



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0133377  
 (43) 공개일자 2017년12월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07H 17/08* (2006.01) *C07H 1/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07H 17/08* (2013.01)  
*C07H 1/00* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7028547
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월05일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년10월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/021085
- (87) 국제공개번호 WO 2016/144833  
 국제공개일자 2016년09월15일
- (30) 우선권주장  
 62/129,305 2015년03월06일 미국(US)

- (71) 출원인  
**셈프라 파마슈티컬스, 임크.**  
 미국 27517 노스캐롤라이나주 채플 힐 스위트 360  
 퀴드랭글 드라이브 6320
- (72) 발명자  
**페레이라 데이비드 유진**  
 미국 노스캐롤라이나주 27502 에이펙스 랜스브루  
 크 레인 103  
**슈나이더 스티븐 이.**  
 미국 노스캐롤라이나주 27615 롤리 베이스톤 코트  
 7405  
**데오 캐샤브**  
 인도 구라자트 390007 바도다라 나라얀 가든 프라  
 나후티 에이-52
- (74) 대리인  
**특허법인아주**

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **플루오로케톨라이드의 제조 방법**

### (57) 요 약

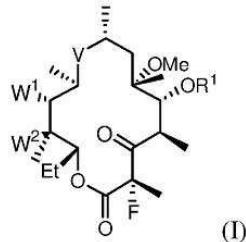
플루오로케톨라이드 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체가 본 명세서에 기재된다.

## 명세서

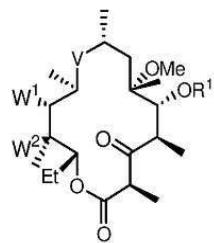
### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 (I)의 플루오로케톨라이드의 제조 방법으로서,



하기 화학식의 화합물을 플루오린화제 및 아민 염기와 접촉시키는 단계를 포함하는, 플루오로케톨라이드의 제조 방법:



식 중,

$R^1$ 은 H 또는 아실이거나, 또는  $R^1$ 은 단당류, 예컨대 메틸아미노 또는 다이메틸아미노 함유 단당류이고;

V는  $CH_2-N(R)$ ,  $C=Q$  또는  $C=NQ^1$ 이며; Q는 O 또는 ( $NR$ , H)이고; R은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이며;  $Q^1$ 은 하이드록시 또는 이의 유도체 또는 아미노 또는 이의 유도체이고; 그리고

$W^1$ 은 하이드록시 또는 이의 유도체이며;  $W^2$ 는 H 또는 하이드록시 또는 이의 유도체이거나; 또는  $W^1$  및  $W^2$ 는 부착된 탄소 원자와 함께 헤테로사이클을 함유하는 산소 및/또는 질소를 형성하며, 이를 각각은 선택적으로 치환된다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 아민 염기는 환식, 비방향족 아민 염기 또는  $pK_a$ 가 적어도 약 11, 적어도 약 11.5, 적어도 약 12, 적어도 약 12.5, 또는 적어도 약 13인 짹산과의 염기, 또는 앞서 언급한 것들의 조합물인, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 염기는 입체 장애된, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 염기는 다이아민인, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 염기는 수소를 갖지 않는 적어도 하나의 질소를 포함하는, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 염기는 적어도 하나의 C=N기인, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

**청구항 7**

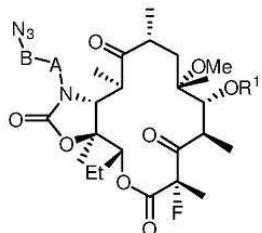
제1항에 있어서, 상기 염기는 DBN 또는 DBU, 또는 이들의 조합물인, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 플루오린화제는 NFSi, 셀렉트플루오르 및 F-TEDA, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

**청구항 9**

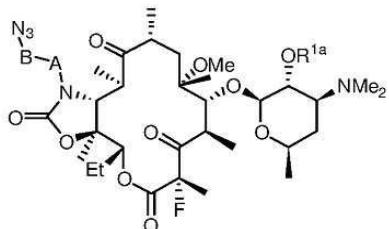
제8항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은



이거나 또는 이의 염인, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

**청구항 10**

제8항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은



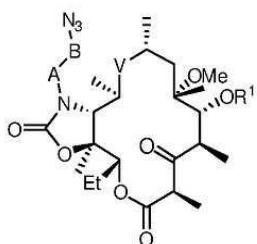
이거나 또는 이의 염인, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

**청구항 11**

제8항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 솔리트로마이신 또는 이의 염인, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

**청구항 12**

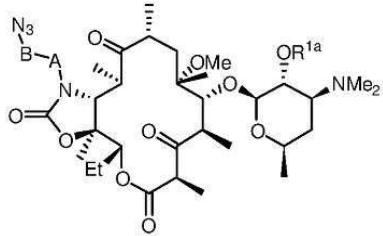
제8항에 있어서, 상기 출발 화합물은 하기 화학식:



의 것이거나 또는 이의 염인, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

**청구항 13**

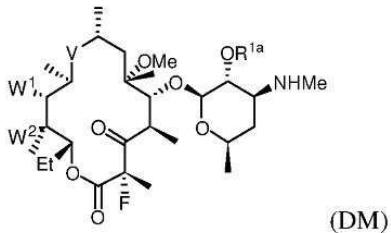
제8항에 있어서, 상기 출발 화합물은 하기 화학식:



의 것이거나 또는 이의 염인, 플루오로케톨라이드의 제조 방법.

**청구항 14**

화학식 (I)의 화합물의 제조 방법으로서, 하기 화학식 (DM)의 화합물(각각 앞서 언급한 것의 염을 포함함)을 메틸화제와 접촉시키는 단계를 포함하거나 또는 더 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법:



식 중:

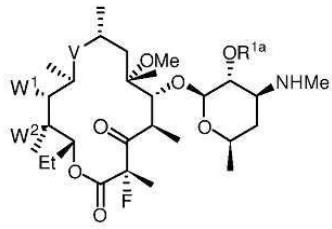
$R^{1a}$ 는 H 또는 아실이며;

V는  $CH_2-N(R)$ ,  $C=Q$  또는  $C=NQ^1$ 이되; Q는 O 또는 (NR, H)이고; R은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이며;  $Q^1$ 은 하이드록시 또는 이의 유도체 또는 아미노 또는 이의 유도체이고;

$W^1$ 은 하이드록시 또는 이의 유도체이며;  $W^2$ 는 H 또는 하이드록시 또는 이의 유도체이거나; 또는  $W^1$  및  $W^2$ 는 부착된 탄소 원자와 함께 헤테로사이클을 함유하는 산소 및/또는 질소를 형성하며, 이를 각각은 선택적으로 치환된다.

**청구항 15**

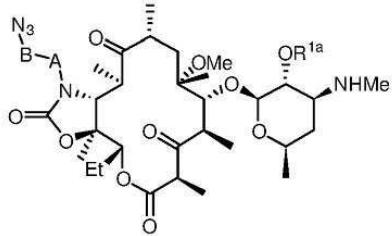
제14항에 있어서, 상기 화학식 (DM)의 화합물은



의거나 또는 이의 염인, 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법.

**청구항 16**

제14항에 있어서, 상기 화학식 (DM)의 화합물은



이거나 또는 이의 염인, 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법.

#### 청구항 17

데스플루오로 솔리트로마이신이 실질적으로 없거나 또는 없는 솔리트로마이신을 포함하는 조성물.

#### 청구항 18

N-데스메틸 솔리트로마이신이 실질적으로 없거나 또는 없는 솔리트로마이신을 포함하는 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 미국 특허법(35 U.S.C. § 119(e)) 하에 2015년 3월 6일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/129,305 호의 유익을 주장하며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 명세서에 개시된 발명은 플루오로케톨라이드 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005]

플루오로케톨라이드 화합물은 박테리아 및 원생동물 감염을 치료하는 데 고도로 효과적인 것으로 보고되었다. 게다가, 플루오로케톨라이드 화합물은 대응하는 비-플루오로케톨라이드, 매크로라이드 및 아잘라이드에 비해 내성 박테리아 및 원생동물 감염을 치료하는 데 특히 효과적인 것으로 보고되었다. 그러나, 케톨라이드에 대해 보고된 제조 방법은 낮은 전환율로 진행되는데, 이는 때때로 비플루오린화 출발 물질로부터 플루오린화 생성물을 분리함에 있어서 대처할 수 없는 경제 문제를 야기한다. 추가로, 케톨라이드에 대해 보고된 제조 방법은 다량의 원치않는 부산물, 예컨대 N-탈메틸화된 부산물을 생성하는 경향이 있다. 종합하면, 케톨라이드에 대한 보고된 제조 방법은 세상의 필요를 제공할 수 없을 수도 있다.

[0006]

인간 및 다른 동물 건강을 위한 이들 화합물의 중요성에 기인하여, 그들의 제조를 위한 대안의 그리고/또는 개선된 방법이 필요하다. 특히, 상업적으로 적절한 제조 규모로 플루오로케톨라이드를 제조하는 방법은 이들 중요한 인간 및 동물 건강 화합물에 대한 충족되지 않은 필요를 만족시키는 데 필요하다.

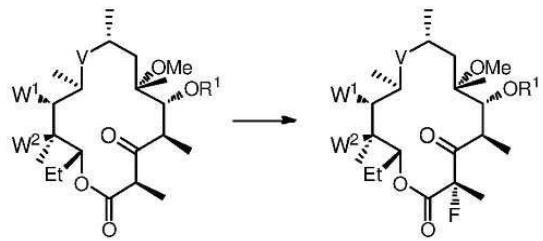
[0007]

본 명세서에서 예상치 못하게 아민 염기를 포함하는 방법은 부산물이 거의 없이 고전환율로 플루오로케톨라이드를 제공한다는 것을 발견하였다. 고전환율 및 거의 없는 부산물 때문에, 본 명세서에 기재된 방법은, 각각 비용이 들고/들거나 단리 수율의 상당한 손실을 야기하는 크로마토그래피 또는 분별 재결정에 의하기보다는, 단순 침전에 의해 단리될 수 있는 수 킬로그램 양의 플루오로케톨라이드를 제조하는데 사용될 수 있다.

### 발명의 내용

[0008]

본 명세서에 기재된 본 발명의 하나의 예시적인 실시형태에서, 거대분자의 C2에서 플루오린화에 의해 플루오로케톨라이드 화합물을 제조하기 위한 방법이 기재된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 다음의 단계를 포함한다:

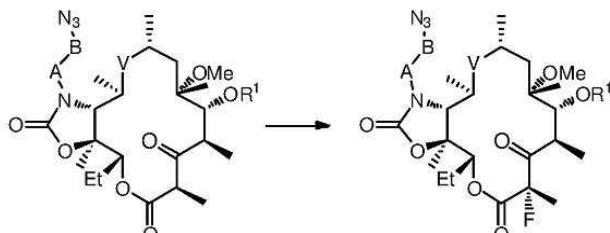


[0009]

(각각의 앞서 언급한 것의 염을 포함함) 식 중:

[0011]  $\text{R}^1$ 은  $\text{H}$  또는 아실이거나, 또는  $\text{R}^1$ 은 단당류, 예컨대 메틸아미노 또는 다이메틸아미노 함유 단당류이고;[0012]  $V$ 는  $\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})$ ,  $\text{C}=\text{Q}$  또는  $\text{C}=\text{NQ}^1$ 이며; 여기서  $\text{Q}$ 는  $\text{O}$  또는  $(\text{NR}, \text{H})$ 이고;  $\text{R}$ 은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이며;  $\text{Q}^1$ 은 하이드록시 또는 이의 유도체 또는 아미노 또는 이의 유도체이고; 그리고[0013]  $\text{W}^1$ 은 하이드록시 또는 이의 유도체이며;  $\text{W}^2$ 는  $\text{H}$  또는 하이드록시 또는 이의 유도체이거나; 또는  $\text{W}^1$  및  $\text{W}^2$ 는 부착된 탄소 원자와 함께 헤테로사이클을 함유하는 산소 및/또는 질소를 형성하며, 이를 각각은 선택적으로 치환된다.

[0014] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다:

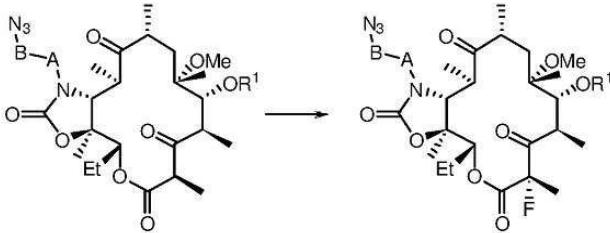


[0015]

(각각의 앞서 언급한 것의 염을 포함함) 식 중:

[0017]  $\text{R}^1$ 은  $\text{H}$  또는 아실이거나, 또는  $\text{R}^1$ 은 단당류, 예컨대 메틸아미노 또는 다이메틸아미노 함유 단당류이고;[0018]  $V$ 는  $\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})$ ,  $\text{C}=\text{Q}$  또는  $\text{C}=\text{NQ}^1$ 이며; 여기서  $\text{Q}$ 는  $\text{O}$  또는  $(\text{NR}, \text{H})$ 이고;  $\text{R}$ 은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이며;  $\text{Q}^1$ 은 하이드록시 또는 이의 유도체 또는 아미노 또는 이의 유도체이고;[0019]  $\text{A}$ 는 결합이거나, 또는  $\text{A}$ 는  $\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{CR}$ ,  $\text{CR}_2$  및  $\text{NR}$ , 및 이들의 조합으로부터 형성된 선택적 링커이며, 각각의  $\text{R}$ 은 이중 또는 삼중 결합을 형성하는 데 참여하지 않거나, 수소이거나 또는 선택적으로 치환된 알킬이 되는 각각의 예로부터 독립적으로 선택되고; 그리고[0020]  $\text{B}$ 는 결합이거나, 또는  $\text{B}$ 는 선택적으로 치환된 알킬렌, 선택적으로 치환된 알케닐렌, 또는 선택적으로 치환된 알키닐렌이다.

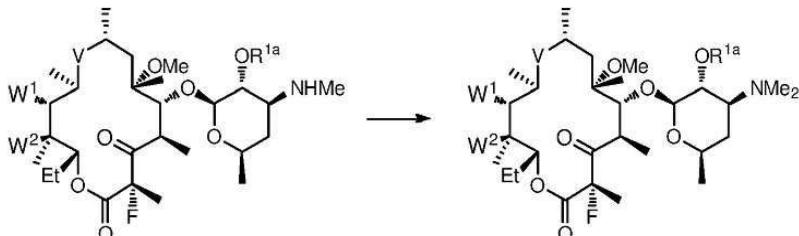
[0021] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다:



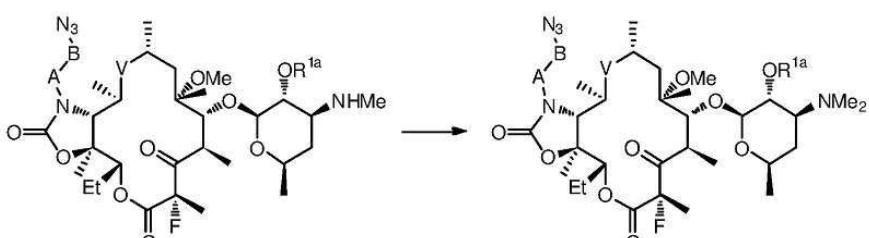
[0022]

(각각의 앞서 언급한 것의 염을 포함함) 식 중:

- [0024]  $R^1$ 은 H 또는 아실이거나, 또는  $R^1$ 은 단당류, 예컨대 메틸아미노 또는 다이메틸아미노 함유 단당류이고;
- [0025] A는 결합이거나, 또는 A는 O, C(O), CR,  $CR_2$  및 NR, 및 이들의 조합으로부터 형성된 선택적 링커이며, 각각의 R은 이중 또는 삼중 결합을 형성하는 데 참여하지 않거나, 수소이거나 또는 선택적으로 치환된 알킬이 되는 각각의 예로부터 독립적으로 선택되고; 그리고
- [0026] B는 결합이거나, 또는 B는 선택적으로 치환된 알킬렌, 선택적으로 치환된 알케닐렌, 또는 선택적으로 치환된 알카닐렌이다.
- [0027] 다른 실시형태에서, 인시추 N-메틸화에 의해 플루오로케톨라이드 화합물을 제조하기 위한 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다:

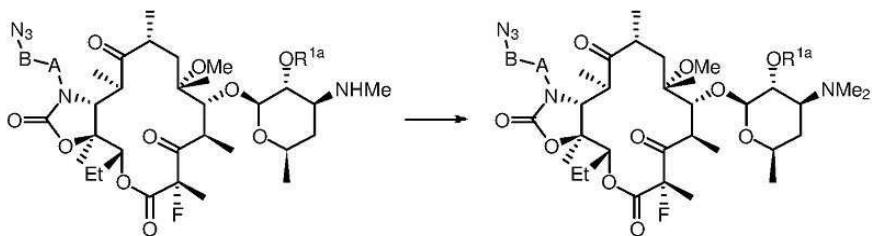


- [0028]
- [0029] (각각의 앞서 언급한 것의 염을 포함함) 식 중:
- [0030]  $R^{1a}$ 는 H 또는 아실이며;
- [0031] V는  $CH_2-N(R)$ ,  $C=Q$  또는  $C=NQ^1$ 이며; 여기서 Q는 O 또는 (NR, H)이고; R은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이며;  $Q^1$ 은 하이드록시 또는 이의 유도체 또는 아미노 또는 이의 유도체이고;
- [0032]  $W^1$ 은 하이드록시 또는 이의 유도체이며;  $W^2$ 는 H 또는 하이드록시 또는 이의 유도체이거나; 또는  $W^1$  및  $W^2$ 는 부착된 탄소 원자와 함께 헤테로사이클을 함유하는 산소 및/또는 질소를 형성하며, 이를 각각은 선택적으로 치환된다.
- [0033] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다:



- [0034]
- [0035] (각각의 앞서 언급한 것의 염을 포함함) 식 중:
- [0036]  $R^{1a}$ 는 H 또는 아실이며;
- [0037] V는  $CH_2-N(R)$ ,  $C=Q$  또는  $C=NQ^1$ 이며; 여기서 Q는 O 또는 (NR, H)이고; R은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이며;  $Q^1$ 은 하이드록시 또는 이의 유도체 또는 아미노 또는 이의 유도체이고;
- [0038] A는 결합이거나, 또는 A는 O, C(O), CR,  $CR_2$  및 NR, 및 이들의 조합으로부터 형성된 선택적 링커이며, 각각의 R은 이중 또는 삼중 결합을 형성하는 데 참여하지 않거나, 수소이거나 또는 선택적으로 치환된 알킬이 되는 각각의 예로부터 독립적으로 선택되고; 그리고
- [0039] B는 결합이거나, 또는 B는 선택적으로 치환된 알킬렌, 선택적으로 치환된 알케닐렌, 또는 선택적으로 치환된 알카닐렌이다.

[0040] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다:



[0041]

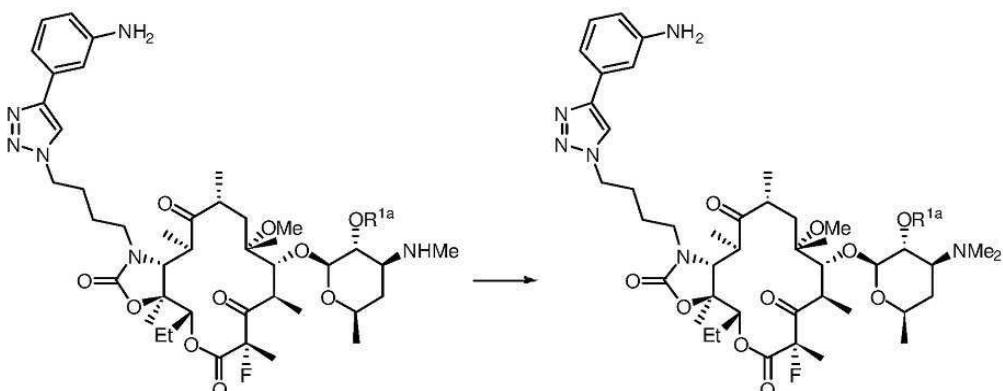
[0042] (각각의 앞서 언급한 것의 염을 포함함) 식 중:

[0043]  $R^{1a}$ 는 H 또는 아실이며;

[0044] A는 결합이거나, 또는 A는 O, C(O), CR, CR<sub>2</sub> 및 NR, 및 이들의 조합으로부터 형성된 선택적 링커이며, 각각의 R은 이중 또는 삼중 결합을 형성하는 데 참여하지 않거나, 수소이거나 또는 선택적으로 치환된 알킬이 되는 각각의 예로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0045] B는 결합이거나, 또는 B는 선택적으로 치환된 알킬렌, 선택적으로 치환된 알케닐렌, 또는 선택적으로 치환된 알카닐렌이다.

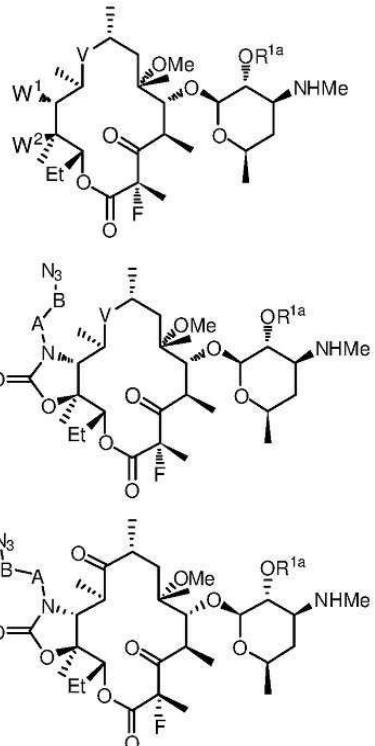
[0046] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다:



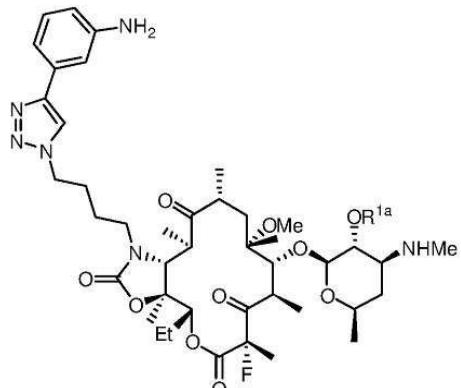
[0047]

[0048] (각각의 앞서 언급한 것의 염을 포함) 식 중,  $R^{1a}$ 는 H 또는 아실이다.

[0049] 다른 실시형태에서, 플루오로케톨라이드 화합물을 제조하기 위한 중간체는 본 명세서에 기재되어 있다. 예시적인 중간체는 하기 화학식 및 이의 염을 가진다:



[0050]



[0051]

[0052] 식 중,  $R^{1a}$ ,  $V$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ , A 및 B는 본 명세서에 나타낸 바와 같다.

[0053] 다른 실시형태에서, 1종 이상의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물이 또한 본 명세서에 기재된다. 조성물은 다른 치료적 활성 화합물 및/또는 1종 이상의 담체, 희석제, 부형제 등 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다른 구성성분 및/또는 성분을 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0054] 다른 실시형태에서, 박테리아 또는 원생동물 감염이 있는 숙주 동물을 치료하는 방법은 또한 본 명세서에 기재되어 있으며, 상기 방법은 숙주 동물에게 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물 및/또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 박테리아 또는 원생동물 감염이 있는 숙주 동물을 치료하기 위한 의약의 제조에서 화합물 및 조성물의 용도가 또한 본 명세서에 기재되어 있다. 다른 실시형태에서, 의약은 박테리아 또는 원생동물 감염이 있는 숙주 동물을 치료하기 위한 치료적 유효량의 1종 이상의 화합물 및/또는 조성물을 포함한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 특정 플루오로케톨라이드 및 플루오로케톨라이드를 제조하기 위한 방법은 WO 2004/080391에 기재되어 있다. 플루오로케톨라이드를 제조하기 위한 방법은 또한 WO 2009/055557에 기재되어 있다. 앞서 언급한 공보에서 매크로라이드 코어 구조의 C2에서 플루오린화에 대해 기재한 방법은 완료되지 못 하였다는 것을 발견하였다. 추가로, 반응 조건이 더 격렬하게 됨에 따라 C2에서 완전한 플루오린화를 달성하기 위한 시도는 점점 더 다양한 부산물 형성, 예컨대 C5에서 당의 N-탈메틸화, 예컨대 데소사민의 탈메틸화 및 분해를 야기한다는 것을 발견하였다. 따

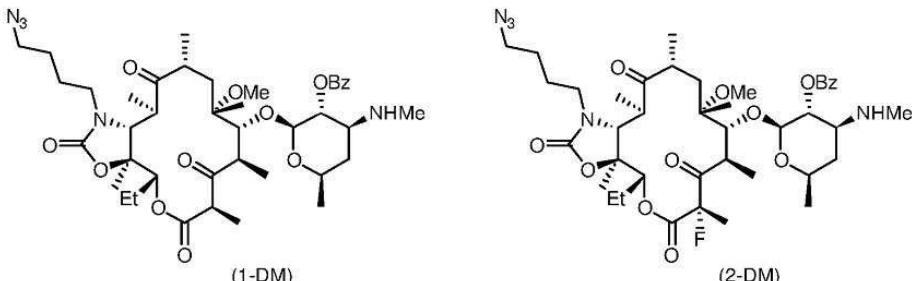
라서, 불완전 전환의 문제를 해결하기 위한 탐구는 적어도 2가지 다른 문제, 즉, 부산물 형성 및 더 낮은 전반적 수율을 야기한다. 게다가, 비플루오린화된 출발 물질 및 플루오린화된 생성물은 전세계 시판을 위한 항생제를 생산하기 위해 대규모로 필요한 필수적인 상업적으로 적절한 정제 기법을 이용하여 본질적으로 분리할 수 없다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 출발 물질과 목적으로 하는 생성물 사이의 유일한 차이는 단일 플루오린 원자이기 때문에, 두 구성성분의 분리는 상당히 어려우며, 주의 깊은 칼럼 크로마토그래피 및 분별 재결정에 의해서만 달성될 수 있는데, 이들은 각각 실질적인 물질 손실 및 결과적으로 수율의 전반적인 손실을 초래한다. N-데스메틸 부산물은 또한 전 세계 시판을 위한 항생제를 생산하기 위해 대규모로 필요한 상업적으로 적절한 정제 기법을 이용하여 제거하는 것이 매우 어렵다는 것이 또한 예상치 못하게 발견되었다. 상업적으로 적절한 정제 기법은 증발, 침전 및 결정화를 포함하는 반면, 각각 더 비용이 들고 수율의 실질적인 감소를 야기하는 크로마토그래피 또는 분별 결정이 유리하게 회피된다.

[0056]

추가로, 다수의 예에서, 목적으로 하는 플루오로케톨라이드의 대응하는 비플루오린화된 유사체는 목적으로 하는 플루오린화된 화합물보다, 특히 내성 병원균에 대해 실질적으로 덜 활성이라는 것이 발견되었다. 유사하게, 거의 모든 예에서 목적으로 하는 플루오로케톨라이드의 대응하는 N-탈메틸화된 유사체는 목적으로 하는 N,N-다이메틸 화합물보다 실질적으로 덜 활성이라는 것이 발견되었다. 따라서, 특히 활성 유사체보다 더 적은 상대적 양이 다중 배취에 걸쳐 변할 수 있을 때, 완전한 플루오린화는 생성물이 순수하다는 것과, 또한 약물 성능에 영향을 미칠 수 있는 덜 활성인 유사체에 의해 오염되지 않는다는 것을 보장하는 데 바람직할 수 있다는 것이 이해된다. 유사하게, 특히 활성 유사체보다 더 적은 상대적 양이 다중 배취에 걸쳐 변할 수 있을 때, 탈메틸화의 회피는 생성물이 순수하다는 것과, 또한 약물 성능에 영향을 미칠 수 있는 덜 활성인 유사체에 의해 오염되지 않는다는 것을 보장하는 데 바람직할 수 있다는 것이 이해된다.

[0057]

불완전 플루오린화 문제를 해결하는 것은 더 격렬한 시약 및 반응 조건, 예컨대 더 고온, 더 많은 염기 동등물 및/또는 더 많은 플루오린화제 동등물이 필요하다. 그러나, 해당 동일 방법 변형은 원치않는 N-탈메틸화된 생성물, 예를 들어 출발 비플루오린화된 화합물(1-DM)과 예를 들어 플루오린화된 화합물 생성물(2-DM) 둘 다의 양을 증가시킴으로써 동반되는 문제를 악화시킨다.



[0058]

추가로, 해당되는 동일한 더 격렬한 시약 및 반응 조건의 사용은 분해, 다른 원치않는 부산물, 및 결과적으로 수율의 전반적인 손실을 야기한다.

[0060]

유사하게, 원치않는 N-탈메틸화 문제를 해결하는 것은 덜 격렬한 시약 및 반응 조건이 필요하다. 그러나, 동일한 해결책은 비플루오린화된 화합물의 플루오린화된 생성물 화합물로의 전환을 감소시킴으로써 동반되는 문제를 악화시킨다.

[0061]

이는 또한 WO 2009/055557에서 보고된 방법이 전환 및 수반되는 N-탈메틸화에 바람직하게 변형될 때조차, 인시추 재메틸화가 실패한다는 것이 발견되었다. 따라서, 반응 혼합물로부터 다중 생성물을 단리시키고, 별개의 재메틸화 단계를 수행하는 것이 필요한데, 이는 추가적인 물질 손실, 수율의 전반적인 하락, 더 높은 비용 및 더 긴 제조 시간을 야기한다.

[0062]

전세계적으로 박테리아 및 원생동물 감염의 치료를 위한 필요는 비용 효과적이며 대규모로 수행될 수 있는 제조 방법을 요구한다. 해당 속성 없이, 플루오로케톨라이드의 공급업자는 전 세계의 필요를 충족시키기에 불충분하고/하거나 박테리아 또는 원생동물 감염이 종종 더 우세하며, 더 불량한 결과를 야기하는 전세계의 더 빈곤한 지역에서의 플루오로케톨라이드의 사용을 불가능하게 할 것이다.

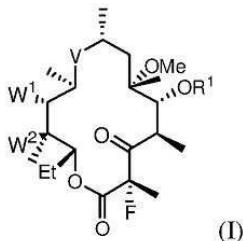
[0063]

플루오로케톨라이드를 제조하기 위한 새로운 방법이 필요하다. 더 고수율의 고도로 순수한 플루오로케톨라이드 항생제를 제공하는 이러한 개선된 방법 없이, 박테리아 또는 원생동물 감염을 갖는 수백만명의 환자는 짧은 공급, 지연된 제조 및/또는 너무 높은 치료 비용에 기인하여 치료받지 못할 위험에 있다.

[0064] 본 명세서에서 본 명세서에 기재된 플루오린화 방법이 비플루오린화된 출발 물질의 필요한 플루오로케톨라이드로의 실질적으로 더 높은 전환율을 제공한다는 것을 예상치 못하게 발견하였다. 또한 본 명세서에 기재된 플루오린화 방법은 실질적으로 더 소량의 N-탈메틸화된 부산물을 제공한다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 추가로, 본 명세서에 기재된 플루오린화 방법은 N-탈메틸화된 부산물을 재포획함으로써 전반적인 수율을 추가로 개선시키도록 인시추 재메틸화를 포함하는데 적합할 수 있다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 따라서, 예를 들어 (1-DM) 및 (2-DM)를 포함하는 원치않는 N-탈메틸화 생성물은 플루오로케톨라이드를 제조하기 위한 출발 물질로서 유용하다. 본 명세서에 기재된 방법은 고수율 및 고순도로 플루오린화된 케톨라이드를 제공하고, 많은 다수 킬로그램의 상업적 제조 규모에 적합할 수 있다.

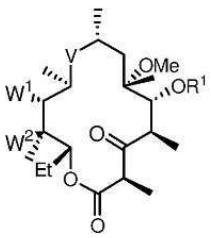
[0065] 본 발명의 몇몇 예시적 실시형태는 다음의 부류에 따라 기재한다:

[0066] 화학식 (I)의 플루오로케톨라이드의 제조 방법



[0067]

하기 화학식의 화합물을 플루오린화제 및 아민 염기와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법:



;

[0069]

식 중,

[0071] R<sup>1</sup>은 H 또는 아실이거나, 또는 R<sup>1</sup>은 단당류, 예컨대 메틸아미노 또는 다이메틸아미노 함유 단당류이고;

[0072] V는 CH<sub>2</sub>-N(R), C=Q 또는 C=NQ<sup>1</sup>이며; 여기서 Q는 O 또는 (NR, H)이고; R은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이며; Q<sup>1</sup>은 하이드록시 또는 이의 유도체 또는 아미노 또는 이의 유도체이고; 그리고

[0073] W<sup>1</sup>은 하이드록시 또는 이의 유도체이며; W<sup>2</sup>는 H 또는 하이드록시 또는 이의 유도체이거나; 또는 W<sup>1</sup> 및 W<sup>2</sup>는 부착된 탄소 원자와 함께 헤테로사이클을 함유하는 산소 및/또는 질소를 형성하며, 이를 각각은 선택적으로 치환된다.

[0074] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 아민 염기는 환식, 비방향족 아민 염기 또는 pKa가 적어도 약 11, 적어도 약 11.5, 적어도 약 12, 적어도 약 12.5, 또는 적어도 약 13인 짹산과의 염기, 또는 앞서 언급한 것들의 조합인, 방법.

[0075] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 환식 아민인, 방법.

[0076] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 이환식 아민인, 방법.

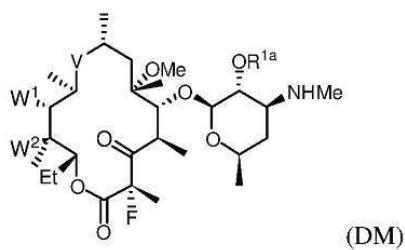
[0077] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 입체 장애된, 방법.

[0078] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 입체배좌가 제한된, 방법.

[0079] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 다이아민인, 방법.

[0080] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 수소를 갖지 않는 적어도 하나의 질소를 포함하는, 방법.

- [0081] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 임의의 NH 기를 포함하지 않는, 방법.
- [0082] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 적어도 하나의 C=N 기 포함하는, 방법.
- [0083] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU), 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 및 3,3,6,9,9-펜타메틸-2,10-다이아자바이사이클로[4.4.0]데크-1-엔(PMDBD), 퀴뉴클리딘, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.
- [0084] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 DBN 또는 DBU 또는 이들의 조합물인, 방법.
- [0085] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 염기는 DBU인, 방법.
- [0086] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 플루오린화제는 NFSi, 셀렉트플루오르(Selectfluor) 및 F-TEDA, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.
- [0087] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 플루오린화제는 NFSi, 셀렉트플루오르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.
- [0088] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 플루오린화제는 NFSi 및 셀렉트플루오르의 조합물인, 방법.
- [0089] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 플루오린화제는 NFSi인, 방법.
- [0090] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 온도는 약 -30°C 내지 약 -20°C인, 방법. 주위 온도에 더 가까운 온도에서, 부산물 수의 증가는 형성을 시작하는 것으로 관찰되었다.
- [0091] 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법으로서, 화학식 (DM)의 화합물(각각 앞서 언급한 것의 염을 포함함)을 메틸화제와 접촉시키는 단계 또는 추가 단계를 포함하는, 제조 방법;



- [0092]
- [0093] 식 중:
- [0094] R<sup>1a</sup>는 H 또는 아실이며;
- [0095] V는 CH<sub>2</sub>-N(R), C=Q 또는 C=NQ<sup>1</sup>이며; 여기서 Q는 O 또는 (NR, H)이고; R은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이며; Q<sup>1</sup>은 하이드록시 또는 이의 유도체 또는 아미노 또는 이의 유도체이고;
- [0096] W<sup>1</sup>은 하이드록시 또는 이의 유도체이며; W<sup>2</sup>는 H 또는 하이드록시 또는 이의 유도체이거나; 또는 W<sup>1</sup> 및 W<sup>2</sup>는 부착된 탄소 원자와 함께 헤테로사이클을 함유하는 산소 및/또는 질소를 형성하며, 이를 각각은 선택적으로 치환된다.
- [0097] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 메틸화제는 CH<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H인, 방법.
- [0098] 용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 상기 용매는 케톤, 예컨대 아세톤, MEK 또는 MTBK를 포함하는, 방법.
- [0099] 용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 상기 용매는 에터, 예컨대 MTBE, THF, Me-THF, 또는 클리콜 에터, 예컨대 다이메톡시에탄, 다이에톡시에탄, 또는 화학식 R<sup>1</sup>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OR<sup>2</sup>의 화합물(R<sup>1</sup>은 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 또는 뷰틸이고; R<sup>2</sup>는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 또는 뷰틸임); 또는 화학식 R<sup>1</sup>[O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-]<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>의 화합물(R<sup>1</sup>은 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 또는 뷰틸이고;

$R^2$ 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 또는 뷰틸임)을 포함한다.

[0100] 용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 상기 용매는 에터, 예컨대 EtOAc, iPrOAc를 포함하는, 방법.

[0101] 용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 상기 용매는 아마이드, 예컨대 DMF, DMA, NMP를 포함하는, 방법.

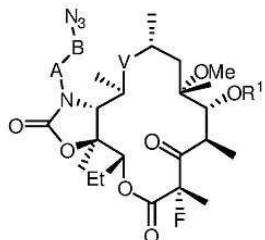
[0102] 용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 상기 용매는 예시적으로 약 1:2 내지 약 2:1, 또는 약 3:2 내지 약 2:3, 또는 약 1:1 범위의 비로 아마이드와 에터의 혼합물, 예컨대 iPrOAc/DMF, 또는 iPrOAc/DMA를 포함하는, 방법.

[0103] 용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 상기 용매는 염소화된 용매, 예컨대  $CH_2Cl_2$  (DCM),  $CHCl_3$ , 및/또는  $CCl_4$ 가 실질적으로 없거나 또는 없는, 방법.

[0104] 용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서,  $W^1$  및  $W^2$ 는 부착된 탄소 원자와 함께 카bam산염을 형성하고, 이의 질소는 화학식  $N_3-B-A$ 의 라디칼로 치환되며, A는 결합이거나, 또는 A는 O, C(O), CR, CR<sub>2</sub> 및 NR, 및 이들의 조합으로부터 형성된 선택적 링커이며, 각각의 R은 이중 또는 삼중 결합을 형성하는 데 참여하지 않거나, 수소이거나 또는 선택적으로 치환된 알킬이 되는 각각의 예로부터 독립적으로 선택되고; B는 결합이거나, 또는 B는 선택적으로 치환된 알킬렌, 선택적으로 치환된 알케닐렌, 또는 선택적으로 치환된 알카닐렌인, 방법.

[0105] 용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서,  $W^1$  및  $W^2$ 는 부착된 탄소 원자와 함께 카bam산염을 형성하고, 이의 질소는 화학식 T-B-A의 라디칼로 치환되며, A는 결합이거나, 또는 A는 O, C(O), CR, CR<sub>2</sub> 및 NR, 및 이들의 조합으로부터 형성된 선택적 링커이며, 각각의 R은 이중 또는 삼중 결합을 형성하는 데 참여하지 않거나, 수소이거나 또는 선택적으로 치환된 알킬이 되는 각각의 예로부터 독립적으로 선택되고; B는 결합이거나, 또는 B는 선택적으로 치환된 알킬렌, 선택적으로 치환된 알케닐렌, 또는 선택적으로 치환된 알카닐렌이며; T는 이미다졸릴, 1,2,3-트라이아졸릴, 페닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈트라이아졸릴 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 선택적으로 치환된 아릴기이고, 여기서 선택적 치환은 선택적으로 치환된 아릴, 예컨대 페닐, 아미노페닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈트라이아졸릴, 벤즈이미다졸릴메틸, 벤즈트라이아졸릴메틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0106] 용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화학식 (I)의 화합물은

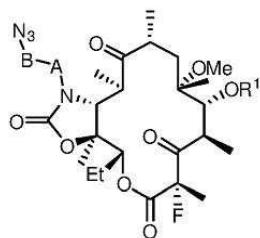


[0107]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0109]

용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화학식 (I)의 화합물은

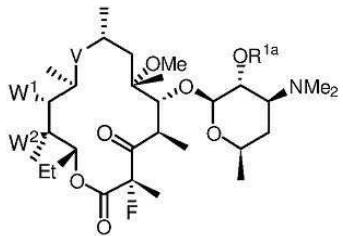


[0110]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0112]

용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화학식 (I)의 화합물은

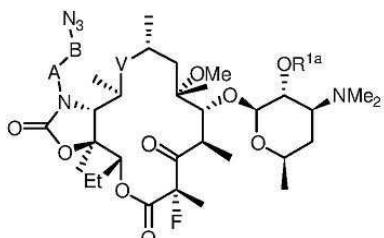


[0113]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0115]

용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화학식 (I)의 화합물은

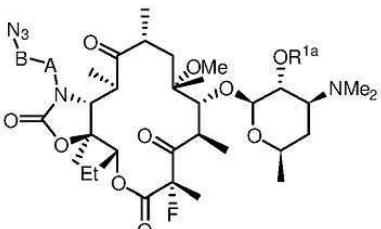


[0116]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0118]

용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화학식 (I)의 화합물은



[0119]

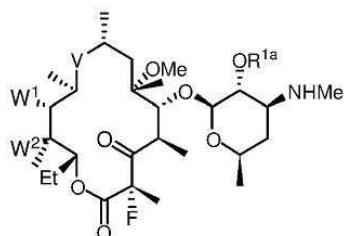
이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0121]

용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화학식 (I)의 화합물은 솔리트로마이신 또는 이의 염인, 방법.

[0122]

용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화학식 (DM)의 화합물은

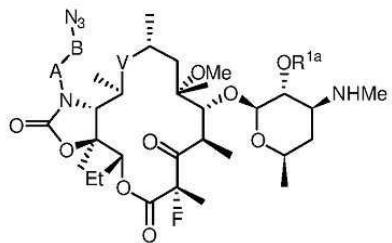


[0123]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0125]

용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화학식 (DM)의 화합물은

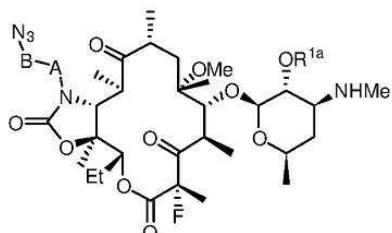


[0126]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0128]

용매 중에서 수행한 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화학식 (DM)의 화합물은

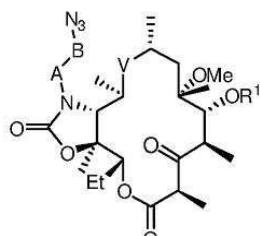


[0129]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0131]

앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 출발 화합물은 화학식

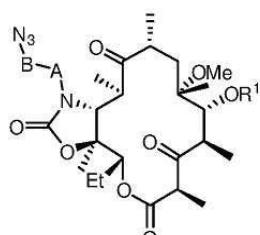


[0132]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0134]

앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 출발 화합물은 화학식

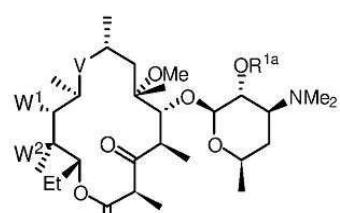


[0135]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0137]

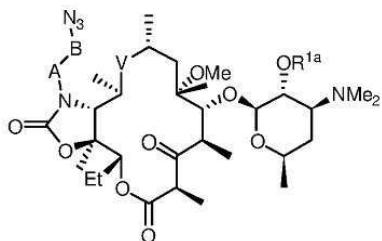
앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 출발 화합물은 화학식



[0138]

[0139] 이거나 또는 이의 염인, 방법.

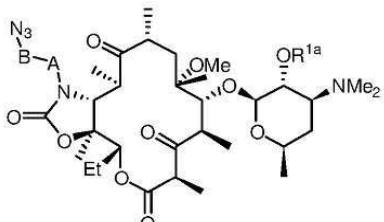
[0140] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 출발 화합물은 화학식



[0141]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

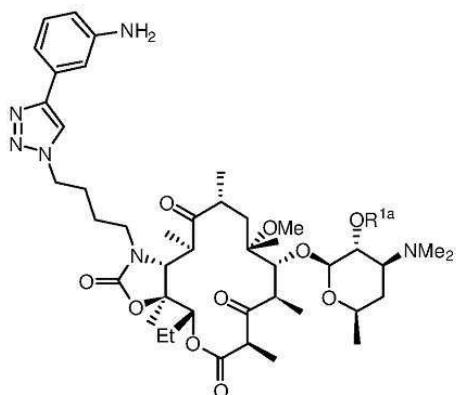
[0143] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 출발 화합물은 화학식



[0144]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

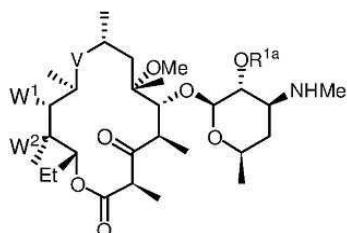
[0146] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 출발 화합물은 화학식



[0147]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

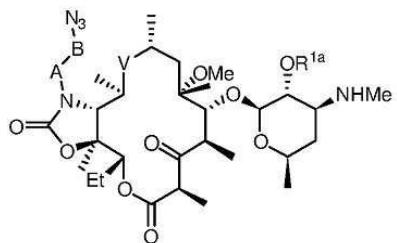
[0149] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 출발 화합물은 화학식



[0150]

또는 이의 염, 또는 앞서 언급한 것의 C2-플루오로 유사체인, 방법.

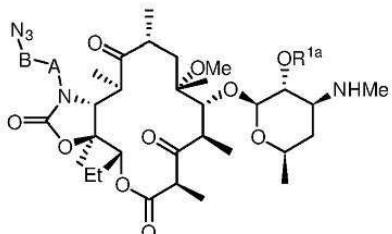
[0152] 앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 출발 화합물은 화학식



[0153]

또는 이의 염, 또는 앞서 언급한 것의 C2-플루오로 유사체인, 방법.

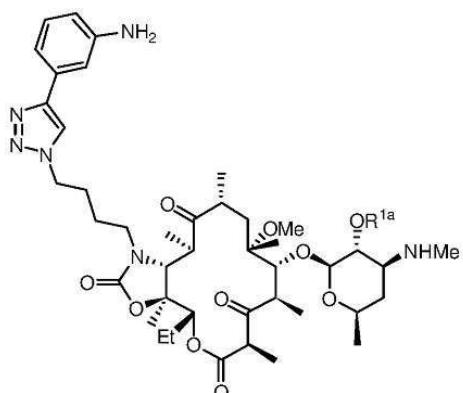
앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 출발 화합물은 화학식



[0156]

또는 이의 염, 또는 앞서 언급한 것의 C2-플루오로 유사체인, 방법.

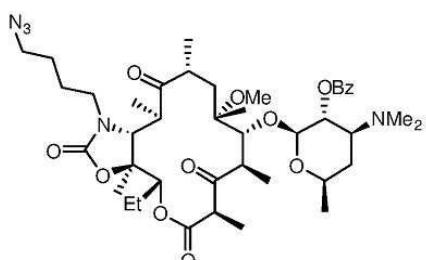
앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 출발 화합물은 화학식



[0159]

또는 이의 염, 또는 앞서 언급한 것의 C2-플루오로 유사체인, 방법.

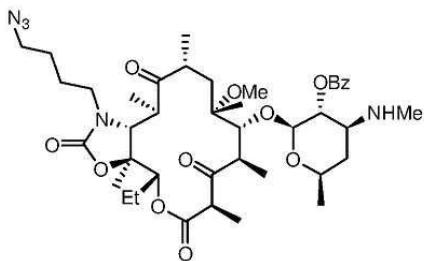
앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화합물은 화학식



[0162]

이거나 또는 이의 염인, 방법.

앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 화합물은 화학식



[0165]

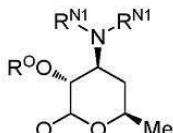
[0166] 이거나 또는 이의 염인, 방법.

[0167]

앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, 단당류는 헥소스, 예컨대 D-글루코스, D-만노스, D-자일로스, D-갈락토스, L-푸코스 등이며; 펜토스, 예컨대 D-리보스, D-아라비노스 등; 케토스, 예컨대 D-리불로스, D-프럭토스 등; (이의 아미노메틸 및 다이메틸아미노 유도체, 예컨대 글루코사민, 갈락토사민, 아세틸글루코스, 아세틸갈락토스, N-아세틸글루코사민, N-아세틸-갈락토사민, 갈락토실-N-아세틸글루코사민, N-아세틸뉴라민산(시알산), 마이카미노스, 데소사민, L-반코사민, 3-데스메틸-반코사민, 3-에피-반코사민, 4-에피-반코사민, 아코사민, 3-아미노-글루코스, 4데옥시-3-아미노-글루코스, 악티노사민, 다우노사민, 3-에피-다우노사민, 리스토사민, N-메틸-D-글루카민 등을 포함); 및 이들의 아미노메틸 및 다이메틸아미노 유도체인, 방법.

[0168]

앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, OR<sup>1</sup>은 화학식인, 방법,



[0169]

[0170] 각각의 R<sup>N1</sup>은 각각의 예에서 H 및 아실, 및 알킬, 사이클로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이를 각각은 선택적으로 치환되며; R<sup>0</sup>는 H 또는 아실이거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬이고, 이를 각각은 선택적으로 치환된다. 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 R<sup>N1</sup>은 메틸이다. 다른 실시형태에서, R<sup>N1</sup>은 둘 다 메틸이다. 다른 실시형태에서, R<sup>0</sup>는 H 또는 아실이다. 다른 실시형태에서, R<sup>0</sup>는 H이다.

[0171]

앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, R<sup>1</sup>은 데소사민일인, 방법.

[0172]

앞서 언급한 방법 중 임의의 하나로서, R<sup>1</sup>은 N-데스메틸 데소사민일인, 방법

[0173]

데스플루오로 솔리트로마이신이 실질적으로 없거나 또는 없는 솔리트로마이신을 포함하는 조성물.

[0174]

약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.3% 미만, 약 0.2% 미만, 약 0.15% 미만, 약 0.1% 미만, 약 0.05% 미만, 또는 약 0.03% 미만의 데스플루오로 솔리트로마이신을 포함하는 솔리트로마이신을 포함하는 조성물.

[0175]

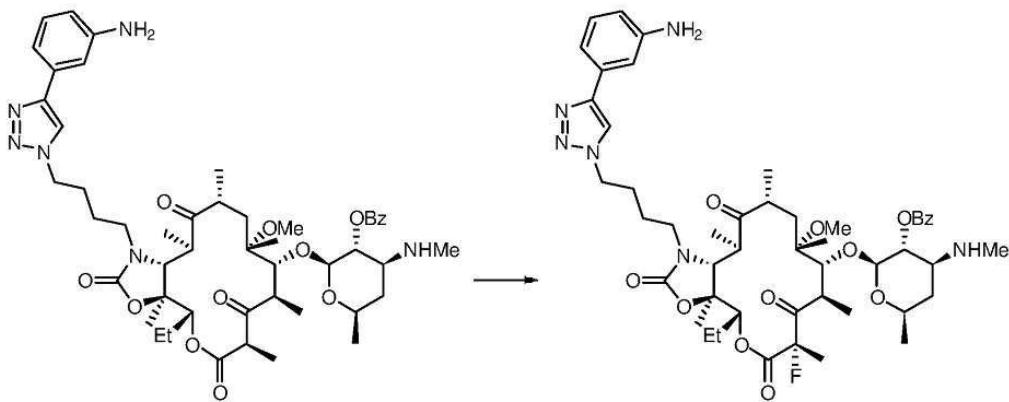
N-데스메틸 솔리트로마이신이 실질적으로 없거나 또는 없는 솔리트로마이신을 포함하는 조성물.

[0176]

약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.3% 미만, 약 0.2% 미만, 약 0.15% 미만, 약 0.1% 미만, 약 0.05% 미만, 또는 약 0.03% 미만의 N-데스메틸 솔리트로마이신을 포함하는 솔리트로마이신을 포함하는 조성물.

[0177]

또한 본 명세서에서 솔리트로마이신 벤조에이트, 또는 이의 염을 제조하기 위한 방법이 기재되며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다



[0178]

각각의 앞서 언급한 것의 염을 포함함.

[0180]

또한 본 명세서에서 솔리트로마이신, 또는 이의 염을 제조하는 방법이 기재되며, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 플루오린화된 화합물을 제조하는 단계; 및 플루오린화된 화합물을 솔리트로마이신, 또는 이의 염으로 전환시키는 단계를 포함한다.

[0181]

각각의 앞서 언급한 그리고 각각의 다음의 실시형태에서, 달리 표시되지 않는 한, 상기 화학식은 화합물의 모든 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고 나타낼 뿐만 아니라, 화학식 화합물의 임의의 그리고 모든 수화물 및/ 또는 용매화물을 포함한다는 것이 이해되어야 한다. 특정 작용기, 예컨대 하이드록시, 아미노 등의 기는 화합물의 다양한 물리적 형태에서 물 및/또는 다양한 용매와 복합체 및/또는 배위 화합물을 형성한다는 것이 인식된다. 따라서, 상기 화학식은 이러한 수화물 및/또는 용매화물(약제학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함)을 설명하는 것으로 이해되어야 한다.

[0182]

각각의 앞서 언급한 그리고 각각의 다음의 실시형태에서, 달리 표시되지 않는 한, 상기 화학식은 화합물의 임의의 그리고 모든 결정질 형태, 부분적 결정질 형태, 및 비결정질 및/또는 무정형 형태를 포함하고 나타낸다는 것이 이해되어야 한다.

[0183]

각각의 앞서 언급한 그리고 각각의 다음의 실시형태에서, 달리 표시되지 않는 한, 상기 화학식은 각각의 가능한 이성질체, 예컨대 입체이성질체 및 기하학적 이성질체(개별적으로 그리고 임의의 및 모든 가능한 혼합물을 모두)를 포함하고 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0184]

본 명세서에서 사용되는 용어 "용매화물"은 용매 분자와 복합체화된 본 명세서에 기재된 화합물을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 화합물을 용매와 단순히 혼합함으로써 또는 용매 중에 화합물을 용해시킴으로써 용매와 이러한 복합체를 형성할 수 있다는 것이 인식된다. 화합물이 약제로서 사용되어야 하는 경우, 이러한 용매는 약제학적으로 허용 가능한 용매라는 것이 인식된다. 화합물이 약제로서 사용되어야 하는 경우, 용매화물을 형성하는 용매의 상대적 양은 이러한 약제학적 용도에 대한 확립된 가이드라인보다 적어야 하며, 예컨대 의약품 국제 조화 회의(International Conference on Harmonization: ICH) 가이드라인보다 적어야 한다는 것이 추가로 인식된다. 용매화물은 증발, 침전 및/또는 결정화에 의해 과량의 용매로부터 단리될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 일부 실시형태에서, 용매화물은 무정형이고, 다른 실시형태에서, 용매화물은 결정질이다.

[0185]

각각의 앞서 언급한 실시형태는 본 명세서에 기재된 실시형태의 서브세트를 생성하기 위한 화학적으로 적절한 방법으로 조합될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 모든 이러한 하위세트는 또한 본 명세서에 기재된 본 발명의 예시적 실시형태라는 것이 추가로 이해되어야 한다.

[0186]

본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 카이랄 중심을 함유할 수 있거나, 또는 다르게는 다중 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 발명은 임의의 특정 입체화학적 필요로 제한되지 않으며, 상기 화합물 및 그들을 포함하는 조성물, 방법, 용도 및 의약은 광학적으로 순수하거나 또는 라세미 및 다른 거울상체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 등을 포함하는 임의의 다양한 입체이성질체 혼합물일 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한 입체이성질체의 이러한 혼합물은 하나 이상의 카이랄 중심에서 단일 입체화학적 배치를 포함할 수 있는 한편, 하나 이상의 다른 카이랄 중심에서 입체화학적 배치의 혼합물을 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0187]

유사하게, 본 명세서에 기재된 화합물은 기하학적 중심, 예컨대 시스, 트랜스, E 및 Z 이중 결합을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 발명은 임의의 특정 기하학적 이성질체 필요로 제한되지 않으며,

상기 화합물 및 들을 포함하는 조성물, 방법, 용도 및 의약은 순수할 수 있거나 또는 임의의 다양한 기하학적 이성질체 혼합물일 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한 기하학적 이성질체의 이러한 혼합물은 하나 이상의 이중 결합에서 단일 입체배치를 포함할 수 있는 한편, 하나 이상의 다른 이중 결합에서 기하학적 혼합물을 포함한다는 것이 이해되어야 한다.

[0188]

본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 선택적으로 분지되는 탄소원자의 사슬을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 각각 선택적으로 분지되는 탄소 원자의 사슬을 포함하고, 적어도 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 각각 포함한다. 알키닐은 또한 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 특정 실시형태에서, 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 등을 예시적으로 포함하는 유리하게 제한된 길이를 가지며, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 등을 포함하는 이러한 특히 제한된 길이의 알킬기는 저급 알킬로서 지칭될 수 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 특정 실시형태에서 알케닐 및/또는 알키닐은 각각 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, 및 C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 등을 예시적으로 포함하는 유리하게 제한된 길이를 가질 수 있으며, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, 및 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 등을 포함하는 이러한 특히 제한된 길이의 알케닐 및/또는 알키닐기는 저급 알케닐 및/또는 알키닐로서 지칭될 수 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 더 짧은 알킬, 알케닐 및/또는 알키닐기는 화합물에 대해 더 적은 친유성을 더할 수 있고, 따라서 상이한 약동학적 거동을 가진다는 것이 인식된다. 본 명세서에 기재된 발명의 실시형태에서, 각각의 경우에, 알킬의 설명은 본 명세서에 나타낸 바와 같은 알킬, 및 선택적으로 저급 알킬을 지칭한다는 것이 이해되어야 한다. 본 명세서에 기재된 발명의 실시형태에서, 각각의 경우에, 알케닐의 설명은 본 명세서에 나타낸 바와 같은 알케닐, 및 선택적으로 저급 알케닐을 지칭한다는 것이 이해되어야 한다. 예시적인 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, 펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등, 및 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합 또는 이들의 조합을 함유하는 대응하는 기이지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0189]

본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 선택적으로 분지되는 탄소원자의 2가 사슬을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 선택적으로 분지되는 탄소 원자의 2가 사슬을 포함하고, 각각 적어도 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함한다. 알키닐렌은 또한 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 특정 실시형태에서, 알킬렌은 C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 등을 포함하는 유리하게 제한된 길이를 가진다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 예시적으로, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 등을 포함하는 이러한 특히 제한된 길이의 알킬렌기는 저급 알킬렌으로서 지칭될 수 있다. 특정 실시형태에서 알케닐렌 및/또는 알키닐렌은 각각 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, 및 C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 등을 포함하는 유리하게 제한된 길이를 가질 수 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 예시적으로, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, 및 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, 및 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 등을 포함하는 이러한 특히 제한된 길이의 알케닐렌 및/또는 알키닐렌으로서 지칭될 수 있다. 본 명세서에서 더 짧은 알킬렌, 알케닐렌 및/또는 알키닐렌기는 화합물에 대해 더 적은 친유성을 더할 수 있고, 따라서 상이한 약동학적 거동을 가진다는 것이 인식된다. 본 명세서에 기재된 발명의 실시형태에서, 각각의 경우에, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌의 설명은 본 명세서에 나타낸 바와 같은 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌, 및 선택적으로 저급 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 예시적인 알킬기는 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, 아이소프로필렌, n-뷰틸렌, 아이소뷰틸렌, sec-뷰틸렌, 펜틸렌, 1,2-펜틸렌, 1,3-펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌, 옥틸렌 등이지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0190]

본 명세서에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 선택적으로 분지되는 탄소 원자의 사슬(여기서 고리 내 사슬의 적어도 일부)을 포함한다. 사이클로알킬알킬은 사이클로알킬의 서브세트인 것이 이해되어야 한다. 사이클로알킬은 다환식일 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 예시적인 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 2-메틸사이클로프로필, 사이클로펜틸에트-2-일, 아다만틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "사이클로알케닐"은 선택적으로 분지되는 탄소 원자의 사슬을 포함하고, 적어도 하나의 하나의 이중 결합(여기서 고리 내 사슬의 적어도 일부)을 포함한다. 하나 이상의 이중 결합은 사이클로알케닐의 환식 부분 및/또는 사이클로알케닐의 비환식 부분에 있을 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 사이클로

알케닐알킬 및 사이클로알킬알케닐은 사이클로알케닐의 각각의 서브세트라는 것이 이해되어야 한다. 사이클로알킬은 다환식일 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 예시적인 사이클로알케닐은 사이클로헵텐일, 사이클로헥실헵텐-2-일, 사이클로헵텐일프로펜일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 사이클로알킬 및/또는 사이클로알케닐을 형성하는 사슬은 C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 및 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>을 포함하는 유리하게 제한된 길이를 가진다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 사이클로알킬 및/또는 사이클로알케닐을 각각 형성하는 더 짧은 알킬 및/또는 알케닐은 화합물에 대해 더 적은 친유성을 더할 수 있고, 따라서 상이한 약동학적 거동을 가진다는 것이 인식된다.

[0191] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헵테로알킬"은 탄소와 적어도 하나의 헵테로원자를 둘 다 포함하고, 선택적으로 분지된 원자의 사슬을 포함한다. 예시적인 헵테로원자는 질소, 산소 및 황을 포함한다. 특정 변형에서, 예시적인 헵테로원자는 또한 인 및 셀레늄을 포함한다. 헵테로사이클릴 및 헵테로사이클을 포함하는 본 명세서에서 사용되는 용어 "사이클로헵테로알킬"은 탄소와 적어도 하나의 헵테로원자, 예컨대 헵테로알킬을 포함하고, 선택적으로 분지된 원자의 사슬을 포함하며, 사슬의 적어도 일부는 환식이다. 예시적인 헵테로원자는 질소, 산소 및 황을 포함한다. 특정 변형에서, 예시적인 헵테로원자는 또한 인 및 셀레늄을 포함한다. 예시적인 사이클로헵테로알킬은 테트라하이드로퓨릴, 피롤리딘일, 테트라하이드로피란일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일, 호모피페라진일, 퀴뉴클리딘일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0192] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴"은 단환식 및 다환식 방향족 탄소환식기를 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다. 본 명세서에 기재된 예시적인 방향족 탄소환식기 폐닐, 나프탈 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "헵테로아릴"은 방향족 헵테로환식기를 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다. 예시적인 방향족 복소환식기는 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 트라이아진일, 테트라진일, 퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 티엔일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 트라이아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 벤즈아이소티아졸릴 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0193] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아미노"는 NH<sub>2</sub>, 알킬아미노, 및 다이알킬아미노기를 포함하며, 다이알킬아미노에서 2개의 알킬기는 동일 또는 상이할 수 있다(즉, 알킬알킬아미노). 예시적으로, 아미노는 메틸아미노, 에틸아미노, 다이메틸아미노, 메틸에틸아미노 등을 포함한다. 추가로, 아미노가 변형되거나 또는 다른 용어, 예컨대 아미노알킬, 또는 아실아미노에 의해 변형될 때, 용어 아미노의 상기 변형이 포함된다는 것이 이해되어야 한다. 예시적으로, 아미노알킬 H<sub>2</sub>N-알킬, 메틸아미노알킬, 에틸아미노알킬, 다이메틸아미노알킬, 메틸에틸아미노알킬 등을 포함한다. 예시적으로, 아실아미노는 아실메틸아미노, 아실에틸아미노 등을 포함한다.

[0194] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아미노 및 이들의 유도체"는 본 명세서에 기재된 바와 같은 아미노, 및 알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 헵테로알킬아미노, 헵테로알케닐아미노, 사이클로알킬아미노, 사이클로알케닐아미노, 사이클로헵테로알킬아미노, 사이클로헵테로알케닐아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 아릴알케닐아미노, 아릴알키닐아미노, 헵테로아릴알케닐아미노, 헵테로아릴알키닐아미노, 아실아미노 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다. 용어 "아미노 유도체"는 또한 유레아, 카bam산염 등을 포함한다.

[0195] 본 명세서에서 사용되는 용어 "하이드록시 및 이들의 유도체"는 OH, 및 알킬옥시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 헵테로알킬옥시, 헵테로알케닐옥시, 헵테로알키닐옥시, 사이클로알킬옥시, 사이클로알케닐옥시, 사이클로헵테로알킬옥시, 사이클로헵테로알케닐옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알케닐옥시, 아릴알키닐옥시, 헵테로아릴옥시, 헵테로아릴알킬옥시, 헵테로아릴알케닐옥시, 헵테로아릴알키닐옥시, 아실옥시 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다. 용어 "하이드록시 유도체"는 또한 카bam산염 등을 포함한다.

[0196] 본 명세서에서 사용되는 용어 "티오 및 이들의 유도체"는 SH 및 알킬티오, 알케닐티오, 알키닐티오, 헵테로알킬티오, 헵테로알케닐티오, 헵테로알키닐티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알케닐티오, 사이클로헵테로알킬티오, 사이클로헵테로알케닐티오, 아릴티오, 아릴알킬티오, 아릴알케닐티오, 아릴알키닐티오, 헵테로아릴티오, 헵테로아릴알킬티오, 헵테로아릴알케닐티오, 헵테로아릴알키닐티오, 아실티오 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다. 용어 "티오 유도체"는 또한 티오카바메이트 등을 포함한다.

[0197] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아실"은 폼일 및 알킬카보닐, 알케닐카보닐, 알키닐카보닐, 헵테로알킬카보닐, 헵테로알케닐카보닐, 헵테로알키닐카보닐, 사이클로알킬카보닐, 사이클로알케닐카보닐, 사이클로헵테로알킬카보닐, 사이클로헵테로알케닐카보닐, 아릴카보닐, 아릴알킬카보닐, 아릴알케닐카보닐, 아릴알키닐카보닐, 헵테로아릴카보닐, 헵테로아릴알킬카보닐, 헵테로아릴알케닐카보닐, 헵테로아릴알키닐카보닐, 아실카보닐 등을

포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

- [0198] 본 명세서에서 사용되는 용어 "카보닐 및 이들의 유도체"는 C(O), C(S), C(NH) 및 이들의 치환된 아미노 유도체 기를 포함한다.
- [0199] 본 명세서에서 사용되는 용어 "카복실산 및 이들의 유도체"는 CO<sub>2</sub>H 및 이의 염, 및 이의 에스터 및 아마이드, 및 CN 기를 포함한다.
- [0200] 본 명세서에서 사용되는 용어 "설펜산 또는 이의 유도체"는 SO<sub>2</sub>H 및 이의 염, 및 이의 에스터 및 아마이드를 포함한다.
- [0201] 본 명세서에서 사용되는 용어 "설휠산 또는 이의 유도체"는 SO<sub>3</sub>H 및 이의 염, 및 이의 에스터 및 아마이드를 포함한다.
- [0202] 본 명세서에서 사용되는 용어 "설휠일"은 알킬설휠일, 알케닐설휠일, 알키닐설휠일, 헤테로알킬설휠일, 헤테로알케닐설휠일, 헤테로알키닐설휠일, 사이클로알킬설휠일, 사이클로알케닐설휠일, 사이클로헤테로알킬설휠일, 사이클로헤테로알케닐설휠일, 아릴설휠일, 아릴알킬설휠일, 아릴알케닐설휠일, 아릴알키닐설휠일, 헤테로아릴설휠일, 헤테로아릴알킬설휠일, 헤테로아릴알케닐설휠일, 아실설휠일 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다.
- [0203] 본 명세서에서 사용되는 용어 "포스핀산 또는 이의 유도체"는 P(R)O<sub>2</sub>H 및 이의 염, 및 이의 에스터 및 아마이드를 포함하며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다.
- [0204] 본 명세서에서 사용되는 용어 "포스폰산 또는 이의 유도체"는 PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> 및 이의 염, 및 이의 에스터 및 아마이드를 포함한다.
- [0205] 본 명세서에서 사용되는 용어 "하이드록실아미노 및 이들의 유도체"는 NHOH, 및 알킬옥실NH 알케닐옥실NH 알키닐옥실NH 헤테로알킬옥실NH 헤테로알케닐옥실NH 헤테로알기닐옥실NH 사이클로알킬옥실NH 사이클로알케닐옥실NH 사이클로헤테로알킬옥실NH 사이클로헤테로알케닐옥실NH 아릴옥실NH 아릴알킬옥실NH 아릴알케닐옥실NH 아릴알키닐옥실NH 헤테로아릴옥실NH 헤테로아릴알킬옥실NH 헤테로아릴알케닐옥실NH 헤테로아릴알키닐옥실NH 아실옥시 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다.
- [0206] 본 명세서에서 사용되는 용어 "하이드라지노 및 이들의 유도체"는 알킬NHNH, 알케닐NHNH, 알키닐NHNH, 헤테로알킬NHNH, 헤테로알케닐NHNH, 헤테로알키닐NHNH, 사이클로알킬NHNH, 사이클로알케닐NHNH, 사이클로헤테로알킬NHNH, 사이클로헤테로알케닐NHNH, 아릴NHNH, 아릴알킬NHNH, 아릴알케닐NHNH, 아릴알키닐NHNH, 헤테로아릴NHNH, 헤테로아릴알케닐NHNH, 헤테로아릴알키닐NHNH, 아실NHNH 등을 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다.
- [0207] 본 명세서에서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된"은 선택적으로 치환되는 라디칼 상에서 수소 원자의 다른 작용기로의 대체를 포함한다. 이러한 다른 작용기는 예시적으로 아미노, 하이드록실, 할로, 티올, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 나이트로, 설휠산 및 이들의 유도체, 카복실산 및 이들의 유도체 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적으로, 임의의 아미노, 하이드록실, 티올, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴헤테로알킬 및/또는 설휠산은 선택적으로 치환된다.
- [0208] 본 명세서에서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 아릴" 및 "선택적으로 치환된 헤테로아릴"은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 상에서 수소 원자의 다른 작용기로의 대체를 포함한다. 또한 본 명세서에서 아릴 치환체 또는 헤테로아릴 치환체로 각각 지칭되는 이러한 다른 작용기는 예시적으로 아미노, 하이드록시, 할로, 티오, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 나이트로, 설휠산 및 이들의 유도체, 카복실산 및 이들의 유도체 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적으로, 임의의 아미노, 하이드록시, 티오, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴헤테로알킬 및/또는 설휠산은 선택적으로 치환된다.
- [0209] 예시적인 치환체는 라디칼 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>Z<sup>X</sup>를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않으며, 여기서, x는 0 내지 6의 정수이

고,  $Z^X$ 는 할로겐, 하이드록시, 알카노일옥시( $C_1-C_6$  알카노일옥시를 포함), 선택적으로 치환된 아르오일옥시, 알킬( $C_1-C_6$  알킬을 포함), 알콕시( $C_1-C_6$  알콕시를 포함), 사이클로알킬( $C_3-C_8$  사이클로알킬을 포함), 사이클로알콕시( $C_3-C_8$  사이클로알콕시를 포함), 알케닐( $C_2-C_6$  알케닐을 포함), 알키닐( $C_2-C_6$  알키닐을 포함), 할로알킬( $C_1-C_6$  할로알킬을 포함), 할로알콕시( $C_1-C_6$  할로알콕시를 포함), 할로사이클로알킬( $C_3-C_8$  할로사이클로알킬을 포함), 할로사이클로알콕시( $C_3-C_8$  할로사이클로알콕시를 포함), 아미노,  $C_1-C_6$  알킬아미노, ( $C_1-C_6$  알킬)( $C_1-C_6$  알킬)아미노, 알킬카보닐아미노,  $N-(C_1-C_6$  알킬)알킬카보닐아미노, 아미노알킬,  $C_1-C_6$  알킬아미노알킬, ( $C_1-C_6$  알킬)( $C_1-C_6$  알킬)아미노알킬, 알킬카보닐아미노알킬,  $N-(C_1-C_6$  알킬)알킬카보닐아미노알킬, 사이아노 및 나이트로로부터 선택되거나; 또는  $Z^X$ 는  $-CO_2R^4$  및  $-CONR^5R^6$ 으로부터 선택되며, 여기서  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각의 경우에 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 아릴- $C_1-C_6$  알킬 및 헤테로아릴- $C_1-C_6$  알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0210]

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "보호기"는 일반적으로 작용기에 가역적으로 결합된 임의의 라디칼을 지칭하고, 조건의 사전결정된 세트, 예컨대 반응 조건에 대한 작용기의 반응성을 차단하거나 또는 부분적으로 차단하기 위해 사용된다. 예시적으로, 질소 보호기는 조건의 사전결정된 세트 하에서 아민의 반응성을 차단하거나 또는 부분적으로 차단하기 위해 아민에 가역적으로 결합된다. 예시적인 질소 보호기는 t-Boc, Fmoc 등과 같은 카bam산염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0211]

본 명세서에서 사용되는 용어 "이탈기"는 친핵체가 원자 상의 친전자성 부위에 더해질 수 있도록 반응성 작용기가 부착되는 원자 상의 친전자성 부위를 생성하는 반응성 작용기를 지칭한다. 예시적인 이탈기는 할로겐, 선택적으로 치환된 폐놀, 아실옥시기, 살폰옥시기 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 이탈기는 알킬, 아실 등 상에 있을 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이러한 이탈기는 이탈기가 아실 상에 존재할 때와 같이 본 명세서에서 활성기로서 지칭될 수 있다. 추가로, 통상적인 펩타이드, 아마이드 및 에스터 결합체, 예컨대 이하로 제한되는 것은 아니지만, PyBop, BOP-C1, BOP, 웬탈플루오로페놀, 아이소류틸클로로포메이트 등은 카보닐기 상에서 본 명세서에 나타낸 바와 같은 이탈기를 포함하는 다양한 중간체를 형성한다.

[0212]

본 명세서에 개시된 모든 예에서 임의의 변수에 대한 정수 범위의 설명은 인용된 범위, 범위 내 모든 개개 구성원 및 해당 변수에 대한 모든 가능한 하위 범위를 기재하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어,  $n$ 이 0 내지 8의 정수라는 설명은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 범위, 개개 및 선택 가능한 값을 설명하며, 예컨대  $n$ 은 0이나, 또는  $n$ 은 1이나, 또는  $n$ 은 2 등이다. 추가로,  $n$ 이 0 내지 8의 정수라는 설명은 또한 각각의 및 모든 하위 범위를 설명하며, 이들 각각은 추가적인 실시형태에 기반하며, 예컨대  $n$ 은 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 2 내지 8, 2 내지 7, 1 내지 3, 2 내지 4 등의 정수이다.

[0213]

화학적 반응을 지칭할 때 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하는", "접촉시키는" 또는 "반응하는"은 일반적으로 화학적 변환 또는 화학 반응이 일어나게 하고/하거나 표시되고/되거나 목적으로 하는 생성물을 생성하는 적절한 조건 하에서 2종 이상의 시약을 첨가하거나 또는 혼합하는 것을 의미한다. 표시되고/되거나 목적으로 하는 생성물을 생성하는 반응은 초기에 첨가된 두 시약의 조합으로부터 반드시 생성되지 않을 수도 있다는 것이 이해되어야 한다. 다시 말해서, 표시되고/되거나 목적으로 하는 생성물의 형성을 궁극적으로 야기하는 혼합물 중에서 생성된 하나 이상의 중간체가 있을 수 있다.

[0214]

본 명세서에서 사용되는 용어 "조성물"은 일반적으로 구체화된 양으로 구체화된 성분을 포함하는 임의의 생성물뿐만 아니라 임의의 구체화된 양으로 구체화된 성분의 조합물로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 조성물은 단리된 본 명세서에 기재된 화합물로부터 또는 염, 용액, 수화물, 용매화물로부터, 그리고 본 명세서에 기재된 화합물의 다른 형태로부터 제조될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물의 다양한 무정형, 비-무정형, 부분적으로 결정질, 결정질 및/또는 다른 형태학적 형태로부터 제조될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물의 다양한 수화물 및/또는 용매화물로부터 제조될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물을 설명하는 이러한 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물의 다양한 형태학적 형태 및/또는 용매화물 또는 수화물의 각각 또는 임의의 조합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 추가로 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물의 다양한 공-결정(co-crystal)으로부터 제조될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0215]

예시적으로, 조성물은 하나 이상의 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 그들을 함유하는 조성물은 본 명세서에 기재된 방법에 적절한 치료적 유효량의 임의의 통상적인

투약 형태로 제형화될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물 또는 그들을 함유하는 조성물(이러한 제형을 포함)은 본 명세서에 기재된 매우 다양한 통상적인 경로에 의해 그리고 매우 다양한 투약 형태로 공지된 절차를 이용하여 투여될 수 있다(일반적으로 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21<sup>st</sup> ed., 2005)] 참조).

[0216] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 치료 중인 질환 또는 장애 증상의 경감을 포함하는 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 추구되는 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제의 양을 지칭한다. 일 양상에서, 치료적 유효량은 임의의 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 유해/유익비로 질환 또는 질환의 증상을 치료 또는 경감할 수 있는 것이다. 그러나, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물의 총 1일 사용량은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 수행하는 의사에 의해 결정될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 임의의 특정 환자에 대한 구체적 치료적 유효 용량 수준은 치료 중인 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별 및 식이요법; 투여 시간, 투여 경로 및 사용되는 특정 화합물의 배설 속도; 치료의 지속시간; 사용되는 특정 화합물과 병용하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 연구자, 수의사, 의사 또는 당업계의 다른 임상의에게 잘 공지된 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0217] 또한 단일요법이든 또는 병용요법이든 치료적 유효량은 임의의 독성, 또는 본 명세서에 기재된 화합물 중 하나 이상의 투여 동안 일어날 수 있는 다른 바람직하지 않은 부작용에 대해 유리하게 선택된다는 것이 인식된다. 추가로, 본 명세서에 기재된 공동 치료제는 이러한 독성, 또는 다른 원치않는 부작용을 나타내는 화합물의 더 낮은 용량의 투여를 허용할 수 있다는 것이 인식되며, 여기서 해당되는 더 낮은 용량은 공동 요법의 부재 시 투여되는 다른 것보다 치료적 차에서의 독성 역치 미만이거나 또는 더 낮다.

[0218] 본 명세서에 기재된 예시적인 투약량 및 프로토콜에 추가로, 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 중 임의의 하나 또는 혼합물이 공지된 기법의 사용에 의해 그리고/또는 유사한 상황 하에서 얻은 결과를 관찰함으로써 용이하게 결정될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 유효량 또는 용량을 결정함에 있어서, 인간을 포함하는 포유류 종, 그의 크기, 연령 및 일반적 건강상태, 수반되는 특정 질환 또는 장애, 질환 또는 장애의 정도 또는 연루 또는 중증도, 개개 환자의 반응, 투여되는 특정 화합물, 투여 방식, 투여되는 제제의 생체 이용 가능성 특징, 선택된 용량 요법, 동시 의약의 사용 및 다른 적절한 상황을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다수의 인자가 담당 진단자 또는 의사에 의해 고려된다.

[0219] 청구된 조합의 각각의 화합물의 투약량은 투여 방법, 치료될 병태, 병태의 중증도, 병태가 치료되거나 또는 예방될지의 여부 및 치료될 환자의 연령, 체중 및 건강상태를 포함하는 몇몇 인자에 의존한다. 추가적으로, 특정 환자에 대한 약물 유전체(치료제의 약동학적, 약력학적 또는 효능 프로파일에 대한 유전자형의 효과) 정보는 사용되는 투약량에 영향을 미칠 수 있다.

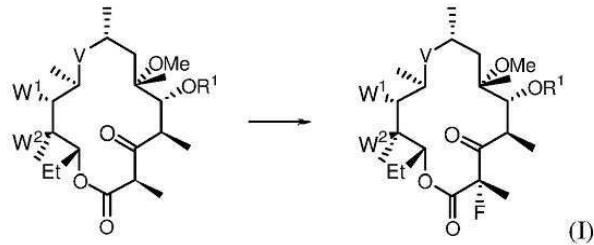
[0220] 본 명세서에서 사용되는 용어 "투여하는"은 숙주 동물에 대해 경구(po), 정맥내(iv), 근육내(im), 피하(sc), 경피, 흡입, 협측, 안구, 설하, 질, 직장 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물을 도입하는 모든 수단을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 통상적인 비독성의 약제학적으로-허용 가능한 담체, 애주번트 및/또는 비히클을 함유하는 단위 투약 형태 및/또는 제형으로 투여될 수 있다.

[0221] 경구 투여를 위한 예시적인 형식은 정제, 캡슐, 엘릭시르, 시럽 등을 포함한다.

[0222] 비경구 투여를 위한 예시적인 경로는 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막외, 요도내, 흉골내, 근육내 및 피하뿐만 아니라 비경구 투여의 임의의 다른 당업계에 인식된 경로를 포함한다.

[0223] 다음의 실시예는 본 발명의 구체적 실시형태를 추가로 예시하지만, 그러나, 다음의 예시적인 실시예는 본 발명을 제한하는 임의의 방법으로 이해되어서는 안 된다.

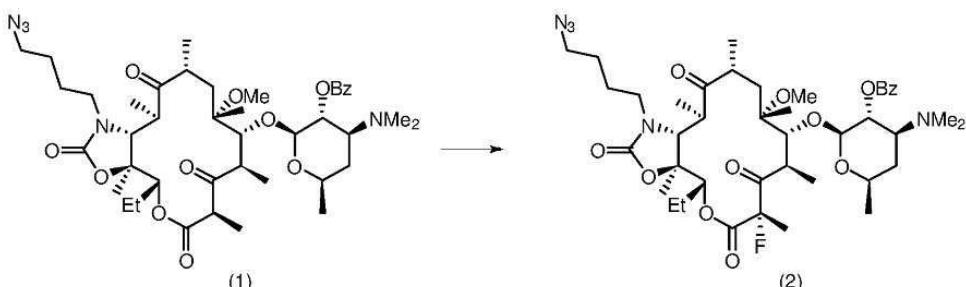
#### 실시예



[0225]

[0226]

실시예. 플루오로케톨라이드를 제조하기 위한 일반적 절차. 출발 물질 용액을 약 -15°C 내지 약 -40°C 범위의 온도로 냉각시킨다. 본 명세서에 기재된 아민(2 내지 3당량)을 첨가한다. 플루오린화제(1 내지 2당량), 또는 플루오린화제 용액을 첨가한다. 허용 가능한 또는 완전한 전환 후에, 물을 이용하여 반응을 중단시킨다. 화학식(I)의 화합물을 유기층으로부터 단리시키고, 선택적으로 알코올/물 혼합물로부터 침전시킨다.



[0227]

[0228]

실시예. (11-N-(4-아지도-뷰틸)-5-(2'-벤조일-데소사민일)-3-옥소-2-플루오로-6-0-메틸-에리트로놀라이드 A, 11, 12-환식 카바메이트)(CEM-276, 화합물 (2)). CEM-275(화합물 (1), 1.0당량)를 DMF, 아이소프로필 아세테이트, 또는 DMF/아이소프로필 아세테이트의 혼합물(2 내지 10용적)에 첨가하고 나서, 주위 온도에서 교반시켜 맑은 용액을 제공하였다. 앞서 언급한 농도는 중요하지 않다는 것을 이해하여야 한다. 용액을 냉각시키고, 교반시 키면서 -20°C 내지 -30°C에서 유지하였다. DBU(2 내지 3당량)을 첨가하고, 이어서 DMF, 아이소프로필 아세테이트, 또는 DMF/아이소프로필 아세테이트(1 내지 3용적) 중의 NFSI(1.1 내지 1.5당량)의 용액을 첨가한다. 예컨대 TLC, HPLC 등에 의해 허용 가능한 또는 완전한 전환이 관찰될 때까지 혼합물을 교반시킨다. 선택적으로 단계들에서 아이소프로필 아세테이트(2 내지 7 용적) 및 냉수(2 내지 10용적)를 첨가한다. 유기층을 제거하고 나서, 아이소프로필 아세테이트를 이용하여 수층을 추출한다. 합한 유기층을 물로 세척한다. 주위 온도에서 품알데하이드(0.1 내지 0.3당량) 및 품산(0.5 내지 1.0당량)을 용액에 첨가하고, 이어서, 예컨대 TLC, HPLC 등에 의해 허용 가능한 또는 완전한 전환이 관찰될 때까지 혼합물을 45 내지 50°C로 가열한다. 용액을 주위 온도로 냉각시 키고 나서, 물을 첨가하고, 수성 암모니아를 이용하여 pH를 7 내지 8로 조절한다. 수층을 제거하고 나서, 유기 층을 물로 세척한다. 진공 하에 유기층을 농축시킨다. 아이소프로판올(IPA)을 첨가하고 나서, 혼합물을 가열한다. 물을 첨가하고 나서, 얻어진 슬러리를 주위 온도로 냉각시키고, 여과시킨다. 얻어진 고체를 물로 세척하고 나서, 진공 하에 건조시켜 CEM-276을 제공한다.

[0229]

실시예. 본 명세서에 기재된 일반적 과정을 50g 규모로 수행한 다음(2회의 독립적 실행) 인시추 메틸화로 98% HPLC 순도로 (2)를 90 내지 92%의 단리된 수율을 제공하고, (1)을 약 0.05 내지 0.1%의 범위로 제공한다. (1-DM)도 (2-DM)도 검출되지 않았다.

[0230]

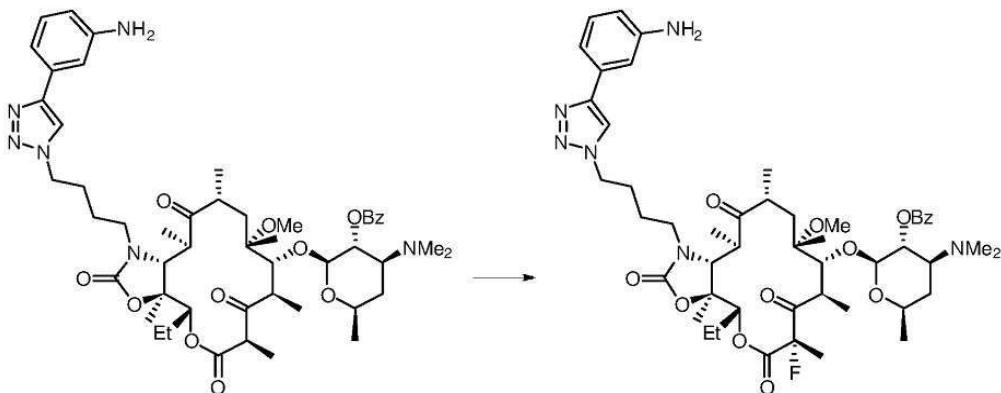
실시예. 본 명세서에 기재된 일반적 과정을 100g 규모로 수행한 다음(3회의 독립적 실행) 인시추 메틸화로 98 내지 99% HPLC 순도로 (2)를 89 내지 90%의 단리된 수율을 제공하고, (1)을 약 0.07 내지 0.18%의 범위로 제공한다. (1-DM)도 (2-DM)도 검출되지 않았다.

[0231]

실시예. 본 명세서에 기재된 일반적 과정을 200g 규모로 수행한 다음(2회의 독립적 실행) 인시추 메틸화로 98 내지 99% HPLC 순도로 (2)를 지속적인 88%의 단리된 수율을 제공하고, (1)을 지속적으로 약 0.07%로 제공하고, (1-DM) 및 (2-DM)은 지속적으로 검출되지 않았다.

[0232]

실시예. 본 명세서에 기재된 일반적 과정을 3kg 규모로 수행한 다음 인시추 메틸화로 98.4% HPLC 순도로 (2)를 93%의 단리된 수율을 제공한다.



[0233]

[0234] 실시예. 11-N-(3-아미노-페닐-1-일-[1,2,3]-트라이아졸-1-일]뷰틸)-5-(2'-벤조일데소사민일)-3-옥소-2-플루오로-에리트로놀라이드 A, 11,12-환식 카바메이트. WO 2009/055557에 따라 (1) 및 3-에틴일페닐아민으로부터 11-N-(3-아미노-페닐-1-일-[1,2,3]-트라이아졸-1-일]뷰틸)-5-(2'-벤조일데소사민일)-3-옥소-에리트로놀라이드 A, 11,12-환식 카바메이트를 제조하였다. 본 명세서에 기재된 일반적 과정을 수행하여 97% 전환율, 90% 단리된 수율의 표제 화합물, 0.36%만 남아있는 비플루오린화된 출발 물질, 및 앞의 N-데스메틸 2.3%를 제공하였다.

[0235]

[0235] 실시예. 11-N-(3-아미노-페닐-1-일-[1,2,3]-트라이아졸-1-일]뷰틸)-5-(2'-벤조일데소사민일)-3-옥소-2-플루오로-에리트로놀라이드 A, 11,12-환식 카바메이트. WO 2009/055557에 기재된 바와 같이 11-N-(4-아지도뷰틸)-5-(2'-벤조일데소사민일)-3-옥소-2-플루오로-6-O-메틸에리트로놀라이드 A, 11,12-환식 카바메이트, 3-에틴일페닐아민, 요오드화구리 및 다이아이소프로필에틸아민을 아세토나이트릴에서 반응시켜 11-N-(3-아미노-페닐-1-일-[1,2,3]-트라이아졸-1-일]뷰틸)-5-(2'-벤조일데소사민일)-3-옥소-2-플루오로-에리트로놀라이드 A, 11,12-환식 카바메이트를 제조한다.

[0236]

[0236] 실시예. 솔리트로마이신. WO 2009/055557에 기재된 바와 같이 11-N-(3-아미노-페닐-1-일-[1,2,3]-트라이아졸-1-일]뷰틸)-5-(2'-벤조일데소사민일)-3-옥소-2-플루오로-에리트로놀라이드 A, 11,12-환식 카바메이트를 메탄올 중에 용해시키고, 환류로 가열하여 솔리트로마이신을 제조한다.

[0237]

[0237] 비교예. (1)로부터 (2)를 제조하기 위한 방법은 WO 2009/055557에 개시되어 있다. 상기 방법을 10g의 규모로 기재된 바와 같이 수행하여(2회 독립적 실행) 89% HPLC 순도를 갖는 (2)의 65% 수율을 제공하였고, 9.9% 비반응 출발 물질 (1)로 오염되었다.

[0238]

[0238] 실시예. 앞서 언급한 방법은 NFSI 및 염기로서 리튬 tert-뷰톡사이드를 이용함으로써 적합하게 되었다. (2)로의 전환은 불완전하였고 9 내지 11% 남아있었다(1).

[0239]

[0239] 비교예. WO 2009/055557에 개시된 방법은 염기로서 펜톡시화칼륨을 이용함으로써 변형되었다. (2)로의 전환은 매우 낮거나 또는 관찰되지 않았다. 추가로, 하나 이상의 알려지지 않은 부산물을 형성하였다.

[0240]

[0240] 비교예. 염기로서 리튬 tert-뷰톡사이드를 이용함으로써 WO 2009/055557에 기재된 방법을 변형시켰다. (2)로의 전환은 매우 낮았고 9 내지 11%는 비반응(1)으로 남아있었다. 추가로, 알려지지 않은 부산물이 또한 형성되었다.

[0241]

[0241] 비교예. 염기로서 NaH를 이용함으로써 WO 2009/055557에 기재된 방법을 변형시켰다. (2)로의 전환은 매우 낮았고 알려지지 않은 부산물로 상당히 분해되었다.

[0242]

[0242] 비교예. 플루오린화제로서 셀렉트플루오르를 이용함으로써 WO 2009/055557에 개시된 방법을 변형하였다. (2)로의 전환은 29%의 비반응 (1)이 남아있는 것에 상당하였다.

[0243]

[0243] 비교예. 염기로서 NaHMDS를 이용함으로써 WO 2009/055557에 기재된 방법을 변형시켰다. (2)로의 전환은 매우 낮았고 알려지지 않은 부산물로 상당히 분해되었다.

[0244]

[0244] 비교예. 염기로서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 이용함으로써 WO 2009/055557에 기재된 방법을 변형시켰다. (2)로의 전환은 관찰되지 않았다. 대신, 하나 이상의 알려지지 않은 부산물로의 상당한 분해가 관찰되었다.

[0245]

[0245] 비교예. 테트라-n-뷰틸암모늄 브로마이드(TBAB) 상간 이동 촉매를 이용하여 톨루엔/물 중에서 염기로서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 이용함으로써 WO 2009/055557에서 개시된 방법을 변형하였다. (2)로의 전환은 관찰되지 않았다. 추가로, 하나

이상의 알려지지 않은 부산물을 형성하였다.

- [0246] 비교예. 염기 대신 NFSI 또는 셀렉트플루오르 및 루이스산 또는 전이금속 촉매, 예컨대  $MgClO_4$ ,  $Ti(iOPr)_4$ ,  $Pd(OAc)_2$  등을 이용함으로써 WO 2009/055557에 개시된 방법을 변형시켰다. (2)로의 전환은 관찰되지 않았다. 추가로, 하나 이상의 알려지지 않은 부산물을 형성하였다.
- [0247] 비교예. 용매로서 DMF를 이용함으로써 WO 2009/055557에 기재된 방법을 변형시켰다. (2)로의 전환은 낮았고, 24%의 비반응 (1)이 남아있었다.
- [0248] 비교예. 용매로서 1:1 THF/DCM을 이용함으로써 WO 2009/055557에 기재된 방법을 변형시켰다. (2)로의 전환은 낮았고, 12 내지 15%의 비반응 (1)이 남아있었다. 추가로, 알려지지 않은 부산물이 또한 형성되었다.
- [0249] 본 명세서에 인용된 각각의 간행물은 본 명세서에 참고로 포함된다.