



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0099028
(43) 공개일자 2011년09월05일

(51) Int. Cl.

C07K 9/00 (2006.01) A61K 38/14 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7015395

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년09월01일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년07월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/055633

(87) 국제공개번호 WO 2010/065174

국제공개일자 2010년06월10일

(30) 우선권주장

61/220,167 2009년06월24일 미국(US)

PCT/US2008/085716 2008년12월05일 세계지적재
산권기구(WIPO)(WO)

(71) 출원인

바이오마린 파머수티컬 인크.

미합중국, 캘리포니아 94949, 노바토, 디지털 드
라이브 105

(72) 발명자

추, 다니엘

미국 95051 캘리포니아주 산타 클라라 벤튼 스트
리트 3767

예, 타오

중국 에스에이알 홍콩 카우룽 홍 홈 완포아 가든
싯 9 릴리 멘션즈 블록 5 11쓰 플로어 플랫 디

왕, 빙

미국 95138 캘리포니아주 산 호세 만텔레이 플레
이스 2041

(74) 대리인

양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 항세균제로서의 신규 반-합성 글리코펩티드

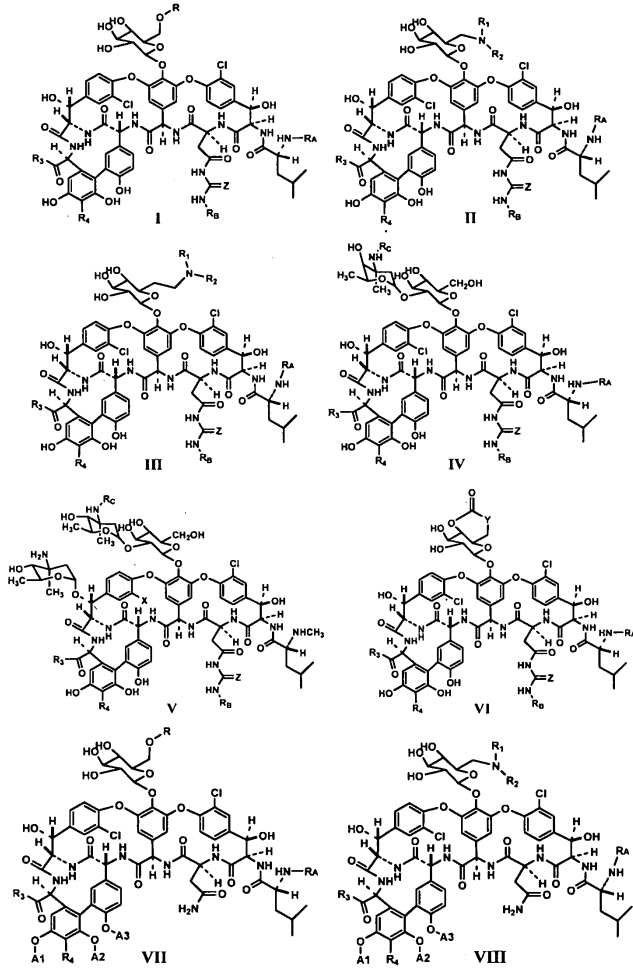
(57) 요약

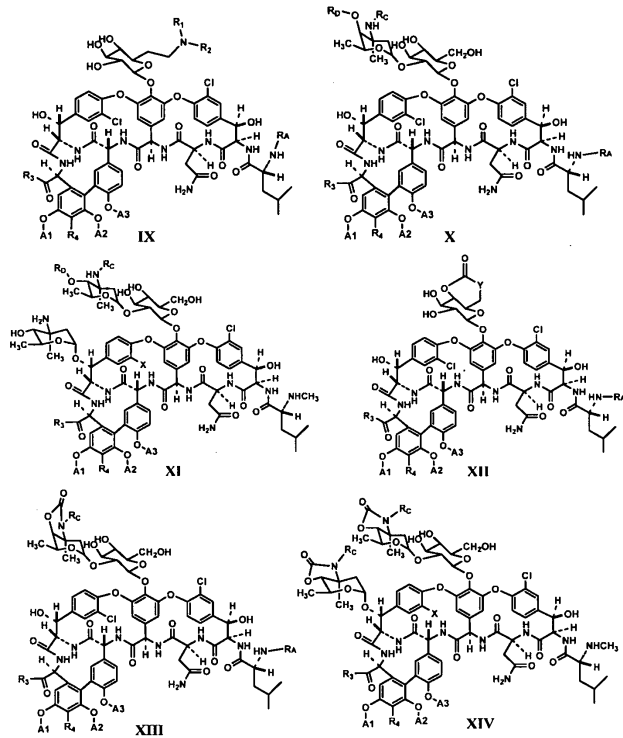
항세균 활성을 갖는 반-합성 글리코펩티드가 기술되는 바, 구체적으로, 본원에 기술된 반-합성 글리코펩티드는 글리코펩티드 (화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 또는 화합물 C), 또는 산성 매체 중에서 모 글리코펩티드 아미노산-4의 디사카라이드 잔기를 가수분해함으로써 아미노산-4 모노사카라이드를 생성시키는 것; 상기 모노사카라이드의 아미노-당 유도체로의 전환; 특정 아실기를 사용한 이와 같은 골격 중 아미노산-4 아미노-치환 당 잔기상 아미노 치환기의 아실화; 및 이와 같은 골격 중 마크로시클릭 고리상 산 잔기의 소정 치환 아미드로의 전환에 의해 제조되는 모노사카라이드의 화학적 변형에 의해 제조된다. 핵심 반응은 이소시아네이트를 사용한 적절하게 보호된 중간체 화합물의 처리이다. 역시 제공되는 것은 상기 화합물의 합성 방법, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 상기 화합물의 질환, 특히 세균 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 사용 방법이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 내지 XIV로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.





(여기서,

R_A 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

- a) 수소,
- b) 메틸,
- c) C_2-C_{12} -알킬;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

- a) 수소,
- b) C_1-C_{12} -알킬,
- c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:
 - (a) 할로젠,
 - (b) 히드록시,
 - (c) C_1-C_{12} -알콕시,
 - (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
 - (e) 아미노,
 - (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
 - (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
 - (h) 알케닐,
 - (i) 알키닐,
 - (j) C_1-C_{12} -티오알콕시,

- d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 시클로알케닐,
- j) 헤테로시클로알킬 (또는 R₁과 R₂는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의로 -O-, -N-, -NH-, -N(C₁-C₆-알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환-아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환-헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, 및 -S- 또는 S(O)_n-로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 관능기를 갖는 치환된 헤테로아릴 또는 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 n은 1 또는 2이고, 상기 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨:

- (a) 할로젠,
- (b) 히드록실,
- (c) C₁-C₃-알콕시,
- (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- (e) 옥소,
- (f) C₁-C₃-알킬,
- (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬),

k) C(=O)R₇,

l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서 R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₈과 R₁₀ 또는 R₉와 R₁₀은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

- (a) 할로젠,
- (b) 히드록실,
- (c) C₁-C₃-알콕시,
- (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- (e) 옥소,
- (f) C₁-C₃-알킬,
- (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬);

R₇은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

- a) 수소,
- b) C_1-C_{12} -알킬,
- c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:

- (a) 할로젠,
- (b) 히드록시,
- (c) C_1-C_{12} -알콕시,
- (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- (e) 아미노,
- (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
- (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
- (h) 알케닐,
- (i) 알키닐,
- (j) C_1-C_{12} -티오알콕시,

- d) 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- e) 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 시클로알케닐,
- j) 헤테로시클로알킬,
- k) 아미노,
- l) C_1-C_{12} -알킬아미노,
- m) 아미노-시클로알킬;

X는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

- (1) 수소,
- (2) 염소;

Y는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

- (1) 산소,
- (2) NR_1 ;

Z는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

- (1) 산소,
- (2) 황;

R은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

- (1) 수소,
- (2) 시클로알킬,
- (3) 시클로알케닐,
- (4) C₁-C₁₂-알킬,
- (5) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:

- (a) 할로젠,
- (b) 히드록시,
- (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- (e) -COOR₅ (여기서 R₅는 수소 또는 저급알킬임),
- (f) -C(O)NR₅R₆ (여기서 R₆는 수소 또는 저급알킬임),
- (g) 아미노,

(h) -NR₅R₆ (또는 R₅와 R₆는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

- (i) 할로젠,
- (ii) 히드록시,
- (iii) C₁-C₃-알콕시,
- (iv) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- (v) 옥소,
- (vi) C₁-C₁₂-알킬,
- (vii) 할로-C₁-C₁₂-알킬, 및
- (viii) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬),

- (i) 아릴,
- (j) 치환 아릴,
- (k) 헤테로아릴,
- (l) 치환 헤테로아릴,
- (m) 메르캅토,
- (n) C₁-C₁₂-티오알콕시,

- (6) C(=O)OR₁₁ (여기서 R₁₁은 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임),
- (7) C(=O)NR₁₁R₁₂ (여기서 R₁₂는 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임) (또는 R₁₁과 R₁₂는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하거나:

- (a) 할로젠,

- (b) 히드록시,
- (c) C_1-C_3 -알콕시,
- (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- (e) 옥소,
- (f) C_1-C_{12} -알킬,
- (g) 치환 저급알킬,
- (h) 할로- C_1-C_{12} -알킬,
- (i) 아미노,
- (j) 알킬아미노,
- (k) 디알킬아미노, 및
- (l) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_{12} -알킬,

또는 함께 취해진 R 및 그의 연결된 산소 원자는 할로젠임);

R_3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

- (1) OH,
- (2) 1-아다만탄아미노,
- (3) 2-아다만탄아미노,
- (4) 3-아미노-1-아다만탄아미노,
- (5) 1-아미노-3-아다만탄아미노,
- (6) 3-저급알킬아미노-1-아다만탄아미노,
- (7) 1-저급알킬아미노-3-아다만탄아미노,
- (8) 아미노,

(9) $NR_{13}R_{14}$ (여기서 R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 알콕시, 아미노저급알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환 알콕시, 및 치환 아릴옥시에 의해 추가적으로 치환되거나, 또는, R_{13} 과 R_{14} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

- (a) 할로젠,
- (b) 히드록시,
- (c) C_1-C_3 -알콕시,
- (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- (e) 옥소,
- (f) C_1-C_{12} -알킬,
- (g) 치환 저급알킬,
- (h) 할로- C_1-C_{12} -알킬,

- (i) 아미노,
- (j) 알킬아미노,
- (k) 디알킬아미노, 및
- (l) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_{12} -알킬);

R_4 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

- (1) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ (여기서 m 은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- (2) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-CONHSO_2R_B$ (여기서 p 는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- (3) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-O-(CH_2)_f-NHSO_2R_B$ (여기서 m 은 1 내지 6이며, f 는 1 내지 6이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- (4) $CH_2NR_f-CHR_{15}-(CH_2)_q-NR_gSO_2R_B$ (여기서 q 는 2 내지 4이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이고, R_f 및 R_g 는 독립적으로 수소, 저급알킬이거나, 또는 함께 $-CH_2-$ 를 나타냄),
- (5) H,
- (6) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ (여기서 m 은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- (7) $CH_2NHCH_2PO_3H_2$,
- (8) 아미노저급알킬 (여기서 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환 알콕시, 및 치환 아릴옥시에 의해 추가적으로 치환됨),
- (9) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-NHCOR_B$ (여기서 p 는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- (10) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-CONHR_B$ (여기서 p 는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- (11) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-O-(CH_2)_f-NHCONHR_B$ (여기서 m 은 1 내지 6이며, f 는 1 내지 6이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임);

R_B 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

- a) 아릴,
- b) C_1-C_{12} -알킬,

c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:

- (a) 할로젠,
- (b) 히드록시,
- (c) C_1-C_{12} -알콕시,
- (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- (e) 아미노,
- (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
- (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
- (h) 알케닐,
- (i) 알키닐,

- (j) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- d) 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- e) 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 헤테로아릴,
- j) 헤테로시클로알킬,
- k) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 아릴:
 - (a) 할로젠,
 - (b) 히드록시,
 - (c) C_1-C_{12} -알콕시,
 - (d) C_1-C_{12} -알콕시- C_1-C_{12} -알콕시,
 - (e) 아미노,
 - (f) 아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
 - (g) C_1-C_{12} -알킬아미노,
 - (h) C_1-C_{12} -알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
 - (i) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
 - (j) C_1-C_{12} -디알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
 - (k) 알케닐,
 - (l) 알키닐,
 - (m) C_1-C_{12} -티오알콕시,
 - (n) C_1-C_{12} -알킬,
 - (o) C_1-C_{12} -치환 알킬,
 - (p) C_1-C_{12} -알콕시-모르폴리노,
 - (q) C_1-C_{12} -알콕시- C_1-C_{12} -디알콕시아미노,
 - (r) C_1-C_{12} -알콕시- $NHSO_2C_1-C_6$ 알킬,
 - (s) C_1-C_{12} -알콕시- $NHCOC_1-C_6$ 알킬,
- l) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 헤테로아릴:
 - (a) 할로젠,
 - (b) 히드록시,
 - (c) C_1-C_{12} -알콕시,

- (d) C_1-C_{12} -알콕시- C_1-C_{12} -알콕시,
- (e) 아미노,
- (f) 아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
- (g) C_1-C_{12} -알킬아미노,
- (h) C_1-C_{12} -알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
- (i) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
- (j) C_1-C_{12} -디알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
- (k) 알케닐,
- (l) 알키닐,
- (m) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- (n) C_1-C_{12} -알킬,
- (o) C_1-C_{12} -치환 알킬;

R_C 는 각각 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

- a) 수소,
- b) C_1-C_{12} -알킬,
- c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:
 - (a) 할로젠,
 - (b) 히드록시,
 - (c) C_1-C_{12} -알콕시,
 - (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
 - (e) 아미노,
 - (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
 - (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
 - (h) 알케닐,
 - (i) 알키닐,
 - (j) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- d) 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- e) 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 시클로알케닐,

j) 헤테로시클로알킬,

k) $C(=O)R_7$,

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ (여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_8 과 R_{10} 또는 R_9 와 R_{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

(a) 할로겐,

(b) 히드록실,

(c) C_1-C_3 -알콕시,

(d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

(e) 옥소,

(f) C_1-C_3 -알킬,

(g) 할로- C_1-C_3 -알킬,

(h) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알킬);

R_0 는 각각 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) 수소,

b) C_1-C_{12} -알킬,

c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:

(a) 할로겐,

(b) 히드록시,

(c) C_1-C_{12} -알콕시,

(d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

(e) 아미노,

(f) C_1-C_{12} -알킬아미노,

(g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,

(h) 알케닐,

(i) 알키닐,

(j) C_1-C_{12} -티오알콕시,

d) 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,

e) 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,

f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,

g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,

h) 시클로알킬,

i) 시클로알케닐,

j) 헤테로시클로알킬,

k) $C(=O)R_7$,

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ (여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_8 과 R_{10} 또는 R_9 와 R_{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

(a) 할로젠,

(b) 히드록실,

(c) C_1-C_3 -알콕시,

(d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

(e) 옥소,

(f) C_1-C_3 -알킬,

(g) 할로- C_1-C_3 -알킬,

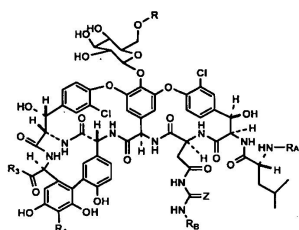
(h) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알킬);

A1, A2 및 A3 중 2개 이상은 수소이며, A1, A2 및 A3 중 2개가 수소인 경우, 나머지 하나는 $-C(Z)-NH-R_B$, $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$, $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-R_B$ 또는 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이고, 여기서 m은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이되; 화학식 X 또는 XI의 구조를 갖는 화합물에서, A1, A2, A3, R_C 및 R_D 가 수소인 경우에, R_4 는 수소가 아님).

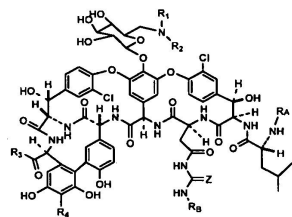
청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

<화학식 I>



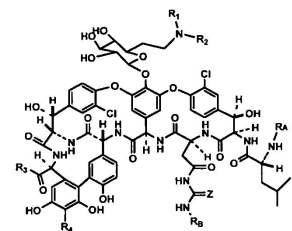
<화학식 II>



청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

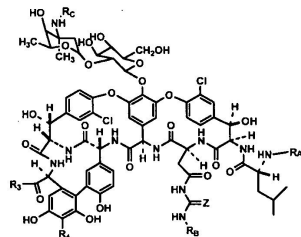
<화학식 III>



청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

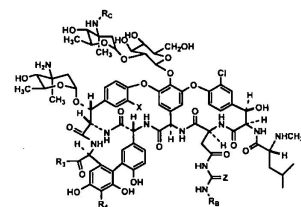
<화학식 IV>



청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

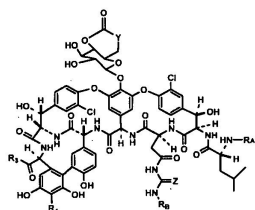
<화학식 V>



청구항 7

제1항에 있어서, 하기 화학식 VI의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

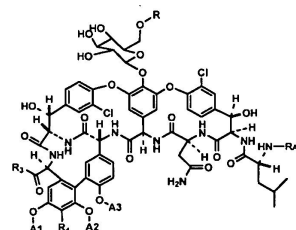
<화학식 VI>



청구항 8

제1항에 있어서, 하기 화학식 VII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

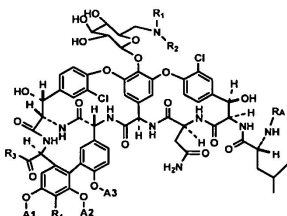
<화학식 VII>



청구항 9

제1항에 있어서, 하기 화학식 VIII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

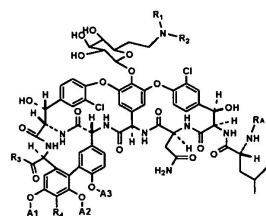
<화학식 VIII>



청구항 10

제1항에 있어서, 하기 화학식 IX의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

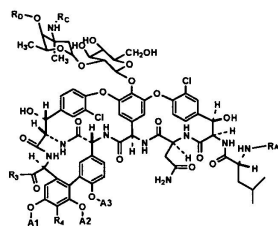
<화학식 IX>



청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화학식 X의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

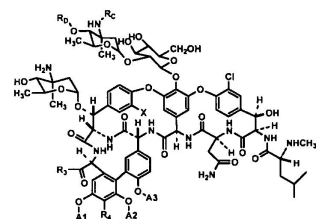
<화학식 X>



청구항 12

제1항에 있어서, 하기 화학식 XI의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

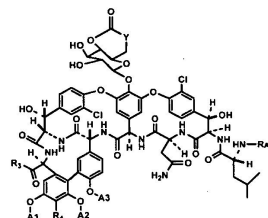
<화학식 XI>



청구항 13

제1항에 있어서, 하기 화학식 XII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

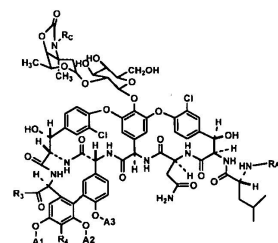
<화학식 XII>



청구항 14

제1항에 있어서, 하기 화학식 XIII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

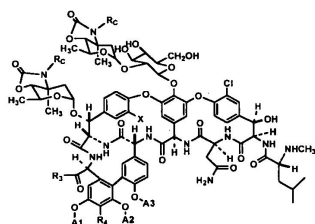
<화학식 XIII>



청구항 15

제1항에 있어서, 하기 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

<화학식 XIV>



청구항 16

제2항에 있어서, R_A가 메틸이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 17

제2항에 있어서, R_A가 수소이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 18

제3항에 있어서, R_A가 수소이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 19

제3항에 있어서, R_A가 메틸이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 20

제4항에 있어서, R_A가 메틸이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 21

제4항에 있어서, R_A가 수소이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 22

제5항에 있어서, R_A가 메틸이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 23

제5항에 있어서, R_A가 수소이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 24

제6항에 있어서, X가 염소이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 25

제6항에 있어서, X가 수소이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 26

제7항에 있어서, R_A가 메틸이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 27

제7항에 있어서, R_A가 수소이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 28

제8항에 있어서, R_A 가 메틸이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 29

제8항에 있어서, R_A 가 수소이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 30

제9항에 있어서, R_A 가 수소이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 31

제9항에 있어서, R_A 가 메틸이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 32

제10항에 있어서, R_A 가 메틸이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 33

제10항에 있어서, R_A 가 수소이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 34

제11항에 있어서, R_A 가 메틸이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 35

제11항에 있어서, R_A 가 수소이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 36

제12항에 있어서, X 가 염소이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 37

제12항에 있어서, X 가 수소이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 38

제13항에 있어서, R_A 가 메틸이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 39

제13항에 있어서, R_A 가 수소이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 40

제14항에 있어서, R_A 가 메틸이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 41

제14항에 있어서, R_A 가 수소이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 42

제15항에 있어서, X 가 염소이며, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 43

제15항에 있어서, X가 수소이며, R₄가 수소인 화합물.

청구항 44

제14항에 있어서, R_A가 메틸이며, R₄가 CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHSO₂R_B이고, 여기서 m은 1 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬인 화합물.

청구항 45

제14항에 있어서, R_A가 메틸이며, R₄가 CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHCONHR_B이고, 여기서 m은 1 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬인 화합물.

청구항 46

제16항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R₃가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

- (1) OH,
- (2) 1-아다만탄아미노,
- (3) 2-아다만탄아미노,
- (4) 3-아미노-1-아다만탄아미노,
- (5) 1-아미노-3-아다만탄아미노,
- (6) 3-저급알킬아미노-1-아다만탄아미노,
- (7) 1-저급알킬아미노-3-아다만탄아미노,
- (8) 아미노,
- (9) NR₁₃R₁₄ (여기서 R₁₃ 및 R₁₄는 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아미노저급알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환 알콕시, 및 치환 아릴 옥시에 의해 추가적으로 치환되거나, 또는, R₁₃과 R₁₄는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
 - (a) 할로젠,
 - (b) 히드록시,
 - (c) C₁-C₃-알콕시,
 - (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - (e) 옥소,
 - (f) C₁-C₁₂-알킬,
 - (g) 치환 저급알킬,
 - (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
 - (i) 아미노,
 - (j) 알킬아미노,
 - (k) 디알킬아미노, 및
 - (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬).

청구항 47

제16항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R_B 가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

- a) 아릴,
- b) C_1-C_{12} -알킬,
- c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:
 - (a) 할로젠,
 - (b) 히드록시,
 - (c) C_1-C_{12} -알콕시,
 - (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
 - (e) 아미노,
 - (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
 - (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
 - (h) 알케닐,
 - (i) 알키닐,
 - (j) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- d) 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- e) 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 헤테로아릴,
- j) 헤테로시클로알킬,
- k) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 아릴:
 - (a) 할로젠,
 - (b) 히드록시,
 - (c) C_1-C_{12} -알콕시,
 - (d) C_1-C_{12} -알콕시- C_1-C_{12} -알콕시,
 - (e) 아미노,
 - (f) 아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
 - (g) C_1-C_{12} -알킬아미노,
 - (h) C_1-C_{12} -알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
 - (i) C_1-C_{12} -디알킬아미노,

- (j) C_1-C_{12} -디알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
- (k) 알케닐,
- (l) 알키닐,
- (m) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- (n) C_1-C_{12} -알킬,
- (o) C_1-C_{12} -치환 알킬,
- (p) C_1-C_{12} -알콕시-모르폴리노,
- (q) C_1-C_{12} -알콕시- C_1-C_{12} -디알콕시아미노,
- (r) C_1-C_{12} -알콕시- $NHSO_2C_1-C_6$ 알킬,
- (s) C_1-C_{12} -알콕시- $NHCOC_1-C_6$ 알킬,

1) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 헤테로아릴:

- (a) 할로젠,
- (b) 히드록시,
- (c) C_1-C_{12} -알콕시,
- (d) C_1-C_{12} -알콕시- C_1-C_{12} -알콕시,
- (e) 아미노,
- (f) 아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
- (g) C_1-C_{12} -알킬아미노,
- (h) C_1-C_{12} -알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
- (i) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
- (j) C_1-C_{12} -디알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
- (k) 알케닐,
- (l) 알키닐,
- (m) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- (n) C_1-C_{12} -알킬,
- (o) C_1-C_{12} -치환 알킬.

청구항 48

제16항, 제17항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R이 각각 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

- (1) 수소,
- (2) 시클로알킬,
- (3) 시클로알케닐,

(4) C_1-C_{12} -알킬,

(5) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:

(a) 할로젠,

(b) 히드록시,

(c) C_1-C_{12} -알콕시,

(d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

(e) $-COOR_5$ (여기서 R_5 는 수소 또는 저급알킬임),

(f) $-C(O)NR_5R_6$ (여기서 R_6 는 수소 또는 저급알킬임),

(g) 아미노,

(h) $-NR_5R_6$ (또는 R_5 와 R_6 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

(i) 할로젠,

(ii) 히드록시,

(iii) C_1-C_3 -알콕시,

(iv) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

(v) 옥소,

(vi) C_1-C_{12} -알킬,

(vii) 할로- C_1-C_{12} -알킬, 및

(viii) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_{12} -알킬),

(i) 아릴,

(j) 치환 아릴,

(k) 헤테로아릴,

(l) 치환 헤테로아릴,

(m) 메르캅토,

(n) C_1-C_{12} -티오알콕시,

(6) $C(=O)OR_{11}$ (여기서 R_{11} 은 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임),

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$ (여기서 R_{12} 는 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임) (또는 R_{11} 과 R_{12} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하거나:

(a) 할로젠,

(b) 히드록시,

(c) C_1-C_3 -알콕시,

- (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- (e) 옥소,
- (f) C_1-C_{12} -알킬,
- (g) 치환 저급알킬,
- (h) 할로- C_1-C_{12} -알킬,
- (i) 아미노,
- (j) 알킬아미노,
- (k) 디알킬아미노, 및
- (l) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_{12} -알킬,

또는 함께 취해진 R 및 그의 연결된 산소 원자는 할로겐임).

청구항 49

제18항 내지 제21항 및 제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_2 가 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

- a) 수소,
- b) C_1-C_{12} -알킬,
- c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:
 - (a) 할로젠,
 - (b) 히드록시,
 - (c) C_1-C_{12} -알콕시,
 - (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
 - (e) 아미노,
 - (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
 - (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
 - (h) 알케닐,
 - (i) 알키닐,
 - (j) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- d) 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- e) 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 시클로알케닐,
- j) 헤테로시클로알킬 (또는 R_1 과 R_2 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의로 -O-, -N-, -NH,

$-N(C_1-C_6\text{-알킬})-$, $-N(\text{아릴})-$, $-N(\text{아릴}-C_1-C_6\text{-알킬})-$, $-N(\text{치환-아릴}-C_1-C_6\text{-알킬})-$, $-N(\text{헤테로아릴})-$, $-N(\text{헤테로아릴}-C_1-C_6\text{-알킬})-$, $-N(\text{치환-헤테로아릴}-C_1-C_6\text{-알킬})-$, 및 $-S-$ 또는 $S(O)_n-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 관능기를 갖는 치환된 헤테로아릴 또는 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 n 은 1 또는 2이고, 상기 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨:

- (a) 할로젠,
- (b) 히드록실,
- (c) C_1-C_3 -알콕시,
- (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- (e) 옥소,
- (f) C_1-C_3 -알킬,
- (g) 할로- C_1-C_3 -알킬,
- (h) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알킬),

k) $C(=O)R_7$,

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ (여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_8 과 R_{10} 또는 R_9 와 R_{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

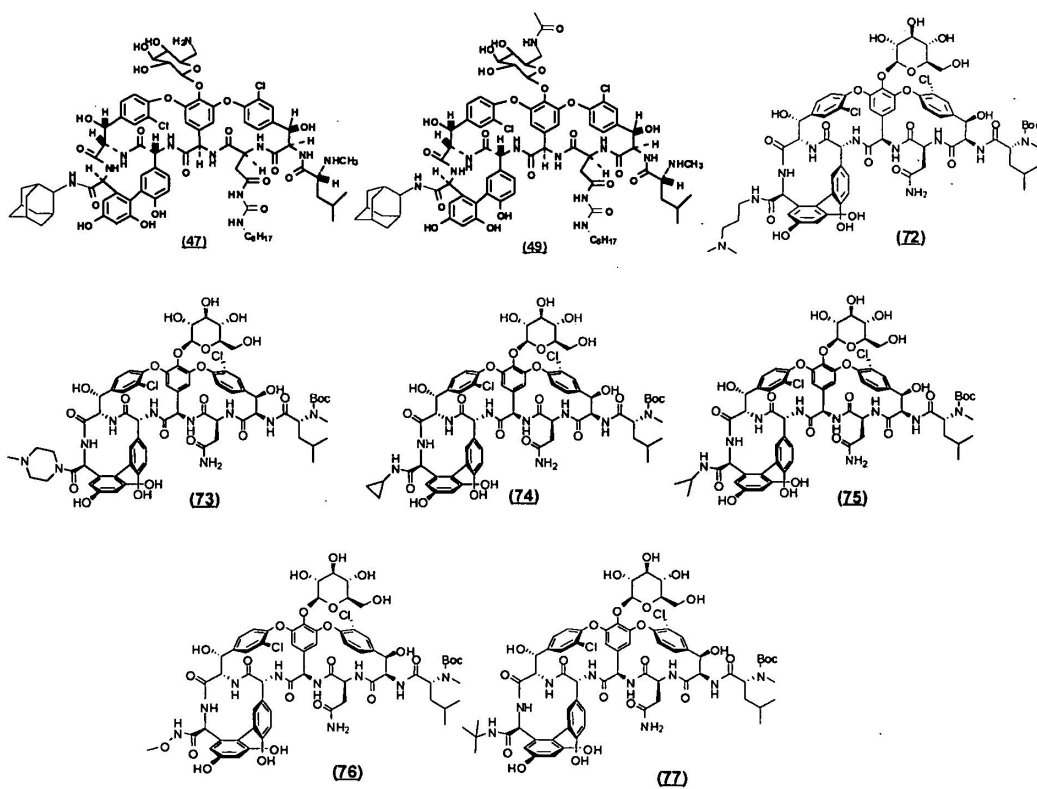
- (a) 할로젠,
- (b) 히드록실,
- (c) C_1-C_3 -알콕시,
- (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- (e) 옥소,
- (f) C_1-C_3 -알킬,
- (g) 할로- C_1-C_3 -알킬,
- (h) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알킬).

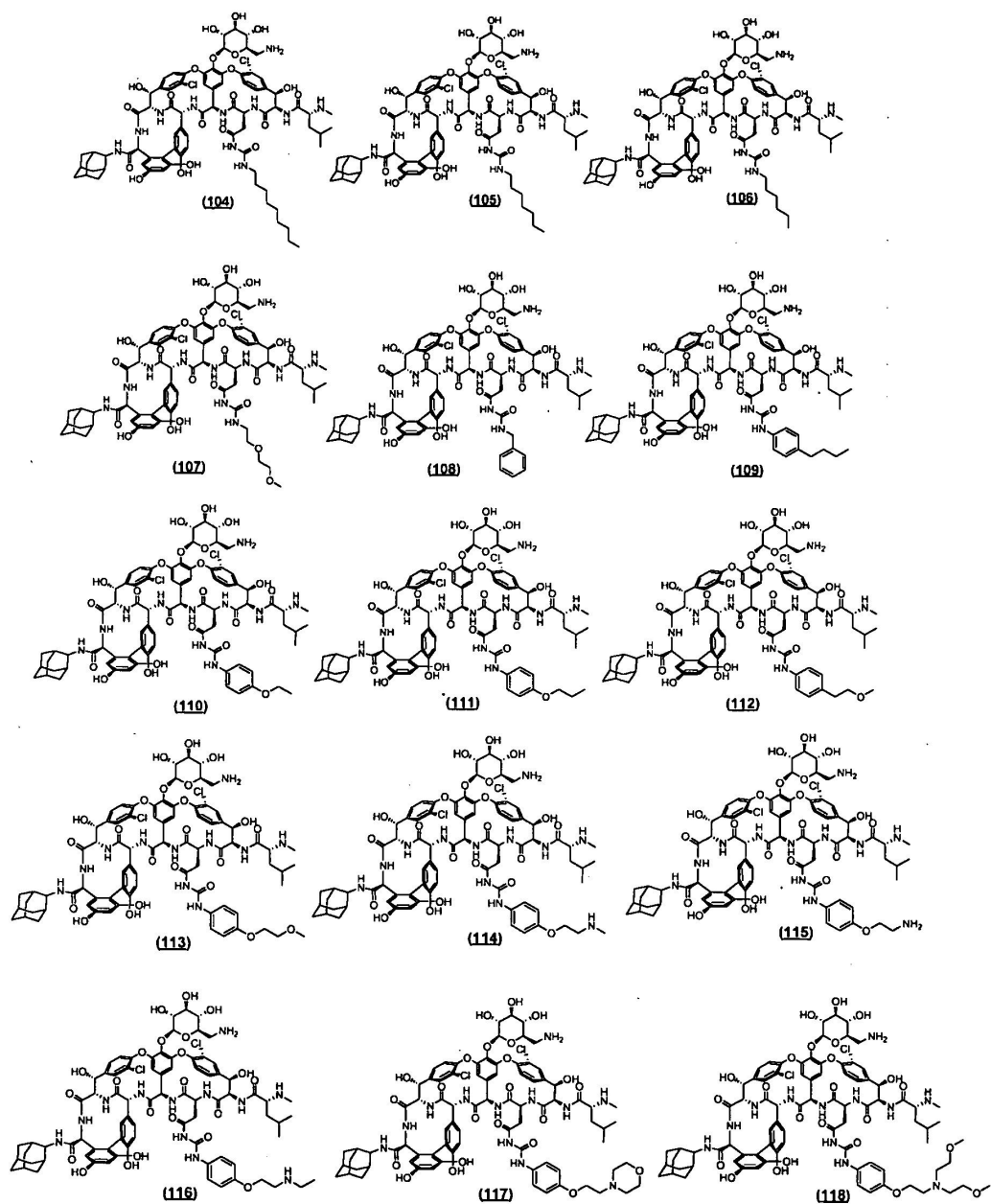
청구항 50

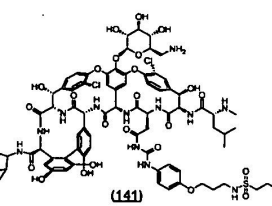
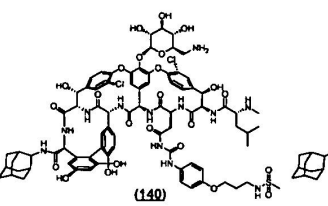
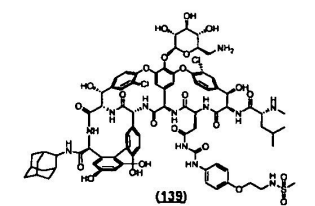
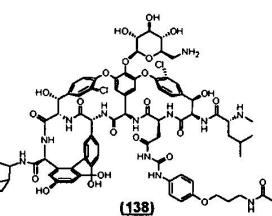
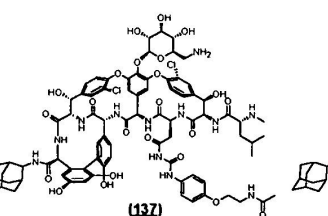
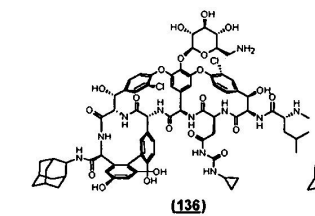
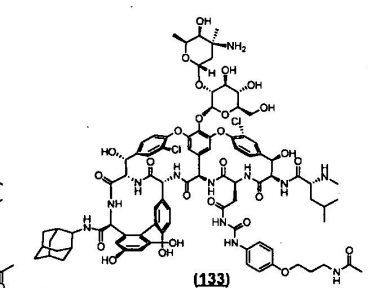
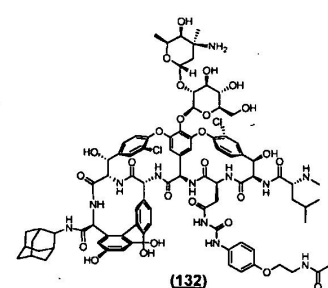
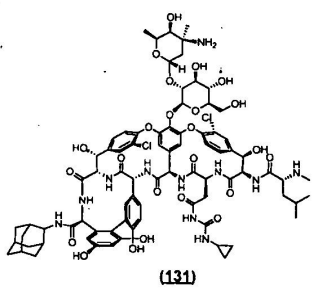
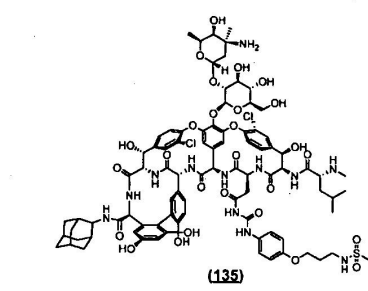
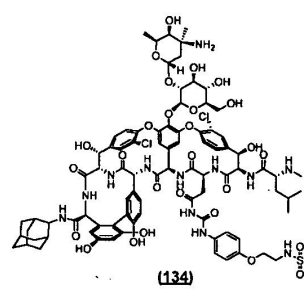
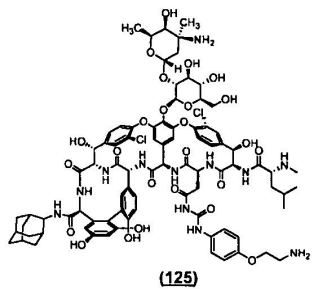
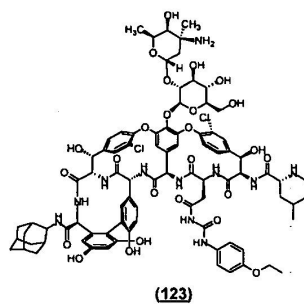
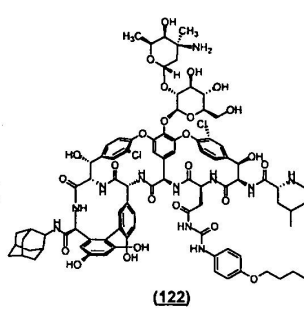
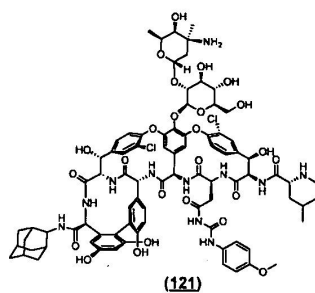
제16항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 각각 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

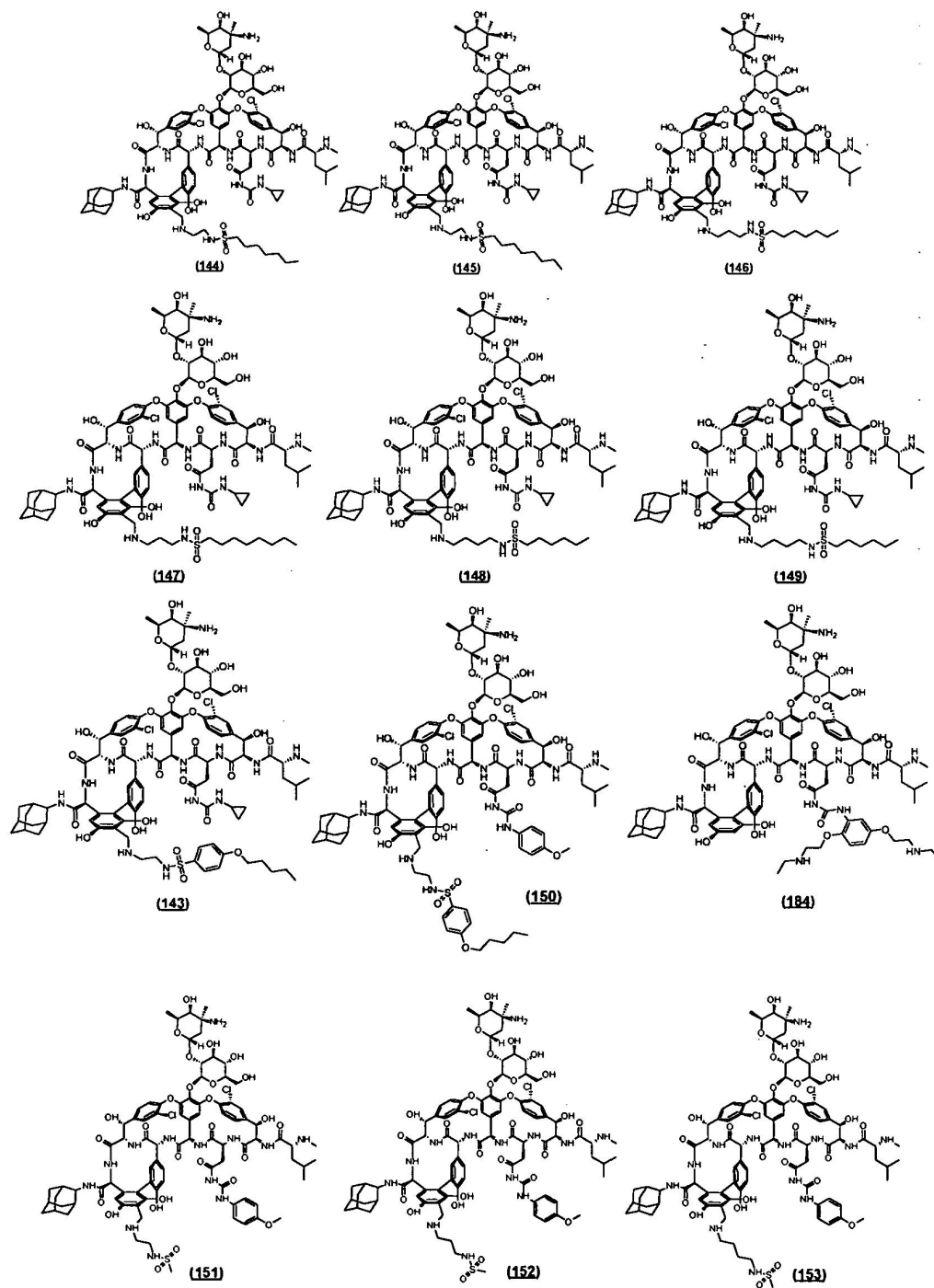
청구항 51

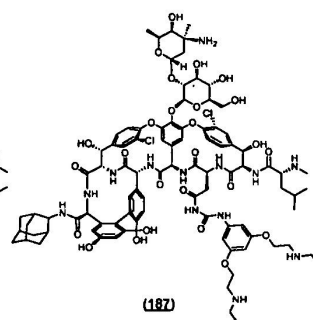
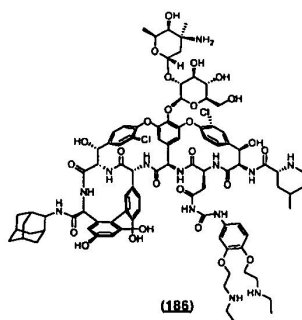
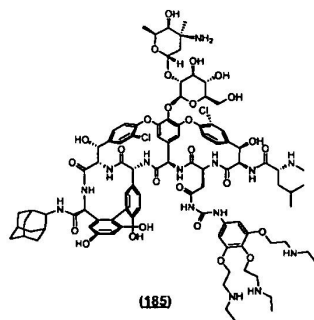
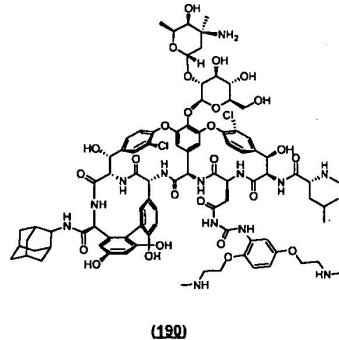
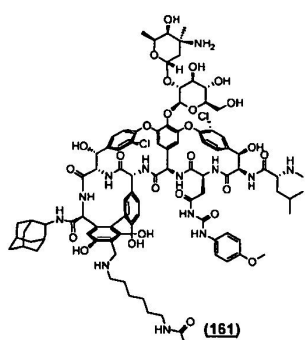
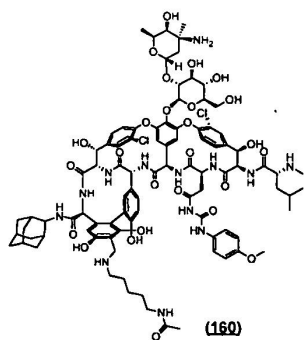
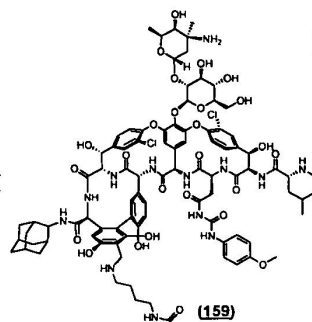
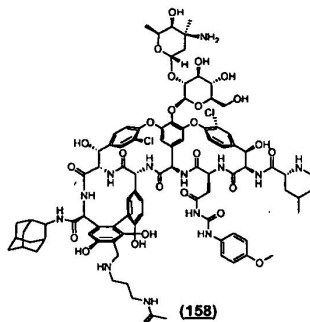
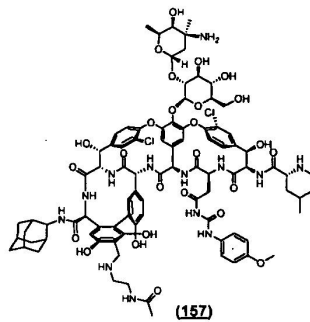
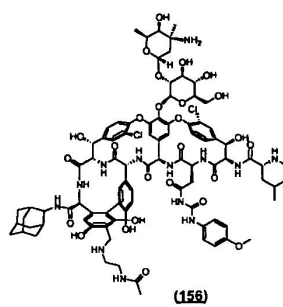
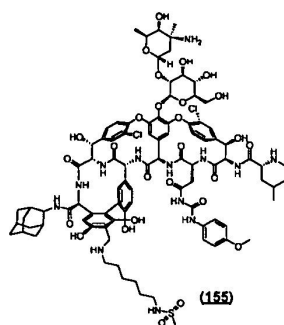
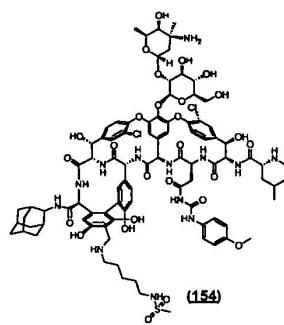
하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬 화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.

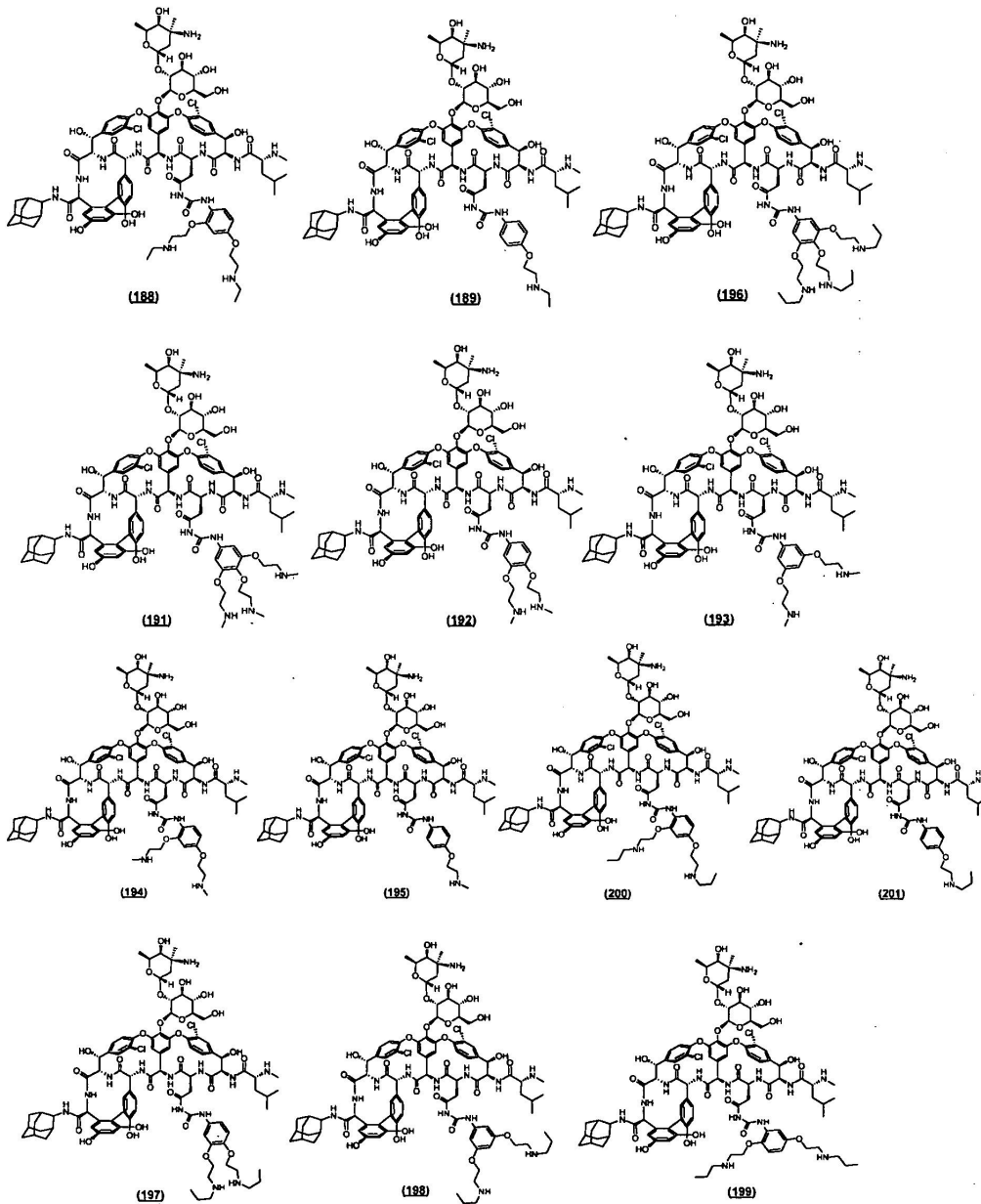


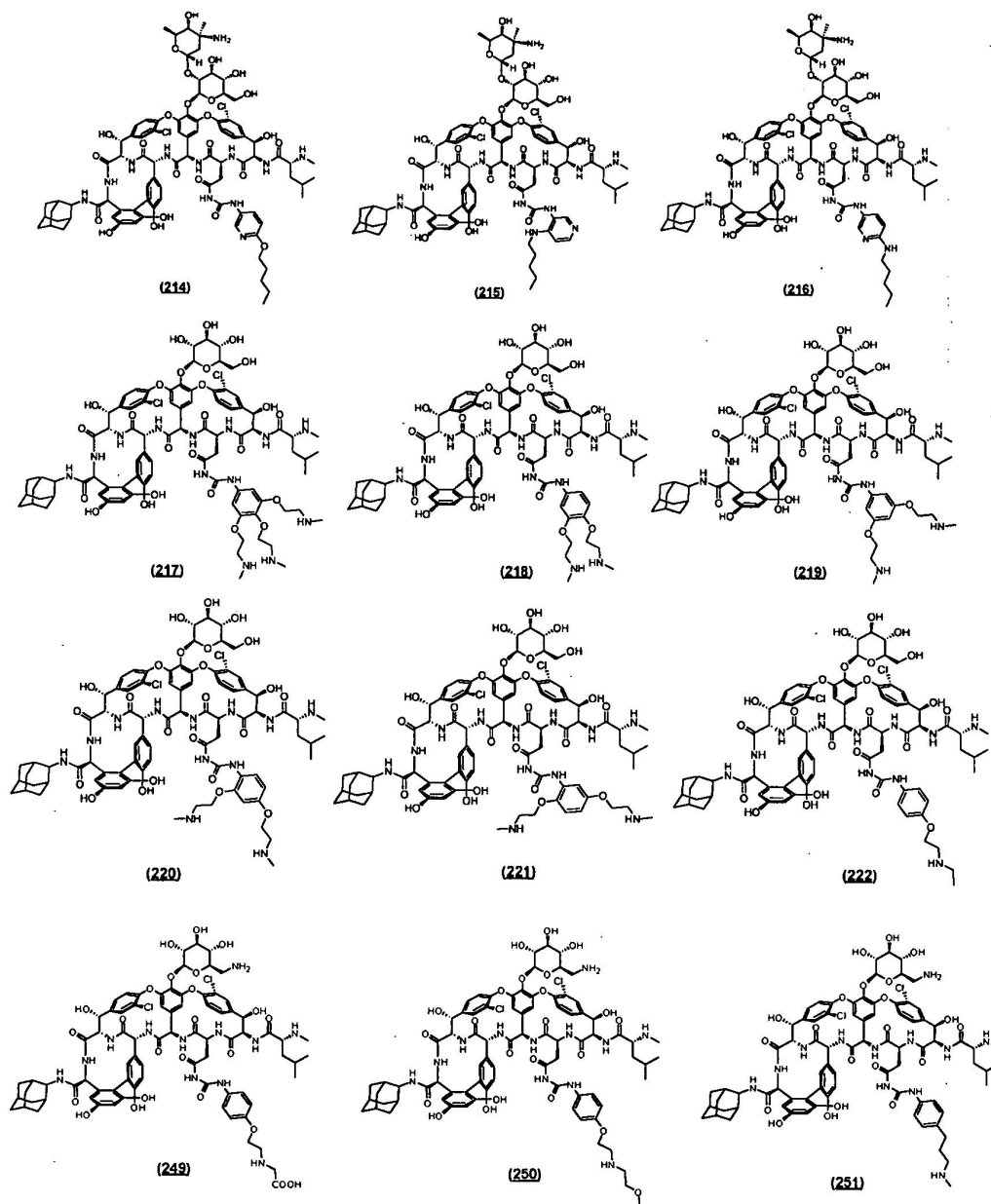


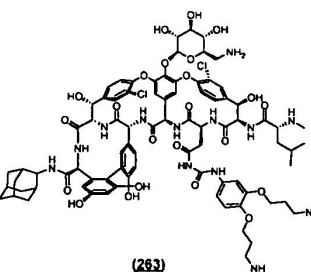
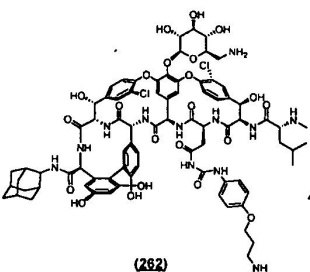
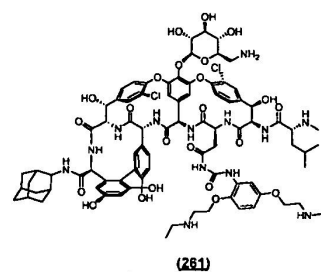
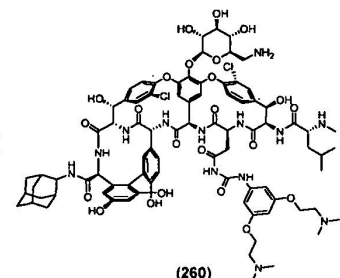
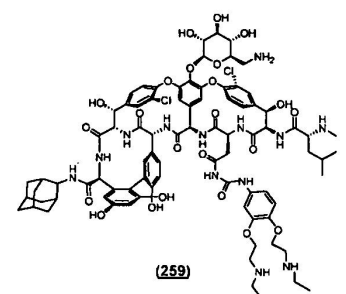
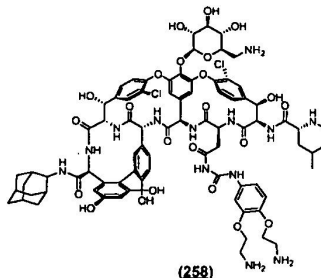
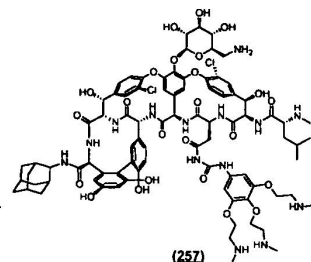
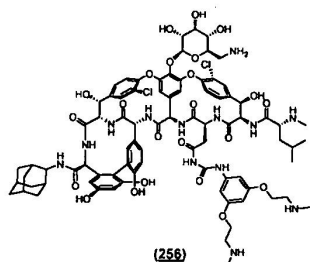
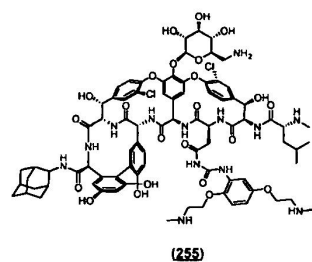
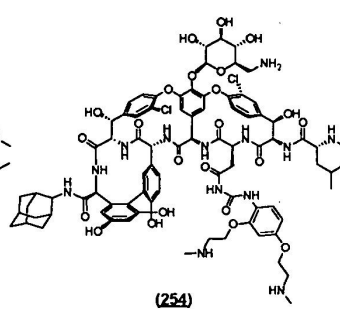
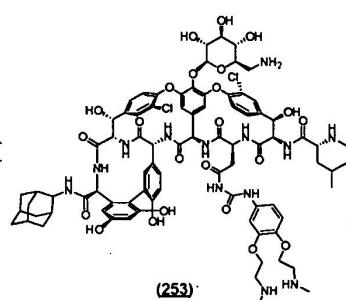
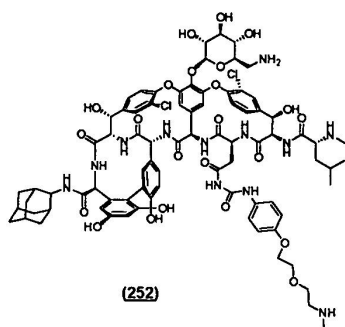


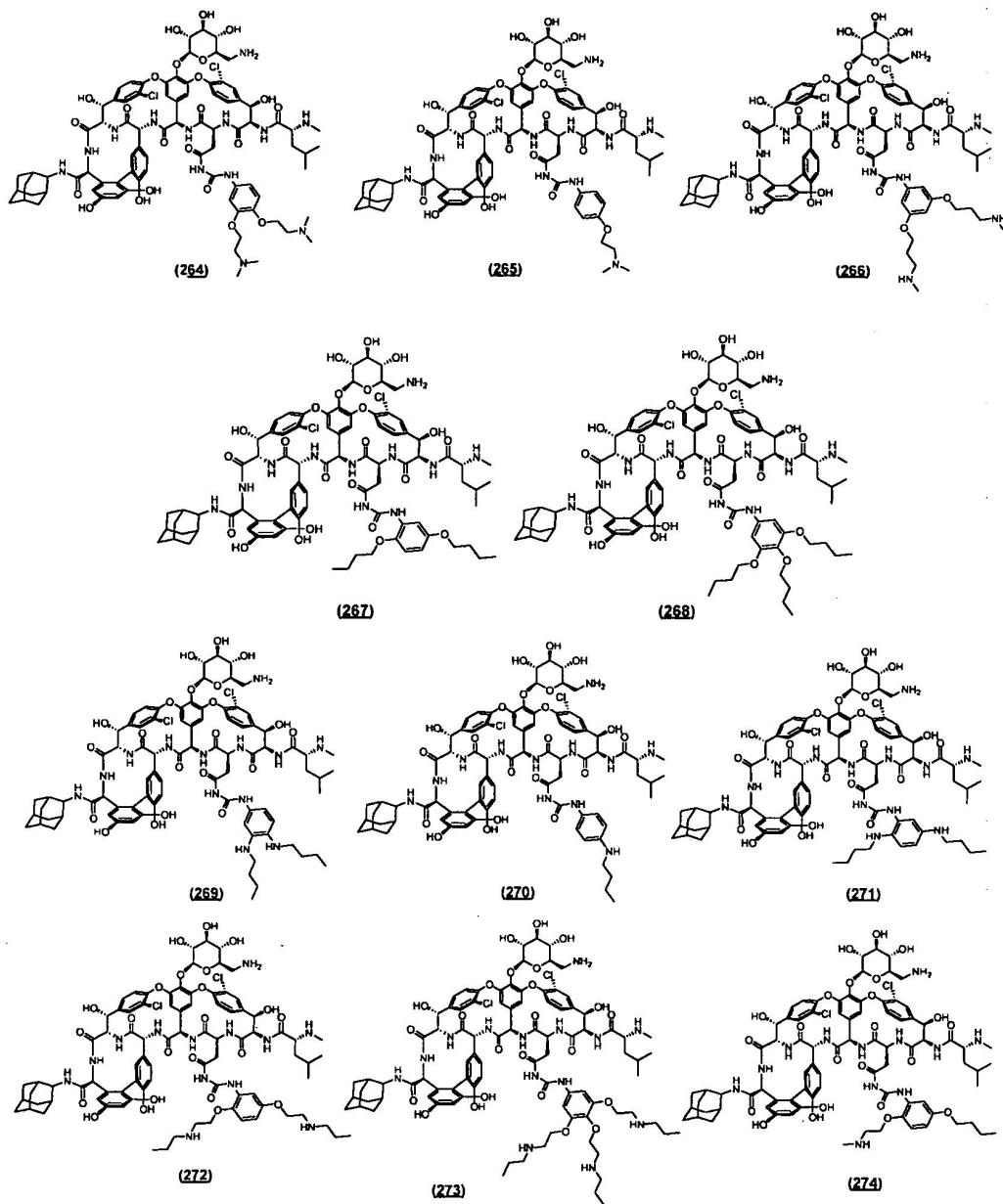


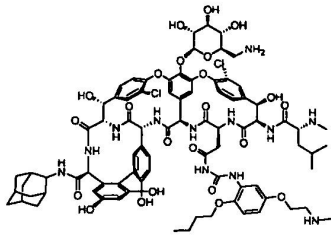




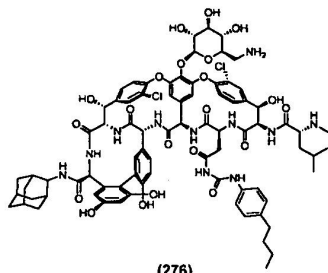




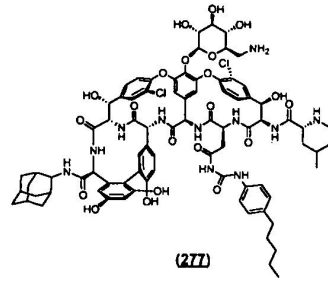




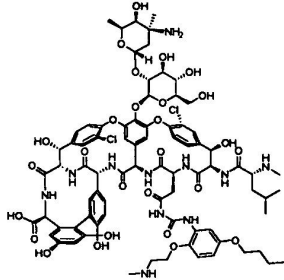
(275)



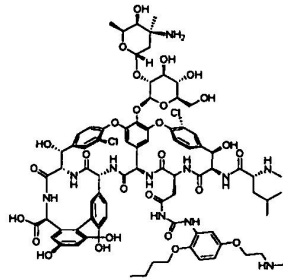
(276)



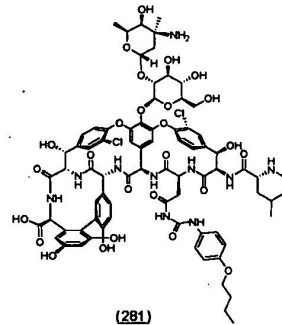
(277)



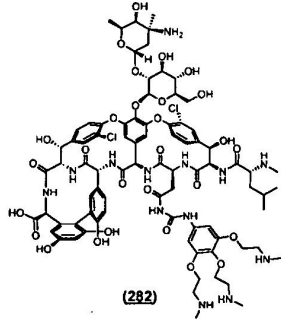
(279)



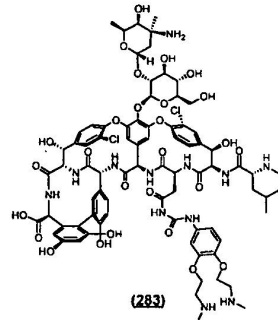
(280)



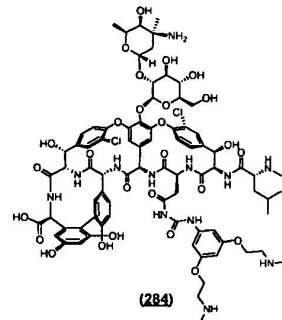
(281)



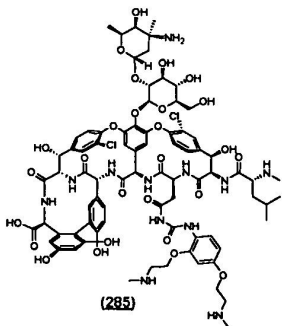
(282)



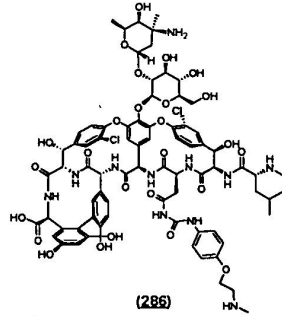
(283)



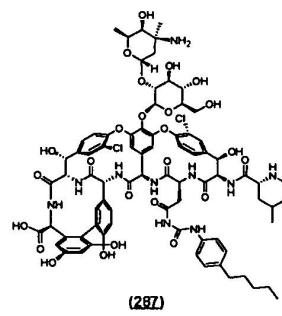
(284)



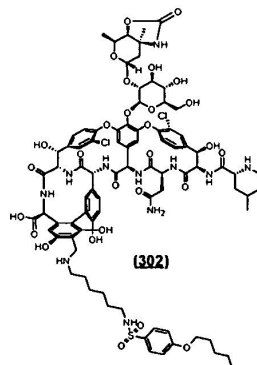
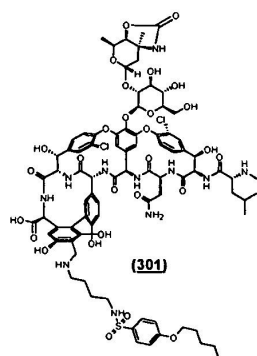
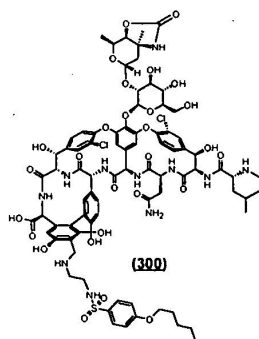
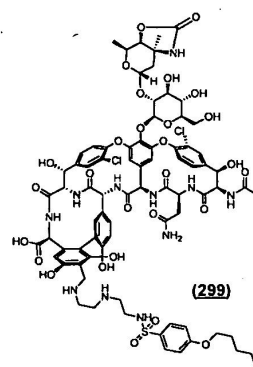
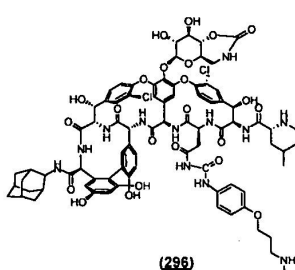
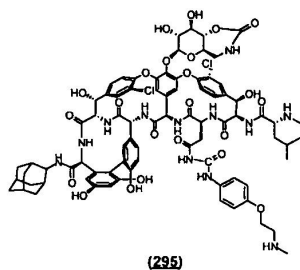
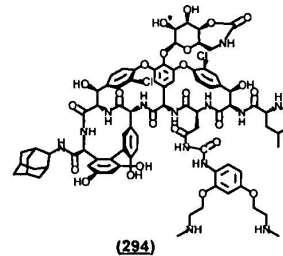
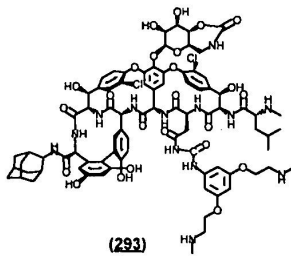
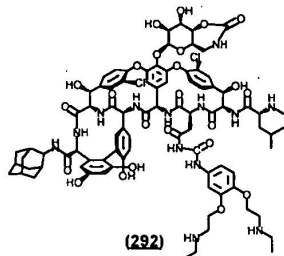
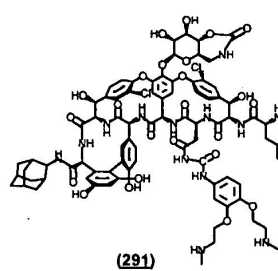
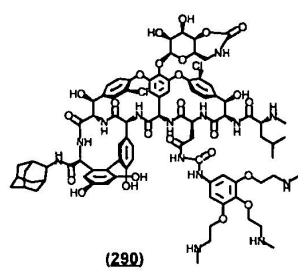
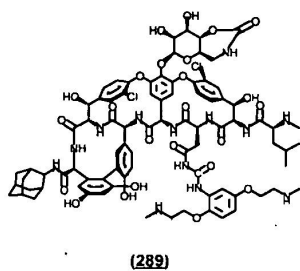
(285)

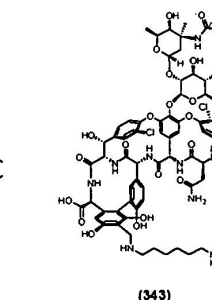
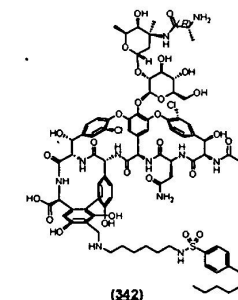
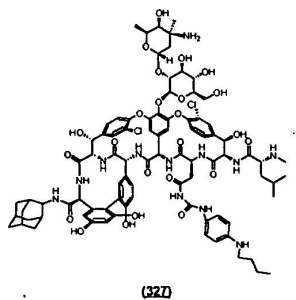
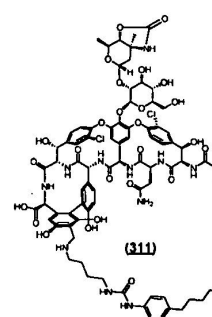
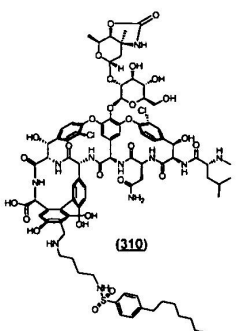
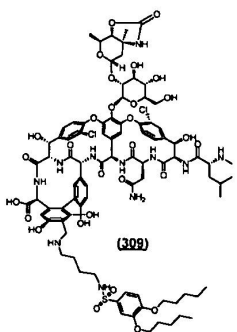
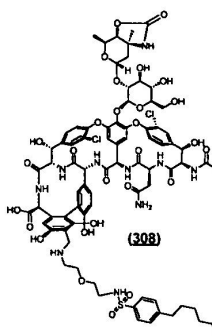
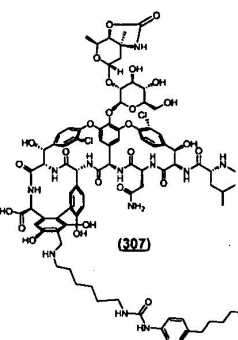
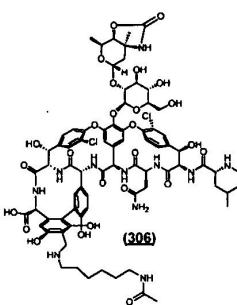
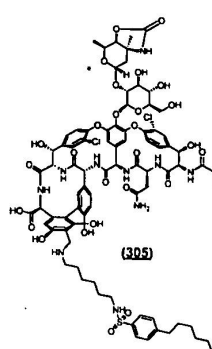
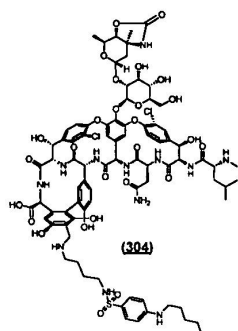
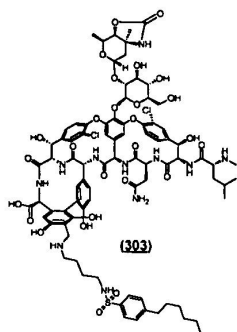


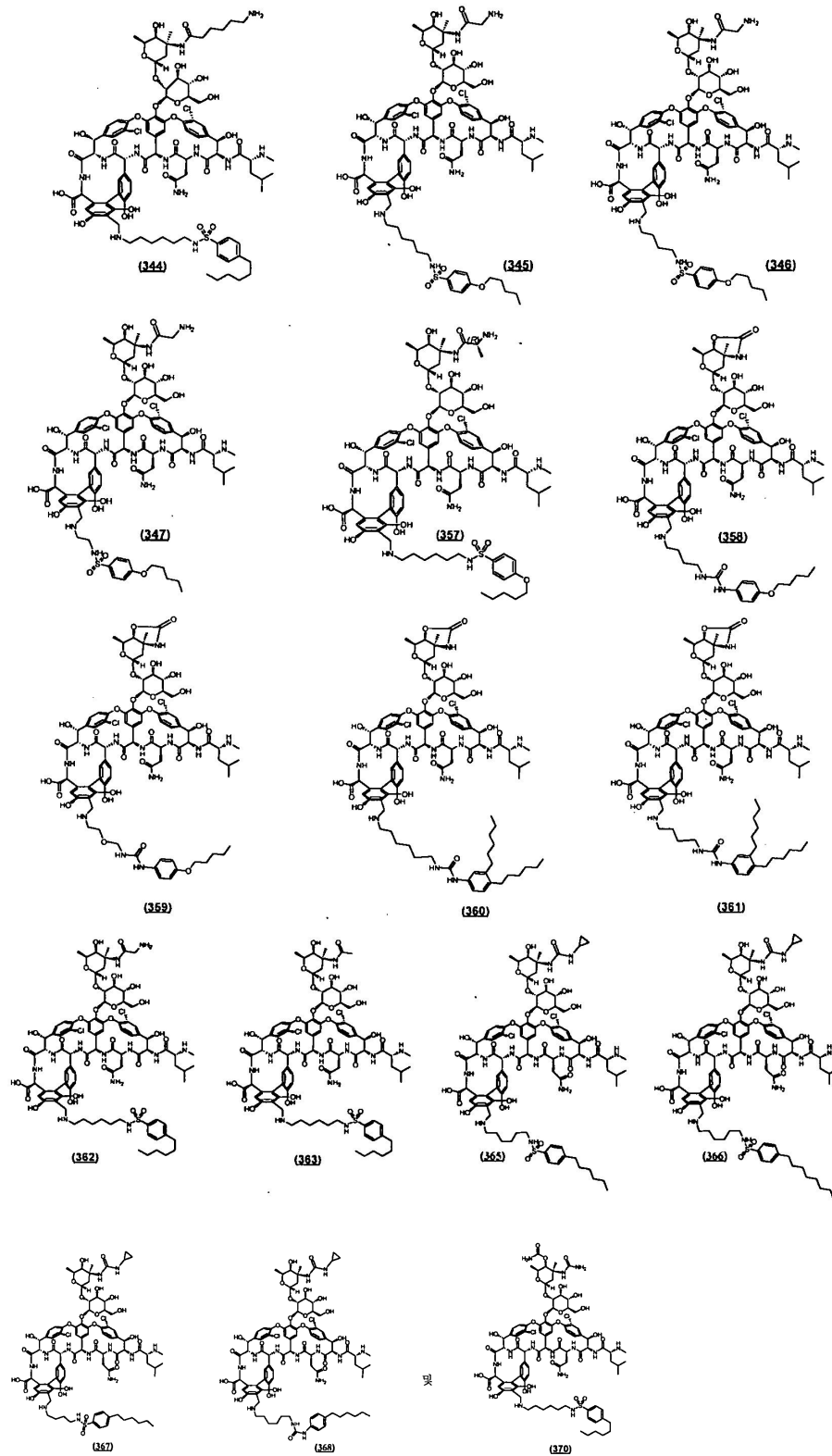
(286)



(287)

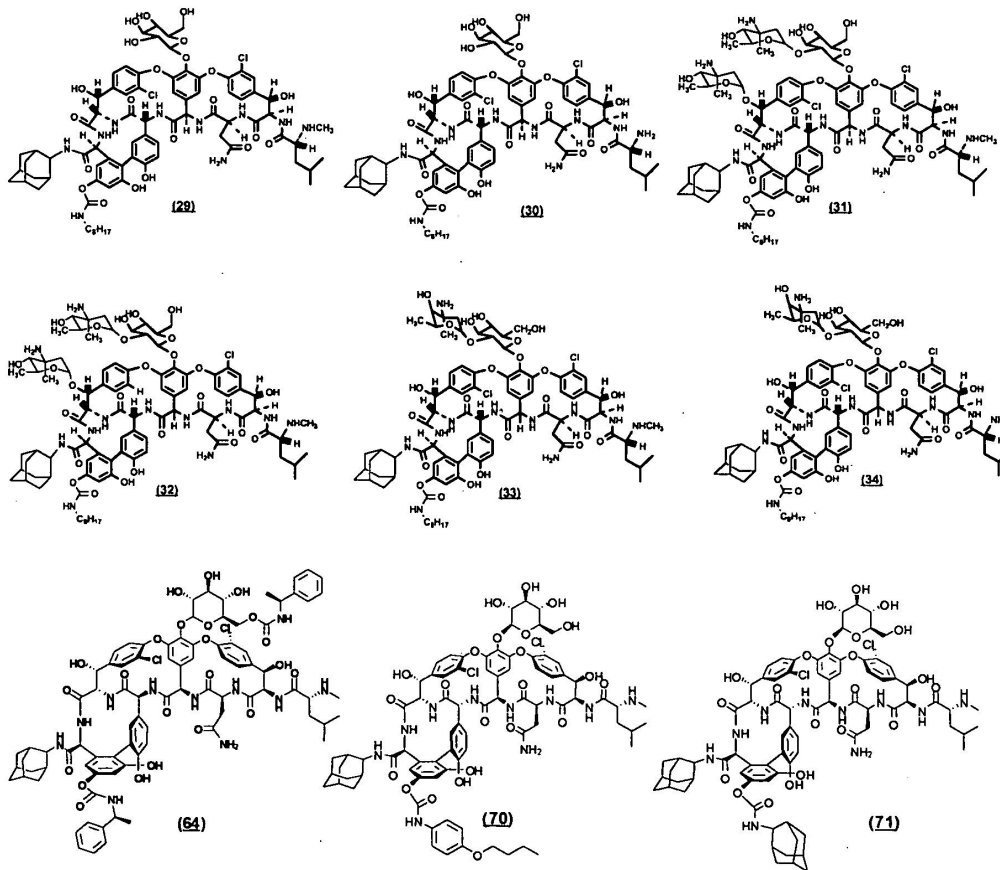


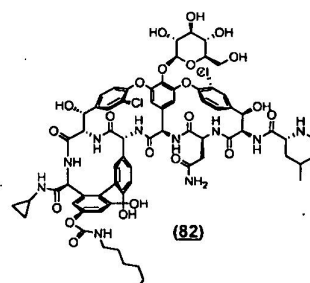
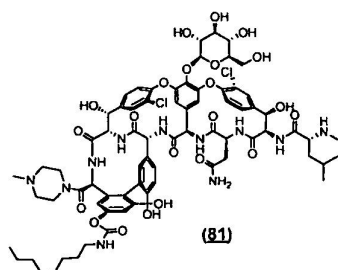
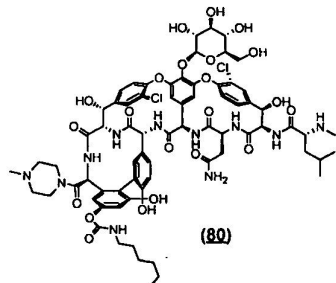
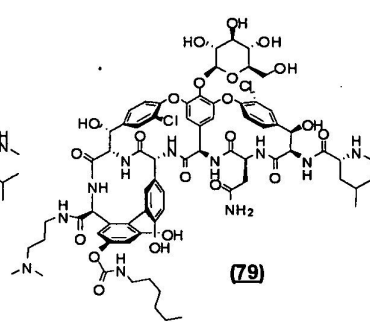
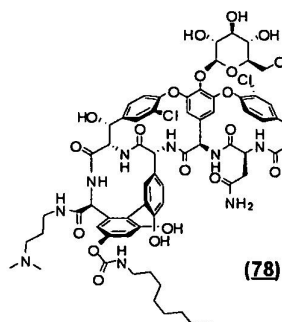
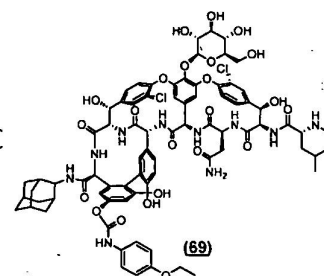
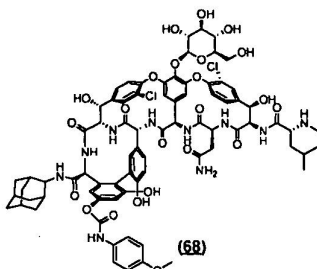
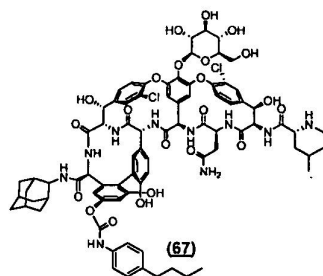
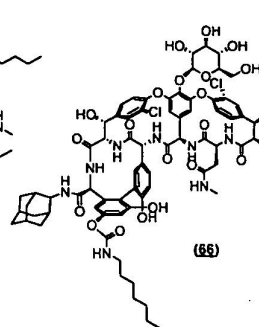
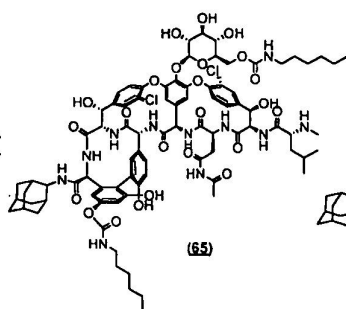
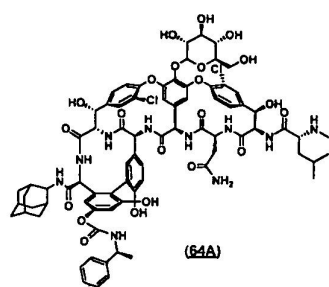


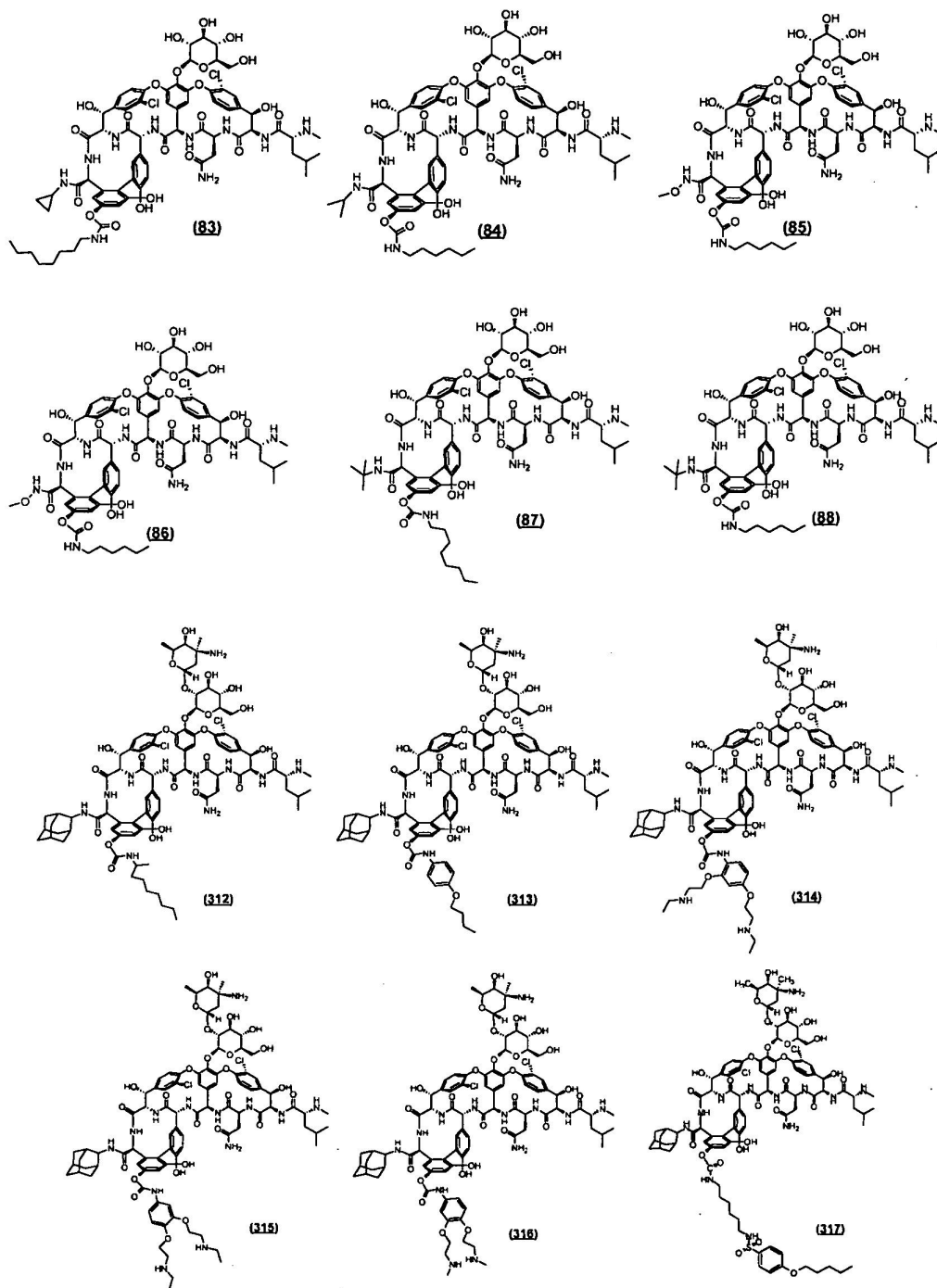


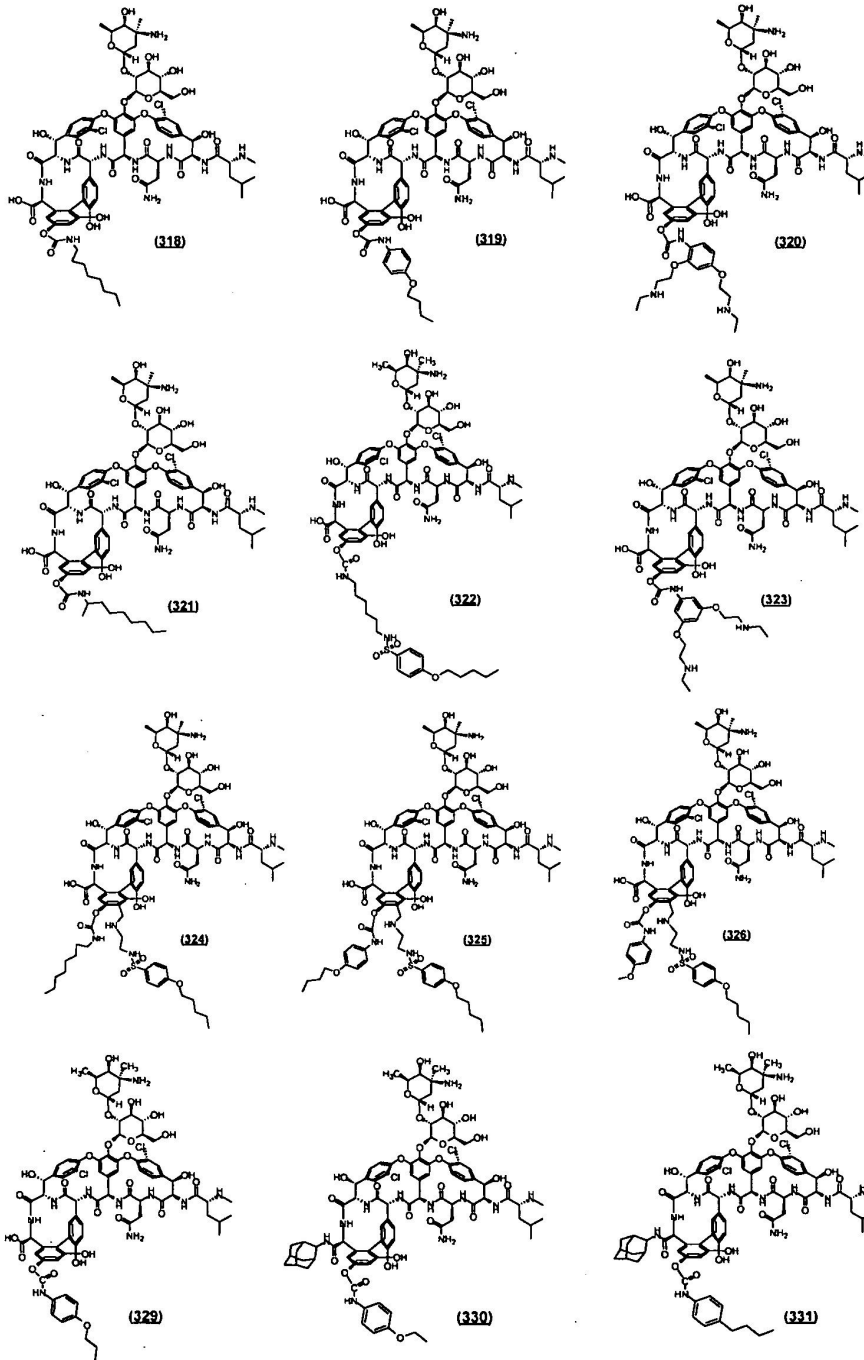
청구항 52

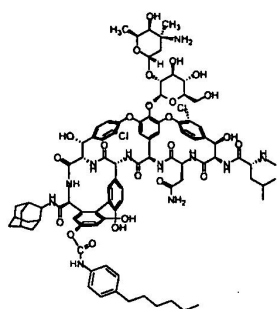
하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬 화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물.



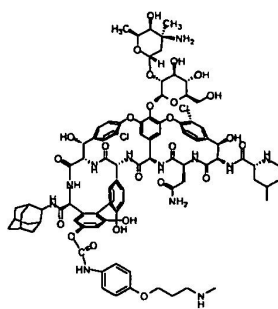




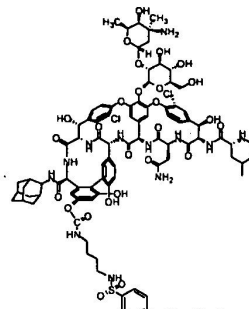




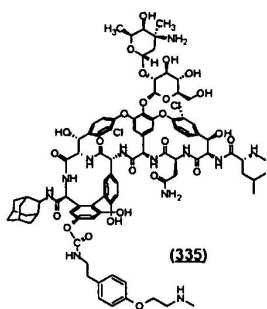
(332)



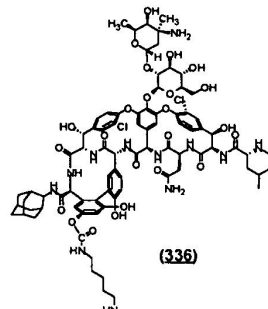
(333)



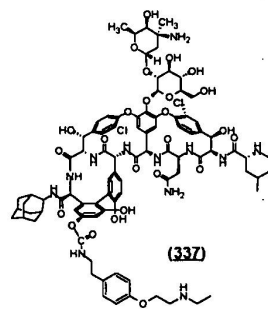
(334)



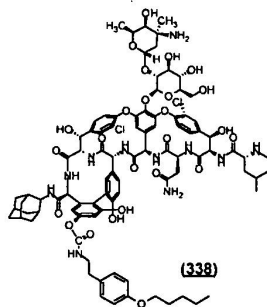
(335)



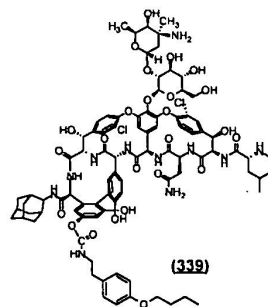
(336)



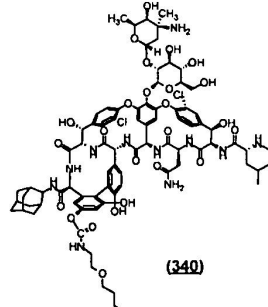
(337)



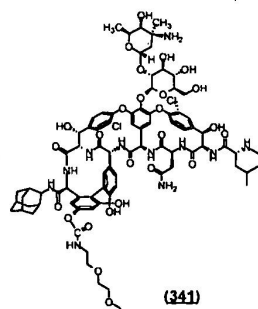
(338)



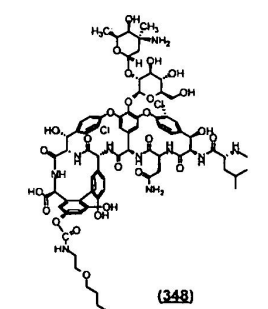
(339)



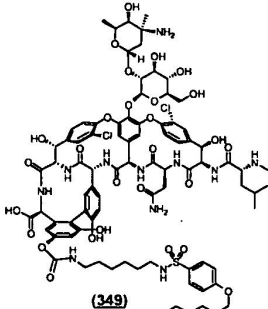
(340)



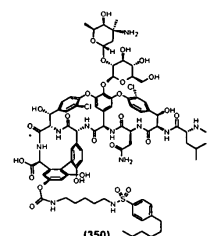
(341)



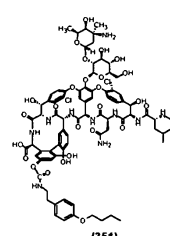
(348)



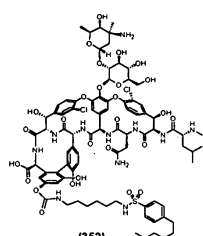
(349)



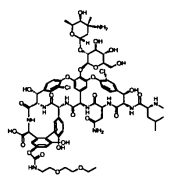
(350)



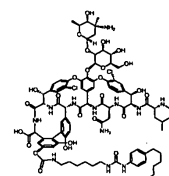
(351)



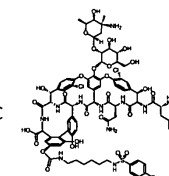
(352)



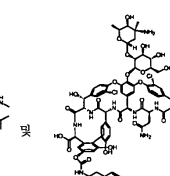
(353)



(354)



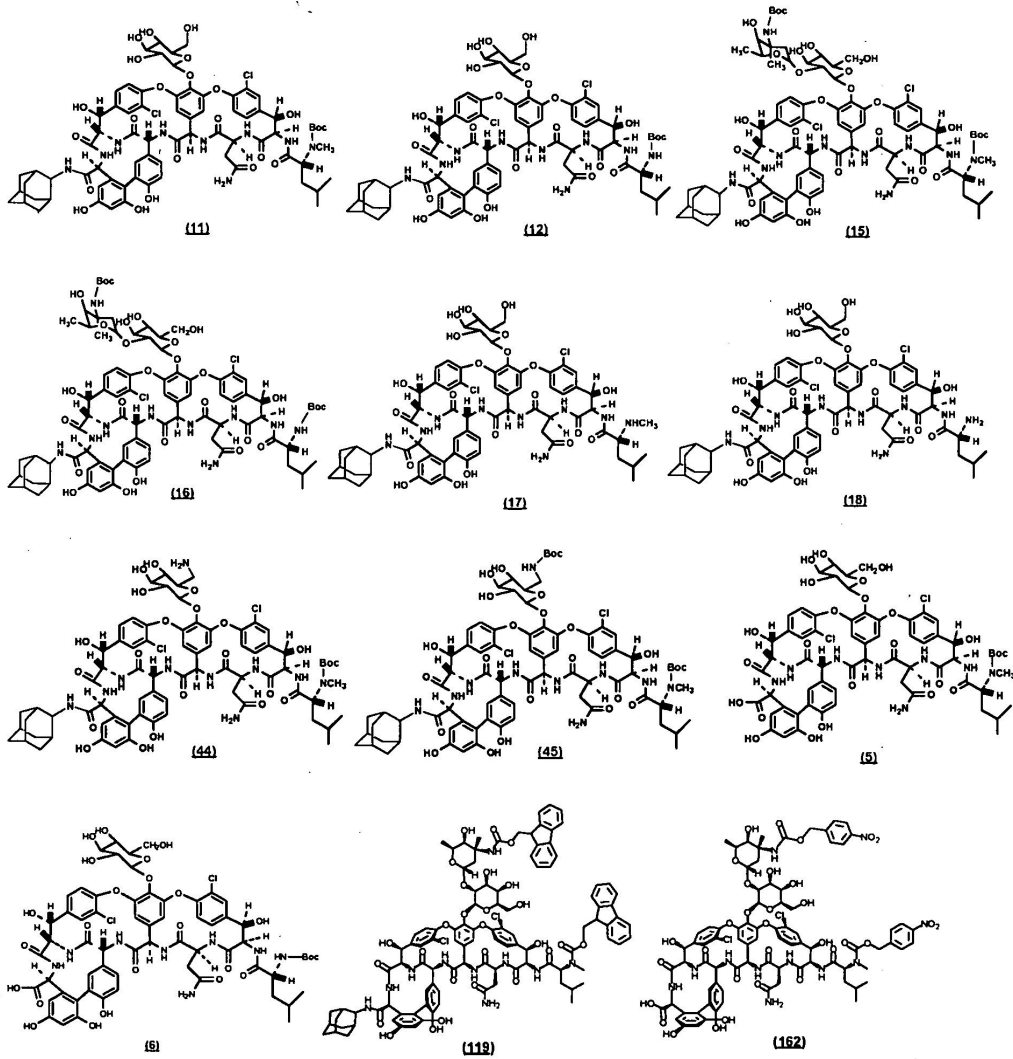
(355)

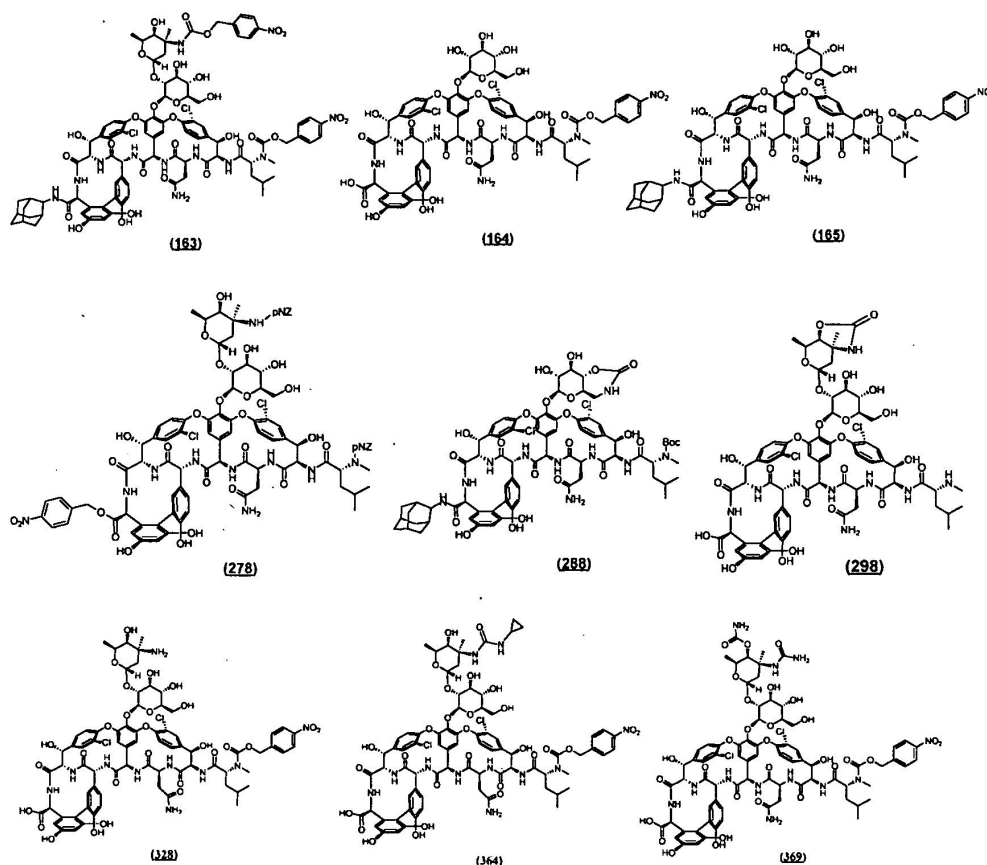


(356)

청구항 55

하기로 이루어진 군으로부터 선택된 합성 중간체 화합물.



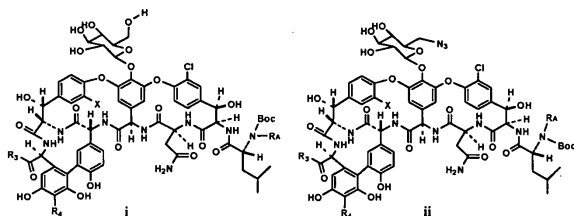


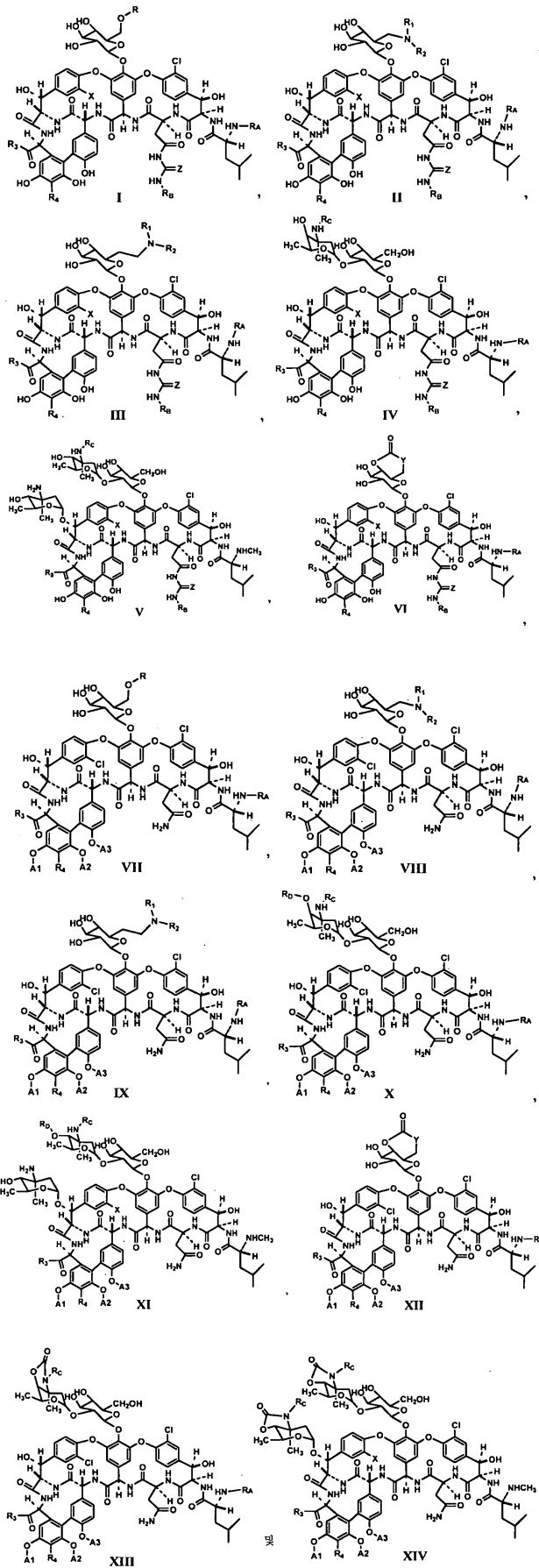
청구항 56

- (b) 트리플루오로아세트산과 같은 온화한 산을 사용하여 Boc 보호기를, 또는 적절한 탈보호 방법론을 사용하여 다른 질소 보호기를 제거하는 것,
- (c) R₃가 알콕시인 경우, 온화한 염기 또는 온화한 산 가수분해에 의해 알콕시 기를 제거함으로써, 카르복실산 유도체를 생성시키는 것,
- (d) 아지드 관능기를 아민으로 환원시키는 것,
- (e) R₁-J (여기서 J는 할로겐임) 또는 R_c-J (여기서 J는 할로겐임)의 구조를 갖는 알킬 할로겐화물을 사용하여, 화합물의 제4 아미노산의 당당의 1급 알콜 또는 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 알킬화하는 것,
- (f) C(=O)R₇의 구조를 갖는 아실 기를 사용하여, 화합물의 제4 아미노산의 당당의 1급 알콜 또는 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 아실화하는 것,
- (g) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀의 구조를 갖는 아실 기를 사용하여, 화합물의 제4 아미노산의 당당의 1급 알콜 또는 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 아실화하는 것,
- (h) 화합물의 제4 아미노산의 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 알데히드 또는 케톤과 반응시킨 후, 이어서 생성되는 이민을 환원성 아민화하는 것,
- (i) R₃에 의해 정의된 바와 같은 치환 아미드를 사용하여 화합물의 마크로시클릭 고리상의 산 잔기를 전환시키는 것,
- (j) 인접 히드록실 기를 사용하여 화합물의 제4 아미노산 당당 잔기의 1급 알콜 또는 1급 아민에 대하여 포스겐 반응을 수행하는 것,
- (k) 알킨을 사용하여 아지드의 쌍극성 고리첨가를 수행함으로써, 1,2,3-트리졸을 형성시키는 것,
- (l) (a)와 (b)의 조합,

- (m) (a), (b) 및 (c)의 조합,
- (n) (a), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- (o) (a), (e) 및 (b)의 조합,
- (p) (a), (f) 및 (b)의 조합,
- (q) (a), (g) 및 (b)의 조합,
- (r) (a), (h) 및 (b)의 조합,
- (s) (a), (d) 및 (b)의 조합,
- (t) (a), (d), (c) 및 (b)의 조합,
- (u) (a), (c), (i), (d) 및 (b)의 조합,
- (v) (a), (c), (d) 및 (b)의 조합,
- (w) (a), (c), (i), (d), (e) 및 (b)의 조합,
- (x) (a), (c), (i), (d), (f) 및 (b)의 조합,
- (y) (a), (c), (i), (d), (g) 및 (b)의 조합,
- (z) (a), (c), (i), (d), (h) 및 (b)의 조합,
- (aa) (a), (c), (d), (e) 및 (b)의 조합,
- (bb) (a), (c), (d), (f) 및 (b)의 조합,
- (cc) (a), (c), (d), (g) 및 (b)의 조합,
- (dd) (a), (c), (d), (h) 및 (b)의 조합,
- (ee) (a), (j) 및 (b)의 조합,
- (ff) (a), (j), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- (gg) (a), (d), (j) 및 (b)의 조합,
- (hh) (a), (d), (j), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- (ii) (a), (k) 및 (b)의 조합,
- (jj) (a), (k), (c), (i) 및 (b)의 조합

으로 이루어진 군으로부터 선택된 기술에 의하여, 하기 화학식 i, ii, iii, iv, v, vi 및 vii로 이루어진 군으로부터의 화합물을 변형시킴으로써, 하기 화학식 I 내지 XIV로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물을 형성시키는 것을 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I 내지 XIV의 화합물의 제조 방법.





명세서

기술분야

[상호-참조]

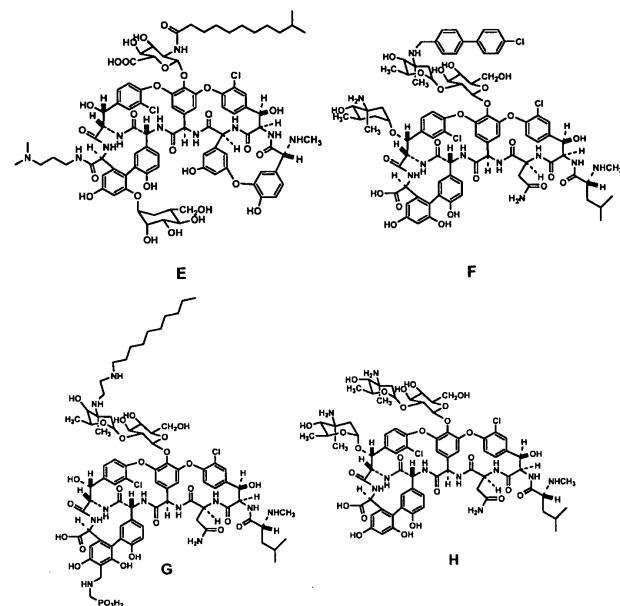
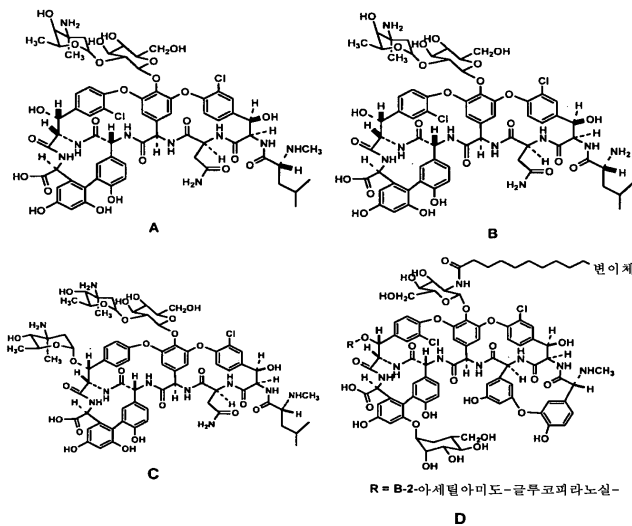
본 출원은 2009년 6월 24일에 출원된 U.S. 가출원 제61/220,167호, 및 2008년 12월 5일에 출원된 PCT 특허 출원 제PCT/US2008/085716호의 우선권을 주장하는 바이며, 상기 둘 다는 그 전문이 참고로 포함된다.

[발명의 분야]

본원에 기술된 것은 항세균 활성을 갖는 반-합성 글리코펩티드, 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 반-합성 글리코펩티드를 사용한 치료 방법이다.

배경기술

약물 내성 세균 균주의 출현은 향상된 활성을 갖는 항생제를 합성 및 확인할 필요성을 강조하고 있다. 세균 감염과 싸우는 데에 사용되는 자연 발생 및 반-합성 글리코펩티드 항생제에는 하기 화학식 A, B, C, D, E, F, G 및 H의 구조를 갖는 반코마이신, 테스메틸반코마이신, 에레모마이신, 테이코플라닌 (5종 화합물의 복합체), 달바반신, 오리타반신, 텔라반신, 및 A82846B (LY264826)와 같은 화합물이 포함된다:



이러한 화합물은 세균 감염을 치료 및 예방하는 데에 사용되나, 다른 항세균제들과 마찬가지로 해당 화합물에 대하여 내성을 가지거나 감수성이 불충분한 세균 균주들이 확인된 바 있으며, 특정의 세균 감염, 예를 들어 화합물 A 중간-내성 에스. 아우레우스(*aureus*)에 의해 야기되는 페 에스. 아우레우스 감염, 또는 화합물 A 내성-

엔테로코쿠스로 인한 감염에 대해서는 이들 화합물이 제한된 효과를 갖는 것으로 밝혀진 바 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0009]

[발명의 개요]

[0010]

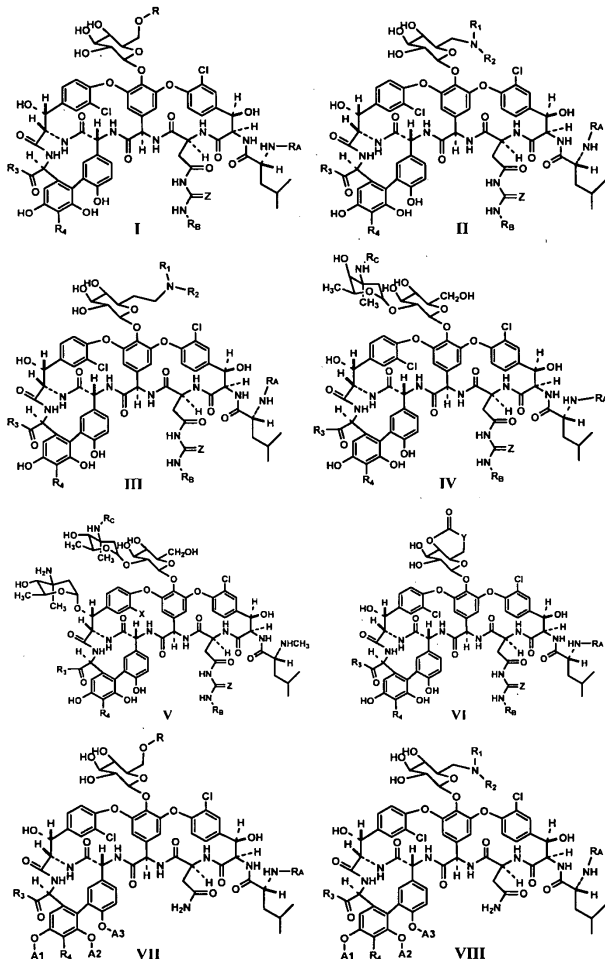
본원에 기술된 것은 항세균 활성을 갖는 반-합성 글리코펩티드이다. 또한, 상기 화합물의 합성 방법, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 질환, 특히 세균 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 화합물의 사용 방법이 제공된다.

[0011]

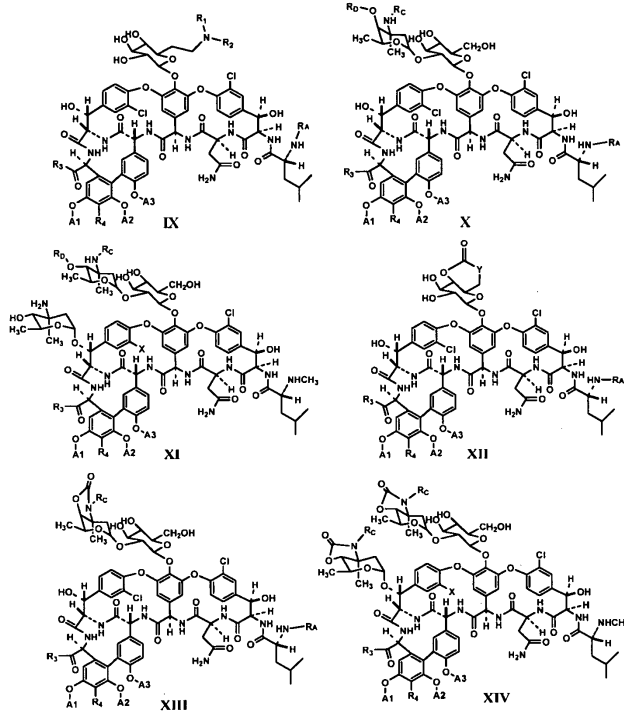
한 측면에서, 본원에 제공된 것은 항세균 활성을 갖는 반-합성 글리코펩티드는 물론, 그의 제약상 허용되는 염, 그의 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 제공하기 위한 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C 또는 화합물 H 골격의 변형에 의해 형성되며, 일부 실시양태에서는 현재 가용한 글리코펩티드 항세균제들에 비해 뛰어난 미생물학적 및 약동학적 특성을 갖는 세균 감염 치료용 항세균제로서 사용되는 화합물이다.

[0012]

한 측면에서, 본원에 제공된 것은 하기 화학식 I 내지 XIV로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.



[0013]



[0014]

[0015]

[0016]

[0017]

[0018]

[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

[0025]

[0026]

[0027]

[0028]

[0029]

[0030]

[0031]

[0032]

[0033]

(여기서,

R_A 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

a) 수소,

b) 메틸,

c) C_2-C_{12} -알킬;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) 수소,

b) C_1-C_{12} -알킬,

c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:

(a) 할로젠,

(b) 히드록시,

(c) C_1-C_{12} -알콕시,

(d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

(e) 아미노,

(f) C_1-C_{12} -알킬아미노,

(g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,

(h) 알케닐,

(i) 알키닐,

(j) C_1-C_{12} -티오알콕시,

- [0034] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0035] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0036] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0037] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0038] h) 시클로알킬,
- [0039] i) 시클로알케닐,
- [0040] j) 헤테로시클로알킬 (또는 R₁과 R₂는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의로 -O-, -N-, -NH-, -N(C₁-C₆-알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환-아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환-헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, 및 -S- 또는 S(O)_n-로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 관능기를 갖는 치환된 헤테로아릴 또는 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 n은 1 또는 2이고, 상기 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨:
- [0041] (a) 할로젠,
- [0042] (b) 히드록실,
- [0043] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0044] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0045] (e) 옥소,
- [0046] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0047] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0048] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬),
- [0049] k) C(=O)R₇,
- [0050] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서 R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₈과 R₁₀ 또는 R₉와 R₁₀은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0051] (a) 할로젠,
- [0052] (b) 히드록실,
- [0053] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0054] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0055] (e) 옥소,
- [0056] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0057] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0058] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬);
- [0059] R₇은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

- [0060] a) 수소,
- [0061] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0062] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
 - [0063] (a) 할로젠,
 - [0064] (b) 히드록시,
 - [0065] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0066] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - [0067] (e) 아미노,
 - [0068] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
 - [0069] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
 - [0070] (h) 알케닐,
 - [0071] (i) 알키닐,
 - [0072] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0073] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0074] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0075] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0076] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0077] h) 시클로알킬,
- [0078] i) 시클로알케닐,
- [0079] j) 헤테로시클로알킬,
- [0080] k) 아미노,
- [0081] l) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0082] m) 아미노-시클로알킬;
- [0083] X는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
 - [0084] (1) 수소,
 - [0085] (2) 염소;
- [0086] Y는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:
 - [0087] (1) 산소,
 - [0088] (2) NR₁;
- [0089] Z는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
 - [0090] (1) 산소,
 - [0091] (2) 황;
- [0092] R은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

- [0093] (1) 수소,
- [0094] (2) 시클로알킬,
- [0095] (3) 시클로알케닐,
- [0096] (4) C₁-C₁₂-알킬,
- [0097] (5) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
- [0098] (a) 할로젠,
- [0099] (b) 히드록시,
- [0100] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0101] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0102] (e) -COOR₅ (여기서 R₅는 수소 또는 저급알킬임),
- [0103] (f) -C(O)NR₅R₆ (여기서 R₆는 수소 또는 저급알킬임),
- [0104] (g) 아미노,
- [0105] (h) -NR₅R₆ (또는 R₅와 R₆는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0106] (i) 할로젠,
- [0107] (ii) 히드록시,
- [0108] (iii) C₁-C₃-알콕시,
- [0109] (iv) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0110] (v) 옥소,
- [0111] (vi) C₁-C₁₂-알킬,
- [0112] (vii) 할로-C₁-C₁₂-알킬, 및
- [0113] (viii) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬),
- [0114] (i) 아릴,
- [0115] (j) 치환 아릴,
- [0116] (k) 헤테로아릴,
- [0117] (l) 치환 헤테로아릴,
- [0118] (m) 메르캅토,
- [0119] (n) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0120] (6) C(=O)OR₁₁ (여기서 R₁₁은 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임),
- [0121] (7) C(=O)NR₁₁R₁₂ (여기서 R₁₂는 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임) (또는 R₁₁과 R₁₂는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하거나:
- [0122] (a) 할로젠,

- [0123] (b) 히드록시,
- [0124] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0125] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0126] (e) 옥소,
- [0127] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [0128] (g) 치환 저급알킬,
- [0129] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- [0130] (i) 아미노,
- [0131] (j) 알킬아미노,
- [0132] (k) 디알킬아미노, 및
- [0133] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬,
- [0134] 또는 함께 취해진 R 및 그의 연결된 산소 원자는 할로젠임);
- [0135] R₃은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0136] (1) OH,
- [0137] (2) 1-아다만탄아미노,
- [0138] (3) 2-아다만탄아미노,
- [0139] (4) 3-아미노-1-아다만탄아미노,
- [0140] (5) 1-아미노-3-아다만탄아미노,
- [0141] (6) 3-저급알킬아미노-1-아다만탄아미노,
- [0142] (7) 1-저급알킬아미노-3-아다만탄아미노,
- [0143] (8) 아미노,
- [0144] (9) NR₁₃R₁₄ (여기서 R₁₃ 및 R₁₄는 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아미노저급알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환 알콕시, 및 치환 아릴 옥시에 의해 추가적으로 치환되거나, 또는, R₁₃과 R₁₄는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0145] (a) 할로젠,
- [0146] (b) 히드록시,
- [0147] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0148] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0149] (e) 옥소,
- [0150] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [0151] (g) 치환 저급알킬,
- [0152] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,

- [0153] (i) 아미노,
- [0154] (j) 알킬아미노,
- [0155] (k) 디알킬아미노, 및
- [0156] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬);
- [0157] R₄는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:
- [0158] (1) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHSO₂R_B (여기서 m은 1 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0159] (2) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHSO₂R_B (여기서 p는 0 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0160] (3) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-O-(CH₂)_f-NHSO₂R_B (여기서 m은 1 내지 6이며, f는 1 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0161] (4) CH₂NR_F-CHR₁₅-(CH₂)_q-NR_GSO₂R_B (여기서 q는 2 내지 4이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬이고, R_F 및 R_G는 독립적으로 수소, 저급알킬이거나, 또는 함께 -CH₂-를 나타냄),
- [0162] (5) H,
- [0163] (6) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHCONHR_B (여기서 m은 1 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0164] (7) CH₂NHCH₂PO₃H₂,
- [0165] (8) 아미노저급알킬 (여기서 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환 알콕시, 및 치환 아릴옥시에 의해 추가적으로 치환됨),
- [0166] (9) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-NHCOR_B (여기서 p는 0 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0167] (10) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHR_B (여기서 p는 0 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0168] (11) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-O-(CH₂)_f-NHCONHR_B (여기서 m은 1 내지 6이며, f는 1 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임);
- [0169] R_B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0170] a) 아릴,
- [0171] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0172] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
- [0173] (a) 할로젠,
- [0174] (b) 히드록시,
- [0175] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0176] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0177] (e) 아미노,
- [0178] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0179] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0180] (h) 알케닐,
- [0181] (i) 알키닐,

- [0182] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0183] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0184] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0185] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0186] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0187] h) 시클로알킬,
- [0188] i) 헤테로아릴,
- [0189] j) 헤테로시클로알킬,
- [0190] k) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 아릴:
 - [0191] (a) 할로젠,
 - [0192] (b) 히드록시,
 - [0193] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0194] (d) C₁-C₁₂-알콕시-C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0195] (e) 아미노,
 - [0196] (f) 아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0197] (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
 - [0198] (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0199] (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
 - [0200] (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0201] (k) 알케닐,
 - [0202] (l) 알키닐,
 - [0203] (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
 - [0204] (n) C₁-C₁₂-알킬,
 - [0205] (o) C₁-C₁₂-치환 알킬,
 - [0206] (p) C₁-C₁₂-알콕시-모르폴리노,
 - [0207] (q) C₁-C₁₂-알콕시-C₁-C₁₂-디알콕시아미노,
 - [0208] (r) C₁-C₁₂-알콕시-NHSO₂C₁-C₆알킬,
 - [0209] (s) C₁-C₁₂-알콕시-NHCOC₁-C₆알킬,
- [0210] l) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 헤테로아릴:
 - [0211] (a) 할로젠,
 - [0212] (b) 히드록시,
 - [0213] (c) C₁-C₁₂-알콕시,

- [0214] (d) C₁-C₁₂-알콕시-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0215] (e) 아미노,
- [0216] (f) 아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0217] (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0218] (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0219] (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0220] (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0221] (k) 알케닐,
- [0222] (l) 알키닐,
- [0223] (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0224] (n) C₁-C₁₂-알킬,
- [0225] (o) C₁-C₁₂-치환 알킬;
- [0226] R_C는 각각 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:
- [0227] a) 수소,
- [0228] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0229] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
 - [0230] (a) 할로젠,
 - [0231] (b) 히드록시,
 - [0232] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0233] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - [0234] (e) 아미노,
 - [0235] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
 - [0236] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
 - [0237] (h) 알케닐,
 - [0238] (i) 알키닐,
 - [0239] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0240] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0241] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0242] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0243] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0244] h) 시클로알킬,
- [0245] i) 시클로알케닐,

- [0246] j) 헤테로시클로알킬,
- [0247] k) $C(=O)R_7$,
- [0248] l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ (여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_8 과 R_{10} 또는 R_9 와 R_{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0249] (a) 할로겐,
- [0250] (b) 히드록실,
- [0251] (c) C_1-C_3 -알콕시,
- [0252] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0253] (e) 옥소,
- [0254] (f) C_1-C_3 -알킬,
- [0255] (g) 할로- C_1-C_3 -알킬,
- [0256] (h) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알킬);
- [0257] R_D 는 각각 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0258] a) 수소,
- [0259] b) C_1-C_{12} -알킬,
- [0260] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:
- [0261] (a) 할로겐,
- [0262] (b) 히드록시,
- [0263] (c) C_1-C_{12} -알콕시,
- [0264] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0265] (e) 아미노,
- [0266] (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
- [0267] (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
- [0268] (h) 알케닐,
- [0269] (i) 알키닐,
- [0270] (j) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- [0271] d) 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0272] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0273] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0274] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0275] h) 시클로알킬,

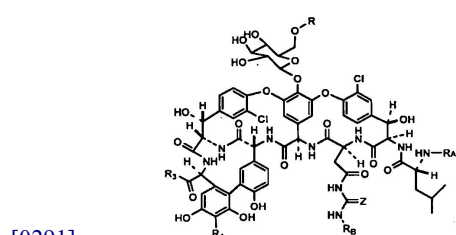
- [0276] i) 시클로알케닐,
 [0277] j) 헤테로시클로알킬,
 [0278] k) $C(=O)R_7$,
 [0279] l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ (여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_8 과 R_{10} 또는 R_9 와 R_{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

- [0280] (a) 할로젠,
 [0281] (b) 히드록실,
 [0282] (c) C_1-C_3 -알콕시,
 [0283] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
 [0284] (e) 옥소,
 [0285] (f) C_1-C_3 -알킬,
 [0286] (g) 할로- C_1-C_3 -알킬,
 [0287] (h) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알킬);

- [0288] A1, A2 및 A3 중 2개 이상은 수소이며, A1, A2 및 A3 중 2개가 수소인 경우, 나머지 하나는 $-C(Z)-NH-R_B$, $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$, $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-R_B$ 또는 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이고, 여기서 m은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이되; 화학식 X 또는 XI의 구조를 갖는 화합물에서, A1, A2, A3, R_C 및 R_D 가 수소인 경우에, R_4 는 수소가 아님).

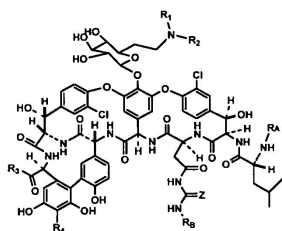
- [0289] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

- [0290] <화학식 I>



스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

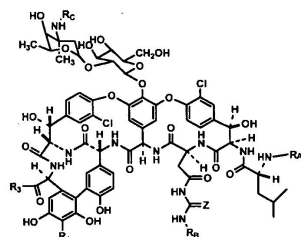
[0296] <화학식 III>



[0297]

[0298] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

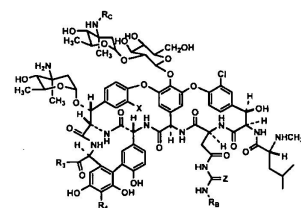
[0299] <화학식 IV>



[0300]

[0301] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

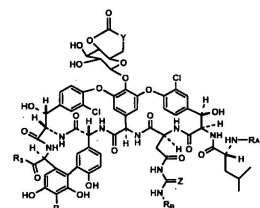
[0302] <화학식 V>



[0303]

[0304] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 VI의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

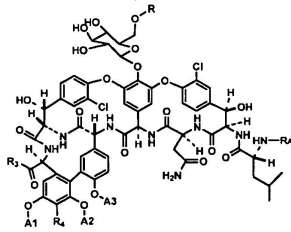
[0305] <화학식 VI>



[0306]

[0307] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 VII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

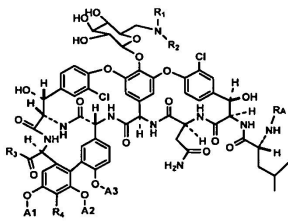
[0308] <화학식 VII>



[0309]

[0310] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

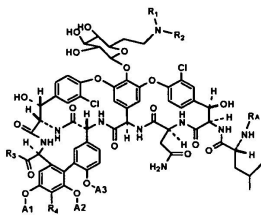
[0311] <화학식 VIII>



[0312]

[0313] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 IX의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

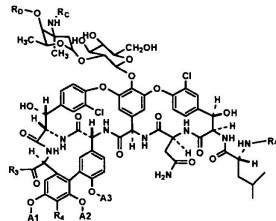
[0314] <화학식 IX>



[0315]

[0316] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 X의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

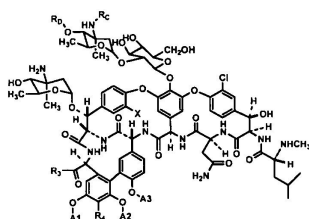
[0317] <화학식 X>



[0318]

[0319] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XI의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

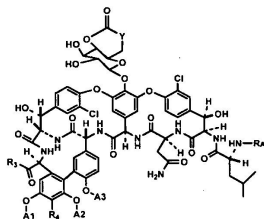
[0320] <화학식 XI>



[0321]

[0322] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

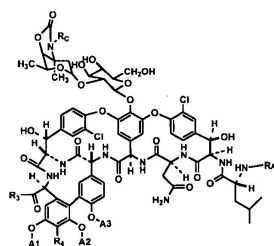
[0323] <화학식 XII>



[0324]

[0325] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

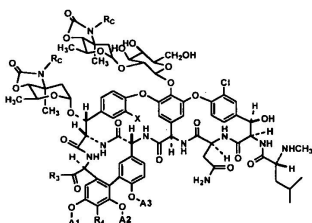
[0326] <화학식 XIII>



[0327]

[0328] 추가 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

[0329] <화학식 XIV>



[0330]

[0331] 상기 구조 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R_A 는 메틸이며, R_4 는 수소이다. 한 실시양태에서 R_A 는 수소이며, R_4 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, X는 수소이며, R_4 는 수소이다. 추가 실시양태에서, X는 염소이며, R_4 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 메틸이며, R_4 는 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 수소이며, R_4 는 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 이다. 한 실시양태에서, R_A 는 수소이며, R_4 는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이고, 여기서 m은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 수소이며, R_4 는 $CH_2NR_F-CHR_{15}-(CH_2)_q-NR_GSO_2R_B$ 이고, 여기서 q는 2 내지 4이며, R_{15} , R_F 및 R_G 는 H 또는 저급알킬이고, R_F 와 R_G 는 함께 $-CH_2-$ 를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 수소이며, R_4 는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-CONHSO_2R_B$ 이고, 여기서 p는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 한 실시양태에서, R_4 는 $CH_2NH-(CH_2)_{2-6}CONHR_B$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A1 및 A2는 모두 수소이며, R_4 는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-O-(CH_2)_f-NHCONHR_B$ 이고, 여기서 m은 1 내지 6이며, f는 1 내지 6이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 추가 실시양태에서, R_4 는 $CH_2NH-(CH_2)_2-O-CH_2-NHCONHR_B$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A1 및 A2는 모두 수소이며, R_4 는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-NHCO R_B$ 이고, 여기서 p는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 한 실시양태에서, R_4 는 $CH_2NH-(CH_2)_{2-6}NHCOR_B$ 이다.

[0332] 추가 실시양태에서 R_A 는 수소이며, R_4 는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-COOH$ 이고, 여기서 p는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저

급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 메틸이며, R_4 는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이고, 여기서 m 은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 한 실시양태에서, R_A 는 메틸이며, R_4 는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-CONHSO_2R_B$ 이고, 여기서 p 는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 메틸이며, R_4 는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-COOH$ 이고, 여기서 p 는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 메틸이며, R_4 는 $CH_2NR_F-CHR_{15}-(CH_2)_q-NR_GSO_2R_B$ 이고, 여기서 q 는 2 내지 4이며, R_{15} , R_F , 및 R_G 는 H 또는 저급알킬이고, R_F 와 R_G 는 함께 $-CH_2-$ 를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 수소이며, $A1$ 은 $CONH-CHR_{15}-(CH_2)_p-NHSO_2R_B$ 이고, 여기서 p 는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 메틸이며, $A1$ 은 $CONH-CHR_{15}-(CH_2)_p-NHSO_2R_B$ 이고, 여기서 p 는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 수소이며, $A1$ 은 $-CONHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이고, 여기서 m 은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 메틸이며, $A1$ 은 $-CONHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이고, 여기서 m 은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 수소이며, $A2$ 는 $CONH-CHR_{15}-(CH_2)_p-NHSO_2R_B$ 이고, 여기서 p 는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 수소이며, $A2$ 는 $-CONHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이고, 여기서 m 은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 메틸이며, $A2$ 는 $-CONHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이고, 여기서 m 은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 수소이며, $A3$ 은 $CONH-CHR_{15}-(CH_2)_p-NHSO_2R_B$ 이고, 여기서 p 는 0 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 수소이며, $A3$ 은 $-CONHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이고, 여기서 m 은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 메틸이며, $A3$ 은 $-CONHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이고, 여기서 m 은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다.

[0333] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R_3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0334] (1) OH,

[0335] (2) 1-아다만탄아미노,

[0336] (3) 2-아다만탄아미노,

[0337] (4) 3-아미노-1-아다만탄아미노,

[0338] (5) 1-아미노-3-아다만탄아미노,

[0339] (6) 3-저급알킬아미노-1-아다만탄아미노,

[0340] (7) 1-저급알킬아미노-3-아다만탄아미노,

[0341] (8) 아미노,

[0342] (9) $NR_{13}R_{14}$ (여기서 R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아미노저급알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환 알콕시, 및 치환 아릴 옥시에 의해 추가적으로 치환되거나, 또는, R_{13} 과 R_{14} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

[0343] (a) 할로젠,

[0344] (b) 히드록시,

[0345] (c) C_1-C_3 -알콕시,

- [0346] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0347] (e) 옥소,
- [0348] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [0349] (g) 치환 저급알킬,
- [0350] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- [0351] (i) 아미노,
- [0352] (j) 알킬아미노,
- [0353] (k) 디알킬아미노, 및
- [0354] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬).
- [0355] 추가 실시양태에서, R₃은 OH이다. 또 다른 실시양태에서, R₃은 2-아다만탄아미노이다. 또 다른 실시양태에서, R₃은 디메틸아미노이다. 한 실시양태에서, R₃은 디메틸아미노에틸아미노이다. 또 다른 실시양태에서, R₃은 N-메틸피페라지노이다.
- [0356] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0357] a) 수소,
- [0358] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0359] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
- [0360] (a) 할로젠,
- [0361] (b) 히드록시,
- [0362] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0363] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0364] (e) 아미노,
- [0365] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0366] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0367] (h) 알케닐,
- [0368] (i) 알키닐,
- [0369] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0370] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0371] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0372] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0373] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0374] h) 시클로알킬,
- [0375] i) 시클로알케닐,

[0376] j) 헤테로시클로알킬 (또는 R_1 과 R_2 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의로 -O-, -N-, -NH-, -N(C_1 - C_6 -알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴- C_1 - C_6 -알킬)-, -N(치환-아릴- C_1 - C_6 -알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴- C_1 - C_6 -알킬)-, -N(치환-헤테로아릴- C_1 - C_6 -알킬)-, 및 -S- 또는 $S(O)_n$ -로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 관능기를 갖는 치환된 헤테로아릴 또는 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 n은 1 또는 2이고, 상기 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨:

- [0377] (a) 할로젠,
- [0378] (b) 히드록실,
- [0379] (c) C_1 - C_3 -알콕시,
- [0380] (d) C_1 - C_3 -알콕시- C_1 - C_3 -알콕시,
- [0381] (e) 옥소,
- [0382] (f) C_1 - C_3 -알킬,
- [0383] (g) 할로- C_1 - C_3 -알킬,
- [0384] (h) C_1 - C_3 -알콕시- C_1 - C_3 -알킬),

[0385] k) $C(=O)R_7$,

[0386] l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ (여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_8 과 R_{10} 또는 R_9 와 R_{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

- [0387] (a) 할로젠,
- [0388] (b) 히드록실,
- [0389] (c) C_1 - C_3 -알콕시,
- [0390] (d) C_1 - C_3 -알콕시- C_1 - C_3 -알콕시,
- [0391] (e) 옥소,
- [0392] (f) C_1 - C_3 -알킬,
- [0393] (g) 할로- C_1 - C_3 -알킬,
- [0394] (h) C_1 - C_3 -알콕시- C_1 - C_3 -알킬).

[0395] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R_1 및 R_2 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R_1 은 C_1 - C_{12} -알킬이며, R_2 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R_1 은 아릴 또는 치환 아릴에 의해 치환된 C_1 - C_{12} -알킬이며, R_2 는 수소이다. 추가 실시양태에서, R_1 은 $C(=O)C_1$ - C_{12} -알킬이며, R_2 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R_1 은 $C(=O)CH_2NHC_1$ - C_{12} -알킬이며, R_2 는 수소이다. 한 실시양태에서, R_1 은 C_1 - C_{12} -알킬 치환된 C_1 - C_{12} -알콕시이며, R_2 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R_1 은 C_1 - C_{12} -알킬 치환된 C_1 - C_{12} -티오알콕시이며, R_2 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R_1 은 C_1 - C_{12} -알킬 치환된 C_1 - C_{12} -알킬아미노이며, R_2 는 수소이다.

[0396] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [0397] (1) 수소,

- [0398] (2) 시클로알킬,
- [0399] (3) 시클로알케닐,
- [0400] (4) C₁-C₁₂-알킬,
- [0401] (5) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
- [0402] (a) 할로젠,
- [0403] (b) 히드록시,
- [0404] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0405] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0406] (e) -COOR₅ (여기서 R₅는 수소 또는 저급알킬임),
- [0407] (f) -C(O)NR₅R₆ (여기서 R₆는 수소 또는 저급알킬임),
- [0408] (g) 아미노,
- [0409] (h) -NR₅R₆ (또는 R₅와 R₆는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0410] (i) 할로젠,
- [0411] (ii) 히드록시,
- [0412] (iii) C₁-C₃-알콕시,
- [0413] (iv) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0414] (v) 옥소,
- [0415] (vi) C₁-C₁₂-알킬,
- [0416] (vii) 할로-C₁-C₁₂-알킬, 및
- [0417] (viii) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬),
- [0418] (i) 아릴,
- [0419] (j) 치환 아릴,
- [0420] (k) 헤테로아릴,
- [0421] (l) 치환 헤테로아릴,
- [0422] (m) 메르캅토,
- [0423] (n) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0424] (6) C(=O)OR₁₁ (여기서 R₁₁는 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임),
- [0425] (7) C(=O)NR₁₁R₁₂ (여기서 R₁₂는 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임) (또는 R₁₁과 R₁₂는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하거나:
- [0426] (a) 할로젠,
- [0427] (b) 히드록시,

- [0428] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0429] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0430] (e) 옥소,
- [0431] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [0432] (g) 치환 저급알킬,
- [0433] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- [0434] (i) 아미노,
- [0435] (j) 알킬아미노,
- [0436] (k) 디알킬아미노, 및
- [0437] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬,
- [0438] 또는 함께 취해진 R 및 그의 연결된 산소 원자는 할로젠임).
- [0439] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R은 C₁-C₁₂-알킬이다. 한 실시양태에서, R은 아릴 또는 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬이다. 추가 실시양태에서, R은 C(=O)NHC₁-C₁₂-알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R₁은 아릴 또는 치환 아릴에 의해 치환된 C(=O)NHC₁-C₁₂-알킬이다. 한 실시양태에서, R은 C(=O)OC₁-C₁₂-알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R₁은 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C(=O)NHC₁-C₁₂-알킬이다.
- [0440] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R_B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0441] a) 아릴,
- [0442] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0443] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
 - [0444] (a) 할로젠,
 - [0445] (b) 히드록시,
 - [0446] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0447] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - [0448] (e) 아미노,
 - [0449] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
 - [0450] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
 - [0451] (h) 알케닐,
 - [0452] (i) 알키닐,
 - [0453] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0454] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0455] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0456] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,

- [0457] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0458] h) 시클로알킬,
- [0459] i) 헤테로아릴,
- [0460] j) 헤테로시클로알킬,
- [0461] k) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 아릴:
 - [0462] (a) 할로젠,
 - [0463] (b) 히드록시,
 - [0464] (c) C_1-C_{12} -알콕시,
 - [0465] (d) C_1-C_{12} -알콕시- C_1-C_{12} -알콕시,
 - [0466] (e) 아미노,
 - [0467] (f) 아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
 - [0468] (g) C_1-C_{12} -알킬아미노,
 - [0469] (h) C_1-C_{12} -알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
 - [0470] (i) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
 - [0471] (j) C_1-C_{12} -디알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
 - [0472] (k) 알케닐,
 - [0473] (l) 알키닐,
 - [0474] (m) C_1-C_{12} -티오알콕시,
 - [0475] (n) C_1-C_{12} -알킬,
 - [0476] (o) C_1-C_{12} -치환 알킬,
 - [0477] (p) C_1-C_{12} -알콕시-모르폴리노,
 - [0478] (q) C_1-C_{12} -알콕시- C_1-C_{12} -디알콕시아미노,
 - [0479] (r) C_1-C_{12} -알콕시- $NHSO_2C_1-C_6$ 알킬,
 - [0480] (s) C_1-C_{12} -알콕시- $NHCOC_1-C_6$ 알킬,
- [0481] l) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 헤테로아릴:
 - [0482] (a) 할로젠,
 - [0483] (b) 히드록시,
 - [0484] (c) C_1-C_{12} -알콕시,
 - [0485] (d) C_1-C_{12} -알콕시- C_1-C_{12} -알콕시,
 - [0486] (e) 아미노,
 - [0487] (f) 아미노- C_1-C_{12} -알콕시,
 - [0488] (g) C_1-C_{12} -알킬아미노,

[0489] (h) C_1-C_{12} -알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,

[0490] (i) C_1-C_{12} -디알킬아미노,

[0491] (j) C_1-C_{12} -디알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시,

[0492] (k) 알케닐,

[0493] (l) 알키닐,

[0494] (m) C_1-C_{12} -티오알콕시,

[0495] (n) C_1-C_{12} -알킬,

[0496] (o) C_1-C_{12} -치환 알킬.

[0497] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R_B 는 C_1-C_{12} -알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 아릴 또는 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 헤테로 아릴 또는 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 할로겐에 의해 치환된 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} -알콕시에 의해 치환된 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} -알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시에 의해 치환된 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 아미노- C_1-C_{12} -알콕시에 의해 치환된 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} -알킬아미노에 의해 치환된 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} -디알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시에 의해 치환된 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 $C_1-C_1-C_{12}$ -치환 알킬에 의해 치환된 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} -알콕시에 의해 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} -알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시에 의해 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 아미노- C_1-C_{12} -알콕시에 의해 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} -알킬아미노에 의해 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} -디알킬아미노- C_1-C_{12} -알콕시에 의해 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} -치환 알킬에 의해 치환된 헤테로아릴이다.

[0498] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R_C 는 각각 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0499] a) 수소,

[0500] b) C_1-C_{12} -알킬,

[0501] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:

[0502] (a) 할로겐,

[0503] (b) 히드록시,

[0504] (c) C_1-C_{12} -알콕시,

[0505] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

[0506] (e) 아미노,

[0507] (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,

[0508] (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,

[0509] (h) 알케닐,

- [0510] (i) 알킬닐,
- [0511] (j) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- [0512] d) 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0513] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0514] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0515] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0516] h) 시클로알킬,
- [0517] i) 시클로알케닐,
- [0518] j) 헤테로시클로알킬,
- [0519] k) $C(=O)R_7$,
- [0520] l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ (여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_8 과 R_{10} 또는 R_9 와 R_{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0521] (a) 할로젠,
- [0522] (b) 히드록실,
- [0523] (c) C_1-C_3 -알콕시,
- [0524] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0525] (e) 옥소,
- [0526] (f) C_1-C_3 -알킬,
- [0527] (g) 할로- C_1-C_3 -알킬,
- [0528] (h) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알킬).
- [0529] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R_c 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R_c 는 C_1-C_{12} -알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_c 는 아릴 또는 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬이다. 추가 실시양태에서, R_c 는 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬이다. 한 실시양태에서, R_c 는 $C(=O)C_1-C_{12}$ -알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_c 는 $C(=O)CH_2NHC_1-C_2$ -알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_c 는 C_1-C_{12} -알킬 치환된 C_1-C_{12} -알콕시이다. 추가 실시양태에서, R_c 는 C_1-C_{12} -알킬 치환된 C_1-C_{12} -티오알콕시이다. 또 다른 실시양태에서, R_c 는 C_1-C_{12} -알킬 치환된 C_1-C_{12} -알킬아미노이다. 또 다른 실시양태에서, R_c 는 $C(=O)NH_2$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R_c 는 $C(=O)NHC_1-C_{12}$ -알킬이다.
- [0530] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R_0 는 각각 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0531] a) 수소,
- [0532] b) C_1-C_{12} -알킬,
- [0533] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:
- [0534] (a) 할로젠,

- [0535] (b) 히드록시,
- [0536] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0537] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0538] (e) 아미노,
- [0539] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0540] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0541] (h) 알케닐,
- [0542] (i) 알킬닐,
- [0543] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0544] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0545] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0546] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0547] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0548] h) 시클로알킬,
- [0549] i) 시클로알케닐,
- [0550] j) 헤테로시클로알킬,
- [0551] k) C(=O)R₇,
- [0552] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서 R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₈과 R₁₀ 또는 R₉와 R₁₀은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0553] (a) 할로젠,
- [0554] (b) 히드록실,
- [0555] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0556] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0557] (e) 옥소,
- [0558] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0559] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0560] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬).
- [0561] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R₀는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R₀는 C₁-C₁₂-알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R₀는 아릴 또는 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬이다. 추가 실시양태에서, R₀는 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬이다. 한 실시양태에서, R₀는 C(=O)C₁-C₁₂-알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R₀는 C(=O)CH₂NHC₁-C₂-알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R₀는 C₁-C₁₂-알킬 치환된 C₁-C₁₂-알콕시이다. 추가 실시양태에서, R₀는 C₁-C₁₂-알킬 치환된 C₁-C₁₂-티오알콕시이다. 또 다

른 실시양태에서, R_0 는 C_1 - C_{12} -알킬 치환된 C_1 - C_{12} -알킬아미노이다. 또 다른 실시양태에서, R_0 는 $C(=O)NH_2$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R_0 는 $C(=O)NHC_1-C_{12}$ -알킬이다.

[0562] 상기 구조 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, Y는 산소이며, R_4 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, Z는 산소이며, R_4 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 NH이며, R_4 는 수소이다. 추가 실시양태에서, Z는 황이며, R_4 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, Z는 산소이며, R_4 는 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 이다. 한 실시양태에서, Y는 산소이며, R_4 는 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 NH이며, R_4 는 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 이다.

[0563] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나의 추가 실시양태에서, R_1 은 수소이며, R_2 는 $COCHR_8NHR_{15}$ 이고, 여기서 R_{15} 는 치환 아릴알킬이다.

[0564] 한 실시양태는 A1, A2 및 A3가 각각 수소인 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다. 또 다른 실시양태는 A1, A2 및 A3가 각각 수소인 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다. 한 실시양태는 A1, A2 및 A3가 각각 수소인 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다. 한 실시양태는 A1, A2 및 A3가 각각 수소인 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다. 한 실시양태는 A1, A2 및 A3가 각각 수소인 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다. 한 실시양태는 A1, A2 및 A3가 각각 수소인 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

[0565] 또 다른 측면은 화합물 (23), 화합물 (24), 화합물 (25), 화합물 (26), 화합물 (27), 화합물 (28), 화합물 (29), 화합물 (30), 화합물 (31), 화합물 (32), 화합물 (33), 화합물 (34), 화합물 (47), 화합물 (49), 화합물 (64), 화합물 (64A), 화합물 (65), 화합물 (66), 화합물 (67), 화합물 (68), 화합물 (69), 화합물 (70), 화합물 (71), 화합물 (72), 화합물 (73), 화합물 (74), 화합물 (75), 화합물 (76), 화합물 (77), 화합물 (78), 화합물 (79), 화합물 (80), 화합물 (81), 화합물 (82), 화합물 (83), 화합물 (84), 화합물 (85), 화합물 (86), 화합물 (87), 화합물 (88), 화합물 (104), 화합물 (105), 화합물 (106), 화합물 (107), 화합물 (108), 화합물 (109), 화합물 (110), 화합물 (111), 화합물 (112), 화합물 (113), 화합물 (114), 화합물 (115), 화합물 (116), 화합물 (117), 화합물 (118), 화합물 (120), 화합물 (121), 화합물 (122), 화합물 (123), 화합물 (125), 화합물 (131), 화합물 (132), 화합물 (133), 화합물 (134), 화합물 (135), 화합물 (136), 화합물 (137), 화합물 (138), 화합물 (139), 화합물 (140), 화합물 (141), 화합물 (143), 화합물 (144), 화합물 (145), 화합물 (146), 화합물 (147), 화합물 (148), 화합물 (149), 화합물 (150), 화합물 (151), 화합물 (152), 화합물 (153), 화합물 (154), 화합물 (155), 화합물 (156), 화합물 (157), 화합물 (158), 화합물 (159), 화합물 (160), 화합물 (161), 화합물 (184), 화합물 (185), 화합물 (186), 화합물 (187), 화합물 (188), 화합물 (188), 화합물 (190), 화합물 (191), 화합물 (192), 화합물 (193), 화합물 (194), 화합물 (195), 화합물 (196), 화합물 (197), 화합물 (198), 화합물 (199), 화합물 (200), 화합물 (201), 화합물 (202), 화합물 (203), 화합물 (204), 화합물 (205), 화합물 (206), 화합물 (207), 화합물 (208), 화합물 (209), 화합물 (210), 화합물 (211), 화합물 (212), 화합물 (213), 화합물 (214), 화합물 (215), 화합물 (216), 화합물 (217), 화합물 (218), 화합물 (219), 화합물 (220), 화합물 (221), 화합물 (222), 화합물 (248), 화합물 (249), 화합물 (250), 화합물 (251), 화합물 (252), 화합물 (253), 화합물 (254), 화합물 (255), 화합물 (256), 화합물 (257), 화합물 (258), 화합물 (259), 화합물 (260), 화합물 (261), 화합물 (262), 화합물 (263), 화합물 (264), 화합물 (265), 화합물 (266), 화합물 (267), 화합물 (268), 화합물 (269), 화합물 (270), 화합물 (271), 화합물 (272), 화합물 (273), 화합물 (274), 화합물 (275), 화합물 (276), 화합물 (277), 화합물 (279), 화합물 (280), 화합물 (281), 화합물 (282), 화합물 (283), 화합물 (284), 화합물 (285), 화합물 (286), 화합물 (287), 화합물 (289), 화합물 (290), 화합물 (291), 화합물 (292), 화합물 (293), 화합물 (294), 화합물 (295), 화합물 (296), 화합물 (299), 화합물 (301), 화합물 (302), 화합물 (303), 화합물 (304), 화합물 (305), 화합물 (306), 화합물 (307), 화합물 (308), 화합물 (309), 화합물 (310), 화합물 (311), 화합물 (312), 화합물 (313), 화합물 (314), 화합물 (315), 화합물 (316), 화합물 (317), 화합물 (218), 화합물 (319), 화합물 (320), 화합물 (321), 화합물 (322), 화합물

(323), 화합물 (324), 화합물 (325), 화합물 (326), 화합물 (327), 화합물 (328), 화합물 (329), 화합물 (330), 화합물 (331), 화합물 (332), 화합물 (333), 화합물 (334), 화합물 (335), 화합물 (336), 화합물 (337), 화합물 (338), 화합물 (339), 화합물 (340), 화합물 (341), 화합물 (342), 화합물 (343), 화합물 (344), 화합물 (345), 화합물 (346), 화합물 (347), 화합물 (348), 화합물 (349), 화합물 (350), 화합물 (351), 화합물 (352), 화합물 (353), 화합물 (354), 화합물 (355), 화합물 (356), 화합물 (357), 화합물 (358), 화합물 (359), 화합물 (360), 화합물 (361), 화합물 (362), 화합물 (363), 화합물 (365), 화합물 (366), 화합물 (367), 화합물 (368), 및 화합물 (370)에서 선택되는 화합물이다.

[0566] 또 다른 측면은 화합물 (5), 화합물 (6), 화합물 (11), 화합물 (12), 화합물 (15), 화합물 (16), 화합물 (17), 화합물 (18), 화합물 (44), 화합물 (45), 화합물 (119), 화합물 (162), 화합물 (163), 화합물 (164), 화합물 (165), 화합물 (278), 화합물 (288), 화합물 (298), 화합물 (364) 및 화합물 (369)로부터 선택되는 핵심 합성 중간체 화합물이다.

[0567] 또 다른 측면은 치료 유효량의 상기 언급된 화합물 중 어느 하나를 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이다.

[0568] 또 다른 측면은 항세균 유효량의 상기 언급된 화합물 중 어느 하나를 제약상 허용되는 담체와 함께포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 해당 치료를 필요로 하는 포유동물의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 포유동물은 A, B, C, D, E, F, G 및 H의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 반코마이신, 데스메틸반코마이신, 에레모마이신, 테이코플라닌 (5종 화합물의 복합체), 달바반신, 오리타반신, 텔라반신, 및 A82846B (LY264826); 또는 상기 항생제들의 조합을 포함한 또 다른 항생제에 대하여 내성인 세균 감염을 갖는다.

[0569] 또 다른 측면에서, 본원에 기술된 것은 본원에 기술된 화합물의 세균-관련 질환 또는 상태 치료용 약제 제조에서의 용도이다. 한 실시양태에서, 상기 세균-관련 질환 또는 상태는 A, B, C, D, E, F, G 및 H의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 반코마이신, 데스메틸반코마이신, 에레모마이신, 테이코플라닌 (5종 화합물의 복합체), 달바반신, 오리타반신, 텔라반신, 및 A82846B (LY264826); 또는 상기 항생제들의 조합을 포함한 또 다른 항생제에 대하여 내성인 세균으로부터 야기된다.

[0570] 또 다른 측면에서, 본원에 기술된 것은 포장 재료, 포장 재료 내의 세균-매개 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에 효과적인 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV 중 어느 하나의 화합물, 및 상기 화합물 또는 조성물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 N-옥시드, 제약상 허용되는 아실 글루쿠로니드 대사물, 제약상 허용되는 전구약물, 또는 제약상 허용되는 용매화물이 세균-매개 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에 사용된다는 것을 표시하여 제공하는 라벨을 포함하는 제조 물품이다.

[0571] 또 다른 측면은

[0572] (a) 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) 등과 같은 염기의 존재하에 R_B -이소시아네이트 또는 R_B -티오이소시아네이트를 사용하여 제3 아미노산 아스파라긴의 1급 아미드 기를 아실화하는 것; 또는 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 등과 같은 염기의 존재하에 R_B -이소시아네이트 또는 R_B -티오이소시아네이트 또는 $OCN-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 를 사용하여 페놀계 알콜을 아실화하는 것; 또는 포름알데히드 및 $NH_2-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 의 존재하에 페놀계 알콜을 사용하여 만니히(Mannich) 반응을 수행하는 것,

[0573] (b) 트리플루오로아세트산과 같은 온화한 산을 사용하여 Boc 보호기를, 또는 적절한 탈보호 방법론을 사용하여 다른 질소 보호기를 제거하는 것,

[0574] (c) R_3 가 알콕시인 경우, 온화한 염기 또는 온화한 산 가수분해에 의해 알콕시 기를 제거함으로써, 카르복실산 유도체를 생성시키는 것,

[0575] (d) 아지드 관능기를 아민으로 환원시키는 것,

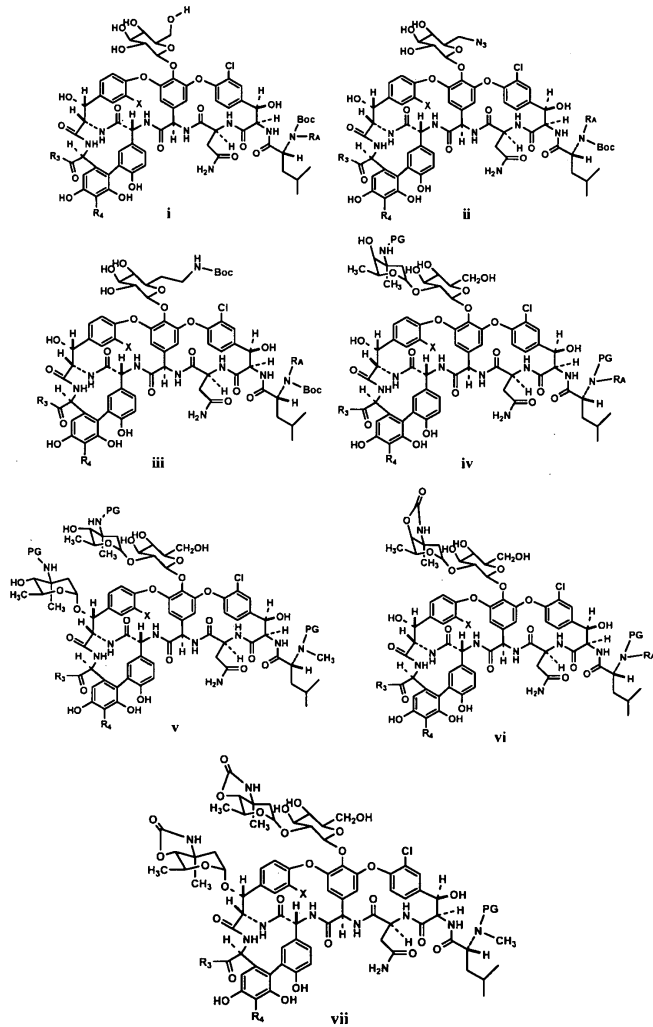
[0576] (e) R_1-J (여기서 J는 할로젠임) 또는 R_C-J (여기서 J는 할로젠임)의 구조를 갖는 알킬 할로젠화물을 사용하여, 화합물의 제4 아미노산의 단당의 1급 알콜 또는 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 알킬화하는 것,

[0577] (f) $C(=O)R_7$ 의 구조를 갖는 아실 기를 사용하여, 화합물의 제4 아미노산의 단당의 1급 알콜 또는 아미노-치환

당 잔기 상의 아미노 치환기를 아실화하는 것,

- [0578] (g) $C(=O)CH(R_8)NR_9R_{10}$ 의 구조를 갖는 아실 기를 사용하여, 화합물의 제4 아미노산의 당당의 1급 알콜 또는 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 아실화하는 것,
- [0579] (h) 화합물의 제4 아미노산의 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 알데히드 또는 케톤과 반응시킨 후, 이어서 생성되는 이민을 환원성 아민화하는 것,
- [0580] (i) R_3 에 의해 정의된 바와 같은 치환 아미드를 사용하여 화합물의 마크로시클릭 고리상의 산 잔기를 전환시키는 것,
- [0581] (j) 인접 히드록실 기를 사용하여 화합물의 제4 아미노산 당당 잔기의 1급 알콜 또는 1급 아민에 대하여 포스젠 반응을 수행하는 것,
- [0582] (k) 알킨을 사용하여 아지드의 쌍극성 고리첨가를 수행함으로써, 1,2,3-트리졸을 형성시키는 것,
- [0583] (l) (a)와 (b)의 조합,
- [0584] (m) (a), (b) 및 (c)의 조합,
- [0585] (n) (a), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- [0586] (o) (a), (e) 및 (b)의 조합,
- [0587] (p) (a), (f) 및 (b)의 조합,
- [0588] (q) (a), (g) 및 (b)의 조합,
- [0589] (r) (a), (h) 및 (b)의 조합,
- [0590] (s) (a), (d) 및 (b)의 조합,
- [0591] (t) (a), (d), (c) 및 (b)의 조합,
- [0592] (u) (a), (c), (i), (d) 및 (b)의 조합,
- [0593] (v) (a), (c), (d) 및 (b)의 조합,
- [0594] (w) (a), (c), (i), (d), (e) 및 (b)의 조합,
- [0595] (x) (a), (c), (i), (d), (f) 및 (b)의 조합,
- [0596] (y) (a), (c), (i), (d), (g) 및 (b)의 조합,
- [0597] (z) (a), (c), (i), (d), (h) 및 (b)의 조합,
- [0598] (aa) (a), (c), (d), (e) 및 (b)의 조합,
- [0599] (bb) (a), (c), (d), (f) 및 (b)의 조합,
- [0600] (cc) (a), (c), (d), (g) 및 (b)의 조합,
- [0601] (dd) (a), (c), (d), (h) 및 (b)의 조합,
- [0602] (ee) (a), (j) 및 (b)의 조합,
- [0603] (ff) (a), (j), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- [0604] (gg) (a), (d), (j) 및 (b)의 조합,
- [0605] (hh) (a), (d), (j), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- [0606] (ii) (a), (k) 및 (b)의 조합,
- [0607] (jj) (a), (k), (c), (i) 및 (b)의 조합
- [0608] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 기술에 의하여, 하기 화학식 i, ii, iii, iv, v, vi 및 vii로 이루어진 군으로부터의 화합물을 변형시킴으로써, 하기 화학식 I 내지 XIV로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합

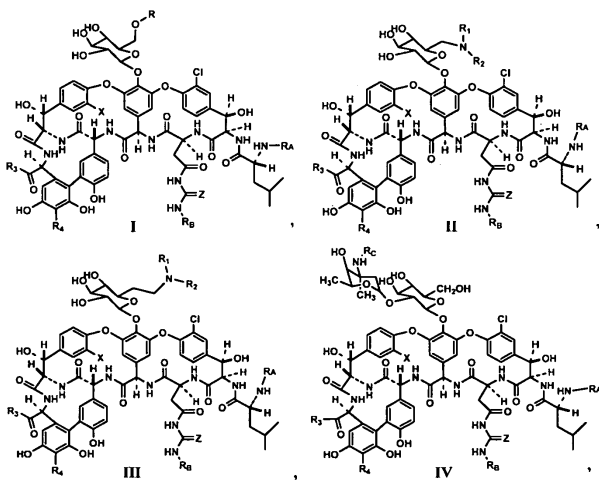
물을 형성시키는 것을 포함하는, 화학식 I 내지 XIV의 화합물의 제조 방법이다:



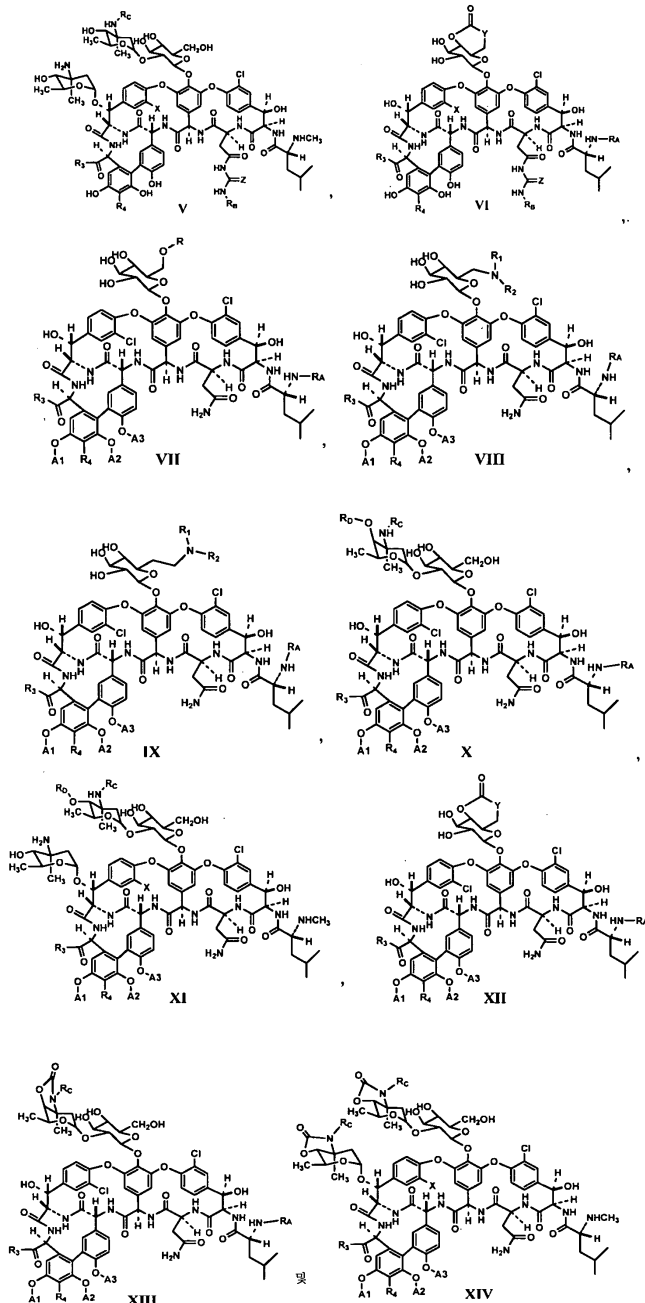
[0609]

[0610]

(여기서 R₁는 수소 또는 메틸이며, X는 염소 또는 수소이고, R₃은 알콕시, 2-아다만탄아미노, 또는 본원에서 정의되는 바와 같은 저급알킬아미노이며, 또는 R₄는 수소 또는 적절하게 보호된 CH₂NHCH₂PO₃H₂, 또는 본원에서 정의되는 바와 같은 Boc-아미노저급알킬이고, 또는 PG는 질소 보호기임),



[0611]



(여기서, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_A, R_B, R_C, R_D, A₁, A₂, A₃, X, Y 및 Z는 본원에서 정의되는 바와 같음).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

지금부터 몇 가지 실시양태를 참조하여, 본원에 기술된 재료와 관련 기술 및 장치들이 기술될 것이다. 기술되는 실시양태의 중요한 특성 및 특징들은 본문의 구조에 예시되어 있다. 본원에 기술된 조성물, 화합물 및 방법들이 그와 같은 실시양태와 관련하여 기술되기는 하지만, 본원에 기술된 조성물, 화합물 및 방법들이 그러한 실시양태로 제한되는 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다. 반대로, 본원에 기술된 조성물, 화합물 및 방법들은 변경, 변형 및 등가물들을 첨부된 청구항의 기술사상 및 영역 내에 포함하는 것과 동일하게 포괄한다. 하기의 상세한 설명에서는, 본원에 기술된 조성물, 화합물 및 방법들에 대한 철저한 이해를 제공하기 위하여 수많은 구체적인 세부사항들이 제시된다. 본원에 기술된 조성물, 화합물 및 방법들은 임의로 이러한 구체적인 세부사항의 일부 또는 전부 없이도 실행된다. 불필요하게 본원에 기술된 조성물, 화합물 및 방법들을 불명확하게 하지 않기 위하여, 잘 알려져 있는 공정 작업들은 상세하게 기술되지 않았다.

향상된 항세균 활성을 가지거나, 내성을 유발할 가능성이 덜하거나, 현재 가용한 항생제를 사용한 처리에 내성인 세균 감염에 향상된 효과를 가지거나, 또는 표적 미생물에 대하여 예상 밖의 선택성을 갖는 새로운 유도체

화합물을 확인할 필요성이 계속하여 존재한다.

[0617]

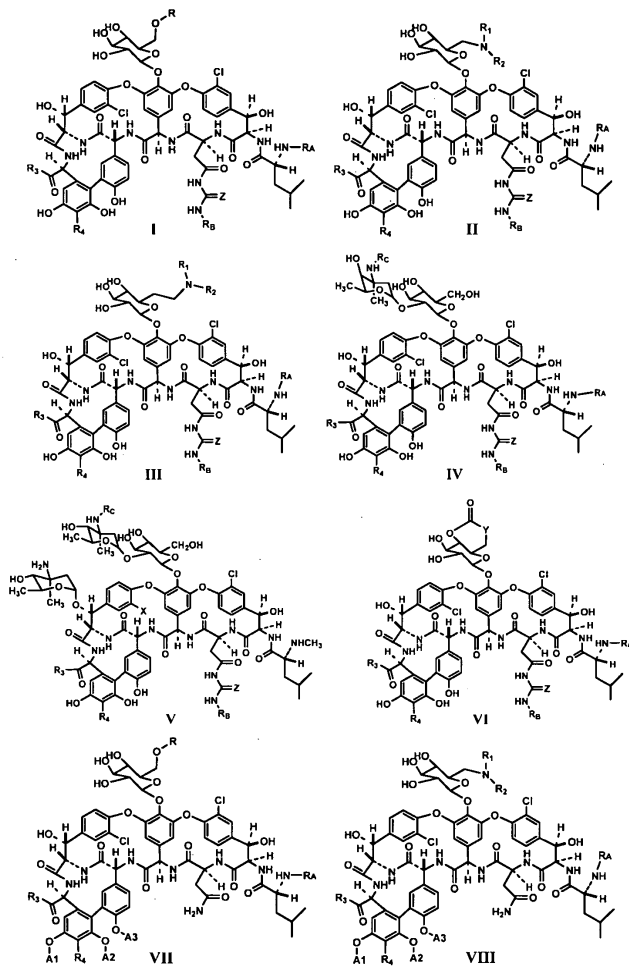
따라서, 본원에 기술된 것은 항세균 활성을 갖는 반-합성 글리코펩티드이다. 본원에 기술된 반-합성 글리코펩티드는 모 글리코펩티드 아미노산-4의 디사카라이드 잔기의 모노사카라이드로의 가수분해; 모노사카라이드의 아미노-당으로의 전환; 특정 아실 기를 사용한 이와 같은 골격 중 아미노-치환 당 잔기상 아미노 치환기의 아실화; 및 이와 같은 골격 중 마크로시클릭 고리상 산 잔기의 소정 치환 아미드로의 전환을 기반으로 한다. 핵심 반응은 이소시아네이트를 사용한 적절하게 보호된 중간체 화합물의 처리, 또는 페닐-비스-트리플루오로아세테이트를 사용한 제3 아미노산 아스파라긴의 1급 아미드의 호프만(Hofmann) 분해를 수행하여 1급 아민을 생성시키는 것이다. 역시 제공되는 것은 상기 화합물의 합성 방법, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 상기 화합물의 질환, 특히 세균 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 사용 방법이다.

[0618]

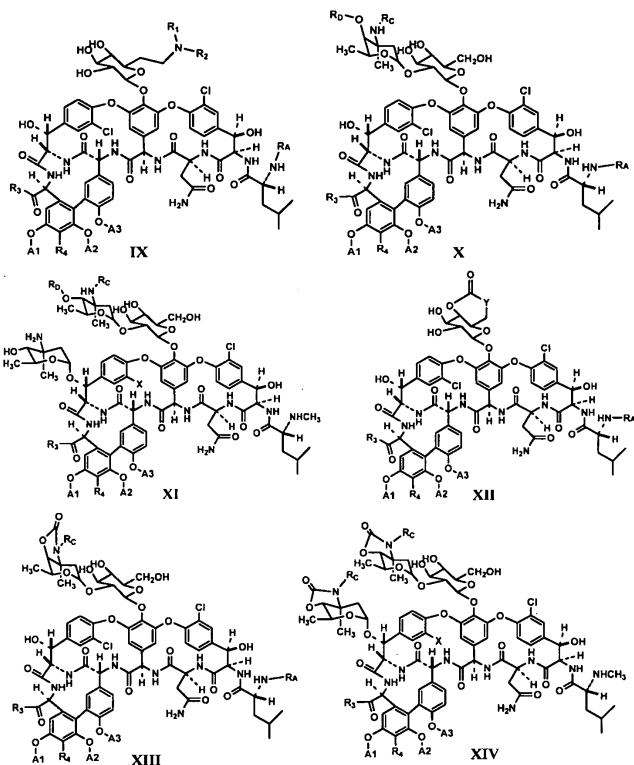
화합물

[0619]

본원에 제공된 것은 하기 화학식 I 내지 XIV로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.



[0620]



[0621]

[0622]

(여기서,

[0623]

R_A 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

[0624]

a) 수소,

[0625]

b) 메틸,

[0626]

c) C_2 - C_{12} -알킬;

[0627]

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0628]

a) 수소,

[0629]

b) C_1 - C_{12} -알킬,

[0630]

c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1 - C_{12} -알킬:

[0631]

(a) 할로젠,

[0632]

(b) 히드록시,

[0633]

(c) C_1 - C_{12} -알콕시,

[0634]

(d) C_1 - C_3 -알콕시- C_1 - C_3 -알콕시,

[0635]

(e) 아미노,

[0636]

(f) C_1 - C_{12} -알킬아미노,

[0637]

(g) C_1 - C_{12} -디알킬아미노,

[0638]

(h) 알케닐,

[0639]

(i) 알킬닐,

- [0640] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0641] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0642] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0643] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0644] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0645] h) 시클로알킬,
- [0646] i) 시클로알케닐,
- [0647] j) 헤테로시클로알킬 (또는 R₁과 R₂는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의로 -O-, -N-, -NH-, -N(C₁-C₆-알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환-아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환-헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, 및 -S- 또는 S(O)_n-로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 관능기를 갖는 치환된 헤테로아릴 또는 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 n은 1 또는 2이고, 상기 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨:
- [0648] (a) 할로젠,
- [0649] (b) 히드록실,
- [0650] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0651] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0652] (e) 옥소,
- [0653] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0654] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0655] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬),
- [0656] k) C(=O)R₇,
- [0657] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서 R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₈과 R₁₀ 또는 R₉와 R₁₀은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0658] (a) 할로젠,
- [0659] (b) 히드록실,
- [0660] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0661] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0662] (e) 옥소,
- [0663] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0664] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0665] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬);

- [0666] R₇은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:
- [0667] a) 수소,
- [0668] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0669] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
- [0670] (a) 할로젠,
- [0671] (b) 히드록시,
- [0672] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0673] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0674] (e) 아미노,
- [0675] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0676] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0677] (h) 알케닐,
- [0678] (i) 알키닐,
- [0679] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0680] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0681] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0682] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0683] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0684] h) 시클로알킬,
- [0685] i) 시클로알케닐,
- [0686] j) 헤테로시클로알킬,
- [0687] k) 아미노,
- [0688] l) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0689] m) 아미노-시클로알킬;
- [0690] X는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0691] (1) 수소,
- [0692] (2) 염소;
- [0693] Y는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:
- [0694] (1) 산소,
- [0695] (2) NR₁;
- [0696] Z는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0697] (1) 산소,
- [0698] (2) 황;

- [0699] R은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:
- [0700] (1) 수소,
- [0701] (2) 시클로알킬,
- [0702] (3) 시클로알케닐,
- [0703] (4) C₁-C₁₂-알킬,
- [0704] (5) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
- [0705] (a) 할로젠,
- [0706] (b) 히드록시,
- [0707] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0708] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0709] (e) -COOR₅ (여기서 R₅는 수소 또는 저급알킬임),
- [0710] (f) -C(O)NR₅R₆ (여기서 R₆는 수소 또는 저급알킬임),
- [0711] (g) 아미노,
- [0712] (h) -NR₅R₆ (또는 R₅와 R₆는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0713] (i) 할로젠,
- [0714] (ii) 히드록시,
- [0715] (iii) C₁-C₃-알콕시,
- [0716] (iv) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0717] (v) 옥소,
- [0718] (vi) C₁-C₁₂-알킬,
- [0719] (vii) 할로-C₁-C₁₂-알킬, 및
- [0720] (viii) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬),
- [0721] (i) 아릴,
- [0722] (j) 치환 아릴,
- [0723] (k) 헤테로아릴,
- [0724] (l) 치환 헤테로아릴,
- [0725] (m) 메르캅토,
- [0726] (n) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0727] (6) C(=O)OR₁₁ (여기서 R₁₁은 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임),
- [0728] (7) C(=O)NR₁₁R₁₂ (여기서 R₁₂는 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임) (또는 R₁₁과 R₁₂는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하거나:

- [0729] (a) 할로겐,
- [0730] (b) 히드록시,
- [0731] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0732] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0733] (e) 옥소,
- [0734] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [0735] (g) 치환 저급알킬,
- [0736] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- [0737] (i) 아미노,
- [0738] (j) 알킬아미노,
- [0739] (k) 디알킬아미노, 및
- [0740] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬,
- [0741] 또는 함께 취해진 R 및 그의 연결된 산소 원자는 할로젠임);
- [0742] R₃은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0743] (1) OH,
- [0744] (2) 1-아다만탄아미노,
- [0745] (3) 2-아다만탄아미노,
- [0746] (4) 3-아미노-1-아다만탄아미노,
- [0747] (5) 1-아미노-3-아다만탄아미노,
- [0748] (6) 3-저급알킬아미노-1-아다만탄아미노,
- [0749] (7) 1-저급알킬아미노-3-아다만탄아미노,
- [0750] (8) 아미노,
- [0751] (9) NR₁₃R₁₄ (여기서 R₁₃ 및 R₁₄는 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아미노저급알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환 알콕시, 및 치환 아릴 옥시에 의해 추가적으로 치환되거나, 또는, R₁₃과 R₁₄는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0752] (a) 할로겐,
- [0753] (b) 히드록시,
- [0754] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0755] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0756] (e) 옥소,
- [0757] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [0758] (g) 치환 저급알킬,

- [0759] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- [0760] (i) 아미노,
- [0761] (j) 알킬아미노,
- [0762] (k) 디알킬아미노, 및
- [0763] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬);
- [0764] R₄는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:
- [0765] (1) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHSO₂R_B (여기서 m은 1 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0766] (2) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHSO₂R_B (여기서 p는 0 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0767] (3) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-O-(CH₂)_f-NHSO₂R_B (여기서 m은 1 내지 6이며, f는 1 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0768] (4) CH₂NR_F-CHR₁₅-(CH₂)_q-NR_GSO₂R_B (여기서 q는 2 내지 4이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬이고, R_F 및 R_G는 독립적으로 수소, 저급알킬이거나, 또는 함께 -CH₂-를 나타냄),
- [0769] (5) H,
- [0770] (6) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHCONHR_B (여기서 m은 1 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0771] (7) CH₂NHCH₂PO₃H₂,
- [0772] (8) 아미노저급알킬 (여기서 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환 알콕시, 및 치환 아릴옥시에 의해 추가적으로 치환됨),
- [0773] (9) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-NHCOR_B (여기서 p는 0 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0774] (10) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHR_B (여기서 p는 0 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0775] (11) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-O-(CH₂)_f-NHCONHR_B (여기서 m은 1 내지 6이며, f는 1 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임);
- [0776] R_B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0777] a) 아릴,
- [0778] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0779] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
- [0780] (a) 할로겐,
- [0781] (b) 히드록시,
- [0782] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0783] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0784] (e) 아미노,
- [0785] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0786] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0787] (h) 알케닐,

- [0788] (i) 알킬닐,
- [0789] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0790] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0791] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0792] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0793] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0794] h) 시클로알킬,
- [0795] i) 헤테로아릴,
- [0796] j) 헤테로시클로알킬,
- [0797] k) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 아릴:
- [0798] (a) 할로젠,
- [0799] (b) 히드록시,
- [0800] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0801] (d) C₁-C₁₂-알콕시-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0802] (e) 아미노,
- [0803] (f) 아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0804] (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0805] (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0806] (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0807] (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0808] (k) 알케닐,
- [0809] (l) 알킬닐,
- [0810] (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0811] (n) C₁-C₁₂-알킬,
- [0812] (o) C₁-C₁₂-치환 알킬,
- [0813] (p) C₁-C₁₂-알콕시-모르폴리노,
- [0814] (q) C₁-C₁₂-알콕시-C₁-C₁₂-디알콕시아미노,
- [0815] (r) C₁-C₁₂-알콕시-NHSO₂-C₁-C₆알킬,
- [0816] (s) C₁-C₁₂-알콕시-NHCOC₁-C₆알킬,
- [0817] l) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 헤테로아릴:
- [0818] (a) 할로젠,
- [0819] (b) 히드록시,

- [0820] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0821] (d) C₁-C₁₂-알콕시-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0822] (e) 아미노,
- [0823] (f) 아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0824] (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0825] (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0826] (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0827] (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0828] (k) 알케닐,
- [0829] (l) 알키닐,
- [0830] (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0831] (n) C₁-C₁₂-알킬,
- [0832] R_C는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:
- [0833] a) 수소,
- [0834] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0835] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
- [0836] (a) 할로젠,
- [0837] (b) 히드록시,
- [0838] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0839] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0840] (e) 아미노,
- [0841] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0842] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0843] (h) 알케닐,
- [0844] (i) 알키닐,
- [0845] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0846] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0847] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0848] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0849] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0850] h) 시클로알킬,
- [0851] i) 시클로알케닐,

- [0852] j) 헤테로시클로알킬,
- [0853] k) $C(=O)R_7$,
- [0854] l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ (여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_8 과 R_{10} 또는 R_9 와 R_{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [0855] (a) 할로겐,
- [0856] (b) 히드록실,
- [0857] (c) C_1-C_3 -알콕시,
- [0858] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0859] (e) 옥소,
- [0860] (f) C_1-C_3 -알킬,
- [0861] (g) 할로- C_1-C_3 -알킬,
- [0862] (h) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알킬);
- [0863] R_D 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0864] a) 수소,
- [0865] b) C_1-C_{12} -알킬,
- [0866] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬:
- [0867] (a) 할로겐,
- [0868] (b) 히드록시,
- [0869] (c) C_1-C_{12} -알콕시,
- [0870] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0871] (e) 아미노,
- [0872] (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
- [0873] (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
- [0874] (h) 알케닐,
- [0875] (i) 알키닐,
- [0876] (j) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- [0877] d) 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0878] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0879] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0880] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0881] h) 시클로알킬,

[0882] i) 시클로알케닐,

[0883] j) 헤테로시클로알킬,

[0884] k) $C(=O)R_7$,

[0885] l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ (여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_8 과 R_{10} 또는 R_9 와 R_{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:

[0886] (a) 할로젠,

[0887] (b) 히드록실,

[0888] (c) C_1-C_3 -알콕시,

[0889] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

[0890] (e) 옥소,

[0891] (f) C_1-C_3 -알킬,

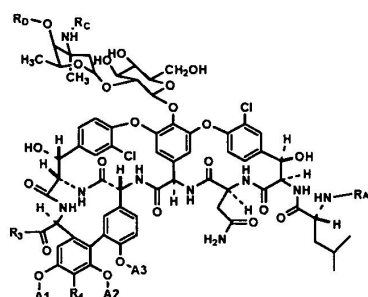
[0892] (g) 할로- C_1-C_3 -알킬,

[0893] (h) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알킬);

[0894] A1, A2 및 A3 중 2개 이상은 수소이며, A1, A2 및 A3 중 2개가 수소인 경우, 나머지 하나는 $-C(Z)-NH-R_B$, $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$, $C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-R_B$ 또는 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이고, 여기서 m은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이되; 화학식 X 또는 XI의 구조를 갖는 화합물에서, A1, A2, A3, R_C 및 R_D 가 수소인 경우에, R_4 는 수소가 아님).

[0895] 한 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 X의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

[0896] <화학식 X>



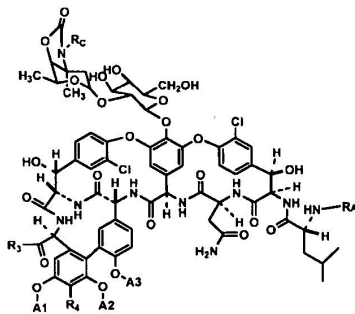
[0897]

[0898] 한 실시양태는 화학식 X의 구조를 갖는 화합물이며, 여기서 R_A 는 메틸이고, R_D 는 수소 또는 $C(=O)NH_2$ 이며, R_3 은 OH 또는 2-아다만트아미노이다. 또 다른 실시양태에서, R_C 는 수소, $C(=O)R_7$ 또는 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 이다. 추가 실시양태에서, R_8 은 C_1-C_3 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_7 은 아미노, 아미노-시클로알킬, 또는 C_1-C_{12} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, A1, A2 및 A3은 수소이며, R_4 는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 또는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이고, m은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} 알킬에 의해 치환된 아릴이다. 한 실시양태에서, C_1-C_{12} 알킬은 n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 또는 n-옥틸로부터 선택된다. 추가 실시양태에서, R_B 는 파라 위치에서 n-헥실에 의해 치환된 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, A2, A3 및 R_4 는 수소이며, A1은 $-C(Z)-NH-R_B$, $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$, $C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-$

R_B 또는 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이다. 한 실시양태에서, A_1 은 $-C(=O)-NH-R_B$ 이며, R_B 는 C_1-C_{12} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, C_1-C_{12} 알킬은 n -헥실, n -헵틸, n -옥틸, 또는 n -노닐이다. 추가 실시양태에서, A_1 은 $C(=O)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-R_B$ 이며, m 은 1 또는 2이고, R_B 는 C_1-C_{12} 알콕시, C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시, 또는 C_1-C_{12} 알콕시에 의해 치환된 아릴에 의해 치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, A_1 은 $-C(=O)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이며, m 은 4 또는 5이고, R_{15} 는 수소이며, R_B 는 C_1-C_{12} 알콕시 또는 C_1-C_{12} 알킬에 의해 치환된 아릴이다. 한 실시양태에서, A_1 은 $C(=O)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이며, m 은 4 또는 5이고, R_{15} 는 수소이며, R_B 는 C_1-C_{12} 알킬에 의해 치환된 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R_A 는 메틸이고, R_D 는 수소이며, R_3 은 OH, A_2 , A_3 이고, R_4 는 각각 수소이다.

[0899] 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다.

[0900] <화학식 XIII>



[0901]

[0902] 한 실시양태는 화학식 XIII의 구조를 갖는 화합물이며, 여기서 R_A 는 메틸이고, R_C 는 수소이며, R_3 은 OH이다. 또 다른 실시양태에서, A_1 , A_2 및 A_3 은 수소이며, R_4 는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 또는 $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이고, m 은 1 내지 6이며, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 추가 실시양태에서, R_B 는 1개 이상의 C_1-C_{12} 알킬에 의해 치환된 아릴, 1개 이상의 C_1-C_{12} 알콕시에 의해 치환된 아릴, 또는 1개 이상의 C_1-C_{12} 알킬아미노에 의해 치환된 아릴로부터 선택된다.

[0903] 역시 본원에 제공된 것은 치료 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화합물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제과 함께 포함하는 제약 조성물이다.

[0904] 본원에 제공된 치료 방법에 있어서, 세균 감염은 원하는 결과를 달성하는 데에 필요한 만큼의 양 및 시간으로 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물을 환자에게 투여하는 것에 의해, 인간 또는 하등 포유동물과 같은 환자에서 치료 또는 예방된다.

[0905] 다른 측면에서는, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, 및 XIV의 반-합성 글리코펩티드의 제조를 위한 방법 및 중간체가 제공된다.

[0906] 또 다른 실시양태에서는, 화학식 II, III, VIII 및 IX의 화합물이 제공되며, 여기서 R_1 은 수소이고, R_2 는 수소, 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 알킬아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아릴, 알킬아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴 기는 임의로 1개 이상의 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 융합된 고리, $C(=O)R_7$, $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 을 포함하거나, 또는 R_1 과 R_2 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의로 치환된 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 치환 헤테로아릴 또는 시클로헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R_2 는 수소이거나, 또는 비치환 또는 치환 비페닐, 예를 들어 비페닐 또는 클로로-비페닐에 의해 치환된 메틸이다.

[0907] 또 다른 실시양태에서는, 화학식 I-IV, VI-X, XII 및 XIII의 화합물이 제공되며, 여기서 R_A 는 메틸 또는 수소이고, 화학식 V, XI 및 XIV의 화합물이 제공되며, R_B 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [0908] a) 아릴,
- [0909] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0910] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
 - [0911] (a) 할로젠,
 - [0912] (b) 히드록시,
 - [0913] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0914] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - [0915] (e) 아미노,
 - [0916] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
 - [0917] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
 - [0918] (h) 알케닐,
 - [0919] (i) 알키닐,
 - [0920] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0921] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0922] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0923] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0924] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0925] h) 시클로알킬,
- [0926] i) 헤테로아릴,
- [0927] j) 헤테로시클로알킬,
- [0928] k) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 아릴:
 - [0929] (a) 할로젠,
 - [0930] (b) 히드록시,
 - [0931] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0932] (d) C₁-C₁₂-알콕시-C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0933] (e) 아미노,
 - [0934] (f) 아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0935] (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
 - [0936] (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0937] (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
 - [0938] (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
 - [0939] (k) 알케닐,

- [0940] (l) 알킬닐,
- [0941] (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0942] (n) C₁-C₁₂-알킬,
- [0943] (o) C₁-C₁₂-치환 알킬,
- [0944] (p) C₁-C₁₂-알콕시-모르폴리노,
- [0945] (q) C₁-C₁₂-알콕시-C₁-C₁₂-디알콕시아미노,
- [0946] (r) C₁-C₁₂-알콕시-NHSO₂C₁-C₆알킬,
- [0947] (s) C₁-C₁₂-알콕시-NHCOC₁-C₆알킬,
- [0948] l) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 헤테로아릴:
- [0949] (a) 할로젠,
- [0950] (b) 히드록시,
- [0951] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0952] (d) C₁-C₁₂-알콕시-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0953] (e) 아미노,
- [0954] (f) 아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0955] (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0956] (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0957] (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0958] (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₁₂-알콕시,
- [0959] (k) 알케닐,
- [0960] (l) 알킬닐,
- [0961] (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0962] (n) C₁-C₁₂-알킬,
- [0963] (o) C₁-C₁₂-치환 알킬.
- [0964] 또 다른 실시양태에서는, 화학식 II-V 및 VIII-XI 및 XIII의 화합물이 제공되며, 여기서 R₇은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0965] a) 수소,
- [0966] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0967] c) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
- [0968] (a) 할로젠,
- [0969] (b) 히드록시,
- [0970] (c) C₁-C₁₂-알콕시,

- [0971] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0972] (e) 아미노,
- [0973] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0974] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0975] (h) 알케닐,
- [0976] (i) 알키닐,
- [0977] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0978] d) 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0979] e) 치환 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0980] f) 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0981] g) 치환 헤테로아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0982] h) 시클로알킬,
- [0983] i) 시클로알케닐,
- [0984] j) 헤테로시클로알킬,
- [0985] k) 아미노,
- [0986] l) C₁-C₁₂-알킬아미노, 및
- [0987] m) 아미노-시클로알킬.
- [0988] 또 다른 실시양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 R은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0989] (1) 수소,
- [0990] (2) 시클로알킬,
- [0991] (3) 시클로알케닐,
- [0992] (4) C₁-C₁₂-알킬,
- [0993] (5) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬:
- [0994] (a) 할로젠,
- [0995] (b) 히드록시,
- [0996] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0997] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0998] (e) -COOR₅ (여기서 R₅는 수소 또는 저급알킬임),
- [0999] (f) -C(O)NR₅R₆ (여기서 R₆는 수소 또는 저급알킬임),
- [1000] (g) 아미노,
- [1001] (h) -NR₅R₆ (또는 R₅와 R₆는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [1002] (i) 할로젠,

- [1003] (ii) 히드록시,
- [1004] (iii) C_1-C_3 -알콕시,
- [1005] (iv) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [1006] (v) 옥소,
- [1007] (vi) C_1-C_{12} -알킬,
- [1008] (vii) 할로- C_1-C_{12} -알킬, 및
- [1009] (viii) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_{12} -알킬),
- [1010] (i) 아릴,
- [1011] (j) 치환 아릴,
- [1012] (k) 헤테로아릴,
- [1013] (l) 치환 헤테로아릴,
- [1014] (m) 메르캅토,
- [1015] (n) C_1-C_{12} -티오알콕시,
- [1016] (6) $C(=O)OR_{11}$ (여기서 R_{11} 은 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임),
- [1017] (7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$ (여기서 R_{12} 는 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴임) (또는 R_{11} 과 R_{12} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성하거나:
- [1018] (a) 할로젠,
- [1019] (b) 히드록시,
- [1020] (c) C_1-C_3 -알콕시,
- [1021] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [1022] (e) 옥소,
- [1023] (f) C_1-C_{12} -알킬,
- [1024] (g) 치환 저급알킬,
- [1025] (h) 할로- C_1-C_{12} -알킬,
- [1026] (i) 아미노,
- [1027] (j) 알킬아미노,
- [1028] (k) 디알킬아미노, 및
- [1029] (l) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_{12} -알킬,
- [1030] 또는 함께 취해진 R 및 그의 연결된 산소 원자는 할로젠임).
- [1031] 또 다른 실시양태에서는, 화학식 VII-XII의 화합물이 제공되며, 여기서 A1, A2 및 A3 중 2개 이상은 수소이고, A1, A2 및 A3 중 2개가 수소인 경우, 나머지 하나는 $-C(Z)-NH-R_B$, $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$, $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-R_B$ 또는 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이며, 여기서 m은 1 내지 6이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이다. 한 실

시양태는 A1 및 A2가 수소이며 A3가 $-C(Z)-NH-R_B$ 인 화학식 VII-XII의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, A1 및 A2는 수소이며, A3은 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A1 및 A2는 수소이며, A3은 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A1 및 A2는 수소이며, A3은 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-R_B$ 이다. 한 실시양태는 A1 및 A3가 수소이며 A2가 $-C(Z)-NH-R_B$ 인 화학식 VII-XII의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, A1 및 A3은 수소이며, A2는 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A1 및 A3은 수소이며, A2는 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A1 및 A3은 수소이며, A2는 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-R_B$ 이다. 한 실시양태는 A2 및 A3가 수소이며 A1이 $-C(Z)-NH-R_B$ 인 화학식 VII-XII의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, A2 및 A3은 수소이며, A1은 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A2 및 A3은 수소이며, A1은 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A2 및 A3은 수소이며, A1은 $-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-R_B$ 이다.

- [1032] 또 다른 실시양태에서는, X가 염소이며, R_4 가 수소인 화학식 V 및 XI의 화합물이 제공된다.
- [1033] 또 다른 실시양태에서는, X가 수소이며, R_4 가 수소인 화학식 V 및 XI의 화합물이 제공된다.
- [1034] 또 다른 실시양태에서는, Y가 산소이며, R_4 가 수소인 화학식 VI의 화합물이 제공된다.
- [1035] 또 다른 실시양태에서는, Y가 NH이며, R_4 가 수소인 화학식 VI의 화합물이 제공된다.
- [1036] 또 다른 실시양태에서는, Z가 산소이며, R_4 가 수소인 화학식 I-XII의 화합물이 제공된다.
- [1037] 또 다른 실시양태에서는, Z가 황이며, R_4 가 수소인 화학식 I-XII의 화합물이 제공된다.
- [1038] 또 다른 실시양태에서는, R_A 가 메틸이며, R_4 가 수소인 화학식 I-IV, 및 VI-X, XII 및 XIII의 화합물이 제공된다.
- [1039] 또 다른 실시양태에서는, R_A 가 수소이며, R_4 가 수소인 화학식 I-IV, 및 VI-X, XII 및 XIII의 화합물이 제공된다.
- [1040] 또 다른 실시양태에서는, R_A 가 메틸 또는 수소이며, R_3 가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I-IV, 및 VI-X, XII 및 XIII의 화합물이 제공된다:
- [1041] (1) OH,
- [1042] (2) 1-아다만탄아미노,
- [1043] (3) 2-아다만탄아미노,
- [1044] (4) 3-아미노-1-아다만탄아미노,
- [1045] (5) 1-아미노-3-아다만탄아미노,
- [1046] (6) 3-저급알킬아미노-1-아다만탄아미노,
- [1047] (7) 1-저급알킬아미노-3-아다만탄아미노,
- [1048] (8) 아미노,
- [1049] (9) $NR_{13}R_{14}$ (여기서 R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환 저급알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아미노저급알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환 알콕시, 및 치환 아릴 옥시에 의해 추가적으로 치환되거나, 또는, R_{13} 과 R_{14} 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 3-10 원의 헤테로시클로알킬 고리를 형성함:
- [1050] (a) 할로젠,

- [1051] (b) 히드록시,
- [1052] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [1053] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [1054] (e) 옥소,
- [1055] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [1056] (g) 치환 저급알킬,
- [1057] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- [1058] (i) 아미노,
- [1059] (j) 알킬아미노,
- [1060] (k) 디알킬아미노, 및
- [1061] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬).
- [1062] 또 다른 실시양태에서는, R_A가 메틸 또는 수소이며, R₄가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I-IV, 및 VI-X, XII 및 XIII의 화합물이 제공된다:
- [1063] (1) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHSO₂R_B (여기서 m은 1 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [1064] (2) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHSO₂R_B (여기서 p는 0 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [1065] (3) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-O-(CH₂)_f-NHSO₂R_B (여기서 m은 1 내지 6이며, f는 1 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [1066] (4) CH₂NR_F-CHR₁₅-(CH₂)_q-NR_GSO₂R_B (여기서 q는 2 내지 4이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬이고, R_F 및 R_G는 독립적으로 수소, 저급알킬이거나, 또는 함께 -CH₂-를 나타냄),
- [1067] (5) H,
- [1068] (6) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHCONHR_B (여기서 m은 1 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [1069] (7) CH₂NHCH₂PO₃H₂,
- [1070] (8) 아미노저급알킬 (여기서 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환 알콕시, 및 치환 아릴옥시에 의해 추가적으로 치환됨),
- [1071] (9) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-NHCOR_B (여기서 p는 0 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [1072] (10) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHR_B (여기서 p는 0 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임), 및
- [1073] (11) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-O-(CH₂)_f-NHCONHR_B (여기서 m은 1 내지 6이며, f는 1 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임).
- [1074] 또 다른 실시양태에서는, R₄가 수소, CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHSO₂R_B (여기서 m은 1 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임), 수소, CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHCONHR_B (여기서 m은 1 내지 6이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임), CH₂NR_F-CHR₁₅-(CH₂)_q-NR_GSO₂R_B (여기서 q는 2 내지 4이며, R₁₅는 H 또는 저급알킬임), 또는 CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-O-(CH₂)_f-NHSO₂R_B (여기서 m은 1 내지 6이며, f는 1 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임) (상기에서 R_F 및 R_G는 독립적으로 수소, 저급알킬이거나, 또는 함께 -CH₂-를 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 XIII 및 XIV의 화합물이 제공된다.
- [1075] 또 다른 실시양태에서는, 화학식 I 내지 XIV의 항세균제 합성용의, R_A가 수소 또는 메틸이며, X가 염소 또는 수

소이고, R₄가 수소 또는 아미노저급알킬이며, R₃가 알콕시 또는 아미노인 화학식 i, ii, iii, iv, v, vi 및 vii의 중간체 화합물이 제공된다.

[1076] **정의**

[1077] 다르게 주지되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어에는 업계 숙련자에 의해 이해될 때와 같은 그의 정상적인 의미가 부여되어야 한다.

[1078] 본원에서 사용될 때의 "알킬"이라는 용어는 단일 수소 원자의 제거에 의해 1개 내지 20개 사이의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소 잔기로부터 유도되는, 포화의 선형- 또는 분지형-사슬 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[1079] 본원에서 사용될 때의 치환 알킬이라는 용어는 할로젠, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐 또는 알키닐 기로 구성되는 1개, 2개 또는 3개의 기에 의해 치환된 알킬을 지칭한다.

[1080] 본원에서 사용될 때의 "알케닐"이라는 용어는 단일 수소 원자의 제거에 의해 2개 내지 20개 사이의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소 잔기로부터 유도되는, 불포화의 선형- 또는 분지형-사슬 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[1081] 본원에서 사용될 때의 "시클로알킬"이라는 용어는 단일 수소 원자의 제거에 의해 3개 내지 20개 사이의 탄소 원자를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 포화 카르보시클릭 고리 화합물로부터 유도되는 1가의 기를 지칭한다.

[1082] 본원에서 사용될 때의 치환 시클로알킬이라는 용어는 할로젠, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐 또는 알키닐 기로 구성되는 1개, 2개 또는 3개의 기에 의해 치환된 시클로알킬을 지칭한다.

[1083] 본원에서 사용될 때의 "시클로알케닐"이라는 용어는 단일 수소 원자의 제거에 의해 3개 내지 20개 사이의 탄소 원자를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 불포화 카르보시클릭 고리 화합물로부터 유도되는 1가의 기를 지칭한다.

[1084] 본원에서 사용될 때의 "C₁-C₃-알킬", "C₁-C₆-알킬", 및 "C₁-C₁₂-알킬"이라는 용어는 단일 수소 원자의 제거에 의해 각각 1개 내지 3개, 1개 내지 6개, 및 1개 내지 12개 사이의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소 잔기로부터 유도되는 포화의 선형- 또는 분지형-사슬 탄화수소 라디칼을 지칭한다. C₁-C₃-알킬 라디칼의 예에는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필이 포함된다. C₁-C₆-알킬 라디칼의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸 및 n-헥실이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. C₁-C₁₂-알킬 라디칼의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실 및 n-도데실이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[1085] 본원에서 사용될 때의 저급알킬이라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₁₂-알킬을 지칭한다.

[1086] 본원에서 사용될 때의 치환 저급알킬이라는 용어는 할로젠, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐 또는 알키닐 기로 구성되는 1개, 2개 또는 3개의 기에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알킬을 지칭한다.

[1087] "C₃-C₁₂-시클로알킬"이라는 용어는 단일 수소 원자의 제거에 의해 모노시클릭 또는 비시클릭 포화 카르보시클릭 고리 화합물로부터 유도되는 1가의 기를 나타낸다. 그 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 및 비시클로[2.2.2]옥틸이 포함된다.

[1088] 본원에서 사용될 때의 "C₁-C₃-알콕시", "C₁-C₆-알콕시"라는 용어는 산소 원자를 통하여 모 분자 잔기에 결합되어 있는, 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₃-알킬 기 및 C₁-C₆-알킬 기를 지칭한다. C₁-C₆-알콕시 라디칼의 예에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, 네오펜톡시 및 n-헥스옥시가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[1089] 본원에서 사용될 때의 "저급알킬아미노"라는 용어는 질소 원자를 통하여 모 분자 잔기에 결합되어 있는, 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₁₂-알킬 기를 지칭한다. 저급알킬 아미노의 예에는 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노 및 데실아미노가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[1090] "옥소"라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기의 단일 탄소 원자상 2개의 수소 원자가 하나의 산소 원자로

치환되어 있는 기 (즉 카르보닐 기)를 나타낸다.

- [1091] 본원에서 사용될 때의 "아릴"이라는 용어는 비제한적으로 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등을 포함하여, 1개 또는 2개의 방향족 고리를 갖는 모노- 또는 비시클릭 카르보시클릭 고리 시스템을 지칭하는 것으로서, 임의로 비치환이거나, 또는 저급 알킬, 치환 저급알킬, 할로알킬, C_1-C_{12} -알콕시, 티오알콕시, C_1-C_{12} -티오알콕시, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 시아노, 히드록시, 할로젠, 메르캅토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복스아미드에서 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 (비시클릭 아릴 기 포함) 치환된다. 또한, 치환 아릴 기에는 테트라플루오로페닐 및 펜타플루오로페닐이 포함된다.
- [1092] 본원에서 사용될 때의 "치환 아릴"이라는 용어는 비제한적으로 저급 알킬, 치환 저급알킬, 할로알킬, C_1-C_{12} -알콕시, 티오알콕시, C_1-C_{12} -티오알콕시, 알콕시알킬알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아미노알킬, 아미노알킬알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬알콕시, 디알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬알콕시, 아실아미노, 시아노, 히드록시, 할로젠, 메르캅토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로아릴 및 카르복스아미드에서 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 (비시클릭 아릴 기 포함) 치환된 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등을 포함하여, 1개 또는 2개의 방향족 고리를 갖는 모노- 또는 비시클릭 카르보시클릭 고리 시스템을 지칭한다. 또한, 치환 아릴 기에는 테트라플루오로페닐 및 펜타플루오로페닐이 포함된다.
- [1093] 본원에서 사용될 때의 "아릴알킬"이라는 용어는 알킬 기를 통하여 모 분자 잔기에 결합되어 있으며, 여기서 상기 알킬 기는 탄소 원자 1개 내지 12개의 것인 상기 정의된 바와 같은 아릴 기를 지칭한다.
- [1094] 본원에서 사용될 때의 "치환 아릴알킬"이라는 용어는 알킬 기를 통하여 모 분자 잔기에 결합되어 있으며, 여기서 상기 알킬 기는 탄소 원자 1개 내지 12개의 것인 상기 정의된 바와 같은 치환 아릴 기를 지칭한다.
- [1095] 본원에서 사용될 때의 "알킬아릴"이라는 용어는 아릴 기를 통하여 모 분자 잔기에 결합되어 있는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.
- [1096] 본원에서 사용될 때의 "할로" 및 "할로젠"이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 선택되는 원자를 지칭한다.
- [1097] "알킬아미노"라는 용어는 $-NHR'$ 의 구조를 갖는 기를 지칭하며, 여기서 R' 는 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 알킬아미노의 예에는 메틸아미노, 에틸아미노, 이소-프로필아미노 등이 포함된다.
- [1098] "디알킬아미노"라는 용어는 $-NHR'R''$ 의 구조를 갖는 기를 지칭하며, 여기서 R' 및 R'' 는 상기 정의된 바와 같은 알킬에서 독립적으로 선택된다. 또한, R' 및 R'' 는 함께 임의로 $-(CH_2)_k$ 가 되며, 여기서 k 는 2 내지 6의 정수이다. 디알킬아미노의 예에는 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노, 피페리디노 등이 포함된다.
- [1099] "할로알킬"이라는 용어는 1개, 2개 또는 3개의 할로젠 원자가 거기에 결합되어 있는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 나타내며, 클로로메틸, 브로모에틸, 트리플루오로메틸 등과 같은 기로 예시된다.
- [1100] "알콕시카르보닐"이라는 용어는 에스테르 기; 즉 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 등과 같이 카르보닐 기를 통하여 모 분자 잔기에 결합되어 있는 알콕시 기를 나타낸다.
- [1101] "티오알콕시"라는 용어는 황 원자를 통하여 모 분자 잔기에 결합되어 있는 상기 정의된 알킬 기를 지칭한다.
- [1102] 본원에서 사용될 때의 "카르복스알데히드"라는 용어는 화학식 $-CHO$ 의 기를 지칭한다.
- [1103] 본원에서 사용될 때의 "카르복시"라는 용어는 화학식 $-CO_2H$ 의 기를 지칭한다.
- [1104] 본원에서 사용될 때의 "카르복스아미드"라는 용어는 화학식 $-CONHR'R''$ 의 기를 지칭하며, 여기서 R' 및 R'' 는 수소, 알킬, 치환 저급알킬에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R' 와 R'' 가 함께 임의로 $-(CH_2)_k$ 가 되고, 여기서 k 는 2 내지 6의 정수이다.
- [1105] 본원에서 사용될 때, "헤테로아릴"이라는 용어는 예를 들어 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜일, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐 등과 같이, 5개 내지 10개의 고리 원자를 가지며, 그의 각 고리에서, 시클릭 또는 비시클릭 고리의 1개 이상의 원자는 임의로 치환된 S, O 및 N으로부터 선택되고; 0개, 1개 또는 2개의 고리 원자

는 임의로 치환된 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 추가적인 헤테로원자이며; 나머지 고리 원자는 탄소인 시클릭 또는 비시클릭 방향족 라디칼을 지칭하는데, 상기 라디칼은 임의의 고리 원자를 통하여 나머지 분자에 결합된다.

[1106] 본원에서 사용될 때의 "치환 헤테로아릴"이라는 용어는 예를 들어 저급 알킬, 치환 저급알킬, 할로알킬, C₁-C₁₂-알콕시, 티오알콕시, C₁-C₁₂-티오알콕시, 알콕시알킬알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아미노알킬, 아미노알킬알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬알콕시, 디알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬알콕시, 아실아미노, 시아노, 히드록시, 할로젠, 메르캅토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로아릴 및 카르복사미드에서 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜릴, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐 등과 같이, 5개 내지 10개의 고리 원자를 가지며, 그의 각 고리에서, 시클릭 또는 비시클릭 고리의 1개 이상의 원자는 임의로 치환된 S, O 및 N으로부터 선택되고; 0개, 1개 또는 2개의 고리 원자는 임의로 치환된 S, O 및 N 으로부터 독립적으로 선택된 추가적인 헤테로원자이며; 나머지 고리 원자는 탄소인 시클릭 또는 비시클릭 방향족 라디칼을 지칭하는데, 상기 라디칼은 임의의 고리 원자를 통하여 나머지 분자에 결합된다.

[1107] 본원에서 사용될 때의 "헤테로시클로알킬"이라는 용어는 비-방향족인 부분 불포화 또는 완전 포화의 3- 내지 10-원 고리 시스템을 지칭하는데, 여기에는 크기가 3 내지 8개 원자인 단일 고리, 및 비-방향족 고리에 융합된 방향족의 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 포함하는 비- 또는 트리시클릭 고리 시스템이 포함된다. 이러한 헤테로시클로알킬 고리에는 산소, 황 및 질소에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 것들이 포함되는데, 여기에서 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화되며, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화된다. 대표적인 헤테로시클로알킬 고리에는 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 및 테트라히드로푸릴이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[1108] 본원에서 사용될 때의 "헤테로아릴알킬"이라는 용어는 알킬렌 기를 통하여 모 분자 잔기에 결합되며, 상기 알킬렌 기는 탄소 원자 1개 내지 4개의 것인 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[1109] "보호기"는 합성 절차 동안 관능기 예컨대 히드록실, 케톤 또는 아민을 바람직하지 않은 반응으로부터 보호하며 선택적으로 제거가능한 것으로 업계에 알려져 있는, 용이하게 제거가능한 기를 지칭한다. 그와 같은 보호기의 예는 참고로 예를 들어 문헌 [T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)]에 공지되어 있다. 히드록시-보호기의 예에는 메틸티오메틸, tert-디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 에테르 예컨대 메톡시메틸, 및 아세틸을 포함한 에스테르, 벤졸릴 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 케톤 보호기의 예에는 케탈, 옥심, O-치환 옥심 예컨대 O-벤질 옥심, O-페닐티오메틸 옥심, 1-이소프로폭시시클로헥실 옥심 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 아민 보호기의 예에는 tert-부톡시카르보닐 (Boc) 및 카르보벤질옥시 (Cbz)가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[1110] "보호-히드록시"라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 히드록시 보호기에 의해 보호된 히드록시 기를 지칭한다.

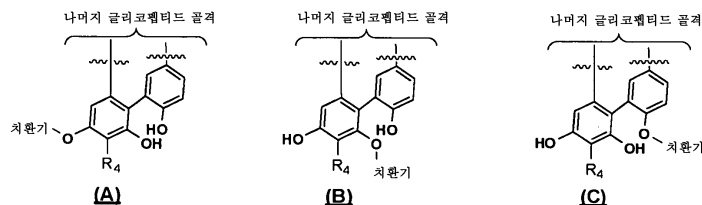
[1111] 아미노산이라는 용어는 D 또는 L 입체화학을 갖는 아미노산을 지칭하며, 또한 20종 필수 아미노산에서 발견되는 것들이 아닌 다른 측쇄를 갖는 합성의 비-천연 아미노산도 지칭한다. 비-천연 아미노산은 시중에서 구입가능하거나, 또는 임의로 US 5,488,131호 및 그의 참고문헌에 따라 제조된다. 아미노산은 임의로 그의 아미노, 카르복시, 또는 측쇄 기에 대한 변형을 포함하도록 추가적으로 치환된다. 이러한 변형은 펩티드 합성에서 통상적으로 사용되는 수많은 보호기를 포함한다 (문헌 [T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)]).

[1112] 본원에서 사용될 때의 "치환 헤테로아릴"이라는 용어는 그의 수소 원자 1개, 2개 또는 3개의 Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-알콕시, 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알콕시, 할로알킬, 티오알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 메르캅토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복사미드에 의한 독립적인 치환에 의해 치환된, 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 지칭한다. 또한, 임의의 1개의 치환기는 임의로 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬 기이다.

[1113] 본원에서 사용될 때의 "치환 헤테로시클로알킬"이라는 용어는 그의 수소 원자 1개, 2개 또는 3개의 Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-알콕시, 아릴에 의해 치환된 C₁-C₁₂-알콕시, 할로알킬, 티오알킬, 아미노, 알킬아

미노, 디알킬아미노, 메르캅토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복시아미드에 의한 독립적인 치환에 의해 치환된, 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 또한, 임의의 1개의 치환기는 임의로 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬 기이다.

- [1114] 본원에서 사용될 때의 "페놀계 위치이성질체"라는 용어는 동일한 분자량을 가지며 글리코펩티드 유도체의 페놀계 알콜 중 하나에 치환기가 결합되어 있는, 하기 구조 (A), (B) 또는 (C) 중 어느 것으로 도시되는 화합물의 가능한 이성질체 3종 중 어느 것을 지칭한다.



[1115]

- [1116] 본원에서 사용될 때의 "입체이성질체"라는 용어는 동일한 분자 화학식을 가지며 그의 구성 원자가 동일한 순서로 결합되어 있으나, 비대칭 중심 주변의 공간에서의 그의 원자와 관련하여 상이한 배열을 갖는 화합물의 형태 2종 중 어느 것을 지칭한다. 기술되는 화합물에 비대칭 중심이 존재하는 경우, 다르게 주지되는 경우가 아니라면, 본원에 기술된 화합물에는 다양한 입체이성질체들 및 그의 혼합물이 포함된다. 따라서, 다르게 주지되는 경우가 아니라면, 입체배향의 혼합물 또는 지정 또는 비지정 배향의 개별 이성질체가 존재하는 것으로 하고자 한다.

- [1117] 본원에서 사용될 때의 "호변이성질체"라는 용어는 양성자 전달을 통하여 평형상태에 있는 2종의 호환가능 이성질체의 혼합물로 존재하는 소정 화합물의 능력인 호변이성질현상을 나타내는 화합물의 형태 2종 중 어느 것을 지칭한다. 카르보닐 화합물의 케토 및 엔올 형태가 호변이성질체의 예이다. 이들은 미량의 산 및 염기의 존재 하에서 공명 안정화 음이온인 에놀레이트 이온을 통하여 호환가능하다.

- [1118] "제약상 허용되는 염"이라는 용어는 순수한 의학적 판단의 영역에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비의 균형이 잡혀있는 염을 지칭한다. 예를 들어, S. M. 베르게(Berge) 등은 목적상 본원에 참조로써 개재되는 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)]에서 제약상 허용되는 염에 대해 상세하게 기술하고 있다. 상기 염은 본원에 기술된 화합물의 최종 단리 및 정제시에 제자리에서, 또는 유리 염기 관능기를 적합한 유기 산과 반응시키는 것에 의해 별도로 제조된다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산을 사용하거나, 또는 이온 교환과 같은 다른 문헌상의 방법론을 사용하여 형성되는 아미노 기의 염이다. 기타 제약상 허용되는 염에는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르트레이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시트레이트, 시클로헥산프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등이 포함된다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 다른 제약상 허용되는 염에는 경우에 따라 비독성의 암모늄, 4급 암모늄, 및 상대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온 예컨대 할로젠화물, 수산화물, 카르복실레이트, 술포네이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트가 포함된다.

- [1119] "제약상 허용되는 에스테르"라는 용어는 생체 내에서 가수분해되는 에스테르를 지칭하며, 여기에는 인체 내에서 분해되어 모 화합물 또는 그의 염을 생성시키는 것들이 포함된다. 적합한 에스테르 기에는 예를 들어 제약상 허용되는 지방족 카르복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 시클로알칸산 및 알칸디산으로부터 유래하며, 각 알킬 또는 알케닐 잔기가 유리하게는 탄소 원자 6개를 초과하지 않는 것들이 포함된다. 구체적인 에스테르의 대표적인 예에는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [1120] 본원에서 사용될 때의 "용매화물"이라는 용어는 용매 분자의, 본원에 기술된 화합물로 구성되는 용질의 분자 또는 이온과의 조합인 용매화에 의해 형성되는 화합물을 지칭한다. "제약상 허용되는 용매화물"이라는 용어는 순수한 의학적 판단의 영역에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비의 균형이 잡혀있는 용매화물을 지칭한다.
- [1121] 본원에서 사용될 때의 "알킬화 4급 암모늄 염"이라는 용어는 알킬 할로겐화물을 사용하여 분자의 1급, 2급 또는 3급 아민의 질소 원자를 알킬화하는 것에 의해 알킬 4급 암모늄 염을 형성시킴으로써 형성되는 화합물을 지칭한다.
- [1122] "제약상 허용되는 전구약물"이라는 용어는 순수한 의학적 판단의 영역에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비의 균형이 잡혀있고, 그의 의도하는 용도에 효과적인 본원에 기술된 화합물의 전구약물은 물론, 경우에 따라서는 본원에 기술된 화합물의 양쪽성이온 형태를 지칭한다. "전구약물"이라는 용어는 예를 들면 혈액 중에서의 가수분해에 의해 생체 내에서 변환되어 상기 화학식의 모 화합물을 산출하는 화합물을 지칭한다. 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S Symposium Series] 및 [Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 면밀한 논의가 제공되어 있는데, 이들 모두는 목적상 본원에 참조로써 개재된다.
- [1123] **합성 방법**
- [1124] 본원에 기술된 화합물의 합성은 대체로 하기와 같이 요약된다. 본원에 기술된 화합물은 예를 들어 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 및 화합물 C 골격의 화학적 변형에 의해 제조된다. 구체적으로, 본원에 기술된 반-합성 글리코펩티드는 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 및 화합물 C, 또는 모 글리코펩티드를 산성 매체 중에 적용하여 모 글리코펩티드 아미노산-4의 디사카라이드 잔기를 가수분해함으로써 모노사카라이드를 생성시키는 것에 의해 제조되는 글리코펩티드 모노사카라이드의 화학적 변형; t-부톡시카르보닐 기, 카르보벤질옥시 기, p-니트로카르보벤질옥시 기 또는 알릴옥시카르보닐 기에 의한 아미노 관능기의 보호; 이러한 골격의 마크로시클릭 고리상 산 잔기의 임의의 치환된 아미드로의 전환, 및 이소시아네이트를 사용한 화합물의 처리에 의해 제조된다. 다르게는 일부 실시양태에서, 모노사카라이드상의 아미노 관능기가 필요한 경우에는, 모노사카라이드의 아미노-당 유도체로의 전환; 특정 아실 기를 사용한 이러한 골격 중 아미노-치환 당 잔기상 아미노 치환기의 아실화; t-부톡시카르보닐 기, 카르보벤질옥시 기, p-니트로카르보벤질옥시 기 또는 알릴옥시카르보닐 기에 의한 아미노 관능기의 보호; 이러한 골격의 마크로시클릭 고리상 산 잔기의 임의의 치환된 아미드로의 전환, 및 이소시아네이트를 사용한 화합물의 처리이다. 본원에 기술된 화합물은 예를 들어 상기 골격에 속하는 관능화 또는 비관능화 글리코펩티드의 아미노-당 잔기를 아미드 형성 조건하에서 적절한 아실 및/또는 아미노 기와 결합시키는 것, 및 생성되는 글리코펩티드 유도체의 마크로시클릭 고리상 산 잔기의 소정 치환 아미드로의 전환; 또는 임의의 알킬기를 사용한 이와 같은 골격 중 아미노-치환 당 잔기상 치환기의 알킬화 변형, 또는 특정 아실 기, α-아미노산 또는 β-아미노산 또는 이들의 유도체를 사용한 이와 같은 골격 중 아미노-치환 당 잔기상 아미노 치환기의 아실화 변형, 및 이러한 골격의 마크로시클릭 고리상 산 잔기의 임의의 치환된 아미드로의 전환의 조합에 의해 제조된다. 또 다른 것으로서, 본원에 기술된 화합물은 예를 들어 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 및 화합물 C 골격의 화학적 변형에 의해 제조된다. 구체적으로, 본원에 기술된 반-합성 글리코펩티드는 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 및 화합물 C, 또는 적절한 보호 글리코펩티드를 포름알데히드 및 아민을 사용한 만니히 반응에 적용하고, 이후 탈-보호시키는 것에 의해 제조되는 주변 글리코펩티드 모노사카라이드의 화학적 변형에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 화합물의 합성은 또한 수율을 최대화하거나, 원치 않는 부산물을 최소화하거나, 또는 정제를 개선하기 위한 보호기 또는 차단기의 사용을 포함한다.
- [1125] 구체적으로, 본원에 기술된 화합물의 반-합성 글리코펩티드는 예를 들어 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 및 화합물 C 골격을 변형시키는 것에 의해 제조된다. 상기 글리코펩티드 개시 물질은 임의로 치환되지 않거나, 또는 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, 또는 본원에서 정의되는 바와 같은 아미노저급알킬에 의해 제7 아미노산의 페닐 고리 4' 위치에서 치환된다.
- [1126] 제7 아미노산의 페닐 고리 4' 위치가 수소, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, 또는 본원에서 정의되는 바와 같은 아미노저급알킬에 의해 치환된 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 또는 화합물 C의 산을 사용한 선택적 가수분해는 모노사카라이드 중간체를 생성시킨다.
- [1127] 일반적으로, 본원에 기술된 화학식 I 내지 XIV의 화합물은

- [1128] (a) 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) 등과 같은 염기의 존재하에 R_B -이소시아네이트 또는 R_B -티오이소시아네이트를 사용하여 제3 아미노산 아스파라긴의 1급 아미드 기를 아실화하는 것; 또는 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 등과 같은 염기의 존재하에 R_B -이소시아네이트 또는 R_B -티오이소시아네이트 또는 $OCN-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 를 사용하여 페놀계 알콜을 아실화하는 것; 또는 포름알데히드 및 $NH_2-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ 의 존재하에 페놀계 알콜을 사용하여 만니히 반응을 수행하는 것,
- [1129] (b) 트리플루오로아세트산과 같은 온화한 산을 사용하여 Boc 보호기를, 또는 적절한 탈보호 방법론을 사용하여 다른 질소 보호기를 제거하는 것,
- [1130] (c) R_3 가 알콕시인 경우, 온화한 염기 또는 온화한 산 가수분해에 의해 알콕시 기를 제거함으로써, 카르복실산 유도체를 생성시키는 것,
- [1131] (d) 아지드 관능기를 아민으로 환원시키는 것,
- [1132] (e) R_1-J (여기서 J는 할로겐임) 또는 R_c-J (여기서 J는 할로겐임)의 구조를 갖는 알킬 할로겐화물을 사용하여, 화합물의 제4 아미노산의 당당의 1급 알콜 또는 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 알킬화하는 것,
- [1133] (f) $C(=O)R_7$ 의 구조를 갖는 아실 기를 사용하여, 화합물의 제4 아미노산의 당당의 1급 알콜 또는 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 아실화하는 것,
- [1134] (g) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 의 구조를 갖는 아실 기를 사용하여, 화합물의 제4 아미노산의 당당의 1급 알콜 또는 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 아실화하는 것,
- [1135] (h) 화합물의 제4 아미노산의 아미노-치환 당 잔기 상의 아미노 치환기를 알데히드 또는 케톤과 반응시킨 후, 이어서 생성되는 이민을 환원성 아민화하는 것,
- [1136] (i) R_3 에 의해 정의된 바와 같은 치환 아미드를 사용하여 화합물의 마크로시클릭 고리상의 산 잔기를 전환시키는 것,
- [1137] (j) 인접 히드록실 기를 사용하여 화합물의 제4 아미노산 당당 잔기의 1급 알콜 또는 1급 아민에 대하여 포스겐 반응을 수행하는 것,
- [1138] (k) 알킨을 사용하여 아지드의 쌍극성 고리첨가를 수행함으로써, 1,2,3-트리졸을 형성시키는 것,
- [1139] (l) (a)와 (b)의 조합,
- [1140] (m) (a), (b) 및 (c)의 조합,
- [1141] (n) (a), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- [1142] (o) (a), (e) 및 (b)의 조합,
- [1143] (p) (a), (f) 및 (b)의 조합,
- [1144] (q) (a), (g) 및 (b)의 조합,
- [1145] (r) (a), (h) 및 (b)의 조합,
- [1146] (s) (a), (d) 및 (b)의 조합,
- [1147] (t) (a), (d), (c) 및 (b)의 조합,
- [1148] (u) (a), (c), (i), (d) 및 (b)의 조합,
- [1149] (v) (a), (c), (d) 및 (b)의 조합,
- [1150] (w) (a), (c), (i), (d), (e) 및 (b)의 조합,
- [1151] (x) (a), (c), (i), (d), (f) 및 (b)의 조합,
- [1152] (y) (a), (c), (i), (d), (g) 및 (b)의 조합,
- [1153] (z) (a), (c), (i), (d), (h) 및 (b)의 조합,

[1154] (aa) (a), (c), (d), (e) 및 (b)의 조합,

[1155] (bb) (a), (c), (d), (f) 및 (b)의 조합,

[1156] (cc) (a), (c), (d), (g) 및 (b)의 조합,

[1157] (dd) (a), (c), (d), (h) 및 (b)의 조합,

[1158] (ee) (a), (j) 및 (b)의 조합,

[1159] (ff) (a), (j), (c), (i) 및 (b)의 조합,

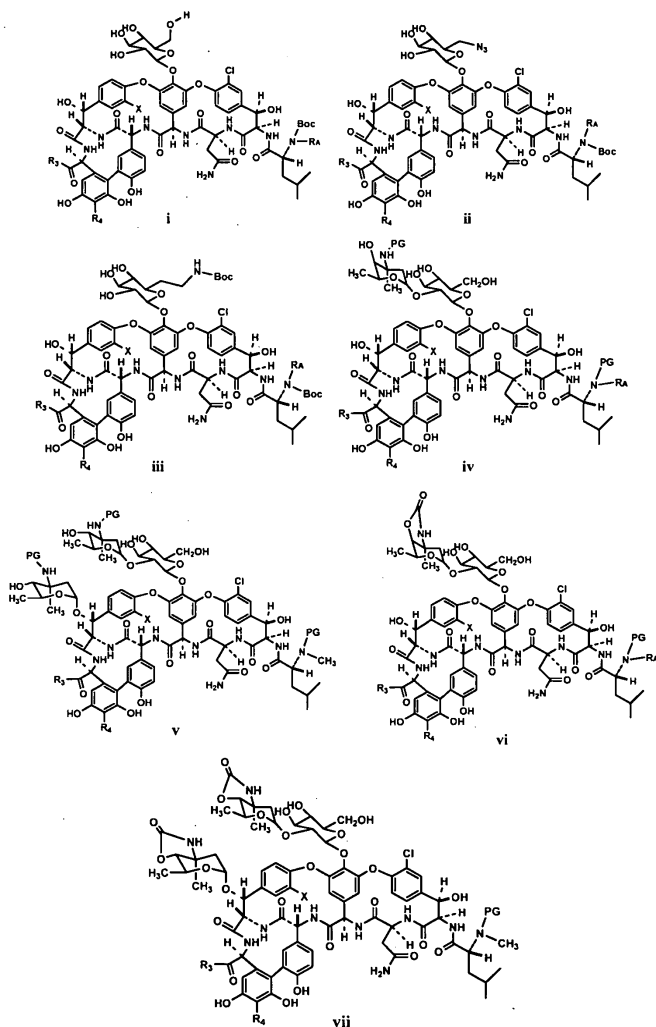
[1160] (gg) (a), (d), (j) 및 (b)의 조합,

[1161] (hh) (a), (d), (j), (c), (i) 및 (b)의 조합,

[1162] (ii) (a), (k) 및 (b)의 조합,

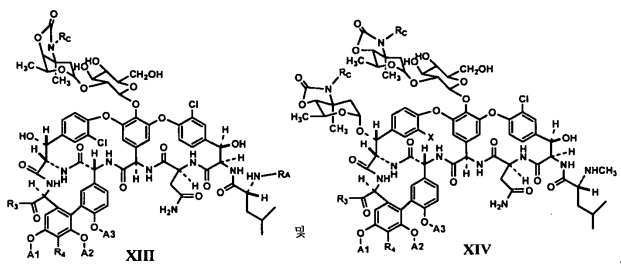
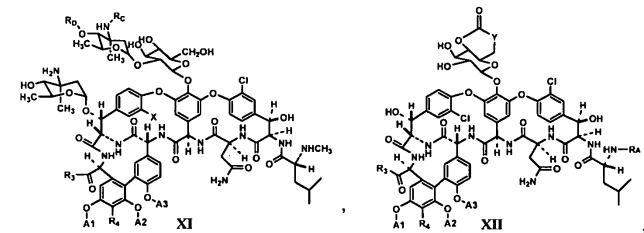
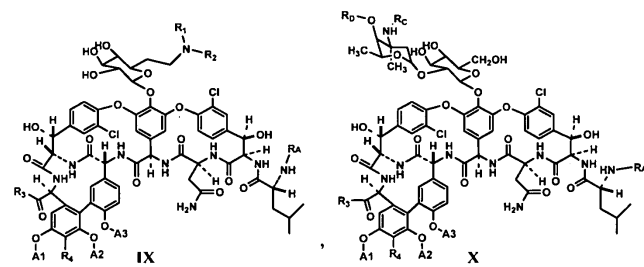
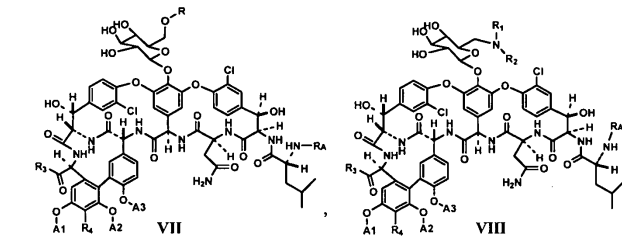
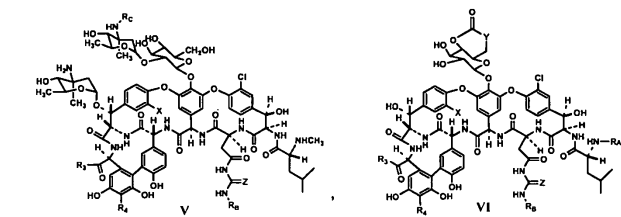
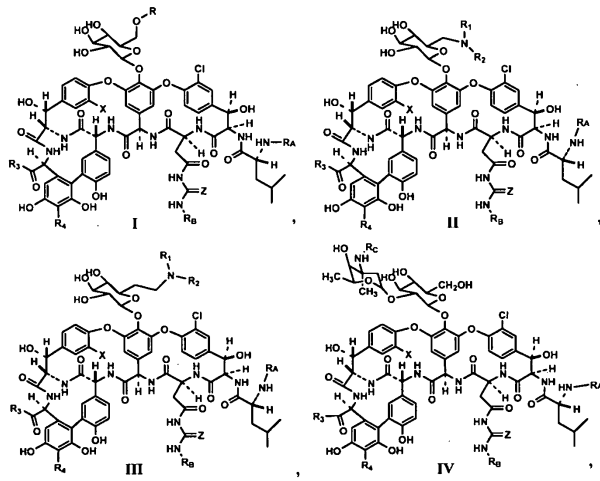
[1163] (jj) (a), (k), (c), (i) 및 (b)의 조합

[1164] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 기술에 의하여, 하기 화학식 i, ii, iii, iv, v, vi 및 vii로 이루어진 군으로부터의 화합물을 변형시킴으로써, 하기 화학식 I 내지 XIV로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물을 형성시키는 것에 의해 제조된다:



[1165]

[1166] (여기서 R_A 는 수소 또는 메틸이며, X 는 염소 또는 수소이고, R_3 은 알콕시, 2-아다만탄아미노, 또는 저급알킬아미노이며, 또는 R_4 는 수소 또는 적절하게 보호된 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$, 또는 Boc-아미노저급알킬이고, 또는 PG는 질소 보호기임),



(여기서, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_A, R_B, R_C, R_D, A1, A2, A3, X, Y 및 Z는 본원에서 정의되는 바와 같음).

- [1171] 구체적으로, 본원에 기술된 반-합성 글리코펩티드는 예를 들어 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 또는 화합물 C 골격을 변형시키는 것에 의해 제조된다. 이러한 천연 글리코펩티드 개시 물질들은 임의로 치환되지 않거나, 또는 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 또는 본원에서 정의되는 바와 같은 아미노저급알킬에 의해 R_4 에서 치환된다.
- [1172] R_4 에서의 치환은 예를 들어 글리코펩티드가 염기성 조건하에서 아민 및 포름알데히드로 처리되는 만니히 반응을 통하여 (예를 들어 문헌 [The Journal of Antibiotics, Vol. 50, No. 6, p. 509-513]에 기술되어 있는 바와 같이) 도입된다.
- [1173] 제약 조성물
- [1174] 본원에 기술된 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된 치료 유효량의 본원 기술 화합물을 포함한다. 본원에서 사용될 때, "제약상 허용되는 담체"라는 용어는 비-독성의 불활성 고체, 반-고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 재료 또는 소정 유형의 제제화 보조제를 의미한다. 제약상 허용되는 담체로서 기능하는 재료의 일부 예로 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; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일 예컨대 땅콩 오일, 면실 오일; 홍화 오일; 참깨 오일; 올리브 오일; 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜 예컨대 프로필렌 글리콜; 에스테르 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 아가; 버퍼링제 예컨대 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄; 알긴산; 무-발열원 수; 등장 식염수; 링거 용액; 에틸 알콜, 및 포스페이트 버퍼 용액이 있음은 물론, 제조자의 판단에 따라서는 기타 비-독성의 상용성 운환제 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 마그네슘 스테아레이트는 물론, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 가향제, 보존제 및 항산화제 역시 조성물에 존재한다. 본원에 기술된 제약 조성물은 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내로, 질내로, 복강내로, 국소적으로 (분말, 연고 또는 액적으로서), 흡입으로, 또는 경구 또는 비강 스프레이로서, 또는 흡입용의 액체 에어로졸 또는 건조 분말 제제로서 인간 및 기타 동물에게 투여된다.
- [1175] 경구 투여용 액체 투약 형태에는 제약상 허용되는 에멀션, 미세에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르가 포함된다. 활성 화합물 이외에도, 상기 액체 투약 형태는 임의로 불활성 희석제 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 에멀션화제 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히 면실, 땅콩, 옥수수, 배, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유한다. 불활성 희석제 이외에도, 경구용 조성물은 임의로 보조제 예컨대 습윤제, 에멀션화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 및 가향제도 포함한다.
- [1176] 주사가능 제제, 예를 들어 살균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제제화된다. 살균 주사가능 제제는 임의로 비독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 살균 주사가능 용액, 현탁액 또는 에멀션, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액이다. 임의로 사용되는 허용가능한 운반체 및 용매로는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장 염화 나트륨 용액이 있다. 그밖에, 살균된 고정 오일이 임의로 용매 또는 현탁 매체로서 사용된다. 이와 같은 목적으로는, 합성의 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 모든 비독성의 고정 오일이 임의로 사용된다. 또한, 지방산 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.
- [1177] 주사가능 제제는 예를 들어 세균-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 살균수 또는 기타 살균 주사가능 매체 중에 용해 또는 분산되는 살균 고체 조성물 형태의 살균제를 혼입하는 것에 의해 살균된다.
- [1178] 약물의 효과를 연장하기 위해서는, 종종 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이것은 예를 들어 저조한 수용성을 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성된다. 이렇게 되면, 약물의 흡수 속도는 그의 분해 속도에 따라 달라지게 되며, 이는 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라지게 된다. 다르게는, 비경구적으로 투여된 약물 형태의 지연 흡수는 오일 운반체 중에 약물을 용해 또는 현탁시키는 것에 의해 달성된다. 주사가능 데포(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체 내에 약물의 미세캡슐 매트릭스를 형성시키는 것에 의해 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용되는 구체적인 중합체의 특성에 따라, 약물 방출 속도는 임의로 조절된다. 다른 생분해성 중합체의 예에는 폴리(오르소에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 데포 주사가능 제제는 예를 들어 신체 조직과 친화성인 리포솜 또는 미세에멀션 내로 약물을 포획하는 것에 의해서도 제조된다.
- [1179] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 임의로 본원에 기술된 화합물을 주변 온도에서는 고체이나 신체 온도에서는 액체이며, 그에 따라 직장 또는 질 강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌

글리콜 또는 좌약 왁스와 같은 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체와 혼합하는 것에 의해 제조되는 좌약이다.

- [1180] 경구 투여용 고체 투약 형태에는 캡슐, 정제, 환약, 분말, 및 과립이 포함된다. 이와 같은 고체 투약 형태에서는, 활성 화합물이 1종 이상의 불활성이며 제약상 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, 및/또는 a) 충전제 또는 연장제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 바인더 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, c) 습윤제 예컨대 글리세롤, d) 분해제 예컨대 아가-아가, 칼슘 카르보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 임의의 실리케이트, 및 나트륨 카르보네이트, e) 용액 지연제 예컨대 파라핀, f) 흡수 가속제 예컨대 4 급 암모늄 화합물, g) 습윤제 예를 들어 아세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제 예컨대 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환약의 경우, 투약 형태는 임의로 버퍼링제를 포함한다.
- [1181] 유사한 유형의 고체 조성물이 임의로 락토스 또는 유당은 물론 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용된다.
- [1182] 정제, 당의정, 캡슐, 환약 및 과립의 고체 투약 형태는 예를 들어 장 코팅 및 기타 문헌상의 코팅과 같은 코팅 및 외피를 사용하여 제조된다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유하며, 장관로의 소정 부위에서만, 또는 주로 그곳에서 임의로 지연되는 방식으로 활성 성분(들)을 방출하는 조성물의 것이기도 하다. 사용되는 삼설 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다.
- [1183] 유사한 유형의 고체 조성물이 임의로 락토스 또는 유당은 물론 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용된다.
- [1184] 활성 화합물은 임의로 상기에 나타난 바와 같은 1종 이상의 부형제와 함께 미세-캡슐화 형태로 존재한다. 정제, 당의정, 캡슐, 환약 및 과립의 고체 투약 형태는 임의로 장 코팅, 방출 조절 코팅 및 기타 문헌상의 코팅과 같은 코팅 및 외피를 사용하여 제조된다. 그와 같은 고체 투약 형태에서, 활성 화합물은 예를 들어 1종 이상의 불활성 희석제 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합된다. 그와 같은 투약 형태는 임의로 불활성 희석제가 아닌 다른 추가적인 물질, 예를 들어 정제화 윤활제 및 기타 정제화 조제 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 캡슐, 정제 및 환약의 경우, 투약 형태는 임의로 버퍼링제를 포함한다. 그것은 임의로 불투명화제를 함유하며, 장관로의 소정 부위에서만, 또는 주로 그곳에서 임의로 지연되는 방식으로 활성 성분(들)을 방출하는 조성물의 것이다. 사용되는 삼설 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다.
- [1185] 본원에 기술된 화합물의 국소적 또는 경피 투여를 위한 투약 형태에는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치가 포함된다. 활성 화합물은 살균 조건하에서 제약상 허용되는 담체, 및 필요에 따라 임의의 필요한 보존제 또는 버퍼와 혼합된다. 안 제제, 점이제 등 역시 고려된다.
- [1186] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 본원에 기술된 활성 화합물 이외에도 임의로 부형제 예컨대 동물 및 식물 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화 아연, 또는 이들의 혼합물을 함유한다.
- [1187] 본원에 기술된 조성물은 임의로 액체 에어로졸 또는 흡입가능 건조 분말로서 전달되도록 제제화된다. 액체 에어로졸 제제는 예를 들어 주로 만성 기관지염 및 폐렴과 같은 기관지 감염에 걸린 환자에서 세균이 존재하는 말단 및 호흡 세기관지로 전달되는 입자 크기로 분무된다. 병원성 세균은 통상적으로 기도에서 아래로 기관지, 세기관지 및 폐 실질에 걸쳐, 특히 말단 및 호흡 세기관지에 존재한다. 감염의 악화시에는, 세균이 폐포에 존재할 수도 있다. 액체 에어로졸 및 흡입가능 건조 분말 제제는 바람직하게는 기관지내 트리(tree)에서 말단 세기관지, 및 사실상 실질 조직까지에 걸쳐 전달된다.
- [1188] 본원에 기술된 에어로졸화 제제는 예를 들어 바람직하게는 주로 1 내지 5 μm 사이의 전달 매체 평균 직경을 갖는 에어로졸 입자의 제제가 가능하도록 선택되는 에어로졸 형성 장치, 예컨대 분사기, 진동 다공성 플레이트 또는 초음파 분무기를 사용하여 전달된다. 또한, 상기 제제는 바람직하게는 균형잡힌 삼투 이온 강도 및 염화물 농도를 가지며, 감염 부위에 본원에 기술된 화합물 유효 투여량을 전달할 수 있는 가장 작은 에어로졸화가능 부피를 갖는다. 또한, 에어로졸화된 제제는 바람직하게는 기도의 기능성을 부정적으로 손상시키지 않으며, 바람직하지 않은 부작용을 야기하지 않는다.
- [1189] 본원에 기술된 에어로졸 제제의 투여에 적합한 에어로졸화 장치에는 예를 들어 주로 1 내지 5 μm 크기 범위의

에어로졸 입자 크기로 제제를 분무할 수 있는 분사기, 진동 다공성 플레이트, 초음파 분무기 및 전동식 건조 분말 흡입기가 포함된다. 이와 같은 적용시 주로는 모든 생성된 에어로졸 입자의 70 % 이상, 바람직하게는 90 % 초과분이 1-5 μm 범위 이내임을 의미한다. 분사 분무기는 액체 용액을 에어로졸 액적으로 파괴하는 공기압에 의해 작동한다. 진동 다공성 플레이트 분무기는 빠르게 진동하는 다공성 판에 의해 생성되는 음파 진공을 사용하여 다공성 플레이트를 통해 용매 액적을 압출함으로써 작동한다. 초음파 분무기는 액체를 소형 에어로졸 액적으로 전단하는 압전 결정에 의해 작동한다. 예를 들어, 에어로네브(AeroNeb)TM 및 에어로도스(AeroDose)TM 진동 다공성 플레이트 분무기 (에어로젠, 인크. 사(AeroGen, Inc.), 캘리포니아 서니베일), 사이드스트림(Sidestream)[®] 분무기 (메딕-에이드(Medic-Aid) Ltd. 사, 잉글랜드 웨스트 서섹스), 파리(Pari) LC[®] 및 파리 LC 스타(Star)[®] 분사 분무기 (파리 레스피레이토리 이퀴프먼트, 인크.(Pari Respiratory Equipment, Inc.) 사, 버지니아 리치몬드), 및 에어로소닉(Aerosonic)TM (드빌비스 메디씨니슈 프로덕트(DeVilbiss Medizinische Produkte) (도이칠란트) GmbH 사, 독일 하이든) 및 울트라에어(UltraAire)[®] (오므론 헬스케어, 인크.(Omron Healthcare, Inc.) 사, 일리노이 버논 힐스) 초음파 분무기를 포함하여 다양한 적합한 장치들이 구입가능하다.

[1190] 본원에 기술된 화합물은 예를 들어 본원에 기술된 화합물 이외에 부형제 예컨대 락토스, 활석, 규산, 수산화 알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 이러한 물질들의 혼합물을 함유하는 국소용 분말 및 스프레이로서의 용도를 위하여 제제화된다. 스프레이는 임의로 클로로플루오로탄화수소와 같은 통상적인 추진제를 함유한다.

[1191] 경피 패치는 신체에의 조절되는 화합물 전달을 제공한다는 부가적인 장점을 갖는다. 이와 같은 투약 형태는 예를 들어 적당한 매체에 화합물을 용해 또는 분산시키는 것에 의해 제조된다. 피부를 통과하는 화합물의 흐름을 증가시키기 위해서는 임의로 흡수 강화제가 사용된다. 속도는 예를 들어 속도 조절 멤브레인을 제공하는 것, 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시키는 것 중 어느 것에 의해 조절된다.

[1192] 본원에 기술된 치료 방법에 있어서, 세균 감염은 원하는 결과를 달성하는 데에 필요한 만큼의 양 및 시간으로 치료 유효량의 본원에 기술된 화합물을 환자에게 투여하는 것에 의해, 인간 또는 하등 동물과 같은 환자에서 치료 또는 예방된다. 본원에 기술된 화합물의 "치료 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험 비로 세균 감염을 치료하기 위해 충분한 화합물의 양을 의미한다. 본원에 기술된 화합물 및 조성물의 총 하루 사용량은 주치의에 의해 순수한 의학적 판단의 영역에서 결정될 것이다. 임의의 특정 환자에 있어서의 고유한 치료적 유효 투여량 수준은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 구체적인 화합물의 활성; 사용되는 구체적인 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성 및 식사; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 구체적인 화합물의 배설 속도; 치료 기간; 사용되는 구체적인 화합물과 조합되어, 또는 동시에 사용되는 약물; 의학 분야에 알려져 있는 기타 요인들을 포함한 다양한 요인들에 따라 달라질 것이다.

[1193] 단일 또는 분할 투여량으로 인간 또는 다른 동물에게 투여되는 본원 기술 화합물의 총 하루 투여량은 예를 들어 약 0.01 내지 약 50 mg/kg 체중, 더욱 일반적으로는 약 0.1 내지 약 25 mg/kg 체중의 양이다. 단일 투여 조성물은 예를 들어 상기 양, 또는 합쳐서 하루 투여량이 되는 그의 분할량을 함유한다. 일반적으로, 본원에 기술된 치료 처방계획은 해당 치료를 필요로 하는 환자에 대한 일 당 본원 기술 화합물(들) 약 10 mg 내지 약 2000 mg의 단일 또는 다중 투여량으로서의 투여를 포함한다.

[1194] **약어**

[1195] 하기하는 반응식 및 실시예의 기술에서 사용되었을 수 있는 약어들은 하기이다: 아세트산은 AcOH; 아조비스이소부티로니트릴은 AIBN; 노말 부틸은 nBu; 디-tert-부틸 디카르보네이트는 (Boc)₂O; 수소화 트리부틸주석은 Bu₃SnH; 카르보닐디이미다졸은 CDI; 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔은 DBU; 디시클로헥실 카르보디이미드는 DCC; 디클로로메탄은 DCM; 디에틸 아조디카르복실레이트는 DEAD; 디이소프로필 아조디카르복실레이트는 DIAD; 디메틸포름아미드는 DMF; N,N-디이소프로필에틸아민은 DIEA 또는 DIPEA; 2,2-디메톡시프로판은 DMP; 디메틸설폭시드 (또는 메틸설폭시드)는 DMSO; 디페닐포스포릴 아지드는 DPPA; 트리에틸아민은 Et₃N; 에틸 아세테이트는 EtOAc 또는 EA; 디에틸 에테르는 Et₂O; 에탄올은 EtOH; 아세트산은 HOAc; N-히드록시숙신이미드는 HOSu; 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드는 LiHMDS 또는 LiN(TMS)₂; 메타-클로로퍼벤조산은 MCPBA; 메탄올은 MeOH; 염화 메탄술포닐은 MsCl; 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드는 NaHMDS 또는 NaN(TMS)₂; 메틸 tert-부틸 에테르는 MTBE; N-메틸모르폴린 N-옥시드는 NMO; 2,5-디옥소피롤리딘-1-일-4-니트로벤즈일 카르보네이트는 pNZ-OSu; tert-부톡시카르보닐 기는 Boc; 카르보-(4-니트로)벤질옥시 기는 pNZ 또는 p-니트로카르보벤질옥시; 석유 에테

르는 PE; 염화 티오닐은 SOCl_2 ; 피리딘 p-톨루엔 술포네이트는 PPTS; 팔라듐(II) 아세테이트는 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 트리페닐포스핀은 PPh_3 ; 피리딘은 Py; 트리플루오로아세트산은 TFA; 트리에틸아민은 TEA; 테트라히드로푸란은 THF; 염화 트리메틸실릴은 TMSCl ; 트리메틸(트리플루오로메틸)-실란은 TMSCF_3 ; 트리페닐포스핀은 TPP; 테트라-n-프로필암모늄 퍼루테네이트는 TPAP; 4-디메틸아미노 피리딘은 DMAP; p-톨루엔 술포산은 TsOH; 메탄술포산은 MsOH ; 메실레이트는 OMs; 토실레이트는 OTs; 트리플레이트는 OTf; tert-부톡시카르보닐은 Boc; N-플루오레닐메톡시카르보닐은 Fmoc; 숙신이미드는 Su; 페닐은 Ph; O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)우로늄 헥사플루오로포스페이트는 HBPYU; 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트는 PyBOP; N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우라늄 헥사플루오로포스페이트는 HATU.

[1196]

메티실린-내성 스탕필로코쿠스 아우레우스

[1197]

구형 세균인 스탕필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) (에스. 아우레우스)는 스탕필로코쿠스 감염의 가장 보편적인 원인이다. 에스. 아우레우스는 경증의 피부 감염, 예컨대 여드름, 농가진, 종기, 연조직염, 모낭염, 뱀로지, 옹종, 화상 피부 증후군, 농양에서부터 생명을 위협하는 질환 예컨대 폐렴, 수막염, 골수염, 심장내막염, 독성 속 증후군, 및 패혈증까지의 광범위한 질환을 야기하는 것으로 알려져 있다. 또한, 에스. 아우레우스는 종종 수술후 상처 감염을 야기하는 병원내 감염의 가장 보편적인 원인 중 하나이다.

[1198]

메티실린은 페니실린-내성 에스. 아우레우스에 의해 야기되는 감염을 치료하기 위하여 1950년대 후반에 도입되었다. 에스. 아우레우스 단리물이 메티실린에 대한 내성을 획득하였음이 (메티실린-내성 에스. 아우레우스, MRSA) 이미 보고된 바 있다. 메티실린 내성 유전자 (*mecA*)는 감수성 균주에는 존재하지 않는 메티실린-내성 페니실린-결합 단백질을 코딩하고 있다. *mecA*는 이동성 유전 요소인 스탕필로코쿠스 카세트 크로모솜 *mec* (*SCCmec*)상에 존재하는데, 그들 중 크기 및 유전적 조성이 상이한 4종의 형태가 기술되어 있다. 메티실린-내성 페니실린-결합 단백질은 β -락탐 항생제에 대한 내성을 가능케 함으로써, MRSA 감염시 그의 임상적 사용을 막는다.

[1199]

한 측면은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양(nasal culture)을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 단리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1200]

한 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세트릴에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대

하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파졸린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1201]

한 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1202]

한 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카펜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티죽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지덤에 대하여 내성이다.

[1203]

한 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페핍에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프키눔에 대하여 불응성이다.

[1204]

한 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물,

또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1205] 한 측면은 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 분리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1206] 한 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세트릴에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파줄린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1207] 한 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1208] 한 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포

린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카펜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티족심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1209] 한 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페핍에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴놈에 대하여 불응성이다.

[1210] 한 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1211] 한 측면은 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학

식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 단리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1212] 한 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세틸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파줄린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1213] 한 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1214] 한 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카헨에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오프루에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티족심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1215] 한 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포

린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페핍에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피름에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴놈에 대하여 불응성이다.

[1216] 한 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1217] 한 측면은 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 분리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1218] 한 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세트릴에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기

세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파졸린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1219] 한 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1220] 한 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카펜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디톨렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티족심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1221] 한 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페핍에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴놈에 대하여 불응성이다.

[1222] 한 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약

상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1223] 한 측면은 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 분리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1224] 한 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세트릴에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파졸린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1225] 한 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대

하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1226]

한 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카펜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티죽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1227]

한 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페팜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴놈에 대하여 불응성이다.

[1228]

한 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1229]

한 측면은 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치

료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 단리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1230] 한 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세티람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파줄린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1231] 한 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1232] 한 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카펜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미줄에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오프루에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티족심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프

트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1233] 한 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페핍에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴놈에 대하여 불응성이다.

[1234] 한 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1235] 한 측면은 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 단리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

- [1236] 한 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세틸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로딘에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파졸린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.
- [1237] 한 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.
- [1238] 한 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카펜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티죽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.
- [1239] 한 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페뎀에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴눔에 대하여 불응성이다.
- [1240] 한 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르,

용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1241] 한 측면은 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 단리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1242] 한 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세트릴에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파줄린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1243] 한 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포

린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1244] 한 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카젠에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티족심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1245] 한 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페핍에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루트레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴놈에 대하여 불응성이다.

[1246] 한 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암

모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1247] 한 측면은 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 분리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1248] 한 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세트릴에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파졸린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1249] 한 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1250] 한 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카헨에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서,

상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티죽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1251]

한 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페핍에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴놈에 대하여 불응성이다.

[1252]

한 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1253]

한 측면은 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대

하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 단리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1254] 한 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세트릴에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파졸린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1255] 한 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1256] 한 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카펜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티죽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지덤에 대하여 내성이다.

[1257] 한 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페핍에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프키눔에 대하여 불응성이다.

[1258] 한 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1259] 한 측면은 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 분리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1260] 한 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세르트럼에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파졸린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기

세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1261] 한 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1262] 한 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카펜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미줄에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티족심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1263] 한 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페팜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴놈에 대하여 불응성이다.

[1264] 한 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이

성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1265] 한 측면은 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 분리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1266] 한 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세틸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파졸린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1267] 한 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1268] 한 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태

에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카젠에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티족심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1269] 한 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페핍에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피룸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴눔에 대하여 불응성이다.

[1270] 한 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1271] 한 측면은 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체,

호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 분리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1272] 한 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세르트렐에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로늄에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파졸린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1273] 한 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1274] 한 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카헨에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미졸에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티족심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1275] 한 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태

에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페핍에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피룸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴놈에 대하여 불응성이다.

[1276]

한 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1277]

한 측면은 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 그람-양성 세균이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 그람-양성 세균은 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 상기 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대하여 내성 또는 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 페니실린류에 속한다. 추가 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 에스. 아우레우스 세균을 보유한다. 한 실시양태에서, 상기 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 디클록사실린에 대하여 불응성인, 디클록사실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또한 본원에서 개시되는 것은 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 메티실린-내성 세균을 보유하는 것으로 판정된, 메티실린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 메티실린-내성 세균에 대하여 스크리닝된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상 스크리닝은 비 배양을 통하여 수행된다. 추가 실시양태에서, 상기 메티실린-내성 세균은 대상의 비공(들)을 면봉채취하여 세균을 분리하는 것에 의해 검출된다. 또 다른 실시양태에서는, 대상이 메티실린-내성 세균을 보유하는지 여부를 판정하는 데에 실시간 PCR 및/또는 정량 PCR이 사용된다.

[1278]

한 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제1-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 제1-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파세트릴에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파드록실에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔렉신에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로글리신에 대하여 내성이다. 또 다

른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로놈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세팔로틴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파피린에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파트리진에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세파자플루르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파제돈에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세파졸린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프라딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프록사딘에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프테졸에 대하여 내성이다.

[1279] 한 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제2-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제2-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세파클로르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포니시드에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프프로질에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세푸록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세푸조남에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메타졸에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포테탄에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세폭시틴에 대하여 내성이다.

[1280] 한 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제3-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제3-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프카펜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프달록심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프디니르에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프디토렌에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세픽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프메녹심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포디짐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세포탁심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피미줄에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프포독심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프테람에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티부텐에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프티오푸르에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프티올렌에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세프티죽심에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프트리악손에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포페라존에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프타지딤에 대하여 내성이다.

[1281] 한 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 불응성인, 제4-세대 세팔로스포린-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 제4-세대 세팔로스포린에 대하여 내성이다. 추가 실시양태에서, 상기 세균은 세프클리딘에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세페팜에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세플루프레남에 대하여 내성이다. 한 실시양태에서, 상기 세균은 세포셀리스에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세포조프란에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프피롬에 대하여 내성이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 세프퀴놈에 대하여 불응성이다.

[1282] 한 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상은 카르바페넴에 대하여 불응성인, 카르바페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 세균은 카르바페넴에 대하여 내성이다. 추가 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 이미페넴에 대하여 내성인, 이미페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 메로페넴에 대하여 내성인, 메로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을

투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 에르타페넴에 대하여 내성인, 에르타페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파로페넴에 대하여 내성인, 파로페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 도리페넴에 대하여 내성인, 도리페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 파니페넴에 대하여 내성인, 파니페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균은 비아페넴에 대하여 내성인, 비아페넴-내성 세균을 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1283] 반코마이신-중간내성 및 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스

[1284] 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 및 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스는 반코마이신 치료에 대하여 불응성인 특정 유형의 항미생물제-내성 스타필로코쿠스 세균이다. 반코마이신 MIC가 4-8 $\mu\text{g/mL}$ 인 에스. 아우레우스 단리물은 반코마이신-중간내성으로 분류되며, 반코마이신 MIC가 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 인 단리물은 반코마이신-내성으로 분류된다 (문헌 [Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixteenth informational supplement. M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006]).

[1285] 본원에서 사용될 때, "최소 억제 농도" (MIC)라는 용어는 생체 내에서 세균 단리물의 성장을 억제하는 데에 필요한 가장 낮은 항생제 농도를 지칭한다. 항생제의 MIC를 측정하는 통상적인 방법은 일련의 항생제 희석액을 포함하는 몇 개의 튜브를 준비한 다음, 거기에 문제의 세균 단리물을 접종하는 것이다. 혼탁도를 나타내지 않는 (생장이 없는) 가장 낮은 농도를 갖는 튜브로부터 항생제의 MIC가 측정된다.

[1286] 한 측면은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균 감염은 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균을 포함하는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 4 내지 약 8 $\mu\text{g/mL}$ 사이의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 4 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 5 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 추가 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 6 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 7 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 8 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다.

[1287] 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균 감염은 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균을 포함하는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 16 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 상기 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른

태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 4 내지 약 8 $\mu\text{g/mL}$ 사이의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 4 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 5 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 추가 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 6 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 7 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 반코마이신-중간내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 8 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다.

[1313] 또 다른 측면은 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 세균 감염은 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균을 포함하는, 세균 감염에 걸린 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 16 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 상기 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 상기 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 20 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다. 추가 실시양태에서, 상기 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 세균은 약 25 $\mu\text{g/mL}$ 의 MIC를 갖는다.

[1314] 한 실시양태에서, 본원 기술 화합물에 의해 치료되는 이상에는 심장내막염, 골수염, 수막염, 피부 및 피부 구조 감염, 비뇨생식 관로 감염, 농양 및 괴사성 감염이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또 다른 실시양태에서, 본원 개시 화합물은 비제한적으로 당뇨병 발 감염, 욕창성 궤양, 화상 감염, 동물 또는 인간 물림 상처의 감염, 상순-괴사성 괴저, 괴사성 근막염, 장 장벽의 브리칭(breaching)과 관련된 복강내 감염, 장 장벽의 브리칭과 관련된 골반 감염, 흡인 폐렴, 및 시술-후 상처 감염과 같은 이상들을 치료하는 데에 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 열거되는 이상들은 VISA 및/또는 VRSA에 의해 야기되거나, 그를 포함하거나, 또는 그의 존재하에 초래된다.

[1315] **반코마이신-내성 엔테로코쿠스**

[1316] 엔테로코쿠스는 인간의 장 및 여성 생식관로에 정상적으로 존재하며, 종종 주변환경에서도 발견되는 세균이다. 이 세균이 때로는 감염을 야기한다. 일부 경우, 엔테로코쿠스가 반코마이신에 대하여 내성이 된 바 있다 (반코마이신-내성 엔테로코쿠스 또는 VRE로도 알려져 있음). 반코마이신에 대한 내성의 일반적인 형태는 펩티도글리칸 전구체가 D-Ala-D-Ala 대신 D-Ala-D-Lac을 통합하도록 하는 단백질들을 코딩하고 있는 일련 유전자의 획득을 수반하는 엔테로코쿠스 균주에서 발견된다. 엔테로코쿠스가 나타내는 6종의 서로 다른 유형의 반코마이신 내성은 하기이다: Van-A, Van-B, Van-C, Van-D, Van-E 및 Van-F. 일부 경우, Van-A VRE는 반코마이신 및 테이코플라닌 모두에 대해 내성인 반면, 다른 경우에서, Van-B VRE는 반코마이신에 대해서는 내성이나 테이코플라닌에 대해서는 감수성이며; 또 다른 경우, Van-C는 반코마이신에 대해서는 부분적으로 내성이고, 테이코플라닌에 대해서는 감수성이다.

[1317] 한 측면은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부

또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.

[1318] 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1319] 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1320] 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1321] 한 측면은 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.

[1322] 또 다른 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1323] 또 다른 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1324] 또 다른 실시양태는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1325] 한 측면은 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.

[1326] 또 다른 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1327] 또 다른 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1328] 또 다른 실시양태는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암

모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1329] 한 측면은 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.

[1330] 또 다른 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1331] 또 다른 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1332] 또 다른 실시양태는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1333] 한 측면은 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.

[1334] 또 다른 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1335] 또 다른 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1336] 또 다른 실시양태는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1337] 한 측면은 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.

- [1338] 또 다른 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1339] 또 다른 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1340] 또 다른 실시양태는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1341] 한 측면은 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.
- [1342] 또 다른 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1343] 또 다른 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1344] 또 다른 실시양태는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1345] 한 측면은 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.
- [1346] 또 다른 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1347] 또 다른 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1348] 또 다른 실시양태는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1349] 한 측면은 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입

체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.

[1350] 또 다른 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1351] 또 다른 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1352] 또 다른 실시양태는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1353] 한 측면은 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.

[1354] 또 다른 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1355] 또 다른 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1356] 또 다른 실시양태는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1357] 한 측면은 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.

[1358] 또 다른 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

- [1359] 또 다른 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1360] 또 다른 실시양태는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1361] 한 측면은 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.
- [1362] 또 다른 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1363] 또 다른 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1364] 또 다른 실시양태는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1365] 한 측면은 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.
- [1366] 또 다른 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1367] 또 다른 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1368] 또 다른 실시양태는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.
- [1369] 한 측면은 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 반코마이신에 대한 내성을 발현한, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 이전에 지속적인 시간 기간 동안 반코마이신을 사용하여 치료된 바 있다. 또 다른 실시양태에서,

서, 상기 대상은 입원치료를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 집중 관리 부서, 또는 암 또는 이식 병동의 환자와 같이, 약화된 면역 시스템을 가지고 있다. 추가 실시양태에서, 상기 대상은 예를 들어 복부 또는 흉부 수술과 같은 수술 절차를 받은 바 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상은 VRE에 의한 집락이 형성된 바 있다. 한 실시양태에서, 상기 대상은 감염이 야기되도록 하는 의료 장치를 가지고 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 의료 장치는 소변용 카테터 또는 중심 정맥내 (IV) 카테터이다.

[1370] 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-A 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[1371] 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-B 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

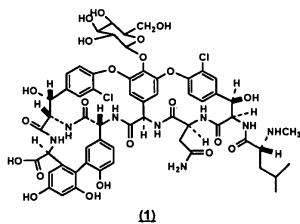
[1372] 또 다른 실시양태는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 엔테로코쿠스는 Van-C 내성을 갖는, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스를 보유하는 대상의 치료 방법이다.

[실시예]

[1374] 하기의 실시예는 본원에 기술된 반-합성 글리코펩티드의 합성, 특성 및 활성 및 적용과 관련된 세부사항을 제공한다. 하기는 대표적인 것일 뿐이라는 것이 이해되어야 한다.

[실시예 1]

[1376] 화합물 (1)의 합성

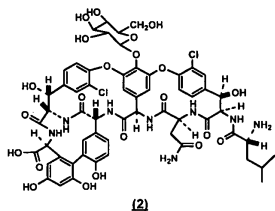


[1377]

[1378] 반코마이신 (30 g)을 10 °C에서 혼합물 용액 (300 ml, TFA:H₂O = 9:1)에 천천히 첨가하였다. 다음에, 반응 혼합물을 10 °C에서 2시간 동안 (HPLC로 반응 진행을 점검하면서) 교반하였다. 1500 ml의 냉 디에틸 에테르를 사용하여 반응 혼합물을 급랭하고, 침전물을 여과하여, 에테르로 수회 세척한 다음, 진공하에서 건조하였다. 역상 컬럼 (MeCN:H₂O = 10 % ~ 20 %)에 의해 조 생성물을 정제함으로써, 백색의 고체로서 화합물 (1)을 산출하였다 (수율 = 45 %).

[1379] 실시예 2

[1380] 화합물 (2)의 합성

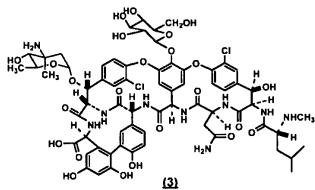


[1381]

[1382] 화합물 (1)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 반코마이신을 데스메틸반코마이신으로 대체함으로써, 화합물 (2)를 제조하였다.

[1383] 실시예 3

[1384] **화합물 (3)의 합성**

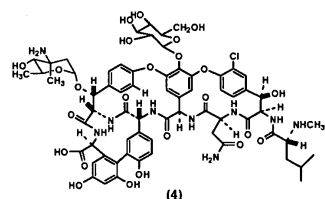


[1385]

[1386] 화합물 (1)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 반코마이신을 LY264826으로 대체함으로써, 화합물 (3)을 제조하였다.

[1387] **실시예 4**

[1388] **화합물 (4)의 합성**

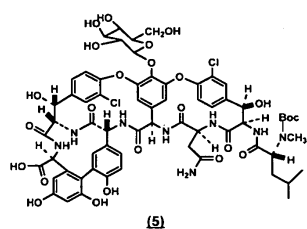


[1389]

[1390] 화합물 (1)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 반코마이신을 에레모마이신으로 대체함으로써, 화합물 (4)를 제조하였다.

[1391] **실시예 5**

[1392] **화합물 (5)의 합성**

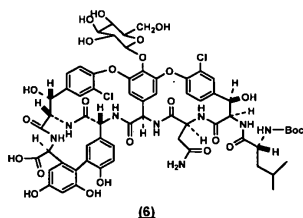


[1393]

[1394] 화합물 (1) (5.0 g, 3.72 mmol)을 THF/H₂O (35 ml/35 ml)에 용해시켰다. 다음에, TEA (0.77 ml, 5.58 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 °C로 냉각시킨 다음, (Boc)₂O (0.89 g, 4.08 mmol)을 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 15 °C에서 7시간 동안 교반시켰다. 그것이 농축된 후, 조생성물을 역상 컬럼 (MeCN:H₂O = 1:5 - 3:10)에 의해 정제하였다. 3 g의 화합물 (5)를 백색의 고체로서 수득하였다 (수율 = 60 %).

[1395] **실시예 6**

[1396] **화합물 (6)의 합성**

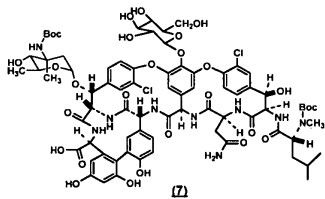


[1397]

[1398] 화합물 (5)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (1)을 화합물 (2)로 대체함으로써, 화합물 (6)을 제조하였다.

[1399] **실시예 7**

[1400] **화합물 (7)의 합성**

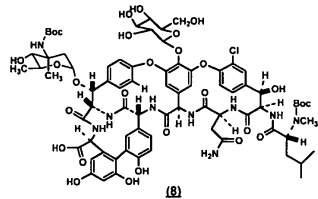


[1401]

[1402] 화합물 (5)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (1)을 화합물 (3)으로 대체함으로써, 화합물 (7)을 제조하였다.

[1403] **실시예 8**

[1404] **화합물 (8)의 합성**

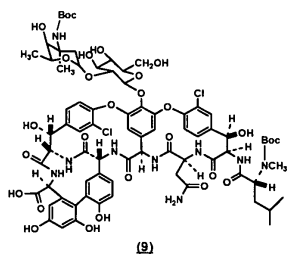


[1405]

[1406] 화합물 (5)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (1)을 화합물 (4)로 대체함으로써, 화합물 (8)을 제조하였다.

[1407] **실시예 9**

[1408] **화합물 (9)의 합성**

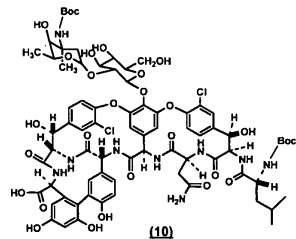


[1409]

[1410] 화합물 (5)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (1)을 반코마이신으로 대체함으로써, 화합물 (9)를 제조하였다.

[1411] **실시예 10**

[1412] **화합물 (10)의 합성**

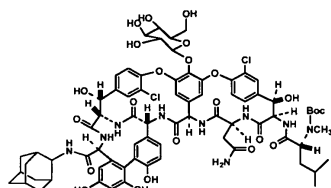


[1413]

[1414] 화합물 (5)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (1)을 데스메틸반코마이신으로 대체함으로써, 화합물 (10)을 제조하였다.

[1415] **실시예 11**

화합물 (11)의 합성

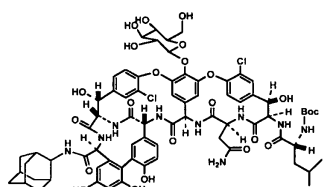


(11)

화합물 (5) (1 g, 0.712 mmol) 및 2-아다만틸아민 히드록로라이드 (0.4 g, 2.1 mmol)을 무수 DMSO (12 ml)에 용해시켰다. DIEA를 용액에 첨가하여 반응 혼합물의 pH를 8로 조정하였다. 다음에, DIEA의 존재하에 HATU (0.3 g, 0.789 mmol)를 첨가하였다. TLC에 의해 완료시까지 반응의 진행을 점검하면서 약 1시간 동안 교반을 계속하였다. 다음에, 생성 혼합물을 120 ml의 물에 첨가하고, 여과하였다. 케이크를 물로 2회 세척한 후, 진공에서 건조하였다. 정상상 실리카 컬럼 (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:7 - 1:3)으로 전개시켜 정제함으로써, 백색의 고체로서 화합물 (11)을 산출하였다 (850 mg, 수율 = 77 %).

실시예 12

화합물 (12)의 합성

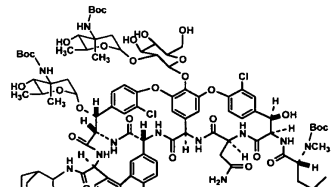


(12)

화합물 (11)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (5)를 화합물 (6)으로 대체함으로써, 화합물 (12)를 제조하였다.

실시예 13

화합물 (13)의 합성

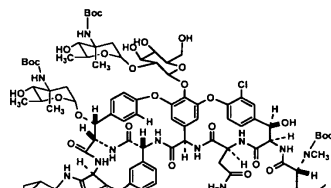


(13)

화합물 (11)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (5)를 화합물 (7)로 대체함으로써, 화합물 (13)을 제조하였다.

실시예 14

화합물 (14)의 합성

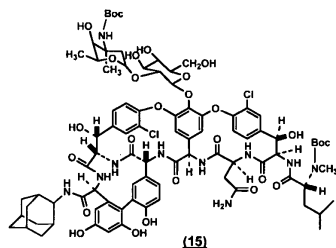


(14)

화합물 (11)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (5)를 화합물 (8)로 대체함으로써, 화합물 (14)를 제조하였다.

[1431] 실시예 15

[1432] 화합물 (15)의 합성

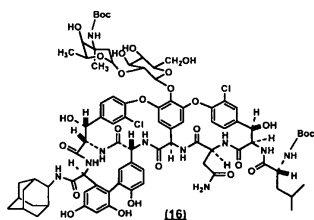


[1433]

[1434] 화합물 (11)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (5)를 화합물 (9)로 대체함으로써, 화합물 (15)를 제조하였다.

[1435] 실시예 16

[1436] 화합물 (16)의 합성

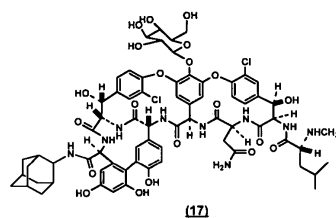


[1437]

[1438] 화합물 (11)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (5)를 화합물 (10)으로 대체함으로써, 화합물 (16)을 제조하였다.

[1439] 실시예 17

[1440] 화합물 (17)의 합성

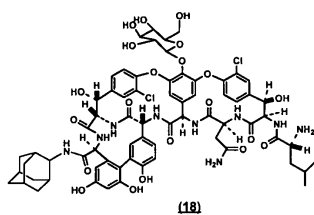


[1441]

[1442] CH_2Cl_2 (4 ml) 중 화합물 (11) (380 mg)의 현탁액에 0 °C에서 TFA (0.5 ml)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 다시 1시간 동안 교반하였다. 분석상 개시 물질이 존재하지 않음을 나타낼 때까지, 반응에는 HPLC가 이어졌다. 에테르 (30 ml)를 첨가하고, 형성되는 고체를 수집하여, 에테르로 2회 세척하였다. 수집된 백색의 고체를 건조하고, 정제용 HPLC에 의해 정제함으로써, TFA 염으로서 화합물 (17)을 산출하였다.

[1443] 실시예 18

[1444] 화합물 (18)의 합성



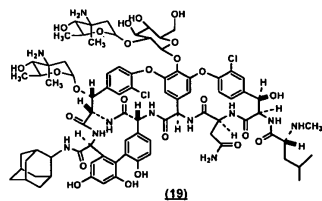
[1445]

[1446] 화합물 (17)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (12)로 대체함으로써, TFA 염으로서의 화

합물 (18)을 제조하였다.

[1447] 실시예 19

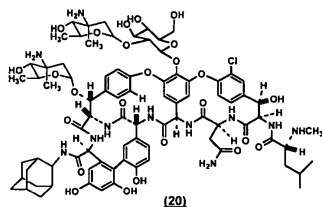
[1448] 화합물 (19)의 합성



화합물 (17)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (13)으로 대체함으로써, TFA 염으로서의 화합물 (19)를 제조하였다.

[1451] 실시예 20

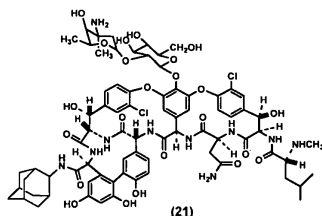
[1452] 화합물 (20)의 합성



화합물 (17)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (14)로 대체함으로써, TFA 염으로서의 화합물 (20)을 제조하였다.

[1455] 실시예 21

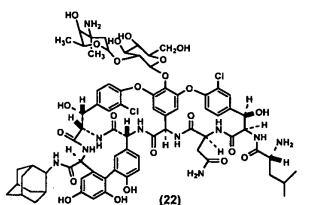
[1456] 화합물 (21)의 합성



화합물 (17)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (15)로 대체함으로써, TFA 염으로서의 화합물 (21)을 제조하였다.

[1459] 실시예 22

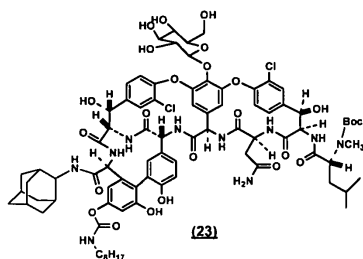
[1460] 화합물 (22)의 합성



화합물 (17)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (16)으로 대체함으로써, TFA 염으로서의 화합물 (22)를 제조하였다.

[1463] 실시예 23

[1464] **화합물 (23) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

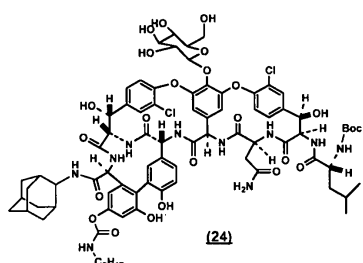


[1465]

[1466] 무수 DMF (15 ml) 중 화합물 (11) (1.0 g, 0.65 mmol) 및 DMAP (0.25 g, 2.0 mmol)에 실온에서 C₈H₁₇NCO (0.20 g, 1.30 mmol)를 천천히 첨가하였다. 실온에서 15시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에테르 중에서 침전시키고, 고체를 물로 세척하여 수집함으로써, 백색의 고체로서 화합물 (23) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출하였다 (1.0 g, 91 % 수율).

[1467] **실시예 24**

[1468] **화합물 (24) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

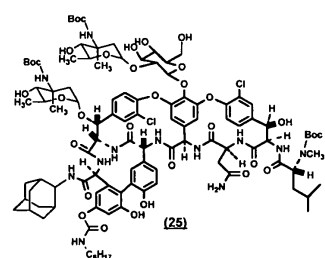


[1469]

[1470] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (12)로 대체함으로써, 화합물 (24) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1471] **실시예 25**

[1472] **화합물 (25) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

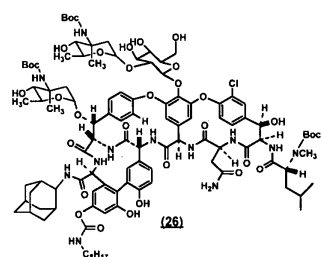


[1473]

[1474] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (13)으로 대체함으로써, 화합물 (25) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1475] **실시예 26**

[1476] **화합물 (26) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

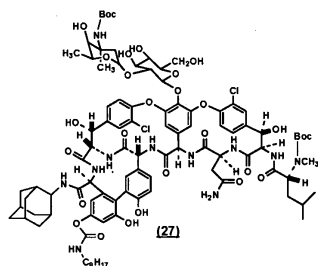


[1477]

[1478] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (14)로 대체함으로써, 화합물 (26) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1479] 실시예 27

[1480] 화합물 (27) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

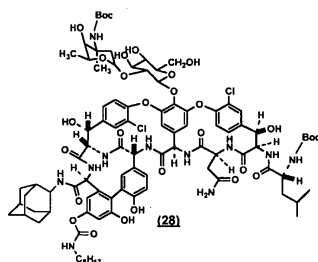


[1481]

[1482] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (15)로 대체함으로써, 화합물 (27) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1483] 실시예 28

[1484] 화합물 (28) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

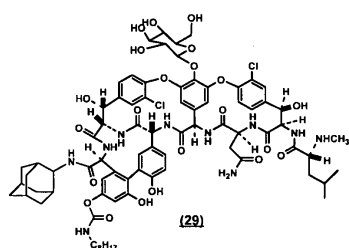


[1485]

[1486] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (16)으로 대체함으로써, 화합물 (28) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1487] 실시예 29

[1488] 화합물 (29) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

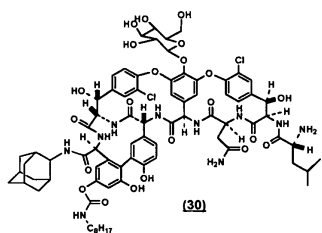


[1489]

[1490] CH_2Cl_2 (16 ml) 중 화합물 (23) (1.0 g, 0.58 mmol)의 현탁액에 0 °C에서 TFA (4 ml)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 에테르 (80 ml)를 첨가하고, 형성되는 고체를 수집하여, 에테르로 3회 세척하였다. 수집된 백색의 고체를 건조하고, 정제용 HPLC에 의해 정제함으로써, 백색의 고체인 TFA 염으로서의 화합물 (29) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출하였다 (150 mg, 15 %). 정제용 HPLC 조건: 용리액: 65/35의 MeCN/ H_2O (0.1 % TFA 포함); 유량: 10 ml/분; 컬럼 크기: 250*22 mm; 체류 시간: 대략 10분.

[1491] 실시예 30

[1492] **화합물 (30) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

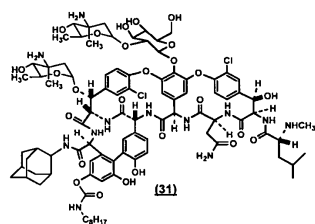


[1493]

[1494] 화합물 (29)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (23)을 화합물 (24)로 대체함으로써, TFA 염으로서의 화합물 (30) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1495] **실시예 31**

[1496] **화합물 (31) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

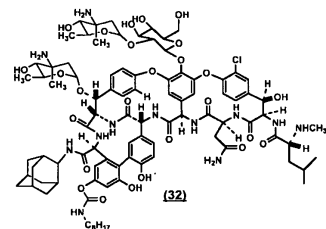


[1497]

[1498] 화합물 (29)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (23)을 화합물 (25)로 대체함으로써, TFA 염으로서의 화합물 (31) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1499] **실시예 32**

[1500] **화합물 (32) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

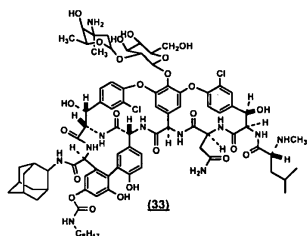


[1501]

[1502] 화합물 (29)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (23)을 화합물 (26)으로 대체함으로써, TFA 염으로서의 화합물 (32) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1503] **실시예 33**

[1504] **화합물 (33) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

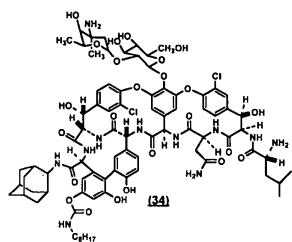


[1505]

[1506] 화합물 (29)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (23)을 화합물 (27)로 대체함으로써, TFA 염으로서의 화합물 (33) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1507] **실시예 34**

[1508] 화합물 (34) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

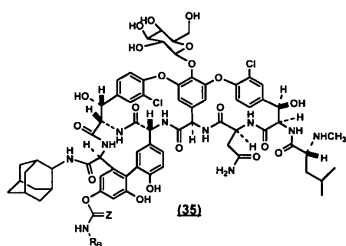


[1509]

[1510] 화합물 (29)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (23)을 화합물 (28)로 대체함으로써, TFA 염으로서의 화합물 (34) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1511] 실시예 35

[1512] 화합물 (35) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

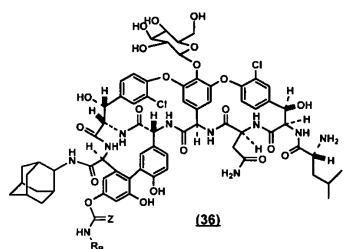


[1513]

[1514] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시킨 후, 생성되는 생성물을 실시예 29에서 개괄된 바와 같은 절차에 따라 TFA로 처리함으로써, Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환 아릴 또는 치환 헤테로아릴 인 TFA 염으로서의 화합물 (35) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출 제조하였다.

[1515] 실시예 36

[1516] 화합물 (36) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

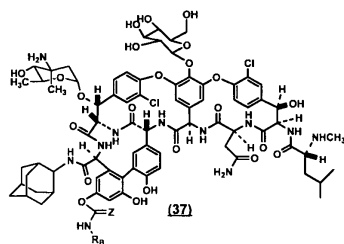


[1517]

[1518] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (12)를 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시킨 후, 생성되는 생성물을 실시예 29에서 개괄된 바와 같은 절차에 따라 TFA로 처리함으로써, Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환 아릴 또는 치환 헤테로아릴 인 TFA 염으로서의 화합물 (36) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출 제조하였다.

[1519] 실시예 37

[1520] **화합물 (37) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

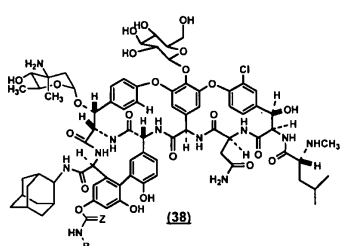


[1521]

[1522] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (13)을 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시킨 후, 생성되는 생성물을 실시예 29에서 개괄된 바와 같은 절차에 따라 TFA로 처리함으로써, Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환 아릴 또는 치환 헤테로아릴 인 TFA 염으로서의 화합물 (37) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출 제조하였다.

[1523] **실시예 38**

[1524] **화합물 (38) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

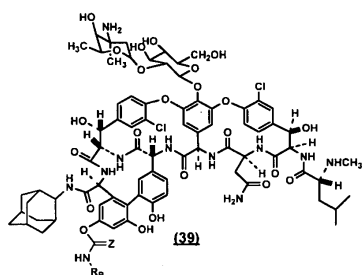


[1525]

[1526] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (14)를 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시킨 후, 생성되는 생성물을 실시예 29에서 개괄된 바와 같은 절차에 따라 TFA로 처리함으로써, Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환 아릴 또는 치환 헤테로아릴 인 TFA 염으로서의 화합물 (38) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출 제조하였다.

[1527] **실시예 39**

[1528] **화합물 (39) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

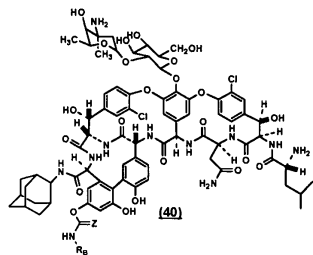


[1529]

[1530] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (15)를 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시킨 후, 생성되는 생성물을 실시예 29에서 개괄된 바와 같은 절차에 따라 TFA로 처리함으로써, Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환 아릴 또는 치환 헤테로아릴 인 TFA 염으로서의 화합물 (39) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출 제조하였다.

[1531] **실시예 40**

[1532] **화합물 (40) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

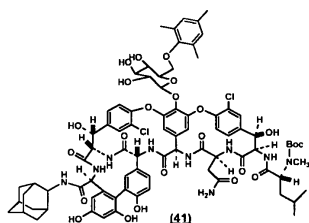


[1533]

[1534] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (16)을 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시킨 후, 생성되는 생성물을 실시예 29에서 개괄된 바와 같은 절차에 따라 TFA로 처리함으로써, Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환 아릴 또는 치환 헤테로아릴 인 TFA 염으로서의 화합물 (40) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출 제조하였다.

[1535] **실시예 41**

[1536] **화합물 (41)의 합성**



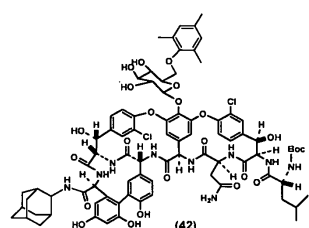
[1537]

[1538] 화합물 (11) (1 g, 0.649 mmol)을 톨루엔과 함께 3회 공비시킨(azeotroped) 다음, 무수 피리딘에 용해시켰다. 무수 피리딘 1 ml 중 염화 메틸렌설포닐 (426 mg, 1.95 mmol)을 0 °C에서 용액에 적가한 후, 혼합물을 2시간 동안 교반하면서 유지하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 여과하였다. 속성(flash) 정상상 컬럼 (MeOH/DCM = 1/10 - 1/5)에 의해 고체를 정제함으로써, 백색의 고체로서 화합물 (41)을 산출하였다 (500 mg, 수율 = 50 %).

[1539] LC-MS (ESI): 1620($M^+ + 1-Boc$).

[1540] **실시예 42**

[1541] **화합물 (42)의 합성**

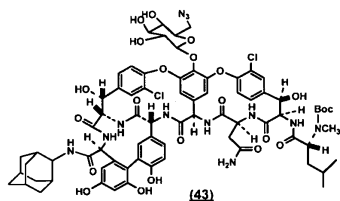


[1542]

[1543] 화합물 (41)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (12)로 대체함으로써, 화합물 (42)를 제조하였다.

[1544] **실시예 43**

화합물 (43)의 합성

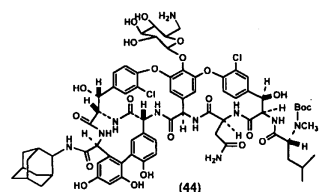


무수 DMF 중 화합물 (41) (1 g, 0.581 mmol) 및 나트륨 아지드 (377 mg, 5.81 mmol, 10 당량)의 용액을 70 ℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하여, 물에 첨가하였다. 고체를 여과하여, 물로 세척한 후, 속성 정상상 컬럼 (MeOH/DCM = 1/12 - 1/9)에 의해 정제함으로써, 연황색 고체로서 화합물 (43)을 산출하였다 (500 mg, 수율 = 50 %).

LC-MS (ESI): 1463($M^+ + 1$ - Boc).

실시예 44

화합물 (44)의 합성

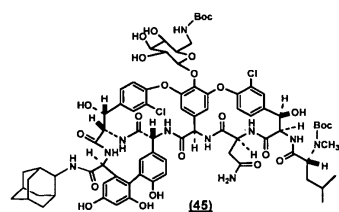


수 액적의 물을 함유하는 THF 5 ml 중 화합물 (43) (1 g, 0.639 mmol)의 용액에 n-Bu₃P (905 mg, 4.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 가열하여 환류시킨 다음, 실온으로 냉각하고, 물에 부었다. 고체를 여과하여, 물로 세척한 후, 속성 역상 컬럼 (MeCN/H₂O = 1/9 - 1/3)에 의해 정제함으로써 연황색 고체로서 화합물 (44)를 산출하였다 (100 mg, 수율 = 10 %).

LC-MS (ESI): 1537($M^+ + 1$).

실시예 45

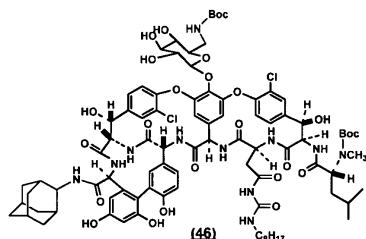
화합물 (45)의 합성



10 액적의 물을 함유하는 THF 2 ml 중 화합물 (44) (380 mg)의 용액에 디-tert 부틸 디카르보네이트 (1.05 당량) 및 TEA (2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. HPLC-MS에 의해 반응의 완료를 점검하였다. 용매를 증발시켜 정제용-HPLC로 정제함으로써 화합물 (45)를 산출하였다.

실시예 46

[1559] **화합물 (46)의 합성**

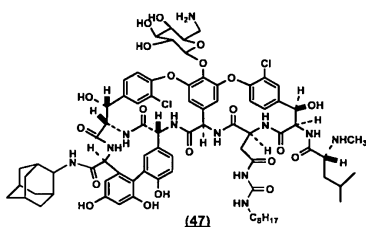


[1560]

[1561] 화합물 (45) (100 mg)을 사용하여 톨루엔과 함께 3회 공비시켰다. 그것을 무수 DMF 1 ml에 용해시켰다. 얼음 배스에서 아르곤 분위기하에 무수 DMF 1 ml 중 DBU (3.0 당량)를 첨가한 후, 이어서 DMF 1 ml 중 이소시아네이트 C₈H₁₇NCO (2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC-MS에 의해 반응의 완료를 점검하였다. 물을 첨가함으로써 반응을 급랭시킨 다음, 여과하였다. 케이크를 물로 3회 세척하였다. 조 화합물을 정제용 HPLC로 정제함으로써, 화합물 (46)을 산출하였다.

[1562] **실시예 47**

[1563] **화합물 (47)의 합성**

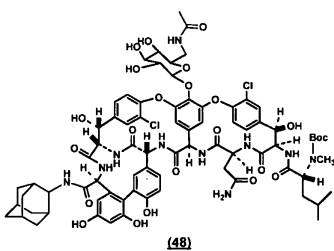


[1564]

[1565] TEA/DCM (1/1) 2 ml 중 화합물 (46)을 얼음-배스에서 1시간 동안 교반하였다. HPLC-MS에 의해 반응의 완료를 점검하였다. 감압하에서 0 °C로 용매를 제거하였다. 잔류물을 에테르로 세척한 후, 여과함으로써, TFA 염으로서의 화합물 (47)을 산출하였다.

[1566] **실시예 48**

[1567] **화합물 (48)의 합성**

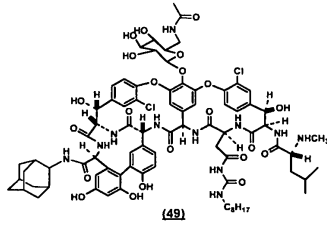


[1568]

[1569] 무수 DMF (0.5 ml) 중 화합물 (44) (0.10 mmol) 및 피리딘 (24 mg, 0.30 mmol)의 혼합물에, 질소 분위기하 실온에서 무수 DMF (0.5 ml) 중 염화 아세틸 (8 mg, 0.10 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 에테르 중에서 반응 혼합물을 침전시키고, 고체를 에테르로 세척하여 수집함으로써, 화합물 (48)을 산출하였다.

[1570] **실시예 49**

[1571] 화합물 (49)의 합성

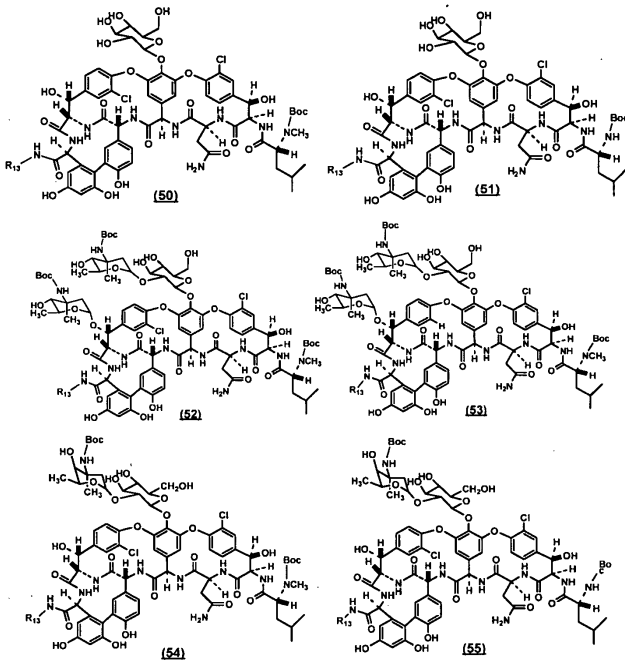


[1572]

[1573] 화합물 (29)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (23)을 화합물 (48)로 대체함으로써, 화합물 (49)를 제조하였다.

[1574] 실시예 50

[1575] 카르복사미드 글리코펩티드 유도체 (50-55)의 합성

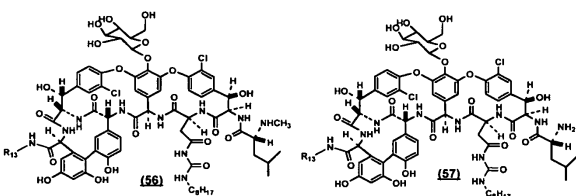


[1576]

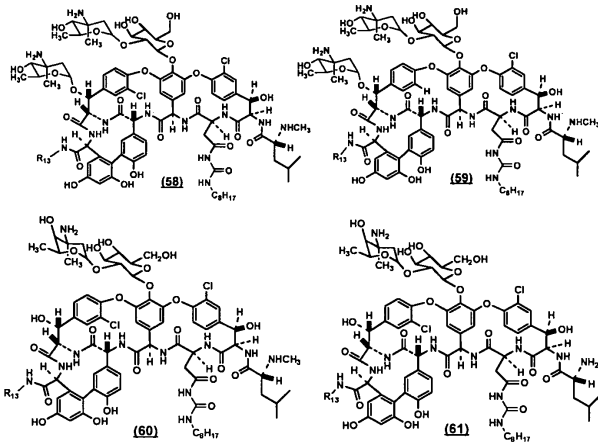
[1577] 화합물 (11-16)의 제조와 유사한 것을 사용하고, 2-아다만틸아민 히드로클로라이드를 $R_{13}-NH_2$ 히드로클로라이드로 대체하여, 그것을 화합물 (5-10)과 반응시킴으로써, 화합물 (50-55) (여기서 R_{13} 은 정의된 바와 같음)를 제조하였다.

[1578] 실시예 51

[1579] 카르복사미드 글리코펩티드 유도체 (56-61)의 합성



[1580]

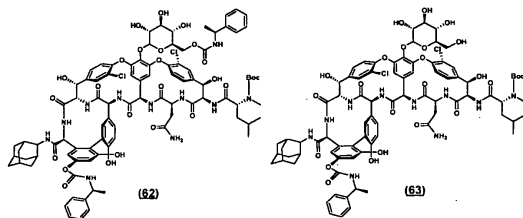


[1581]

[1582] 실시예 46과 같은 합성 방법을 수행한 후, 이어서 실시예 47과 유사한 절차를 사용하여 보호기를 제거함으로써, 화합물 (50-55)로부터 화합물 (56-61) (여기서 R₁₃은 정의된 바와 같음)을 제조하였다.

[1583] 실시예 52

[1584] 화합물 (62 및 63) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

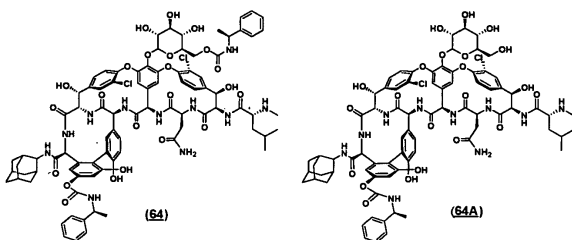


[1585]

[1586] 화합물 (23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, C₈H₁₇NCO를 (1-이소시아네이트에틸)벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (62) 및 또한 화합물 (63) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1587] 실시예 53

[1588] 화합물 (64 및 64A) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

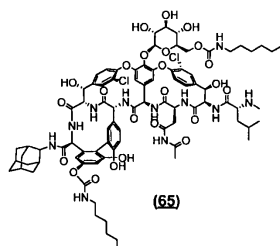


[1589]

[1590] 화합물 (29)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (23)을 화합물 (62 및 63)의 혼합물로 대체함으로써, 화합물 (64 및 64A) 또는 페놀계 위치이성질체를 TFA 염으로서 제조하였다.

[1591] 실시예 54

[1592] 화합물 (65) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

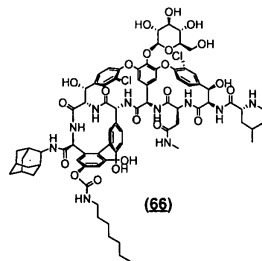


[1593]

[1594] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, $C_6H_{17}NCO$ 를 반응물 $C_6H_{13}NCO$ 로 대체함으로써, 질소 보호된 Boc-65를 제조하였다. 이후 화합물 (29) (실시예 29)의 제조와 유사한 절차에 따라 TFA를 사용한 처리에 의해 Boc-65를 탈-보호함으로써, 화합물 (65) 또는 페놀계 위치이성질체를 TFA 염으로서 제조하였다.

[1595] **실시예 55**

[1596] **화합물 (66) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

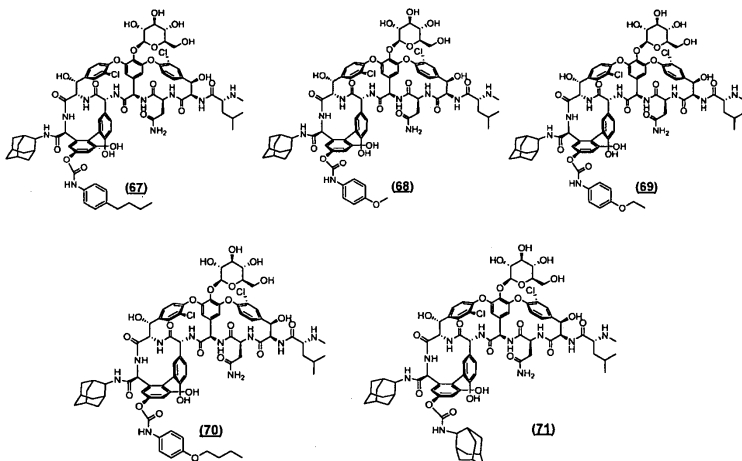


[1597]

[1598] 화합물 (65) (실시예 54)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 반응물 $C_6H_{13}NCO$ 를 반응물 $C_7H_{15}NCO$ 로 대체함으로써, 화합물 (66) 또는 페놀계 위치이성질체를 TFA 염으로서 제조하였다.

[1599] **실시예 56**

[1600] **화합물 (67), (68), (69), (70) 및 (71) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

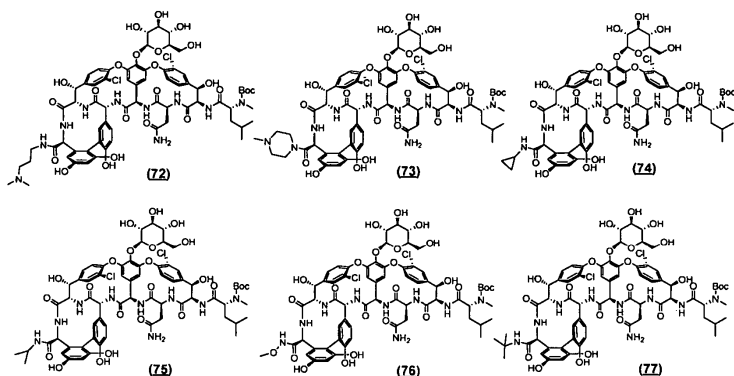


[1601]

[1602] 화합물 (65) (실시예 54)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 반응물 $C_6H_{13}NCO$ 를 반응물 1-부틸-4-이소시아네이트, 벤젠, 1-메톡시-4-이소시아네이트, 1-에톡시-4-이소시아네이트, 1-부톡시-4-이소시아네이트, 2-아다만틸 이소시아네이트로 대체함으로써, 각각 화합물 (67), (68), (69), (70) 및 (71), 또는 페놀계 위치이성질체를 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS ($M^+ + 1$): 화합물 (67): 1613.5; 화합물 (68): 1587.5; 화합물 (69): 1601.5; 화합물 (70): 1629.5; 화합물 (71): 1615.6.

[1603] **실시예 57**

[1604] 화합물 (72), (73), (74), (75), (76) 및 (77)의 합성

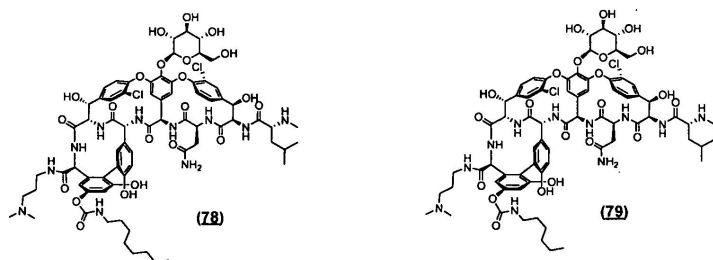


[1605]

[1606] 화합물 (11) (실시예 11)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 반응물 2-아다만틸아민을 N^1, N^1 -디메틸프로판-1,3-디아민, 1-메틸피페라진, 시클로프로판아민, 프로판-2-아민, 0-메틸히드록실아민 및 2-메틸프로판-2-아민으로 대체함으로써, 각각 화합물 (72), (73), (74), (75), (76) 및 (77)을 제조하였다.

[1607] 실시예 58

[1608] 화합물 (78) 및 (79) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

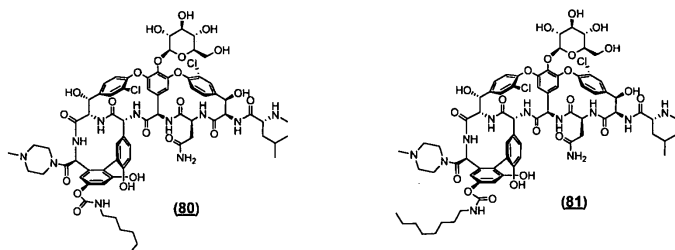


[1609]

[1610] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (92)로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네트로 대체함으로써, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후 화합물 (29) (실시예 29)의 제조와 유사한 절차에 따라 TFA를 사용한 처리에 의해 아실아미드를 탈-보호함으로써, 화합물 (98) 및 (99) 또는 페놀계 위치이성질체를 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS ($M^+ + 1$): 화합물 (98): 1544.6; 화합물 (99): 1516.5.

[1611] 실시예 59

[1612] 화합물 (80) 및 (81) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

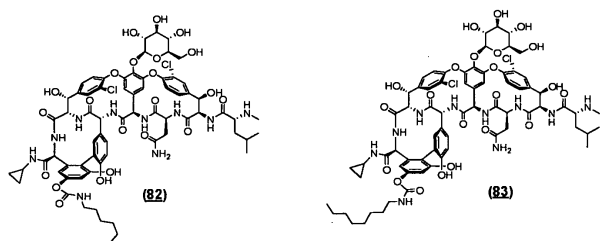


[1613]

[1614] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (73)으로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네트로 대체함으로써, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후 화합물 (29) (실시예 29)의 제조와 유사한 절차에 따라 TFA를 사용한 처리에 의해 아실아미드를 탈-보호함으로써, 화합물 (80) 및 (81) 또는 페놀계 위치이성질체를 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS ($M^+ + 1$): 화합물 (80): 1514.5; 화합물 (81): 1542.5.

[1615] 실시예 60

[1616] **화합물 (82) 및 (83) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

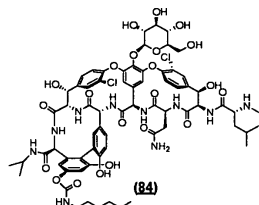


[1617]

[1618] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (74)로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네트로 대체함으로써, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후 화합물 (29) (실시예 29)의 제조와 유사한 절차에 따라 TFA를 사용한 처리에 의해 아실아미드를 탈-보호함으로써, 화합물 (82) 및 (83) 또는 페놀계 위치이성질체를 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS ($M^+ + 1$): 화합물 (82): 1471.5; 화합물 (83): 1499.5.

[1619] **실시예 61**

[1620] **화합물 (84) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**



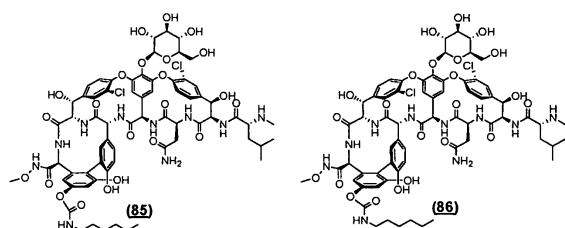
[1621]

[1622] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (75)로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 $C_6H_{13}NCO$ 로 대체함으로써, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후 화합물 (29) (실시예 29)의 제조와 유사한 절차에 따라 TFA를 사용한 처리에 의해 아실아미드를 탈-보호함으로써, 화합물 (84) 또는 페놀계 위치이성질체를 TFA 염으로서 제조하였다.

[1623] LC-MS ($M^+ + 1$): 1473.5.

[1624] **실시예 62**

[1625] **화합물 (85) 및 (86) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

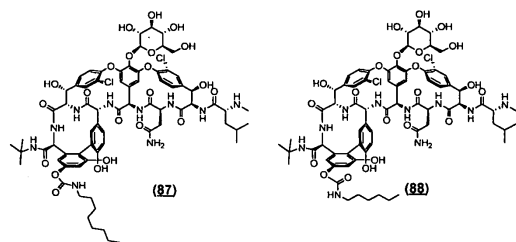


[1626]

[1627] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (76)으로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네트로 대체함으로써, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후 화합물 (29) (실시예 29)의 제조와 유사한 절차에 따라 TFA를 사용한 처리에 의해 아실아미드를 탈-보호함으로써, 화합물 (85) 및 (86) 또는 페놀계 위치이성질체를 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS ($M^+ + 1$): 화합물 (85): 1461.5; 화합물 (86): 1489.5.

[1628] **실시예 63**

[1629] **화합물 (87) 및 (88) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**



[1630]

[1631] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (11)을 화합물 (77)로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네이트로 대체함으로써, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후 화합물 (29) (실시예 29)의 제조와 유사한 절차에 따라 TFA를 사용한 처리에 의해 아실아미드를 탈-보호함으로써, 화합물 (87) 및 (88) 또는 페놀계 위치이성질체를 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS ($M^+ + 1$): 화합물 (87): 1515.5; 화합물 (88): 1478.5.

[1632] **실시예 64**

[1633] **tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(메틸)카르바메이트의 합성**

[1634] 에틸 아세테이트 15 ml 중 2-(메틸아미노)에탄올 (5.0 g, 66.5 mmol)의 혼합물에 얼음 배스 중에서 냉각하면서 에틸 아세테이트 5 ml 중 $(Boc)_2O$ (14.5 g, 66.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 감압하에서의 증발에 의해 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 여과하였다. 용매를 제거한 후, 조 tert-부틸 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (10.5 g, 90 %). THF 5 ml 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (5.22 g, 25.9 mmol)의 용액을 질소 분위기하에서 얼음-배스로 냉각하면서 THF 60 ml 중 4-니트릴페놀 (3.0 g, 21.56 mmol), tert-부틸 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트 (4.53 g, 25.9 mmol) 및 트리페닐포스핀 (6.78 g, 25.9 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 감압하에서 증발에 의해 용매를 제거하였다. 잔류물을 에테르와 혼합하고, 여과하였다. 속성 실리카 겔 컬럼 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 - 8/1)에 의해 여과액을 농축 및 정제함으로써, 중간체인 tert-부틸 메틸(2-(4-니트로페녹시)에틸)카르바메이트 (2.48 g, 39 %)를 산출하였다. 메탄올 중 상기 중간체 tert-부틸 메틸(2-(4-니트로페녹시)에틸)카르바메이트 (2.48 g, 8.4 mmol)의 용액에 수소 분위기하에서 Pd/C를 첨가하였다. 혼합물을 50 °C로 1시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각하여, 여과하였다. 여과액을 농축함으로써, 조 tert-부틸 2-(4-아미노페녹시)에틸(메틸)카르바메이트를 산출하고, 이것을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (2.10 g, 95 %). DCM 중 트리포스젠 (206 mg, 0.695 mmol)의 용액에 얼음-배스로 냉각하면서 tert-부틸 2-(4-아미노페녹시)에틸(메틸)카르바메이트 (500 mg, 1.88 mmol)을 첨가한 후, 이어서 TEA (380 mg, 3.76 mmol)를 적가하였다. 그 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 가열 없이 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 에테르와 혼합하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(메틸)카르바메이트를 산출하였다 (500 mg).

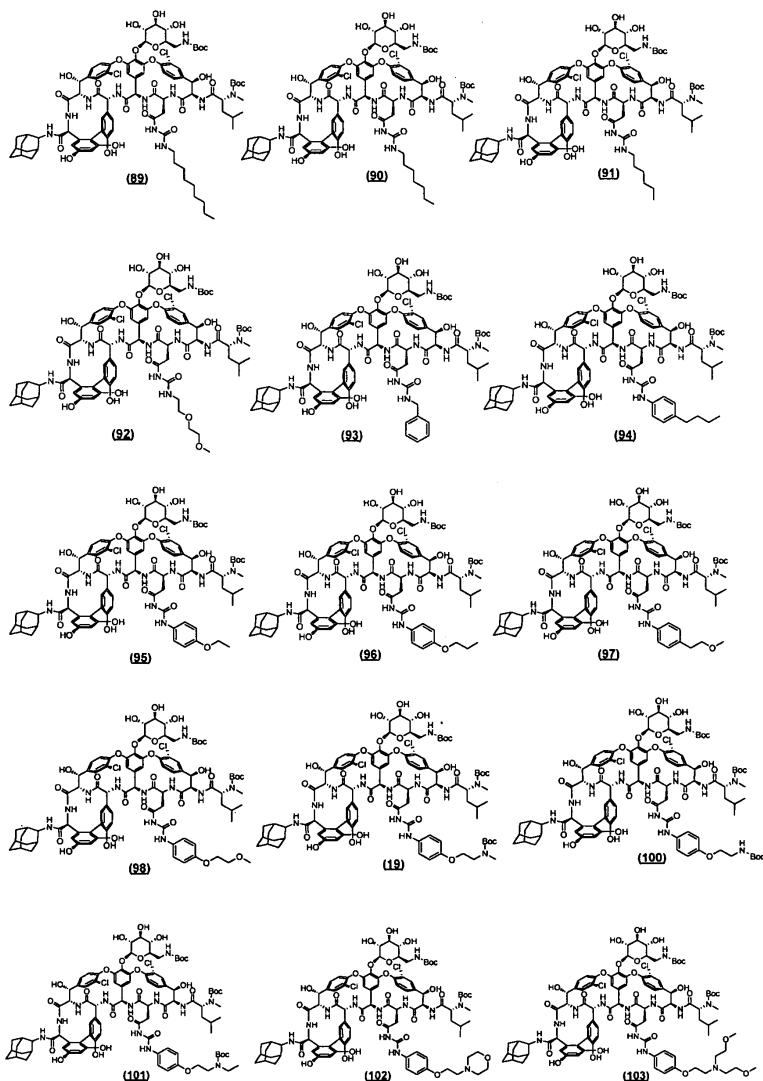
[1635] **실시예 65**

[1636] **tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(에틸)카르바메이트의 합성**

[1637] tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(메틸)카르바메이트 (실시예 64)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 2-(메틸아미노)에탄올을 2-(에틸아미노)에탄올로 대체함으로써, 이소시아네이트인 tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(에틸)카르바메이트를 제조하였다.

[1638] **실시예 66**

[1639] **화합물 (89), (90), (91), (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102) 및 (103)의 합성**



실시에 46에서와 같은 화합물 (46)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 적절한 이소시아네이트로 대체함으로써, 화합물 (89), (90), (91), (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102) 및 (103)을 제조하였다.

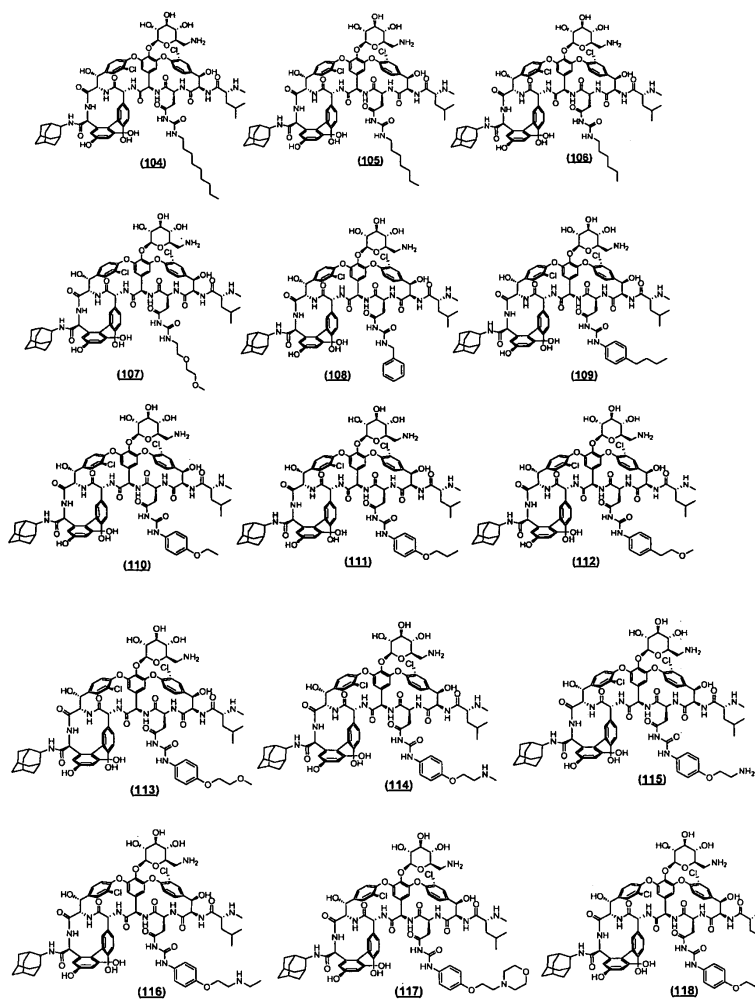
실시에 67

tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(프로필)카르바메이트의 합성

tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(메틸)카르바메이트 (실시에 64)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 2-(메틸아미노)에탄올을 2-(프로필아미노)에탄올로 대체함으로써, 이소시아네이트인 tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(프로필)카르바메이트를 제조하였다.

실시에 68

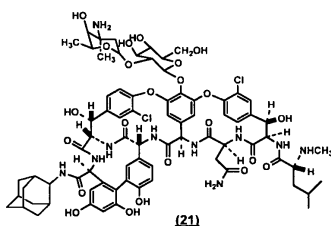
화합물 (104), (105), (106), (107), (108), (109), (110), (111), (112), (113), (114), (115), (116), (117) 및 (118)의 합성



실시예 47에서와 같은 화합물 (47)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (47)을 화합물 (89), (90), (91), (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102) 및 (103)으로 대체함으로써, 아실우레아 유도체 화합물 (104), (105), (106), (107), (108), (109), (110), (111), (112), (113), (114), (115), (116), (117) 및 (118)을 TFA 염으로서 제조하였다.

실시예 69

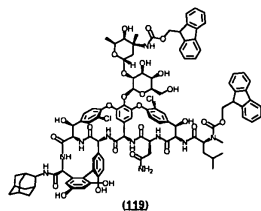
화합물 (21)의 대안적인 합성



DMSO (800 mL) 중 반코마이신 히드록로라이드 (100.0 g)의 용액에 주변 온도에서 교반하면서 2-아다만틸아민 히드록로라이드 (20.0 g), DIPEA (35.0 g) 및 HATU (28.1 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 분석용 HPLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 진공하에서 DMSO를 제거하였다. 잔류물을 역상 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (C18 실리카 겔, CH₃CN-H₂O: 5 % - 30 %)에 의한 정제에 적용하였다. 수집된 분획을 농축하여 백색의 분말로서 화합물 (21) (45 g)을 산출하였다.

실시예 70

[1656] **화합물 (119)의 합성**

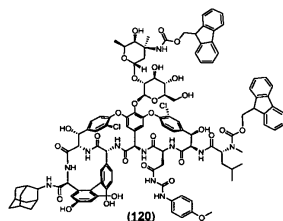


[1657]

[1658] 1,4-디옥산 (50 mL) 및 물 (50 mL) 중 화합물 (21) (35.0 g)의 용액에 실온에서 교반하면서 Fmoc-OSu (9-플루오레닐메틸옥시카르보닐-O-숙신이미드) (11.0 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 감압하에서 용매를 제거하였다. 생성되는 고체를 진공하에서의 여과에 의해 수집하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, MeOH-CH₂Cl₂: 10 % - 20 %)에 의해 정제함으로써, 백색의 고체로서 화합물 (119) (20 g)을 산출하였다.

[1659] **실시예 71**

[1660] **화합물 (120)의 합성**

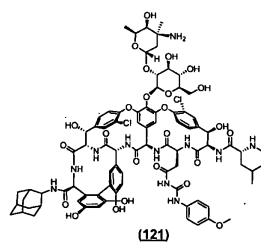


[1661]

[1662] 실시예 46에서와 같은 화합물 (46)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (45)를 화합물 (119)로, 그리고 이소시아네이트 C₈H₁₇NCO를 1-이소시아네이트-4-메톡시벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (120)을 제조하였다.

[1663] **실시예 72**

[1664] **화합물 (121)의 합성**

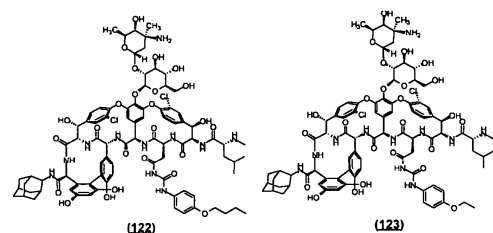


[1665]

[1666] 실시예 71로부터 수득된 화합물 (120)을 DMF (9 mL)에 용해시킨 다음, 주변 온도에서 디에틸아민 (3 당량)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에테르에 부었다. 형성된 고체를 정제용 HPLC에 적용하여 화합물 (121)을 산출하였다.

[1667] **실시예 73**

[1668] **화합물 (122) 및 (123)의 합성**



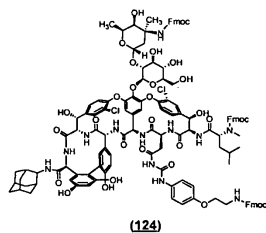
[1669]

[1670] 실시예 71 및 72에서 화합물 (121)의 제조시 제공되었던 절차를 사용하고, 1-이소시아네이트-4-메톡시벤젠을 1-

이소시아네이트-4-부톡시벤젠 또는 1-이소시아네이트-4-에톡시벤젠으로 대체함으로써, 각각 화합물 (122) 및 화합물 (123)을 제조하였다.

[1671] 실시예 74

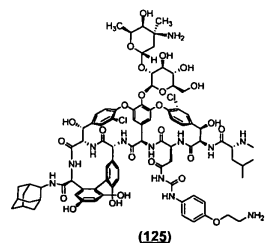
[1672] 화합물 (124)의 합성



실시예 71에서와 같은 화합물 (120)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 1-이소시아네이트-4-메톡시벤젠을 1-이소시아네이트-4-(2-(9-플루오렌메틸옥시카르보닐아미노)에톡시)벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (124)를 제조하였다.

[1675] 실시예 75

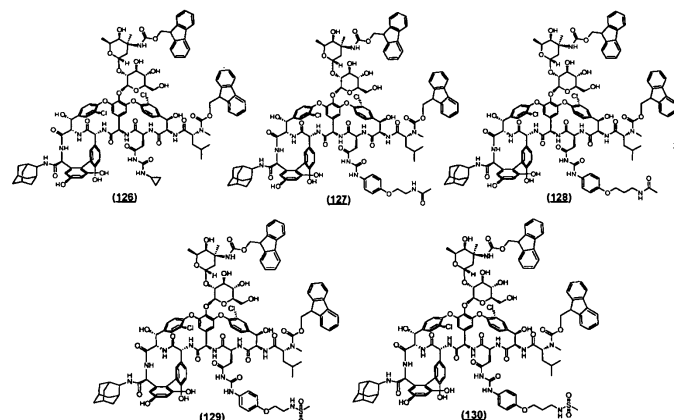
[1676] 화합물 (125)의 합성



실시예 72에서와 같은 화합물 (121)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (120)을 화합물 (124)로 대체함으로써, 화합물 (125)를 제조하였다.

[1679] 실시예 76

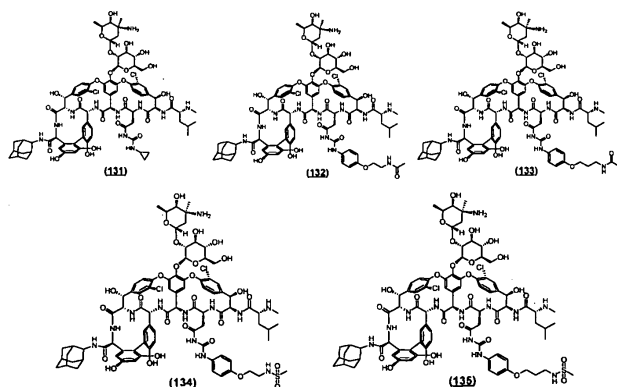
[1680] 화합물 (126), (127), (128), (129) 및 (130)의 합성



실시예 71에서와 같은 화합물 (120)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 1-이소시아네이트-4-메톡시벤젠을 다른 적절한 이소시아네이트로 대체함으로써, 화합물 (126), (127), (128), (129) 및 (130)을 제조하였다.

[1683] 실시예 77

[1684] 화합물 (131), (132), (133), (134) 및 (135)의 합성

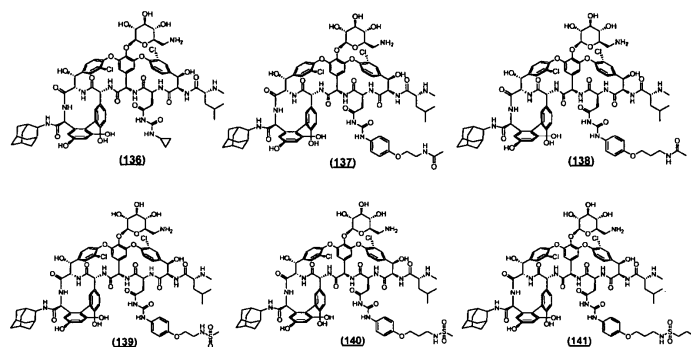


[1685]

[1686] 실시예 72에서와 같은 화합물 (121)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (120)을 화합물 (126), (127), (128), (129) 및 (130)으로 대체함으로써, 각각 화합물 (131), (132), (133), (134) 및 (135)를 제조하였다.

[1687] 실시예 78

[1688] 화합물 (136), (137), (138), (139), (140) 및 (141)의 합성

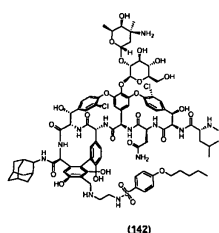


[1689]

[1690] 실시예 66 및 68에서 화합물 (104)와 같은 다양한 아실우레아 유도체 제조시 제공되었던 절차를 사용하고, 적절한 이소시아네이트를 사용하여, 아실우레아 화합물 (136), (137), (138), (139), (140) 및 (141)을 제조하였다.

[1691] 실시예 79

[1692] 화합물 (142)의 합성

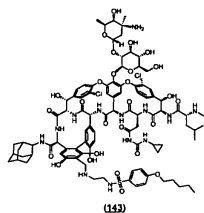


[1693]

[1694] 아세트니트릴 (30 mL) 및 물 (30 mL) 중 N-(2-아미노에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드 (151 mg, 0.53 mmol) 및 화합물 (119) (1 g, 0.53 mmol) 혼합물의 용액에 실온에서 37 % 수성 포름알데히드 (1.2 g, 14.8 mmol) 및 아세트산 (640 mg, 10.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 20시간 동안 교반하였다. 감압하에서 휘발성 용매를 제거하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하였다. 조 생성물을 DMF (5 mL)에 용해시켰다. 디에틸아민 (22 mg)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 다음, 에테르 (20 mL)에 부었다. 형성된 고체를 정제용 HPLC에 적용함으로써, 백색의 분말로서 화합물 (142)를 산출하였다.

[1695] 실시예 80

[1696] **화합물 (143)의 합성**

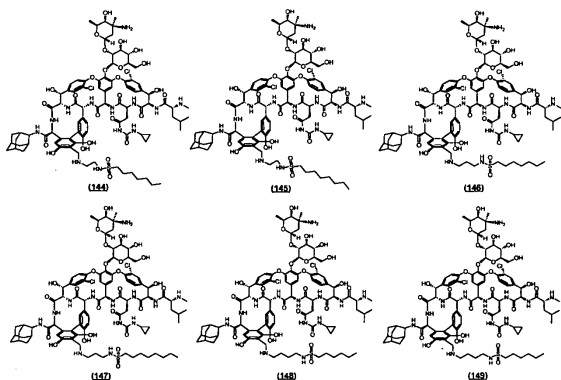


[1697]

[1698] 실시예 79에서와 같은 화합물 (142)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (119)를 화합물 (126)으로 대체함으로써, 화합물 (143)을 제조하였다.

[1699] **실시예 81**

[1700] **화합물 (144), (145), (146), (147), (148) 및 (149)의 합성**

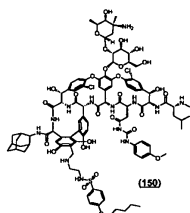


[1701]

[1702] 실시예 79에서와 같은 화합물 (142)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (119)를 화합물 (126)으로, 그리고 N-(2-아미노에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 다양한 아미노알킬 술폰아미드로 대체함으로써, 화합물 (144), (145), (146), (147), (148) 및 (149)를 제조하였다.

[1703] **실시예 82**

[1704] **화합물 (150)의 합성**

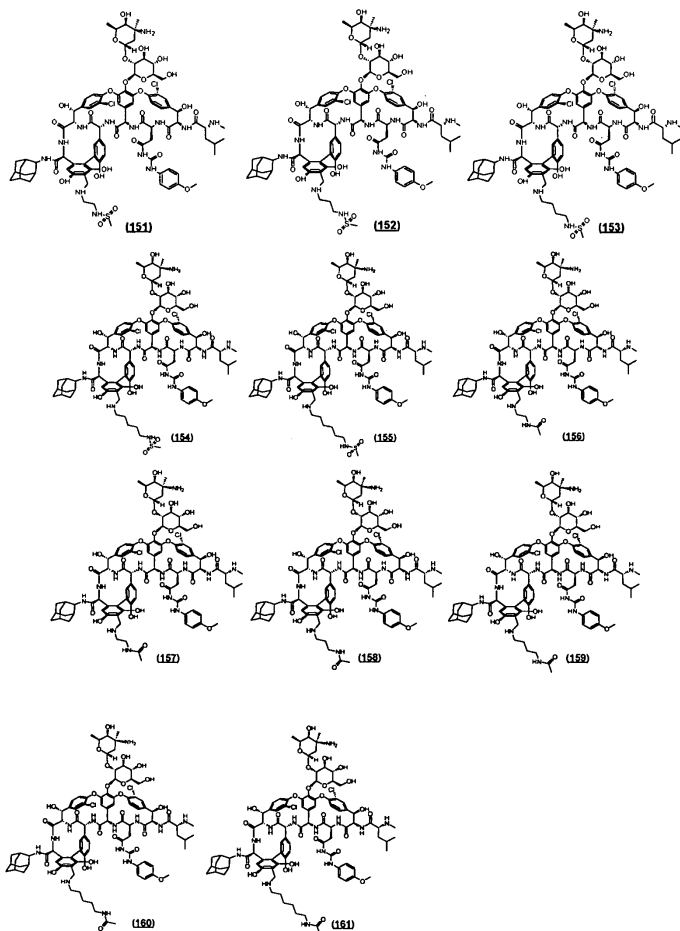


[1705]

[1706] 실시예 79에서와 같은 화합물 (142)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (119)를 화합물 (120)으로 대체함으로써, 화합물 (150)을 제조하였다.

[1707] **실시예 83**

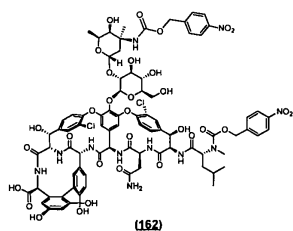
[1708] 화합물 (151), (152), (153), (154), (155), (156), (157), (158), (159), (160) 및 (161)의 합성



[1711] 실시예 79에서와 같은 화합물 (142)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (119)를 화합물 (120)으로, 그리고 N-(2-아미노에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술포나미드를 다양한 아미노알킬 술포나미드 또는 아미노알킬아세트아미드로 대체함으로써, 화합물 (151), (152), (153), (154), (155), (156), (157), (158), (159), (160) 및 (161)을 제조하였다.

[1712] 실시예 84

[1713] 화합물 (162)의 합성

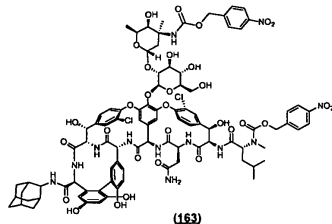


[1715] THF (700 ml) 및 물 (500 ml) 중 반코마이신 히드로클로라이드 (100.0 g, 67.3 mmol) 및 NaHCO₃ (28.3 g, 336.9 mmol)의 혼합물 용액에 0 °C에서 1시간 동안 교반하면서 THF (200 ml) 중 pNZ-OSu (56.2 g, 191.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 유기 층을 분리하고, 감압하에서 휘발성물질을 제거하였다. 생성되는 고체를 진공하에서의 여과에 의해 수집하여, EtOAc 및 에테르로 세척하고, 진공하에서 40 °C로 건조함으로써, 130 g의 화합물 (162)를 고체로서 산출하였다.

[1716] ESI-MS: m/z: 계산치 C₉₂H₁₁₆C₁₂N₁₄O₂₇ [M+H]⁺ 1921.89; 실측치: 1921.5 (33.1%), 1281.1 (28.5%), 961.1(100%); [M+CF₃COO]⁻ 2033.5; 실측치: 2033.6 (100%).

[1717] 실시예 85

[1718] **화합물 (163)의 합성**



[1719]

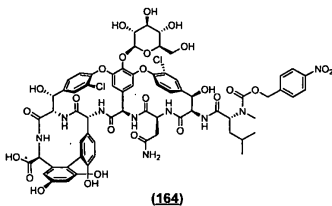
[1720] DMSO (1000 ml) 중 이전 실험의 화합물 (162) (130 g)의 용액에 실온에서 교반하면서 2-아다만틸아민 히드로클로라이드 (24.3 g, 129.5 mmol), DIPEA (46.47 g, 360.2 mmol) 및 HATU (54.69 g, 143.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 분석용 HPLC가 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 빙수 (2000 ml)에 부었다. 침전물이 형성된 후, 여과에 의해 수집하였다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH₃OH-DCM = 1:9 - 1:5)에 의해 고체를 정제하였다. 수집된 분획을 농축하여 백색의 분말로서 화합물 (163)을 산출하였다 (76 g, 반코마이신 히드로클로라이드로부터 58.2 % 수율).

[1721] ESI-MS: m/z: 계산치 C₉₂H₁₀₀C₁₂N₁₂O₃₁ [M+H]⁺

1941.75; 실측치: 1941.8 (100%); [M+CF₃COO]⁻: 2053.75; 실측치: 2053.8 (100%).

[1722] **실시예 86**

[1723] **화합물 (164)의 합성**

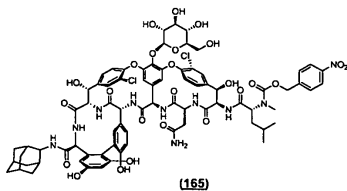


[1724]

[1725] 실시예 84에서와 같은 화합물 (162)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 반코마이신 히드로클로라이드를 화합물 (1)로 대체함으로써, 화합물 (164)를 제조하였다.

[1726] **실시예 87**

[1727] **화합물 (165)의 합성**



[1728]

[1729] 실시예 85에서와 같은 화합물 (163)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (162)를 화합물 (164)로 대체함으로써, 화합물 (165)를 제조하였다.

[1730] **실시예 88**

[1731] **4-니트로벤질 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트의 합성**

[1732] 얼음 배스 내에서, DCM (250 ml) 중 2-(메틸아미노)에탄올 (100 g, 1.33 mol) 및 TEA (161 g, 1.60 mol)의 혼합물에 DCM (500 ml) 중 pNZ-Cl (258.3 g, 1.20 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 형성된 고체를 여과하였다. 여과액을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 헥산을 첨가하고, 침전물을 수집하였다. 실리카 겔상 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 조생성물을 정제함으로써, 225 g의 4-니트로벤질 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트를 산출하였다.

[1733] ¹H NMR:(CDCl₃): 3.0(3H), 3.5(2H), 3.85(2H), 5.2(2H), 7.5(2H), 8.1(2H).

[1734] 실시예 89

[1735] 4-니트로벤질 에틸(2-히드록시에틸)카르바메이트의 합성

[1736] 실시예 88에서와 같은 4-니트로벤질 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 2-(메틸아미노)에탄올을 2-(에틸아미노)에탄올로 대체함으로써, 4-니트로벤질 에틸(2-히드록시에틸)카르바메이트를 제조하였다.

[1737] ¹H NMR:(CDCl₃): 1.1(3H), 3.7(2H), 3.85(2H), 4.03(2H), 5.32(2H), 7.45(2H), 8.1(2H).

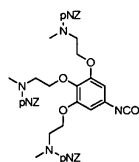
[1738] 실시예 90

[1739] 4-니트로벤질 2-히드록시에틸(프로필)카르바메이트의 합성

[1740] 실시예 88에서와 같은 4-니트로벤질 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 2-(메틸아미노)에탄올을 2-(에틸아미노)에탄올로 대체함으로써, 4-니트로벤질 2-히드록시에틸(프로필)카르바메이트를 제조하였다.

[1741] 실시예 91

[1742] 화합물 (166)의 합성



(166)

[1743]

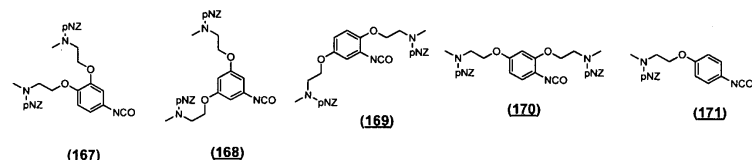
[1744] THF 100 ml 중 메틸 3,4,5-트리히드록시벤조에이트 (18.4 g, 0.1 mol), 4-니트로벤질 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트 (114.4 g, 0.45 mol) 및 트리페닐포스핀 (118 g, 0.45 mol)의 용액에 질소 분위기하에서 얼음-배스로 냉각하면서 DIAD (91 g, 0.45 mol)를 적가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에테르와 혼합하고, 여과하였다. 여과액을 농축한 후, 속성 실리카 겔 컬럼 (헥산:EtOAc = 6:1)에 의해 정제함으로써, 무색의 오일로서 메틸 벤조에이트 유도체 (38 g)를 산출하였다. THF 500 ml 중 이와 같은 메틸 벤조에이트 유도체 (38 g)의 용액에 NaOH (350 ml, 10 N)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 물에 용해시켰다. pH가 ~4가 될 때까지 수 층에 10 % H₂SO₄를 적가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합쳐, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 여과액을 농축한 후, 속성 실리카 겔 컬럼 (헥산:EtOAc:HOAc = 3:1:0.05)에 의해 정제함으로써, 회백색 고체로서 트리에톡시 벤조산 유도체 (10.8 g)를 산출하였다.

[1745] ¹H NMR:(CDCl₃): 3.0(9H), 3.71-3.80(6H), 4.11-4.19(6H), 5.2(6H), 7.25(2H), 7.5(6H), 8.1-8.2(6H).

[1746] THF (40 ml) 중 상기 산 (700 mg) 및 TEA (0.34 ml)의 혼합물 용액에 0 °C에서 에틸 클로로카르보네이트 (130 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, NaN₃ (78 mg)을 첨가하였다. TLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 농축한 후, 톨루엔 5 ml에 용해시킨 트리에톡시벤조일 아지드 유도체 (400 mg)를 첨가하고, 질소 분위기하에서 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 용매를 제거하여 이소시아네이트 유도체인 화합물 (166)을 산출하였다.

[1747] 실시예 92

[1748] 다양한 이소시아네이트 화합물 (167), (168), (169), (170) 및 (171)의 합성

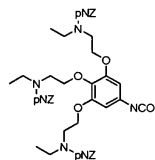


[1749]

[1750] 실시예 91에서와 같은 화합물 (166)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 메틸 3,4,5-트리히드록시벤조에이트를 메틸 3,4-디히드록시벤조에이트, 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트, 메틸 2,5-디히드록시벤조에이트, 메틸 2,4-디히드록시벤조에이트 또는 메틸 4-히드록시벤조에이트로 대체함으로써, 각각 다양한 이소시아네이트인 화합물 (167), (168), (169) 및 (170)을 제조하였으며, 화합물 (171)을 제조하였다.

[1751] **실시예 93**

[1752] **화합물 (172)의 합성**



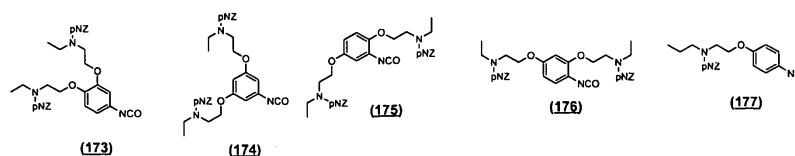
(172)

[1753]

[1754] 실시예 91에서와 같은 화합물 (166)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 4-니트로벤질 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트를 4-니트로벤질 에틸(2-히드록시에틸)카르바메이트로 대체함으로써, 이소시아네이트 화합물 (172)를 제조하였다.

[1755] **실시예 94**

[1756] **다양한 이소시아네이트 화합물 (173), (174), (175), (176) 및 (177)의 합성**

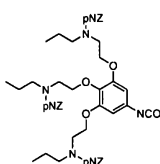


[1757]

[1758] 실시예 93에서와 같은 화합물 (172)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 메틸 3,4,5-트리히드록시벤조에이트를 메틸 3,4-디히드록시벤조에이트, 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트, 메틸 2,5-디히드록시벤조에이트, 메틸 2,4-디히드록시벤조에이트 또는 메틸 4-히드록시벤조에이트로 대체함으로써, 각각 다양한 이소시아네이트인 화합물 (173), (174), (175) 및 (176)을 제조하였으며, 화합물 (177)을 제조하였다.

[1759] **실시예 95**

[1760] **화합물 (178)의 합성**



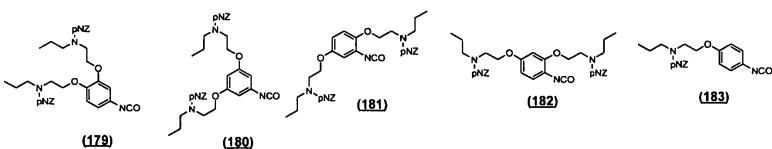
(178)

[1761]

[1762] 실시예 91에서와 같은 화합물 (166)의 제조와 유사한 절차에 따르면, 4-니트로벤질 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트를 4-니트로벤질 2-히드록시에틸(프로필)카르바메이트로 대체함으로써, 이소시아네이트 화합물 (178)을 제조하였다.

[1763] **실시예 96**

[1764] **다양한 이소시아네이트 화합물 (179), (180), (181), (182) 및 (183)의 합성**

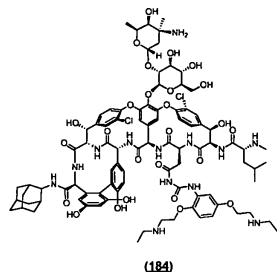


[1765]

[1766] 실시예 95에서와 같은 화합물 (178)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 메틸 3,4,5-트리히드록시벤조에이트를 메틸 3,4-디히드록시벤조에이트, 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트, 메틸 2,5-디히드록시벤조에이트, 메틸 2,4-디히드록시벤조에이트 또는 메틸 4-히드록시벤조에이트로 대체함으로써, 각각 다양한 이소시아네이트인 화합물 (179), (180), (181), (182) 및 (183)을 제조하였다.

[1767] 실시예 97

[1768] 화합물 (184)의 합성



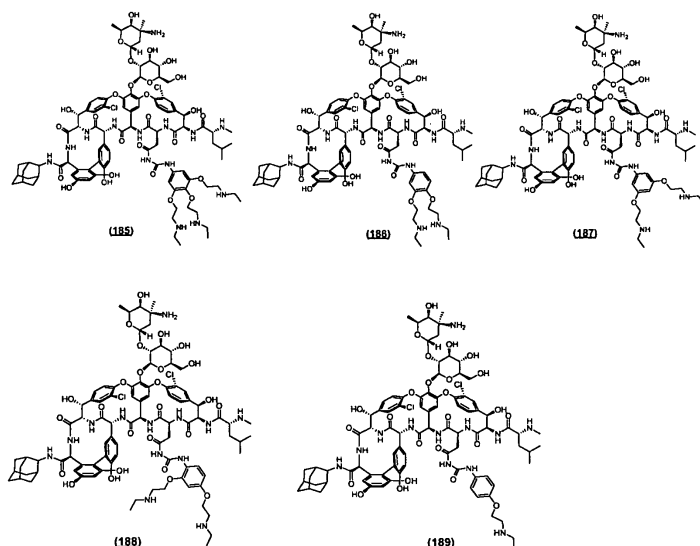
[1769]

[1770] DMF (7 ml) 중 화합물 (163) (1.37 g, 0.708 mmol)의 용액에 실온에서 아르곤하에 DMF (5 ml) 중 이소시아네이트 화합물 (175) (400 mg)의 용액을 첨가한 후, 이어서 DBU (269 mg, 1.77 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하여 개시 물질을 완전히 소비하였다. 생성되는 혼합물을 EtOAc (200 ml)에 붓고, 침전물이 형성되면 여과에 의해 수집하였다. 고체 (화합물 (184)의 질소 보호된 유도체) (2.0 g)를 진공하에서 건조하였다. DMF (20 ml) 중 이 화합물의 용액을 N-메틸모르폴린 (2.04 g) 및 아세트산 (0.84 g)을 함유하는 버퍼 (60 ml) (DMF-H₂O (3/2)) (pH 6.0)에 부었다. 생성되는 2상 반응 혼합물을 5 % Pd/C (0.8 g) 상에서 1 기압하에 밤새 40-50 °C로 수소화하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, DMF로 세척하였다. 여과액을 농축하고, EtOAc를 사용하여 잔류물을 고체화하였다. 여과에 의해 고체를 수집한 후, RP-HPLC에 의해 정제함으로써, 화합물 (184) (65 mg)를 산출하였다.

[1771] ESI-MS: m/z: 계산치 C₉₁H₁₁₃Cl₂N₁₃O₂₆ [M+H]⁺ 1876.85; 실측치: 1876.6 (41.1%), 125.1 (46.4%), 938.7 (100%); [M+CF₃COO]⁻ 1988.85; 실측치: 1988.8 (100%).

[1772] 실시예 98

[1773] 화합물 (185), (186), (187), (188) 및 (189)의 합성



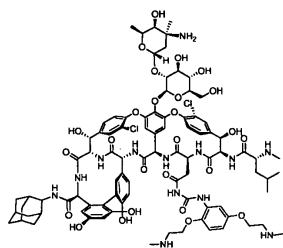
[1774]

[1775]

[1776] 실시예 97에서와 같은 화합물 (184)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 이소시아네이트 화합물 (175)를 다양한 이소시아네이트 화합물 (172), 화합물 (173), 화합물 (174), 화합물 (176), 또는 화합물 (177)로 대체함으로써, 각각 화합물 (185), (186), (187) 및 (188)을 제조하였으며, 화합물 (189)를 제조하였다.

[1777] 실시예 99

화합물 (190)의 합성



(190)

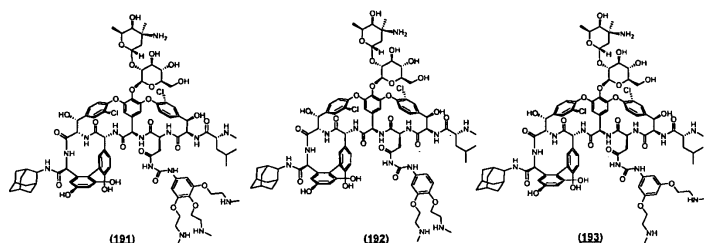
실시예 97에서와 같은 화합물 (184)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 이소시아네이트 화합물 (175)를 이소시아네이트 화합물 (169)로 대체함으로써, 화합물 (190)을 제조하였다.

ESI-MS:

m/z: 계산치 $C_{89}H_{105}Cl_2N_{13}O_{26}$ [M+H]⁺ 1848.80; 실측치: 1848.5 (32.6%), 1232.4 (47.7%), 924.3(100%);
[M+CF₃COO]⁻ 1960.80; 실측치: 1960.6 (100%).

실시예 100

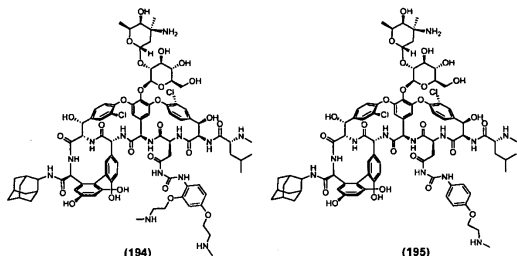
화합물 (191), (192), (193), (194) 및 (195)의 합성



(191)

(192)

(193)



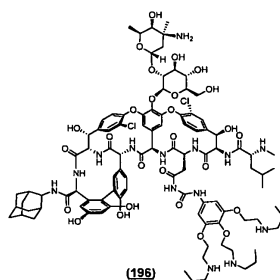
(194)

(195)

실시예 99에서와 같은 화합물 (190)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 이소시아네이트 화합물 (169)를 다양한 이소시아네이트 화합물 (166), 화합물 (167), 화합물 (168), 화합물 (170), 또는 화합물 (171)로 대체함으로써, 각각 화합물 (191), (192), (193) 및 (194)를 제조하였으며, 화합물 (195)를 제조하였다.

실시예 101

화합물 (196)의 합성

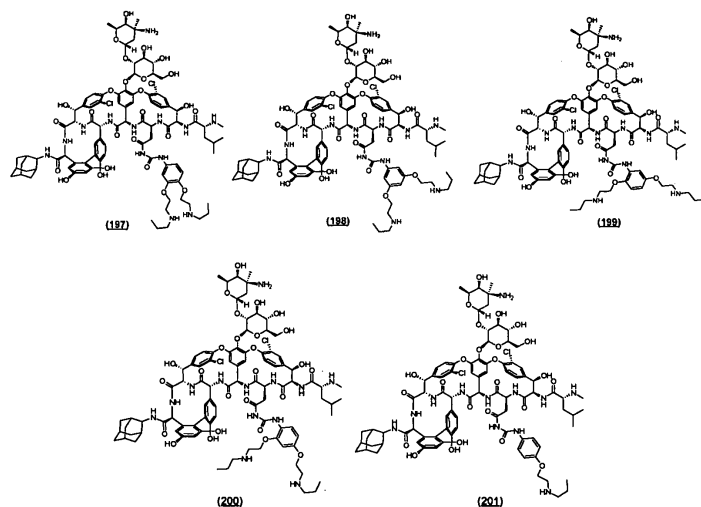


(196)

실시예 97에서와 같은 화합물 (184)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 이소시아네이트 화합물 (175)를 이소시아네이트 화합물 (178)로 대체함으로써, 화합물 (196)을 제조하였다.

[1790] 실시예 102

[1791] 화합물 (197), (198), (199), (200) 및 (201)의 합성

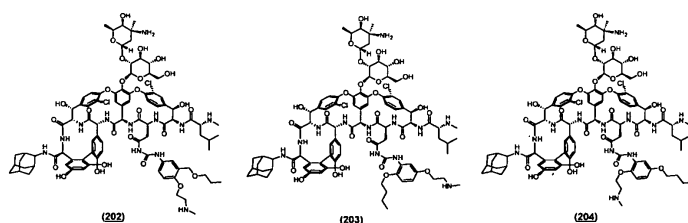


[1792]

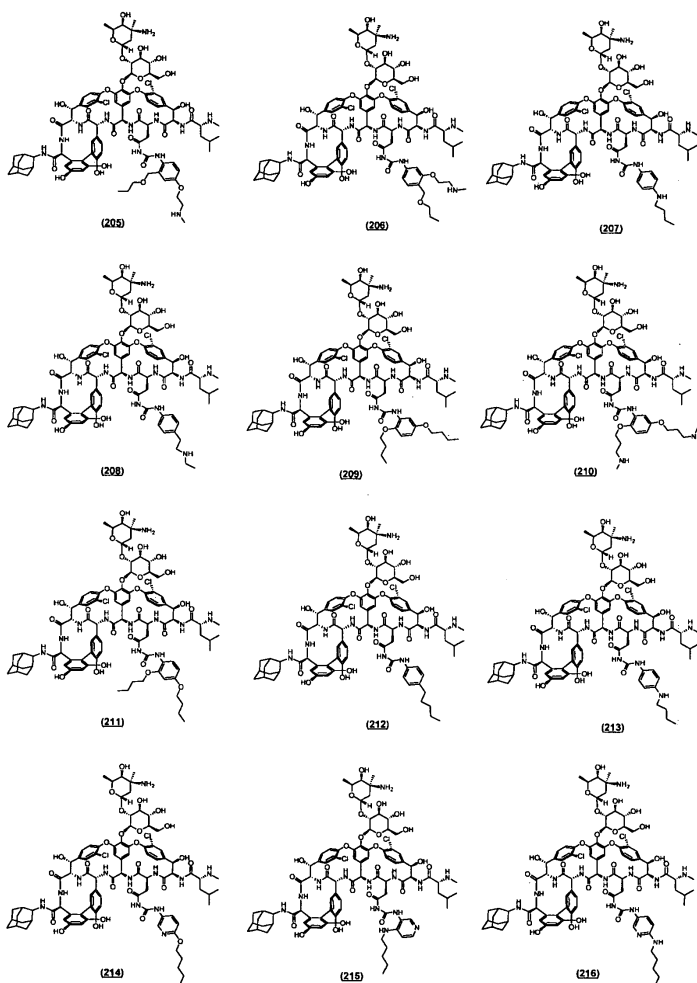
[1793] 실시예 101에서와 같은 화합물 (196)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 이소시아네이트 화합물 (178)을 다양한 이소시아네이트 화합물 (179), 화합물 (180), 화합물 (181), 화합물 (182), 또는 화합물 (183)으로 대체함으로써, 화합물 (197), (198), (200) 및 (201)을 제조하였으며, 화합물 (199)를 제조하였다.

[1794] 실시예 103

[1795] 화합물 (202), (203), (204), (205), (206), (207), (208), (209), (210), (211), (212), (213), (214), (215) 및 (216)의 합성



[1796]



[1797]

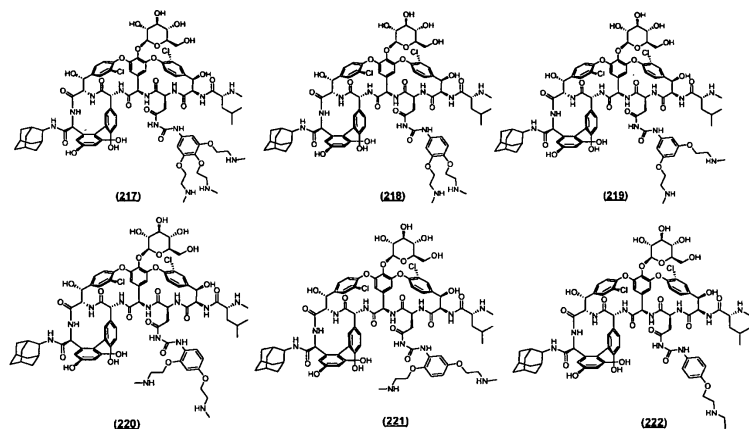
[1798] 실시예 97에서와 같은 화합물 (184)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 이소시아네이트 화합물 (175)를 다양한 pNZ 질소 보호 이소시아네이트로 대체함으로써, 화합물 (202), (203), (204), (205), (206), (207), (208), (209), (210), (211), (212), (213), (214), (215) 및 (216)을 제조하였다.

[1799]

실시예 104

[1800]

화합물 (217), (208), (219), (220), (221) 및 (222)의 합성



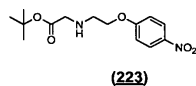
[1801]

[1802] 실시예 97에서와 같은 화합물 (184)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (163)을 화합물 (165)로, 그리고 이소시아네이트 화합물 (175)를 다양한 pNZ 질소 보호 이소시아네이트로 대체함으로써, 화합물 (217), (218), (219), (220), (221) 및 (222)를 제조하였다.

[1803]

실시예 105

[1804] **니트로 유도체 화합물 (223)의 합성**

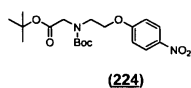


[1805]

[1806] DMF (100 ml) 중 1,2-디브로모에탄 (36 g, 192 mmol)의 용액을 DMF (500 ml) 중 4-니트로페놀 (8.9 g, 64 mmol) 및 Cs_2CO_3 (21 g, 64 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 실온에서 15시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 DCM에 용해시키고, 물 및 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 여과 및 증발 후, 용리액으로서 PE/EA/ CH_2Cl_2 = 5/1/1을 사용하는 컬럼에 의해 조 생성물을 정제함으로써, 백색의 고체로서 1-(2-브로모에톡시)-4-니트로벤젠을 산출하였다 (10 g, 64 %). DMF (50 ml) 중 1-(2-브로모에톡시)-4-니트로벤젠 (2.46 g, 10 mmol)의 용액에 tert-부틸 2-아미노아세테이트 (1.935 g, 15 mmol)을 첨가한 후, 이어서 Cs_2CO_3 (3.26 g, 10 mmol) 및 KI (1.66 g, 10 mmol)을 첨가하였다. 50 °C에서 5시간 동안 가열한 후, 실온에서 다시 12시간 동안 교반을 계속한 다음, 반응 혼합물을 여과하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 CHCl_3 에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 여과 및 증발 후, 용리액으로서 PE/EA/ CH_2Cl_2 = 1:1:1을 사용하는 컬럼에 의해 조 생성물을 정제함으로써, 황색의 진한 오일로서 화합물 (223)을 산출하였다 (237 mg, 8 %).

[1807] **실시예 106**

[1808] **N-Boc 니트로 유도체 화합물 (224)의 합성**

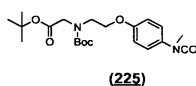


[1809]

[1810] DCM (4 ml) 중 화합물 (223) (237 mg, 0.8 mmol)의 용액에 Boc_2O (0.28 ml, 1.2 mmol)을 첨가한 후, 이어서 DIEA (0.2 ml, 1.2 mmol) 및 DMAP (20 mg)을 첨가하였다. 개시 물질 화합물 (223)의 전환이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 용리액으로서 PE/EA = 8/1을 사용하는 컬럼에 의해 잔류물을 정제함으로써, 황색의 진한 오일로서 화합물 (224)를 산출하였다 (208 mg, 66 %).

[1811] **실시예 107**

[1812] **이소시아네이트 화합물 (225)의 합성**

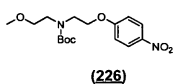


[1813]

[1814] MeOH (3 ml) 중 화합물 (224) (98 mg, 0.25 mmol)의 용액에 Pd-C (20 mg)을 첨가하였다. 개시 물질 화합물 (224)의 전환이 완료될 때까지 반응 혼합물을 수소 분위기하에서 40 °C로 2시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 진공에서 농축하여 분홍색의 고체로서 아미노 유도체를 산출하였다 (61 mg, 67 %). DCM (1 ml) 중 트리포스겐 (16 mg, 0.055 mmol)의 용액에 0 °C에서 DCM (1 ml) 중 아민 (54 mg, 0.148 mmol)의 용액을 적가한 후, 이어서 TEA (0.04 ml, 0.296 mmol)을 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온에서 진공으로 농축하였다. 잔류물을 에테르 (10 ml)에 용해시키고, 현탁액을 여과하였다. 여과액을 농축한 후, 용리액으로서 PE/EA = 4/1을 사용하는 컬럼에 의해 조 생성물을 정제함으로써, 무색의 오일로서 이소시아네이트 화합물 (225)를 산출하였다 (39 mg, 67 %).

[1815] **실시예 108**

[1816] **N-Boc 니트로 유도체 화합물 (226)의 합성**



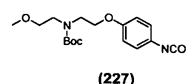
[1817]

[1818] 1-(2-브로모에톡시)-4-니트로벤젠을 에탄올에 용해시킨 후, 에탄올아민을 첨가하였다 (10 당량). 그것을 80 °C에서 6시간 동안 교반하고, 유기 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 속성 컬럼 크로마토그래피 (5 % MeOH/DCM →

15 % MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 이와 같은 잔류물 (950 mg)을 DCM에 용해시키고, 843 mg의 DIEA를 첨가한 후, 이어서 DCM 중 (Boc)₂O (1 g)을 첨가하였다. 다음에, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 생성물 형성을 모니터링하였다. 물을 사용하여 반응을 급랭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조한 후, 여과하여 농축하였다. 조 생성물을 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 무수 THF 중 NaH의 현탁액에 0 °C에서 무수 THF 중 상기 생성물의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 무수 THF 중 MeI를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 완료를 점검하였다. 물을 사용하여 반응을 급랭하였다. 유기 용매를 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과한 후, 감압하에서 농축하였다. 조 생성물을 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 화합물 (226)을 산출하였다.

[1819] 실시예 109

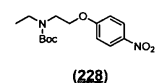
[1820] 이소시아네이트 화합물 (227)의 합성



[1822] 실시예 107에서와 같은 화합물 (225)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (224)를 화합물 (226)으로 대체함으로써, 이소시아네이트 화합물 (227)을 제조하였다.

[1823] 실시예 110

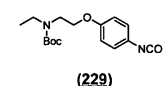
[1824] N-Boc 니트로 유도체 화합물 (228)의 합성



[1826] 아세토니트릴 (20 ml) 중 1-(2-브로모에톡시)-4-니트로벤젠 (934 mg, 3.8 mmol)의 용액에 에틸 아민의 수용액 (60-70 %, 5 ml)을 첨가하였다. 개시 반응물의 전환이 완료될 때까지 7시간 동안 교반하면서 반응 혼합물을 80 °C로 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 여과 및 증발 후, 용리액으로서 PE/EA = 2/1을 사용하는 컬럼에 의해 조 생성물을 정제함으로써, 황색의 오일로서 에틸아미노 유도체를 산출하였다 (750 mg, 94 %). DCM (20 ml) 중 이와 같은 에틸아미노 유도체 (750 mg, 3.6 mmol)의 용액에 Boc₂O (1.17 ml, 5.1 mmol)을 첨가한 후, 이어서 TEA (0.7 ml, 5.1 mmol) 및 DMAP (80 mg)을 첨가하였다. 개시 반응물의 전환이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 용리액으로 PE/EA = 5/1을 사용하는 컬럼에 의해 조 생성물을 정제함으로써, 황색의 고체로서 N-Boc 니트로 유도체 화합물 (228)을 산출하였다 (1.08 g, 97 %).

[1827] 실시예 111

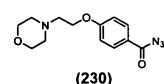
[1828] 이소시아네이트 화합물 (229)의 합성



[1830] 실시예 107에서와 같은 화합물 (225)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (224)를 화합물 (228)로 대체함으로써, 이소시아네이트 화합물 (229)을 제조하였다.

[1831] 실시예 112

[1832] 4-(2-모르폴리노에톡시)벤조일 아지드 화합물 (230)의 합성

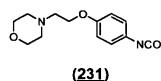


[1834] 1,2-디브로모에탄 (15 g, 79.7 mmol)을 무수 DMF에 용해시키고, Cs₂CO₃ (13 g, 39.5 mmol)을 첨가하였다. 메틸 4-히드록시벤조에이트 (2 g, 21 mmol)을 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반시켰

다. TLC에 의해 완료를 점검하였다. 생성되는 혼합물을 농축하고, 잔류물을 물에 용해시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 여과하여 농축하였다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼에 의해 정제함으로써, 메틸 4-(2-브로모에톡시)벤조에이트를 산출하였다 (0.95 g, 90 %). DMF 2 ml 중 메틸 4-(2-브로모에톡시)벤조에이트 (0.95 g, 3.7 mmol)을 모르파인 7 ml에 적가하였다. 실온에서 밤새 교반을 계속하였다. TLC에 의해 완료를 점검하였다. 반응 혼합물을 물과 혼합한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 여과하여 농축함으로써, 메틸 4-(2-모르폴리노에톡시)벤조에이트를 산출하였다 (0.9 g, 92 %). MeOH (2 ml) 중 메틸 4-(2-모르폴리노에톡시)벤조에이트 (0.9 g, 3.4 mmol)의 용액에 수 중 2 N NaOH 2 ml를 첨가하였다. 40 °C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. TLC가 개시 물질이 남아 있지 않음을 나타내었다. 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 pH=4로 산성화하였다. 형성된 고체를 여과하고, 빙수로 세척함으로써, 4-(2-모르폴리노에톡시)벤조산을 산출하였다 (0.85 g, 97 %). 4-(2-모르폴리노에톡시)벤조산 (0.3 g, 1.2 mmol)을 SOCl_2 에 용해시켰다. 생성되는 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시킴으로써, 4-(2-모르폴리노에톡시)벤조일 클로라이드를 산출하였다 (0.3 g, 93 %). 아세톤 중 4-(2-모르폴리노에톡시)벤조일 클로라이드 (0.3 g, 1.1 mmol)를 수 중 NaN_3 (0.29 g, 0.44 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 여과하여 농축함으로써, 4-(2-모르폴리노에톡시)벤조일 아지드 화합물 (230)을 산출하였다 (0.24 g, 80 %).

[1835] **실시예 113**

[1836] **4-(2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸)모르폴린 화합물 (231)의 합성**

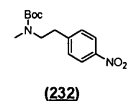


[1837]

[1838] 무수 톨루엔 중 4-(2-모르폴리노에톡시)벤조일 아지드 화합물 (230) (0.24 g, 0.87 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에서 3시간 동안 환류시켰다. TLC에 의해 완료를 점검하였다. 용매를 증발시킴으로써, 4-(2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸)모르폴린 화합물 (231)을 산출하였다 (0.2 g, 91 %).

[1839] **실시예 114**

[1840] **tert-부틸 메틸(4-니트로페닐)카르바메이트 화합물 (232)의 합성**

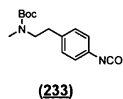


[1841]

[1842] DCM (100 ml) 중 4-니트로페닐 아세트산 (5 g, 27.6 mmol)의 용액에 HATU (11.5 g, 30.3 mmol)을 첨가한 후, 이어서 DIEA (10.9 g, 84.5 mmol)을 첨가하였다. 그것을 0 °C로 냉각하고, 메틸아민 히드로클로라이드 염 (2.8 g, 41.5 mmol)을 첨가하였다. 그것을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 생성물 형성을 추적하였다. 반응이 완료된 후, 물을 사용하여 그것을 급랭하고, 유기 층을 DCM으로 추출한 후, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과한 후, 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 속성 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 황색의 고체로서 순수한 N-메틸-2-(4-니트로페닐)아세트아미드를 수득하였다 (4 g, 75 %). 무수 THF (50 ml) 중 이와 같은 아세트아미드 (2.2 g, 11.3 mmol)의 용액에 0 °C에서 3 M 보란-메틸 술피드 복합체 (18.8 ml, 56.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 반응 혼합물을 얼음/물에 의해 급랭하고, 진공에 의해 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 그것을 산 염기 추출에 의해 정제하였다. 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과한 후, 진공하에서 농축함으로써, 순수한 N-메틸-2-(4-니트로페닐)에탄아민을 수득하였다 (1.6 g, 78 %). DCM (25 ml) 중 이와 같은 에탄아민 (600 mg, 3.33 mmol)의 용액에 DIEA (645 mg, 5 mmol)를 첨가하였다. 그것을 5 °C로 냉각하고, DCM (5 ml) 중 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (800 mg, 3.66 mmol)를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 생성물 형성을 추적하였다. 완료시 그것을 물로 급랭하였다. 유기 층을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산 나트륨 상에서 건조하여, 여과한 후, 진공하에서 농축하였다. 조생성물을 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 순수한 tert-부틸 메틸(4-니트로페닐)카르바메이트인 화합물 (232)를 수득하였다 (500 mg, 53.5 %).

[1843] 실시예 115

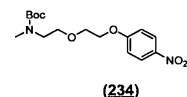
[1844] tert-부틸 4-이소시아네이트페네틸(메틸)카르바메이트 화합물 (233)의 합성



[1846] 실시예 107에서와 같은 화합물 (225)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (224)를 화합물 (232)로 대체함으로써, tert-부틸 4-이소시아네이트페네틸(메틸)카르바메이트 화합물 (233)을 제조하였다.

[1847] 실시예 116

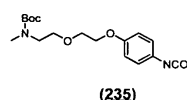
[1848] tert-부틸 메틸(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에틸)카르바메이트 화합물 (234)의 합성



[1850] THF 중 2-(4-니트로페녹시)에탄올 (1.5 g, 8.19 mmol)의 용액에 0 °C에서 NaH (0.33 g, 9.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 메틸 α-브로모아세테이트 (1.37 g, 8.19 mmol)을 적가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 제거하고, 물을 첨가한 후, 이어서 EA를 첨가하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조한 후, 여과하여 농축함으로써, 메틸 2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)아세테이트를 산출하였다 (1.5 g, 68 %). 메틸 2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)아세테이트 (1.5 g, 5.6 mmol)을 에탄올에 용해시킨 다음, LiOH·H₂O (1.0 g, 23.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 가열하여 환류시켰다. 에탄올을 제거한 다음, 에테르 및 물을 첨가하였다. 수성 층을 에테르로 3회 세척한 다음, 1 N HCl을 사용하여 pH 값 2로 산성화하고, DCM으로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Mg₂SO₄ 상에서 건조한 후, 여과하여 농축함으로써, 2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)아세트산을 산출하였다 (0.96 g, 71 %). THF 중 2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)아세트산 (0.85 g, 3.4 mmol)의 용액에 CH₃NH₂ (알콜 중 27 %, 800 mg, 6.97 mmol)를 첨가한 후, 이어서 HATU (1.41 g, 3.71 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 다음, 물 및 EA를 첨가하였다. 유기 층을 0.1 N HCl 및 NaHCO₃ (수성)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조한 후, 여과하여 농축함으로써, N-메틸-2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)아세트아미드를 산출하였다 (800 mg, 80 %). THF 중 N-메틸-2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)아세트아미드 (800 mg, 2.85 mmol)의 용액에 BH₃·THF를 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 가열하여 환류시켰다. 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 1 N HCl 및 DCM 사이에 분배시켰다. 유기 층을 1 N HCl로 수회 세척하였다. 합쳐진 수성 층을 LiOH를 사용하여 pH 값 10으로 조정하고, DCM으로 3회 추출하였다. 유기 층을 수집하여 건조하였다. 용매를 제거함으로써, N-메틸-2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에탄아민을 산출하였다 (400 mg, 59 %). DCM 중 이와 같은 에탄아민의 용액에 1.5 몰당량의 Boc₂O를 첨가한 후, 이어서 DIEA 및 DMAP을 첨가하였다. 전환이 완료될 때까지 3시간 동안 반응액을 반응시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, tert-부틸 메틸(2-(2-(4-니트로페녹시)에톡시)에틸)카르바메이트 화합물 (234)를 산출하였다.

[1851] 실시예 117

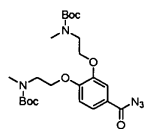
[1852] tert-부틸 2-(2-(4-이소시아네이트페녹시)에톡시)에틸(메틸)카르바메이트 화합물 (235)의 합성



[1854] 실시예 107에서와 같은 화합물 (225)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (224)를 화합물 (234)로 대체함으로써, tert-부틸 2-(2-(4-이소시아네이트페녹시)에톡시)에틸(메틸)카르바메이트 화합물 (235)를 제조하였다.

[1855] 실시예 118

[1856] tert-부틸 2,2'-(4-(아지도카르보닐)-1,2-페닐렌)비스(옥시)비스(에탄-2,1-디일)비스(메틸카르바메이트) 화합물 (236)



(236)

[1857]

[1858]

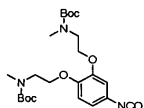
THF 5 ml 중 DIAD (9.6, 47.6 mmol)의 용액을 질소 분위기하에 얼음-배스로 냉각하면서 THF 60 ml 중 메틸 3,4-디히드록시벤조에이트 (2.0 g, 11.9 mmol), tert-부틸 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트 (8.3 g, 47.6 mmol) 및 트리페닐포스핀 (12.5 g, 47.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성되는 혼합물을 40 °C에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에테르와 혼합한 후, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 속성 실리카 겔 컬럼에 의해 정제함으로써, 메틸 3,4-비스(2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에톡시)벤조에이트를 무색의 오일로서 산출하였다. 이와 같은 조 벤조에이트를 석유 에테르와 함께 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 농축함으로써, 순수한 생성물을 산출하였다 (1.7 g, 30 %). 메탄올 중 메틸 3,4-비스(2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에톡시)벤조에이트 (1.7 g, 3.5 mmol)의 용액에 1 N NaOH 용액 2.5 ml를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 수 층에 pH ~4까지 0.5 N HCl/물을 적가하였다. 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기 층을 합쳐 염수로 세척하고, 농축함으로써, 3,4-비스(2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에톡시)벤조산을 산출하였다 (1.4 g, 85 %). 3,4-비스(2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에톡시)벤조산 300 mg (0.640 mmol)을 질소 분위기하에서 DCM 5 ml에 용해시킨 다음, DMF (3 액적)을 첨가한 후, 이어서 염화 옥살릴 (98 mg, 0.768 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 3분 동안 교반하였다. 저온에서 감압하에 DCM을 제거함으로써, 상응하는 산 염화물을 산출하고 (300 mg), 이것을 아세톤에 용해시킨 후, NaN₃ (125 mg, 1.92 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성되는 용액을 다시 5분 동안 교반하였다. 아세톤을 제거하고, DCM을 첨가하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 농축하였다. 조생성물을 정제용 TLC에 의해 정제함으로써, tert-부틸 2,2'-(4-(아지도카르보닐)-1,2-페닐렌)비스(옥시)비스(에탄-2,1-디일)비스(메틸카르바메이트) 화합물 (236)을 산출하였다 (280 mg, 89 %).

[1859]

실시예 119

[1860]

tert-부틸 2,2'-(4-이소시아네이트-1,2-페닐렌)비스(옥시)비스(에탄-2,1-디일)비스(메틸카르바메이트) 화합물 (237)



(237)

[1861]

[1862]

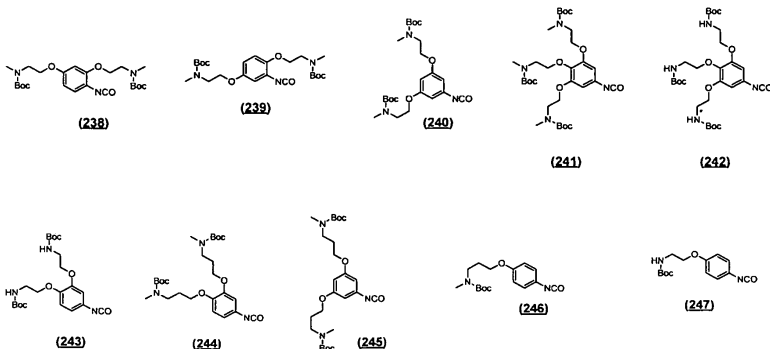
실시예 113에서와 같은 화합물 (231)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (230)을 화합물 (236)으로 대체함으로써, tert-부틸 2,2'-(4-이소시아네이트-1,2-페닐렌)비스(옥시)비스(에탄-2,1-디일)비스(메틸카르바메이트) 화합물 (237)을 제조하였다.

[1863]

실시예 120

[1864]

이소시아네이트 화합물 (238), (239), (240), (241), (242), (243), (244), (245), (246) 및 (247)의 합성



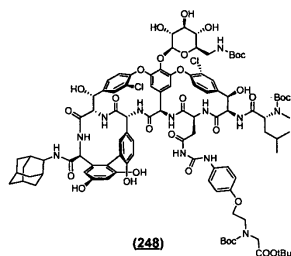
[1865]

[1866]

[1867] 실시예 105, 106 및 107의 이소시아네이트 화합물 (225) 및 다양한 단일- 또는 다중-히드록시 니트로벤젠의 제조에서와 유사한 합성 절차, 또는 실시예 112 및 113의 이소시아네이트 화합물 (231) 및 다양한 단일- 또는 다중-히드록시 벤조에이트의 제조에서와 유사한 합성 절차를 사용하여, 다양한 이소시아네이트 화합물 (238), (239), (240), (241), (242), (243), (244), (245), (246) 및 (247)을 제조하였다.

[1868] **실시예 121**

[1869] **화합물 (248)의 합성**

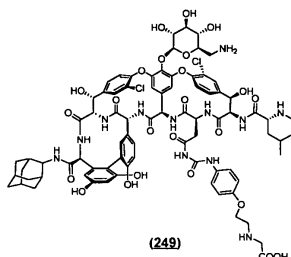


[1870]

[1871] DMF (1 ml) 중 화합물 (45) (76 mg, 0.046 mmol)의 용액에 아르곤하에 0 °C에서 DMF (0.5 ml) 중 DBU (23 mg, 0.15 mmol, 3.0 당량)의 용액을 첨가한 후, 이어서 DMF (1.5 ml) 중 화합물 (225) (39 mg, 0.099 mmol, 2.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 2 액적의 물을 사용하여 반응을 급랭하였다. DMF를 증발시킨 후, 잔류물을 MeOH에 용해시키고, 용액을 여과하였다. 여과액을 농축한 후, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제함으로써, 백색의 고체로서 화합물 (248)을 산출하였다 (22 mg, 23 %).

[1872] **실시예 122**

[1873] **화합물 (249)의 합성**

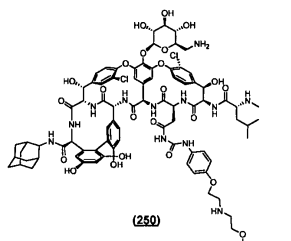


[1874]

[1875] 화합물 (248) (22 mg, 0.0108 mmol)을 DCM (2 ml) 및 TFA (2 ml)의 혼합물 용액에 용해시켰다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 황색 분말의 잔류물 (22 mg)을 에테르로 세척하여 여과함으로써, 화합물 (249)를 산출하였다 (13.5 mg, 62 %).

[1876] **실시예 123**

[1877] **화합물 (250)의 합성**

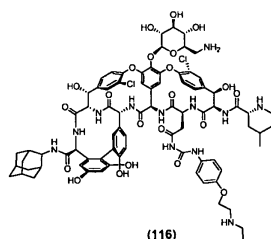


[1878]

[1879] 실시예 121 및 122에서와 같은 화합물 (249)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 화합물 (225)를 화합물 (227)로 대체함으로써, 화합물 (250)을 제조하였다.

[1880] **실시예 124**

[1881] **화합물 (116)의 합성**

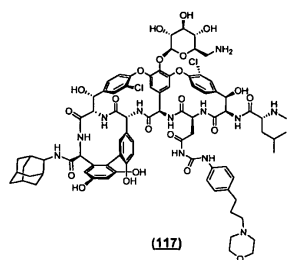


[1882]

[1883] 실시예 121 및 122에서와 같은 화합물 (249)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 화합물 (225)를 화합물 (229)로 대체함으로써, 화합물 (116)을 제조하였다.

[1884] **실시예 125**

[1885] **화합물 (117)의 합성**

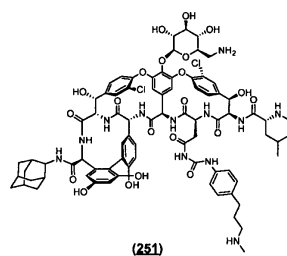


[1886]

[1887] 실시예 121 및 122에서와 같은 화합물 (249)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 화합물 (225)를 화합물 (231)로 대체함으로써, 화합물 (117)을 제조하였다.

[1888] **실시예 126**

[1889] **화합물 (251)의 합성**

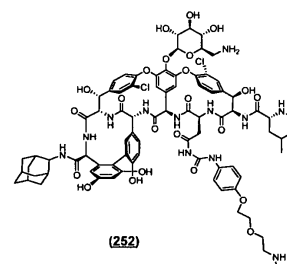


[1890]

[1891] 실시예 121 및 122에서와 같은 화합물 (249)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 화합물 (225)를 화합물 (233)으로 대체함으로써, 화합물 (251)을 제조하였다.

[1892] **실시예 127**

[1893] **화합물 (252)의 합성**

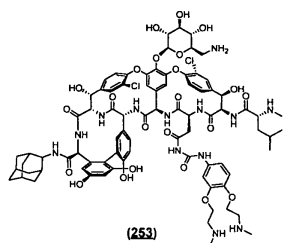


[1894]

[1895] 실시예 121 및 122에서와 같은 화합물 (249)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 화합물 (225)를 화합물 (235)로 대체함으로써, 화합물 (252)를 제조하였다.

[1896] 실시예 128

[1897] 화합물 (253)의 합성

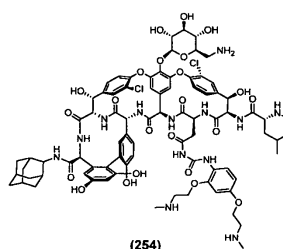


[1898]

[1899] 실시예 121 및 122에서와 같은 화합물 (249)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 화합물 (225)를 화합물 (237)로 대체함으로써, 화합물 (253)을 제조하였다.

[1900] 실시예 128a

[1901] 화합물 (254)의 합성

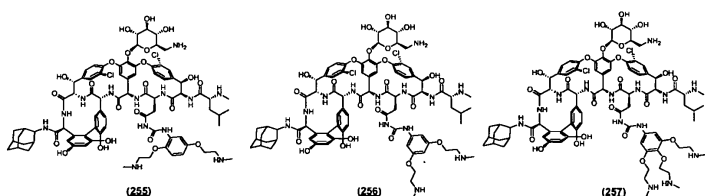


[1902]

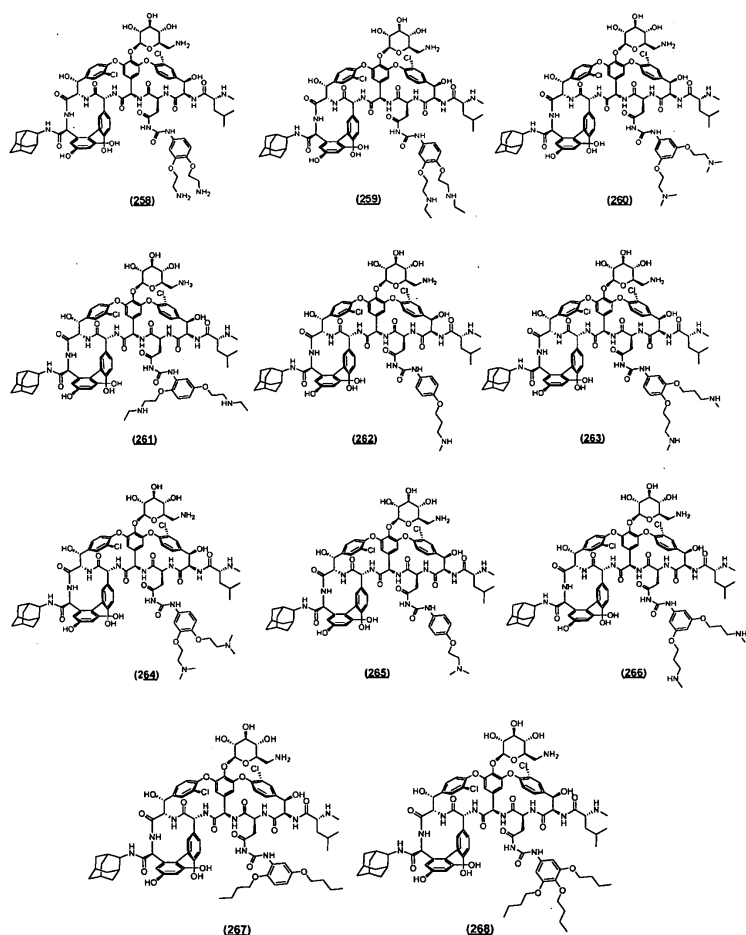
[1903] 실시예 121 및 122에서와 같은 화합물 (249)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 화합물 (225)를 화합물 (238)로 대체함으로써, 화합물 (254)를 제조하였다.

[1904] 실시예 129

[1905] 화합물 (255), (256), (257), (258), (259), (260), (261), (262), (263), (264), (265), (266), (267) 및 (268)의 합성



[1906]



[1907]

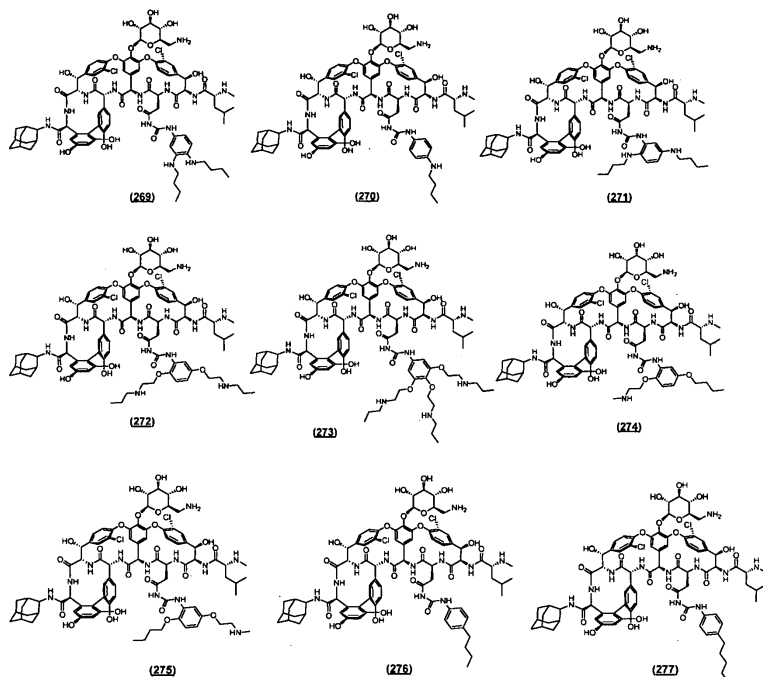
[1908]

실시예 121 및 122에서와 같은 화합물 (249)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 화합물 (225)를 화합물 (239), (240), 및 기타 유사 이소시아네이트와 같은 다양한 이소시아네이트로 대체함으로써, 화합물 (255), (256), (257), (258), (259), (260), (261), (262), (263), (264), (265), (266), (267) 및 (268)을 제조하였다.

[1909]

실시예 130

[1910] 화합물 (269), (270), (271), (272), (273), (274), (275), (276) 및 (277)의 합성

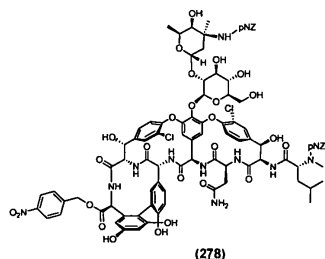


[1911]

[1912] 실시예 121 및 122에서와 같은 화합물 (249)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 화합물 (225)를 다양한 이소시아네이트로 대체함으로써, 화합물 (269), (270), (271), (272), (273), (274), (275), (276) 및 (277)을 제조하였다.

[1913] 실시예 131

[1914] 화합물 (278)의 합성



[1915]

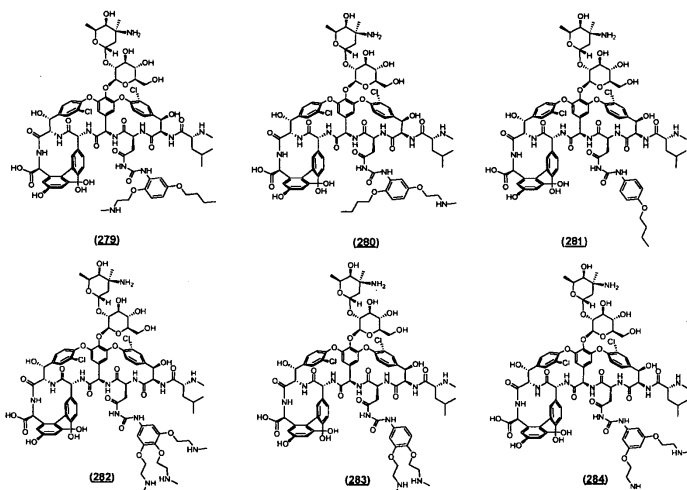
[1916] THF (700 ml) 및 물 (500 ml) 중 반코마이신 히드록로라이드 (100.0 g) 및 NaHCO₃ (28.3 g)의 혼합물 용액에 0 °C에서 1시간 동안 교반하면서 THF (200 ml) 중 pNZ-OSu (56.2 g)의 용액을 첨가하였다. 다음에, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 휘발성물질을 감압하에서 제거하였다. 생성되는 고체를 진공하에서 여과에 의해 수집하고, EtOAc 및 에테르로 세척한 후, 진공하에서 40 °C로 건조함으로써, 고체를 산출하였다. DMF (20 ml) 중 이와 같은 고체 (2 g, 1.106 mmol, 1 당량)의 용액에 0 °C에서 1시간 동안 교반하면서 고체 NaHCO₃ (1.12 g, 13.27 mmol)를 첨가한 후, 이어서 1-(브로모메틸)-4-니트로벤젠 (2.39 g, 11.06 mmol, 10 당량)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였는데, 개시 물질이 완전히 소비되었다. 불용성 고체를 여과 제거하였다. 여과액을 MTBE (150 ml)에 부었다. 형성되는 고체를 여과에 의해 수집하여, EtOAc (20 ml*3)로 세척한 후, 진공하에서 건조하였다. 상기 고체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 화합물 (278)을 산출하였다.

[1917]

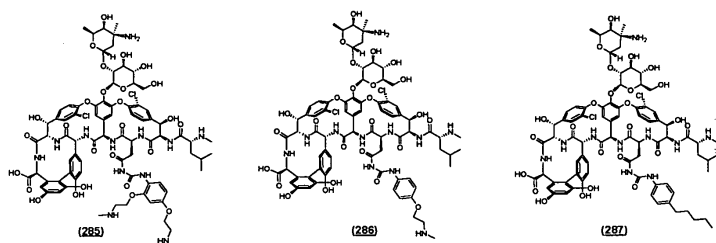
[1918] 실시예 132

ESI-MS: m/z: 계산치 C₈₉H₉₆Cl₂N₁₂O₃₄ [M+H]⁺ 1943.63; 실험치: 1843.3 (100%);
[M+CF₃COO]⁻ 2055.63; 실험치: 2055.5 (100%).

[1919] 화합물 (279), (280), (281), (282), (283), (284), (285), (286) 및 (287)의 합성



[1920]

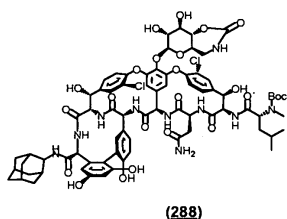


[1921]

[1922] 실시예 97에서와 같은 화합물 (184)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 (163)을 화합물 (278)로, 그리고 이소시아네이트 화합물 (175)를 다양한 pNZ 질소 보호 이소시아네이트로 대체함으로써, 화합물 (279), (280), (281), (282), (283), (284), (285), (286) 및 (287)을 제조하였다.

[1923] 실시예 133

[1924] 화합물 (288)의 합성



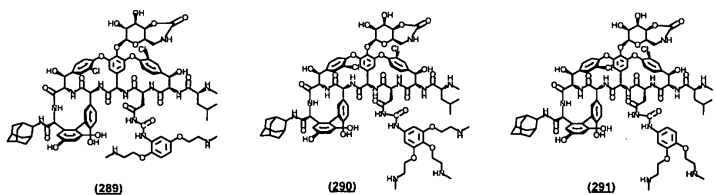
[1925]

[1926] DMF 3 ml 중 화합물 (44) (100 mg)의 용액에 CDI (15.8 mg, 1.5 당량) 및 TEA (19.7 mg, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC-MS에 의해 완료를 점검하였다. 다음에, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용-HPLC에 의해 정제함으로써, 화합물 (288)을 산출하였다 (68 mg, 수율 = 68 %).

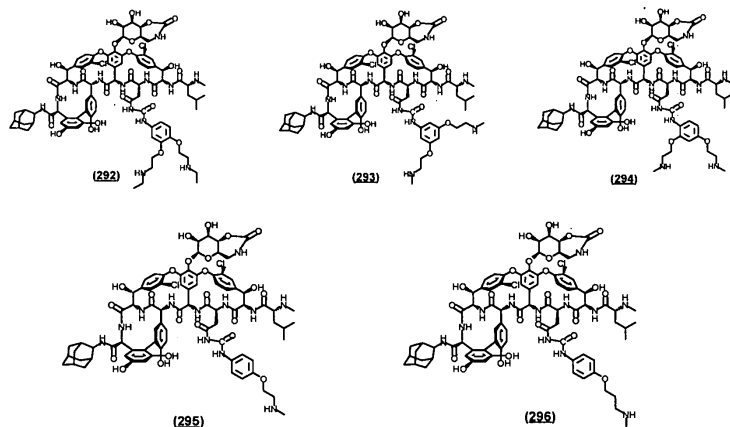
[1927] LC- MS: 1563.5 (M+1).

[1928] 실시예 134

[1929] 화합물 (289), (290), (291), (292), (293), (294), (295) 및 (296)의 합성



[1930]



[1931]

[1932]

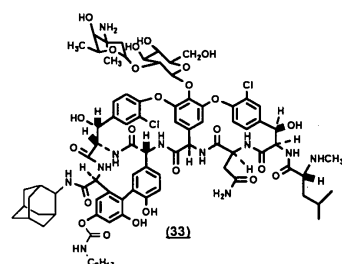
실시예 121 및 122에서와 같은 화합물 (249)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하여, 화합물 (45)를 화합물 (288)로 대체하고, 또한 화합물 (225)를 다양한 이소시아네이트로 대체함으로써, 화합물 (289), (291) 및 (292)를 제조하였으며, (290), (293), (294), (295) 및 (296)을 제조하였다.

[1933]

실시예 135

[1934]

화합물 (33) 또는 페놀계 위치이성질체의 대안적인 합성



[1935]

[1936]

무수 DMF (15 ml) 중 화합물 (163) (4.0 g, 2.06 mmol)의 용액을 질소하 실온에서 DMAP (250 mg, 2.06 mmol)의 존재하에 $C_8H_{17}NCO$ (640 mg, 4.12 mmol)로 처리하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 분석용 HPLC로 반응을 모니터링하였는데, 개시 물질이 완전히 소비되었다. 반응 혼합물을 MTBE 200 ml에 부어, 침전을 형성시켰다. 여과에 의해 고체 (4.2 g)를 수집하고, 진공하에서 건조하였다. DMF (10 ml)에 상기 고체 (350 mg)를 용해시킨 후, N-메틸모르폴린 (0.68 g) 및 아세트산 (0.28 g)을 함유하는 버퍼 (30 ml) ($DMF-H_2O$ (3/2)) (pH 6.0)에 부었다. 생성되는 2상 반응 혼합물을 5 % Pd/C (500 mg) 상에서 1 기압하에 밤새 실온으로 수소화하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과하고, DMF로 세척하였다. 여과액을 농축한 후, MTBE를 사용하여 잔류물을 고체화하였다. 여과에 의해 고체를 수집하고, RP-HPLC에 의해 정제함으로써, 화합물 (33) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출하였다.

ESI-MS: m/z: 계산치

$C_{85}H_{107}Cl_2N_{11}O_{24}$ [M+H]⁺ + 1738.72; 실측치: 1738.4 (100%), 1159.2 (46.4%), 869.7(41.7%); [M+CF₃COO]⁺ 1850.72; 실측치: 1850.5 (100%). +MS2(1738.0): 1593.4(100%), 1431.3(34.2%).

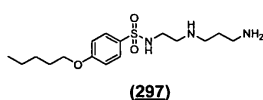
[1937]

[1938]

실시예 136

[1939]

N-(2-(3-아미노프로필아미노)에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드 화합물 (297)



[1940]

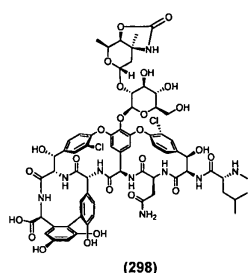
[1941]

클로로포름 중 펜톡시벤젠 (5.0 g, 30.8 mmol)의 용액에 0 °C에서 클로로황산 (7.2 g, 61.7 mmol)을 적가하였다. 실온에서 밤새 교반을 계속하였다. 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔류물에 에테르를 첨가한 후, 이어서 분쇄된 얼음을 첨가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조한 후, 여과하여 농축함으로써, 4-(펜틸옥시)벤젠-1-술폰닐 클로라이드를 산출하였다 (6.7 g, 수율: 85 %). THF 15 ml 중 1,2-디아미노에탄 (1.38 g, 23 mmol)의 용액에 0 °C에서 THF 50 ml 중 4-(펜틸옥시)벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (1.0 g, 3.8 mmol)의 용액을 적가하였

다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, EA/물을 첨가하였다. 혼합물에 pH=10이 될 때까지 1 N NaOH를 적가하였다. 유기 층을 물로 6회 및 염수로 2회 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 여과하여 농축함으로써, N-(2-아미노에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 산출하였다 (1.1 g, 수율: 85 %). 아세토니트릴 중 N-(2-아미노에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드 (1.1 g, 3.8 mmol)의 용액에 t-부틸 2-브로모에틸 카르바메이트 (1.3 g, 5.7 mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (1.3 g, 9.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 95 °C로 밤새 가열하였다. 생성되는 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, tert-부틸 3-(2-(4-(펜틸옥시)페닐술폰아미도)에틸아미노)프로필카르바메이트의 혼합물을 산출하였다. TFA/DCM (1/1) 6 ml 중 tert-부틸 3-(2-(4-(펜틸옥시)페닐술폰아미도)에틸아미노)프로필카르바메이트 (600 mg, 비순수)의 용액을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물과 혼합하였다. 수산화 나트륨 (2 N)을 사용하여 혼합물을 pH 10으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 여과하여 농축하였다. 조생성물을 정제용 TLC에 의해 정제함으로써, N-(2-(3-아미노프로필아미노)에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드 화합물 (297)을 산출하였다 (358 mg).

[1942] 실시예 137

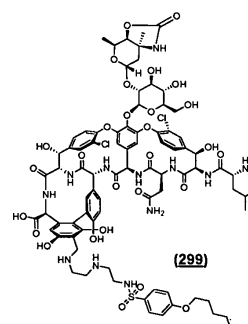
[1943] 화합물 (298)의 합성



DMSO (300 ml) 중 반코마이신 (20.0 g, 13.5 mmol) 및 DIEA (3.83 g, 29.7 mmol)의 용액에 CDI (2.21 g, 13.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 45 °C에서 밤새 교반한 다음, 또 다른 배치의 CDI (0.66 g, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 다시 3시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 급랭하고, 70 °C에서 감압하에 DMSO를 제거하였다. 잔류물을 역상 속성 컬럼 (ACN/물, 5-20 %, 0.5 % 아세트산)에 의해 정제함으로써, 백색의 분말로서 화합물 (298)을 산출하였다 (6.7 g, 수율: 33 %).

[1946] 실시예 138

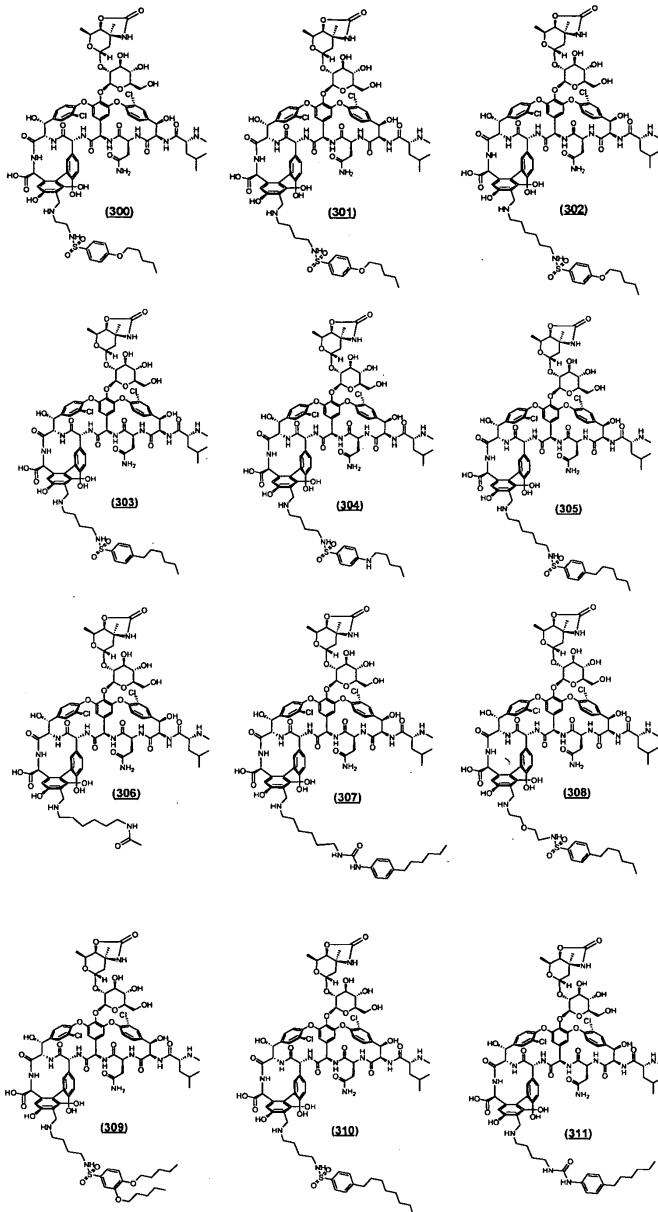
[1947] 화합물 (299)의 합성



N-(2-(3-아미노프로필아미노)에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드 (156 mg, 0.475 mmol) 및 DIEA (62 mg, 0.475 mmol)을 물/아세토니트릴 (1/1) 2 ml 중에 합쳤다. 포르말데히드 (60 mg, 3.7 % 수용액)을 첨가하였다. 수득된 혼합물에 화합물 (298) (100 mg, 0.068 mmol)과 DIEA (62 mg, 0.475 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 밤새 교반을 계속하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 아세토니트릴/메탄올/에테르 (10/1/1)로 세척한 후, 여과하였다. 고체를 정제용 HPLC에 의해 정제함으로써, 화합물 (299)를 산출하였다 (3.5 mg).

[1950] 실시예 139

[1951] 화합물 (300), (301), (302), (303), (304), (305), (306), (307), (308), (309), (310) 및 (311)의 합성



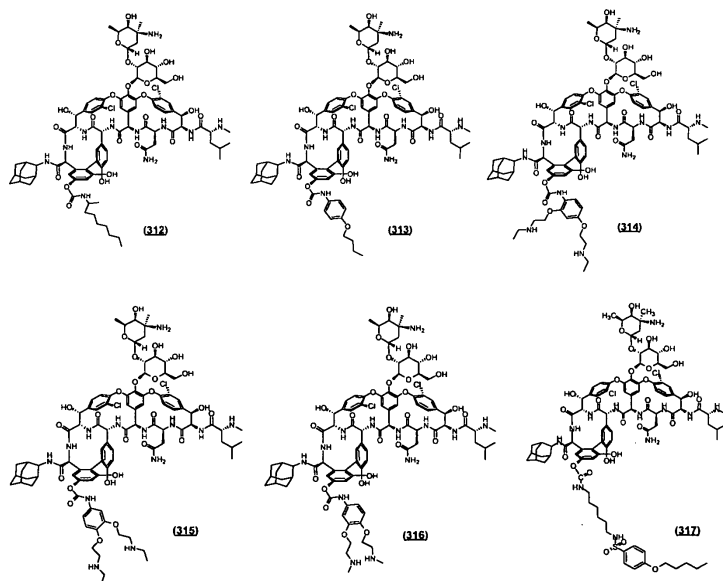
[1952]

[1953]

[1954] 실시예 138에서와 같은 화합물 (299)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, N-(2-(3-아미노프로필아미노)에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술포나미드를 다양한 아민으로 대체함으로써, 화합물 (300), (301), (302), (303), (304), (305), (306), (307), (308), (309), (310) 및 (311)을 제조하였다.

[1955] 실시예 140

[1956] 화합물 (312), (313), (314), (315), (316) 및 (317) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

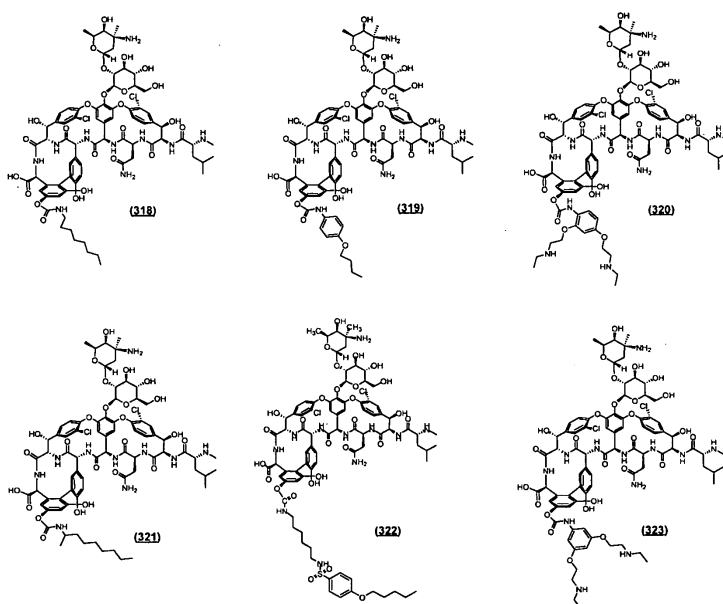


[1957]

[1958] 실시예 135에서와 같은 화합물 (33)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네이트 또는 N-p-니트로카르보벤질옥시 이소시아네이트 유도체로 대체함으로써, 화합물 (312), (313) 및 (317)을 제조하였으며, 화합물 (314), (315) 및 (316) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1959] 실시예 141

[1960] 화합물 (318), (319), (320), (321), (322) 및 (323) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

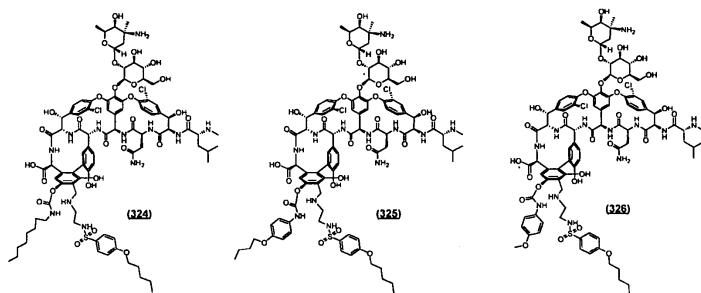


[1961]

[1962] 실시예 135에서와 같은 화합물 (33)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네이트 또는 N-p-니트로카르보벤질옥시 이소시아네이트 유도체로, 그리고 또한 화합물 (163)을 화합물 (278)로 대체함으로써, 화합물 (318), (321) 및 (322)를 제조하였으며, 화합물 (319), (320) 및 (323) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1963] 실시예 142

[1964] **화합물 (324), (325) 및 (326) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**

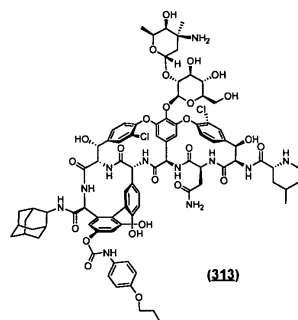


[1965]

[1966] 실시예 138에서와 같은 화합물 (299)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하여, N-(2-(3-아미노프로필아미노)에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 N-(2-아미노에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드로 대체하고, 또한 화합물 (298)을 화합물 (318)로 대체함으로써, 화합물 (319) 또는 화합물 (322), 화합물 (324), (325) 및 (326) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[1967] **실시예 143**

[1968] **화합물 (313) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**



[1969]

[1970] 무수 DMF (10 ml) 중 화합물 (163) (3.0 g, 1.546 mmol)의 용액을 질소하 실온에서 DMAP (188 mg, 1.546 mmol)의 존재하에 1-부톡시-4-이소시아네이트벤젠 (592 mg, 3.092 mmol)으로 처리하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였는데, 개시 물질이 완전히 소비되었다. 반응 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 250 ml에 부어, 침전을 형성시켰다. 여과에 의해 고체 (2.8 g)를 수집한 후, 진공하에서 건조하였다. 상기 고체 (2.8 g)를 DMF (10 ml)에 용해시키고, N-메틸모르폴린 (1.36 g) 및 아세트산 (0.56 g)을 함유하는 버퍼 (60 ml) (DMF-H₂O (3/2)) (pH ~6.0)에 부었다. 생성되는 2상 반응 혼합물을 5 % Pd/C (800 mg) 상에서 1기압하에 실온으로 밤새 수소화하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과하고, DMF로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 메틸 tert-부틸 에테르를 사용하여 잔류물을 고체화하였다. 여과에 의해 고체를 수집하고, RP-HPLC에 의해 정제함으로써, 화합물 (313) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출하였다 (70 mg). HPLC 체류 시간 11.612분, 순도: 91.682 %.

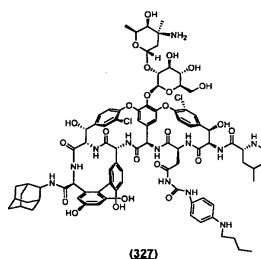
ESI-MS: 화합물 (313) m/z: 계산치

C₈₇H₁₀₃Cl₂N₁₁O₂₅ [M+H]⁺ 1774.71; 실측치: 1774.4 (100%), 1183.1 (77.2%), 887.7(48.7%); [M+CF₃COO]⁻ 1886.71; 실측치: 1886.5 (100%) +MS2(1774.0): 1629.4(100%),1467.3(48.9%).

[1971]

[1972] **실시예 144**

[1973] **화합물 (327)의 합성**



[1974]

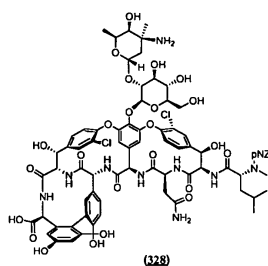
[1975] 무수 DMF (15 ml) 중 화합물 (163) (2.0 g, 1 당량)의 용액을 질소하 실온에서 DBU (0.2 ml, 1.5 당량)의 존재 하에 N-부틸-N-p-니트로카르보벤질옥시-4-이소시아네이트아닐린 (1 g, 2 당량)으로 처리하였다. 생성되는 혼합 물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였는데, 개시 물질이 완전히 소비되었다. 반응 혼합물을 실리카 겔의 패드를 통하여 붓고, 여과액을 제거하였다. 케이크를 MeOH 중 50 % CH₂Cl₂의 용액으로 세척하였다. 여과액을 농축한 후, 진공하에서 건조함으로써, 고체 (2.6 g)를 산출하였다. 상기 고체 (2.6 g)를 DMF (20 ml)에 용해시키고, N-메틸모르폴린 (1.36 g) 및 아세트산 (0.56 g)을 함유하는 버퍼 (60 ml) (DMF-H₂O (3/2)) (pH ~6.0)에 부었다. 생성되는 2상 반응 혼합물을 5 % Pd/C (2.5 g) 상에서 1 기압하에 실온으로 밤새 수소화하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과하고, DMF로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 메틸 tert-부틸 에테르를 사용하여 잔류물을 고체화하였다. 여과에 의해 고체를 수집하고, RP-HPLC에 의해 정제함으로써, 화합물 (327) 또는 페놀계 위치이성질체를 산출하였다 (20 mg). HPLC 체류 시간 9.025분, 순도: 95.619 %.

ESI-MS: m/z: 계산치 C₈₇H₁₀₄Cl₂N₁₂O₂₄ [M+H] + 1773.73; 실측치: 1773.4 (100%), 1182.0 (10%), 887.1(42.4%), [M+CF₃COO]⁻ 1885.73; 실측치: 1885.5 (100%). +MS2(1773.0): 1654.4(100%), 1276.2(88.8%).

[1976]

[1977] **실시예 145**

[1978] **화합물 (328)의 합성**

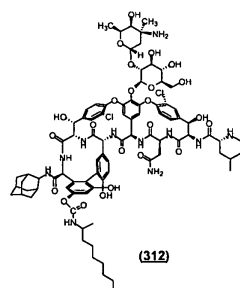


[1979]

[1980] DMF/DMSO (10/1) 165 ml 중 반코마이신 (15 g, 1 당량)의 혼합물 용액에 실온에서 DIPEA (5.2 ml, 3 당량)을 첨가한 후, 이어서 벤즈알데히드 (3.2 ml, 3 당량)을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 형성되는 물을 감압하에서 제거하였다. 생성되는 혼합물 용액에 0 °C에서 DMF 20 ml 중 pNZOSu (3.2 g)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 반응액을 교반하였다. 반응 혼합물을 HOAc/H₂O (1/1)의 혼합물 용액에 붓고, 4시간 동안 교반하였다. 용액을 진공하에서 100 ml로 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (3×200 ml)로 세척하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하여, 물 (50 ml) 및 EtOAc (100 ml)로 세척하고, 진공하에서 건조함으로써, 화합물 (328)을 산출하였다.

[1981] **실시예 146**

[1982] **화합물 (312) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**



[1983]

[1984] 무수 DMF (7 ml) 중 화합물 (163) (1.2 g, 0.618 mmol)의 용액을 질소하 실온에서 DMAP (82.58 mg, 0.68 mmol)의 존재하에 2-이소시아네이트노난 (125.6 mg, 0.742 mmol)로 처리하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였는데, 개시 물질이 완전히 소비되었다. 진공하에서 용매를 제거하였다. 메틸 tert-부틸 에테르 100 ml를 첨가하였다. 형성되는 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc (3×20 ml)로 세척하였다. 상기 고체 (1.3 g)를 진공하에서 건조하고, 그것을 추가적인 정제 없이 사용하였다. 상기 고체 (1.3 g)를 DMF (5 ml)에 용해시킨 후, 버퍼 (30 ml) (DMF-H₂O = 3:2, pH = 6.0)에 부

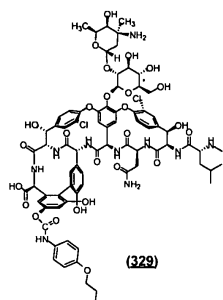
었다. 생성되는 반응 혼합물을 5 % Pd/C (0.2 g) 상에서 1 기압하에 실온으로 밤새 수소화하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, DMF로 세척하였다. 여과액을 감압하에서 농축하였다. EtOAc (100 ml)를 사용하여 잔류물을 고체화하였다. 여과에 의해 고체를 수집하여, 에틸 아세테이트 (3×20 ml)로 세척하고, 그것을 RP-HPLC에 의해 정제함으로써, 화합물 (312)를 산출하였다 (50 mg).

ESI-MS: V625 (PL0142) m/z: 계산치

$C_{86}H_{109}Cl_2N_{11}O_{24}$ [M+H] + 1752.75; 실측치: 1751.3, 1606.3, 1444.3, 1167.5

실시예 147

화합물 (329) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

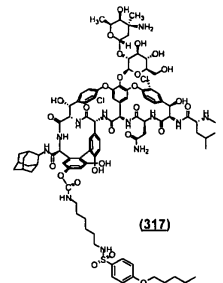


실시예 146에서와 같은 화합물 (312)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, 화합물 (163)을 화합물 (278)로, 또한 2-이소시아네이트노난을 1-이소시아네이트-4-프로폭시벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (329) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (329) m/z: 계산치 $C_{76}H_{86}Cl_2N_{10}O_{26}$ [M+H] + 1627.45; 실측치: 1626.2, 1554.1, 1390.3, 1078.7

실시예 148

화합물 (317)의 합성

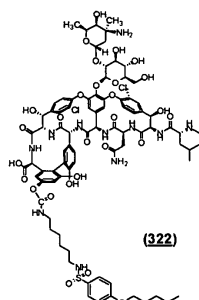


무수 DMF (10 ml) 중 화합물 (163) (2.0 g, 1.03 mmol, 1 당량)의 용액을 질소하 실온에서 DMAP (125 mg, 1.03 mmol)의 존재하에 N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드 (759 mg, 2.06 mmol, 2 당량)로 처리하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였는데, 개시 물질이 완전히 소비되었다. 진공하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 MeOH 10 ml에 용해시키고, 메틸 tert-부틸 에테르 200 ml에 부었다. 여과에 의해 침전물을 수집하고, EtOAc (3×20 ml)로 세척하였다. 상기 고체 (1.6 g)를 진공하에서 건조한 후, 그것을 추가적인 정제 없이 사용하였다. 상기 고체 (1.6 g)를 DMF (10 ml)에 용해시킨 후, 버퍼 (20 ml) (DMF-H₂O = 3:2, pH = 6.0)에 부었다. 생성되는 2상 반응 혼합물을 5 % Pd/C (1.0 g) 상에서 1 기압하에 실온으로 3시간 동안 수소화하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, DMF로 세척하였다. 여과액을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 MeOH 10 ml에 용해시키고, 메틸 tert-부틸 에테르 (200 ml)에 부었다. 여과에 의해 고체를 수집하고, 에틸 아세테이트 (3×20 ml)로 세척한 후, 그것을 RP-HPLC에 의해 정제함으로써, 화합물 (317)을 산출하였다 (89 mg).

ESI-MS: m/z: 계산치 $C_{84}H_{118}Cl_2N_{12}O_{27}S$ [M+H] + 1951.98; 실측치: 1951.6, 1806.5, 1646.5.

실시예 149

[1997] **화합물 (322) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**



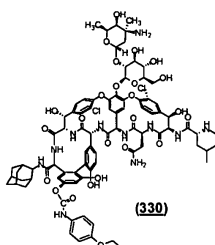
[1998]

[1999] 무수 DMF (10 ml) 중 화합물 (278) (2.0 g, 1.03 mmol, 1 당량)의 용액을 질소하 실온에서 DMAP (125 mg, 1.03 mmol)의 존재하에 N-(6-이소시아네이토헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드 (759 mg, 2.06 mmol, 2 당량)로 처리하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였는데, 개시 물질이 완전히 소비되었다. 진공하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 MeOH 10 ml에 용해시키고, 메틸 tert-부틸 에테르 200 ml에 부었다. 여과에 의해 침전물을 수집하고, EtOAc (3×20 ml)로 세척한 후, 진공하에서 건조함으로써, 1.2 g의 카르바메이트 유도체를 고체로서 산출하였다. 상기 고체 (1.2 g)를 DMF (10 ml)에 용해시킨 후, 버퍼 (30 ml) (DMF-H₂O = 3:2, pH = 6.0)에 부었다. 생성되는 2상 반응 혼합물을 5 % Pd/C (1.0 g) 상에서 1 기압하에 실온으로 3시간 동안 수소화하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, DMF로 세척하였다. 여과액을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 MeOH 10 ml에 용해시키고, 메틸 tert-부틸 에테르 (200 ml)에 부었다. 여과에 의해 고체 (1.1 g)를 수집하고, 에틸 아세테이트 (3×20 ml)로 세척한 후, 그것을 RP-HPLC에 의해 정제함으로써, 화합물 (322)를 산출하였다 (82 mg).

[2000] ESI-MS: m/z: 계산치 C₈₄H₁₀₃Cl₂N₁₁O₂₈S [M+H] + 1818.74; 실측치: 1818.5, 1673.4, 1513.4.

[2001] **실시예 150**

[2002] **화합물 (330) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**



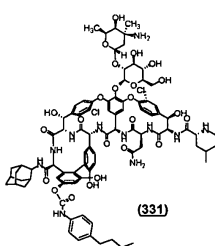
[2003]

[2004] 실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이토헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-에톡시-4-이소시아네이토벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (330) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

[2005] 화합물 (330): ESI-MS: m/z: 계산치 C₈₅H₉₉Cl₂N₁₁O₂₅ [M+H] + 1746.66; 실측치: 1746.4, 1745.41276.

[2006] **실시예 151**

[2007] **화합물 (331) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성**



[2008]

[2009] 실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이토헥실)-4-(펜

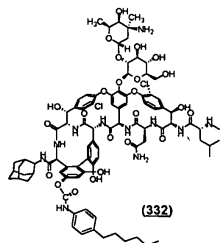
틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-부틸-4-이소시아네이트로 벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (331) 또는 페놀계 위치이성 질체를 제조하였다.

화합물 (331) : ESI-MS: m/z: 계산치

$C_{87}H_{103}Cl_2N_{11}O_{24}$ [M+H]⁺ + 1758.71; 실측치: 1759.0(100%); [M+CF₃COO]⁻ 1870.71; 실측치: 1870.8(100%).

실시예 152

화합물 (332) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



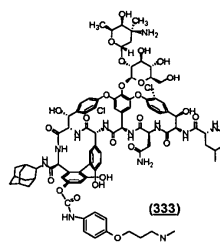
실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-헥실-4-이소시아네이트로 벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (332) 또는 페놀계 위치이성 질체를 제조하였다.

화합물 (332): ESI-MS: m/z: 계산치

$C_{89}H_{107}Cl_2N_{11}O_{24}$ [M+H]⁺ + 1786.77; 실측치: 1787.0(100%); [M+CF₃COO]⁻ 1898.77; 실측치: 1898.9(100%).

실시예 153

화합물 (333) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



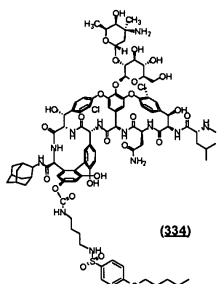
실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 4-니트로벤질 3-(4-이소시아네이트페녹시)프로필 (메틸)카르바메이트로 대체함으로써, 화합물 (333) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (333): ESI-MS: m/z: 계산치 $C_{87}H_{104}Cl_2N_{12}O_{25}$ [M+H]⁺ + 1789.73; 실측치: 1789.7(100%),

1646.9(59.9%), 895.2(26.3%); [M+CF₃COO]⁻ 1901.73; 실측치: 1901.8(100%).

실시예 154

화합물 (334) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



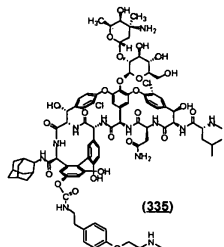
실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 N-(4-이소시아네이트부틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드로 대체함으로써, 화합물 (334) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (334):

ESI-MS: m/z: 계산치 $C_{92}H_{114}Cl_2N_{12}O_{27}S$ [M+H] + 1923.92; 실측치: 1924.8(100%); [M+CF₃COO]⁻ 2035.92; 실측치: 2036.6(100%).

실시예 155

화합물 (335) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

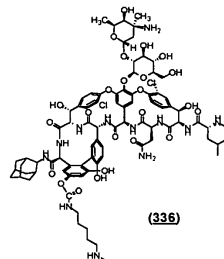


실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 4-니트로벤질 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(메틸)카르바메이트로 대체함으로써, 화합물 (335) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (335): ESI-MS: m/z: 계산치 $C_{88}H_{106}Cl_2N_{12}O_{25}$ [M+H] + 1803.75; 실측치: 1805.1(100%); [M+CF₃COO]⁻ 1915.75; 실측치: 1958.9(100%).

실시예 156

화합물 (336) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



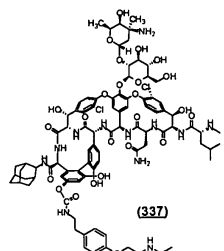
실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 4-니트로벤질 5-이소시아네이트펜틸(메틸)카르바메이트로 대체함으로써, 화합물 (336) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (336): m/z: 계산치

$C_{83}H_{104}Cl_2N_{12}O_{24}$ [M+H] + 1725.69; 실측치: 1725.6(100%), 791.4(53.0%); [M+CF₃COO]⁻ 1837.69; 실측치: 1837.8(100%).

실시예 157

화합물 (337) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

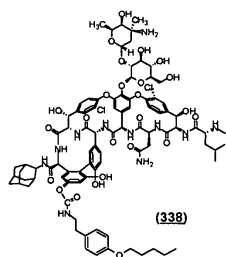


실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 4-니트로벤질 에틸(2-(4-(2-이소시아네이트에틸)페녹시)에틸-카르바메이트로 대체함으로써, 화합물 (337) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (337): ESI-MS: m/z: 계산치 $C_{89}H_{106}Cl_2N_{12}O_{25}$ [M+H]⁺ + 1817.78; 실측치: 1817.9(100%), 837.9(16.9%); [M+CF₃COO]⁻ 1929.78; 실측치: 1930.0(100%).

실시예 158

화합물 (338) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



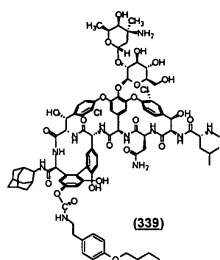
실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이토헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-(2-이소시아네이토에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (338) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (338): ESI-MS:

m/z: 계산치 $C_{90}H_{109}Cl_2N_{11}O_{25}$ [M+H]⁺ + 1816.79; 실측치: 1818.5(100%); [M+CF₃COO]⁻ 1928.79; 실측치: 1928.9(100%).

실시예 159

화합물 (339) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



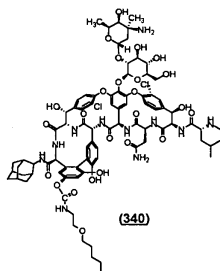
실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이토헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-부톡시-4-(2-이소시아네이토에틸)벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (339) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (339): ESI-

MS: m/z: 계산치 $C_{89}H_{107}Cl_2N_{11}O_{25}$ [M+H]⁺ + 1802.77; 실측치: 1802.8(100%), 1202.9(64.0%), 902.8(48.5%); [M+CF₃COO]⁻ 1914.77; 실측치: 1914.9(100%).

실시예 160

화합물 (340) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



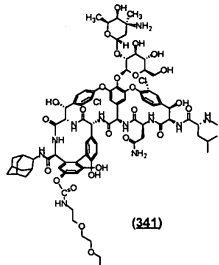
실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이토헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-(2-이소시아네이토에톡시)펜탄으로 대체함으로써, 화합물 (340) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (340): ESI-MS: m/z: 계산치

$C_{84}H_{105}Cl_2N_{11}O_{25}$ [M+H]⁺ + 1740.7; 실측치: 1740.8(100%), 1162.1(21.4%), 872.1(15.2%); [M+CF₃COO]⁻ 1852.7; 실측치: 1852.9(100%).

실시예 161

화합물 (341) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



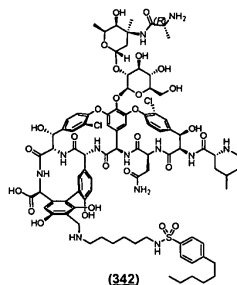
실시예 148에서와 같은 화합물 (317)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트옉실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-에톡시-2-(2-이소시아네이트에톡시)에탄으로 대체함으로써, 화합물 (341) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (341): ESI-

MS: m/z: 계산치 $C_{80}H_{94}Cl_2N_{10}O_{26}$ [M+H]⁺ + 1683.56; 실측치: 1683.6(100%); [M+CF₃COO]⁻ 1795.56; 실측치: 1796.4(100%).

실시예 162

화합물 (342)의 합성



DMF 15 ml 중 화합물 (328) (1.5 g, 1 당량) 및 K₂CO₃ (0.5 g, 4 당량)의 혼합물 용액에 0 °C에서 교반하면서 DMF 5 ml 중 (R)-N-pNZ-알라닌-OSu (0.55 g)의 용액을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. MTBE 100 ml를 첨가하여, 침전을 형성시켰다. 여과에 의해 고체를 수집하고, EtOAc (2×50 ml)로 세척한 후, 진공에서 건조함으로써, 반코마이신 알라닌 유도체를 고체로서 산출하였다 (1.2 g). MeCN-H₂O (2:1) 12 ml 중 이와 같은 고체 (1.2 g)의 용액에 실온에서 DIPEA (5 당량)를 첨가한 후, 이어서 N-(6-아미노옉실)-4-옉실벤젠술폰아미드 (0.4 g) 및 1 % 수성 HCHO (3 ml)를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (2×10 ml)로 세척하고, 진공하에서 건조하였다. 1.1 g의 조 만니히 축합 생성물을 고체로서 수득한 후, 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 상기 고체 (1.1 g)를 DMF (20 ml)에 용해시킨 후, 버퍼 (20 ml) (DMF-H₂O = 3:2, pH = 6.0)에 부었다. 생성되는 2상 반응 혼합물을 5 % Pd/C (1.0 g) 상에서 1 기압하에 실온으로 14시간 동안 수소화하였다. 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, DMF로 세척하였다. 여과액을 감압하에서 농축하였다. 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE) (100 ml)를 첨가하였다. 형성되는 고체를 여과에 의해 수집하여, RP-HPLC에 적용하고, 모든 적합한 생성물 분획들을 합친 후, pH 8~9가 될 때까지 3 액적의 수성 NH₄OH를 첨가하였다. 용매를 50 ml로 농축하고, H₂O와 사전평형화되어 있는 역상 실리카 겔 (5 g)을 포함하는 크로마토그래피 컬럼에 적용하였다. 먼저 감압하에 H₂O (10 ml)를 사용하여 컬럼을 용리시켰다. 다음에, 감압하에 DCM-MeOH (1/1)를 사용하여 컬럼을 용리시키고, 분석용 HPLC에 의해 모니터링하였다. 원하는 화합물을 함유하는 모든 분획들을 수집하여, 진공에서 농축함으로써, 화합물 (342)를

산출하였다 (70 mg).

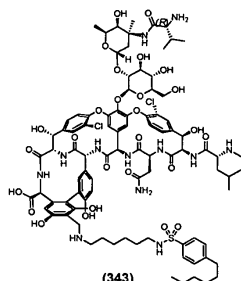
ESI-MS: m/z:

계산치 $C_{88}H_{112}Cl_2N_{12}O_{27}S$ [M+H] + 1873.87; 실측치: 1873.9(100%), 1659.8(21%), 1249.3(15.6%);

[M+CF₃COO]⁻ 1985.87; 실측치: 1986.1(100%).

실시예 163

화합물 (343)의 합성



실시예 162에서와 같은 화합물 (342)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, (R)-N-pNZ-알라닌-OSu를 (R)-N-pNZ-발린-OSu로 대체함으로써, 화합물 (343)을 제조하였다.

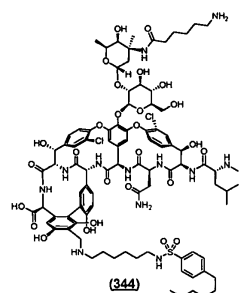
화합물

(343): ESI-MS: m/z: 계산치 $C_{90}H_{116}Cl_2N_{12}O_{27}S$ [M+H] + 1901.92; 실측치: 1902.4(100%); [M+CF₃COO]⁻

2013.92; 실측치: 2014.6(100%).

실시예 164

화합물 (344)의 합성



실시예 162에서와 같은 화합물 (342)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, (R)-N-pNZ-알라닌-OSu를 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-((4-니트로벤질옥시)카르보닐아미노)헥사노에이트로 대체함으로써, 화합물 (344)를 제조하였다.

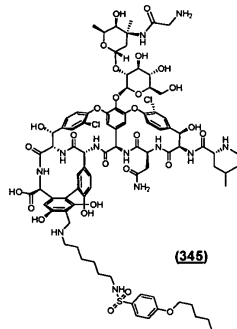
화합물 (344): ESI-MS: m/z:

계산치 $C_{91}H_{118}Cl_2N_{12}O_{27}S$ [M+H] + 1915.95; 실측치: 1916.5(100%); [M+CF₃COO]⁻ 2027.95; 실측치:

2028.1(100%).

실시예 165

[2077] 화합물 (345)의 합성



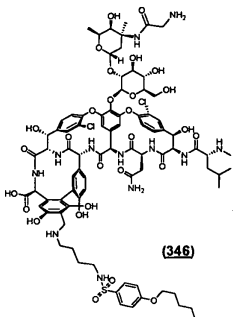
[2078]

[2079] 실시예 162에서와 같은 화합물 (342)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, (R)-N-pNZ-알라닌-OSu를 N-pNZ-글리신-OSu로, 그리고 또한 N-(6-아미노헥실)-4-헥실벤젠술폰아미드를 N-(6-아미노헥실)-4-펜틸옥시)벤젠술폰아미드로 대체함으로써, 화합물 (345)를 제조하였다.

[2080]

[2081] 실시예 166

[2082] 화합물 (346)의 합성



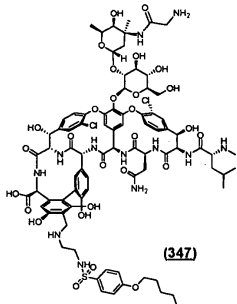
[2083]

[2084] 실시예 162에서와 같은 화합물 (342)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, (R)-N-pNZ-알라닌-OSu를 N-pNZ-글리신-OSu로, 그리고 또한 N-(6-아미노헥실)-4-헥실벤젠술폰아미드를 N-(4-아미노부틸)-4-펜틸옥시)벤젠술폰아미드로 대체함으로써, 화합물 (346)을 제조하였다.

[2085]

[2086] 실시예 167

[2087] 화합물 (347)의 합성



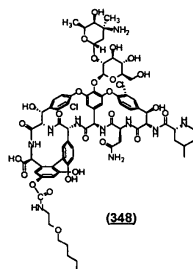
[2088]

[2089] 실시예 162에서와 같은 화합물 (342)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, (R)-N-pNZ-알라닌-OSu를 N-pNZ-글리신-OSu로, 그리고 또한 N-(6-아미노헥실)-4-헥실벤젠술폰아미드를 N-(2-아미노에틸)-4-펜틸옥시)벤젠술폰아미드로 대체함으로써, 화합물 (347)을 제조하였다.

화합물 (347): ESI-MS: V652 (PL0149) m/z: 계산치 $C_{82}H_{100}Cl_2N_{12}O_{28}S$ [M+H] + 1805.71;
실측치: 1805.7(100%), 1605.7(36.7%); [M+CF₃COO]⁻ 1917.71; 실측치: 1917.9(100%).

실시예 168

화합물 (348) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

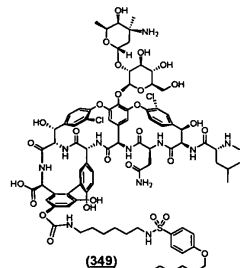


실시예 149에서와 같은 화합물 (322)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-(2-이소시아네이트에톡시)펜탄으로 대체함으로써, 화합물 (348) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (348): ESI-MS: m/z: 계산치
 $C_{74}H_{90}Cl_2N_{10}O_{26}$ [M+H] + 1607.46; 실측치: 1608.2(100%), 1073.5(13.4%), 805.5(16.7%); [M+CF₃COO]⁻
1719.46; 실측치: 1719.7(100%).

실시예 169

화합물 (349) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성

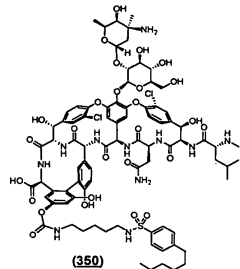


실시예 149에서와 같은 화합물 (322)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 4-(헥실옥시)-N-(6-이소시아네이트헥실)벤젠술폰아미드로 대체함으로써, 화합물 (349) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (349): ESI-MS:
m/z: 계산치 $C_{83}H_{105}Cl_2N_{11}O_{28}S$ [M+H] + 1832.77; 실측치: 1832.8(100%); [M+CF₃COO]⁻ 1944.77; 실측치:
1945.5(100%).

실시예 170

화합물 (350) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



실시예 149에서와 같은 화합물 (322)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 4-헥실-N-(5-이소시아네이트펜틸)벤젠술폰아미드로 대체함으로써, 화합물 (350) 또는

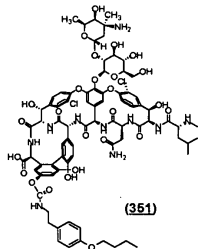
페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (350): ESI-MS:

m/z : 계산치 $C_{84}H_{103}Cl_2N_{11}O_{27}S$ $[M+H]^+$ + 1802.75; 실측치: 1802.8(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1914.75; 실측치: 1915.1(100%).

실시예 171

화합물 (351) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



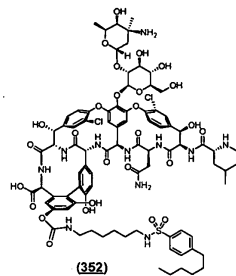
실시예 149에서와 같은 화합물 (322)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-부톡시-4-(2-이소시아네이트에틸)벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (351) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (351): ESI-

MS: m/z : 계산치 $C_{79}H_{92}Cl_2N_{10}O_{26}$ $[M+H]^+$ + 1669.53; 실측치: 1670.1(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1781.53; 실측치: 1781.8(100%).

실시예 172

화합물 (352) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



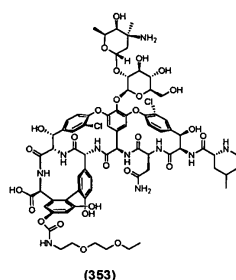
실시예 149에서와 같은 화합물 (322)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 4-헥실-N-(6-이소시아네이트헥실)벤젠술폰아미드로 대체함으로써, 화합물 (352) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (352): ESI-MS:

m/z : 계산치 $C_{85}H_{105}Cl_2N_{11}O_{27}S$ $[M+H]^+$ + 1816.77; 실측치: 1816.8(100%), 1116.1(76.2%), 908.9(46.9%); $[M+CF_3COO]^-$ 1928.77; 실측치: 1928.9(100%).

실시예 173

화합물 (353) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



실시예 149에서와 같은 화합물 (322)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜

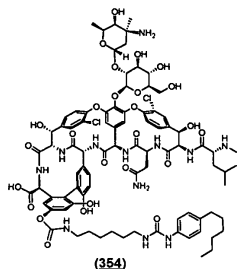
틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-에톡시-2-(2-이소시아네이트에톡시)에탄으로 대체함으로써, 화합물 (353) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (353): ESI-

MS: m/z: 계산치 $C_{73}H_{88}Cl_2N_{10}O_{27}$ [M+H]⁺ + 1609.44; 실측치: 1609.6(100%), 1073.3(65.2%), 805.3(43.8%); [M+CF₃COO]⁻ 1721.44; 실측치: 1721.8(100%).

실시예 174

화합물 (354) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



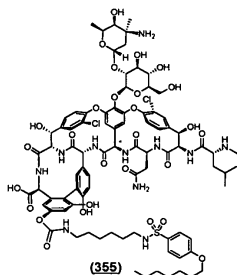
실시예 149에서와 같은 화합물 (322)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-(4-헥실페닐)-3-(6-이소시아네이트헥실)우레아로 대체함으로써, 화합물 (354) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물 (354): ESI-MS:

m/z: 계산치 $C_{86}H_{106}Cl_2N_{12}O_{26}$ [M+H]⁺ + 1795.73; 실측치: 1795.8(100%); [M+CF₃COO]⁻ 1907.8; 실측치: 1908.0(100%).

실시예 175

화합물 (355) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



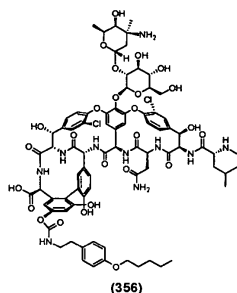
실시예 149에서와 같은 화합물 (322)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이트헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 4-(헥틸옥시)-N-(6-이소시아네이트헥실)벤젠술폰아미드로 대체함으로써, 화합물 (355) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

화합물

(355): ESI-MS: m/z: 계산치 $C_{86}H_{107}Cl_2N_{11}O_{28}S$ [M+H]⁺ + 1846.8; 실측치: 1846.9(100%); [M+CF₃COO]⁻ 1958.8; 실측치: 1959.1(100%).

실시예 176

[2132] 화합물 (356) 또는 페놀계 위치이성질체의 합성



[2133]

[2134] 실시예 149에서와 같은 화합물 (322)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-이소시아네이토헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 1-(2-이소시아네이토에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠으로 대체함으로써, 화합물 (356) 또는 페놀계 위치이성질체를 제조하였다.

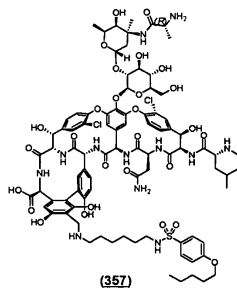
화합물 (356): ESI-MS:

m/z: 계산치 $C_{80}H_{94}Cl_2N_{10}O_{26}$ [M+H]⁺ + 1683.56; 실측치: 1683.6(100%); [M+CF₃COO]⁻ 1795.56; 실측치: 1796.4(100%).

[2135]

[2136] 실시예 177

[2137] 화합물 (357)의 합성



[2138]

[2139] 실시예 162에서와 같은 화합물 (342)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, N-(6-아미노헥실)-4-헥실벤젠술폰아미드를 N-(6-아미노헥실)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드로 대체함으로써, 화합물 (357)을 제조하였다.

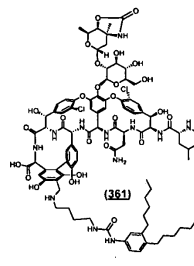
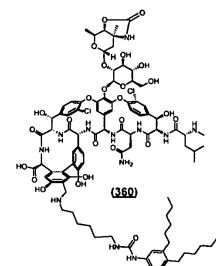
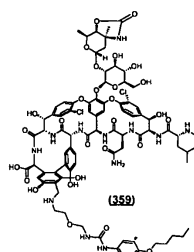
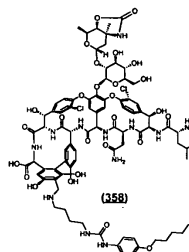
화합물 (357): ESI-MS: m/z: 계산치

$C_{87}H_{110}Cl_2N_{12}O_{28}S$ [M+H]⁺ + 1875.84; 실측치: 1876.2(100%), 1662.5(54.4%), 832.9(47.6%); [M+CF₃COO]⁻ 1987.84; 실측치: 1988.0(100%).

[2140]

[2141] 실시예 178

[2142] 화합물 (358), (359), (360) 및 (361)의 합성

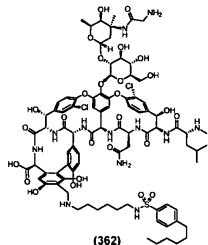


[2143]

[2144] 실시예 138에서와 같은 화합물 (299)의 제조와 유사한 절차를 사용하고, N-(2-(3-아미노프로필아미노)에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 다양한 아민으로 대체함으로써, 화합물 (358), (359), (360) 및 (361)을 제조하였다.

[2145] 실시예 179

[2146] 화합물 (362)의 합성

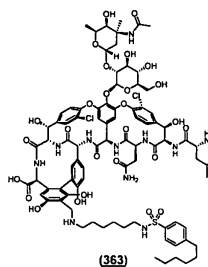


[2147]

[2148] 실시예 162에서와 같은 화합물 (342)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, (R)-N-pNZ-알라닌-OSu를 N-pNZ-글리신-OSu로 대체함으로써, 화합물 (362)를 제조하였다.

[2149] 실시예 180

[2150] 화합물 (363)의 합성

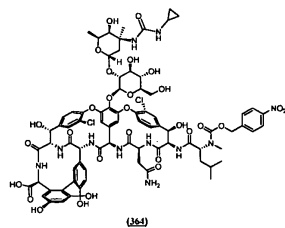


[2151]

[2152] 실시예 162에서와 같은 화합물 (342)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하고, (R)-N-pNZ-알라닌-OSu를 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 아세이트트로 대체함으로써, 화합물 (363)을 제조하였다.

[2153] 실시예 181

[2154] 화합물 (364)의 합성

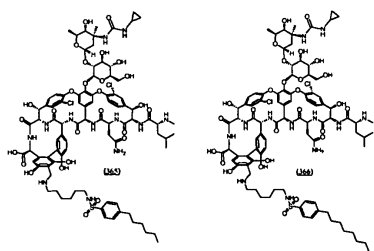


[2155]

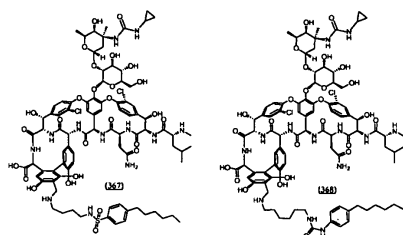
[2156] 무수 DMF 중 화합물 (328) (2.0 g, 1.2 mmol)의 용액에 DIEA (600 mg) 및 시클로프로필 이소시아네이트 (500 mg)을 첨가하였다. 그것을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 메탄올 (100 ml)에 용해시킨 다음, K₂CO₃ (600 mg)을 첨가하였다. 그것을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 증발시키고, 잔류물을 물에 현탁시킨 후, 아세트산을 사용하여 pH 6~7까지 중화시키고, 농축하였다. 조생성물을 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 화합물 (364)를 산출하였다 (800 mg, 39 %).

[2157] 실시예 182

[2158] 화합물 (365), (366), (367) 및 (368)의 합성



[2159]

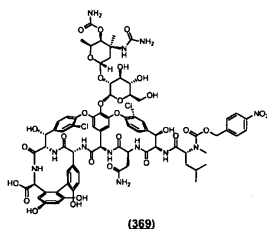


[2160]

[2161] 실시예 162에서와 같은 화합물 (342)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하여, 화합물 (328)을 화합물 (364)로 대체하고, DMF 중 (R)-N-pNZ-알라닌-OSu 및 K_2CO_3 의 첨가를 생략하나, 나머지는 절차에 따르고, 또한 N-(6-아미노헥실)-4-헥실벤젠술포나미드를 다양한 아민으로 대체함으로써, 화합물 (365), (366), (367) 및 (368)을 제조하였다.

[2162] 실시예 183

[2163] 화합물 (369)의 합성

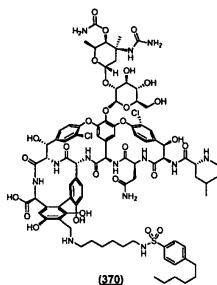


[2164]

[2165] DMSO (10 ml) 중 화합물 (328) (325 mg, 0.2 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (325 mg, 5.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하였다. DMSO (2 ml) 중 아세트산 (60 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 4일 동안 (전환 > 90 %) 교반한 다음, 물에 붓는 것에 의해 반응을 급랭하고, n-부탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 2회 세척하고, 용매를 제거함으로써, 화합물 (369)를 산출하였다 (260 mg, 76 %).

[2166] 실시예 184

[2167] 화합물 (370)의 합성



[2168]

[2169] 실시예 162에서와 같은 화합물 (342)의 제조와 유사한 합성 절차를 사용하여, 화합물 (328)을 화합물 (369)로 대체하고, DMF 중 (R)-N-pNZ-알라닌-OSu 및 K_2CO_3 의 첨가를 생략하나, 나머지는 절차에 따름으로써, 화합물 (370)을 제조하였다.

[2170] 항세균 평가

[2171] NCCLS에서 권장되는 바와 같이 플러-헌튼 배양액에서 배양액 미세희석법에 의해 생체의 항세균 활성을 조사하였다. 시험된 모든 균주는 천연 글리코펩티드에 대하여 감수성 또는 내성 중 어느 것인 임상 분리물이었다. MIC 값은 CLSI-권장 배양액 미세희석 절차 (문헌 [Clinical and Laboratory Standards Institute, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard- Seventh Edition*])를 사용하여 측정하였다. 자동화 액체 핸들러 (핀란드 헬싱키 소재 랩시스템즈(Labsystems) 사, 멀티드롭(Multidrop) 384; 캘리포니아 풀러튼 소재 베크만 카울터(Beckman Coulter) 사, 바이오맥(Biomek) 2000 및 멀티맥(Multimek) 96)를 사용하여 연속적인 희석 및 액체 전달을 수행하였다. 본 출원에서 제조 및 기술한 대표적인 글리코펩티드 유도체들의 MIC 데이터를 표 1, 2, 3 및 4에 요약하였다. 비교를 위하여, 반코마이신의 MIC 값을 제시하였다. 시험된 생물체의 약어는 하기와 같다: SA 100 - 스태필로코쿠스 아우레우스 100 (ATCC 29213); SA 757 - 스태필로코쿠스 아우레우스 757 (MRSA); SA 2012 - 스태필로코쿠스 아우레우스 2012 (VISA); SE 835 - 스태필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*) 835; SE 831 - 스태필로코쿠스 에피데르미디스 831 (MRSE); EFc 101 - 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*) 101 (ATCC 29212); EFc 848 - 엔테로코쿠스 파에칼리스 848 (VRE, Van A); EFcm 800 - 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*) 800; EFcm 752 - 엔테로코쿠스 파에시움 752 (VRE, Van A); SPNE 1195 - 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*) 1195 (ATCC 49619); SPY 712 - 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) 712.

[2172] 생물학적 데이터

[2173] 표 1, 2, 3 및 4의 글리코펩티드 유도체들 대부분은 매우 강력하였으며, 임상적으로 중요한 병원체인 스트렙토코쿠스 뉴모니아에 및 MRSA에 대한 활성을 가지고 있었다. 많은 유도체들이 VISA (반코마이신 중간-내성 스태필로코쿠스 아우레우스), 및 반코마이신 내성 엔테로코쿠스와 같은 반코마이신 내성 세균에 대하여 활성을 가지고 있었다.

표 1

	SA	SA	SA	SE	SE	E FC	E FC	E FCM	E FCM	SPNE	SPYO
글리코펩티드	100	757	2012	835	831	101	848	800	752	1195	712
305	A	A	A	A	A	A	F	A	C	A	A
308	A	A	B	A	A	A	G	A	E	A	A
363	A	A	A	A	A	A	F	A	D	A	A
312	A	A	G	B	A	A	G	A	B	A	A
362	A	A	A	A	A	A	F	A	D	A	A
317	C	B	F	D	C	C	F	A	C	A	A
322	A	A	C	A	A	A	F	A	D	A	A
330	B	B	E	C	C	C	G	A	G	A	A
346	A	A	B	A	A	B	G	A	F	A	A
345	A	A	A	A	A	A	G	A	F	A	A
347	A	A	B	A	A	B	G	A	G	A	A
331	A	A	C	B	A	B	G	A	D	A	A
332	C	C	E	C	B	C	G	B	F	A	A
반코마이신	1	1	16	2	2	2	>64	1	>64	0.25	0.5

[2174]

표 2

	SA	SA	SA	SE	SE	E FC	E FC	E FCM	E FCM	SPNE	SPYO
글리코펩티드	100	757	2012	835	831	101	848	800	752	1195	712
365	A	A	A	A	A	A	G	A	C	A	A
329	C	B	F	D	D	B	G	B	G	A	A
33	A	A	B	A	A	A	D	A	B	A	A
333	E	E	G	F	F	E	G	D	G	D	C
334	A	A	C	A	A	A	F	A	B	A	A
335	A	A	C	A	A	A	G	A	D	A	A
336	A	A	C	A	A	A	G	A	G	A	A
337	A	A	C	A	A	A	F	A	E	A	A
338	A	A	A	A	A	A	G	A	F	A	A
357	A	A	A	A	A	A	G	A	E	A	A
반코마이신	1	1	8	2	2	4	>64	1	>64	0.25	0.5

[2175]

표 3

	SA	SA	SA	SE	SE	E FC	E FC	E FCM	E FCM	SPNE	SPYO
글리코펩티드	100	757	2012	835	831	101	848	800	752	1195	712
338	A	A	B	A	A	A	D	A	C	A	A
339	A	A	B	A	A	A	E	A	B	A	A
340	A	A	B	A	A	A	F	A	D	A	A
348	D	D	F	E	E	D	G	C	G	A	B
349	A	A	B	A	A	A	E	A	B	A	A
350	A	A	A	A	A	A	E	A	C	A	A
351	A	A	E	B	B	B	G	A	F	A	A
370	A	A	A	A	A	A	G	A	E	A	A
366	A	A	A	A	A	A	F	A	D	A	A
368	A	A	B	A	A	A	G	A	D	A	A
반코마이신	1	1	8	2	2	2	>64	1	>64	0.25	0.5

[2176]

표 4

	SA	SA	SA	SE	SE	E FC	E FC	E FCM	E FCM	SPNE	SPYO
글리코펩티드	100	757	2012	835	831	101	848	800	752	1195	712
352	A	A	A	A	A	A	D	A	B	A	A
353	E	E	G	F	E	E	G	D	G	A	C
354	A	A	B	A	A	A	D	A	A	A	A
355	A	A	B	A	A	A	C	A	A	A	A
342	A	A	A	A	A	A	E	A	B	A	A
343	A	A	A	A	A	A	F	A	C	A	A
344	A	A	A	A	A	A	E	A	C	A	A
356	A	A	C	A	A	A	G	A	E	A	A
341	B	B	E	C	C	B	G	A	G	A	A
반코마이신	1	1	8	2	2	4	>64	1	>64	0.25	0.5

MIC (μg/mL)

0.01 < A ≤ 0.5

0.5 < B ≤ 1.0

1.0 < C ≤ 2.0

2.0 < D ≤ 4.0

4.0 < E ≤ 8.0

8.0 < F ≤ 16.0

16.0 < G

[2177]

[2178]

씨. 디피실레(Difficile)-연관 설사에 걸린 환자에서의 화학식 I 내지 XIV의 화합물 안전성 및 효능의 임상 시

협

- [2179] **목적:** 본 시험은 씨. 디피실레-연관 설사 증상의 치료, 및 반복되는 설사 증상의 위험성 감소에 있어서의, 본원에 제공된 글리코펩티드 화합물의 안전성 및 효능을 측정하는 것을 목표로 한다. 현재의 표준 항생제 치료와 비교하여 화합물이 평가되며, 그에 따라 모든 환자가 활성 약제를 투여받게 된다. 의사 방문, 신체적 실험, 실험실 시험 및 연구 투약을 포함한 모든 연구-관련 지원이 제공된다. 총 참여 기간은 대략 10주이다.
- [2180] **환자:** 적격 대상은 18세 이상의 남성 및 여성이 될 것이다.
- [2181] **기준:**
- [2182] 포함 기준:
- [2183] 18세 이상일 것;
- [2184] 활동성 정도 내지 중등도의 씨. 디피실레-연관 설사 (CDAD)에 걸려있을 것;
- [2185] 경구 투약을 견딜 수 있을 것;
- [2186] 임신중이거나 모유수유중이 아닐 것; 및
- [2187] 자세한 동의서에 날짜를 기입하여 서명할 것.
- [2188] **연구 설계:** 본 시험은 씨. 디피실레-연관 설사에 걸린 환자에서의 화학식 I 내지 XIV의 화합물 효능, 안전성 및 허용성의 무작위, 이중-맹검, 활성 대조(active control) 연구이다.
- [2189] **MRSA 골수염 치료에 있어서의 반코마이신과 화학식 I 내지 XIV의 화합물의 비교 임상 시험**
- [2190] **목적:** 본 시험은 메티실린-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 (MRSA) 골수염의 치료에 있어서의 반코마이신과 비교한 본원 제공 글리코펩티드 화합물의 효능을 측정하는 것을 목표로 한다.
- [2191] **환자:** 적격 대상은 18세 이상의 남성 및 여성이 될 것이다.
- [2192] **기준:**
- [2193] 포함 기준:
- [2194] 수술실 또는 멸균 생체검사 절차에서 뼈 부위로부터 수득된 배양-동정된 MRSA. 감염 및 샘플링 부위는 뼈의 내부 또는 뼈에 인접한 깊은 연-조직 부위 중 어느 것임; 양성의 MRSA 혈액 배양과 함께, OR 방사선사진 이상이 골수염에 일치할 것;
- [2195] 필요에 따라, 감염 부위의 수술 데브리망(debridement);
- [2196] 대상이 자필의 자세한 동의서를 제공할 수 있을 것; 및
- [2197] 대상이 12주 동안 외래환자 비경구 치료를 받을 수 있을 것.
- [2198] 배제 기준:
- [2199] 화학식 I 내지 XIV의 화합물 또는 반코마이신에 대한 과민성;
- [2200] 화학식 I 내지 XIV의 화합물 또는 반코마이신에 대하여 내성인 에스. 아우레우스;
- [2201] 만성적 개방된 상처로부터 직접 발병한 골수염;
- [2202] 다중미생물 배양 (유일한 예외는 배양액에 코아글라제-음성 스타필로코쿠스가 존재하며, 임상 평가상 그것이 오염균인 경우임);
- [2203] 대상이 연구 등록시 양성의 임신 시험 결과를 갖는 경우;
- [2204] 연구 약물의 투여를 방해할 수도 있는 기본적인 신장 또는 간 부전;
- [2205] 3개월 동안의, 정맥내 항생제 투여를 위한 안전 조건이 없는 능동적 주사 약물의 사용; 및
- [2206] 골수염이 아닌 다른 감염에 대한 14일을 초과하는 동안의 예정된 항생제 사용.
- [2207] **연구 설계:** 본 시험은 MRSA 골수염의 치료에 있어서 화학식 I 내지 XIV의 화합물과 반코마이신을 비교한, 무작

위, 오픈-라벨, 활성 대조의 효능 시험이다.

- [2208] 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 (VRE)에 의해 야기되는 선택된 중증 감염에서 화학식 I 내지 XIV의 화합물을 평가하는 임상 시험
- [2209] **목적:** 본 연구는 VRE에 의해 야기되는 선택된 중증 감염 치료에서의 화학식 I 내지 XIV의 화합물의 안전성 및 효능을 측정하는 것을 목표로 한다.
- [2210] **환자:** 적격 대상은 18세 이상의 남성 및 여성이 될 것이다.
- [2211] **기준:**
- [2212] 포함 기준:
- [2213] 하기의 다중-항생제 내성 세균 중 1종의 단리:
- [2214] 단독 또는 다중미생물 감염의 일부로서의 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 파에시움, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 파에칼리스; 및
- [2215] 정맥내 (IV) 항생제 치료제의 투여를 요하는 중증 감염 (예를 들어, 세균혈증 (배제되는 감염으로 인한 것이 아닐 것), 복합 복강내 감염, 복합 피부 및 피부 구조 감염, 또는 폐렴)의 확실한 진단이 있을 것.
- [2216] 배제 기준:
- [2217] 연구자의 의견에 따를 때, 반응의 평가를 방해할 수 있거나, 계획된 치료 과정 또는 이후 평가가 완료되는 것을 불가능하게 하거나, 또는 본 연구에 대한 환자의 참여와 관련된 위험성을 실질적으로 증가시키게 되는, 임의의 동시적인 이상을 가지고 있거나, 또는 임의의 동시적 투약치료를 받고 있는 대상;
- [2218] 7일 미만의 예정 항생제 치료 기간.
- [2219] **연구 설계:** 본 시험은 VRE에 의해 야기되는 선택된 중증 감염의 치료에 있어서의 화학식 I-(VI) 화합물의 무작위, 이중-맹검의 안전성 및 효능 연구이다.
- [2220] 전기한 실시양태들이 이해를 명확하게 할 목적으로 상당히 상세하게 기술되기는 하였지만, 일부 실시양태에서는, 첨부된 청구항의 영역 내에서 임의의 변화 및 변형들이 실시된다는 것이 분명할 것이다. 본원에 기술된 방법 및 조성물 모두를 실시하는 많은 대안적인 방식들이 존재한다는 것을 알아야 한다. 따라서, 본 실시양태들은 제한적인 것이 아니라, 예시적인 것으로 간주되어야 하며, 본원에 기술된 측면은 본원에서 제시되는 세부사항으로 제한되어서는 아니되고, 오히려 일부 실시양태에서는 첨부된 청구항의 영역 및 등가물 내에서 변형된다.