(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 498/04

(11) 공개번호 특2002-0002380
(43) 공개일자 2002년01월09일

(21) 출원번호 10-2001-7009382
(22) 출원일자 2001년07월26일
번역문 제출일자 2001년07월26일
(86) 국제출원번호 PCT/IB1999/02051
(86) 국제출원출원일자 1999년12월28일
(87) 국제공개번호 WO 2000/44761
(87) 국제공개일자 2000년08월03일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 모로코, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 인도네시아, 인도, 크로아티아, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/117,342 1999년01월27일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인코포레이티드
실버스타인 아써 에이.
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 가네코다쿠시
미국코네티컷주06437길포드노쓰우드드라이브398
맥밀렌윌리암토마스
미국코네티컷주06339레드야드레이크사이드드라이브4-케이

(74) 대리인 김창세

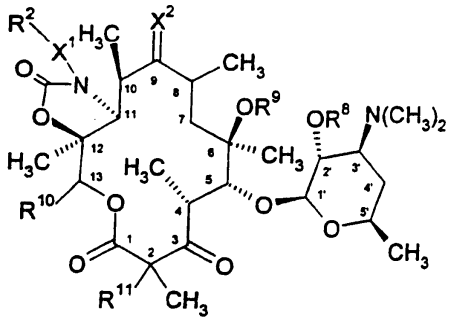
심사청구 : 있음

(54) 케톨라이드 항생물질

요약

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물에 관한 것이다:

화학식 1



상기 식에서,

X^1, X^2, R^2, R^8, R^9, R^{10} 및 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.

화학식 1의 화합물은 다양한 세균성 감염 및 원충성 감염, 및 상기 감염과 관련된 질병을 치료하는데 사용될 수 있는 항균제 및 항원충제이다.

또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 함유한 약학 조성물 및 화학식 1의 화합물의 투여에 의한 세균성 감염 및 원충성 감염의 치료방법에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 어류 및 조류뿐만 아니라 인간을 포함한 포유동물에서 항균제 및 항원충제로서 유용한 신규한 마크롤라이드(macrolide) 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 신규한 화합물을 함유한 약학 조성물, 및 세균성 및 원충성 감염의 치료가 필요한 포유동물, 어류 및 조류에게 상기 신규한 화합물을 투여함으로써 포유동물, 어류 및 조류에서 세균성 및 원충성 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

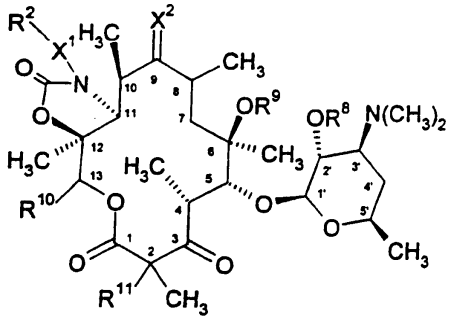
마크롤라이드 항생물질은 포유동물, 어류 및 조류에서 폭넓은 범위의 세균성 및 원충성 감염을 치료하는데 유용한 것으로 공지되어 있다. 상기 항생물질은 시판되고 미국 특허 제 4,474,768 호 및 제 4,517,359 호(전체가 본원에 참고로 인용됨)에 언급된 아지트로마이신과 같은 다양한 에리트로마이신 A 유도체를 포함한다. 기타 마크롤라이드 항생물질은 미국을 지정국으로 하는 PCT 국제공개공보 WO 98/56800(1998년 12월 17일자로 공개됨); 1996년 6월 18일자로 발행된 미국 특허 제 5,527,780 호; 미국 가특허출원 제 60/101263 호(1998년 9월 22일자로 출원됨)(대리인 허가 번호 PC 10406); 미국 가특허출원 제 60/111,728 호(1998년 12월 10일자로 출원됨)(대리인 허가 번호 PC 10494); PCT 국제공개공보 WO 98/01546(1998년 1월 15일자로 공개됨); PCT 국제공개공보 WO 98/01571(1998년 1월 15일자로 공개됨); EP 공개출원 제 949268 호(1999년 10월 13일자로 공개됨); 및 미국 특허 제 5,747,467 호(19

98년 5월 5일자로 발행됨)에 개시되고 청구되어 있다. 각각의 선행 미국 특허 및 특허 출원 및 공개된 EP 및 PCT 국제특허출원은 전체가 본원에 참고로 인용된다. 아지트로마이신 및 기타 마크롤라이드 항생물질과 같이 본 발명의 신규한 마크롤라이드 화합물은 하기 기술된 바와 같이 다양한 세균성 및 원충성 감염에 대한 활성을 갖는다.

발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물에 관한 것이다:

화학식 1



상기 식에서,

X^1 은 O, $-CR^4R^5-$ 또는 $-NR^4-$ 이고;

X^2 는 =O 또는 $=NOR^1$ 이고;

R^1 은 H 또는 C_1-C_{10} 알킬이고, 여기서 상기 알킬의 1 내지 3개의 탄소는 O, S 및 $-N(R^4)-$ 로부터 선택된 헤테로원자로 선택적으로 치환되고, 상기 알킬은 $-C(O)O(C_1-C_{10}$ 알킬), C_1-C_{10} 알콕시, C_1-C_{10} 알칸오일, 할로, 니트로, 시아노, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_1-C_{10} 알킬, $-NR^4R^5$, C_6-C_{10} 아릴, $-S(O)_n(C_1-C_{10}$ 알킬)(여기서, n은 0 내지 2의 범위의 정수임) 및 $-SO_2NR^4R^5$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^2 는 $-(CR^4R^5)_n$(4 내지 10원 헤테로사이클릭) 또는 $-(CR^4R^5)_n(C_6-C_{10}$ 아릴)(여기서, n은 0 내지 6의 정수임)이고, 상기 R^2 기의 $-(CR^4R^5)_n-$ 잔기의 1 내지 3개의 R^4 또는 R^5 기는 할로 치환기로 선택적으로 치환되고, 상기 R^2 기의 헤테로사이클릭 및 아릴 잔기는 1 내지 4개의 R^3 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^3 은 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아지도, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_j(C_1-C_6$ 알킬)(여기서, j는 0 내지 2의 정수임), $-(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CR^4R^5)_t$(4 내지 10원 헤테로사이클릭), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$(4 내지 10원 헤테로사이클릭), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$(4 내지 10원 헤테로사이클릭), $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t(C_6-C_{10}$ 아릴) 및 $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$(4 내지 10원 헤테로사이클릭)(여기서, q 및 t는 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수임)으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 R^3 기의 헤테로사이클릭 잔기의 1 또는 2개의 고리 탄소원자는 옥소(=O) 잔기로 선택적으로 치환되고, 상기 R^3 기의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 헤테로사이클릭 잔기는 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-(CR^4R^5)_t(C_6-C_{10}$ 아릴) 및 $-(CR^4R^5)_t$(4 내지 10원 헤테로사이클릭)(여기서, t는 0 내지 5의 정수임)으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^4 및 R^5 는 H 및 C_1 - C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^6 및 R^7 은 H, C_1 - C_6 알킬, -$(CR^4R^5)_t$(C_6 - C_{10} 아릴) 및 -$(CR^4R^5)_t$(4 내지 10원 헤테로사이클릭)(여기서, t는 0 내지 5의 정수임)으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 기의 1 또는 2개의 고리 탄소원자는 옥소(=O) 잔기로 선택적으로 치환되고, 상기 R^6 및 R^7 기의 알킬, 아릴 및 헤테로사이클릭 잔기는 할로, 시아노, 니트로, -NR^4R^5, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 하이드록시 및 C_1 - C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^8 은 H, -C(O)(C_1 - C_6 알킬), 벤질, 벤질옥시카보닐 또는 $(C_1$ - C_6 알킬$)_3$ 실릴이고;

R^9 는 C_1 - C_6 알킬이고;

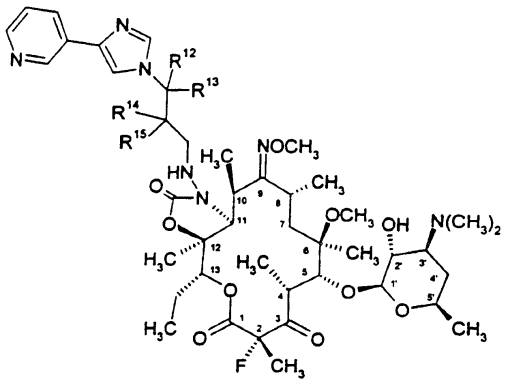
R^{10} 은 H 또는 C_1 - C_{10} 알킬이고;

R^{11} 은 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로 및 시아노로부터 선택되되;

단, X^2 가 =O인 경우에는 R^{11} 이 시아노이거나, 상기 언급된 R^2 기의 -$(CR^4R^5)_n$- 잔기의 1 내지 3개의 R^4 또는 R^5 기가 C_1 - C_6 알킬이거나 할로 치환기로 치환된다.

본 발명의 특정 실시태양은 하기 화학식 2의 화합물(화학식 1의 부류 내의 특정 실시태양임)을 포함한다.

화학식 2

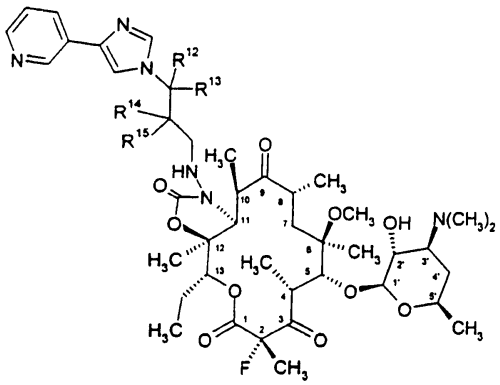


상기 식에서,

R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 H, 할로, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 더욱 구체적인 실시태양은 R^{14} 및 R^{15} 가둘다 H이고, R^{12} 및 R^{13} 이 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된 화학식 2의 화합물을 포함한다. 화학식 2의 화합물의 바람직한 실시태양에서, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 H이다.

본 발명의 다른 특정 실시태양은 하기 화학식 3의 화합물(화학식 1의 부류 내의 특정 실시태양임)을 포함한다.

화학식 3



상기 식에서,

R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 H, 할로, 메틸 및 에틸로부터 선택되되, 단, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 더욱 구체적인 실시태양은 R^{14} 및 R^{15} 가둘다 수소이고, R^{12} 가 메틸이고, R^{13} 이 H 및 메틸로부터 선택된 화학식 3의 화합물을 포함한다.

또한, 본 발명은 치료 효과량의 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물, 어류 또는 조류에서 세균성 감염 또는 원충성 감염, 또는 세균성 감염 또는 원충성 감염과 관련된 질병을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 포유동물, 어류 또는 조류에게 치료 효과량의 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 포유동물, 어류 또는 조류에서 세균성 감염 또는 원충성 감염, 또는 세균성 감염 또는 원충성 감염과 관련된 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본원에 사용된 " 치료하는" 이라는 용어는, 달리 언급하지 않으면, 상기 용어가 적용되는 질병 또는 질환, 또는 상기 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 진행을 억제하거나, 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 " 치료" 라는 용어는 " 치료하는" 이 상기 정의된 바와 같으므로, 치료하는 행위를 말한다.

본원에 사용된 " 할로" 라는 용어는, 달리 언급하지 않으면, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 포함한다. 바람직한 할로 기는 플루오로, 클로로 및 브로모이다.

본원에 사용된 " 알킬" 이라는 용어는, 달리 언급하지 않으면, 사이클릭, 직쇄 및/또는 분지쇄 잔기를 갖는 포화 1가 탄화수소 라디칼을 포함한다. 사이클릭 잔기를 포함하기 위해서는, 알킬 기가 3개 이상의 탄소원자를 포함해야 하는 것으로 이해해야 한다.

본원에 사용된 " 알케닐" 이라는 용어는, 달리 언급하지 않으면, 알킬 쇄의 몇몇 지점에서 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 포함한다.

본원에 사용된 " 알키닐" 이라는 용어는, 달리 언급하지 않으면, 알킬 쇄의 몇몇 지점에서 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 포함한다.

본원에 사용된 " 아릴" 이라는 용어는, 달리 언급하지 않으면, 페닐 또는 나프틸과 같이, 하나의 수소가 제거됨으로써 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼을 포함한다.

본원에 사용된 " 4 내지 10원 헤테로사이클릭" 이라는 용어는, 달리 언급하지 않으면, O, S 및 N으로부터 각각 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유한 방향족 및 비방향족 헤테로사이클릭 기를 포함하고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 기는 그의 고리계에서 4 내지 10개의 원자를 갖는다. 비방향족 헤테로사이클릭 기는 그의 고리계에서 4개의 원자만을 갖는 기들을 포함하지만, 방향족 헤테로사이클릭 기는 그의 고리계에서 5개 이상의 원자를 가져야 한다. 헤테로사이클릭 기는 벤조-접합된 고리계 및 하나 이상의 옥소 잔기로 치환된 고리계를 포함한다. 4원 헤테로사이클릭 기의 예는 아제티디닐(아제티딘으로부터 유도됨)이다. 5원 헤테로사이클릭 기의 예는 티아졸릴이고, 10원 헤테로사이클릭 기의 예는 퀴놀리닐이다. 비방향족 헤테로사이클릭 기의 예는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디노, 모폴리노, 티오모폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로사이클릭 기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다. 상기 기술된 화합물로부터 유도된 바와 같은 상기 기들은 가능하다면 C-부착되거나 N-부착될 수 있다. 예를 들어, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일(N-부착됨) 또는 피롤-3-일(C-부착됨)일 수 있다.

본원에 사용된 " 약학적으로 허용가능한 염(들)" 이라는 구절은, 달리 언급되지 않으면, 화학식 1의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기들의 염을 포함한다. 본래 염기성인 화학식 1의 화합물은 다양한 무기산 및 유기산과 함께 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 상기 화학식 1의 염기성 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가 염, 즉 약리학적으로 허용가능한 음이온을 함유한 염, 예를 들어 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 비설페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드; 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 에틸숙시네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 요오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 파모에이트(엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이

트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오도드 및 발레레이트 염을 형성하는 것들이다.

본래 산성인 화학식 1의 화합물은 다양한 약리학적으로 허용가능한 양이온과 함께 염기성 염을 형성할 수 있다. 상기 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리토금속 염 및 특히, 나트륨염 및 칼륨염을 포함한다.

또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 모든 방사성표지 형태 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 여기서 방사성표지는 ^{3}H, ^{11}C 및 ^{14}C로부터 선택된다. 상기 방사성표지 화합물은 연구 또는 진단 수단으로서 유용하다.

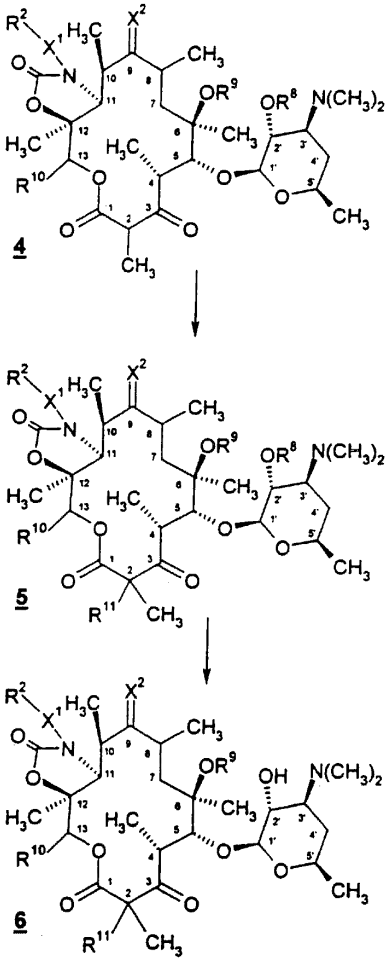
화학식 1의 특정 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 다른 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 1의 화합물의 모든 광학이성질체 및 입체이성질체 및 그의 혼합물의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 1의 마크롤라이드 고리의 C-9에 있는 옥심 잔기의 질소에 연결된 $-OR^{1}$ 기(X^{2}가 $=NOR^{1}$인 경우)의 E 및 Z 이성질체 둘다를 포함한다.

또한, 본 발명은 동위원소표지 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 이들은 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자질량 또는 질량수와는 다른 원자질량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환된 사실을 제외하고는 화학식 1에 언급된 화합물과 동일하다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{38}Cl을 포함한다. 전술한 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유한 본 발명의 화합물, 그의 전구물질(prodrug), 및 상기 화합물 또는 상기 전구물질의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 범위내이다. 본 발명의 특정 동위원소표지 화합물, 예를 들어 ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소, 즉, ^{3}H 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 동위원소는 그들의 용이한 제조 및 검출에 특히 바람직하다. 또한, 더 무거운 동위원소, 예를 들어 중수소, 즉, ^{2}H로의 치환은 더 큰 대사 안정성에 기인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있는데, 예를 들어 생체내 반감기를 증가시키거나 투여 요구량을 감소시켜 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 화학식 1의 동위원소표지 화합물 및 그의 전구물질은 일반적으로 하기 반응식 및/또는 실시예 및 제조예에 개시된 방법을 수행함으로써, 동위원소표지되지 않은 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소표지 시약으로 치환함으로써 제조할 수 있다.

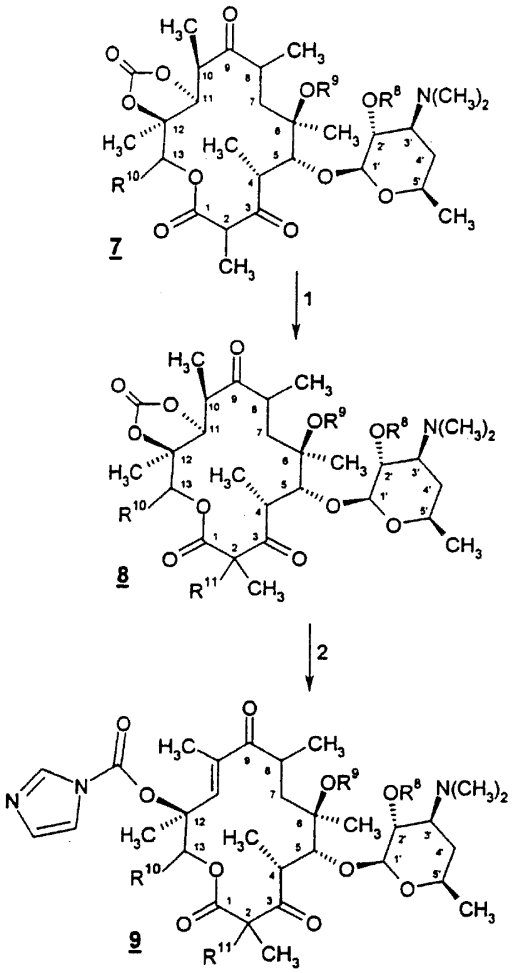
본 발명은 또한 화학식 1의 화합물의 전구물질을 함유한 약학 조성물 및 화학식 1의 화합물의 전구물질의 투여를 통한 세균성 감염의 치료 방법을 포함한다. 유리 아미노, 아미도, 하이드록시 또는 카복실산 기를 갖는 화학식 1의 화합물을 전구물질로 전환시킬 수 있다. 전구물질은 아미노산 잔기, 또는 2개 이상(예를 들어 2, 3 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 쇄가 아미드 또는 에스테르 결합을 통해 화학식 1의 화합물의 유리 아미노, 하이드록시 또는 카복실산 기와 공유결합된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 일반적으로 3개의 문자로 표시되는 20개의 자연적으로 발생하는 아미노산을 포함하지만 이에 한정되지 않고, 또한 4-하이드록시프롤린, 하이드록라이신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설폰을 포함한다. 전구물질의 또다른 유형도 또한 포함된다. 예를 들어, 유리 카복실 기는 아미드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화될 수 있다. 유리 하이드록시 기는 문헌[Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115]에 약술된 바와 같이, 헤미숙시네이트, 포스페이트 에스테르, 디메틸아미노아세테이트 및 포스포릴옥시메틸옥시카보닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는 기들을 사용하여 유도체화될 수 있다. 하이드록시 및 아미노 기의 카바메이트 전구물질도 또한 포함되고, 하이드록시 기의 카보네이트 전구물질, 설포네이트 에스테르 및 설페이트 에스테르도 마찬가지이다. 아실 기가 에테르, 아민 및 카복실산 작용기를 포함하지만 이에 한정되지 않는 기들로 선택적으로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나, 아실 기가 상기 기술된 바와 같은 아미노산 에스테르인 (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로서의 하이드록시 기의 유도체화도 또한 포함된다. 이러한 유형의 전구물질은 문헌[J. Med. Chem.1996, 39, 10]에 기술되어 있다. 또한, 유리 아민은 아미드, 설폰아미드 또는 포스폰아미드로서 유도체화될 수 있다. 이러한 모든 전구물질 잔기는 에테르, 아민 및 카복실산 작용기를 포함하지만 이에 한정되지 않는 기들을 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물의 제조는 하기 반응식 1, 2a 내지 2c, 및 3으로 설명된다.

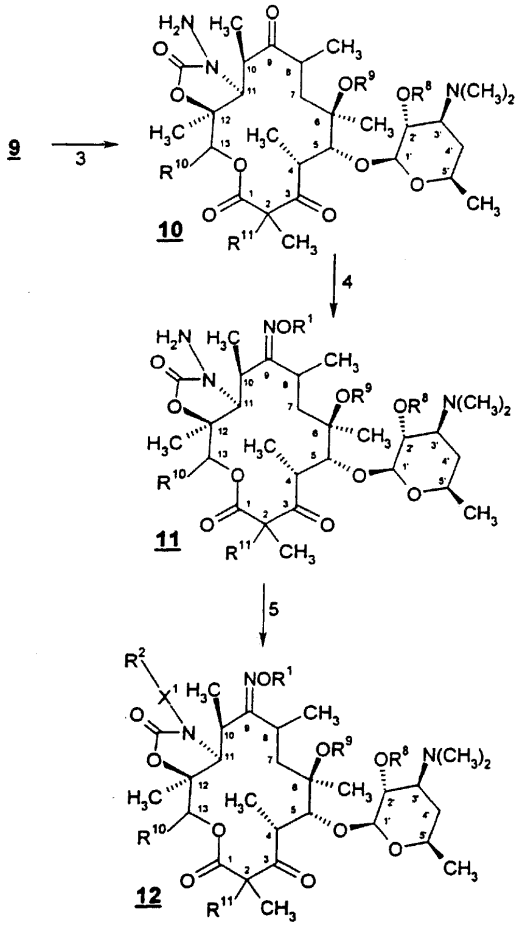
반응식 1



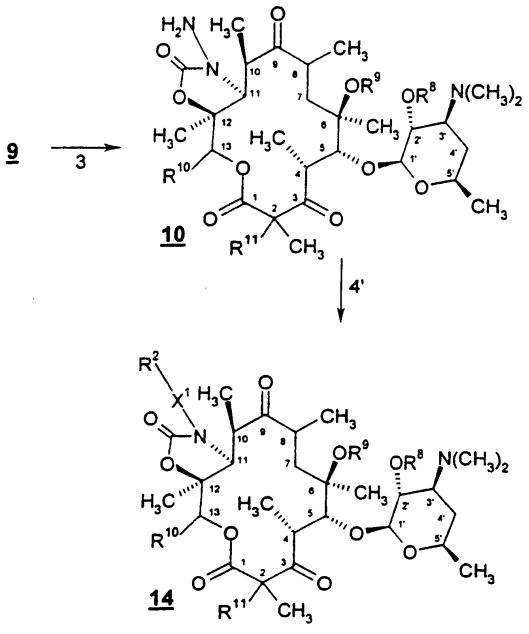
반응식 2a



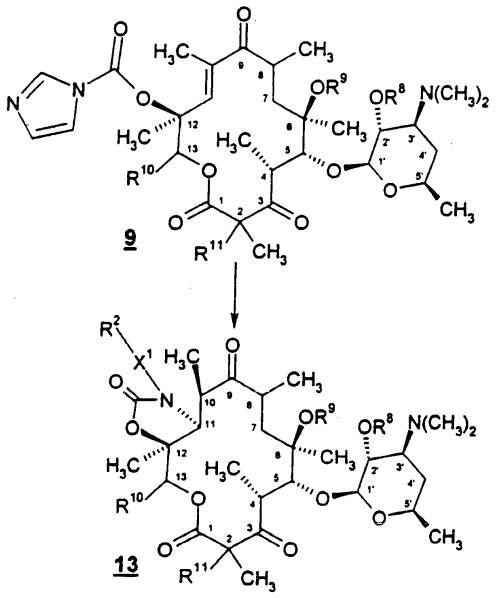
반응식 2b



반응식 2c



반응식 3



본 발명의 화합물의 제조는 상기 반응식으로 설명된다. 출발 물질 및/또는 상기 제공된 R^{10} 의 정의내에서 R^{10} 이 에틸이 아닌 다른 잔기인 화학식 1의 최종 화합물은 PCT 국제공개공보 WO 98/01571(바이오티카 테크 리미티드(Biotica Tech. Ltd.) 및 화이자 인코포레이티드(Pfizer Inc.)) 및 WO 98/01546(바이오티카 테크놀로지 리미티드에 양도됨)에서 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물의 합성에 관한 다른 구체적인 방법은 PCT 국제공개공보 WO 98/38199(1998년 9월 3일자로 공개됨), PCT 국제공개공보 WO 98/56800(1998년 12월 17일자로 공개됨), 미국 가특허출원 제 60/101,263 호(1998년 9월 22일자에 출원됨), 미국 가특허출원 제 60/111,728 호(1998년 12월 10일자로 출원됨), 유럽 특허출원 제 EP 487,411 호 및 유럽 특허출원 제 EP 799,833 호에 언급되어 있다. 상기 반응식에서, 모든 치환기는 달리 언급할 때를 제외하고는 상기 언급한 화학식 1에 관해 정의된 바와 같다.

출발물질은 다양한 변형이 일어날 수 있기 이전에 적절히 작용기를 보호하고 목적하는 변형이 완결된 이후에 탈보호하는 것을 필요로 하거나 필요로 하지 않을 수 있다. 본 발명의 마크롤라이드 화합물에서 아미노 잔기를 위해 가장 일반적으로 사용되는 보호기는 벤질옥시카보닐(Cbz) 및 t-부틸옥시카보닐(Boc) 기이다. 하이드록실 기는 일반적으로 아세테이트, Cbz 카보네이트 또는 트리알킬실릴 기로 보호된다. C-2' 하이드록실 기는 본원에 청구된 유형의 마크롤라이드 화합물에 존재하는 수많은 하이드록실 기 중에서 잠재적으로 반응성인 하이드록실 기이다. C-2' 하이드록실 기는 외부 염기의 부재하에 디클로로메탄 중에서 아세트산 무수물 1 당량으로 화합물을 처리함으로써 선택적으로 보호된다. 상기 과정에 의해 C-2' 하이드록실 기는 상응하는 아세테이트로 선택적으로 전환된다. 약 0 ℃ 내지 40 ℃ 내지 약 65 ℃ 범위의 온도에서 10 내지 48 시간동안 상기 화합물을 메탄올로 처리함으로써 하이드록실 보호기를 제거할 수 있다. 선택적 보호 및 탈보호의 다른 방법은 당해 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다.

반응식 1을 참고로 하여, R^{11} 이 할로 기이고 모든 다른 치환기가 상기 정의된 바와 같은 식 5의 화합물은 식 4의 화합물을 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드(DMF), 테트라하이드로푸란(THF), CH_2Cl_2 또는 N-메틸피롤리돈, 또는 상기 용매의 혼합물, 바람직하게는 DMF 중에서 염기, 예를 들어 나트륨 하이드라이드, 칼륨 하이드라이드, 칼륨 헥사메틸디실아지드(KHMDS), 피리딘, 탄산나트륨 또는 리튬 디이소프로필아미드, 바람직하게는 KHMDS, 및 할로겐화제, 예를 들어 플루오르화의 경우에는 N-플루오로벤젠설포이미드, 셀렉트플루오르(등록상표, SELECTFLUOR)(미국 펜실베니아주 알렌타운 소재의 에어 프로덕츠 앤드 케미칼스 인코포레이티드(Air Products and Chemicals, Inc.)에 의해 시판됨), 브롬화의 경우에는 피리디늄 트리브로마이드 또는 시아노겐 브로마이드, 또는 염소화의 경우에는 헥사클로로에탄으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 사용된 시약에 많이 좌우되는 반응 온도는 -78 ℃ 내지 60 ℃일 수 있다. 상기 단계에서, R^8 은 바람직하게는 하이드록시 보호 기, 예를 들어 아세틸 기, 벤질 기 또는 트리알킬실릴 기이다. 식 6의 화합물을 제공하기 위해서, R^8 이 아세틸 기인 경우에는 메탄올, R^8 이 벤질 기인 경우에는 수소화제, 또는 R^8 이 트리알킬실릴 기인 경우에는 플루오라이드 음이온, 예를 들어 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 사용하여 C-2' 하이드록시의 탈보호를 수행할 수 있다. 식 6의 화합물은 R^8 이 H인 화학식 1의 화합물에 상응한다.

반응식 2는 최종 화합물의 합성의 초기 단계에서 R^{11} 기를 혼입시킴으로써 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 설명한다. 반응식 2의 단계 1에서, R^{11} 할로 기를 반응식 1에 대해 상기 기술된 바와 동일한 방법에 따라 도입시킬 수 있다. 반응식 2의 단계 2에서, 식 9의 화합물은 식 8의 화합물을 메틸렌 클로라이드 중에서 염기, 예를 들어 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 및 1,1'-카보닐-디이미다졸(CDI)로 처리함으로써 제조할 수 있다. 약 60 ℃의 아세토니트릴 중에서 식 9의 화합물을 하이드라진으로 처리하여 식 10의 사이클릭 카바제이트를 제공한다. 에탄올 중에서 식 10의 화합물을 O-알킬하이드록시아민으로 처리하여 식 11의 옥심을 제공한다. 식 R^2-C(O)H의 적합한 알데히드를 사용하여 C-2' 하이드록시 기를 환원성 아민화하고 필요한 경우 탈보호하여 X^1 이 -NH- 이고 X^2 가 $=NOR^1$ 인 화학식 1의 화합물에 상응하는 식 12의 화합물을 제공한다. 또한, 상기 반응식 2의 단계 4'에서 나타낸 바와 같이, 식 10의 화합물을 적합한 헤테로사이클, 예를 들어 치환된 이미다졸, 및 α,β-불포화 알데히드, 예를 들어 아세트산 중 아크롤레인으로 처리한 후, 나트륨보로하이드라이드로 환원시킴으로써 식 10의 화합물을 X^1 이 -NH- 인 식 14의 화합물로 전환시킬 수 있다.

반응식 3은 X^2 가 =O인 화학식 1의 화합물에 상응하는 식 13의 화합물의 제조를 설명한다. 상기 방법에서, 식 9의 화합물을 상기 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 식 9의 화합물을 X^1 이 O, CR^4R^5 또는 NR^4 인 $NH_2-X^1-R^2$ 로 처리함으로써 식 9의 화합물을 X^1 이 O, CR^4R^5 또는 NR^4 인 식 13의 화합물로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 화합물은 비대칭 탄소원자를 가질 수도 있다. 상기 부분입체이성질체 혼합물을 그들의 물리화학적 차이를 기초로 하여 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별결정법에 의해 각각의 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 적합한 광학적으로 활성인 화합물(예를 들어, 알콜)과 반응시킴으로써 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 각각의 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환(예를 들어, 가수분해)시킴으로써 거울상이성질체를 분리할 수 있다. 부분입체이성질체 혼합물 및 순수한 거울상이성질체를 포함하는 상기 모든 이성질체는 본 발명의 일부분으로서 고려된다.

본래 염기성인 화학식 1의 화합물은 다양한 무기산 및 유기산과 함께 매우 다양한 다른 염들을 형성할 수 있다. 상기 염은 동물에게 투여하기에 약학적으로 허용가능해야 하지만, 반응 혼합물로부터 화학식 1의 화합물을 약학적으로 허용가능하지 않은 염으로서 초기에 분리한 후 이를 알칼리성 시약으로 처리하여 유리 염기성 화합물로 간단히 전환시키고, 계속해서 상기 유리 염기를 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시키는 것이 실제로 종종 바람직하다. 본 발명의 염기성 화합물의 산 부가 염은 염기성 화합물을 수성 용매 매질 또는 적합한 유기 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올 중에서 실질적으로 등가량의 선택된 무기산 또는 유기산으로 처리함으로써 용이하게 제조된다. 용매를 조심스럽게 증발시킴으로써 목적하는 고형물 염을 용이하게 수득한다. 또한, 적합한 무기산 또는 유기산을 유기 용매 중 유리 염기의 용액에 첨가함으로써 목적하는 산 염을 상기 용액으로부터 침전시킬 수 있다.

본래 산성인 화학식 1의 화합물은 다양한 약리학적으로 허용가능한 양이온과 함께 염기성 염을 형성할 수 있다. 상기 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속 염 및 특히, 나트륨 및 칼륨 염을 포함한다. 이러한 염은 통상적인 방법에 의해 제조될 수도 있다. 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염기성 염을 제조하는데 시약으로서 사용되는 화학적 염기는 화학식 1의 산성 화합물과 함께 비독성 염기성 염을 형성하는 것들이다. 상기 비독성 염기성 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 등과 같은 약리학적으로 허용가능한 양이온으로부터 유도된 것들을 포함한다. 이러한 염은 상응하는 산성 화합물을 목적하는 약리학적으로 허용가능한 양이온을 함유한 수용액으로 처리한 후, 생성된 용액을 바람직하게는 감압하에 증발건조시킴으로써 제조할 수 있다. 또한, 이들은 산성 화합물의 저급 알칸올성 용액 및 목적하는 알칼리 금속 알콕사이드를 함께 혼합하고, 이어서 생성된 용액을 상기와 동일한 방법으로 증발건조시킴으로써 제조할 수도 있다. 어느 경우에든, 반응의 완결성 및 목적하는 최종 생성물의 최대 수율을 확보하기 위해서 화학량론적 양의 시약을 바람직하게 사용한다.

세균성 병원체 및 원충성 병원체에 대한 본 발명의 화합물의 활성은 인간(분석 I) 또는 동물(분석 II 및 III) 병원체의 한정된 균주의 성장을 억제하는 화합물의 능력에 의해 나타난다.

분석 I

하기 기술된 분석 I은 통상적인 방법론 및 해석 기준을 사용하고, 마크롤라이드 내성의 정의된 메카니즘을 우회하는 화합물을 초래할 수 있는 화학적 변형에 대한 방향을 제공하도록 의도된다. 분석 I에서는, 특성화된 대표적인 마크롤라이드 내성 메카니즘을 포함해서 다양한 표적 병원성 종을 포함하도록 세균성 균주의 패널을 조합한다. 상기 패널을 사용하면 효능, 활성 범위, 및 내성 메카니즘을 방지하는데 필요할 수 있는 구조적 요소 또는 변형에 대해서 화학적 구조/활성 관계를 결정할 수 있다. 스크리닝 패널을 포함하는 세균성 병원체를 하기 표 1에 나타낸다. 많은 경우, 마크롤라이드-민감성 모 균주 및 그로부터 유도된 마크롤라이드-내성 균주 둘다는 내성 메카니즘을 우회하는 화합물의 능력을 더 정확히 평가하는데 이용가능하다.ermA/ermB/ermC의 명칭을 갖는 유전자를 함유한 균주는 Erm 메틸라제에 의한 23S rRNA 분자의 변형(메틸화)으로 인해 마크롤라이드, 린코스아미드 및 스트렙토그라민 B 항생물질에 대한 내성이 있으므로, 이로써 일반적으로 모든 3가지 구조적 부류의 결합을 방지한다. 2가지 유형의 마크롤라이드 유출이 기술되었다;msrA는 스타필로코쿠스군에서 마크롤라이드 및 스트렙토그라민의 유입을 방지하는 유출 시스템의 성분을 암호화하지만, mefA/E는 마크롤라이드만을 유출시키는 것으로 보이는 막단백질을 암호화한다. 마크롤라이드 항생물질의 비활성화는 2'-하이드록실(mph)의 인산화 또는 마크로사이클릭 락톤(에스테라제)의 분해에 의해 일어날 수 있고, 매개될 수 있다. 균주는 통상적인 중합효소 연쇄반응(PCR) 기술을 사용하고/하거나 내성 결정기를 서열화함으로써 특징지워질 수 있다. 본 출원에서 PCR 기술의 사용은 문헌[J. Sutcliffe et al., " Detection Of Erythromycin-Resistant Determinants By PCR" , Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40(11), 2562-2566 (1996)]에 기술되어 있다.
상기 분석은 마이크로역가 트레이에서 수행하고, 국립 임상 실험 표준 위원회(The National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)) 정책에 의해 출판된 문헌[Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests-Sixth Edition; Approved Standard]에 따라 기술한다; 최소 억제 농도(MIC)를 사용하여 균주들을 비교한다. 화합물을 40 mg/ml의 원액으로서 디메틸설폭사이드(DMSO)에 초기 용해시킨다.

[표 1]

균주 명칭	마크롤라이드 내성 메카니즘(들)
스타필로코쿠스 아우레우스 1116	민감성 모 균주
스타필로코쿠스 아우레우스 1117	ermB
스타필로코쿠스 아우레우스 0052	민감성 모 균주
스타필로코쿠스 아우레우스 1120	ermC
스타필로코쿠스 아우레우스 1032	msrA, mph, 에스테라제
스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스 1006	msrA, mph
스트렙토코쿠스 피오제네스 0203	민감성 모 균주
스트렙토코쿠스 피오제네스 1079	ermB
스트렙토코쿠스 피오제네스 1062	민감성 모 균주
스트렙토코쿠스 피오제네스 1061	ermB
스트렙토코쿠스 피오제네스 1064	ermB
스트렙토코쿠스 아갈락티에 1024	민감성 모 균주
스트렙토코쿠스 아갈락티에 1023	ermB
스트렙토코쿠스 뉴모니에 1016	민감성
스트렙토코쿠스 뉴모니에 1046	ermB
스트렙토코쿠스 뉴모니에 1095	ermB
스트렙토코쿠스 뉴모니에 1175	mefE
스트렙토코쿠스 뉴모니에 0085	민감성
헤모필루스 인플루엔제 0131	민감성
모락셀라 카타르할리스 0040	민감성
모락셀라 카타르할리스 1055	에리트로마이신 중간 내성
이 콜라이 0266	민감성

분석 II를 이용하여 파스테우렐라 물토시다에 대한 활성을 시험하고, 분석 III을 이용하여 파스테우렐라 헤몰리티카에 대한 활성을 시험한다.

분석 II

본 분석은 마이크로리터 포맷의 액체 희석법을 기준으로 한다. 파스테우렐라 물토시다(균주 59A067)의 하나의 콜로니를 뇌-심장 침출 배지(BHI 배지) 5 ml에 접종한다. 디메틸설폭사이드(DMSO) 125 μℓ에 화합물 1 ㎎을 용해시킴으로써 시험 화합물을 제조한다. 접종하지 않은 BHI배지를 사용하여 시험 화합물의 희석액을 제조한다. 사용된 시험 화합물의 농도는 일련의 2배 희석액에 의해 200 μg/㎖ 내지 0.098 μg/㎖의 범위이다. 파스테우렐라 물토시다를 접종한 BHI를 접종하지 않은 BHI배지로 희석시켜 200 μℓ 당 10^4 세포 현탁액을 제조한다. BHI 세포 현탁액을 각각의 일련의 시험 화합물의 희석액과 혼합시키고, 37 ℃에서 18 시간동안 배양시킨다. 최소 억제 농도(MIC)는 접종하지 않은 대조군과 비교하여 측정할 때, 파스테우렐라 물토시다의 성장의 100% 억제를 나타내는 화합물의 농도와 동일하다.

분석 III

본 분석은 스티어스 레플리케이터(Steers Replicator)를 사용한 한천 희석법을 기초로 한다. 한천 플레이트로부터 분리된 2 내지 5개의 콜로니를 BHI배지에 접종하고, 진탕시키면서(200 rpm) 37 ℃에서 하룻밤동안 배양시킨다. 다음날 아침, 완전히 성장된 파스테우렐라 헤몰리티카 전배양물 300 μℓ를 신선한 BHI배지 3 ml에 접종하고, 진탕시키면서(200 rpm) 37 ℃에서 배양시킨다. 시험 화합물 적당량을 에탄올에 용해시키고, 일련의 2배 희석액을 제조한다. 각각의 일련의 희석액 2 ml를 용해된 BHI 한천 18 ml와 혼합하고 고화시킨다. 접종한 파스테우렐라 헤몰리티카 배양물이 0.5 McFarland 표준 밀도에 도달할 때, 약 5 μℓ의 파스테우렐라 헤몰리티카 배양물을 스티어스 레플리케이터를 사용하여 다양한 농도의 시험 화합물을 함유한 BHI 한천 플레이트 위에 접종하고, 37 ℃에서 18 시간동안 배양시킨다. 시험 화합물의 초기 농도는 100 내지 200 μg/㎖의 범위이다. MIC는 접종하지 않은 대조군과 비교하여 측정할 때 파스테우렐라 헤몰리티카의 성장의 100% 억제를 나타내는 시험 화합물의 농도와 동일하다.

화학식 1의 화합물의 생체내 활성은 당해 기술분야의 숙련자에게 잘 알려진, 통상적으로 마우스에서 수행되는 통상적인 동물 보호 연구에 의해 측정될 수 있다.

마우스가 도착하면 우리(우리 당 10 마리)에 넣고, 사용 전 최소 48 시간동안 순응시킨다. 동물에게 3 x 10^{3} CFU/ml의 세균성 현탁액(파스테우렐라 물토시다 균주 59A006) 0.5 ml를 복강내로 접종한다. 각각의 실험은 0.1배 접종량으로 감염된 것 1개 및 1배 접종량으로 감염된 것 2개를 포함해서 3 이상의 비치료된 대조군을 갖는다; 10배 접종 데이터 군을 사용할 수도 있다. 특히 접종량을 투여하는데 반복 주사기(예를 들어 콘왈(등록상표, Cornwall) 주사기)를 사용하는 경우, 일반적으로 주어진 연구에서 모든 마우스에게 30 내지 90 분 이내에 접종할 수 있다. 접종을 시작한지 30 분이 지난 후 1차 화합물 처리가 실시된다. 30 분이 거의 다 지나도 모든 동물이 접종되지 않았다면 다른 사람이 화합물 투여를 시작하는 것이 필요할 수도 있다. 투여 경로는 피하 또는 경구 투여이다. 피하 투여는 목 뒤 부분의 물렁한 피부에 투여되지만, 경구 투여는 급식 주사에 의해 실시된다. 양자의 경우, 마우스 당 0.2 ml의 부피를 사용한다. 화합물을 접종 후 30 분, 4 시간 및 24 시간 후에 투여한다. 동일한 경로에 의해 투여된 공지된 효능의 대조 화합물이 각각의 시험에 포함된다. 동물을 매일 관찰하고, 각각의 군에서 생존한 것의 수를 기록한다. 파스테우렐라 물토시다 모델의 모니터링을 접종 후 96 시간(4 일)동안 계속한다.

PD_{50} 은 시험된 화합물이 약물 처리의 부재시 치명적일 세균성 감염으로 인한 사망률로부터 마우스 군의 50%를 보호하는 계산된 투여량이다.

화학식 1의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화합물(이후부터는 " 활성 화합물")은 세균성 감염 또는 원충성 감염의 치료 또는 예방시 경구, 비경구, 국부 또는 직장 경로를 통해 투여될 수 있다. 일반적으로, 이들 화합물은 가장 바람직하게는 단일 투여 또는 분할된 투여(즉, 1일 당 1 내지 4회의 투여)로 약 0.2 내지 약 200 mg/체중 1kg/1일 범위의 투여량으로 투여되지만, 치료할 객체의 종, 무게 및 상태, 및 선택된 특정 투여 경로에 따라 필연적으로 변할 후 있다. 그러나, 약 4 내지 약 50 mg/체중 1kg/1일 범위인 투여량이 가장 바람직하게 사용된다. 그렇지만, 치료할 포유동물, 어류 및 조류의 종 및 상기 약제에 대한 각각의 반응, 이외에 선택된 약학적 제제의 유형 및 상기 투여가 실시되는 기간 및 시간 간격에 따라 변할 수도 있다. 몇몇의 경우에서는, 상기 기술된 범위의 하한치 보다 낮은 투여량이 더욱 적합할 수도 있지만, 그밖의 경우에서는 1 일동안의 투여에 있어서 더 많은 투여량이 일단 여러번 소량으로 분할된다면, 임의의 유해한 부작용을 일으키지 않고서도 그러한 더 많은 투여량을 사용할 수도 있다.

활성 화합물은 상기 기술된 경로에 의해 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하여 투여할 수 있고, 이러한 투여는 1회 또는 다회 투여으로 실시할 수 있다. 더욱 구체적으로, 활성 화합물은 매우 다양한 다른 투여 형태로 투여될 수 있다. 즉, 활성 화합물은 정제, 캡슐, 구중정, 트로키제, 하드 캔디, 가루약, 스프레이제, 크림, 고약, 좌제, 젤리, 겔, 파스타제, 로션, 연고, 수성 현탁액, 주사용액, 엘릭시르, 시럽 등의 형태로 다양한 약학적으로 허용가능한 불활성 담체와 조합될 수 있다. 상기 담체는 고형 희석제 또는 충전제, 살균 수성 매질 및 다양한 비독성 유기 용매 등을 포함한다. 또한, 경구용 약학 조성물을 적합하게 감미하고/하거나 향미할 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물은 상기 투여 형태에서 약 5.0 내지 약 70 중량% 범위의 농도로 존재한다.

경구 투여의 경우, 다양한 부형제, 예를 들어 미세결정질 셀룰로오스, 나트륨 시트레이트, 탄산칼슘, 인산이칼슘 및 글리신을 함유한 정제를 과립화 결합제, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아 및 다양한 붕괴제, 예를 들어 전분(바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 알긴산 및 특정 복합 실리케이트와 함께 사용할 수 있다. 또한, 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석이 정제화 목적을 위해 종종 매우 유용하다. 또한, 유사한 유형의 고형 조성물을 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용할 수 있다; 이와 관련하여 바람직한 물질은 또한 락토오스 또는 유당 이외에 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 엘리시르가 경구 투여를 위해 요구되는 경우, 활성 화합물은 다양한 감미료 또는 향신료, 착색물질 또는 색소, 및 요구된다면 유화제 및

/또는 현탁제 이외에 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리셀린 및 그의 다양한 유사 조합물과 같은 희석제와 함께 혼합될 수 있다.

비경구 투여의 경우, 참기름 또는 땅콩 기름 중 하나 또는 수성 프로필렌 글리콜 중 활성 화합물 용액을 사용할 수 있다. 수성 용액은 필요하다면 적합하게 완충(바람직하게는 8 보다 큰 pH로)하고 액체 희석제는 우선 등장성이 되도록 해야 한다. 이러한 수성 용액은 정맥주사용으로 적합하다. 유성 용액은 관절, 근육 및 피하주사용으로 적합하다. 살균 조건에서 이러한 모든 용액의 제조는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있을 표준 제약 기법에 의해 용이하게 수행된다.

또한, 본 발명의 활성 화합물을 국부적으로 투여할 수 있고, 표준 제약 기법에 따라 크림, 젤리, 겔, 파스타제, 연고 등의 형태로 투여할 수 있다.

인간이 아닌 동물, 예를 들어 축우 또는 가축에게 투여하는 경우, 활성 화합물을 동물의 사료로 투여하거나 물약(drench) 조성물로 경구로 투여할 수 있다.

또한, 활성 화합물을 리포좀 전달계의 형태, 예를 들어 작은 단층판 소포, 큰 단층판 소포 및 다층판 소포의 형태로 투여할 수 있다. 리포좀은 다양한 인지질, 예를 들어 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성할 수 있다.

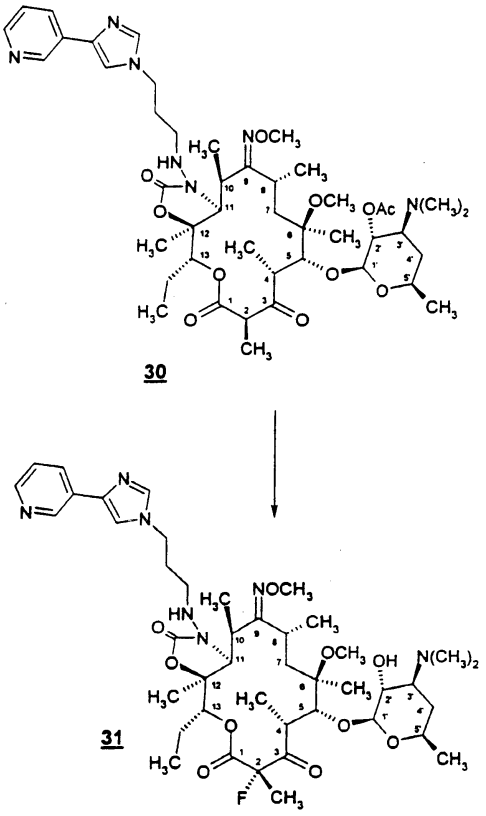
또한, 활성 화합물을 표적성 약물 담체로서 가용성 중합체와 커플링시킬 수도 있다. 상기 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드 페닐, 폴리하이드록시에틸아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리라이신을 포함할 수 있다. 또한, 활성 화합물을 약물의 조절된 방출을 달성하는데 유용한 부류의 생분해가능한 중합체, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 하이드로겔의 가교결합 또는 양쪽성 블록 공중합체와 커플링시킬 수도 있다.

하기 제공된 실시예는 본 발명의 특정 실시태양을 설명하지만, 본 발명은 구체적으로 예시된 실시예로 범위가 제한되지는 않는다. 하기 실시예에서, " Ac" 는 아세틸 기, " Me" 는 메틸기, " Et" 는 에틸 기를 나타낸다.

실시예

실시예 1

반응식 4



30

31

DMF 5.8 ml 중 상기 식 30의 화합물(여기서, " Ac" 는 아세틸 기를 나타냄)(513 mg, 0.58 mmol)을 함유한 용액에 톨루엔 중 KHMDS 0.5M 용액 1.74 ml(0.87 mmol)를 -78 ℃에서 첨가하였다. -78 ℃에서 30 분동안 교반한 후, 셀렉트플루오르(미국 펜실베니아주 알렌타운 소재의 에어 프로덕츠 앤드 케미칼스 인코포레이티드에 의해 시판됨)(236 mg, 0.87 mmol)를 상기 용액에 첨가하였다. -78 ℃에서 30 분동안 교반한 후, 신선한 셀렉트플루오르(27 mg, 0.076 mmol)를 첨가하였다. 동일 온도에서 추가 30 분동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc(에틸 아세테이트)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 황산나트륨을 통해 건조시키고, 용매를 제거하여 C-2' 하이드록시가 아세틸 기로 보호된 것을 제외하고는 상기 식 31에 상응하는 화합물 477 mg(93%)을 수득하였다.

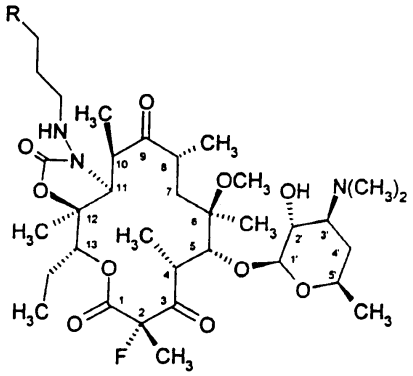
상기 물질을 MeOH 50 ml에 용해시키고, 50 ℃에서 하룻밤동안 가온하였다. 용매를 증발시키고, SiO_2 상에서 크로마토그래피하여 식 31의 화합물(R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15} 가 각각 H인 상기 언급된 화학식 2의 화합물에 상응함)을 수득하였다;

NMR (CDCl3, δ) 8.93 (1H,d), 8.42 (1H, dd), 8.04 (1H, dd), 7.57 (1H,s), 7.35 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 6.13 (1H, s), 4.89 (1H, dd), 4.28 (1H, d), 4.19 (2H, m), 4.07 (1H, d), 3.69 (3H, s), 3.66 (1H, s), 3.56 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.36 (6H, s), 1.93 (2H, m), 1.74 (3H, d), 1.76-1.20 (6H, m), 1.49 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.27 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.11 (3H, d), 0.98 (3H, d), 0.83 (3H, t).

실시예 2

상기 반응식 2에서 기술된 방법을 따라, X^1 이 $-CH(CH_3)(CH_2)_2-$ 이고, X^2 가 $=NOCH_3$ 이고, R^8 이 H이고, R^9 가 CH_3 이고, R^{10} 가 CH_2CH_3 이고, R^{11} 이 F이고, R^{12} 가 4-(피리딘-3-일)-이미다졸-1-일인 화학식 1에 상응하는 화합물을 제조하였다. MS 874(M+1)

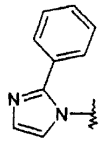
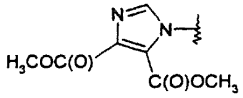
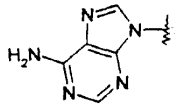
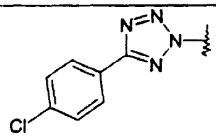
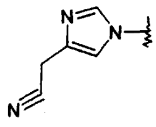
화학식 32

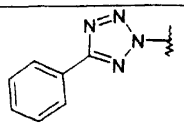
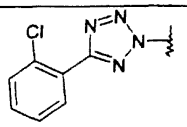
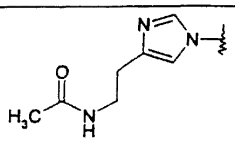


각각 상기 화학식 32에 따른 구조를 갖는 하기 실시예들의 화합물을 실시예 3의 화합물의 제조를 기술하는 하기 방법에 따라 제조하였다. 실시예 4 내지 10은 동일한 방법을 사용하고, 페닐 이미다졸 대신 적합한 헤테로사이클릭 화합물을 사용하여 제조하였다.

실시예 3

아세트산 1.5 ml 중 화합물 10(100 mg, 0.155 mmol) 및 페닐 이미다졸(67.0 mg, 0.465 mmol)의 용액에 90% 아크롤레인 12.7 μℓ(0.171 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 시아노보로하이드라이드(46.7 mg, 0.775 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 용액을 물로 희석시키고, 40% NaOH 수용액을 사용하여 pH 10으로 조절하였다. 상기 수용액을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 모아진 메틸렌 클로라이드 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 TLC(89% 메틸렌 클로라이드-10% 메탄올-1% 암모늄 하이드록사이드)로 정제하여 실시예 3의 화합물 6 mg(5% 수율)을 수득하였다.

실시예	R	질량 스펙트럼(M + 1)
3		830
4		870
5		821
6		867
7		793

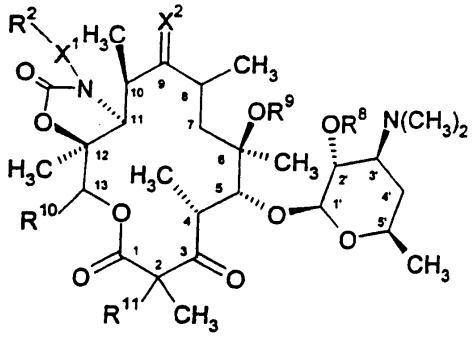
8		832
9		867
10		839

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:

화학식 1



상기 식에서,

X^1은 O, $-CR^4R^5-$ 또는 $-NR^4-$이고;

X^2는 =O 또는 $=NOR^1$이고;

R^1은 H 또는 C_1-C_{10} 알킬이고, 여기서 상기 알킬의 1 내지 3개의 탄소는 O, S 및 $-N(R^4)-$로부터 선택된 헤테로원자로 선택적으로 치환되고, 상기 알킬은 $-C(O)O(C_1-C_{10}$ 알킬), C_1-C_{10} 알콕시, C_1-C_{10} 알칸오일, 할로, 니트로, 시아노, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_1-C_{10} 알킬, $-NR^4R^5$, C_6-C_{10} 아릴, $-S(O)_n(C_1-C_{10}$ 알킬)(여기서, n은 0 내지 2의 범위의 정수임) 및 $-SO_2NR^4R^5$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^2는 $-(CR^4R^5)_n$(4 내지 10원 헤테로사이클릭) 또는 $-(CR^4R^5)_n(C_6-C_{10}$ 아릴)(여기서, n은 0 내지 6의 정수임)이고, 상기 R^2기의 $-(CR^4R^5)_n-$ 잔기의 1 내지 3개의 R^4 또는 R^5기는 할로 치환기로 선택적으로 치환되고, 상기 R^2기의 헤테로사이클릭 및 아릴 잔기는 1 내지 4개의 R^3기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^3은 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아지도, 하이드록시, C_1-C_6알콕시, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_j$(C_1-C_6알킬)(여기서, j는 0 내지 2의 정수임), $-(CR^1R^2)_t$(C_6-C_{10} 아릴), $-(CR^4R^5)_t$(4 내지 10원 헤테로사이클릭), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$($C_6$-$C_{10}$ 아릴), $-(CR^4R^5)_qC(O)(CR^4R^5)_t$(4 내지 10원 헤테로사이클릭), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$(C_6-C_{10} 아릴), $-(CR^4R^5)_tO(CR^4R^5)_q$(4 내지 10원 헤테로사이클릭), $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$($C_6$-$C_{10}$ 아릴) 및 $-(CR^4R^5)_qSO_2(CR^4R^5)_t$(4 내지 10원 헤테로사이클릭)(여기서, q 및 t는 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수임)으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 R^3기의 헤테로사이클릭 잔기의 1 또는 2개의 고리 탄소원자는 옥소(=O) 잔기로 선택적으로 치환되고, 상기 R^3기의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 헤테로사이클릭 잔기는 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, $-(CR^4R^5)_t$(C_6-C_{10} 아릴) 및 $-(CR^4R^5)_t$(4 내지 10원 헤테로사이클릭)(여기서, t는 0 내지 5의 정수임)으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^4 및 R^5는 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^6 및 R^7은 H, C_1-C_6알킬, $-(CR^4R^5)_t$(C_6-C_{10} 아릴) 및 $-(CR^4R^5)_t$(4 내지 10원 헤테로사이클릭)(여기서, t는 0 내지 5의 정수임)으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 기의 1 또는 2개의 고리 탄소원자는 옥소(=O) 잔기로 선택적으로 치환되고, 상기 R^6 및 R^7기의 알킬, 아릴 및 헤테로사이클릭 잔기는 할로, 시아노, 니트로, $-NR^4R^5$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 하이드록시 및 C_1-C_6알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^8은 H, $-C(O)$(C_1-C_6알킬), 벤질, 벤질옥시카보닐 또는 (C_1-C_6알킬)$_3$ 실릴이고;

R^9는 C_1-C_6알킬이고;

R^{10}은 H 또는 C_1-C_{10} 알킬이고;

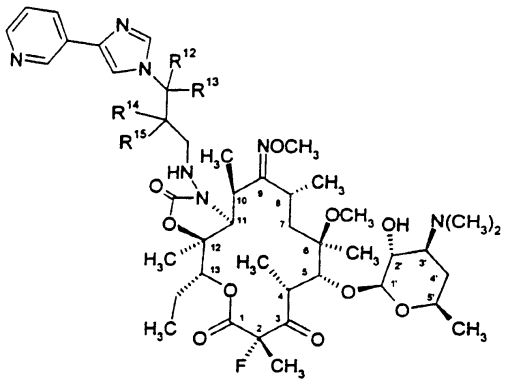
R^{11}은 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로 및 시아노로부터 선택되되;

단, X^2가 =O인 경우에는 R^{11}이 시아노이거나, 상기 언급된 R^2기의 $-(CR^4R^5)_n-$ 잔기의 1 내지 3개의 R^4 또는 R^5기가 C_1-C_6알킬이거나 할로 치환기로 치환된다.

청구항 2.

하기 화학식 2의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:

화학식 2



상기 식에서,

R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 H, 할로, 메틸 및 에틸로부터 선택된다.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

R^{14} 및 R^{15} 가 둘다 H이고, R^{12} 및 R^{13} 이 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되는 화합물.

청구항 4.

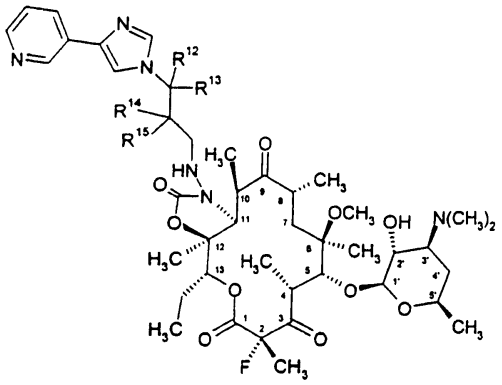
제 2 항에 있어서,

R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 H인 화합물.

청구항 5.

하기 화학식 3의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:

화학식 3



상기 식에서,

R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 H, 할로, 메틸 및 에틸로부터 선택되되, 단, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 중 적어도 하나는 H가 아니다.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

R^{14} 및 R^{15} 가 둘다 H이고, R^{12} 가 메틸이고, R^{13} 이 H 및 메틸로부터 선택되는 화합물.

청구항 7.

치료 효과량의 제 1 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물, 어류 또는 조류에서 세균성 감염, 원충성 감염, 및 세균성 감염 또는 원충성 감염과 관련된 질병으로부터 선택된 질병을 치료하기 위한 약학 조성물.

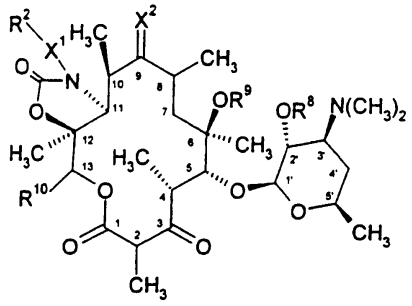
청구항 8.

치료 효과량의 제 1 항의 화합물을 포유동물, 어류 또는 조류에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 어류 또는 조류에서 세균성 감염, 원충성 감염, 및 세균성 감염 또는 원충성 감염과 관련된 질병으로부터 선택된 질병을 치료하는 방법.

청구항 9.

하기 화학식 4의 화합물을 할로겐화제로 처리하는 것을 포함하는, R^{11} 이 할로 기인 제 1 항에 따른 화합물의 제조방법:

화학식 4



상기 식에서,

R^8, R^9, R^{10}, X^1, X^2 및 R^2 는 제 1 항에 정의된 바와 같다.