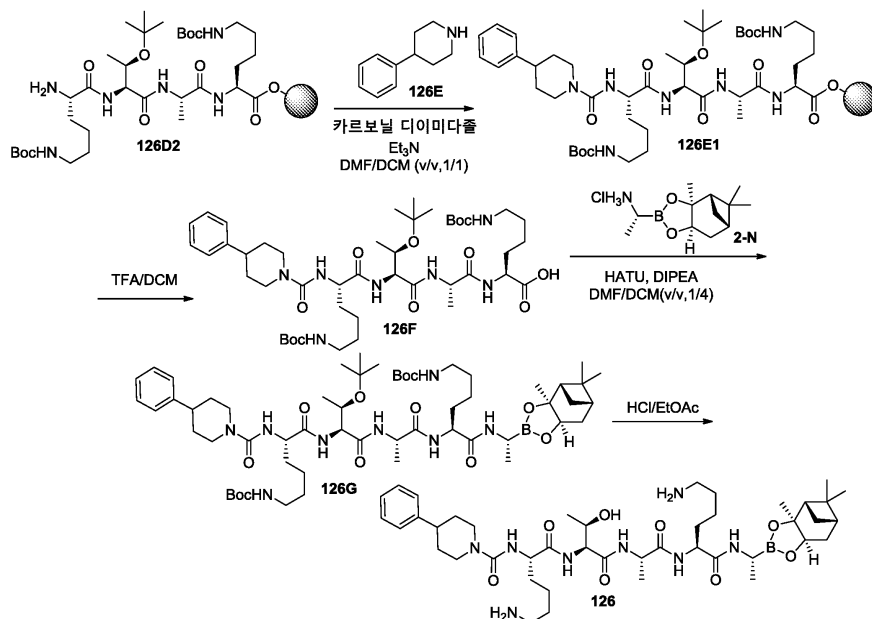
[1723] 실시예 25: 화합물 125의 제조



[1724]

[1725] 화합물 125는 일반적인 방법 1 및 8을 사용하여 생성하였다. MS (ESI) m/z 860.6 ($M + H$)⁺; t_R 2.86 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min 루나 C18, 2×50 mm).

[1726] 실시예 26: 화합물 126의 제조



[1727]

[1728]

펩티드 126D2는 일반적인 방법 1에 의하여 생성하였다. DMF (100 ml) 중의 CDI (1g, 12.4 mmol) 및 펩티드 126D2 (10 g, 5.6 mmol)의 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반한 후, Et₃N (1.26 g, 12.4 mmol) 및 화합물 126E (2 g, 6.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 DMF/DCM (50 ml×2)에 이어서 CH₃OH (20 ml)로 세정하여 화합물 126E1 (10 g, 83%)을 얻었다.

[1729]

HOAc (10 ml)/TFE (10 ml)/DCM (80 ml) 중의 화합물 126E1 (10 g, 4.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시키고, 잔류물을 DCM (5 ml)/PE (50 ml)로 세정하여 화합물 126F (1.75 g, 21.8%)을 얻었다.

[1730]

DMF (4 ml)/DCM (16 ml) 중의 화합물 126F (1.75 g, 1.97 mmol)의 혼합물에 얼음조내의 HATU (1.50 g, 3.94 mmol), (R)-보로알라-(+)-피난디올 HCl (1.02 g, 3.94 mmol)를 첨가하였다. DMF (2.5 ml)/DCM (2.5 ml) 중의 DIPEA (0.76 g, 5.9 mmol)를 10 분 후 적가하고, 반응을 1.5 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 H₂O (20 ml)에 붓고, EtOAc (20 ml×3)에 의하여 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC (CH₃CN/H₂O + 0.1% v/v 진한 HCl)에 의하여 정제하여 화합물 126G (300 mg, 13.9%)를 얻었다.

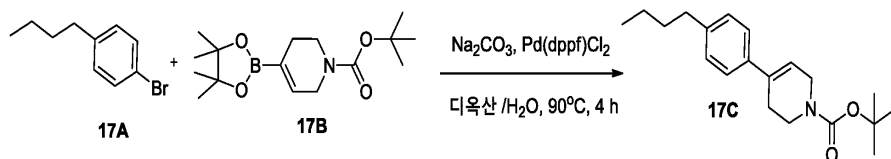
[1731]

EtOAc (3 ml) 중의 화합물 126G (300 mg, 0.28 mmol)의 교반된 현탁액에 4 M HCl/EtOAc (30 ml)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (CH₃CN/H₂O + 0.1% v/v 진한 HCl)에 의하여 정제하여 화합물 126 (70 mg, 29.3%)을 백색 고체로서 얻었다.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 4.52 - 4.60 (m, 1 H), 4.32 - 4.42 (m, 1 H), 4.21 - 4.31 (m, 3 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 2.88 - 3.10 (m, 6 H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.74 (m, 1 H), 2.30 - 2.41 (m, 1 H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H), 1.80 - 1.99 (m, 7H), 1.65 - 1.79 (m, 7 H), 1.48 - 1.60 (m, 5 H), 1.40 - 1.47 (m, 4 H), 1.38 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.24 - 1.28 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.14 - 1.17 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 0.89 (s, 3 H). LCMS (ESI) (C₄₃H₇₁BN₈O₈): m/z 839.5 (M + H).

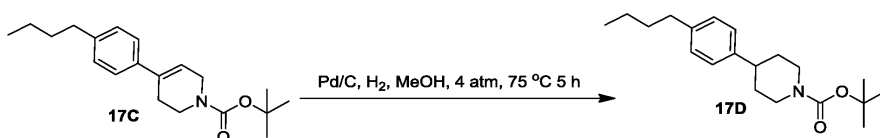
[1732]

[1733] 실시예 27: 화합물 127의 제조



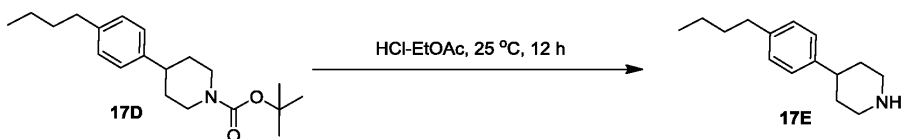
[1734]

[1735] 디옥산 (180 ml) 및 H₂O (45 ml) 중의 1-브로모-4-부틸벤젠 (5 g, 23.46 mmol), 화합물 17B (8.71 g, 28.15 mmol) 및 Na₂CO₃ (4.97 g, 46.92 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (5 g, 2.35 mmol)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 4 시간 동안 가열하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc=5/1, R_f=0.6)에 의하여 브로마이드가 완전 소비된 것으로 나타났다. 혼합물을 냉각시키고, H₂O (100 ml)로 희석하고, EtOAc (30 ml×3)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc=30/1 내지 10/1)에 의하여 정제하여 화합물 17C (5g, 67.6%)를 담황색 오일로서 얻었다.



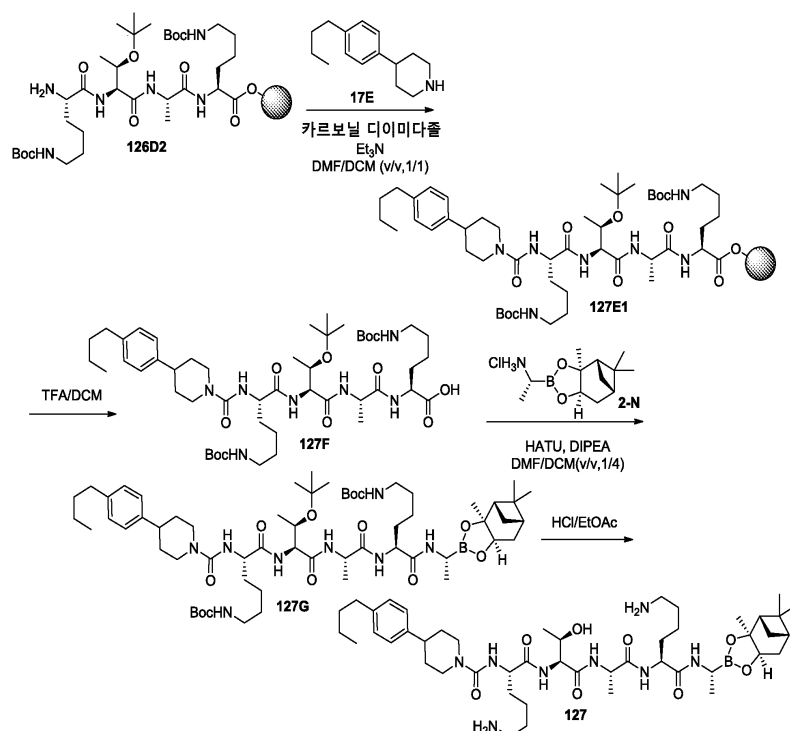
[1736]

[1737] CH₃OH (45 ml) 중의 화합물 17C (5 g, 0.016 mol) 및 Pd/C (0.5 g, 10%)의 혼합물을 75°C에서 5 시간 동안 55 psi H₂ 하에서 가열하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc=5/1, R_f=0.5)에 의하여 출발 물질이 완전 소비된 것으로 나타났다. 혼합물을 농축시켜 화합물 17D (5 g, 100%)를 담황색 오일로서 얻었다.



[1738]

[1739] EtOAc (25 ml) 중의 4 M HCl 중의 화합물 17D (5 g, 0.016 mol)의 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc=5/1, R_f=0.6)에 의하면 출발 물질이 완전 소비되었다는 것을 나타냈다. 혼합물을 농축시켜 화합물 17E (3 g, 87%)를 녹색 고체로서 얻었다.



[1740]

[1741]

DMF (50 ml) 중의 CDI (1.49 g, 9.2 mmol) 및 화합물 126D2 (5.6 g, 4.2 mmol)의 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물에 Et₃N (0.93 g, 9.2 mmol) 및 화합물 17E (1 g, 4.6 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 DMF/DCM (30 ml×2) 및 CH₃OH (20 ml)로 세정하여 화합물 127E1 (5 g, 76%)을 얻었다.

[1742]

HOAc (5 ml)/TFE (5 ml)/DCM (40 ml) 중의 화합물 127E1 (5 g, 3.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 DCM (5 ml)/석유 에테르 (50 ml)로 세정하여 화합물 127F (1.0 g, 33%)를 얻었다.

[1743]

DMF (4 ml)/DCM (16 ml) 중의 화합물 127F (1.0 g, 1.06 mmol)의 혼합물에 얼음조내의 HATU (0.81 g, 2.12 mmol) 및 (R)-보로알라-(+)-피난디올 HCl (0.55 g, 2.12 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 DMF (2.5 ml)/DCM (2.5 ml) 중의 DIPEA (0.41 g, 3.18 mmol)를 적가하고, 반응을 1.5 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 H₂O에 붓고, EtOAc (20 ml×3)로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC (첨가제로서 CH₃CN/H₂O + HCl)에 의하여 정제하여 화합물 127G (50 mg, 4.5%)를 얻었다.

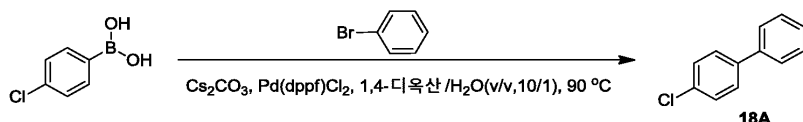
[1744]

EtOAc (3 ml) 중의 화합물 127G (50 mg, 0.045 mmol)의 교반된 현탁액에 EtOAc (30 ml) 중의 4M HCl을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 휘발물을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC (CH₃CN/H₂O + 0.1% v/v 진한 HCl)에 의하여 정제하여 3 (20 mg, 48.9%)을 백색 고체로서 얻었다.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.10 - 7.16 (m, 4 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.35 - 4.40 (m, 1 H), 4.14 - 4.39 (m, 5 H), 3.30 - 3.40 (m, 6 H), 2.88 - 3.00 (m, 2 H), 2.65 - 2.75 (m, 2 H), 2.50 - 2.60 (m, 1 H), 2.30 - 2.40 (m, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 1.80 - 2.00 (m, 7 H), 1.65 - 1.79 (m, 6 H), 1.49 - 1.60 (m, 7 H), 1.40 - 1.48 (m, 4 H), 1.38 (s, 3 H), 1.32 - 1.34 (m, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.20 - 1.27 (d, *J*=8.0 Hz, 3 H), 1.10 - 1.19 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.90 - 0.96 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H), 0.89 (s, 3 H). LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.828, (M+H)⁺ = 895.2.

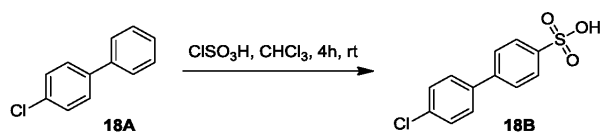
[1745]

[1746] 실시예 28: 화합물 128의 제조



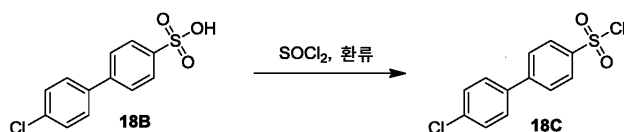
[1747]

[1748] 1,4-디옥산/H₂O (165 ml, v/v, 10/1) 중의 (4-클로로페닐)보론산 (13 g, 84 mol) 및 브로모벤젠 (11 g, 70 mol), Cs₂CO₃ (45 g, 140 mol), Pd(dppf)Cl₂ (5.1 g, 7 mol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 N₂ 대기 하에서 교반하였다. 혼합물에 물 (150 ml)을 첨가하고, 용액을 EtOAc (200 ml×3)에 의하여 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 ml)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc 1:10)에 의하여 정제하여 화합물 18A (13 g, 수율: 98.5%)를 황색 고체로서 얻었다.



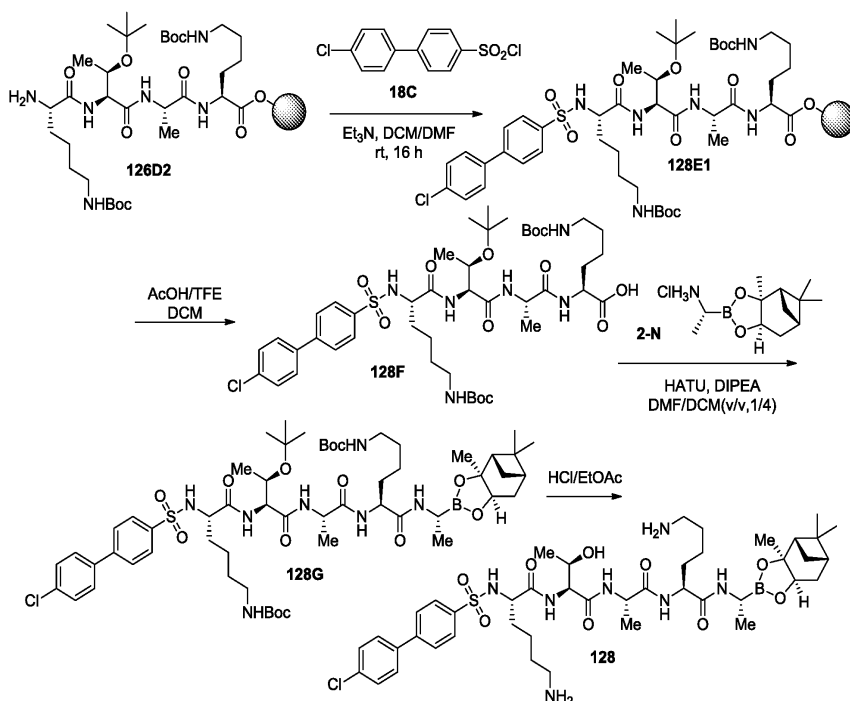
[1749]

[1750] 클로로포름 (250 ml) 중의 화합물 18A (10.5 g, 55.5 mol)의 용액에 ClSO₃H (9.72 g, 83.3 mol)를 30℃에서 첨가하였다. ClSO₃H의 첨가 중에 백록색 고체가 침전되었다. 반응 혼합물을 30℃에서 4 시간 동안 교반하고, 이때 침전물을 여과에 의하여 수집하였다. 생성물을 40℃에서 일정한 중량으로 과건조시켜 미정제 화합물 18B (8.95 g, 수율: 60.0%)를 백록색 고체로서 얻었다.



[1751]

[1752] 미정제 화합물 18B (10.5 g, 39.07 mmol)를 티오닐 클로라이드 (100 ml)로 희석하고, 촉매량의 DMF (0.5 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 4 시간 동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류 티오닐 클로라이드를 제거하기 위하여, 톨루엔을 잔류물에 첨가하고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 오일 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 화합물 18C (8.0 g, 수율: 71.4%)를 백록색 고체로서 얻었다.



[1753]

[1754] DMF (20 ml)/DCM (20 ml) 중의 화합물 126D2 (4.64 g, 4.64 mmol) 및 트리에틸아민 (1.17 g, 11.60 mmol)의 혼합물에 화합물 18C (2.00 g, 6.96 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 15 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM (20 ml)/MeOH (20 ml)로 세정하여 화합물 128E1 (3.8 g, 65.6%)을 얻었다.

[1755] DCM (32 ml)/TFE (4 ml)/AcOH(4 ml) 중의 화합물 128E1 (3.8 g, 3.8 mmol)의 혼합물을 30℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM (30 ml)/MeOH (30 ml)로 세정하였다. 합한 여과액을 농축시키고, 잔류물을 DCM (5 ml)/석유 에테르 (50 ml)로 세정하고, 농축시켜 화합물 128F (1.5 g, 51.9%)를 황색 오일로서 얻었다.

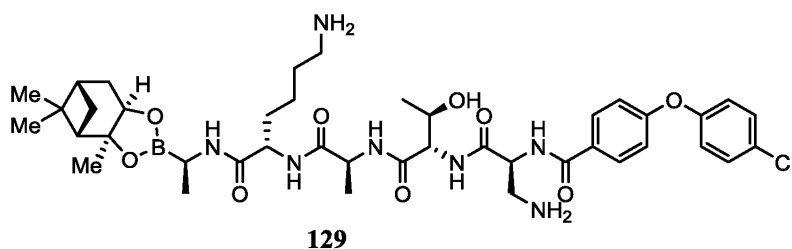
[1756] DMF (10 ml)/DCM (30 ml) 중의 화합물 128F (1.5g, 1.57 mmol)의 혼합물에 얼음조내에서 HATU (1.2 g, 3.14 mmol) 및 (R)-보로알라-(+)-피난디올 HCl (0.82 g, 3.14 mmol)을 첨가하였다. DMF (2.5 ml)/DCM (2.5 ml) 중의 DIPEA (0.61 g, 4.72 mmol)를 10 분 후 첨가하고, 반응을 1.5 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 H₂O에 붓고, EtOAc (60 ml×3)로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC (CH₃CN/H₂O + 0.1% v/v 진한 HCl)에 의하여 정제하여 화합물 128G (600 mg, 42.8%)를 얻었다.

[1757] EtOAc (5 ml) 중의 화합물 128G (300 mg, 0.25 mmol)의 교반된 현탁액에 EtOAc 중의 4M HCl (50 ml)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(CH₃CN/H₂O + 0.1% v/v 진한 HCl)에 의하여 정제하여 화합물 128 (90 mg, 40%)을 백색 고체로서 얻었다.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.99 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.53 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 4.51- 4.53 (m, 1 H), 4.31 - 4.33 (m, 1 H), 4.23 - 4.24 (m, 1 H), 4.17 - 4.19(m, 2 H), 3.85 - 3.89 (m, 1 H), 2.95 - 2.96 (m, 2 H), 2.86 - 2.88 (m, 2 H), 2.70 - 2.71(m, 1 H), 2.3 - 2.41 (m, 1 H), 2.11 - 2.23 (m, 1 H), 1.96-1.97 (m, 1 H), 1.82 - 1.90 (m, 2 H), 1.72 - 1.79 (m, 3 H), 1.52 - 1.73 (m, 7 H), 1.41-1.48(m, 2 H), 1.37 - 1.38 (m, 7 H), 1.30 (s, 3 H), 1.14 - 1.16 (m, 3 H), 1.04-1.06 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 0.893 (s, 3 H). LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.784, (M + H)⁺ = 902.0.

[1758]

[1759] 실시예 29: 화합물 129의 제조



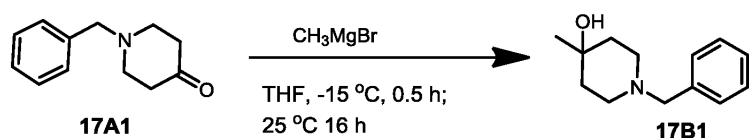
[1760]

[1761] 화합물 129를 일반적인 방법 1 및 8을 사용하여 생성하였다.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 0.90 (s, 3 H), 1.14-1.15 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.19-1.21 (d, J=6.4Hz, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.42-1.45 (m, 7 H), 1.60-1.68 (m, 2 H), 1.70-1.75 (m, 2 H), 1.80-1.87 (m, 2 H), 1.87-1.95 (m, 2 H), 2.08-2.10 (m, 1 H), 2.32-2.38 (m, 1 H), 2.69-2.71 (m, 1 H), 2.96-3.00 (m, 3 H), 3.33-3.34 (m, 2 H), 3.51-3.53 (m, 1 H), 4.16-4.20 (m, 1 H), 4.23-4.25 (m, 1 H), 4.35-4.40 (m, 1 H), 4.48-4.53 (m, 1 H), 4.88-4.89 (m, 1 H), 4.90-4.91 (m, 1 H), 7.07-7.10 (m, 4 H), 7.42-7.45 (m, 2 H), 7.97-8.00 (m, 2 H). LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.751, M+H⁺ = 840.4.

[1762]

[1763] 실시예 30: 화합물 130의 제조

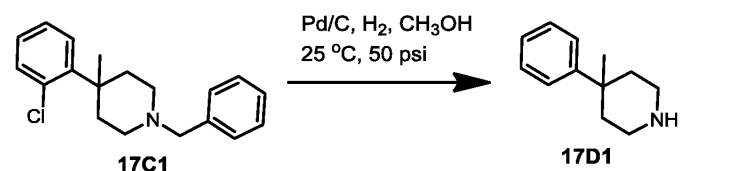


[1764]

[1765] THF (250 ml) 중의 화합물 17A1 (50 g, 264 mmol)의 혼합물에 에테르 중의 CH_3MgBr (220 ml, 3M)의 용액을 -15°C 에서 N_2 하에서 첨가하고, 0.5 시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 25°C 로 가온시키고, 16 시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc=1/1, $R_f=0.5$)에 의하여 출발 물질이 나타나지 않았다. 혼합물을 NH_4Cl (aq) (150 ml)로 희석하고, EtOAc (100 ml \times 3)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc=3/1 내지 1/1)에 의하여 정제하여 화합물 17B1 (18.7 g, 34.5%)을 황색 고체로서 얻었다.

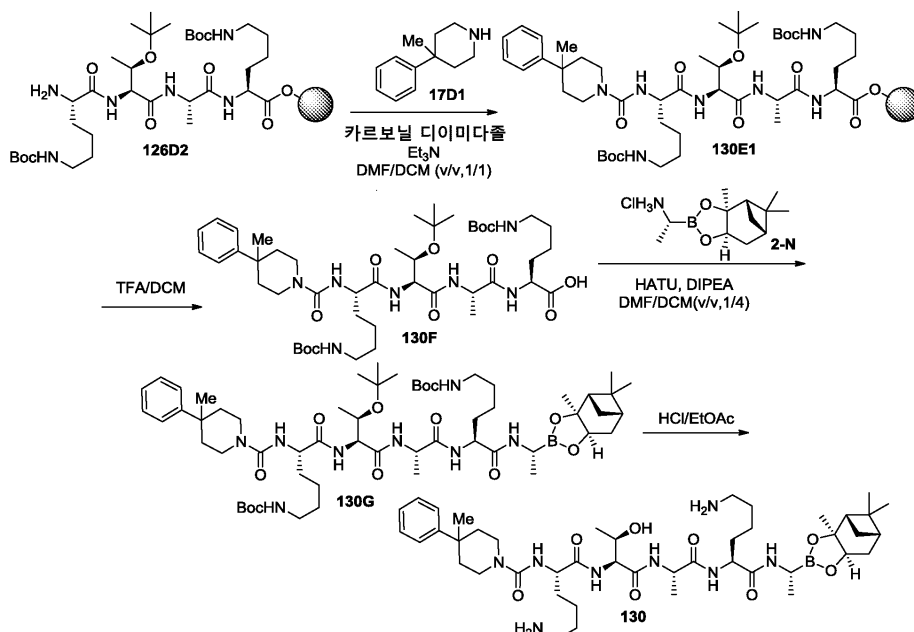
[1766]

[1767] 클로로벤젠 (150 ml) 중의 화합물 17B1 (18.7 g, 91 mmol)의 혼합물에 AlCl_3 (60 g, 455 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. TLC (석유 에테르/EtOAc=1/1, $R_f=0.3$)에 의하면 출발 물질이 나타나지 않았다. 혼합물을 냉각시키고, 저온의 H_2O (100 ml)로 희석하였다. NaOH (1N)을 사용하여 염기성이 될 때까지 혼합물을 처리한 후, 수성층을 EtOAc (100 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc=3/1 내지 1/1)에 의하여 정제하여 화합물 17C1 (9.9 g, 36.4%)을 황색 오일로서 얻었다.



[1768]

[1769] CH_3OH (50 ml) 중의 화합물 17C1 (9.5 g, 31.6 mmol)의 혼합물에 Pd/C (1g, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 72 시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/EtOAc=1/1, $R_f=0.5$)에 의하면 출발 물질이 나타나지 않았다. 혼합물을 농축시켜 화합물 17D1 (5.3 g, 96.3%)을 황색 오일로서 얻었다.



[1770]

[1771]

DMF (50 ml) 중의 CDI (1.49 g, 9.2 mmol) 및 화합물 126D2 (6 g, 4.0 mmol)의 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물에 Et₃N (0.93 g, 9.2 mmol) 및 화합물 17D1 (2 g, 11.4 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 DMF/DCM (50 ml × 2)에 이어서 CH₃OH (20 ml)로 세정하여 화합물 130E1 (6 g, 88.2%)을 얻었다.

[1772]

HOAc (5 ml)/TFE (5 ml)/DCM (40 ml) 중의 화합물 130E1 (6 g, 4.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시키고, 잔류물을 DCM (5 ml)/석유 에테르 (50 ml)에 의하여 세정하여 화합물 130F (0.5 g, 20.8%)를 얻었다.

[1773]

DMF (4 ml)/DCM (16 ml) 중의 화합물 130F (0.5 g, 0.55 mmol)의 혼합물에 얼음조에서 HATU (0.42 g, 1.11 mmol), (R)-보로알라-(+)-피난디올 HCl (0.29 g, 1.11 mmol)를 첨가하고, DMF (2.5 ml)/DCM (2.5 ml) 중의 DIPEA (0.21 g, 1.65 mmol)를 10 분 후 첨가하고, 반응을 1.5 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 H₂O에 붓고, EtOAc (20 ml × 3)에 의하여 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의하여 HCl 조건 하에서 정제하여 화합물 130G (300 mg, 49.2%)를 얻었다.

[1774]

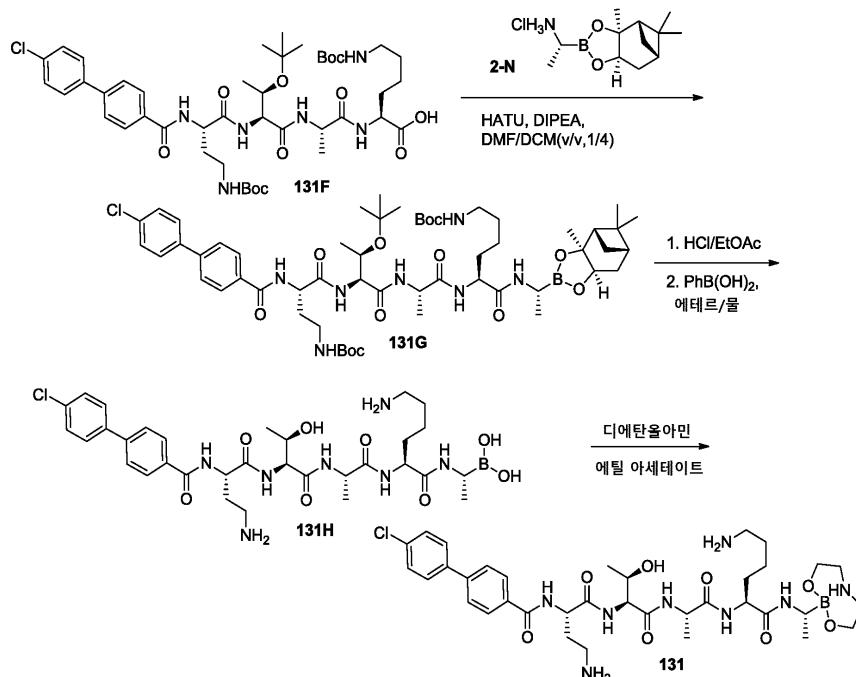
EtOAc (3 ml) 중의 화합물 130G (300 mg, 0.27 mmol)의 교반된 현탁액에 EtOAc (30 ml) 중의 4M HCl을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(CH₃CN/H₂O + 0.1% v/v 진한 HCl)에 의하여 정제하여 화합물 130 (60 mg, 26%)을 백색 고체로서 얻었다.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.36 - 7.41 (m, 2

H), 7.30- 7.35 (m, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 4.51- 4.60 (m, 1 H), 4.31- 4.40 (m, 1 H), 4.24- 4.30 (m, 1 H), 4.20- 4.23 (m, 1 H), 4.10 - 4.19 (m, 2 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 1 H), 2.88 -3.00 (m, 4 H), 2.65 -2.75 (m, 1H), 2.30 - 2.40 (m, 1 H), 2.10 - 2.21 (m, 3 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 3H), 1.71 - 1.80 (m, 4 H), 1.60 - 1.70(m, 6 H), 1.46 - 1.52 (m, 4 H), 1.40 -1.45 (m, 4 H), 1.38(s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.20-1.24 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 1.14- 1.16 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 0.89 (s, 3 H), LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.768, (M + H)⁺ = 853.5.

[1775]

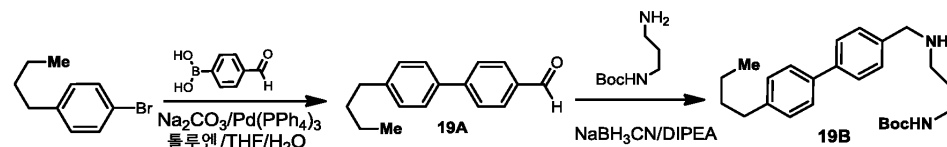
[1776] 실시예 31: 화합물 131의 제조



[1777]

[1778] 화합물 131H를 화합물 131F로부터 일반적인 방법 1 및 8을 사용하여 생성한 후, 화합물 119를 생성하는데 사용된 절차에 의하여 PhB(OH)_2 로 처리하여 피난디올을 제거하여 화합물 131H를 얻었다. 디에탄올아민 (5 당량, 0.461 mmol, 48 mg)을 에틸 아세테이트 (3 ml) 중의 131H (65 mg, 0.09 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC에 의하여 정제하여 131을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (5-95 AB, ESI): $\text{RT}=2.92$, $\text{M}+\text{H}^+=704.3$ [B(OH)_2 로 가수분해됨].

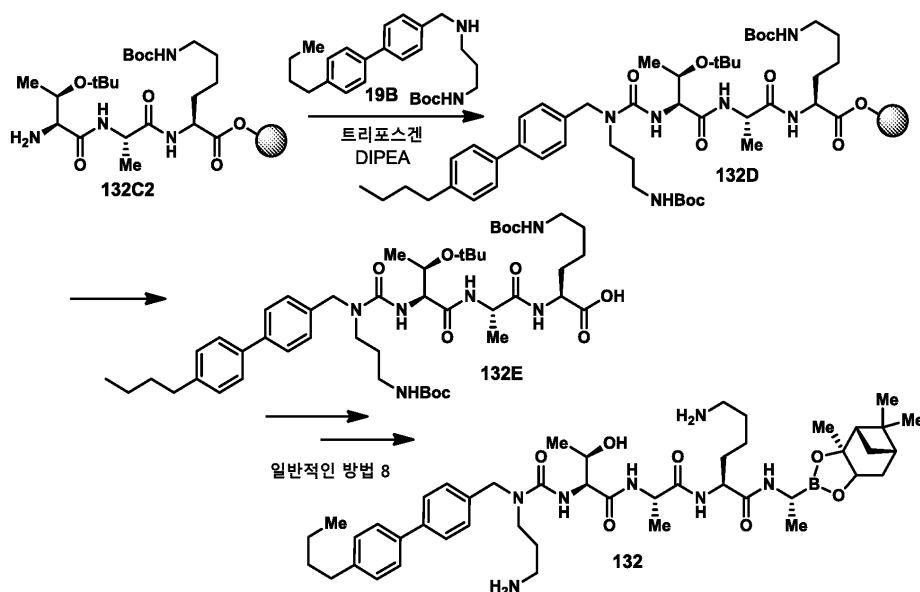
[1779] 실시예 32: 화합물 132의 제조



[1780]

[1781] 톨루엔/THF/ H_2O (200 ml/200 ml/200 ml) 중의 1-브로모-4-부틸벤젠 (50.0 g, 0.333 mol), 4-포르밀페닐보론산 (47.2 g, 0.222 mol), Na_2CO_3 (70.6 g, 0.666 mol)의 용액을 N_2 로 3회 탈기시킨 후, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (12.8 g, 11.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 로 3회 탈기시킨 후, 5 시간 동안 환류 가열하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 톨루엔 및 THF를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 EA (30 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 제거하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 PE로 용출시키는 실리카 겔 위의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 용매를 제거하여 화합물 19A (20.0 g, 수율: 37.8%)를 황색 오일로서 얻었다.

[1782] 무수 DCM (30 ml) 중의 화합물 19A (0.900 g, 2.31 mmol)의 용액에 tert-부틸 (3-아미노프로필)카르바메이트 (0.575 g, 2.42 mmol), DIPEA (0.672 g, 5.21 mmol) 및 Na_2SO_4 (6 g)를 15 $^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 15 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시키고, 무수 MeOH (30 ml) 중에 용해시키고, 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 용액에 NaBH_3CN (96.6 mg, 2.54 mmol)을 일부분씩 첨가한 후, 혼합물을 1.5 시간 동안 15 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 용매를 증발시키고, 미정제 생성물을 DCM:MeOH (10:1)로 용출시키는 실리카 겔 위에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 용매를 제거하여 화합물 19B (1.70 g, 수율: 48%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 397.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.



[1783]

[1784]

화합물 132C2를 일반적인 방법 1에 의하여 생성하였다. 무수 DCM (3 ml) 중의 트리포스젠 (20.6 mg, 0.07 mmol)의 용액에 THF (3 ml) 중의 화합물 132C2 (0.23 mmol) 및 DIPEA (297 mg, 2.30 mmol)의 용액을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 25 분 동안 교반하였다. 화합물 19B (91.36 mg, 2.30 mmol)의 용액을 0℃에서 THF (2 ml) 중에 첨가하고, 반응 혼합물을 15℃로 가온시키고, 15℃에서 4 시간 동안 진탕하였다. LCMS에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 THF (20 ml×3) 및 DCM (20 ml×3)으로 순차적으로 세정한 후, 진공 하에서 건조시켜 화합물 132D를 얻었다. TFA/DCM (1%, 5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 15℃에서 5 분 동안 진탕하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 pH 7-8이 될 때까지 처리하였다. pH=3-4가 될 때까지 수성층을 시트르산으로 조절하였다. 혼합물을 DCM (20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 132E (80.0 mg, 수율: 38.8%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 897.4 (M + H)⁺.

[1785]

화합물 132E를 일반적인 방법 8에 기재된 조건으로 처리하여 화합물 132를 얻었다. MS (ESI) m/z 846.5 (M + H)⁺.

[1786]

실시예 33: 화합물 133의 제조

[1787]

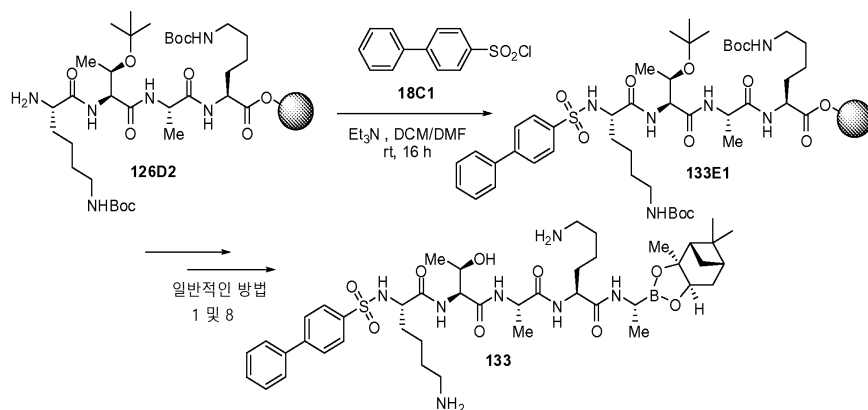
DMF (10 ml)/DCM (10 ml) 중의 화합물 126D2 (2.63 g, 2.63 mmol) 및 트리에틸아민 (0.66 g, 6.58 mmol)의 용액에 화합물 18C1 (1.0 g, 3.94 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM (20 ml)/MeOH (20 ml)로 세정하여 화합물 133E1 (2.1 g, 64%)을 얻었다. 화합물 133을 일반적인 방법 1 및 8에 의하여 화합물 133E1로부터 생성하였다.

¹H NMR (400 MHz,

MeOD-d₄) δ 7.97-7.99 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.83-7.86 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.70-7.73 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 7.43-7.46 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.50- 4.56 (m, 1 H), 4.31 - 4.39 (m, 1 H), 4.14 - 4.27 (m, 3 H), 3.85 - 3.95 (m, 1 H), 2.96 -3.00 (m, 2 H), 2.82 -2.91 (m, 2 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.29 - 2.42 (m, 1 H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H), 1.93 - 1.99 (m, 1 H), 1.88 - 1.92 (m, 2 H), 1.75 - 1.84 (m, 3 H), 1.69 -1.73 (m, 3 H), 1.62 - 1.64 (m, 2 H), 1.48 - 1.52 (m, 2 H), 1.34 - 1.46 (m, 9 H), 1.30 (s, 3 H), 1.12 - 1.17 (m, 3 H), 1.05-1.08 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 0.89 (s, 3 H).

LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.695, (M/2+H)⁺ = 435.0.

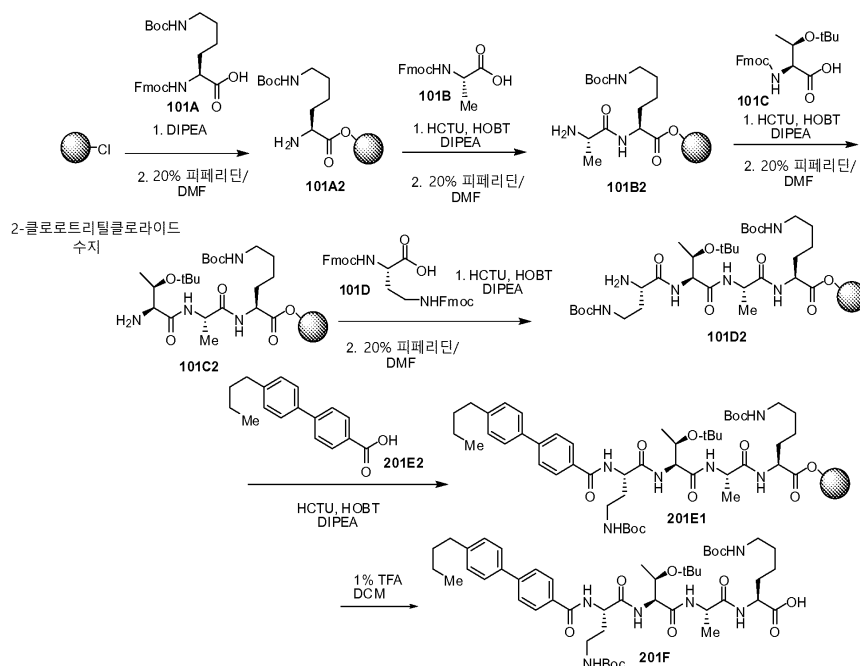
[1788]



[1789]

[1790]

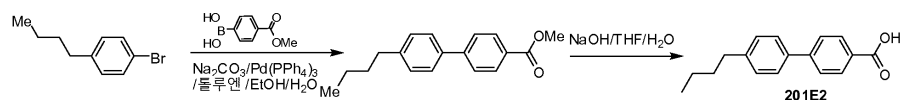
실시예 34: 화합물 201 P1의 제조



[1791]

[1792]

일반적인 방법 9: 화합물 201F의 제조는 순차적 고체 상 펩티드 커플링 및 차후의 Fmoc-탈보호를 사용하며, 이를 일반적인 방법 9로 지칭한다.



[1793]

[1794]

톨루엔/EtOH (900 ml/300 ml) 중의 1-브로모-4-부틸벤젠 (100 g, 0.472 mol), 4-(메톡시카르보닐)페닐보론산 (82.0 g, 0.456 mol), 2 M Na₂CO₃ (150 g, 1.42 mol)의 용액을 N₂로 3회 탈기시킨 후, Pd(PPh₃)₄ (27.2 g, 23.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂로 3회 탈기시킨 후, 5 시간 동안 환류 가열하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 톨루엔 및 EtOH를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 EA (30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 PE, PE:EA (150:1)로 용출시키는 실리카 겔 위의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 용매를 제거하여 메틸 4-(4-부틸페닐)벤조에이트 (105 g, 수율: 86.0%)를 백색 고체로서 얻었다.

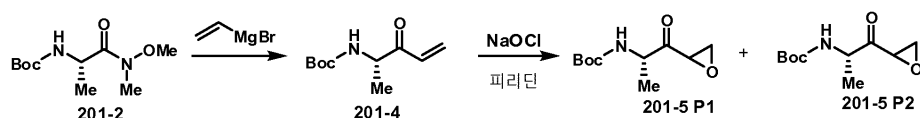
[1795]

THF/H₂O (500 ml/100 ml) 중의 메틸 4-(4-부틸페닐)벤조에이트 (89.0 g, 0.332 mol), NaOH (26.6 g, 0.664 mol)의 혼합물을 밤새 환류 가열하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, THF를 제거하였다. 잔류물을 2 N HCl 용액으로 pH ~3-4로 조절하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 케이크를 물로 세정하고, 건조시켜

4-(4-부틸페닐)벤조산 (화합물 201E2) (60.0 g, 수율: 71.1%)을 백색 고체로서 얻었다. (ESI) m/z 255.0 ($M + H$)⁺.

[1796] 무수 DMF (20 ml) 중의 4-(4-부틸페닐)벤조산 (2 mmol), HCTU (2 mmol), HOBT (2 mmol) 및 DIPEA (2 mmol)의 혼합물을 20℃에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 상기 혼합물을 화합물 101D2 (실시예 1에서와 같이 제조함)에 첨가하고, 20℃에서 1.5 시간 동안 진탕시켰다. LCMS에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 여과하고, 잔류물을 DMF (3×30 ml) 및 DCM (2×30 ml)으로 세정하여 화합물 201E1을 얻었다.

[1797] 화합물 201E1 (1 mmol)의 혼합물을 1% TFA/DCM (4 ml)으로 5 분 동안 처리하고, 여과하였다. 이러한 작업을 3회 반복하였다. 여과액을 pH ~7-8이 될 때까지 포화 NaHCO₃ 용액으로 처리하였다. 수성층을 시트르산으로 pH ~3-4로 조절하였다. 혼합물을 DCM (8 ml)으로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 201F를 얻었다. MS (ESI) m/z 911.4 ($M + H$)⁺.



[1798]

[1799] 무수 THF (76 ml) 중의 화합물 201-2 (1 g, 4.3 mmol, 1 eq)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, 비닐 마그네슘 브로마이드의 1 M 용액 (9.1 ml, 2.1 eq)을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 그 후, 용액을 얼음조 위에서 0℃로 가온시켰다. 2 시간 동안 교반한 후, TLC에 의하여 출발 물질의 완전한 소비를 나타냈으며, 반응 혼합물을 교반 중인 1 N HCl (30 ml)에 0℃에서 부은 후, 혼합물을 동량의 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 그 후, 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의하여 정제하여 화합물 201-4 (706 mg, 82%)를 얻었다. R_f 0.6 (25% EtOAc/헥산).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.47 (dd, (J = 15 Hz, 10 Hz), 1H)

6.38 (dd, (J = 18 Hz, 1.5 Hz), 1H), 5.85 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5.35 (br s, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H),

1.44 (s, 9H), 1.34 (d, J = 7 Hz, 3H).

[1800]

[1801] 피리딘 (5 ml) 중의 화합물 201-4 (250 mg, 1.3 mmol, 1 eq)의 용액에 -10℃에서 NaOCl (1.87 ml, 2 eq)의 10% 수용액을 10 분에 걸쳐 첨가하였다. 그 후, 반응을 0℃로 가온시키고, 2 시간 동안 교반되도록 하며, 이때 TLC에 의하여 완료되었다는 것을 나타냈다. 그 후, 반응을 EtOAc로 0℃에서 희석하고, 유기층을 물 및 염수로 2회 세정하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의하여 정제하여 화합물 201-5 P1 (106 mg, R_f 0.5 (헥산 중의 25% EtOAc)) 및 화합물 201-5 P2 (63 mg, R_f 0.2 (헥산 중의 25% EtOAc)) (62% 수율 합)인 2종이 생성물을 얻었다.

[1802]

화합물 201-5 P1에 대한 데이터

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.04 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.10-

3.09 (m, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.31 (d, J = 7 Hz, 3H).

[1803]

[1804]

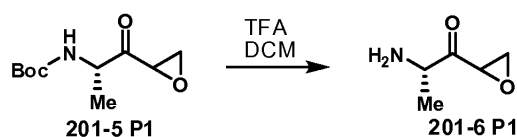
화합물 201-5 P1의 데이터

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.14 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 4.5 Hz, 2.5

Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 6.5 Hz, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 6.5 Hz, 2.5 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.39 (d, J

= 7 Hz, 3H).

[1805]



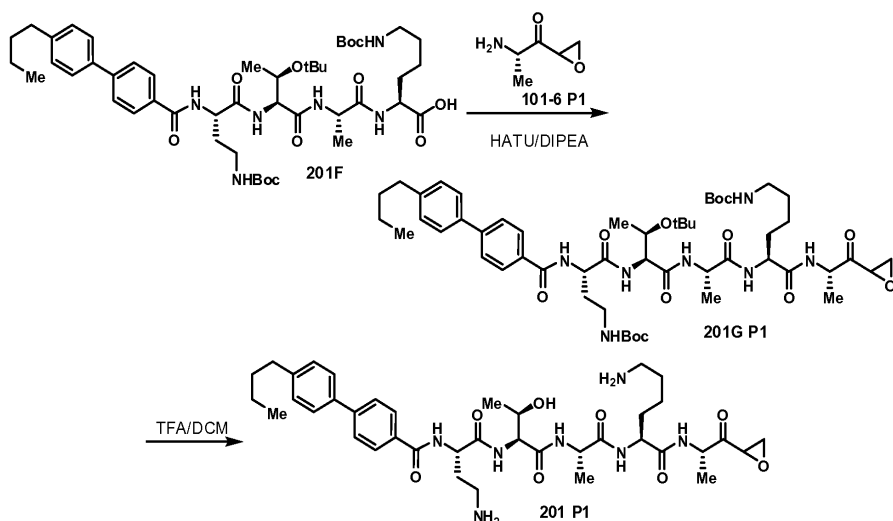
[1806]

[1807] 일반적인 방법 10: Boc-보호된 아미노산의 TFA 가수분해. boc-보호된 아미노산을 DCM (0.02 - 0.2 M) 중에 용해

시키고, 0℃로 냉각시켰다. TFA를 적가하여 4:1 비의 DCM:TFA를 생성하였다. 용액을 15 분 동안 또는 LC-MS 분석에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 교반하였다. TFA 및 DCM을 감압 하에서 제거하여 원하는 아민을 얻었다. 화합물 201-6 P1을 일반적인 방법 10에 의하여 생성하였다.

[1808]

일반적인 방법 11: 아미노-에폭시케톤의 카르복실산으로의 커플링에 이어서 전체 산성 탈보호. DCM 및 DMF 중의 3:1 혼합물 중의 에폭시케톤 단량체 (1.5 eq)의 용액에 펩티드 카르복실산 (1 eq)에 이어서 HATU (1.5 eq)를 첨가한 후 DIPEA (20 eq)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 2 시간 동안 교반한 후, 0.5 M HCl로 희석하고, DCM으로 3회 추출하였다. 그 후, 합한 유기층을 H₂O 및 포화 NaHCO₃로 세정하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 그 후, 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 그 후, 보호된 에폭시케톤-펩티드 콘쥬게이트를 DCM:TFA의 4:1 혼합물로 0℃에서 처리하였다. LCMS 분석에 의하여 생성물로의 완전 전환을 나타낼 때까지 (~2 시간) 용액을 교반한 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM과 함께 2회 공비증류시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 미정제 잔류물을 MeOH 중에서 취하고, 원심분리하여 불용성 침전물을 제거하고, HPLC에 의하여 정제하여 생성물을 얻었다.



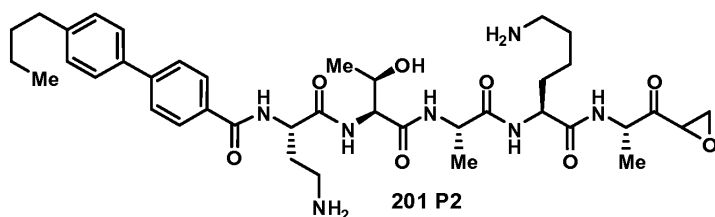
[1809]

[1810]

화합물 201 P1을 일반적인 방법 11에 의하여 화합물 201F 및 화합물 101-6 P1로부터 생성하였다. 화합물 201 P1에 대한 데이터: MS (ESI) m/z 752.3 (M + H)⁺; t_R 4.10 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 6.5 min, 1.0 mL/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

[1811]

실시예 35: 화합물 201 P2의 제조

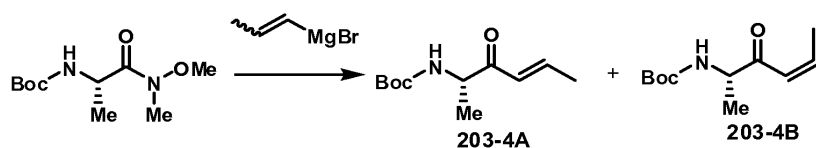


[1812]

[1813]

화합물 201 P2를 일반적인 방법 10 및 11 (실시예 34)에 의하여 201F 및 201-5 P2로부터 생성하였다. MS (ESI) m/z 752.1 (M + H)⁺; t_R 4.15 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 6.5 min, 1.0 mL/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

[1814] 실시예 36: 화합물 203 P1의 제조



[1815]

[1816] 1-프로페닐 마그네슘 브로마이드 (THF 중의 0.5 M, 45 ml)의 용액을 15 ml THF 중의 Boc-L-Ala-N(OMe)(Me) (1.74 g, 7.5 mmol)에 -5℃에서 첨가하였다. 반응을 -5℃에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 에테르/0.2 N NaHSO₄의 저온 혼합물에 부었다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 합한 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 순차적으로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산 - 50% EtOAc/헥산)에 의하여 0.35 g (22%)의 화합물 203-4A 및 0.70 g (44%)의 103-4A를 얻었다.

[1817] 화합물 203-4A에 대한 데이터:

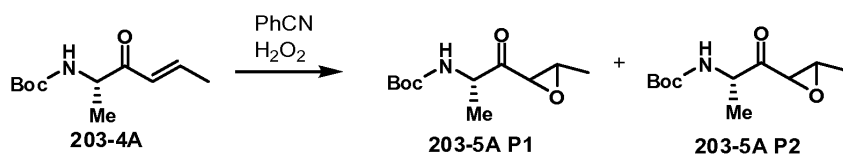
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.02 (dq, J = 15.5, 7.0, 1H), 6.22 (broad d, J = 15.5, 1H), 5.37 (broad s, 1H), 4.5 - 4.6 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 7.0, 1.5, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (d, J = 7.0, 3H). R_f 0.32 (4:1 헥산:EtOAc).

[1818]

[1819] 화합물 203-4B의 데이터:

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.37 (dq, J = 11.5, 7.5, 3H), 6.21 (broad d, J = 11.5, 1H), 5.37 (broad s, 1H), 4.3 - 4.4 (m, 1H), 2.15 (dd, J = 7.5, 1.8, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (d, J = 7.0, 3H). R_f 0.38 (4:1 헥산:EtOAc).

[1820]



[1821]

[1822] 50% H₂O₂ (0.13 ml, 2.2 mmol)의 용액을 3 ml 메탄올 중의 화합물 103-4A (64 mg, 0.30 mmol) 및 벤조니트릴 (0.23 ml, 2.2 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. DIPEA (0.39 ml, 2.2 mmol)를 첨가하고, 반응을 3 시간 동안 0℃에서 교반하고, 이때 실온으로 가온시키고, 30 분 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시키고, 혼합물을 에테르 및 0.2 N NaHSO₄ 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 순차적으로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산 - 40% EtOAc/헥산)에 의하여 17 mg (24%)의 화합물 203-5A P1 및 12 mg (17%)의 화합물 203-5A P2를 얻었다.

[1823] 화합물 203-5A P1에 대한 데이터:

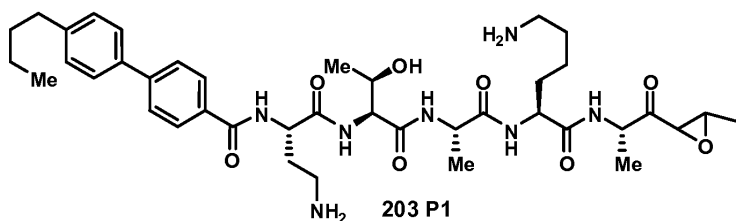
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.0 - 5.1 (m, 1H), 4.2 - 4.3 (m, 1H), 3.29 - 3.36 (m, 1H), 3.28 (broad s, 1H), 1.43 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (d, J = 7.5, 3H). R_f 0.42 (3:1 헥산:EtOAc).

[1824]

[1825] 화합물 203-5A P2에 대한 데이터:

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.1 - 5.2 (broad s, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 1H), 3.43 (d, J = 1.5, 1H), 3.1 - 3.2 (m, 1H), 1.42 - 1.47 (12H, N-Boc, CH₃), 1.38 (d, 3H). R_f 0.25 (3:1 헥산:EtOAc).

[1826]



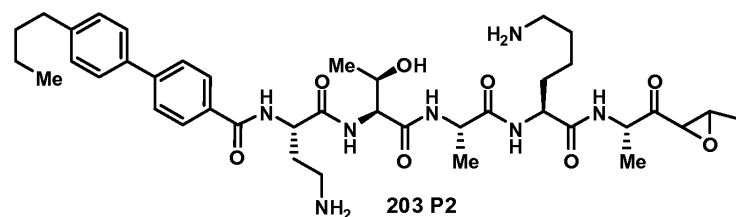
[1827]

[1828]

화합물 203 P1을 일반적인 방법 10 및 11 (실시예 34)에 의하여 화합물 201F 및 화합물 203-5A P1로부터 생성하였다. MS (ESI) m/z 766.3 ($M + H$)⁺; t_R 4.17 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 6.5 min, 1.0 mL/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

[1829]

실시예 37: 화합물 203 P2의 제조



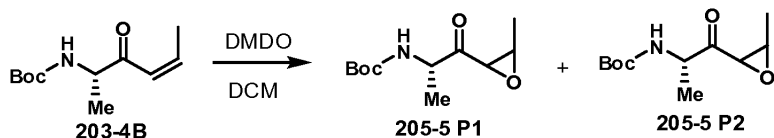
[1830]

[1831]

화합물 203 P2를 일반적인 방법 10 및 11에 의하여 화합물 201F 및 화합물 203-5A P2로부터 생성하였다. 화합물 203 P2에 대한 데이터: MS (ESI) m/z 766.2 ($M + H$)⁺; t_R 4.19 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 6.5 min, 1.0 mL/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

[1832]

실시예 38: 화합물 205 P1의 제조



[1833]

[1834]

DMDO는 본원에 참조로 포함된 문헌[*Chem. Ber.* 1991, 124, 2377]에 의하여 192 mL 아세톤 및 254 mL 물 중의 60 g 옥손, 58 g NaHCO₃로부터 생성하였다. DMDO 용액 (57 mL)을 10 mL DCM 중의 203-4B (300 mg, 1.41 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발시켜 오일을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산 - 40% EtOAc/헥산)에 의하여 95 mg (29%)의 화합물 205-5 P1 및 100 mg (31%)의 화합물 205-5 P2를 얻었다.

[1835]

화합물 205-5 P1에 대한 데이터:

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.16 (broad s, 1H), 4.5 - 4.6 (m, 1H), 3.68 (d, $J = 4.5$, 1H), 3.38 (app quintet, $J = 5.5$, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (d, $J = 7.5$, 3H), 1.31 (d, $J = 5.5$, 3H). R_f 0.48 (2:1 헥산:EtOAc).

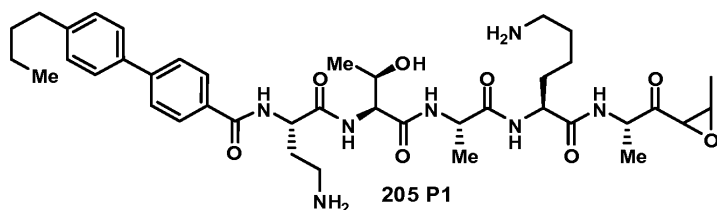
[1836]

[1837]

화합물 205-5 P2에 대한 데이터:

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.08 (broad s, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 4.5$, 1H), 3.40 (app quintet, $J = 5$, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (d, $J = 7.0$, 3H), 1.27 (d, $J = 5.5$, 3H). R_f 0.41 (2:1 헥산:EtOAc).

[1838]



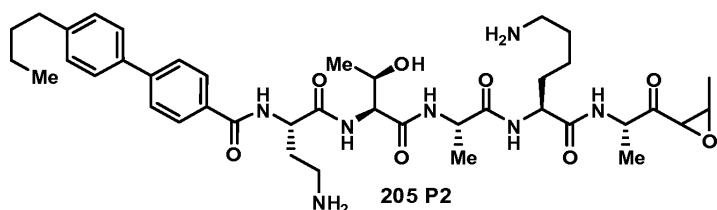
[1839]

[1840]

화합물 205 P1은 일반적인 방법 10 및 11에 의하여 화합물 201F 및 화합물 205-5 P1로부터 생성하였다. 화합물 205 P1에 대한 데이터: MS (ESI) m/z 766.2 ($M + H$)⁺; t_R 4.13 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 6.5 min, 1.0 mL/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

[1841]

실시예 39: 화합물 205 P2의 제조



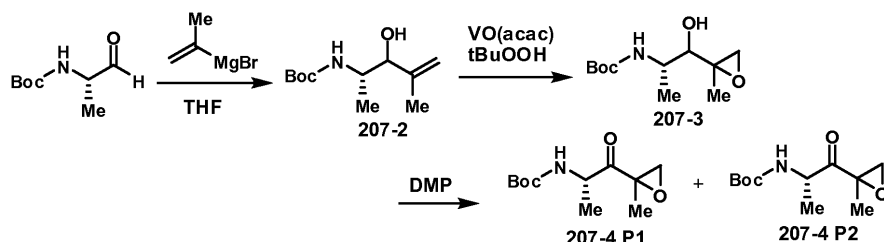
[1842]

[1843]

화합물 205 P2를 일반적인 방법 10 및 11에 의하여 화합물 201F 및 화합물 205-5 P2로부터 생성하였다. 화합물 205 P2에 대한 데이터: MS (ESI) m/z 766.3 ($M + H$)⁺; t_R 4.13 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 6.5 min, 1.0 mL/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

[1844]

실시예 40: 화합물 207 P1의 제조



[1845]

[1846]

THF (4 mL) 중의 L-Boc-알라닌(Alaninal) (100 mg, 0.58 mmol, 1 eq)의 용액에 -78°C에서 THF 중의 이소프로페닐 마그네슘 브로마이드 0.5 M 용액 (3.5 mL, 3 eq)을 10 분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 그 후, 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 2 시간 후 TLC에 의하여 출발 물질이 완전 소비되었다는 것을 나타냈다. 그 후, 용액을 0°C로 냉각시키고, 2 mL의 1 N HCl을 첨가하고, 대부분의 THF를 회전 증발기에 의하여 제거하였다. 추가의 1 N HCl을 첨가하고, 수성층을 DCM으로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 물로 2회, 염수로 1회 세정하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)에 의하여 정제하여 화합물 207-2를 부분입체이성질체 (38% 수율, R_f ~ 0.6 (헥산 중의 30% EtOAc))의 혼합물로서 얻었다.

[1847]

무수 DCM (2 mL) 중의 화합물 207-2 (46 mg, 0.23 mmol, 1 eq)의 용액에 Ar 하에서 바나딜 아세토아세토네이트 (3 mg, 0.05 eq)를 첨가하고, 용액을 5 분 동안 교반하였다. 데칸 중의 t-BuOOH의 5.5 M 용액 (84 μ L, 2 eq)을 적가한 후, 용액을 5 시간 동안 Ar 하에서 교반되도록 하였다. 그 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, DCM으로 희석하고, 수성 NaHCO₃ (약 0.5 M)으로 2회 세정하였다. 합한 수성층을 DCM으로 2회 추출한 후, 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 부분입체이성질체 (R_f 0.45 (헥산 중의 25% EtOAc)) 및 잔류 데칸의 혼합물로서 화합물 207-3을 포함하는 생성물의 미정제 혼합물을 함유하는 오일을 얻었다.

[1848]

무수 DCM (2 mL) 중의 화합물 207-3 (90 mg, 0.39 mmol, 1 eq)의 용액에 Ar 하에서 4°C에서 무수 DCM (2 mL)

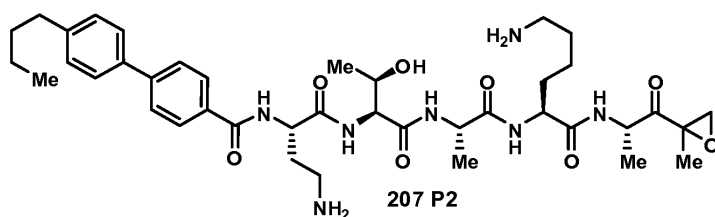
중의 데스-마틴 페리오디난 (413 mg, 2.5 eq)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 4 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응에 포화 NaHCO_3 를 첨가하고, 수성층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 물로 2회 세정한 후, 염수로 세정하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물 207-4 P1 (18 mg, Rf 0.8 (헥산 중의 25% EtOAc) 및 화합물 207-4 P2 (8 mg, Rf 0.7 (헥산 중의 25% EtOAc)) (29% 수율 합)를 얻었다.

화합물 207-4 P1에 대한 데이터:

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.05-4.95 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

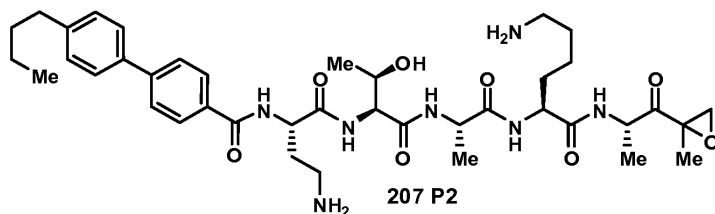
화합물 207-4 P2에 대한 데이터:

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.15-4.95 (m, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 3H).



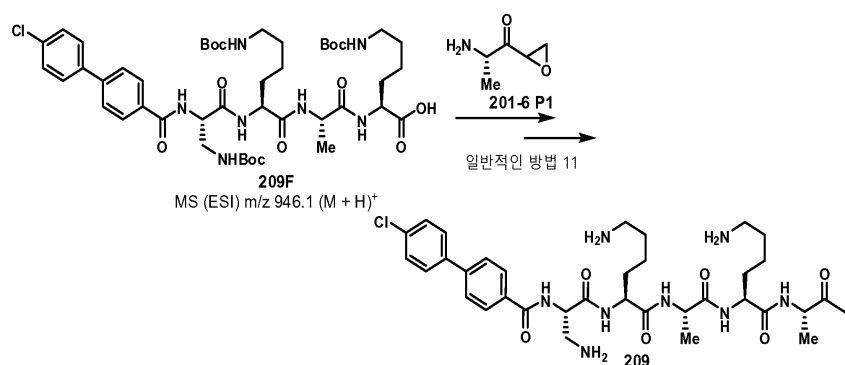
화합물 207 P1을 일반적인 방법 10 및 11 (실시예 34)에 의하여 화합물 101F 및 화합물 107-4 P1로부터 생성하였다. 화합물 107 P1에 대한 데이터: MS (ESI) m/z 766.4 ($M + H$) $^+$; t_R 4.20 min (10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ - 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 6.5 min, 1.0 mL/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

실시예 41: 화합물 207 P2의 제조



화합물 207 P2를 일반적인 방법 10 및 11 (실시예 34)에 의하여 화합물 101F 및 화합물 107-4 P2로부터 생성하였다. 화합물 207 P2에 대한 데이터: MS (ESI) m/z 766.2 ($M + H$) $^+$; t_R 4.17 min (10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ - 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 6.5 min, 1.0 mL/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

[1858] 실시예 42: 화합물 209의 제조

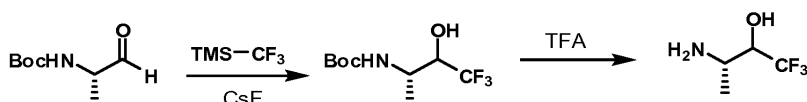


[1859]

[1860] 화합물 209F를 화합물 201F (일반적인 방법 9)에 기재된 방법을 사용하여 생성하였다.

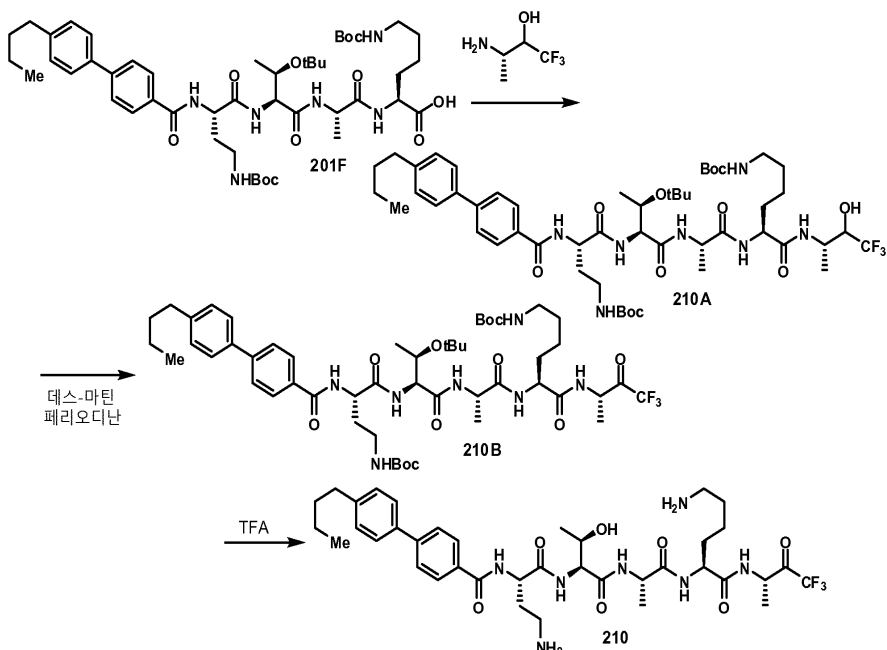
[1861] 화합물 209를 일반적인 방법 10 및 11에 의하여 화합물 209F 및 화합물 201-6 P1로부터 생성하였다. 화합물 209에 대한 데이터: MS (ESI) m/z 743.3 ($M + H$)⁺; t_R 3.15 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 6.5 min, 1.0 mL/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

[1862] 실시예 43: 화합물 210의 제조



[1863]

[1864] 무수 THF (2.0 mL) 중의 Boc-L-알라니날 (173 mg, 1.0 mmol)의 용액에 0℃에서 질소 대기 하에서 (트리플루오로메틸)-트리메틸실란 (THF 중의 2.0 M 용액, 1.0 mL, 2.0 mmol)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반한 후, 불화세슘 (228 mg, 1.5 mmol)을 일부분씩 서서히 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 그 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (3×15 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/헥산)에 의하여 정제하여 담갈색 오일로서 생성물의 부분입체이성질체 혼합물인 tert-부틸 (2S)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일카르바메이트 (68 mg, 26%)을 얻었다. MS (ESI) m/z 144 ($M + H$ -Boc)⁺. 부분입체이성질체 혼합물을 1:4 TFA-DCM (1 mL) 중에 용해시키고, TLC에 의하여 반응을 모니터링하면서 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 제거하고, 고 진공 하에서 건조시켜 (3S)-3-아미노-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올을 그의 TFA 염으로서 얻었다.



[1865]

[1866]

무수 DMF (1 ml) 중의 화합물 201F (25 mg, 0.025 mmol)의 용액에 질소 대기 하에서 HATU (20 mg, 0.05 mmol), DIEA (18 μ l, 0.1 mmol) 및 (3S)-3-아미노-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올 (36 mg, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, EtOAc (3×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (1:4 MeOH-DCM 및 DCM)에 의하여 정제하여 화합물 210A를 담갈색 오일로서 분리하였다. 20 mg (77%). MS (ESI) m/z 1036 ($M + H$)⁺.

[1867]

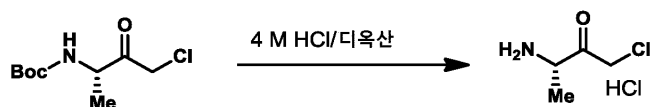
무수 DCM (2 ml) 중의 화합물 210A (20 mg, 0.02 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (26 mg, 0.06 mmol)을 한번에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. LCMS에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 여과액을 포화 Na_2SO_3 용액, 포화 NaHCO_3 용액 및 염수로 순차적으로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 210B를 얻었다. MS (ESI) m/z 1034 ($M + H$)⁺.

[1868]

화합물 210B를 1:4 TFA-DCM (1 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. ELSD에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC (0.05% TFA 중의 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)에 의하여 정제하여 7.0 mg (50%)의 화합물 210을 백색 고체로서 얻었다. ($\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_7$)에 대한 MS (ESI): 778 m/z ($M + H$)⁺.
실측치: 796 m/z ($M + \text{H}_2\text{O} + H$)⁺.

[1869]

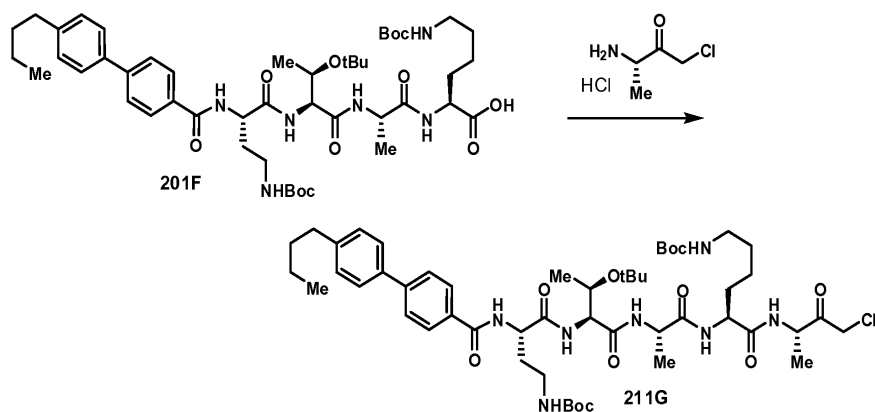
실시예 44: 화합물 211의 제조



[1870]

[1871]

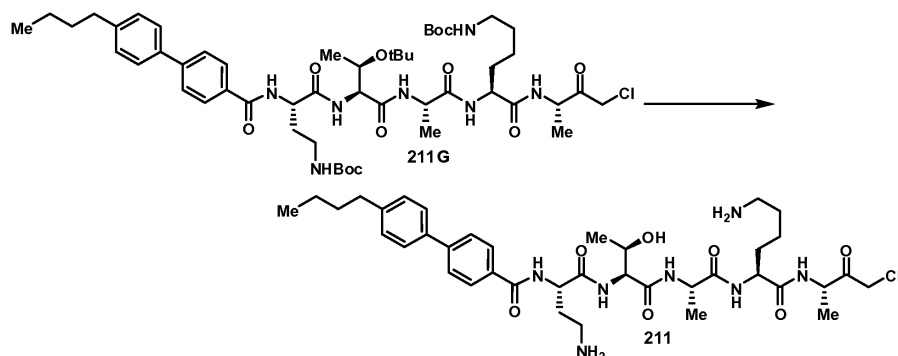
디옥산 중의 (S)-3-(Boc-아미노)-1-클로로-2-부탄논 (232 mg, 0.23 mmol, 1 eq)의 용액에 0°C에서 Ar 하에서 디옥산 중의 4 M HCl (2.6 ml, 10 eq)을 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온되도록 한 후, 2.5 시간 동안 교반하고, 이때 TLC에 의하여 출발 물질의 완전한 소비를 나타냈다. 휘발물을 증발시킨 후, 잔류물을 MeOH 및 디옥산과 함께 공비시키고, 진공 하에서 건조시켜 (S)-3-아미노-1-클로로-2-부탄논 염산염을 얻었다.



[1872]

[1873]

무수 DMF 중의 화합물 201F (175 mg, 0.19 mmol, 1 eq)의 용액에 Ar 하에서 0℃에서 (S)-3-아미노-1-클로로-2-부탄논 염산염 (60 mg, 2 eq), HATU (144 mg, 2 eq)에 이어서 N-메틸모르폴린 (83 μ l, 4 eq)을 첨가하였다. 1 시간 후, LCMS에 의하여 출발 물질이 완전 전환된 것을 나타냈으며, 물을 첨가하였다. 수성층을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 NaCl의 절반으로 세정하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 9% MeOH)에 의하여 정제하여 화합물 211G (95% 수율, Rf 0.65, DCM 중의 8% MeOH 중에서)를 얻었다. MS (ESI) m/z 1014.5 (M + H)⁺; t_R 7.28 min (50% CH₃CN/H₂O - 95% CH₃CN/H₂O, 7 min에 이어서 95% CH₃CN/H₂O, 0.5 min, 1.0 ml/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).



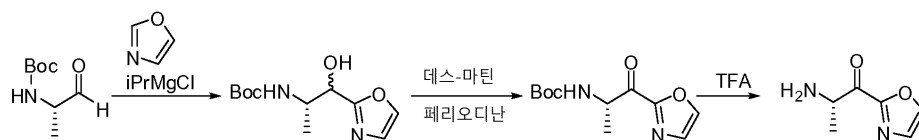
[1874]

[1875]

화합물 211G (9.4 mg, 0.009 mmol, 1 eq)를 DCM:TFA의 4:1 혼합물로 0℃에서 처리하였다. LCMS 분석이 생성물로 완전 전환된 것을 나타낼 때까지 (~2 시간) 용액을 교반하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM과 함께 2회 공비 증류시키고 진공 하에서 건조시켰다. 미정제 잔류물을 MeOH 중에서 취하고, 원심분리하여 불용성 침전물을 제거하고, HPLC에 의하여 정제하여 화합물 211 (19% 수율)을 얻었다. MS (ESI) m/z 758.4 (M + H)⁺; t_R 4.22 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 6.5 min, 1.0 ml/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

[1876]

실시예 45: 화합물 212의 제조



[1877]

[1878]

톨루엔 (5 ml) 중의 옥사졸 (329 mg, 4.76 mmol)의 용액에 이소프로필 마그네슘 클로라이드 (THF 용액 중의 2M, 2.38 ml, 4.76 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 THF (10 ml) 중의 (S)-tert-부틸 (1-옥소프로판-2-일) 카르바메이트 (750 mg, 4.33 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하고, 1 시간 동안 교반한 후, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% 탄산나트륨 (10 ml)으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (30 ml×3)에 의하여 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (10 ml×3)로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시킨 후, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, (디클로로메탄 중의 5% 메탄올

로 용출시키는) 실리카 겔 컬럼에 의하여 정제하여 (S)-tert-부틸 1-히드록시-1-(옥사졸-2-일)프로판-2-일카르바메이트 (672 mg, 64%)를 황색 오일로서 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (1.5H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.12 (1.5H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.41 (6H, s), 1.45(6H, s), 4.75 (0.5H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.87 (1H, br), 5.01 (0.5H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 7.67 (s, 1H).

[1879]

[1880]

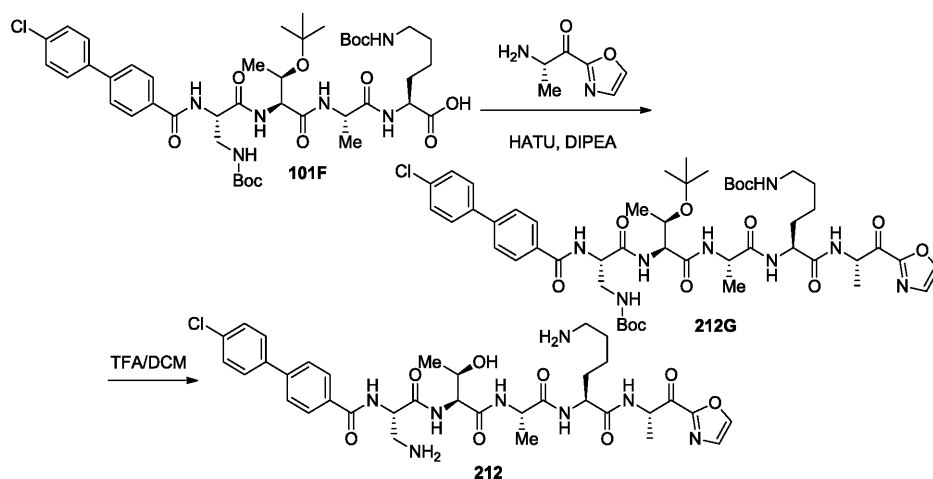
무수 디클로로메탄 (5 ml) 중의 (S)-tert-부틸 1-히드록시-1-(옥사졸-2-일)프로판-2-일카르바메이트 (672 mg, 2.77 mmol)의 용액에 데스-마틴 시약 (2.35 g, 5.55 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응을 0°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하고, NaOH (1M, 10 ml \times 3), 염수 (20 ml \times 3)로 세정하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 여과 및 농축 후 얻고, (디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 크로마토그래피에 의하여 추가로 정제하여 (S)-tert-부틸 1-(옥사졸-2-일)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트 (555.7 mg, 83.4%)를 백색 고체로서 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.52 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.12 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.38 (s, 1H), 7.86 (s, 1H).

[1881]

[1882]

디클로로메탄 (6 ml) 중의 (S)-tert-부틸 1-(옥사졸-2-일)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트 (212 mg, 0.88 mmol)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물인 (S)-2-아미노-1-(옥사졸-2-일)프로판-1-온을 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다.



[1883]

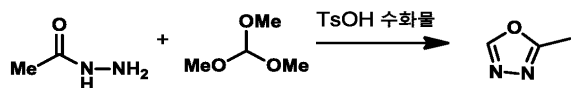
[1884]

무수 DMF (3 ml) 중의 화합물 101F (103 mg, 0.117 mmol, 실시예 1에서와 같이 생성함)의 용액을 (S)-2-아미노-1-(옥사졸-2-일)프로판-1-온으로 처리한 후, DIEA (60.8 mg, 0.47 mmol) 및 HATU (100 mg, 0.228 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 빙수 (10 ml)에 붓고, 여과하여 화합물 212G의 미정제 생성물 (85.25 mg, 수율 74.6%)을 황색 고체로서 얻었다. 디클로로메탄 (3 ml) 중의 화합물 212G (85.25 mg, 0.085 mmol)의 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 212 (58.2 mg, 92% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ($\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{ClN}_8\text{O}_8$)에 대한 MS (ESI): m/z 741.3 ($M + H$).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.26-1.28 (3H, m), 1.42-1.55 (8H, m), 1.70-1.78 (4H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 2.97-3.02 (2H, m), 3.36-3.37 (2H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 4.30-4.50 (5H, m), 5.34-5.40 (1H, m), 7.51-7.54 (3H, m), 7.72 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.80 (2H, m), 8.07 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.20 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.57 (s, br, 2H).

[1885]

[1886] 실시예 46: 화합물 213의 제조

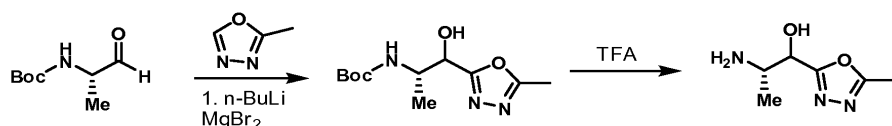


[1887]

[1888] 아세트히드라지드 (7.4 g, 100 mmol) 및 트리메틸오르토포르메이트 (54.6 ml, 500 mmol)의 혼합물에 TsOH 수화물 (1.9 g, 10 mmol)을 첨가하였다. 용액을 24 시간 동안 환류 가열한 후, 혼합물을 오일로 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM 내지 12% MeOH/DCM)에 의하여 0.63 g (15%)의 2-메틸-1,3,4-옥사디아졸을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).

[1889]

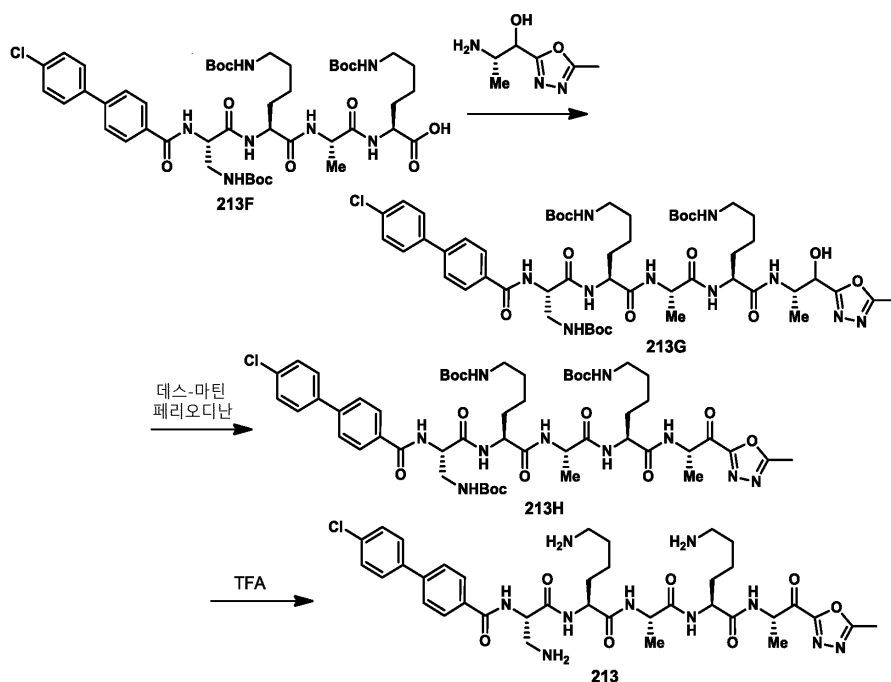


[1890]

[1891] 화염 건조된 둥근 바닥 플라스크에서 17.6 ml 무수 THF 중의 2-메틸-1,3,4-옥사디아졸 (0.37 g, 4.4 mmol)의 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. n-BuLi (시클로헥산 중의 2.0 M, 2.2 ml, 4.4 mmol)를 적가하고, 혼합물을 -78°C 에서 2 시간 동안 교반하고, 이때 MgBr_2 에테레이트 (1.14 g, 4.4 mmol)를 한번에 첨가하였다. 황색 현탁액을 1.5 시간 동안 교반한 후, 5 ml THF 중의 Boc-L-알라닌 (0.35 g, 2.0 mmol)의 용액을 -78°C 에서 적가하였다. 1 시간 후, 용액을 -20°C 로 가온되도록 하고, -20°C 내지 -25°C 에서 1.5 시간 동안 유지하였다. 용액을 저온 에테르/0.2 N NaHSO_4 의 혼합물에 붓고, 수성층을 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaHCO_3 및 염수로 순차적으로 세정하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (100% DCM 내지 12% MeOH/DCM)에 의하여 tert-부틸 (2S)-1-히드록시-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-일카르바메이트 (98 mg, 10%)를 얻었다. MS (ESI) m/z 157 ($\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$) $^+$.

[1892]

2 ml DCM 중의 tert-부틸 (2S)-1-히드록시-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-일카르바메이트 (96 mg, 0.37 mmol)의 용액을 0°C 로 냉각시켰다. TFA (0.4 ml)를 첨가하고, 용액을 실온으로 가온시키고, 15 분 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에서 제거하고, 디클로로에탄을 첨가하고, 증발시켜 잔류 TFA를 제거하여 (2S)-2-아미노-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-1-올을 그의 트리플루오로아세테이트 염으로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 실시하였다.



[1893]

[1894]

화합물 213F는 화합물 101F에 대하여 기재된 방법 (일반적인 방법 1, 실시예 1)을 사용하여 생성하였다. 화합물 213F에 대한 데이터: MS (ESI) m/z 946.1 ($M + H$)⁺.

[1895]

0.8 mL DMF 및 0.8 mL DCM 중의 화합물 213F (61 mg, 0.064 mmol), (2S)-2-아미노-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-1-올 (23 mg, 0.084 mmol) 및 HATU (50 mg, 0.13 mmol)의 용액에 0°C에서 DIPEA (33 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 0.1 N NaHSO₄ 사이에 분배시키고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 순차적으로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM 내지 12% MeOH/DCM)에 의하여 41 mg (59%)의 화합물 213G를 얻었다. MS (ESI) m/z 1085.5 ($M + H$)⁺.

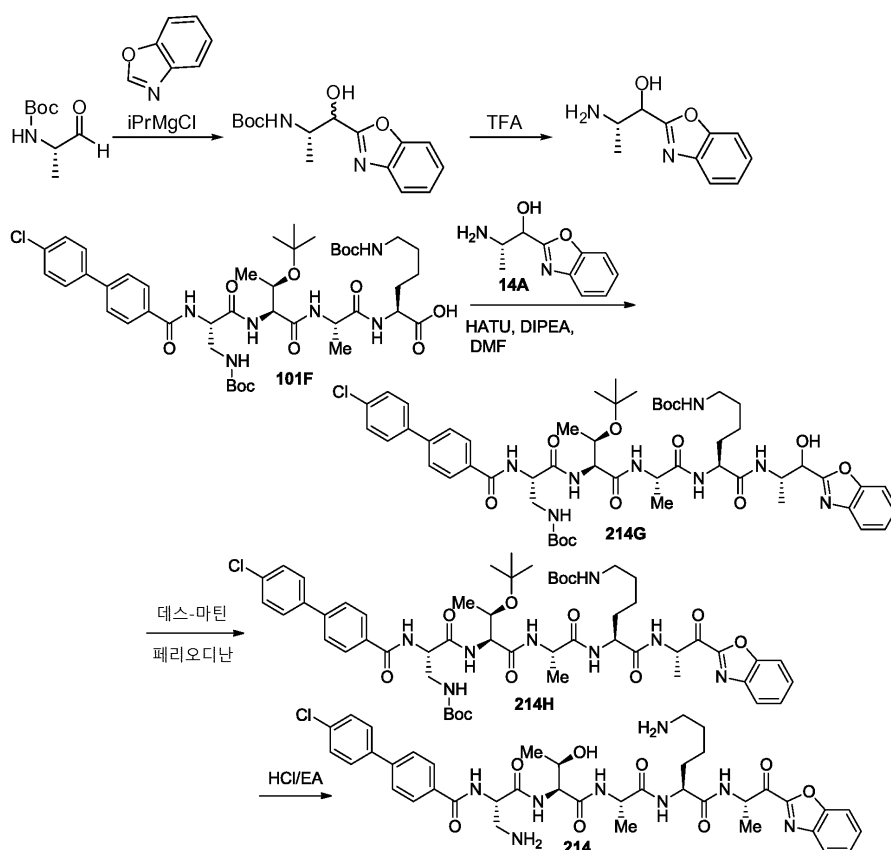
[1896]

테스-마틴 페리오디난 (47 mg, 0.11 mmol)을 4 mL DCM 중의 화합물 213G (40 mg, 0.037 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 3 시간 후, 수 방울의 MeOH를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 포화 NaHCO₃ 및 DCM 사이에 분배하고, 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 아황산나트륨 및 염수로 순차적으로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM 내지 12% MeOH/DCM)에 의하여 34 mg (85%)의 화합물 213H를 얻었다. MS (ESI) m/z 1083.4 ($M + H$)⁺.

[1897]

0°C로 냉각된 2 mL DCM 중의 화합물 213H (33 mg, 0.03 mmol)의 용액에 0.5 mL TFA를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 40 분 동안 교반하였다. TFA 및 DCM을 감압 하에서 증발시키고, 디클로로에탄을 첨가하고, 감압 하에서 제거하여 잔류 TFA를 제거하였다. 생성된 오일을 2 mL 물 중에 용해시키고, 화합물을 고체로 동결건조시켜 22 mg (65%)의 화합물 213을 트리스-트리플루오로아세트이트 염으로서 얻었다. MS (ESI) m/z 783.3 ($M + H$)⁺; t_R 3.04 min (10% CH₃CN/H₂O - 95% CH₃CN/H₂O, 6 min, 1.0 mL/min 제미니-NX C18, 4.6×50 mm).

[1898] 실시예 47: 화합물 214의 제조



[1899]

[1900] 무수 톨루엔 (5 ml) 중의 벤조사졸 (3.9 g, 7.51 mmol)의 용액에 이소프로필 마그네슘 클로라이드 (THF 용액 중의 2M, 3.75 ml, 7.51 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 THF (10 ml) 중의 (S)-tert-부틸 1-(벤조[d]옥사졸-2-일) 카르바메이트 (1.0 g, 5.77 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하고, 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (20 ml)로 킨칭시키고, 에틸 아세테이트 (50 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 ml×3)로 세정하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 (디클로로메탄 중의 4% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 (S)-tert-부틸 1-(벤조[d]옥사졸-2-일)-1-히드록시프로판-2-일카르바메이트 (1.0 g, 59%)를 황색 오일로서 얻었다.

[1901]

0℃에서의 디클로로메탄 (5 ml) 중의 (S)-tert-부틸 1-(벤조[d]옥사졸-2-일)-1-히드록시프로판-2-일카르바메이트 (300 mg, 1.03 mmol)의 용액에 TFA (1.5 ml)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 (2S)-2-아미노-1-(벤조[d]옥사졸-2-일)프로판-1-올 (199 mg)을 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다.

[1902]

N,N-디메틸포름아미드 (5 ml) 중의 (2S)-2-아미노-1-(벤조[d]옥사졸-2-일)프로판-1-올 (199 mg, 1.03 mmol), 화합물 101F (400 mg, 0.457 mmol) 및 DIPEA (177 mg, 1.37 mmol)의 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반하였다. 그 후, HATU (347 mg, 0.914 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (80 ml)에 붓고, 여과하였다. 케이크를 물 (40 ml×3)로 세정하고, 감압하에 건조시켜 미정제 원하는 화합물을 얻고, (디클로로메탄 중의 2% 내지 6% 메탄올로 용출시키는) 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물 214G (270 mg, 56% 수율)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 백색 고체의 형태로 얻었다.

[1903]

무수 디클로로메탄 (8 ml) 중의 화합물 214G (270 mg, 0.26 mmol)의 용액에 테스-마틴 시약 (218 mg, 0.514 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 0℃에서 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 ml)으로 희석하고, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2M, 10 ml×3), NaOH (1M, 10 ml×3), 염수 (20 ml×3)로 세정하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 여과 및 농축 후 얻고, 이를 (디클로로메탄 중의 5% 메탄올로

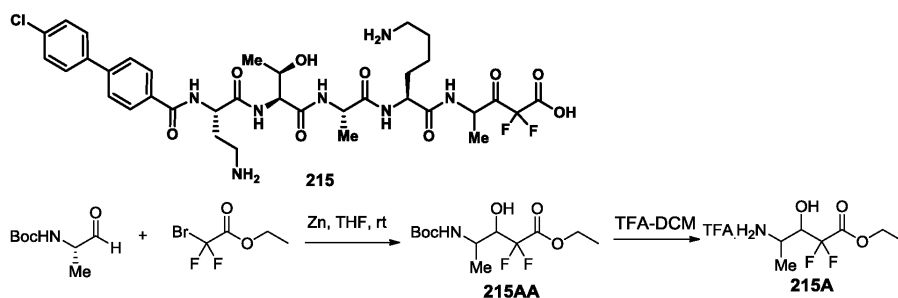
용출시키는) 실리카 겔 컬럼에 의하여 추가로 정제하여 화합물 214H (245 mg, 91%)를 백색 고체로서 얻었다.

[1904] HCl/EtOAc (4M, 6 ml) 중의 화합물 214H (245 mg, 0.233 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 214 (40 mg, 21.6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. (C₃₉H₄₇ClN₈O₈)에 대한 MS (ESI): m/z 791.0 (M + H).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66-7.75 (m, 3H), 7.64-7.65 (m, 3H), 7.38-7.48 (m, 4H), 4.48-4.60 (m, 4H), 4.28-4.43 (m, 4H), 3.48-3.53 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 2H), 1.17-1.66 (m, 15H).

[1905]

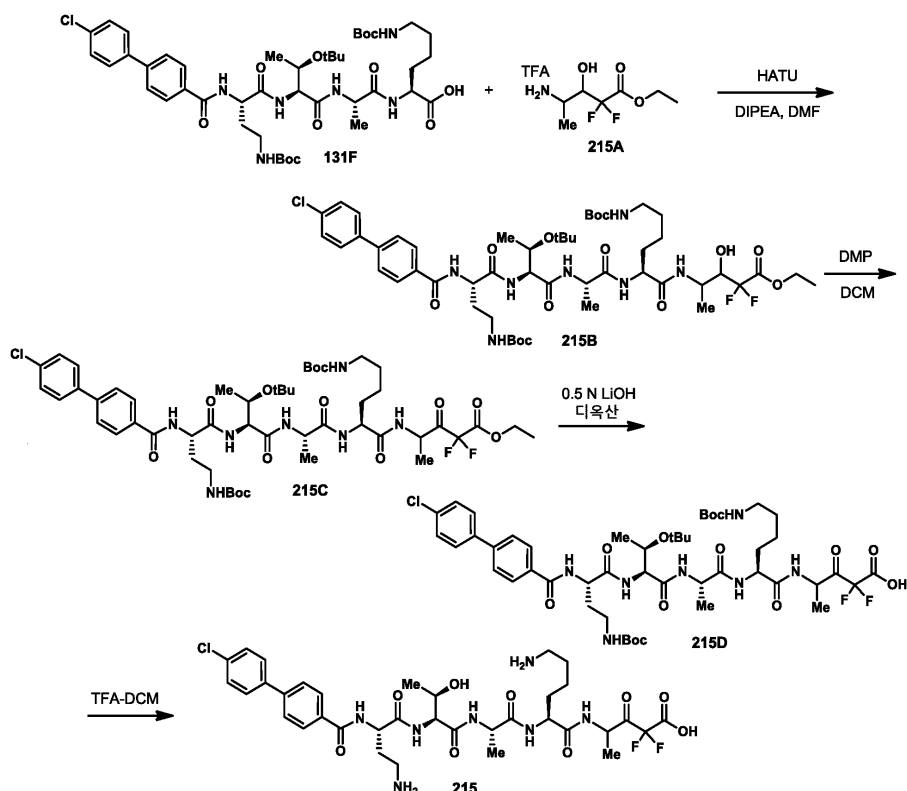
[1906] 실시예 48: 화합물 215의 제조



[1907]

[1908] Zn 더스트 (198 mg, 3.0 mmol)의 현탁액에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (400 μl, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 약 1 시간 동안 교반하고, 50℃에서 약 10 분 동안 가열하여 반응을 개시하였다. 그 후, (S)-tert-부틸 (1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (173 mg, 1.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 완료한 후, 반응 혼합물을 얼음조내에서 냉각시키고, 포화 NH₄Cl 용액 (10 ml)로 키텅하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (50% EtOAc-헥산)에 의하여 정제하여 183 mg (61%)의 화합물 215AA를 점성 오일로서 얻었다. (C₁₂H₂₁F₂NO₅)에 대한 MS (ESI): m/z 198.1 (M+H-Boc, 2개의 피크, β-히드록시에스테르 이성질체의 1:1 혼합물).

[1909] 1:3 TFA-DCM (2 ml) 중의 화합물 215AA (60 mg, 0.2 mmol)의 용액을 실온에서 약 1 내지 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 완료한 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 진공 하에서 건조시켜 화합물 215A를 얻었다.



[1910]

[1911]

DMF (1 ml) 중의 화합물 131F (45 mg, 0.05 mmol), 화합물 215A (30 mg, 0.1 mmol) 및 HATU (48 mg, 0.125 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (44 μ l, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 염수 용액 사이에 분배시키고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 내지 20% MeOH/DCM)에 의하여 32 mg (69%)의 화합물 215B를 얻었다. (C₅₁H₇₆ClF₂N₇O₁₃)에 대한 MS (ESI); m/z 1068.4 (M + H)⁺ (부분입체이성질체의 혼합물).

[1912]

DCM (5 ml) 중의 화합물 215B (32 mg, 0.03 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (63 mg, 0.15 mmol)을 첨가하고, 불균질 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 여과액을 포화 NaHCO₃-NaHSO₃ 용액 및 DCM의 1:1 혼합물 사이에 분배하고, 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 내지 20% MeOH/DCM)에 의하여 20 mg (62%)의 화합물 215C를 얻었다. (C₅₁H₇₄ClF₂N₇O₁₃)에 대한 MS (ESI); m/z 1066.4 (M + H)⁺.

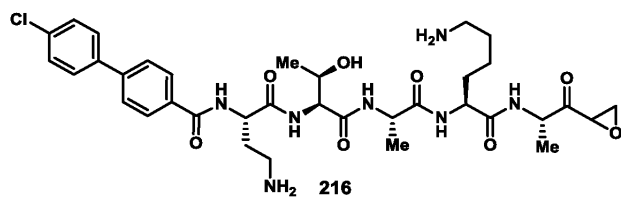
[1913]

화합물 215C (20 mg, 0.02 mmol)를 디옥산-H₂O (3:1, 1 ml) 중에 용해시키고, 0.5 M LiOH 용액 (60 μ l, 0.03 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 완료한 후, 물 (2 ml)을 첨가하고, 혼합물을 0.5 M HCl로 산성으로 만들었다. 생성된 백색 뿌연 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC (0.05% TFA를 함유하는 CH₃CN-H₂O)에 의하여 정제하여 6 mg (30%)의 화합물 215D를 백색 고체로서 얻었다. (C₄₉H₇₀ClF₂N₇O₁₃)에 대한 MS (ESI): m/z 1038.2 (M+H) 넓은 피크).

[1914]

1:3 TFA-DCM 중의 화합물 215D (6 mg, 0.005 mmol)의 용액을 약 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 완료한 후, 용매를 제거하고, 동결건조시켜 화합물 215를 트리플루오로아세테이트 염으로서 얻었다. (C₃₅H₄₆ClF₂N₇O₉)에 대한 MS (ESI): m/z 782.2 (M+H) t_R 2.84 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 3 min, 1.0 ml/min 키네틱스-5u C18, 4.6×50 mm).

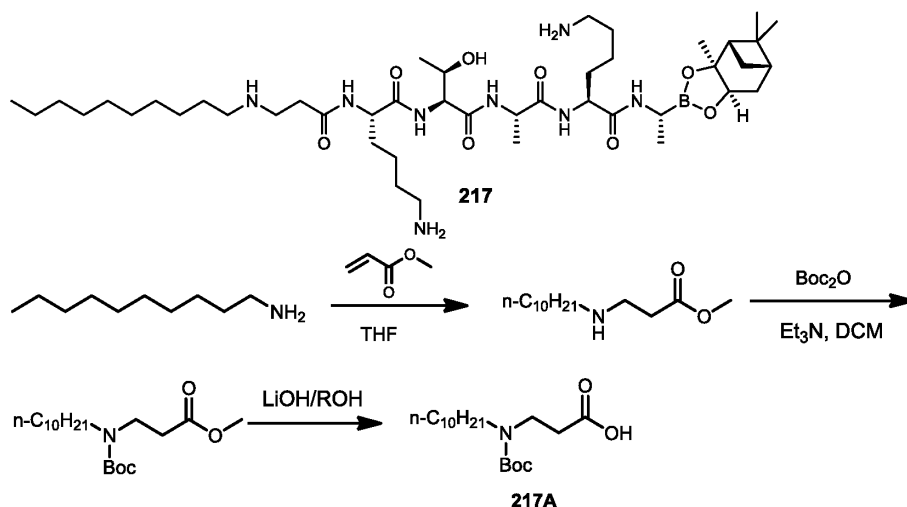
[1915] 실시예 49: 화합물 216의 제조



[1916]

[1917] 화합물 216은 일반적인 방법 1 및 11을 사용하여 화합물 131F 및 화합물 201-6 P1으로부터 생성하였다. MS (ESI) m/z 730.3 ($M + H$)⁺; t_R 3.72 min (10% CH₃CN/H₂O - 90% CH₃CN/H₂O, 6.5 min, 1.0 ml/min 키네틱스 C18, 4.6×50 mm).

[1918] 실시예 50: 화합물 217의 제조



[1919]

[1920] THF (20 ml) 중의 메틸 아크릴레이트 (2.2 g, 26 mmol)의 용액에 THF (20 ml) 중의 데칸-1-아민 (6 g, 38 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 48 시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 농축시켜 메틸 3-(데실아미노)프로피오네이트 (6.4 g)를 얻었다.

[1921] DCM (30 ml) 중의 미정제 메틸 3-(데실아미노)프로피오네이트 (6.4 g, 15 mmol) 및 Et₃N (4 g, 40 mmol)의 용액에 DCM (20 ml) 중의 Boc₂O (5.7 g, 26 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 30℃로 점진적으로 가온되도록 하고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, H₂O (50 ml)를 첨가하고, 생성된 수성층을 DCM (50 ml*2)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/EtOAc=50/1~20/1)에 의하여 정제하여 메틸 3-((tert-부톡시카르보닐)(데실)아미노)프로피오네이트 (6.5 g, 73%)를 무색 오일로서 얻었다.

[1922] EtOH (40 ml) 중의 메틸 3-((tert-부톡시카르보닐)(데실)아미노)프로피오네이트 (8.2 g, 23.9 mmol, 미정제)의 용액에 H₂O (20 ml) 중의 LiOH (1.15 g, 48 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 30℃로 점진적으로 가온되도록 하고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, EtOH를 감압 하에서 제거하였다. 그 후, 잔존하는 수용액을 6 N HCl로 pH=2~3으로 조절한 후, EtOAc (50 ml*3)로 추출하였다. 합한 EtOAc층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 217A (7 g, 88.6%)를 무색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.47-3.43 (t, J =6.8Hz, 2H), 3.19-3.15 (t, J =7.2Hz, 2H), 2.61 (brs, 2H), 1.51-1.39 (m, 11H), 1.24-1.22 (m, 14H), 0.88-0.84 (t, J =6.8Hz, 3H).

[1923]

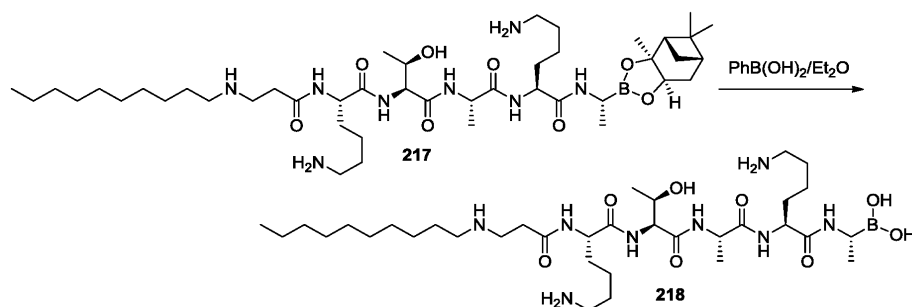
[1924] 일반적인 방법 12: 선택된 최종 화합물에 대한 LC-MS 조건은 아세트오닐트릴 (0.02% TFA) 및 H₂O (0.04% TFA)를 사용하여 하기와 같다. HPLC 5% CH₃CN/H₂O - 95% CH₃CN/H₂O, 0.7 min, 그 후 95% CH₃CN/H₂O, 0.4 min; 1.5 ml

/min, MERCK RP-18e, 2×25 mm).

[1925] 일반적인 방법 13: 일반적인 방법 13은 전체 산 탈보호를 하기와 같이 실시한 것을 제외하고, 아미노보로네이트 에스테르를 카르복실산으로의 커플링에 이어서 전체 산 탈보호를 실시하며, 일반적인 방법 8과 유사하다. 보호된 아미노산을 EtOAc (약 0.1 M) 중에 용해시키고, EtOAc 중의 4 M HCl (과잉량, 일반적으로 25 eq)을 0℃에서 적가하였다. LCMS에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC (CH₃CN/H₂O, 이동상에 첨가된 0.1% HCl 사용)에 의하여 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[1926] 화합물 217을 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 217A 및 화합물 126D2로부터 HCl 염으로서 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 863.2 (M + H)⁺; t_R 0.762 min.

[1927] 실시예 51: 화합물 218의 제조

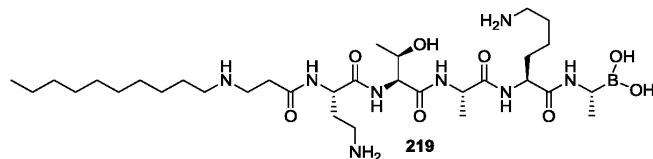


[1928]

[1929] 일반적인 방법 14: 물 (10 ml) 중의 화합물 217 (500 mg, 0.58 mmol)의 용액에 페닐 보론산 (212 mg, 3 eq)을 첨가하고, 이를 물 (5 ml) 및 에테르 (50 ml) 중에 용해시켰다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. LC/MS 분석에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 물층을 감압 하에서 증발시켰다. 미정제 잔류물을 Et₂O로 세정하고, 분취용 LCMS (0.1% HCl)에 의하여 정제하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 729.8 (M + H)⁺; t_R 0.707 min.

[1930] 대안으로, 화합물 218은 또한 해당 시트르산 염으로 전환될 수 있다. 화합물 218 (250 mg)의 수용액에 시트르산 (5 eq)을 첨가하였다. 그 후, 생성된 혼합물을 동결건조시켜 백색 고체를 얻었다.

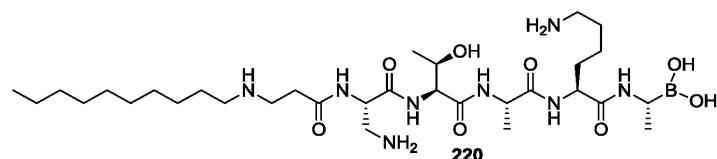
[1931] 실시예 52: 화합물 219의 제조



[1932]

[1933] 화합물 219를 일반적인 방법 1, 13 및 14를 사용하여 화합물 217A로부터 HCl 염으로서 생성하였다. 본 실시예에서 유리 보론산을 분취용 HPLC 정제 중에 분리하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 683.0 (M - H₂O + H)⁺; t_R 0.710 min.

[1934] 실시예 53: 화합물 220의 제조

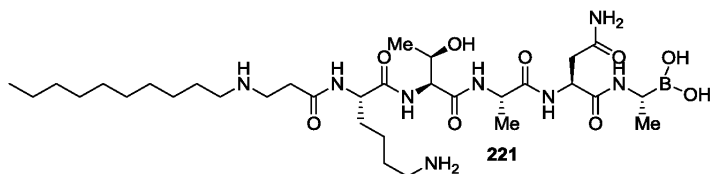


[1935]

[1936] 화합물 220을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1, 13 및 14를 사용하여 화합물 217A로부터 생성하였다. 본 실시예에서, 유리 보론산을 분취용 HPLC 정제 중에 분리하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 669.4 (M -

$\text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$; t_R 0.707 min.

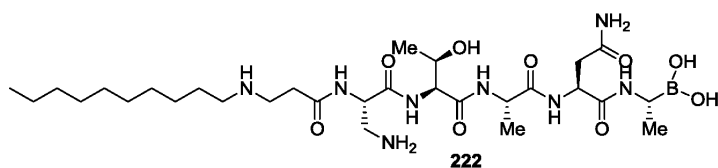
[1937] 실시예 54: 화합물 221의 제조



[1938]

[1939] 화합물 221을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1, 13 및 14를 사용하여 화합물 217A로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 697.1 ($M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$); t_R 0.716 min.

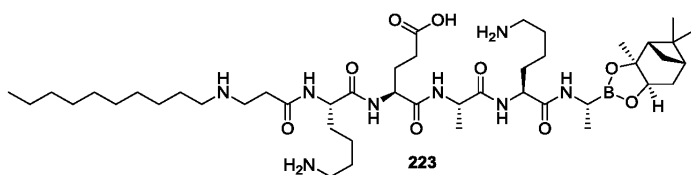
[1940] 실시예 55: 화합물 222의 제조



[1941]

[1942] 화합물 222를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1, 13 및 14를 사용하여 화합물 217A로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 655.3 ($M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$); t_R 0.736 min.

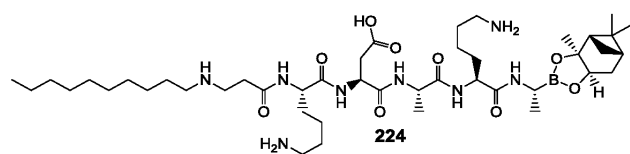
[1943] 실시예 56: 화합물 223의 제조



[1944]

[1945] 화합물 223을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 217A로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 891.2 ($M + \text{H}^+$); t_R 0.763 min.

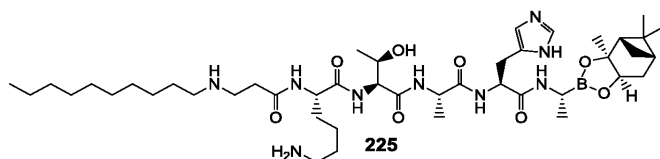
[1946] 실시예 57: 화합물 224의 제조



[1947]

[1948] 화합물 224를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 217A로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 877.2 ($M + \text{H}^+$); t_R 0.771 min.

[1949] 실시예 58: 화합물 225의 제조

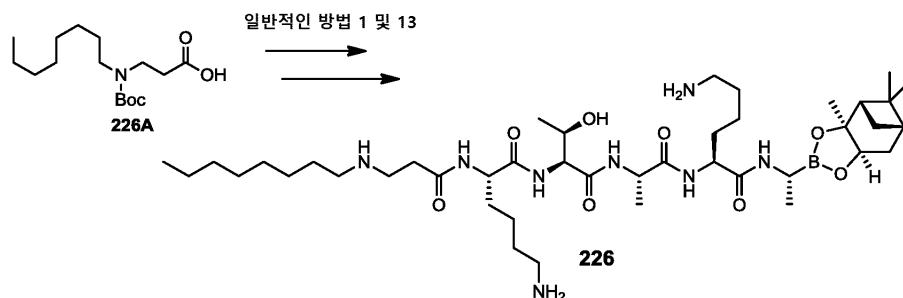


[1950]

[1951] 화합물 225를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 217A로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 877.2 ($M + \text{H}^+$); t_R 0.771 min.

방법 12): MS (ESI) m/z 872.3 ($M + H$)⁺; t_R 0.764 min.

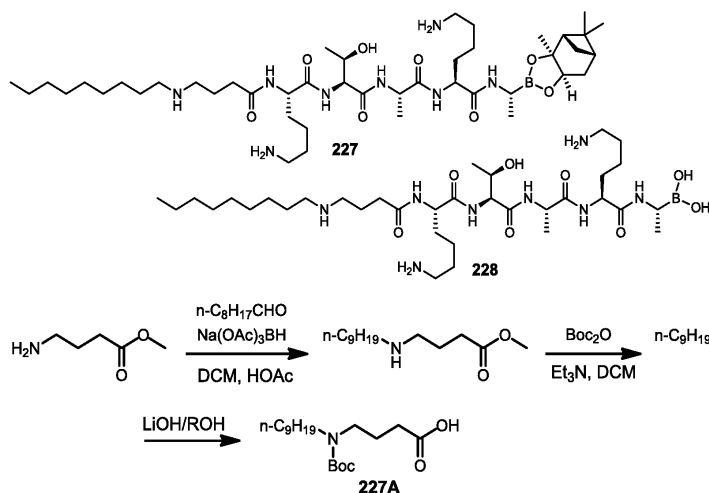
[1952] 실시예 59: 화합물 226의 제조



[1953]

[1954] 옥탄-1-아민을 출발 물질로 사용한 것을 제외하고, 화합물 226A를 화합물 217A와 유사한 방식으로 생성하였다. 화합물 226을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 226A 및 화합물 126D2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 835.4 ($M + H$)⁺; t_R 0.737 min.

[1955] 실시예 60: 화합물 227 및 228의 제조



[1956]

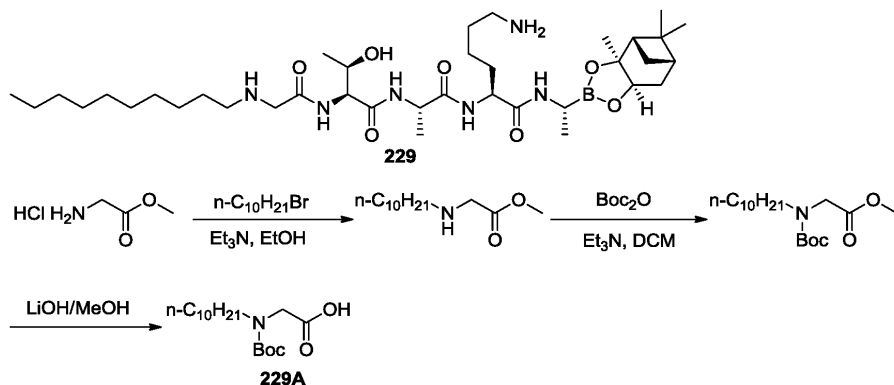
[1957] DCM (25 ml) 중의 노나날 (600 mg, 4.22 mmol)의 용액에 0℃에서 메틸 4-아미노부타노에이트 (988 mg, 8.44 mmol) 및 HOAc (1 ml)를 첨가한 후, NaBH₃CN (398 mg, 2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, H₂O (20 ml)를 첨가하고, 수성층을 DCM (30 ml*2)에 의하여 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켜 메틸 4-(노닐아미노) 부타노에이트를 얻었다.

[1958] N-Boc 형성 및 LiOH 에스테르 가수분해는 화합물 217A와 유사한 방식으로 수행하여 0.46 g의 화합물 227A를 얻었다. ELSD-LC/MS 352.3 ($M+Na$)⁺.

[1959] 화합물 227을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 227A 및 화합물 126D2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 885.6 ($M + H$)⁺; t_R 0.755 min.

[1960] 화합물 227의 분취용 HPLC 정제 중에 화합물 228도 또한 유리 보론산으로서 분리하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 711.3 ($M + H$)⁺; t_R 0.660 min.

[1961] 실시예 61: 화합물 229의 제조



[1962]

[1963] 무수 디클로로메탄 (250 ml) 중의 데칸-1-아민 (10.5 g, 66.8 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (13.5 g, 133.5 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 메틸 브로모아세테이트 (10.2 g, 66.8 mmol)를 0℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 메틸 2-(테실아미노)아세테이트를 함유하는 용액을 그 다음 단계에 직접 사용하였다.

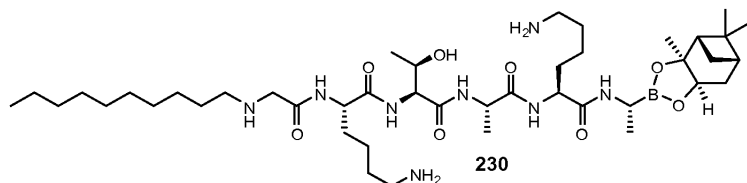
[1964] N-Boc 형성 및 LiOH 에스테르 가수분해는 화합물 217A와 유사한 방식으로 수행하여 1.1 g의 화합물 229A를 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 11H), 1.25 (m, 14H), 0.88-0.85 (t, *J*=6.8Hz, 3H).

[1965]

[1966] 화합물 229를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 229A로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) *m/z* 721.4 (*M* + *H*)⁺; *t_R* 0.85 min.

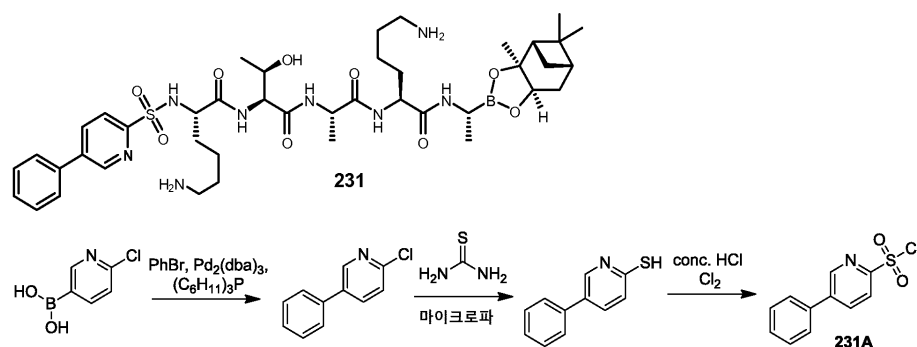
[1967] 실시예 62: 화합물 230의 제조



[1968]

[1969] 화합물 230을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 229A 및 화합물 126D2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) *m/z* 849.5 (*M* + *H*)⁺; *t_R* 0.748 min.

[1970] 실시예 63: 화합물 231의 제조



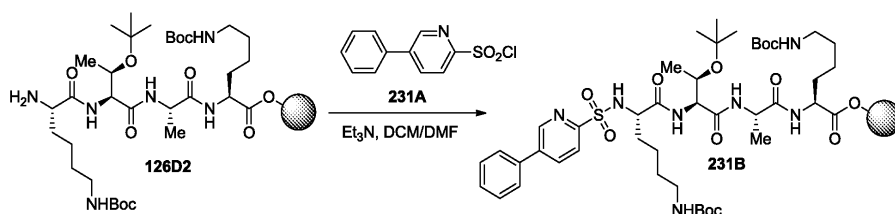
[1971]

[1972] 1,4-디옥산/H₂O (220 ml/22 ml) 중의 (6-클로로피리딘-3-일)보론산 (10 g, 63.6 mmol), 페닐 브로마이드 (10.5

g, 66.7 mmol), K_3PO_4 (22.9 g, 108 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2.3 g, 3.2 mmol), $(C_6H_{11})_3P$ (1.8 g, 6.4 mmol)의 혼합물을 N_2 보호하에서 100℃에서 15 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 출발 물질이 완전히 소비된 것으로 나타난 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 그 후, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=19:1 내지 9:1 내지 3:1)에 의하여 정제하여 2-클로로-5-페닐피리딘 (10 g, 수율: 83%)을 황색 고체로서 얻었다.

[1973] 준비된 밀봉 바이알에 NMP (15 ml) 중의 2-클로로-5-페닐피리딘 (1 g, 5.3 mmol) 및 티오우레아 (0.8 g, 10 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파에서 바이오테이지 스미스 신테사이저(Biotage Smith Synthesizer) 위에서 195℃에서 15 분 동안 조사하였다. TLC에 의하여 출발 물질이 완전히 소비된 것으로 나타난 후, 반응 용액을 냉각시키고, 물 (100 ml)로 켄칭시킨 후, 이를 에틸 아세테이트 (30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (60 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 위에서 건조시킨 후, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1 내지 5:1 내지 1:1)에 의하여 정제하여 5-페닐피리딘-2-티올 (285 mg, 수율: 25%)을 황색 고체로서 얻었다.

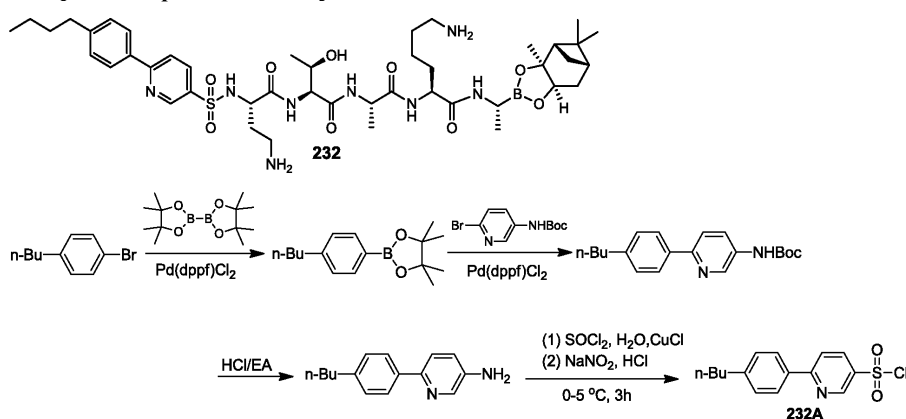
[1974] Cl_2 스트림을 진한 HCl (25 ml) 중에서 5-페닐피리딘-2-티올 (1.7 g, 5.3 mmol)의 저온 (-15℃) 용액에 30 분 동안 버블링시켰다. 그 후, 용액을 질소로 1 분 동안 퍼징시켜 과잉의 Cl_2 를 제거하였다. 그 후, 생성된 침전물을 여과하고, 물 (20 ml×2)에 의하여 세정하고, 건조시켜 화합물 231A (2 g, 88%)를 황색 고체로서 얻었다.



[1975]

[1976] DMF/DCM (15 ml/5 ml) 중의 화합물 126D2 (3.2 g, 3.6 mmol) 및 트리에틸아민 (1.5 g, 14.4 mmol)의 용액에 화합물 231A (1.8 g, 7.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 15 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM (30 ml)/MeOH (30 ml)로 세정하여 화합물 231B (3.4 g, 68%)를 얻었다. 화합물 231을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 231B로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 869.7 ($M + H$)⁺; t_R 0.674 min.

[1977] 실시예 64: 화합물 232의 제조



[1978]

[1979] 1,4-디옥산/ H_2O (200 ml/20 ml) 중의 1-브로모-4-부틸벤젠 (5.8 g, 27.2 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (8.3 g, 32.6 mmol), Cs_2CO_3 (17.7 g, 54.4 mmol)의 교반된 것에 N_2 하에서 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.0 g, 2.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 300 ml 물에 첨가한 후, 에틸 아세테이트 (300 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 (PE:EA=50:1)에 의하여 정제하여 2-(4-부틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (5.8 g, 75%)을 맑은 오일 잔류물로서 얻었다.

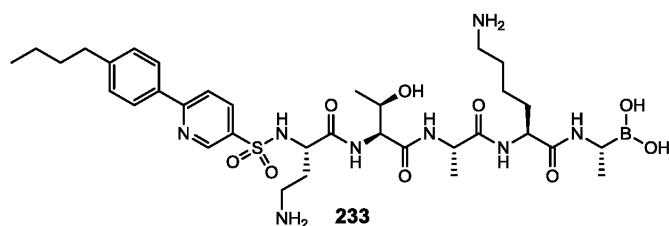
[1980] 1,4-디옥산/ H_2O (200 ml/20 ml) 중의 2-(4-부틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (5.8 g, 22.3 mmol), tert-부틸 (6-브로모피리딘-3-일)카르바메이트 (6.1 g, 22.3 mmol), Cs_2CO_3 (14.5 g, 44.6 mmol)의 교반 된 것에 N_2 하에서 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.6 g, 2.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 300 ml 물에 첨가한 후, 이를 에틸 아세테이트 (300 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 tert-부틸 (6-(4-부틸페닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (3.6 g, 49.5%)를 담황색 고체로서 얻었다.

[1981] 4 N HCl/EtOAc (100 ml) 중의 tert-부틸 (6-(4-부틸페닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (3.6 g, 11 mmol)의 용액을 얼음조 내에서 30 분 동안 교반한 후, 30℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 6-(4-부틸페닐)피리딘-3-아민 (3.0 g, 91%)을 담황색 고체로서 얻었다.

[1982] $CuCl$ (0.032 g, 0.32 mmol)를 함유하는 교반 중인 물 (30 ml)에 $SOCl_2$ (5 ml)를 첨가하여 SO_2 의 용액을 생성하였다. 그 후, 용액을 30℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 6-(4-부틸페닐)피리딘-3-아민 (3.0 g, 13.3 mmol)을 교반 중인 진한 HCl (16.5 ml)에 일부분씩 첨가하고, 온도를 0~5℃로 유지하면서 생성된 혼합물을 5 ml 물 중의 $NaNO_2$ (1.20 g, 17.5 mmol)의 용액에 적가하였다. 첨가를 완료한 후 생성된 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, SO_2 의 수용액에 적가하였다. 첨가 중에 온도를 0℃ 미만으로 유지하였다. 그 후, 혼합물을 1 시간 동안 0℃ 미만에서 교반한 후, 여과하였다. 케이크를 빙냉수로 세정하고, CH_2Cl_2 (50 ml) 중에 용해시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 화합물 232A (2.3 g, 56%)를 담황색 오일로서 얻었다.

[1983] 화합물 232를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 232A 및 화합물 126D2로부터 화합물 231에 대하여 기재된 바와 유사하게 생성하였다. 생LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 896.5 ($M + H$)⁺; t_R 0.816 min.

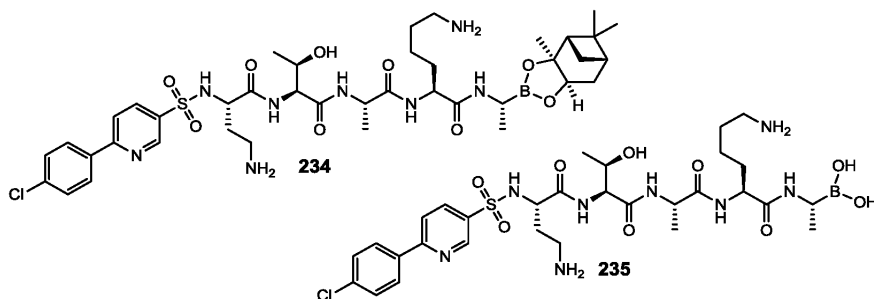
[1984] 실시예 65: 화합물 233의 제조



[1985]

[1986] 화합물 233을 화합물 232로부터 일반적인 방법 14에 의하여 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 744.9 ($M - H_2O + H$)⁺; t_R 0.740 min.

[1987] 실시예 66: 화합물 234 및 화합물 235의 제조



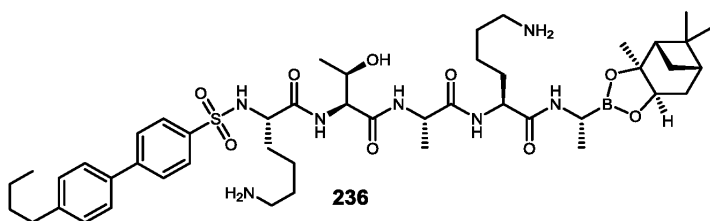
[1988]

[1989] 1-브로모-4-클로로벤젠을 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, 화합물 234는 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 233과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 874.9 ($M + H$)⁺; t_R 0.790 min.

[1990] 화합물 234의 분취용 HPLC 정제 중에, 화합물 235를 또한 유리 보론산으로서 분리하였다. LC-MS (일반적인 방법

12): MS (ESI) m/z 722.9 ($M - H_2O + H$)⁺; t_R 0.699 min.

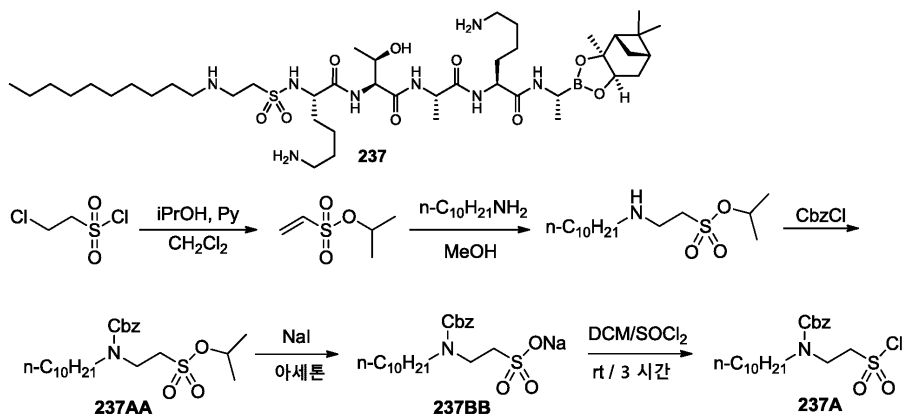
[1991] 실시예 67: 화합물 236의 제조



[1992]

[1993] 1-브로모-4-부틸벤젠을 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, 화합물 236은 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 128과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 924.3 ($M + H$)⁺; t_R 0.827 min.

[1994] 실시예 68: 화합물 237의 제조



[1995]

[1996] DCM (200 mL) 중의 2-클로로에탄술포닐 클로라이드 (25.0 g, 153 mmol) 및 피리딘 (24.3 g, 307 mmol)의 용액에 *i*-PrOH (27.6 g, 460 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가운시키고, 또 다른 3 시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 반응을 1N HCl (200 mL) 및 포화 NaHCO₃ (100 mL)로 순차적으로 세정하였다. 수성층을 DCM (200 mL*2)에 의하여 추가로 추출하였다. 합한 DCM 층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/EA=5/1)에 의하여 정제하여 이소프로필 에탄술포네이트 (19.5 g, 84.7%)를 무색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (d, J = 4.2

Hz, 6H), 4.74-4.83 (m, 1H), 6.05 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.38 (1H, d, J = 12.4 Hz), 6.54 (1H, dd, J

= 12.4 Hz, J = 10.0 Hz).

[1997]

[1998] MeOH (200 mL) 중의 *n*-C₁₀H₂₁NH₂ (19.0 g, 121 mmol)의 용액에 0°C에서 이소프로필 에탄술포네이트 (18.2 g, 121 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가운시키고, 2 일 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA=20/1 내지 3/1)에 의하여 정제하여 이소프로필 2-(데실아미노)에탄술포네이트 (20.2 g, 54.4%)를 무색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.36-1.40 (m, 2H), 2.54 (2H, t, J = 7.2 Hz),

3.03 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.20 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.87-4.95 (m, 1H).

[1999]

[2000] DCM (200 mL) 중의 이소프로필 2-(데실아미노)에탄술포네이트 (20.0 g, 65 mmol) 및 Et₃N (13.2 g, 130 mmol)의 용액에 0°C에서 CbzCl (12.2 g, 71.6 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가운하고, 2 일 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 1N HCl (200 mL) 및 포화 NaHCO₃ (100 mL)으로 순차적으로 세정하였다. 수성층을

DCM (200 ml*2)에 의하여 추가로 추출하였다. 합한 DCM 층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/EA=10/1)에 의하여 정제하여 화합물 237AA (28.0 g, 96.6%)를 무색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 0.81 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.17-1.20 (m, 16H), 1.14-1.15 (m, 2H), 3.15-3.33 (m,

4H), 3.59-3.62 (m, 2H), 4.85-4.89 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.21-7.30 (m, 5H).

[2001]

[2002]

아세톤 (300 ml) 중의 화합물 237AA (28.0 g, 63.4 mmol)의 용액에 NaI (11.4 g, 76.1 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 237BB (26.1 g, 97.8%)를 백색 고체로서 얻었다.

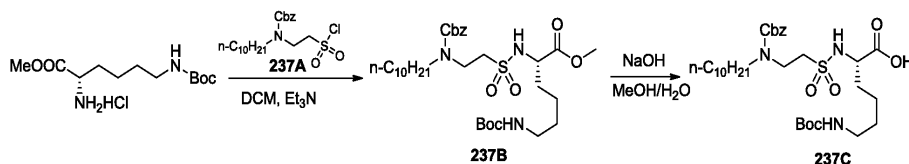
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.82 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.20 (br, 14H), 1.39-1.43 (m, 2H), 2.58-

2.64 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H).

[2003]

[2004]

DCM (100 ml) 및 DMF (0.1 ml) 중의 화합물 237BB (7.0 g, 25.0 mmol)의 혼합물에 0℃에서 SOCl₂ (29.7 g, 250 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 화합물 237A를 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 직접 사용하였다.



[2005]

[2006]

DCM (40 ml) 중의 화합물 L-Lys(Boc)-OMe HCl (2.0 g, 7.68 mmol) 및 Et₃N (2.33 g 23.05 mmol)의 혼합물에 DCM (20 ml) 중의 화합물 237A (6.42 g, 15.37 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 반응을 DCM (200 ml)로 희석하고, 2N HCl (30 ml×3), NaHCO₃ (30 ml)로 세정하였다. DCM 층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 추가로 정제하여 화합물 237B (1.7 g, 44.2%)를 무색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.28 (br, s, 5H), 5.07 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.57-3.62 (m, 3H), 3.36-

3.57 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 3H), 1.44-1.46 (m, 4H), 1.18-1.26 (m, 28H), 0.82 (3H, t, J = 6.8

[2007]

[2008]

MeOH (5 ml) 및 H₂O (5 ml) 중의 화합물 237B (1.7 g, 8.87 mmol)의 용액을 NaOH (1.36 g, 88.7 mmol)로 0℃에서 처리하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 대부분의 MeOH를 제거하고; 잔류물을 2N HCl로 pH 1로 조절하고, 여과하여 화합물 237C (0.9 g, 54.5%)를 백색 고체로서 얻었다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 직접 사용하였다.

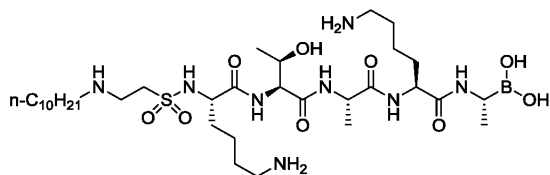
[2009]

화합물 237을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 237C 및 화합물 126D2로부터 생성하였다.

LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 899.7 (M + H)⁺; t_R 0.776 min.

[2010]

실시예 69: 화합물 238 (HCl 염)의 제조



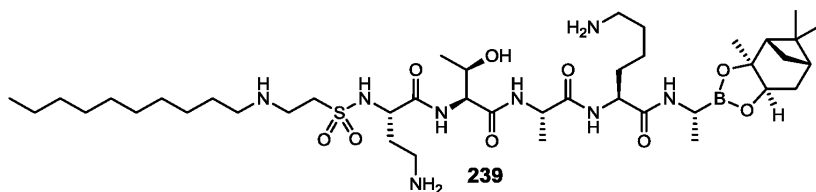
[2011]

[2012]

화합물 238을 화합물 237의 분취용 HPLC 정제 중에 부산물로서 분리하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS

(ESI) m/z 747.5 ($M + H$)⁺; t_R 0.707 min.

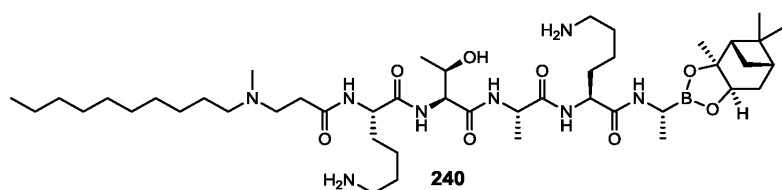
[2013] 실시예 70: 화합물 239의 제조



[2014]

[2015] 화합물 239를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 237C로부터 화합물 237과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 871.4 ($M + H$)⁺; t_R 0.768 min.

[2016] 실시예 71: 화합물 240의 제조

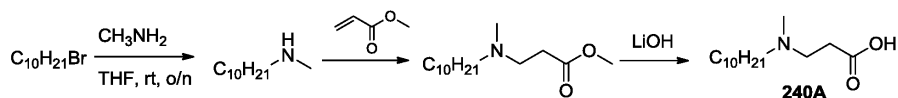


[2017]

[2018] 1-브로모데칸 (22 g, 100 mmol)을 메틸아민 (에탄올 중의 30~34% 용액, 200 ml)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 N₂ 하에서 18 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 혼합물을 증발시켜 용매를 진공 하에서 제거하여 추가의 정제 없이 N-메틸데칸-1-아민을 황색 오일로서 얻었다.

[2019] 0℃에서 냉각시킨 THF (100 ml) 중의 메틸 아크릴레이트 (8.6 g, 100 mmol)의 용액에 THF (50 ml) 중의 N-메틸 데칸-1-아민 (17 g, 100 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 혼합물을 증발시켜 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 위에서 정제하여 메틸 3-(데실(메틸)아미노)프로피오네이트(4.5 g, 17.5%)를 무색 오일로서 얻었다.

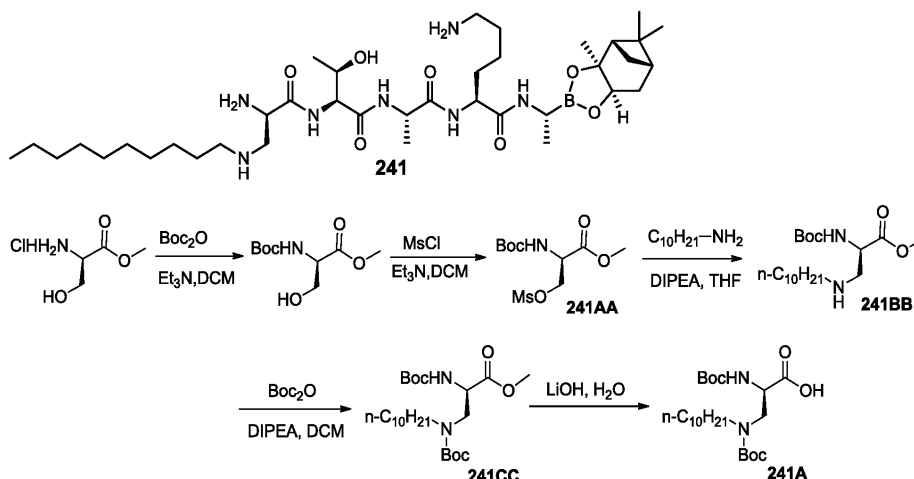
[2020] EtOH (15 ml) 및 H₂O (10 ml) 중의 메틸 3-(데실(메틸)아미노)프로피오네이트 (1.5 g, 6 mmol)의 용액에 LiOH (0.43 g, 18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축시켜 EtOH를 제거하고, 잔류물에 H₂O (50 ml)을 첨가하고, 6N HCl로 pH=1~2로 조절하였다. 그 후, 수성층을 EtOAc (50 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켜 화합물 240A (0.8 g, 54.8%)를 무색 오일로서 얻었다.



[2021]

[2022] 화합물 240을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 240A 및 화합물 126D2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 877.5 ($M + H$)⁺; t_R 0.769 min.

[2023] 실시예 72: 화합물 241의 제조



[2024]

[2025] DCM (200 ml) 중의 D-Ser-OMe HCl (20 g, 129 mmol) 및 Et₃N (32.5 g, 322 mmol)의 용액에 Boc₂O (33.7 g, 154 mmol)를 얼음조에서 적가하고, 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EA=10:1 내지 5:1)에 의하여 추가로 정제하여 Boc-D-Ser-OMe (19.5 g, 69%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2026]

DCM (100 ml) 중의 Boc-D-Ser-OMe (10 g, 45.6 mmol) 및 Et₃N (5.5 g, 54.7 mmol)의 용액에 DCM (10 ml) 중의 MsCl (6.2 g, 54.7 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 25℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 DCM (200 ml) 중에서 재용해시키고, 염수 (200 ml×2)로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EtOAc=6:1 내지 3:1)에 의하여 정제하여 화합물 241AA (9.5 g, 70%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2027]

THF (50 ml) 중의 화합물 241AA (3.1 g, 10.4 mmol) 및 데칸-1-아민 (2.46 g, 15.6 mmol)의 용액을 80℃로 16 시간 동안 가열하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EA=5:1 내지 2:1)에 의하여 정제하여 화합물 241BB (1.5 g, 40%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2028]

DCM (50 ml) 중의 화합물 241BB (1.8 g, 5.0mmol) 및 Et₃N (0.76 g, 7.5 mmol)의 용액에 Boc₂O (1.6 g, 7.5 mmol)를 얼음조에서 적가한 후, 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 화합물 240CC (2.1 g, 92%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2029]

EtOH/H₂O (40 ml/20 ml) 중의 화합물 241CC (2.2 g, 4.65 mmol)의 교반된 용액에 LiOH·H₂O (0.37 g, 9.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 EtOH를 제거한 후, H₂O (50 ml)를 첨가하고, 이를 DCM (50 ml)에 의하여 추출하였다. 그 후, 수성층을 6N HCl로 pH=1~2로 조절하고, EtOAc (50 ml×3)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켜 화합물 241A (2.0 g, 96%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2030]

화합물 241을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 241A 및 화합물 101C2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 750.2 (M + H)⁺; t_R 0.782 min.



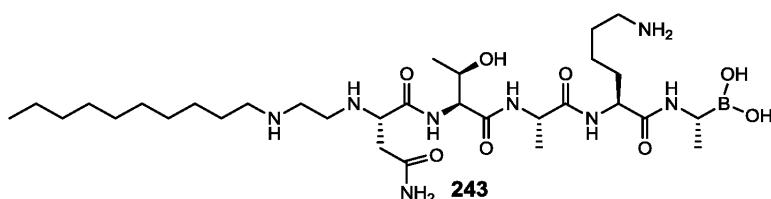
– 235 –

합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EA=10:1 내지 6:1)에 의하여 정제하여 화합물 242AA (2.5 g, 55%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2038] EtOH/H₂O (40 ml/20 ml) 중의 화합물 242AA (2.5 g, 5.45 mmol)의 교반된 용액에 LiOH·H₂O (458 mg, 10.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축시켜 EtOH를 제거한 후, H₂O (100 ml)를 첨가하였다. 6N HCl을 첨가하여 pH를 1~2로 조절하였다. 수성층을 EtOAc (100 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켜 화합물 242A (1.9 g, 79%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2039] 화합물 242를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 242A 및 화합물 101C2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 794.1 (M + H)⁺; t_R 0.784 min.

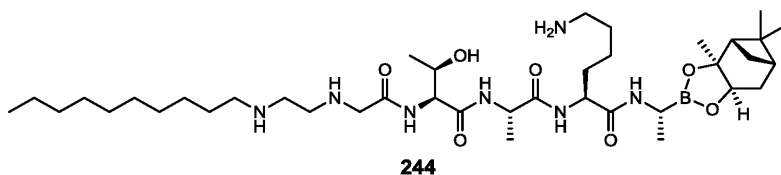
[2040] 실시예 74: 화합물 243의 제조



[2041]

[2042] 합성이 L-Asn(Trt)-OMe를 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, 화합물 243을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1, 13 및 14를 사용하여 화합물 242와 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 687.4 (M + H)⁺; t_R 0.728 min.

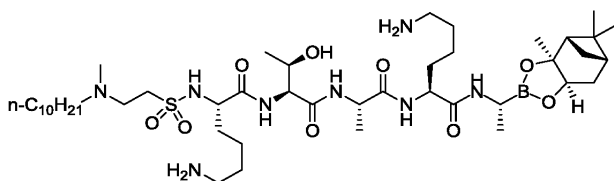
[2043] 실시예 75: 화합물 244의 제조



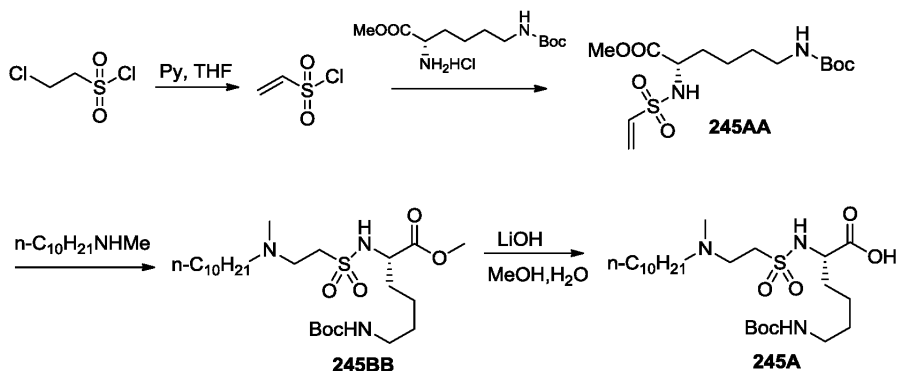
[2044]

[2045] 합성이 Gly(OMe)를 출발 물질로 한 것을 제외하고, 화합물 244를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 242와 유사하게 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 764.2 (M + H)⁺; t_R 0.765 min.

[2046] 실시예 76: 화합물 245의 제조



[2047]



[2048]

[2049]

디클로로메탄 (20 ml) 중의 2-클로로에탄술포닐 클로라이드 (2 g, 12.3 mmol)의 용액에 피리딘 (1.74 g, 24.5 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 가온시키고, 20 분 동안 교반하였다. 반응 휘발물을 진공 하에서 농축시켜 에탄술포닐 클로라이드를 무색 오일로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 직접 사용하였다.

[2050]

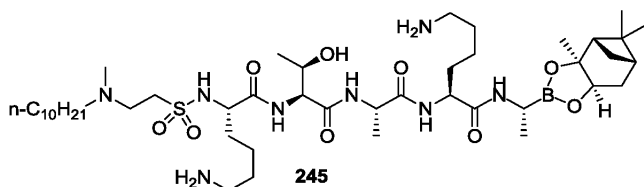
DCM (5 ml) 중의 L-Lys(Boc)-OMe HCl (3.19 g, 12.25 mmol) 및 트리에틸아민 (2.48 g, 12.25 mmol)의 용액에 DCM (50 ml) 중의 에탄술포닐 클로라이드 (1.55 g, 12.25 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 휘발물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (100 ml)로 재용해시키고, 0.5 N HCl (50 ml) 및 염수 (50 ml)로 순차적으로 추가로 세정하였다. 유기층을 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의하여 추가로 정제하여 화합물 245AA (1.7g, 39.6%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2051]

MeOH (20 ml) 중의 화합물 245AA (1.5 g, 4.28 mmol)의 용액에 데칸-1-아민 (733 mg, 1.24 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 점진적으로 가온하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 휘발물을 진공 하에서 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EA=20:1 내지 1:1)에 의하여 정제하여 화합물 245BB (0.84 g, 38%)를 무색 오일로서 얻었다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 522.3 (M + H)⁺; t_R 0.869 min.

[2052]

화합물 245BB (750 mg, 1.44 mmol)에서의 에스테르를 화합물 215C에 기재된 것과 유사한 방식으로 LiOH로 가수분해시켜 화합물 245A (708 mg, 97%)를 황색 고체로서 얻었다.

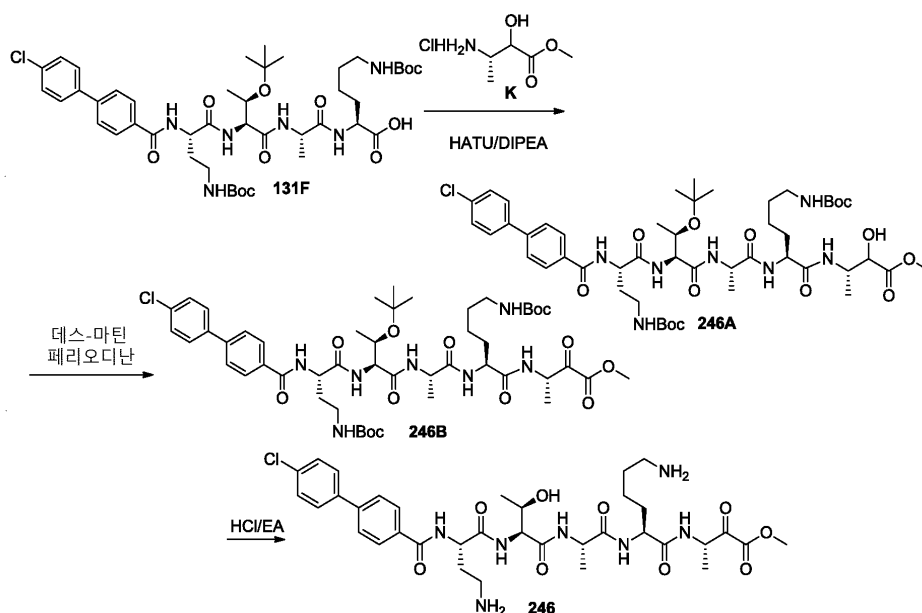


[2053]

[2054]

화합물 245를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 245A 및 화합물 101C2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 913.5 (M + H)⁺; t_R 0.792 min.

[2055] 실시예 77: 화합물 246의 제조



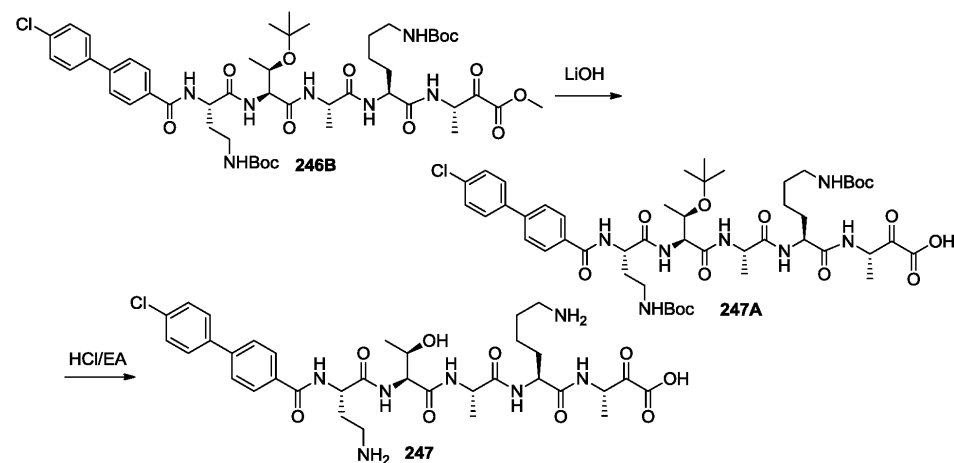
[2056]

[2057] 펩티드 커플링을 화합물 K (180 mg, 1.1 mmol) 및 화합물 131F (100 mg, 0.11 mmol) 사이에서 HATU로 화합물 101G에 기재된 바와 유사한 방식으로 실시하여 화합물 246A (98 mg, 88%)를 황색 고체로서 얻었다.

[2058] DCM (20 ml) 중의 화합물 246A (98 mg, 0.1 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (169 mg, 0.4 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 혼합물을 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (30 ml)의 포화 용액에 붓고, 수성층을 DCM (20 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (DCM:MeOH=50/1~40/1)에 의하여 정제하여 화합물 246B (95 g, 98%)를 백색 고체로서 얻었다.

[2059] EtOAc (2 ml) 중의 화합물 246B (95 mg, 0.15 mmol)의 용액에 EA/HCl (1 ml)을 0℃에서 적가하였다. LCMS에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 휘발물을 농축시키고, 잔류물을 HPLC (0.1% HCl)에 의하여 정제하여 화합물 246 (32 mg, 40%)을 얻었다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 768.3 (M + Na)⁺; t_R 0.721 min.

[2060] 실시예 78: 화합물 247의 제조



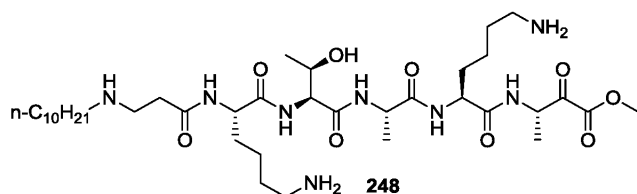
[2061]

[2062] 화합물 246B (70 mg, 0.07 mmol)에서의 에스테르를 화합물 215C에 기재된 바와 유사한 방식으로 LiOH로 가수분해시켜 화합물 247A (60 mg, 87%)를 황색 고체로서 얻었다.

[2063] 화합물 247A (60 mg, 0.06 mmol)에서의 보호기의 제거는 화합물 246에 대하여 기재된 HCl/EtOAc 탈보호를 사용

하여 실시하여 10 mg (23%)의 화합물 247을 얻었다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 732.1 ($M + H$)⁺; t_R 0.688 min.

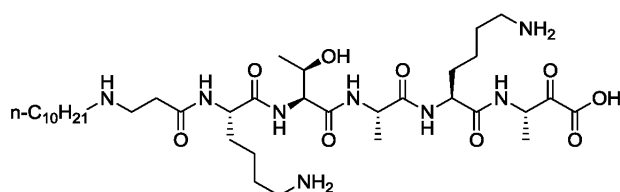
[2064] 실시예 79: 화합물 248의 제조



[2065]

[2066] 화합물 248은 화합물 217에 사용된 동일한 펩티드 단편을 사용하여 화합물 246과 유사한 방식으로 HCl 염으로서 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 771.5 ($M + H$)⁺; t_R 0.711 min

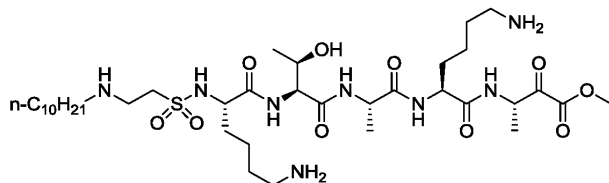
[2067] 실시예 80: 화합물 249의 제조



[2068]

[2069] 화합물 248을 HCl 염으로서 LiOH 에스테르 가수분해 및 HCl을 사용한 보호기 제거에 의하여 화합물 247과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 729.6 ($M + H$)⁺; t_R 0.728 min.

[2070] 실시예 81: 화합물 250의 제조

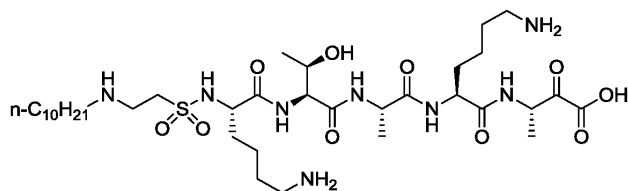


[2071]

[2072] 화합물 250을 HCl 염으로서 화합물 246과 유사한 방식으로 화합물 237에 사용된 동일한 펩티드 단편을 사용하여 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 807.5 ($M + H$)⁺; t_R 0.711 min.

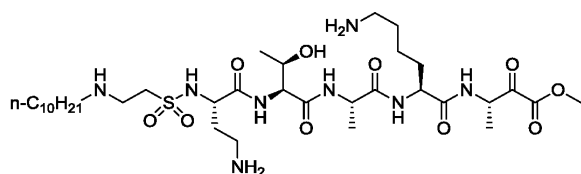
[2073] 실시예 82: 화합물 251의 제조

[2074] 화합물 251을 HCl 염으로서 LiOH 에스테르 가수분해 및 HCl을 사용한 보호기 제거에 의하여 화합물 247과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 793.5 ($M + H$)⁺; t_R 0.732 min.



[2075]

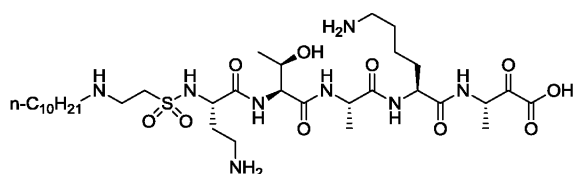
[2076] 실시예 83: 화합물 252의 제조



[2077]

[2078] 화합물 252를 HCl 염으로서 화합물 246과 유사한 방식으로 화합물 239에 사용된 동일한 펩티드 단면을 사용하여 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 779.5 ($M + H$)⁺; t_R 0.715 min.

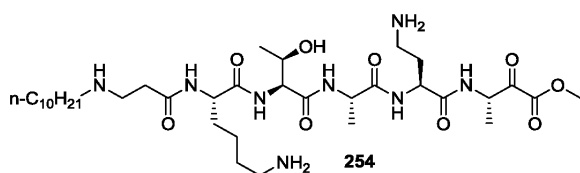
[2079] 실시예 84: 화합물 253의 제조



[2080]

[2081] 화합물 253을 HCl 염으로서 LiOH 에스테르 가수분해 및 HCl을 사용한 보호기 제거에 의하여 화합물 247과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 765.6 ($M + H$)⁺; t_R 0.723 min.

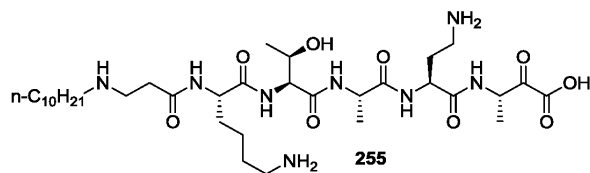
[2082] 실시예 85: 화합물 254의 제조



[2083]

[2084] 화합물 254를 HCl 염으로서 화합물 246과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 743.2 ($M + H$)⁺; t_R 0.719 min.

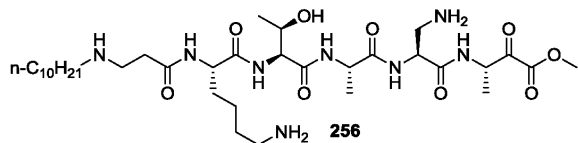
[2085] 실시예 86: 화합물 255의 제조



[2086]

[2087] 화합물 255를 HCl 염으로서 LiOH 에스테르 가수분해 및 HCl을 사용한 보호기 제거에 의하여 화합물 247과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 729.6 ($M + H$)⁺; t_R 0.728 min.

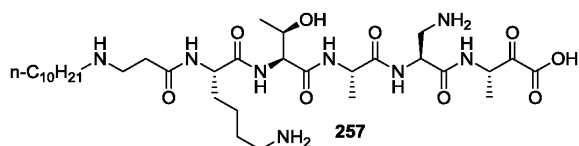
[2088] 실시예 87: 화합물 256의 제조



[2089]

[2090] 화합물 256을 HCl 염으로서 화합물 246과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 729.5 ($M + H$)⁺; t_R 0.723 min.

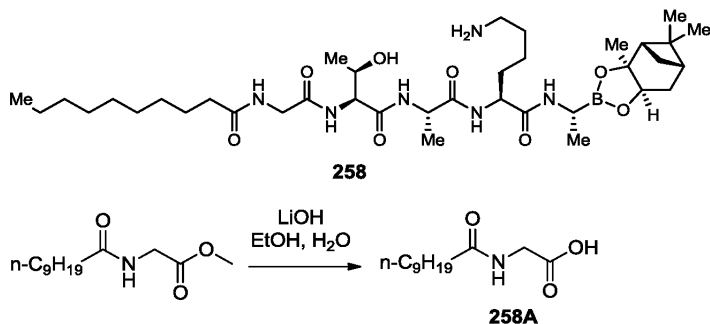
[2091] 실시예 88: 화합물 257의 제조



[2092]

[2093] 화합물 257을 HCl 염으로서 LiOH 에스테르 가수분해 및 HCl을 사용한 보호기 제거에 의하여 화합물 247과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 715.4 ($M + H$)⁺; t_R 0.715 min.

[2094] 실시예 89: 화합물 258의 제조

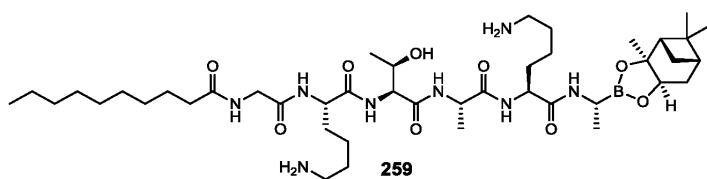


[2095]

[2096] EtOH (110 ml) 중의 메틸 2-데칸아미도아세테이트 (11.5 g, 47.2 mmol)의 용액에 H₂O (110 ml) 중의 LiOH (3.92 g, 94.4 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃로 가온시키고, 18 시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 미정제물을 증발시켜 EtOH를 제거하고, 잔존하는 수성층을 6 N HCl로 pH=2~3으로 조절하고, 이를 EtOAc (50 ml*3)로 추가로 추출하였다. 합한 EtOAc층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 258A (8.5 g, 78.5%)를 백색 고체로서 얻었다.

[2097] 화합물 258을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 258A 및 화합물 101C2를 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 734.5 ($M + H$)⁺; t_R 0.734 min.

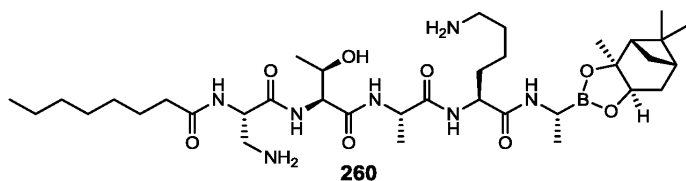
[2098] 실시예 90: 화합물 259의 제조



[2099]

[2100] 화합물 259를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 258A 및 화합물 126D2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 863.4 ($M + H$)⁺; t_R 0.799 min.

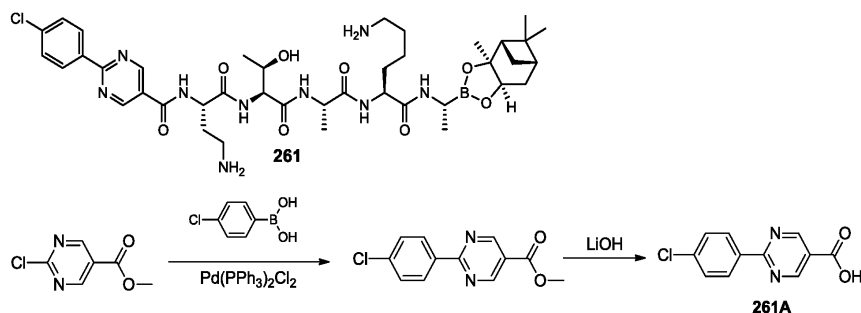
[2101] 실시예 91: 화합물 260의 제조



[2102]

[2103] 화합물 260을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 101D2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 736.2 ($M - H_2O + H$)⁺; t_R 0.757 min.

[2104] 실시예 92: 화합물 261의 제조



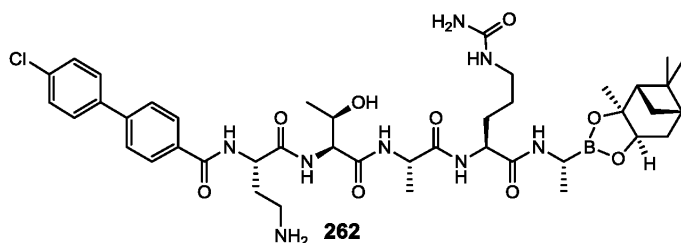
[2105]

[2106] 디옥산 (100 ml) 및 물 (20 ml) 중의 메틸 2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트 (1.81 g, 11.6 mmol) 및 화합물 (4-클로로페닐)보론산 (2.00 g, 11.6 mmol)의 혼합물에 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (200 mg) 및 Na_2CO_3 (2.46 g, 23.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 110°C 에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 휘발물을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물 (50 ml) 중에 현탁시키고, 이를 EA (50 ml \times 3)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/EA=10:0 ~ 10:1)에 의하여 정제하여 메틸 2-(4-클로로페닐)피리미딘-5-카르복실레이트 (800 mg, 27.8 %)를 얻었다.

[2107] 메틸 2-(4-클로로페닐)피리미딘-5-카르복실레이트의 에스테르 가수분해는 LiOH 를 사용하여 화합물 215C (800 mg, 3.22 mmol)에 대하여 기재된 바와 유사한 방식으로 실시하여 2-(4-클로로페닐)피리미딘-5-카르복실산 (261A, 400 mg, 53%)을 얻었다.

[2108] 화합물 261은 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 261A로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 840 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$) $^+$; t_R 0.759 min.

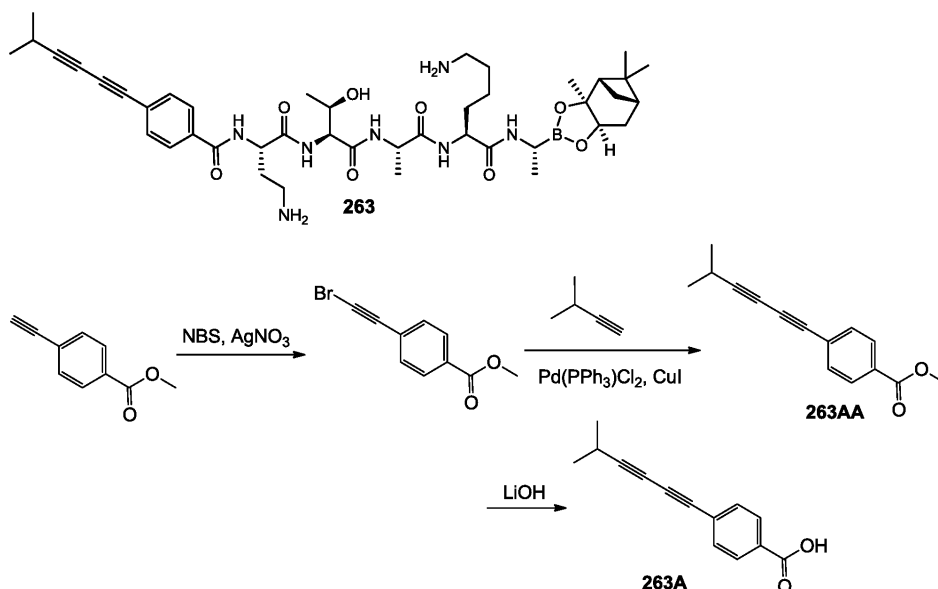
[2109] 실시예 93: 화합물 262의 제조



[2110]

[2111] 화합물 262를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 생성하였다. $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{BClN}_8\text{O}_9$ 에 대한 LC-MS (ESI) m/z 715.14 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$) $^+$; t_R 0.381 min (3% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.3 min; 3% CH_3CN - 0.05% TFA와 함께 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 6.5 min, 0.4 ml/min, 아질런트(Agilent) SB C18, 2.1 \times 30 mm).

[2112] 실시예 94: 화합물 263의 제조



[2113]

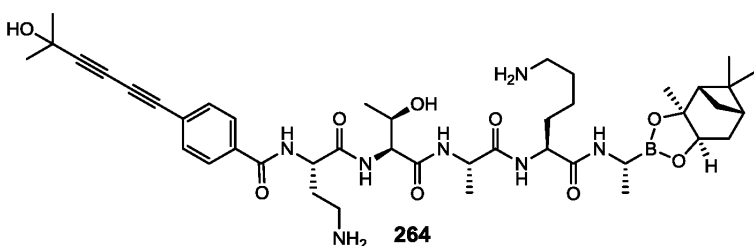
[2114] 아세톤 (100 ml) 중의 메틸 4-에티닐벤조에이트 (9.6 g, 60 mmol)의 용액에 NBS (12.8 g, 72 mmol) 및 AgNO₃ (510 mg, 3 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. LCMS에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 휘발물을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물 (100 ml)로 재현탁시키고, 이를 EtOAc (100 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EA=20:1)에 의하여 정제하여 메틸 4-(브로모에티닐)벤조에이트 (14 g, 98%)를 황색 고체로서 얻었다.

[2115] 톨루엔 중의 메틸 4-(브로모에티닐)벤조에이트 (3.0 g, 12.6 mmol), 3-메틸부트-1-인 (857 mg, 12.6 mmol), DIPEA (12 ml)의 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.68 g, 2.5 mmol), CuI (950 mg, 5.0 mmol)를 Ar 하에서 첨가하였다 (소노가시라(Sonogashira) 커플링). 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 휘발물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EA=10:1)에 의하여 정제하여 화합물 263AA (1.0 g, 36%)를 황색 고체로서 얻었다.

[2116] 화합물 263AA (1.0 g, 4.4 mmol)의 에스테르 가수분해는 화합물 215C에 대하여 기재된 바와 유사한 방식으로 LiOH로 실시하여 화합물 263A (900 mg, 97%)를 담황색 고체로서 얻었다.

[2117] 화합물 263을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 263A로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 818.6 (M - H₂O + H)⁺; t_R 0.789 min.

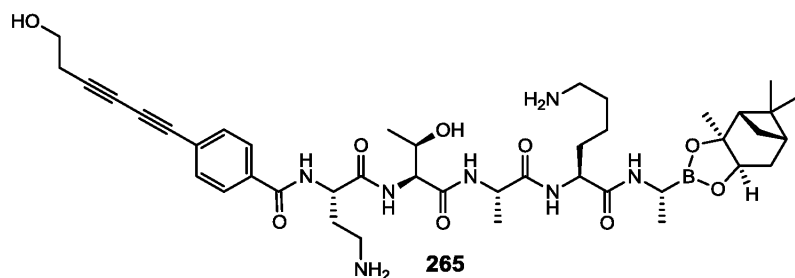
[2118] 실시예 95: 화합물 264의 제조



[2119]

[2120] 2-메틸부트-3-인-2-올을 소노가시라 커플링에서의 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, 화합물 264를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 263과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 834.5 (M - H₂O + H)⁺; t_R 0.744 min.

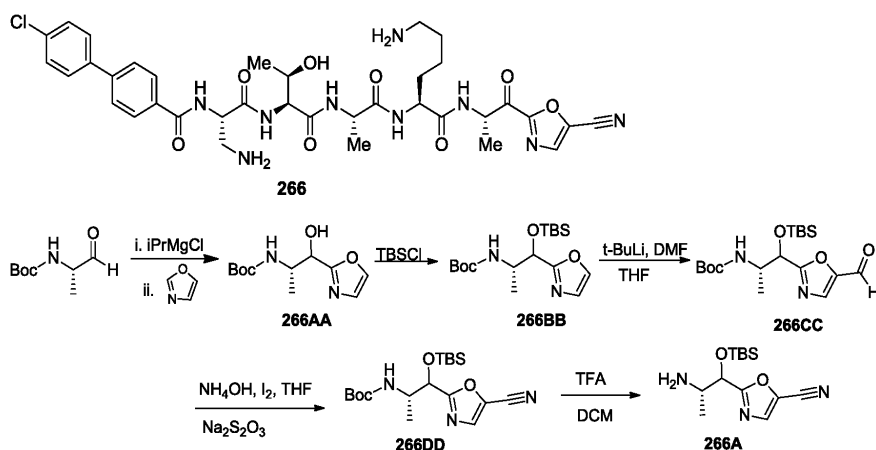
[2121] 실시예 96: 화합물 265의 제조



[2122]

[2123] 부트-3-인-1-올을 소노가시라 커플링에서의 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, 화합물 265를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 263과 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 821.5 ($M + H$)⁺; t_R 0.700 min.

[2124] 실시예 97: 화합물 266의 제조



[2125]

[2126] 톨루엔 (50 ml) 중의 옥사졸 (5.98 g, 86.6 mmol)의 용액에 THF 중의 2 M *i*-PrMgCl (43.3 ml, 86.6 mmol)을 0℃에서 첨가한 후, THF (100 ml) 중의 Boc-L-알라닌 알데히드 (10 g, 57.7 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 0℃에서 교반하고, TLC에 의하여 반응의 완료가 나타날 때까지 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 5% NaHCO₃ (100 ml)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (100 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (300 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EA=1/1)에 의하여 정제하여 화합물 266AA (5.87 g, 42%)를 황색 오일로서 얻었다.

[2127] DCM (50 ml) 중의 화합물 266AA (5.2 g, 21.5 mmol), 이미다졸 (4.32 g, 64.4 mmol) 및 DMAP (0.52 g, 4.29 mmol)의 혼합물에 TBSCl (3.9 g, 25.8 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물에 포화 NH₄Cl (40 ml)을 첨가하고, 수성층을 by DCM (50 ml ×2)에 의하여 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (150 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/ EA=10:1)에 의하여 정제하여 화합물 266BB (4.7 g, 62%)를 황색 오일로서 얻었다.

[2128] THF (50 ml) 중의 화합물 266BB (4.1 g, 11.5 mmol)의 용액에 *t*-BuLi (13.3 ml, 17.2 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 -78℃에서 교반한 후, 무수 THF (20 ml) 중의 DMF (4.2 g, 57.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 포화 NH₄Cl (40 ml)로 조심스럽게 켄칭시키고, 여기서 수성층을 EtOAc (50 ml×3)에 의하여 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (200 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/EA=5:1)에 의하여 정제하여 화합물 266CC (2.1 g, 47.5%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2129] NH₄OH (30 ml) 중의 화합물 266CC (4.1 g, 11.5 mmol)의 용액에 I₂ (1.58 g, 6.24 mmol)를 여러 부분으로 0℃에

서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반한 후, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 ml)를 반응에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50 ml \times 3)에 의하여 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/EA=10:1)에 의하여 정제하여 화합물 266DD (1.2 g, 61.5%)를 무색 오일로서 얻었다.

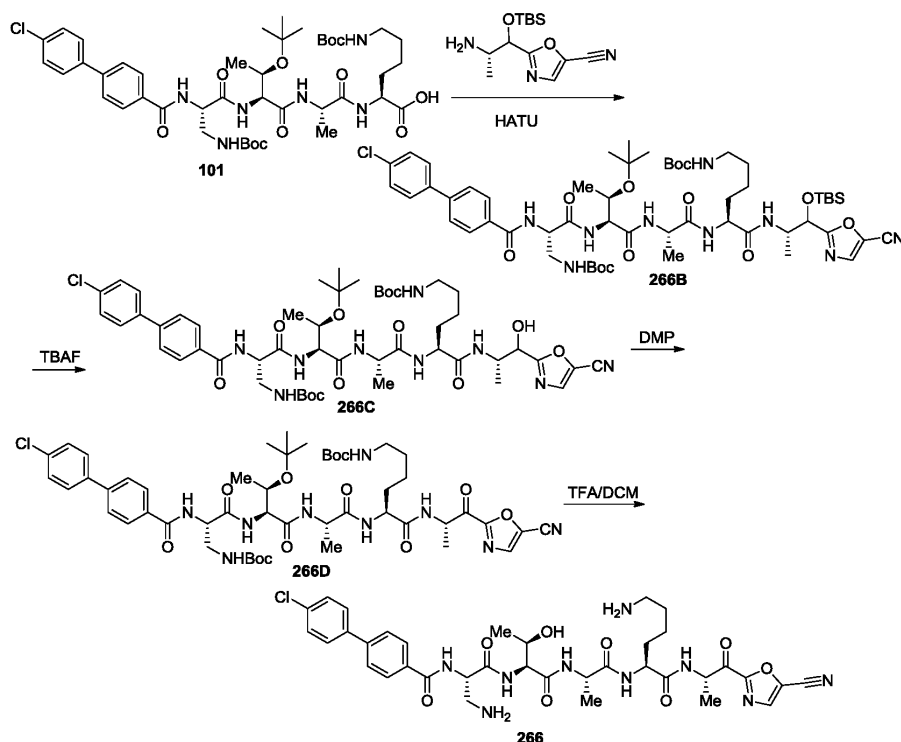
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7. 67

(1H, s), 4.83-4.92 (1H, m), 4.64 (1H, br), 4.08 (1H, s, br), 1.41-1.42 (9H, m), 1.23 (1H, d, J = 6.8 Hz), 1.12 (2H, d, J = 6.8 Hz), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

[2130]

[2131]

DCM (6 ml) 중의 화합물 266DD (320 mg, 0.84 mmol)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 교반하였다. 반응 휘발물을 농축시켜 화합물 266A를 얻고, 이를 정제하지 않고 그 다음 단계에 사용하였다.



[2132]

[2133]

펩티드 커플링을 화합물 101F (300 mg, 0.342 mmol) 및 화합물 266A (193 mg, 0.685 mmol) 사이에서 HATU를 사용하여 화합물 101G에 대하여 기재된 바와 유사한 방식으로 실시하여 화합물 266B (281 mg, 72%)를 백색 고체로서 얻었다.

[2134]

DCM (20 ml) 중의 화합물 266B (280 mg, 0.375 mmol)의 용액에 THF (10 ml) 중의 TBAF (129 mg, 0.491 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH_4Cl (20 ml)로 켄칭시키고, 수성층을 DCM (30 ml \times 2)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (10 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (DCM/MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 화합물 266C (181 mg, 72.1%)를 무색 오일로서 얻었다.

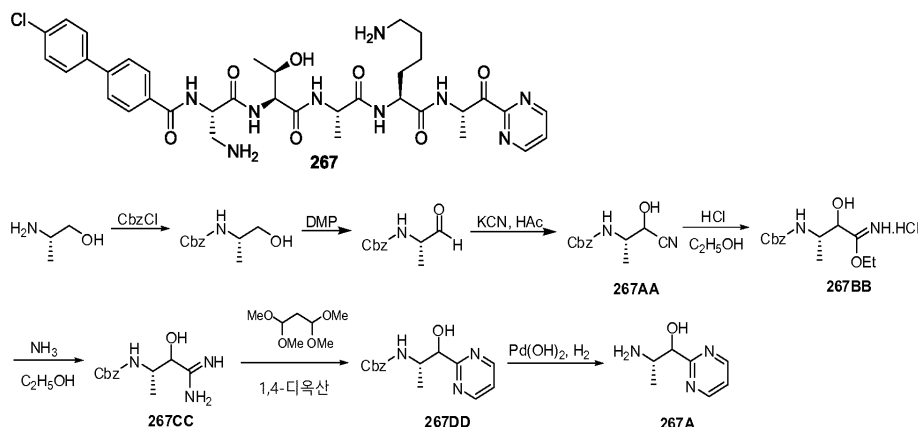
[2135]

화합물 266C (181 mg, 0.176 mmol)를 화합물 246B의 제조와 유사한 방식으로 데스-마틴 페리오디난 산화로 실시하여 화합물 266D (135 mg, 75%)를 얻었다.

[2136]

DCM (6 ml) 중의 화합물 266D (135 mg, 0.132 mmol)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 교반하였다. 반응 휘발물을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% 포름산)에 의하여 정제하여 화합물 266 (62 mg, 60.4%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 766.1 ($M + H$)⁺; t_R 0.740 min.

[2137] 실시예 98: 화합물 267의 제조



[2138]

[2139] DCM (300 ml) 중의 (S)-2-아미노프로판-1-올 (10 g, 133 mmol) 및 DIPEA (34.4 g, 266 mmol)의 용액에 DCM (100 ml) 중의 CbzCl (22.7 g, 133 mmol)을 0℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 30℃에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 혼합물을 물 (500 ml) 및 염수 (500 ml)로 세정하였다. 유기층을 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 (PE:EtOAc=20/1~10/1)에 의하여 정제하여 (S)-벤질 (1-히드록시프로판-2-일)카르바메이트 (19.8 g, 71%)를 백색 고체로서 얻었다.

[2140]

DMF (50 ml) 중의 (S)-벤질 (1-히드록시프로판-2-일)카르바메이트 (22 g, 105 mmol)의 혼합물에 고체 NaHCO₃ (177 g, 2.1 mol)를 첨가한 후, DMP (67 g, 158 mmol)를 용액에 0℃에서 첨가하였다. 반응을 30℃에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 혼합물을 NaHCO₃/Na₂S₂O₃의 포화 용액에 부었다. 수성상을 DCM (500 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EtOAc=20/1~15/1)에 의하여 정제하여 (S)-벤질 (1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (21.7 g, 93%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2141]

EA (90 ml)/MeOH (90 ml) 중의 (S)-벤질 (1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (16 g, 77.2 mmol)의 혼합물에 고체 KCN (5.7 g, 87 mmol)을 첨가한 후, AcOH (4.6 g, 87 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응을 30℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 휘발물을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물 (100 ml)에 붓고, 이를 EA (100 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EtOAc=10/1~6/1)에 의하여 정제하여 화합물 267AA (14 g, 61.4%)를 무색 오일로서 얻었다.

[2142]

C₂H₅OH (30 ml) 중의 화합물 267AA (14 g, 59.7 mmol)의 혼합물을 -40℃에서 5 분 동안 교반하였다. 그 후, HCl 기체를 용액에 12 분 동안 통과시켰다. 반응을 0℃에서 또 다른 50 분 동안 교반하였다. 그 후, 반응 휘발물을 감압 하에서 제거하여 화합물 267BB를 추가로 정제하지 않고 얻었다. 미정제물을 C₂H₅OH (40 ml) 중에 재용해시키고, 혼합물을 -40℃에서 5 분 동안 교반하였다. 그 후, NH₃ 기체를 용액에 12 분 동안 통과시켰다. 반응 혼합물을 30℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 휘발물을 감압 하에서 제거하여 화합물 267CC (15.0 g)를 추가로 정제하지 않고 얻었다.

[2143]

1,4-디옥산 (20 ml) 중의 1,1,3,3-테트라메톡시프로판 (9.79 g, 59.7 mmol)의 혼합물에 EtOAc/HCl (5 ml)을 30℃에서 30 분 동안 첨가하였다. 그 후, Et₃N (10 ml)을 0℃에서 15 분 동안 적가한 후, 화합물 267CC (15.0 g, 59.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 휘발물을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물 (100 ml)에 붓고, 이를 DCM (100 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE:EtOAc=6/1~3/1)에 의하여 정제하여 화합물 267DD (700 mg, 4%)를 무색 오일로서 얻었다.

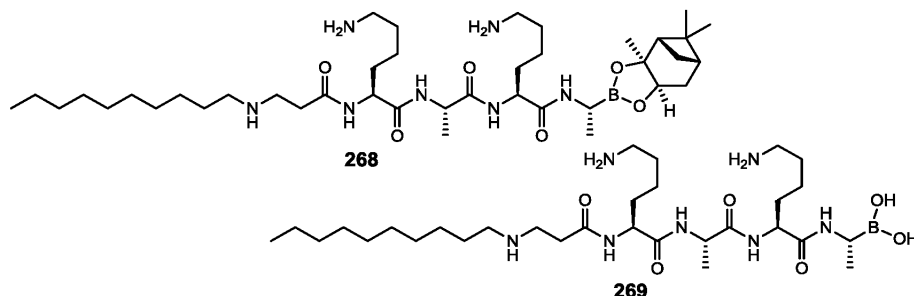
[2144]

MeOH (20 ml) 중의 화합물 267DD (220 mg, 0.76 mmol)의 혼합물에 Pd(OH)₂ (70 mg)를 첨가하고, 용액을 30℃에서 H₂ 하에서 5 분 동안 교반하고, 과환원을 방지하기 위하여 반응을 조심스럽게 모니터하여야 한다. 그 후, 반

응 혼합물을 여과하고, 휘발물을 감압 하에서 제거하여 화합물 267A (106 mg)를 추가로 정제하지 않고 얻었다.

[2145] 화합물 267을 포름산 염으로서 화합물 267A로부터 (HATU 펩티드 커플링, 데스-마틴 페리오디난 산화 및 TFA 가수분해) 화합물 266과 유사한 방식으로 생성하여 화합물 267을 얻었다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 752.1 ($M - H_2O + H$)⁺; t_R 0. 711 min.

[2146] 실시예 99: 화합물 268 및 269의 제조



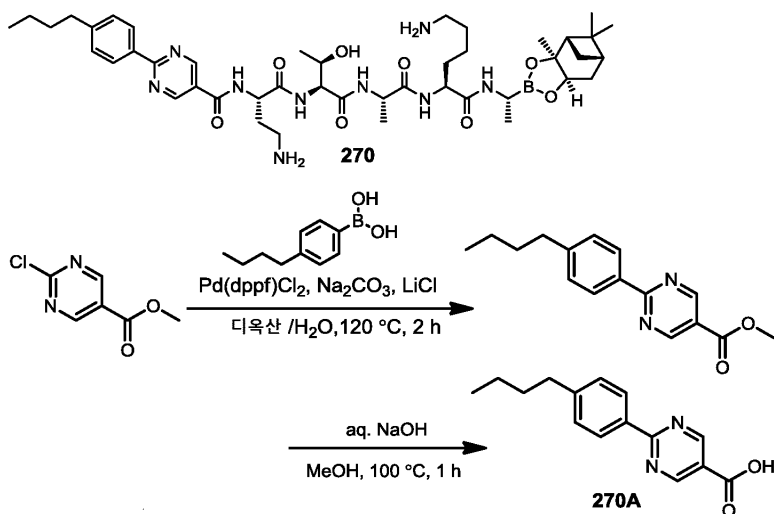
[2147]

[2148] 화합물 268 및 269를 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 217A로부터 생성하고, 화합물 모두를 분취용 HPLC 분리 (C18, CH₃CN/H₂O + 0.05% HCl) 중에 분리하였다.

[2149] 화합물 268에 대한 분석 데이터: MS (ESI) m/z 762.5 ($M + H$)⁺; t_R 1.79 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min, 엑스티메이트(Xtimate) C18, 2.1×30 mm).

[2150] 화합물 269에 대한 분석 데이터: MS (ESI) m/z 305.6 (($M-18$)/2 + H)⁺; t_R 1.28 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min, 엑스티메이트 C18, 2.1×30 mm).

[2151] 실시예 100: 화합물 270의 제조



[2152]

[2153] 1,4-디옥산/물 (8 ml, 3:1) 중의 메틸 2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트 (170 mg, 0.99 mmol), (4-부틸페닐)보론산 (176 mg, 0.99 mmol), Pd(dppf)Cl₂Cl₂ (36 mg, 0.05 mmol), 탄산나트륨 (577 mg, 5.45 mmol) 및 염화리튬 (21 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 120℃에서 2 시간 동안 질소 대기 하에서 교반하였다. 반응을 물 (10 ml)로 켄칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×20 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (2×20 ml)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 (석유 에테르/에틸 아세테이트 100:1 내지 10:1로 용출시키는) 실리카 겔 위의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 메틸 2-(4-부틸페닐)피리미딘-5-카르복실레이트 (140 mg, 52%)를 황색 오일로서 얻었다. MS-ESI: $[M+H]^+$ =270.9.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 2H), 8.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.68 – 1.64 (m, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[2154]

[2155]

메탄올 (10 ml) 중의 메틸 2-(4-부틸페닐)피리미딘-5-카르복실레이트 (0.32 g, 1.19 mmol)의 용액에 수성 수산화나트륨 (10 ml, 50 mmol, 5.0 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 20℃에서 냉각시키고, 염산염 산 (1.0 M)을 pH=3-4까지 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×50 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (2×50 ml)로 세정하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 270A (370 mg, 미정제)를 얻었다. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257.3$.

[2156]

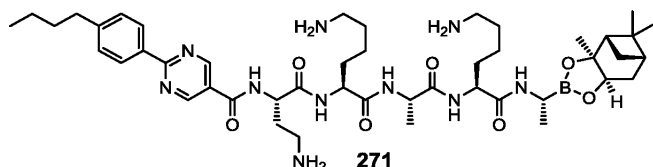
화합물 270을 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 270A로부터 생성하고, 분취용 HPLC 정제 (C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0.05\%$ HCl)로 얻었다.

[2157]

화합물 270에 대한 분석 데이터: MS (ESI) m/z 431.8 ($\text{M}/2 + \text{H}^+$); t_R 1.89 min (10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} - 80\%$ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 4 min, 0.8 ml/min, 엑스티메이트 C_{18} , 2.1×30 mm).

[2158]

실시예 101: 화합물 271의 제조



[2159]

[2160]

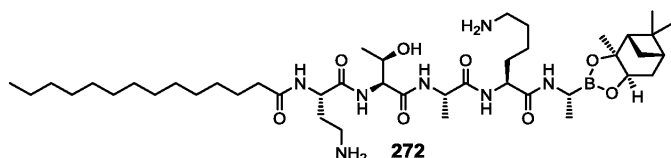
화합물 271을 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 270A로부터 생성하고, 분취용 HPLC 정제 (C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0.05\%$ HCl)로 얻었다.

[2161]

화합물 271에 대한 분석 데이터: MS (ESI) m/z 445.3 ($\text{M}/2 + \text{H}^+$); t_R 1.71 min (10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} - 80\%$ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 4 min, 0.8 ml/min, 엑스티메이트 C_{18} , 2.1×30 mm).

[2162]

실시예 102: 화합물 272의 제조



[2163]

[2164]

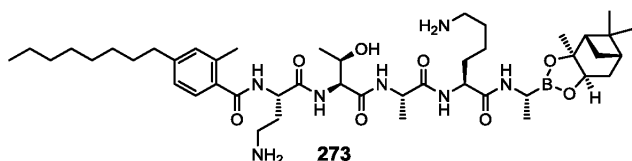
화합물 272를 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 시판 중인 테트라도데카노산으로부터 생성하고, 분취용 HPLC 정제 (C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0.05\%$ HCl)로 얻었다.

[2165]

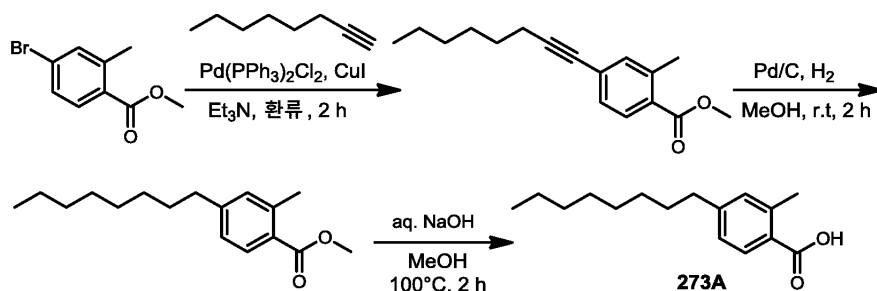
화합물 272에 대한 분석 데이터: MS (ESI) m/z 417.8 ($\text{M}/2 + \text{H}^+$); t_R 2.23 min (10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} - 80\%$ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 4 min, 0.8 ml/min, 엑스티메이트 C_{18} , 2.1×30 mm).

[2166]

실시예 103: 화합물 273의 제조



[2167]



[2168]

[2169]

트리에틸아민 (20 ml) 중의 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트 (1.0 g, 4.39 mmol), 옥트-1-인 (0.44 g, 3.99 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg, 0.20 mmol) 및 CuI (38 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 100°C에서 2 시간 동안 질소 대기 하에서 교반하였다. 반응을 물 (30 ml)로 켄칭시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 (3×50 ml)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (2×50 ml)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 (석유 에테르/에틸 아세테이트 100:1 내지 10:1로 용출시키는) 실리카 겔 위의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 메틸 2-메틸-4-(옥트-1-인-1-일)벤조에이트 (1.13 g, 100%)를 황색 오일로서 얻었다.

[2170]

메탄올 (20 ml) 중의 메틸 2-메틸-4-(옥트-1-인-1-일)벤조에이트 (1.13 g, 4.37 mmol) 및 Pd/C (0.2 g)의 혼합물을 25°C에서 16 시간 동안 수소 대기 하에서 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 (석유 에테르/에틸 아세테이트 100:1 내지 10:1로 용출시키는) 실리카 겔 위에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 메틸 2-메틸-4-옥틸벤조에이트 (0.97 g, 84%)를 황색 오일로서 얻었다.

[2171]

메탄올 (10 ml) 중의 메틸 2-메틸-4-옥틸벤조에이트 (0.97 g, 3.70 mmol)의 용액에 수성 수산화나트륨 (10 ml, 50 mmol, 5.0 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 20°C에서 냉각시키고, 염산 (1.0 M)을 pH=3-4까지 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×50 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (2×50 ml)로 세정하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 화합물 273A (890 mg, 97%)를 황색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 – 7.08 (m, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 5H), 1.35 – 1.20 (m,

12H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2172]

[2173]

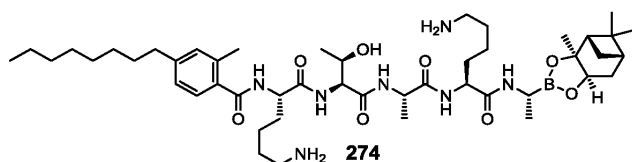
화합물 273을 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 273A로부터 생성하고, 분취용 HPLC 정제 (C18, CH₃CN/H₂O + 0.05% HCl)로 얻었다.

[2174]

화합물 273에 대한 분석 데이터: MS (ESI) *m/z* 427.7 (*M*/2 + H)⁺; *t_R* 2.14 min (10% CH₃CN/H₂O – 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min, 엑스티메이트 C18, 2.1×30 mm).

[2175]

실시예 104: 화합물 274의 제조



[2176]

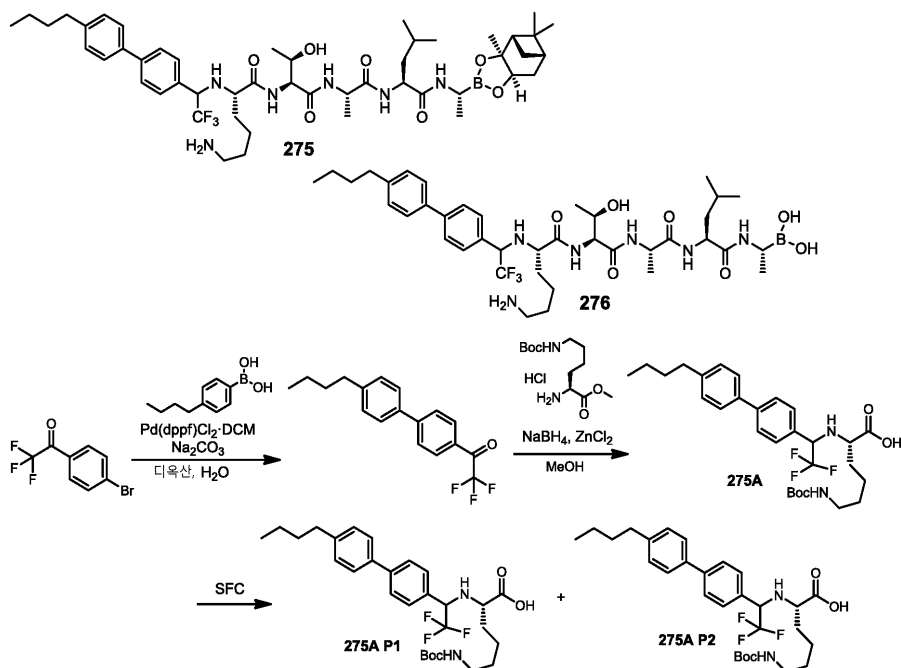
[2177]

화합물 274를 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 273A로부터 생성하고, 분취용 HPLC 정제 (C18, CH₃CN/H₂O + 0.05% HCl)로 얻었다.

[2178]

화합물 274에 대한 분석 데이터: MS (ESI) *m/z* 441.9 (*M*/2 + H)⁺; *t_R* 2.18 min (10% CH₃CN/H₂O – 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min, 엑스티메이트 C18, 2.1×30 mm).

[2179] 실시예 105: 화합물 275 및 276 (화합물 275 P1로부터 유래함)의 제조



[2180]

[2181] 1,4-디옥산/물 (12 ml, 5:1) 중의 (4-부틸페닐)보론산 (500 mg, 2.8 mmol), 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (705 mg, 2.8 mmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (122.5 mg, 0.14 mmol), 탄산나트륨 (1.63 g, 15.4 mmol) 및 염화리튬 (411.6 mg, 9.8 mmol)의 혼합물을 80°C에서 1 시간 동안 질소 대기 하에서 교반하였다. 반응을 물 (15 ml)로 키텔시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×15 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (2×10 ml)로 세정하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 (석유 에테르/에틸 아세테이트 5:1로 용출시키는) 실리카 겔 위에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 1-(4'-부틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (500 mg, 58%)을 황색 오일로서 얻었다.

[2182]

[2183] 메탄올 (10 ml) 중의 1-(4'-부틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (500 mg, 1.6 mmol) 및 (S)-메틸 2-아미노-6-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥사노에이트 염산염 (484 mg, 1.6 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (662 mg, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 반응을 50°C에서 5 시간 동안 교반하고, 25°C로 16 시간 동안 냉각시켰다. 또 다른 플라스크에 염화아연 (에테르 중 1 M 용액, 4 ml) 및 붕수소화나트륨 (122 mg, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 용액을 25°C에서 16 시간 동안 교반하고, 상기 반응 혼합물에 -45°C에서 첨가하였다. 그 후, 반응을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트=1:1)에 의하여 출발 물질이 완전 소비된 것으로 나타났다. 용액을 염산염 산 (1 M, 4 ml)에 0°C에서 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×15 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (2×10 ml)로 세정하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 (석유 에테르/에틸 아세테이트 4:1로 용출시키는) 실리카 겔 위의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물 275A (500 mg, 57%)를 백색 고체로서 얻었다. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=537.3$.

[2184]

[2185] 화합물 275A를 SFC (컬럼: 키랄셀(Chiralcel) OJ-H 250×4.6 mm I.D., 5 μm . 이동상: 5% 내지 40%의 CO_2 중의 메탄올 (0.05% DEA). 유속: 2.35 ml/min. 파장: 220 nm)에 의하여 분리하여 피크 1 (화합물 275 P1, 90 mg) 및

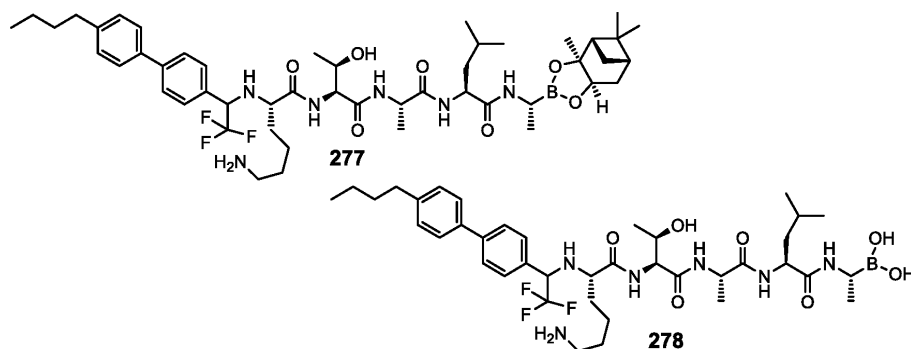
피크 2 (화합물 275 P2, 300 mg)를 얻었다.

[2186] 화합물 275 및 276을 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 275A P1로부터 생성하였다. 275 및 276 둘다는 분취용 HPLC 정제 (C18, CH₃CN/H₂O + 0.05% HCl)로 얻었다.

[2187] 화합물 275에 대한 분석 데이터: MS (ESI) m/z 949.2 ($M + Na$)⁺; t_R 2.73 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 ml/min, 엑스티메이트 C18, 2.1×30 mm).

[2188] 화합물 276에 대한 분석 데이터: MS (ESI) m/z 379.2 ((M-36)/2 + H)⁺; t_R 2.76 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 mL/min, 엑스티메이트 C18, 2.1×30 mm).

[2189] 실시예 106: 화합물 277 및 278 (화합물 275 P2로부터 유래함)의 제조



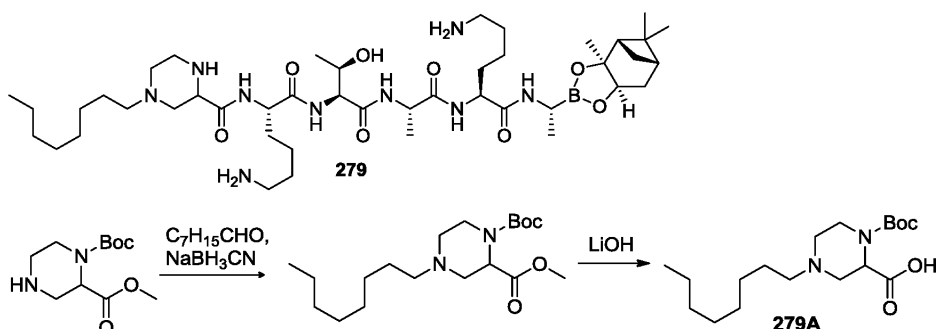
[2190]

[2191] 화합물 277 및 278을 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 275A P2로부터 생성하였다. 화합물 277 및 278 둘다는 분취용 HPLC 정제 (C18, CH₃CN/H₂O + 0.05% HCl)로 얻었다.

[2192] 화합물 277에 대한 분석 데이터: MS (ESI) m/z 464.4 ($M/2 + H$)⁺; t_R 2.75 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 mL/min, 엑스티메이트 C18, 2.1×30 mm).

[2193] 화합물 278에 대한 분석 데이터: MS (ESI) m/z 379.2 ((M-36)/2 + H)⁺; t_R 2.76 min (10% CH₃CN/H₂O - 80% CH₃CN/H₂O, 4 min, 0.8 mL/min, 엑스티메이트 C18, 2.1×30 mm).

[2194] 실시예 107: 화합물 279의 제조



[2195]

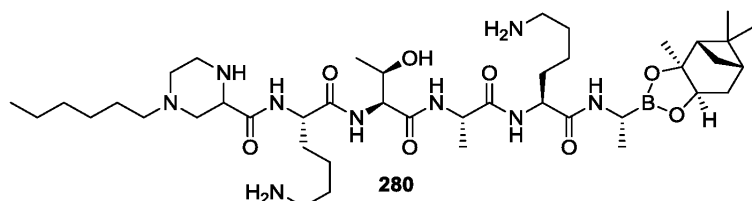
[2196] DCM (50 ml) 중의 옥탄알 (2 g, 17.8 mmol)의 혼합물에 1-tert-부틸 2-메틸 피페라진-1,2-디카르복실레이트 (4.8 g, 19.6 mmol), HOAc (1 ml) 및 NaBH₃CN (1.66 g, 26.8 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 H₂O (50 ml)를 첨가하고, 수성층을 DCM (50 ml×2)에 의하여 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/EA=20:1)에 의하여 정제하여 1-tert-부틸 2-메틸 4-옥틸피페라진-1,2-디카르복실레이트 (4.0 g, 63%)를 담황색 오일로서 얻었다.

[2197] 1-tert-부틸 2-메틸 4-옥틸피페라진-1,2-디카르복실레이트 (4.0 g, 11.2 mmol)의 에스테르 가수분해는 LiOH를

사용하여 화합물 215C에 대하여 기재된 바와 유사한 방식으로 실시하여 화합물 279A (3.7 g, 97%)를 황색 오일로서 얻었다.

[2198] 화합물 279를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 279A 및 화합물 126D2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 898.8 ($M + Na$)⁺; t_R 0.753 min.

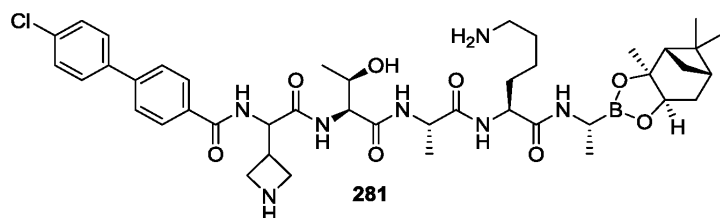
[2199] 실시예 108: 화합물 280의 제조



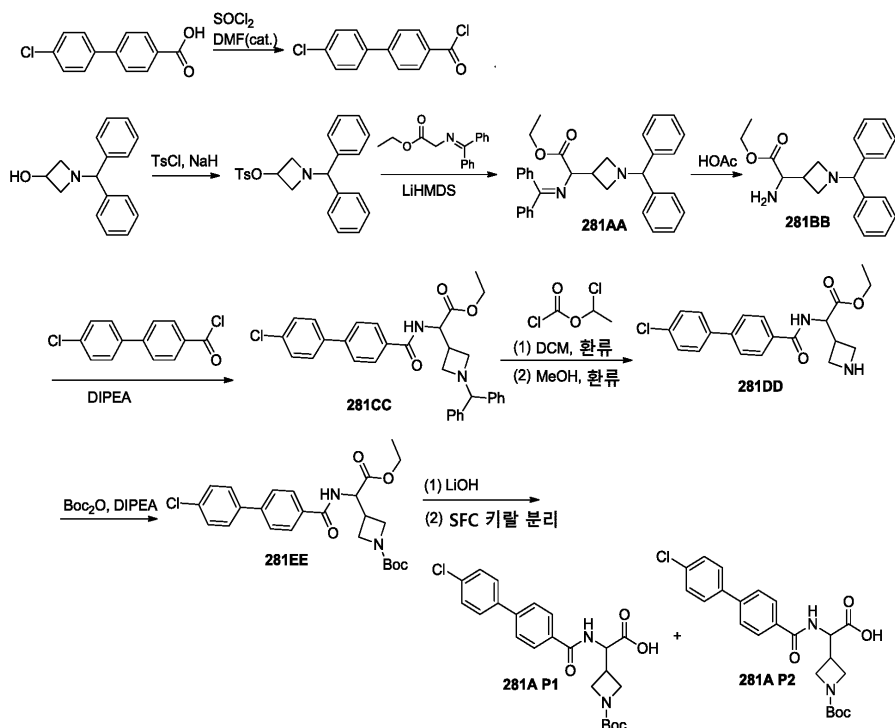
[2200]

[2201] 헥산알을 출발 물질로 사용한 것을 제외하고, 화합물 280을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 279와 유사한 방식으로 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 848.4 ($M + H$)⁺; t_R 0.724 min.

[2202] 실시예 109: 화합물 281의 제조



[2203]

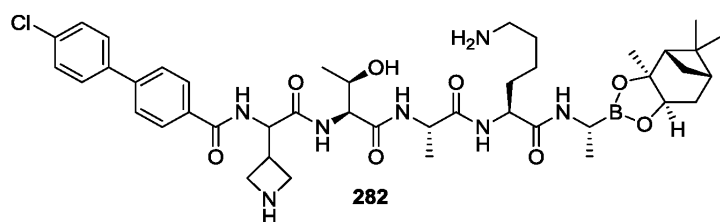


[2204]

[2205] DCM (200 ml) 중의 4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 (8.7 g, 37.2 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (22 g, 186 mmol) 및 DMF (0.5 ml)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 환류시켰다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 반응 휘발물을 감압 하에서 제거하여 4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐 클로라이드 (9.25 g, 98%)를 황색 고체로서 얻었다.

- [2206] 무수 THF (700 ml) 중의 1-벤즈히드릴아제티딘-3-올 (50.7 g, 212 mmol)의 용액에 NaH (38.2 g, 954 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, p-TsCl (80.6 g, 424 mmol)을 혼합물에 일부분씩 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃로 가온되도록 하고, 18 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 분쇄된 얼음에 붓고, 수성층을 DCM (300 ml×2)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/EtOAc=10:1 내지 6:1) 위에서 정제하여 1-벤즈히드릴아제티딘-3-일 4-메틸벤젠설포네이트 (55 g, 77%)를 백색 고체로서 얻었다.
- [2207] 무수 톨루엔 (400 ml) 중의 1-벤즈히드릴아제티딘-3-일 4-메틸벤젠설포네이트 (55 g, 162 mmol) 및 에틸 2-((디페닐메틸렌)아미노)아세테이트 (44 g, 164 mmol)의 용액에 LiHMDS (198 ml, 198 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 그 후, 혼합물을 110℃에서 2 시간 동안 가열하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 물 (400 ml)로 켄칭시키고, 수성층을 EtOAc (300 ml×3)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 실리카 겔 컬럼 (PE/EA=15:1~10:1) 위에서 정제하여 순수한 화합물 281AA (38 g, 48%)을 갈색 오일로서 얻었다.
- [2208] THF (65 ml) 및 물 (65 ml) 중의 화합물 281AA (38 g, 84.7 mmol)의 현탁액에 아세트산 (65 ml)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 18 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 물 (700 ml)로 희석하고, 고체 Na₂CO₃ (약 230 g)를 첨가하여 pH 8~9로 만들고, 수성상을 EtOAc (400 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (600 ml)로 세정하고, 무수 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (PE/EA=3:1~1:1)에 의하여 정제하여 화합물 281BB (18.5 g, 67%)를 담황색 오일로서 얻었다.
- [2209] DCM (170 ml) 중의 화합물 281BB (12 g, 37 mmol) 및 DIPEA (9.56 g, 74 mmol)의 용액에 DCM (20 ml) 중의 4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐 클로라이드 (9.25 g, 37 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 6 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 물 (200 ml)로 세정하고, 수성층을 DCM으로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 수집하고, NaSO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 얻고, 실리카 겔 컬럼 (PE/EA=5:1)에 의하여 정제하여 화합물 281CC (15 g, 75.3%)를 백색 고체로서 얻었다.
- [2210] DCM (60 ml) 중의 화합물 281CC (13 g, 24 mmol)의 용액에 DCM (30 ml) 중의 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (6.8 g, 48 mmol)를 0℃에서 N₂ 하에서 적가하였다. 반응을 30 분 동안 교반한 후, 12 시간 동안 환류 가열하였다. TLC에 의하여 출발 물질의 소실을 나타낸 후, MeOH (100 ml)를 첨가하고, 혼합물을 또 다른 1 시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 가압하에 농축시켜 화합물 281DD (8.8 g, 98%)를 얻고, 이를 직접 사용하였다.
- [2211] DCM (15 ml) 중의 화합물 281DD (8.9 g, 23.9 mmol) 및 DIPEA (4.6 g, 35.9 mmol)의 용액에 Boc₂O (5.3 g, 23.9 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 8 시간 동안 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 완료된 것으로 나타난 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 실리카 겔 컬럼 (PE/EA=5:1 내지 4:1)에 의하여 정제하여 화합물 281EE (4.5 g, 41%)를 얻었다.
- [2212] LiOH 하에서 통상의 에스테르 가수분해를 화합물 281EE (4.5 g, 9.53 mmol)에 적용하여 카르복실산 생성물 (4.0 g)을 백색 고체로서 얻고, 이를 키랄 SFC에 의하여 추가로 분리하여 화합물 281 P1 (1.5 g, 36%) 및 화합물 281 P2 (1.7 g, 40%)를 그의 각각의 거울상이성질체로서 얻었다.
- [2213] 화합물 281을 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 281A P1로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 850.1 (M + Na)⁺; t_R 0.786 min.

[2214] 실시예 110: 화합물 282의 제조



[2215]

- [2216] 화합물 282를 HCl 염으로서 일반적인 방법 1 및 13을 사용하여 화합물 281A P2로부터 생성하였다. LC-MS (일반적인 방법 12): MS (ESI) m/z 850.1 ($M + Na$)⁺; t_R 0.788 min.
- [2217] 생물학적 데이터
- [2218] 실시예 111
- [2219] 최소 억제 농도의 측정
- [2220] 각각의 화합물의 시험관내 항균 활성은 미국 임상 검사 표준 협회(CLSI)가 승인한 바와 같이 액체배지 미량-희석법을 사용하여 최소 억제 농도 (MIC)를 측정하여 결정되었다. 항균 활성은 박테리아의 2종의 균주: 1) 메티실린 내성 스탕필로코쿠스 아우레우스 (MRSA) 균주 USA300 (NRS384) 및 2) LptD 변이를 품는 에셰리치아 콜리 균주 MC4100 IMP-4213에 대한 측정치이었다. 1 mL의 테스트 배지 (0.002% v/v 트윈(Tween)-80이 보충된 양이온 조절된 물리 힌톤(Mueller Hinton) 액체배지)로 끓여내고, 0.01의 최종 OD_{600nm}로 희석하여 박테리아 접종물을 생성하였다.
- [2221] 테스트 화합물은 DMSO 중에서 10 mg/mL의 농도로 생성하였다. 이들 화합물 스톡은 64 µg/mL의 농도로 테스트 배지로 희석하고, 9개의 계열 1:2 희석은 동일한 배지내에서 96-웰 U 바닥 미량역가 접시내에서 실시하였다. 박테리아 접종물을 테스트 화합물의 2배 계열 희석에 0.0005의 OD OD_{600nm}의 최종 농도로 첨가하고, 정지 상태로 35℃에서 22 시간 동안 배양하고, 그 후 평판을 시각적으로 조사하였다. MIC는 박테리아 성장이 완전 방해된 테스트 화합물의 최저 농도로서 기록하였다. 결과를 하기 표 1에 제시한다.

[2222] <표 1>

전세포 박테리아 검정에서의 항균 활성

화합물	MIC ($\mu\text{g/mL}$) <i>E. 콜리</i>	MIC ($\mu\text{g/mL}$) <i>S. 아우레우스</i>	화합물	MIC ($\mu\text{g/mL}$) <i>E. 콜리</i>	MIC ($\mu\text{g/mL}$) <i>S. 아우레우스</i>
101	>64	>64	226	>64	6.3
102	>64	32	227	64	2
103	>64	>64	228	>64	2
104	>64	64	229	64	1.3
105	64	51	230	32	0.36
106	>64	>64	231	>64	32
107	>64	>64	232	11	1.5
108	>64	>64	233	8	2
109	32	32	234	32	16
110	64	32	235	32	16
111	16	16	236	16	0.5
112	64	1	237	32	0.35
113	>64	>64	238	32	0.18
114	32	13	239	4	0.25
115	>64	11	240	32	1.4
116	32	1.4	241	32	1
117	8	2	242	64	4
118	8	2	243	>64	1.4
119	2	1	244	64	0.87
120	11	2.8	245	32	0.35
121	1.3	0.4	246	>64	2.3
122	0.2	0.4	247	>64	3.2
123	4	2	248	>64	1
124	0.6	0.8	249	>64	0.71
125	0.4	0.4	250	>64	0.5
126	>64	64	251	>64	0.5
127	32	2	252	64	1
128	64	2	253	64	1
129	4	2.8	254	nt	16
130	>64	64	255	>64	11
131	nt	1	256	>64	10
132	32	5.7	257	>64	11
133	>64	8	258	>64	8
201 P1	1	0.09	259	64	2.4
201 P2	5.7	2	260	32	23
203 P1	11	1.2	261	4	1.7
203 P2	23	8	262	4	5
205 P1	32	>64	263	0.25	0.71
205 P2	32	>64	264	4	8

[2223]

207 P1	8	5.7	265	16	16
207 P2	32	32	266	16	23
209	8	1.6	267	32	11
210	4	11	268	8	0.5
211	16	4	269	11	0.35
212	64	45	270	0.25	0.25
213	64	32	271	0.13	0.25
214	32	64	272	0.13	0.13
215	64	6.7	273	0.13	0.13
216	16	1	274	0.5	0.13
217	23	0.31	275	nt	nt
218	>64	2.1	276	nt	nt
219	16	1	277	4	1.4
220	16	1	278	nt	nt
221	64	4	279	>64	10
222	8	2	280	>64	64
223	64	4	281	8	4
224	>64	11	282	16	8
225	16	2			

nt = 테스트하지 않음

[2224]

[2225]

실시예 112

[2226]

효소 억제 검정

[2227]

전장 His-태그된 E. 콜리 SPase 단백질을 플라스미드 pET23-1epB를 함유하는 E. 콜리 BL21(DE3)에서 발현시켰다. 간략하게, 암피실린이 보충된 루리아-베르타니(Luria-Bertani) 배지 20 ml 중에서 성장된 포화 밤새 배양물을 1.5 l의 루리아-베르타니로 계대배양하고, 0.4-0.5의 600 nm의 광학 밀도가 달성될 때까지 37°C에서 진탕시켰다. 이소프로필 β-D-1-티오갈락토피라노시드 (ITPG)를 사용하여 0.5 μM의 최종 농도에서 단백질 발현을 유도하고, 니켈 친화도 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다.

[2228]

전장 His-태그된 S. 아우레우스 SPase 단백질을 플라스미드 pCDF1-SaSpsB를 함유하는 E. 콜리 BL21(DE3)로부터 유사하게 발현시키고, 하기 예외 사항과 함께 E. 콜리 단백질로 유사하게 정제하였다. Ni-NTA 슈퍼플로우(Superflow) 수지 중의 정제 이전에 300 mM NaCl, 20 mM 트리스(Tris) pH 8.06, 5 mM 이미다졸, 10% 글리세롤, 1% 트리톤(Triton) X-100을 사용하여 SPase 단백질을 가용화시키고, 수지 결합된 단백질을 트리톤 X-100 대신에 1% 엘루젠트(Elugent)를 함유하는 유사 완충액 중에서 세정한 후, 300 mM 이미다졸이 보충된 세정 완충액 중에서 단백질을 용출시켰다. 단백질 순도는 SDS-PAGE의 시각 검사에 의하여 95%를 초과하는지를 판단한 후, 코마지(Comassie) 염색하였다. 모든 단백질 농도는 BCA 검정에 의하여 측정하였다.

[2229]

상기 단백질의 신호 펩티다제 효소 활성은 2종의 플루오로제닉 펩티드 기질 (데카노일-LSSPAYN02A \downarrow ADKAbzPD 및 데카노일-LTPTAYN02A \downarrow ASKKAbzDD)을 사용하여 측정하였으며, 여기서 abz는 형광 공여체인 2-아미노벤즈아미드이며, YN02는 형광 수용체인 3-니트로티로신이며, 분해 부위는 화살표로 나타낸다. 효소 혼합액은 2.5 nM의 에쉐리치아 콜리 또는 스태필로코쿠스 아우레우스 SPase 단백질을 0.25% 또는 0.0625%의 농도로 20 mM PO4 pH 7.4, 100 mM NaCl 및 1% 엘루젠트™ 또는 옥틸 펜옥시폴리에톡실에탄올 세제로 이루어진 반응 완충액에 희석하여 생성하였다. 기질을 20 μM의 최종 농도로 첨가하여 반응을 개시하였다. 스펙트라맥스(SpectraMax) M2 형광 미량평판 판독기를 사용하여 형광 시그널 (314 nm에서의 여기, 416 nm에서의 발광)에서의 증가를 측정하여 반응 진행을 모니터링하였다. 테스트 화합물의 IC₅₀ 값을 측정하기 위하여, 화합물 스톡 용액은 DMSO 중에서 1 mM의 농도에서 생성하였다. 10 μM에서 출발하여 테스트 화합물의 3배 계열 희석은 효소 혼합액 중에서 생성하고, 실온에서 10 분 동안 배양하였다. 이러한 배양 후, 플루오로제닉 기질을 20 μM의 최종 농도로 첨가하고, 기질 분해에 해당하는 형광에서의 증가를 실온에서 1 시간 동안 연속하여 모니터링하였다. 초기 반응 속도는 반응 중의 형광의 증가 속도를 기준으로 계산하였다. 반응 속도를 화합물의 농도에 대하여 플롯하고, IC₅₀ 값을 S자형 투여량-반응 곡선의 비선형 회귀 분석 (소프트맥스프로(SoftMaxPro) 5.4, 몰레큘라 디바이시즈(Molecular

Devices)TM)으로 측정하였다. 결과를 하기 표 2에 제시한다.

<표 2>

생화학적 SPase 활성 검정에서의 억제 활성 (IC50)

화합물	IC 50 (nM) <i>E. 콜리</i>	IC 50 (nM) <i>S. 아우레우스</i>	화합물	IC 50 (nM) <i>E. 콜리</i>	IC 50 (nM) <i>S. 아우레우스</i>
101	870	1600	125	10	280
102	440	580	126	230	250
103	1100	1400	127	64	210
104	950	840	128	1200	75
105	900	1300	129	3.6	120
106	6200	45	130	270	280
107	3200	360	131	nt	nt
108	930	3700	133	7000	8800
109	820	2000	134	3800	120
110	6000	3800	201 P1	7	10
111	360	690	201 P2	150	210
112	nt	nt	203 P1	440	95
113	5700	1200	203 P2	1500	1000
114	64	250	205 P1	>10000	>10000
115	330	590	205 P2	>10000	>10000
116	200	480	207 P1	1800	1400
117	20	150	207 P2	9900	1300
118	15	70	209	16	85
119	10	120	210	260	2300
120	21	120	211	380	390
121	54	280	212	34	2600
122	20	240	213	49	>10000
123	11000	7800	214	180	630
124	110	2000			

nt = 테스트하지 않음

실시예 113: 체커보드 상승작용 검정

2D MIC 검정 또는 "체커보드 검정"은 효능에 대하여 2종의 항생제 사이의 상승작용 또는 길항 상호작용을 정량화하는데 사용된 가장 흔한 방법이다 (Hallander, H. O., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982 22:743-752). 이러한 검정에서, 각각의 웰이 테스트되는 약물의 단일 조합을 함유하도록 2배 희석의 주어진 약물을 함유한다.

체커보드 희석 방식을 생성하기 위하여, 이미페넴을 물러 힌톤 II 액체배지 + 0.002% 트윈-80 중에서 최종 원하는 농도의 2배로 희석하고, 6종의 2배 계열 희석을 동일한 배지 중에서 수행하여 7종의 이미페넴 농도를 산출하였다. 화합물 217의 희석은 총 11종의 농도에 대하여 수행하였다. 이미페넴의 각각의 농도에 대하여 50 μ l 분액을 96-웰 맑은 폴리프로필렌 검정 평판의 주어진 열의 컬럼 1-12로 옮겼다. 화합물 217의 각각의 농도에 대하여 50 μ l를 동일한 평판의 주어진 컬럼의 열 A-H로 옮겼다. 생성된 평판은 Y축에서 계열 희석된 이미페넴을 함유하

며, 화합물 217은 X축을 따라 계열 희석하였다.

[2235] MRSA 균주 USA300을 밤새 35℃에서 플러 힌톤 한천 평판 위에서 성장시키고, 콜로니를 플러 힌톤 II 액체배지 + 0.002% 트윈-80 중에서 1×10^7 cfu/ml의 최종 농도로 현탁시켰다. 상기 평판의 각각의 웰에, 5 μ l의 상기 현탁액을 첨가하여 5×10^5 cfu/ml의 초기 밀도가 되었다. 평판을 35℃에서 22 시간 동안 배양한 후, 시각 검사로 성장을 측정하였다. 이미페넴의 각각의 서브-MIC 농도에 대하여 시각적 성장을 방지하는데 필요한 화합물 217의 농도를 기록하고, 각각의 약물의 분별 억제 농도 (FIC)는 각각의 약물의 농도를 약물 단독의 MIC로 나누어 계산하였다. FIC는 도 1에 플롯하여 아이소볼로그래를 생성하고, 상승작용은 FIC가 ≤ 0.5 인 임의의 지점으로서 정의된다. 도 1의 조사는 FIC의 합이 < 0.5 인 다수의 지점에 의하여 입증되는 바와 같이 화합물 217 및 이미페넴 사이의 상당한 상승작용을 밝혀냈다.

[2236] 실시예 114: 시간-살균곡선 검정

[2237] 시간-살균곡선 실험은 1종 이상의 항생제의 고정된 농도의 존재하에서 박테리아 성장 또는 사멸 속도의 정량화가 가능하다 (Arhin, F., et. al., *Current Protocols in Microbiology* 17.1.1-17.1.22, February 2010). 시간-살균곡선 실험은 성장 배지로서 플러 힌톤 II 액체배지 + 0.002% 트윈-80을 사용하여 96-웰 배양 평판 중에서 수행하였다. 개체 웰은 이미페넴 단독, 화합물 217 단독 또는 두 약물의 조합을 다양한 농도로 함유하였다. MRSA 균주 USA300은 밤새 35℃에서 플러 힌톤 한천 평판 위에서 성장시키고, 콜로니를 플러 힌톤 II 액체배지 + 0.002% 트윈-80 중에서 2×10^8 cfu/ml의 최종 농도로 현탁시켰다. 배양 평판의 각각의 웰에 이러한 현탁액 5 μ l를 첨가하여 1×10^7 cfu/ml의 초기 농도를 생성하였다. 평판을 35℃에서 및 다양한 시점에서 배양하고, 30 μ l 샘플을 제거하고, 25 mg/ml 활성탄을 사용하여 1:1 혼합하고, 0.05% 트윈 20이 보충된 무균 포스페이트 완충된 염수 중에서 계열 희석하고, 플러 힌톤 한천 평판 위에 스폿하여 cfu 정량화를 가능케 하였다. 콜로니를 계수하고, 각각의 시점에서의 cfu/ml는 희석을 및 스폿된 부피를 기초로 하여 계산하였다. 도 2는 대표적인 시간-살균곡선 검정으로부터의 결과를 나타낸다. 이러한 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 0.5 μ g/ml 이미페넴 + 0.125 μ g/ml 화합물 217의 조합은 시간-살균곡선 검정에 의하여 상승적이며, 이는 약물 단독보다 생육성 세포의 더 신속하며 보다 대규모인 감소를 초래한다.

[2238] 실시예 115: SPase 억제제와 파트너 β -락탐 항생제의 상승작용

[2239] 테스트 배지가 테스트되는 박테리아 균주에 대한 그의 MIC의 1/4에 해당하는 농도에서 파트너 β -락탐을 함유하는 것을 제외하고, SIC가 MIC와 동일한 방식으로 측정 및 정의되는 SIC 측정에 의하여 정량화되는 바와 같이 화합물 217을 비롯한 실시예에서의 다수의 화합물은 광범위한 β -락탐 항생제와의 상승작용을 갖는다. 화합물의 SIC가 MIC의 1/4 이하일 경우, 화합물 및 파트너 베타-락탐에 대한 FIC의 합은 ≤ 0.5 로 상승작용을 나타낸다 (Hallander, H. O., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982 22:743-752).

[2240] <표 3>

MRSA 균주 USA300		
파트너 베타-락탐	화합물 217 MIC ($\mu\text{g/ml}$)	화합물 217에서의 폴드 감소 MIC
없음	0.5	NA
파트너 베타-락탐	화합물 217 SIC ($\mu\text{g/ml}$)	화합물 217에서의 폴드 감소 MIC
아즐로실린	0.125	4
아목시실린/클라브	0.125	4
암피실린	0.25	2
도리페넴	0.03125	16
메로페넴	0.01563	32
비아페넴	0.0156	32
세파만돌	0.125	4
이미페넴	0.03125	16
메글로실린	0.125	4
세프메타졸	0.125	4
세프프로질	0.125	4
피페라실린/타조박탐	0.125	4
카르베니실린	0.125	4
세파클로르	0.125	4
세팔로틴	0.03125	16
에르타페넴	0.125	4
세파줄린	0.0625	8
세페뎀	0.03125	16
세포니시드	0.125	4
세폭시틴	0.125	4
세프타지덤	0.125	4
옥사실린	0.0625	8
세프티니르	0.0078	64
세픽심	0.0625	8
세포탁심	0.0625	8
세포테탄	0.125	4
세프포독심	0.0625	8
세프티죽심	0.0625	8

[2241]

세프트리악손	0.03125	16
파로페넴	≤ 0.0039	>128
메실리남	0.25	2
메티실린	0.125	4
목살락탐	0.03125	16
티카르실린	0.0625	8

[2242]

[2243] 표 3의 데이터는 실시예 화합물이 아즐로실린, 아목시실린, 암피실린, 도리페넴, 메로페넴, 비아페넴, 세파만돌, 이미페넴, 메글로실린, 세프메타졸, 세프프로질, 피페라실린/타조박탐, 카르베니실린, 세파클로르, 세팔로틴, 에르타페넴, 세파줄린, 세페뎀, 세포니시드, 세폭시틴, 세프타지덤, 옥사실린, 세프티니르, 세픽심, 세포탁심, 세포테탄, 세프포독심, 세프티죽심, 세프트리악손, 파로페넴, 메실리남, 메티실린, 목살락탐 및 티카르실린과 상승작용을 갖는다는 것을 입증한다.

[2244] 실시예 116

- [2245] 호중성백혈구감소증 대퇴 감염 모델에서의 SpsB 억제제/이미페넴 복강내 전달
- [2246] CD-1 마우스에게 150 mg/kg 및 100 mg/kg 시클로포스파미드를 각각 -5일차 및 -2일차에 주사하여 호중성백혈구 감소증 (100 세포/mm³)을 유발한다. 0일차에 마우스를 대퇴근에서 MRSA 균주 COL 4×10⁵ CFU/50 μl로 감염시킨다. 감염후 2 시간에서, 40 mg/kg의 SpsB 억제제를 복강내 전달한다. 동시에, 10 mg/kg의 이미페넴/실라스타틴을 동일한 마우스에게 피하 투여한다. 감염후 8, 12 또는 24 시간에서, 혈액 한천 평판에서의 계열 희석으로 조직 균질물을 평판 배양하여 대퇴근에서의 박테리아 부하를 측정한다. 기타 베타-락탐 항생제를 이러한 모델에서 이미페넴 대신에 사용할 수 있다.
- [2247] 실시예 117
- [2248] C. 디피실레-관련 설사를 갖는 환자에서 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물의 안전성 및 효능의 임상 시험
- [2249] 목적: 본 연구는 C. 디피실레-관련 설사 증상의 치료 및 반복된 설사 사례의 위험성의 감소를 위한 본원에 제시된 화합물의 안전성 및 효능을 측정하는 것을 목적으로 한다. 이러한 화합물은 통상의 표준 항생제 치료와 비교하여 평가하며, 모든 환자는 능동 투약을 수용할 것이다. 의사 방문, 신체검사, 실험실 테스트 및 연구 투약을 비롯한 모든 연구-관련 진료를 제공한다. 전체 참여 기간은 약 10 주이다.
- [2250] 환자: 적합한 대상체는 18세 이상의 남성 및 여성일 것이다.
- [2251] 기준:
- [2252] 포함 기준:
- [2253] 18세 이상일 것;
- [2254] 활발한 온화 내지 중간 정도의 C. 디피실레-관련 설사 (CDAD)를 가질 것;
- [2255] 경구 투약을 견딜 수 있을 것;
- [2256] 임신 또는 수유중이 아닐 것; 및
- [2257] 피험자 동의서에 서명 및 날짜를 기입할 것.
- [2258] 연구 설계: 이는 C. 디피실레-관련 설사를 갖는 환자에서 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물의 효능, 안전성 및 용인성의 무작위, 이중 맹검, 능동 대조군 실험이다.
- [2259] 실시예 118
- [2260] MRSA 골수염의 치료를 위한 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물과 반코마이신을 비교한 임상 시험
- [2261] 목적: 본 연구는 메티실린-내성 스탕필로코쿠스 아우레우스 (MRSA) 골수염의 치료를 위한 반코마이신과 비교한 본원에 제시된 화합물의 효능을 측정하고자 한다.
- [2262] 환자: 적합한 대상체는 18세 이상의 남성 및 여성일 것이다.
- [2263] 기준:
- [2264] 포함 기준:
- [2265] 뼈 위치로부터 수술실 또는 무균 생검 수술에서 얻은 배양-입증된 MRSA. 감염 및 샘플링 위치는 뼈 내에서 또는 뼈와 인접한 깊은 연조직내이거나 또는 MRSA를 위한 양성 혈액 배양과 관련된 골수염과 일치하는 방사선 이상일 것;
- [2266] 필요할 경우 감염 부위의 수술 변연절제술;
- [2267] 피험자는 피험자 동의서 서면을 제공할 수 있을 것;

- [2268] 피험자는 12 주 동안 외래 장관의 요법을 수용할 수 있을 것.
- [2269] 제외 기준:
- [2270] 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 반코마이신에 대한 과민증;
- [2271] 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물 또는 반코마이신에 대한 내성이 있는 S. 아우레우스;
- [2272] 만성 열린 상처로부터 직접 발생된 골수염;
- [2273] 복합균 배양 (유일한 제외는 혈장응고효소-음성 스태필로코쿠스가 배양액 중에 존재할 경우이며, 임상 평가는 오염 물질이라는 것).
- [2274] 대상체는 실험 등록시 양성의 임신 테스트를 가질 것;
- [2275] 연구 약물의 투여를 불가능하게 하는 기준선 신장 또는 간 부전;
- [2276] 3 개월 동안 항생제를 정맥내 투여하기 위한 안전 조건 없이 능동적 주사 약물 사용; 및
- [2277] 골수염을 제외한 감염에 대하여 14 일 초과 동안 항생제의 예상된 사용.
- [2278] 연구 설계: 이는 MRSA 골수염의 치료를 위하여 반코마이신을 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물과 비교하는 무작위, 오픈-라벨, 능동 제어, 효능 시험이다.
- [2279] 실시예 119
- [2280] 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 (VRE)에 의하여 야기된 선택된 심각한 감염에서 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물을 평가하는 임상 시험
- [2281] 목적: 본 연구는 VRE에 의하여 야기된 선택된 심각한 감염의 치료에서 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물의 안전성 및 효능을 측정하기 위함이다.
- [2282] 환자: 적합한 대상체는 18세 이상의 남성 및 여성일 것이다.
- [2283] 기준:
- [2284] 포함 기준:
- [2285] 하기 다중-항생제 내성 박테리아 중 하나의 분리: 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 파에시움, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 파에칼리스 단독 또는 복합균 감염의 일부로서; 및
- [2286] 정맥내 (IV) 항생제 요법의 투여를 필요로 하는 심각한 감염의 확인된 진단을 가질 것 (예, 박테리아혈증 [제외된 감염으로 인한 것이 아닐 경우], 복합 복강내 감염, 합병 피부 및 피부 구조 감염 또는 폐렴).
- [2287] 제외 기준:
- [2288] 조사자의 견해에서 반응의 평가를 불가능하게 하거나 또는 요법 또는 추적 조사 평가의 고려되는 과정을 완료하거나 또는 이러한 실험에서 대상체의 참여와 관련될 위험성을 실질적으로 증가시킬 것 같지는 않은 임의의 수반되는 병태를 갖거나 또는 임의의 수반되는 투약을 취하는 대상체.
- [2289] 7 일 미만의 항생제 요법의 예상 기간.
- [2290] 연구 설계: 이는 VRE에 의하여 야기된 선택된 심각한 감염의 치료에서 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물의 무작위, 이중 맹검, 안전성 및 효능 실험이다.
- [2291] 약학적 조성물

[2292] 비경구 조성물

[2293] 주사에 의한 투여에 적절한 비경구 약학적 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물을 DMSO 중에서 용해시킨 후, 10 ml의 0.9% 무균 염수와 혼합한다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적절한 투여 단위 형태로 혼입한다.

[2294] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 혼합하여 주사용 제제를 형성한다.

성분	양
화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물	1.2 g
아세트산나트륨 완충액 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N) 또는 NaOH (1 M)	적절한 pH까지 q.s.
물 (중류, 무균)	20 mL까지 q.s.

[2295]

[2296] 물을 제외한 상기 성분 모두를 합하고, 필요할 경우 교반하고, 필요할 경우 약간 가열한다. 그 후, 충분량의 물을 첨가한다.

[2297] 경구 조성물

[2298] 경구 전달을 위한 약학적 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물을 750 mg의 전분과 혼합한다. 혼합물을 경구 투여에 적절한 경구 투여 단위, 예컨대 경질 젤라틴 캡슐에 혼입한다.

[2299] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 강력 혼합하고, 단일 스코어된 정제로 압착시킨다.

성분	정제당 양 (mg)
화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물	200
옥수수 전분	50
크로스카르멜로스 나트륨	25
락토스	120
스테아르산마그네슘	5

[2300]

[2301] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 강력 혼합하고, 경질-외피 젤라틴 캡슐에 로딩시킨다.

성분	정제당 양 (mg)
화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물	200
분무 건조된 락토스	148
스테아르산마그네슘	2

[2302]

[2303] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 혼합하고, 경구 투여용 액제/현탁액을 형성한다.

성분	양
화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물	1 g
무수 탄산나트륨	0.1 g
에탄올 (200 프루프), USP	10 mL
정제수, USP	90 mL
아스파탐	0.003g

[2304]

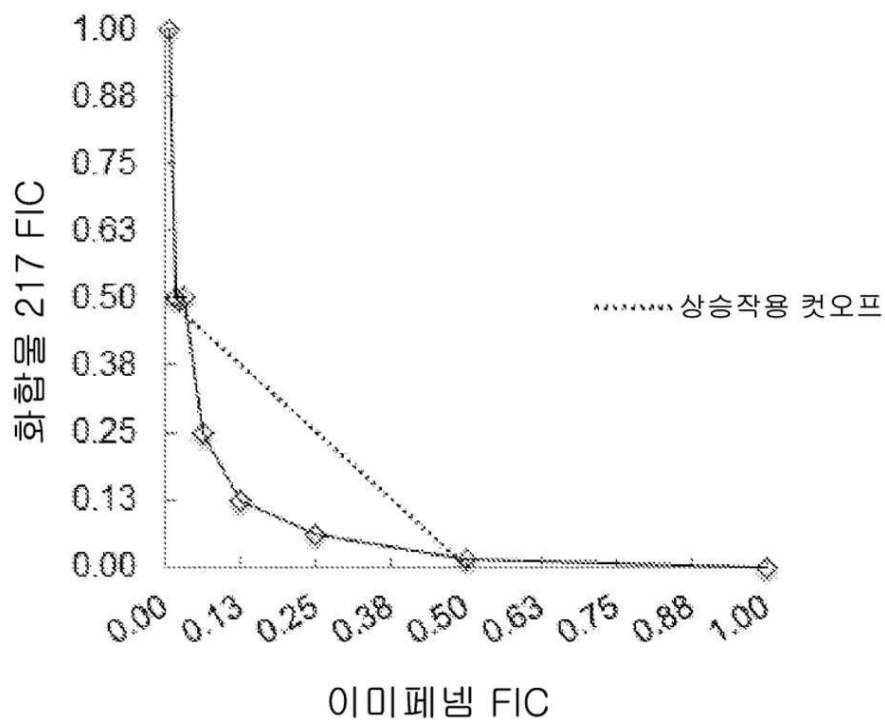
[2305] 국소 겔 조성물

[2306] 약학적 국소 겔 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 화학식 A, A', I, I', II, II', III, III', IV, IV', V, V', VI, VI', VII, VII', VIII, VIII', IX, IX', X, X', XI, XI', XII, XII', XIII, XIII', XIV, XIV', XV 또는 XV'의 화합물을 1.75 g의 히드록시프로필 셀룰로스, 10 mL의 프로필렌 글리콜, 10 mL의 이소프로필 미리스테이트 및 100 mL의 정제된 알콜 USP와 혼합한다. 그 후, 생성된 겔 혼합물을 국소 투여에 적절한 용기, 예컨대 튜브에 혼입한다.

[2307] 본 개시내용의 바람직한 실시양태를 본원에 제시 및 기재하지만, 그러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 자명할 것이다. 다수의 수정예, 변경예 및 치환예는 본 발명으로부터 벗어남이 없이 당업자에 의하여 발생될 것이다. 본원에 기재된 실시양태에 대한 다양한 대체예는 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 정의하며, 이들 청구범위 및 그의 균등예에 포함되는 방법 및 구조를 이에 포함시키고자 한다.

도면

도면1



도면2

