 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0140868 (43) 공개일자 2013년12월24일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 261/08</i> (2006.01) <i>C07D 413/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/42</i> (2006.01) <i>A61P 31/10</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-7029552 (22) 출원일자(국제) 2012년03월23일 심사청구일자 2013년11월07일 (85) 번역문제출일자 2013년11월07일 (86) 국제출원번호 PCT/IB2012/051406 (87) 국제공개번호 WO 2012/137094 국제공개일자 2012년10월11일 (30) 우선권주장 61/473,540 2011년04월08일 미국(US)	(71) 출원인 화이자 인코포레이티드 미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235 (72) 발명자 아브라마이트 조셉 에이 미국 코네티컷주 06355 미스틱 유니트 1 처치 스트리트 52 브라운 매튜 에프 미국 코네티컷주 06378 스톤윙턴 힐러 로드 443 (뒷면에 계속) (74) 대리인 제일특허법인

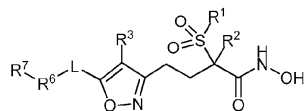
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 항세균제로서 유용한 이속사졸 유도체

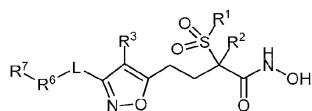
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II의 하이드록삼산 유도체의 신규 부류, Lpx C 억제제로서 이의 용도, 보다 구체적으로, 세균 감염을 치료하는 이의 용도에 관한 것이다:

화학식 I



화학식 II



(72) 발명자

첸 진산 마이클

미국 코네티컷주 06443 매디슨 거버너스 웨이 39

멜니 마이클

미국 미시간주 49024 포타지 학코리 포인트 드라이브 7159

몽고메리 저스틴 아이

미국 코네티컷주 06339 레드야드 스파이서 힐 로드 61

레일리 우사

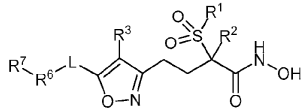
미국 코네티컷주 06516 웨스트 헤븐 웨스트 메인 스트리트 814

특허청구의 범위

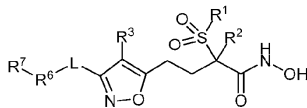
청구항 1

하기 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

화학식 I



화학식 II



상기 식에서,

R^1 은 (C_1-C_3) 알킬이고;

R^2 는 수소 또는 (C_1-C_3) 알킬이고;

R^3 은 수소, (C_1-C_3) 알콕시, (C_1-C_3) 알킬, 시아노, (C_1-C_3) 할로알콕시, (C_1-C_3) 할로알킬, 할로젠 또는 하이드록시이고;

L은 결합이거나, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4SO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$ 이고;

R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬카본일, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬 또는 포름일이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R^6 은 (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시카본일, (C_1-C_6) 알킬카본일, (C_1-C_6) 알킬- NR^4 -(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6) 알킬티오 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬티오카본일, (C_6-C_{12}) 아릴, (C_6-C_{12}) 아릴옥시, (C_6-C_{12}) 아릴티오, (C_6-C_{12}) 아릴- NR^4 -, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬옥시, (C_3-C_8) 사이클로알킬티오, (C_3-C_8) 사이클로알킬- NR^4 -, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴옥시, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴티오, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴- NR^4 -, (C_3-C_{13}) 헤테로사이클, (C_3-C_{13}) 헤테로사이클옥시, (C_3-C_{13}) 헤테로사이클티오, (C_3-C_{13}) 헤테로사이클- NR^4 -, 하이드록시 (C_1-C_{10}) 알킬, 머캅토 (C_1-C_6) 알킬, (NR^4R^5) 알킬 또는 (NR^4R^5) 카본일이고;

R^7 은 부재하거나, (C_6-C_{12}) 아릴, (C_6-C_{12}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{13}) 헤테로사이클 또는 (C_3-C_{13}) 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 이 (C_1-C_3) 알킬이고;

R^2 가 (C_1-C_3) 알킬이고;

R^3 이 수소이고;

L이 결합이거나, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$ 이고;

R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이고;

n이 0, 1 또는 2이고;

p가 0, 1 또는 2이고;

R^6 이 (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시카본일, (C_1-C_6) 알킬티오카본일, (C_6-C_{12}) 아릴, (C_6-C_{12}) 아릴옥시, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴, 하이드록시 (C_1-C_{10}) 알킬 또는 (NR^4R^5) 카본일이고;

R^7 이 부재하거나 (C_3-C_{13}) 헤테로사이클인, 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

L이 결합이거나, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$ 이고;

R^4 가 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이고;

n이 0, 1 또는 2이고;

p가 0, 1 또는 2이고;

R^6 이 (C_6-C_{12}) 아릴 또는 (C_6-C_{12}) 아릴옥시이되, 이들 각각에 대하여 (C_6-C_{12}) 아릴 기가 독립적으로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로젠 또는 메틸렌다이옥시인 치환기 1, 2 또는 3개로 선택적으로 치환된 페닐이고;

R^7 이 부재하거나 (C_3-C_{13}) 헤테로사이클이되, 상기 (C_3-C_{13}) 헤테로사이클이 모폴린일인, 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

L이 결합이거나, $-(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)-$, $-(CH_2)O(CH_2)-$, $-S(CH_2)-$, $-(CH_2)_2NR^4(CH_2)-$, $-SO_2NR^4(CH_2)-$ 또는 $-CONR^4(CH_2)-$ 이고;

R^4 가 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이고;

R^6 이 (C_6-C_{12}) 아릴 또는 (C_6-C_{12}) 아릴옥시이되, 이들 각각에 대하여 (C_6-C_{12}) 아릴 기가 독립적으로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 할로젠 또는 메틸렌다이옥시인 치환기 1, 2 또는 3개로 선택적으로 치환된 페닐이고;

R^7 이 부재하거나 (C_3-C_{13}) 헤테로사이클이되, 상기 (C_3-C_{13}) 헤테로사이클이 모폴린일인, 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

(2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

(2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

(2R)-4-[3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(3-페닐이속사졸-5-일)부탄아미드;

(2R)-4-[5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(5-페닐이속사졸-3-일)부탄아미드;

4-[5-(2-플루오로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

4-{5-[(벤질옥시)메틸]이속사졸-3-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

4-[5-(2,6-다이클로로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

N-({3-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]이속사졸-5-일}메틸)-4-메톡시벤즈아미드;

N-하이드록시-4-{5-[(2-메톡시페녹시)메틸]이속사졸-3-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

N-하이드록시-2-메틸-4-[5-(3-메틸페닐)이속사졸-3-일]-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

N-하이드록시-4-[5-(2-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

4-(5-{[사이클로프로필(2-페녹시에틸)아미노]메틸}이속사졸-3-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

N-하이드록시-4-(5-{[(2-메톡시페닐)티오]메틸}이속사졸-3-일)-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

4-[5-(3,4-다이클로로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

4-[5-(3-플루오로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

4-{5-[4-(다이하플루오로메톡시)-3-메틸페닐]이속사졸-3-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

4-[5-(2,6-다이메톡시페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

4-{5-[(1,3-벤조다이옥솔-5-일옥시)메틸]이속사졸-3-일}-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

4-[5-({[(4-플루오로페닐)설포닐]아미노}메틸)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

4-[5-(2,4-다이하플루오로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

N-하이드록시-4-[5-(3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 4-[5-(2,3-다이클로로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 4-[3-(2,6-다이메톡시페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 4-[3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 4-[3-(3-플루오로페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)-4-[3-(2,3,4-트라이플루오로페닐)이속사졸-5-일]부탄아미드;
 N-하이드록시-2-메틸-4-[3-(4-메틸페닐)이속사졸-5-일]-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)-4-[3-(2-페닐에틸)이속사졸-5-일]부탄아미드;
 4-[3-(3,4-다이플루오로페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 4-[3-(3,4-다이메톡시페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 4-[3-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 N-하이드록시-4-[3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 4-[3-(3-플루오로-4-모폴린-4-일페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드;
 N-하이드록시-4-[3-(2-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드; 또는
 4-[3-(2,4-다이플루오로페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설편일)부탄아미드
 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

L이 결합이거나, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$,
 $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$ 이고;

R^4 가 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이고;

n이 0, 1 또는 2이고;

p가 0, 1 또는 2이고;

R^6 이 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴이되, 상기 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴이 (C_1-C_6) 알킬 또는 할로젠인 치환기 1개로 각각 선택적으로 치환된 피리딘일, 퀴놀린일 또는 티엔일이고;

R^7 이 부재하는, 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

L이 결합이고;

R^6 이 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴이되, 상기 (C_5-C_{12}) 헤테로아릴이 (C_1-C_6) 알킬 또는 할로젠인 치환기 1개로 선택적으로 치환된 각각 피리딘일, 퀴놀린일 또는 티엔일이고;

R^7 이 부재하는, 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

4-[3-(5-에틸-2-티엔일)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펜일)부탄아미드;

N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펜일)-4-(3-퀴놀린-2-일이속사졸-5-일)부탄아미드;

4-[3-(3-플루오로피리딘-4-일)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펜일)부탄아미드;

N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펜일)-4-(3-퀴놀린-3-일이속사졸-5-일)부탄아미드;

4-[3-(3-플루오로피리딘-2-일)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펜일)부탄아미드; 또는

N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설펜일)-4-(3-퀴놀린-4-일이속사졸-5-일)부탄아미드

인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

L이 결합이거나, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$ 이고;

R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이고;

n이 0, 1 또는 2이고;

p가 0, 1 또는 2이고;

R^6 이 (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시카본일, (C_1-C_6) 알킬티오키카본일, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_{10}) 알킬 또는 (NR^4R^5) 카본일이되, 상기 (C_3-C_8) 사이클로알킬이 하이드록시인 치환기 1개로 선택적으로 치환된 사이클로헥실이고;

R^7 이 부재하는, 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메틸이고;

R^2 가 메틸이고;

R^3 이 수소이고;

L이 결합이거나, $-(CH_2)-$, $-O(CH_2)-$, $-NR^4(CH_2)-$ 또는 $-NR^4CO-$ 이고;

R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이고;

R^6 이 (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시카본일, (C_1-C_6) 알킬티오키카본일, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 하이드록시 (C_1-C_{10}) 알킬 또는 (NR^4R^5) 카본일이되, 상기 (C_3-C_8) 사이클로알킬이 하이드록시인 치환기 1개로 선택적으로 치환된 사이클로헥실이고;

R^7 이 부재하는, 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

S-부틸({3-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]이속사줄-5-일}메틸)메틸티오키카바메이트;

N-하이드록시-4-[5-(9-하이드록시논일)이속사줄-3-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

N-하이드록시-4-{5-[(1-하이드록시사이클로헥실)메틸]이속사줄-3-일}-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드;

에틸({3-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]이속사줄-5-일}메틸)이소프로필카바메이트;

{3-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]이속사줄-5-일}메틸 부틸카바메이트;

4-[3-(1-에톡시-1-메틸에틸)이속사줄-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드; 또는

N-사이클로헥실-5-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]이속사줄-3-카복사미드

인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

치료를 필요로 하는 환자에게 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 치료 효과량을 투여함을 포함하는, 세균 감염의 치료 방법.

청구항 14

세균 감염용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 하이드록삼산 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 세균 감염(특히 그람-음성 감염)의 치료를 위한 상기 화합물의 사용 방법 및 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0001]

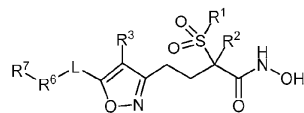
[0002] 슈도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 광범위 β -락타마아제(ESBL) 생성 장내세균 및 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*)와 같은 그람-음성 세균에 의한 감염은, 특히 병원 감염성의 경우 주요한 건강 문제이다. 게다가, 현재 항생 요법에 대한 저항 수준은 증가하고 있고, 이는 치료 선택을 심각하게 제한한다. 예를 들어, 2002년에, 집중 치료실에서의 슈도모나스 애루기노사 감염의 33%가 플루오로퀴놀론에 대하여 내성이지만, 이미페넴에 대한 내성은 22%이었다(문헌[CID 42: 657-68, 2006]). 게다가, 다제 내성(MDR) 감염이 또한 증가하고 있고; 슈도모나스 애루기노사의 경우, MDR은 1992년에 4%에서 2002년에 14%로 증가하였다(문헌[Biochem Pharm 71: 991, 2006]).

[0003] 그람-음성 세균은 이들의 외막이 막 보전의 유지에 있어서 중요하고, 세균 생존력에 필수적인 리포폴리사카라이드(LPS)를 함유하는 점에서 독특하다(문헌[Ann. Rev. Biochem 76: 295-329, 2007] 참조). LPS의 주요 지질 성분은 지질 A이고, 지질 A 생합성의 역제는 세균에 치명적이다. 지질 A는 9개의 상이한 효소로 이루어진 경로를 통해 세균성 내막의 세포질 표면에서 합성된다. 이들 효소는 대부분 그람-음성 세균으로 주로 전환된다. Lpx C[UDP-3-O-(R-3-하이드록시미리스토일)-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제]는 지질 A 생합성 경로의 제 1 개입 단계를 촉진하고, UDP-3-O-(R-3-하이드록시미리스토일)-N-아세틸글루코사민의 N-아세틸 기를 제거하는 효소이다. Lpx C는 포유동물 동종체를 갖지 않고, 신규한 항생제 개발에 대한 우수한 표적을 만드는 Zn^{2+} 의존 효소이다. 낮은 nM 친화성을 갖는 Lpx C의 여러 억제제가 보고되어 있다(문헌[Biochemistry 45: 7940-48, 2006]).

발명의 내용

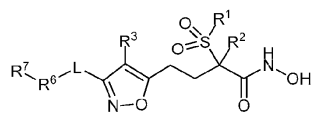
[0004] Lpx C 억제제의 신규 부류가 발견되었다. 이들 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하기 화학식 I 및 화학식 II로 나타낼 수 있다:

[0005] [화학식 I]



[0006]

[0007] [화학식 II]



[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] R^1 은 (C_1-C_3) 알킬이고;

[0011] R^2 는 수소 또는 (C_1-C_3) 알킬이고;

[0012] R^3 은 수소, (C_1-C_3) 알콕시, (C_1-C_3) 알킬, 시아노, (C_1-C_3) 할로알콕시, (C_1-C_3) 할로알킬, 할로젠 또는 하이드록시이고;

[0013] L은 결합이거나, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4SO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$ 이고;

[0014] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬카본일, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬(C_1-C_6)알킬 또는 포름일이고;

[0015] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

- [0016] p 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0017] R^6 은 (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시카본일, (C_1-C_6) 알킬카본일, (C_1-C_6) 알킬- NR^4 -(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6) 알킬티오 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬티오카본일, (C_6-C_{12}) 아릴, (C_6-C_{12}) 아릴옥시, (C_6-C_{12}) 아릴티오, (C_6-C_{12}) 아릴- NR^4 -, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬옥시, (C_3-C_8) 사이클로알킬티오, (C_3-C_8) 사이클로알킬- NR^4 -, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴옥시, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴티오, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴- NR^4 -, (C_3-C_{13}) 헤테로사이클, (C_3-C_{13}) 헤테로사이클옥시, (C_3-C_{13}) 헤테로사이클티오, (C_3-C_{13}) 헤테로사이클- NR^4 -, 하이드록시 (C_1-C_{10}) 알킬, 머캅토 (C_1-C_6) 알킬, (NR^4R^5) 알킬 또는 (NR^4R^5) 카본일이고;
- [0018] R^7 은 부재하거나, (C_6-C_{12}) 아릴, (C_6-C_{12}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{13}) 헤테로사이클 또는 (C_3-C_{13}) 헤테로사이클 (C_1-C_6) 알킬이다.
- [0019] 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은 특히 그람-음성 유기체에 대하여 항세균성 활성을 나타낸다. 상기 화합물은 포유동물, 특히 인간의 세균 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 또한, 화합물은 수의학 적용, 예컨대 가축 및 반려 동물의 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0020] 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은 다양한 감염을 치료하는데 유용하고; 특히 병원성 폐렴, 요로 감염, 전신 감염(균혈증 및 패혈증), 피부 및 연조직 감염, 수술 감염, 복강내 감염, 폐 감염(낭포성 섬유증을 갖는 환자의 경우 포함), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)(및 위궤양 합병증, 예컨대 펩틱 위궤양, 위암 발생, 등과 관련된 완화), 심장내막염, 당뇨병 환자 발 감염, 골수염 및 중추 신경계 감염을 포함하는 그람-음성 감염을 치료하는데 유용하다.
- [0021] 간소하게 투여하기 위해, 화합물은 전형적으로 하나 이상의 부형제와 혼합될 수 있고 약학 복용량 형태로 제형화될 수 있다. 상기 복용량 형태의 예는 정제, 캡슐, 주사용 용액/현탁액, 흡입용 에어로졸, 국소용 크림/연고, 귀 또는 안과 용도 및 경구 섭취용 용액/현탁액을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 본 명세서의 발명의 명칭은 오직 독자에게 이의 검토를 신속히 이해시키기 위해서만 이용된다. 이들은 어떠한 방식으로든 본 발명 또는 특허청구범위를 제한하는 것으로서 간주되어서는 안된다.
- [0023] 일 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 (C_1-C_3) 알킬이고; R^2 가 (C_1-C_3) 알킬이고; R^3 이 수소이고; L이 결합이거나, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$ 이고; R^4 및 R^5 가 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이고; n 이 0, 1 또는 2이고; p 가 0, 1 또는 2이고; R^6 이 (C_1-C_6) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시카본일, (C_1-C_6) 알킬티오카본일, (C_6-C_{12}) 아릴, (C_6-C_{12}) 아릴옥시, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_5-C_{12}) 헤테로아릴, 하이드록시 (C_1-C_{10}) 알킬 또는 (NR^4R^5) 카본일이고; R^7 이 부재하거나 (C_3-C_{13}) 헤테로사이클인 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 제공한다.
- [0024] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 메틸이고; R^2 가 메틸이고; R^3 이 수소이고; L이 결합이거나, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$ 이고; R^4 가 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬; n 이 0, 1 또는 2이고; p 가 0, 1 또는 2이고; R^6 이 (C_6-C_{12}) 아릴 또는 (C_6-C_{12}) 아릴옥시이되, 이들 각각에 대하여 (C_6-C_{12}) 아릴 기는 독립적으로 $(C_1-$

C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로젠 또는 메틸렌다이옥시인 치환기 1, 2 또는 3개로 선택적으로 치환된 페닐이고; R⁷이 부재하거나 (C₃-C₁₃)헤테로사이클이되, 상기 (C₃-C₁₃)헤테로사이클은 모폴린일인 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0025] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; L이 결합이거나, -(CH₂)₂-, -O(CH₂)-, -(CH₂)O(CH₂)-, -S(CH₂)-, -(CH₂)₂NR⁴(CH₂)-, -SO₂NR⁴(CH₂)- 또는 -CONR⁴(CH₂)-이고; R⁴가 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이고; R⁶이 (C₆-C₁₂)아릴 또는 (C₆-C₁₂)아릴옥시이되, 이들 각각에 대하여 (C₆-C₁₂)아릴 기는 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로젠 또는 메틸렌다이옥시인 치환기 1, 2 또는 3개로 선택적으로 치환된 페닐이고; R⁷이 부재하거나 (C₃-C₁₃)헤테로사이클이되, 상기 (C₃-C₁₃)헤테로사이클은 모폴린일인 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0026] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; L이 결합이거나, -(CH₂)₂-, -O(CH₂)-, -(CH₂)O(CH₂)-, -S(CH₂)-, -(CH₂)₂NR⁴(CH₂)-, -SO₂NR⁴(CH₂)- 또는 -CONR⁴(CH₂)-이고; R⁴가 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이고; R⁶이 (C₆-C₁₂)아릴 또는 (C₆-C₁₂)아릴옥시이되, 이들 각각에 대하여 (C₆-C₁₂)아릴 기는 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로젠 또는 메틸렌다이옥시인 치환기 1, 2 또는 3개로 선택적으로 치환된 페닐이고; R⁷은 부재하는 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0027] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; L이 결합이거나, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-이고; R⁴가 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이고; n이 0, 1 또는 2이고; p가 0, 1 또는 2이고; R⁶이 (C₅-C₁₂)헤테로아릴이되, 상기 (C₅-C₁₂)헤테로아릴은 (C₁-C₆)알킬 또는 할로젠인 치환기 1개로 각각 선택적으로 치환된 피리딘일, 퀴놀린일 또는 티엔일이고; R⁷이 부재하는 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0028] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; L이 결합하고; R⁶이 (C₅-C₁₂)헤테로아릴이되, 상기 (C₅-C₁₂)헤테로아릴은 (C₁-C₆)알킬 또는 할로젠인 치환기 1개로 선택적으로 치환된 각각 피리딘일, 퀴놀린일 또는 티엔일이고; R⁷이 부재하는 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0029] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; L이 결합이거나, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p- 또는 -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-이고; R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이고; n이 0, 1 또는 2이고; p가 0, 1 또는 2이고; R⁶이 (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알킬티오카본일, (C₃-C₈)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬 또는 (NR⁴R⁵)카본일이되, 상기 (C₃-C₈)사이클로알킬은 하이드록시인 치환기 1개로 선택적으로 치환된 사이클로헥실이고; R⁷은 부재하는 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0030] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 메틸이고; R²가 메틸이고; R³이 수소이고; L이 결합이거나, -(CH₂)-, -O(CH₂)-, -NR⁴(CH₂)- 또는 -NR⁴CO-이고; R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬 또는

(C₃-C₈)사이클로알킬이고; R⁶이 (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알킬티오키카본일, (C₃-C₈)사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬 또는 (NR⁴R⁵)카본일이되, 상기 (C₃-C₈)사이클로알킬은 하이드록시인 치환기 1개로 선택적으로 치환된 사이클로헥실이고; R⁷은 부재하는 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0031] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0032] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 치료 효과량을 투여함을 포함하는 세균 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0033] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 세균 감염용 약제의 제조를 위한 화학식 I 또는 화학식 II의 용도를 제공한다.

[0034] 정의

[0035] 특허청구범위를 포함하는 본원의 전반에 걸쳐 사용된 바와 같이, 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 하기 용어는 하기 정의된 의미를 갖는다. 숫자를 지칭하지 않는 복수 및 단수는 상호교환적으로 사용될 것이다.

[0036] 본원에서 사용된 용어 "(C₂-C₆)알켄일"은 2 내지 6개의 탄소를 함유하고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. (C₂-C₆)알켄일의 대표적인 예는 에텐일, 2-프로펜일, 2-메틸-2-프로펜일, 3-부텐일, 4-펜텐일 및 5-헥센일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0037] 본원에서 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알킬 기를 의미한다. (C₁-C₆)알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₃)알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₃)알킬 기를 의미한다. (C₁-C₃)알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 2-프로폭시(이소프로폭시)를 포함한다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알콕시 기를 의미한다. (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬의 대표적인 예는 t-부톡시메틸, 2-에톡시에틸, 2-메톡시에틸 및 메톡시메틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시카본일"은 본원에 정의된 바와 같은 카본일 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알콕시 기를 의미한다. (C₁-C₆)알콕시카본일의 대표적인 예는 메톡시카본일, 에톡시카본일 및 t-부톡시카본일을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시카본일(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알콕시카본일 기를 의미한다. (C₁-C₆)알콕시카본일(C₁-C₆)알킬의 대표적인 예는 3-메톡시카본일프로필, 4-에톡시카본일부틸 및 2-t-부톡시카본일에틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알콕시설펜일"은 본원에 정의된 바와 같은 설펜일 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알콕시 기를 의미한다. (C₁-C₆)알콕시설펜일의 대표적인 예는 메톡시설펜일, 에톡시설펜일 및 프로폭시설펜일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₃)알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. (C₁-C₃)알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필을 포함한다.

[0044] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를

의미한다. (C_1 - C_6)알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 n-헥실을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0045] 본원에 사용된 용어 " (C_1-C_{10}) 알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-다이메틸펜틸, 2,3-다이메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-논일 및 n-데실을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0046] 본원에 사용된 용어 " (C_1-C_6) 알킬카본일"은 본원에 정의된 바와 같은 카본일 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬 기를 의미한다. (C_1-C_6) 알킬카본일의 대표적인 예는 아세틸, 1-옥소프로필, 2,2-다이메틸-1-옥소프로필, 1-옥소부틸 및 1-옥소펜틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0047] 본원에 사용된 용어 " (C_1-C_6) 알킬카본일(C_1-C_6)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬카본일 기를 의미한다. (C_1-C_6) 알킬카본일(C_1-C_6)알킬의 대표적인 예는 2-옥소프로필, 3,3-다이메틸-2-옥소프로필, 3-옥소부틸 및 3-옥소펜틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0048] 본원에 사용된 용어 " (C_1-C_6) 알킬카본일옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬카본일 기를 의미한다. (C_1-C_6) 알킬카본일옥시의 대표적인 예는 아세틸옥시, 에틸카본일옥시 및 t-부틸카본일옥시를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0049] 본원에 사용된 용어 " (C_1-C_6) 알킬설펜일"은 본원에 정의된 바와 같은 설펜일 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬 기를 의미한다. (C_1-C_6) 알킬설펜일의 대표적인 예는 메틸설펜일 및 에틸설펜일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0050] 본원에 사용된 용어 " (C_1-C_6) 알킬설펜일"은 본원에 정의된 바와 같은 설펜일 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬 기를 의미한다. (C_1-C_6) 알킬설펜일의 대표적인 예는 메틸설펜일 및 에틸설펜일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0051] 본원에 사용된 용어 " (C_1-C_6) 알킬설펜일(C_1-C_6)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬설펜일 기를 의미한다.

[0052] 본원에 사용된 용어 " (C_1-C_6) 알킬티오"는 황 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬 기를 의미한다. (C_1-C_6) 알킬티오의 대표적인 예는 메틸티오, 에틸티오, t-부틸티오 및 헥실티오를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0053] 본원에 사용된 용어 " (C_1-C_6) 알킬티오(C_1-C_6)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬티오 기를 의미한다. (C_1-C_6) 알킬티오(C_1-C_6)알킬의 대표적인 예는 메틸티오메틸 및 2-(에틸티오)에틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0054] 본원에 사용된 용어 " (C_2-C_6) 알킨일"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 의미한다. (C_2-C_6) 알킨일의 대표적인 예는 아세틸렌일, 1-프로핀일, 2-프로핀일, 3-부틴일, 2-펜틴일 및 1-부틴일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0055] 본원에 사용된 용어 " (C_6-C_{12}) 아릴"은 페닐 또는 바이사이클릭 아릴을 의미한다. 바이사이클릭 아릴은 나프틸 또는 사이클로알킬에 융합된 페닐, 또는 사이클로알켄일에 융합된 페닐이다. 바이사이클릭 아릴은 바이사이클릭 아릴 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된다. 바이사이클릭 아릴의 대표적인 예는 다이하이드로인덴일, 인덴일, 나프틸, 다이하이드로나프탈렌일 및 테트라하이드로나프탈렌일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0056] 본 발명의 (C_6-C_{12}) 아릴 기는 독립적으로 (C_2-C_6) 알켄일, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알콕시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6) 알콕시카본일, (C_1-C_6) 알콕시카본일(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6) 알콕시설펜일, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬카본일, (C_1-C_6) 알킬카본

일(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬카본일옥시, (C_1-C_6)알킬설펜일, (C_1-C_6)알킬설펜일, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬티오(C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알킨일, 카복시, 카복시(C_1-C_6)알킬, 시아노, 시아노(C_1-C_6)알킬, 에틸렌다이옥시, 포름일, 할로(C_1-C_6)알콕시, 할로(C_1-C_6)알킬, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 머캅토, 메틸렌다이옥시, 니트로, 옥소, $-NZ^1Z^2$, (NZ^1Z^2) 카본일, (NZ^1Z^2) 카본일옥시, (NZ^1Z^2) 설펜일 또는 (NZ^1Z^2) 설펜일(C_1-C_6)알킬인 기 1, 2, 3, 4 또는 5개로 선택적으로 치환된다. 치환된 아릴의 대표적인 예는 벤조[1,3]다이옥소릴, 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신일, 2-클로로-4-메톡시페닐, 시아노페닐, 2,3-다이플루오로페닐, 2,3,4-트라이플루오로페닐, 2,3-다이클로로페닐, 2,6-다이클로로페닐, 2,4-다이클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 2,4-다이플루오로페닐, 3,4-다이플루오로페닐, 2,6-다이메톡시페닐, 3,4-다이메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 4-다이플루오로메톡시-3-메틸페닐 및 2,3,4-트라이플루오로페닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0057] 본원에 사용된 용어 " (C_6-C_{12}) 아릴(C_1-C_6)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_6-C_{12})아릴 기를 의미한다. (C_6-C_{12})아릴(C_1-C_6)알킬의 대표적인 예는 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필 및 2-나프트-2-일에틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0058] 본원에 사용된 용어 " (C_6-C_{12}) 아릴- NR^5 "는 $-NR^5$ 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_6-C_{12})아릴 기를 의미한다.

[0059] 본원에 사용된 용어 " (C_6-C_{12}) 아릴옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_6-C_{12})아릴 기를 의미한다. (C_6-C_{12})아릴옥시의 대표적인 예는 페녹시 및 나프탈렌일옥시를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0060] 본원에 사용된 용어 " (C_6-C_{12}) 아릴티오"는 황 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C_6-C_{12})아릴 기를 의미한다. (C_6-C_{12})아릴티오의 대표적인 예는 페티오 및 나프탈렌일티오를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "카본일"은 $-C(O)-$ 기를 의미한다.

[0062] 본원에 사용된 용어 "카복시"는 $-CO_2H$ 기를 의미한다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "카복시(C_1-C_6)알킬"은 (C_1-C_6)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은 카복시 기를 의미한다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 기를 의미한다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "시아노(C_1-C_6)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 시아노 기를 의미한다. 시아노알킬의 대표적인 예는 시아노메틸, 2-시아노에틸 및 3-시아노프로필을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0066] 본원에 사용된 용어 " (C_5-C_8) 사이클로알켄일"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸 기를 의미한다. (C_5-C_8)사이클로알켄일의 대표적인 예는 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로펜텐일, 사이클로헵텐일 및 사이클로옥텐일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0067] 본원에 사용된 용어 " (C_3-C_8) 사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소를 함유하는 포화된 사이클릭 탄화수소 기를 의미하고, (C_3-C_8)사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다.

[0068] 본 발명의 (C_3-C_8)사이클로알킬 기는 독립적으로 (C_2-C_6)알켄일, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시카본일, (C_1-C_6)알콕시카본일(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시설펜일, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬카본일, (C_1-

C₆)알킬카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일옥시, (C₁-C₆)알킬설펜일, (C₁-C₆)알킬설펜일, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킨일, 카복시, 카복시(C₁-C₆)알킬, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, 에틸렌다이옥시, 포름일, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 머캅토, 니트로, 옥소, -NZ¹Z², (NZ¹Z²)카본일, (NZ¹Z²)카본일옥시, (NZ¹Z²)설펜일 또는 (NZ¹Z²)설펜일(C₁-C₆)알킬인 기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환된다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₃-C₈)사이클로알킬 기를 의미한다. (C₃-C₈)사이클로알킬(C₁-C₆)알킬의 대표적인 예는 사이클로프로필메틸, 2-사이클로부틸에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸 및 4-사이클로헥틸부틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬-NR⁵"는 -NR⁵- 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₃-C₈)사이클로알킬 기를 의미한다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₃-C₈)사이클로알킬 기를 의미한다. (C₃-C₈)사이클로알킬옥시의 대표적인 예는 사이클로프로필옥시, 2-사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시 및 4-사이클로헥틸옥시를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬티오"는 황 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₃-C₈)사이클로알킬 기를 의미한다. (C₃-C₈)사이클로알킬티오의 대표적인 예는 사이클로프로필티오, 사이클로부틸티오, 사이클로펜틸티오, 사이클로헥실티오 및 사이클로헥틸티오를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "에틸렌다이옥시"는 에틸렌다이옥시 기의 산소 원자가 5 원 고리를 형성하는 1개의 탄소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착되거나 에틸렌다이옥시 기의 산소 원자가 6 원 고리를 형성하는 2개의 인접한 탄소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된, -O(CH₂)₂O- 기를 의미한다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "포름일"은 -C(O)H 기를 의미한다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 -Cl, -Br, -I 또는 -F를 의미한다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "할로(C₁-C₃)알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₃)알콕시 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로젠을 의미한다. 할로(C₁-C₃)알콕시의 대표적인 예는 클로로메톡시, 2-플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시 및 펜타플루오로메톡시를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0077] 본원에 사용된 용어 "할로(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로젠을 의미한다. 할로(C₁-C₆)알킬의 대표적인 예는 클로로메틸, 2-플루오로에틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 2-클로로-3-플루오로펜틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0078] 본원에 사용된 용어 "할로(C₁-C₃)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₃)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로젠을 의미한다. 할로(C₁-C₃)알킬의 대표적인 예는 클로로메틸, 다이플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-다이플루오로에틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 2-클로로-3-플루오로펜틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0079] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₁₂)헤테로아릴"은 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 바이사이클릭 헤테로아릴을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 5 또는 6 원 고리이다. 5 원 고리는 2개의 이중 결합 및 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자 및/또는 선택적으로 1개의 산소 또는 황 원자로 이루어진다. 6 원 고리는 3개의 이중 결합 및 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자로 이루어진다. 5 또는 6 원 헤테로아릴은 헤테로아릴 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 연결된다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 대표적인 예는

푸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 옥사졸릴, 피리딘릴, 피리다진릴, 피리미딘릴, 피라진릴, 피라졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 티아다이하졸릴, 티아졸릴, 티엔릴, 트라이아졸릴 및 트라이아진릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바이사이클릭 헤테로아릴은 페닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 사이클로알킬에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 사이클로알켄일에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 헤테로아릴에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진다. 모노사이클릭 헤테로아릴 및 바이사이클릭 헤테로아릴은 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 바이사이클릭 헤테로아릴 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 연결된다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 대표적인 예는 벤즈이미다졸릴, 벤조푸란릴, 벤조티엔릴, 벤조옥사다이하졸릴, 신놀린릴, 다이하이드로퀴놀린릴, 다이하이드로이소퀴놀린릴, 푸로피리딘릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀린릴, 나프티리딘릴, 퀴놀린릴, 테트라하이드로퀴놀린릴 및 티에노피리딘릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0080] 본 발명의 (C₅-C₁₂)헤테로아릴 기는 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본릴, (C₁-C₆)알콕시카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시설편일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일옥시, (C₁-C₆)알킬설편일, (C₁-C₆)알킬설편일, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킨일, 카복시, 카복시(C₁-C₆)알킬, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, 에틸렌다이옥시, 포름일, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 머캅토, 니트로, -NZ¹Z², (NZ¹Z²)카본일, (NZ¹Z²)카본일옥시, (NZ¹Z²)설편일 또는 (NZ¹Z²)설편일(C₁-C₆)알킬인 기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환된다. 치환된 본 발명의 헤테로아릴 기는 호변이성질체일 수 있다. 본 발명은 비-방향족 호변이성질체를 포함하는 모든 호변이성질체를 포괄한다.

[0081] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₁₂)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₅-C₁₂)헤테로아릴을 의미한다. (C₅-C₁₂)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬의 대표적인 예는 푸르-3-일메틸, 1H-이미다졸-2-일메틸, 1H-이미다졸-4-일메틸, 1-(피리딘-4-일)에틸, 피리딘-3-일메틸, 6-클로로피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, (6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸, (6-(시아노)피리딘-3-일)메틸, (2-(시아노)피리딘-4-일)메틸, (5-(시아노)피리딘-2-일)메틸, (2-(클로로)피리딘-4-일)메틸, 피리미딘-5-일메틸, 2-(피리미딘-2-일)프로필, 티엔-2-일메틸 및 티엔-3-일메틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0082] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₁₂)헤테로아릴-NR⁵-"는 NR⁵ 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₅-C₁₂)헤테로아릴을 의미한다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₁₂)헤테로아릴옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₅-C₁₂)헤테로아릴 기를 의미한다. (C₅-C₁₂)헤테로아릴옥시의 대표적인 예는 푸르-3-일옥시, 1H-이미다졸-2-일옥시, 1H-이미다졸-4-일옥시, 피리딘-3-일옥시, 6-클로로피리딘-3-일옥시, 피리딘-4-일옥시, (6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시, (6-(시아노)피리딘-3-일)옥시, (2-(시아노)피리딘-4-일)옥시, (5-(시아노)피리딘-2-일)옥시, (2-(클로로)피리딘-4-일)옥시, 피리미딘-5-일옥시, 피리미딘-2-일옥시, 티엔-2-일옥시 및 티엔-3-일옥시를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0084] 본원에 사용된 용어 "(C₅-C₁₂)헤테로아릴티오"는 황 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₅-C₁₂)헤테로아릴 기를 의미한다. (C₅-C₁₂)헤테로아릴티오의 대표적인 예는 피리딘-3-일티오 및 퀴놀린-3-일티오를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₁₃)헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로사이클은 0, N 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3, 4, 5, 6 또는 7 원 고리이다. 3 또는 4 원 고리는 0, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유한다. 5 원 고리는 0 또는 1개의 이중 결합 및 0, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 6 또는 7 원 고리는 0, 1 또는 2개의 이중 결합 및 0, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 페닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 사이클로알킬에 융합된 모노사이클릭 헤테로사

이클, 또는 사이클로알켄일에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클로 이루어진다. 모노사이클릭 헤테로사이클 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 헤테로사이클 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 연결된다. (C₅-C₁₃)헤테로사이클의 대표적인 예는 아제티딘일, 아제판일, 아지리딘일, 다이아제판일, 1,3-다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 1,3-다이티올란일, 1,3-다이티안일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 이소티아졸린일, 이소티아졸리딘일, 이속사졸린일, 이속사졸리딘일, 모폴린일, 옥사다리아졸린일, 옥사다리아졸리딘일, 옥사졸린일, 옥사졸리딘일, 피페라진일, 피페리딘일, 피란일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 피롤린일, 피롤리딘일, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로티엔일, 티아다리아졸린일, 티아다리아졸리딘일, 티아졸린일, 티아졸리딘일, 티오모폴린일, 1,1-다이옥시도티오모폴린일(티오모폴린 설펜), 티오피란일 및 트라이티안일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0086] 본 발명의 (C₃-C₁₃)헤테로사이클 기는 독립적으로 (C₂-C₆)알켄일, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시카본일, (C₁-C₆)알콕시카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시설펜일, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일, (C₁-C₆)알킬카본일(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬카본일옥시, (C₁-C₆)알킬설펜일, (C₁-C₆)알킬설펜일, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킨일, 카복시, 카복시(C₁-C₆)알킬, 시아노, 시아노(C₁-C₆)알킬, 에틸렌다이옥시, 포름일, 할로(C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시(C₁-C₆)알킬, 머캡토, 니트로, 옥소, -NZ¹Z², (NZ¹Z²)카본일, (NZ¹Z²)카본일옥시, (NZ¹Z²)설펜일 또는 (NZ¹Z²)설펜일(C₁-C₆)알킬인 기 1, 2, 3, 4 또는 5개로 선택적으로 치환된다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₁₃)헤테로사이클(C₁-C₆)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₅-C₁₃)헤테로사이클을 의미한다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₁₃)헤테로사이클-NR⁵-"는 NR⁵ 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₅-C₁₃)헤테로사이클을 의미한다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₁₃)헤테로사이클옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₅-C₁₃)헤테로사이클을 의미한다.

[0090] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₁₃)헤테로사이클티오"는 황 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (C₅-C₁₃)헤테로사이클을 의미한다. 헤테로아릴티오의 대표적인 예는 피리딘-3-일티오 및 퀴놀린-3-일티오를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0091] 본원에 사용된 용어 "하이드록시"는 -OH 기를 의미한다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "하이드록시(C₁-C₁₀)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₁₀)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 하이드록시 기를 의미한다. 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬의 대표적인 예는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2,3-다이하이드록시펜틸, 2-에틸-4-하이드록시헥틸, 5,6-다이하이드록시옥틸 및 9-하이드록시논일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0093] 본원에 사용된 용어 "하이드록시(C₁-C₆)알킬티오"는 황 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 하이드록시(C₁-C₆)알킬 기를 의미한다.

[0094] 본원에 사용된 용어 "머캡토"는 -SH 기를 의미한다.

[0095] 본원에 사용된 용어 "머캡토(C₁-C₁₀)알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₁₀)알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 머캡토 기를 의미한다.

[0096] 본원에 사용된 용어 "메틸렌다이옥시"는 메틸렌다이옥시 기의 산소 원자가 5 원 고리를 형성하는 2개의 인접한 탄소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 -O(CH₂)O- 기를 의미한다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 -NO₂ 기를 의미한다.

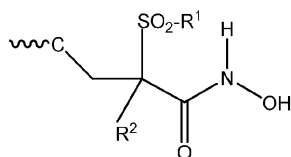
- [0098] 본원에 사용된 용어 " NZ^1Z^2 "는 질소 원자를 통해 모 분자에 추가된 2개의 기, Z^1 및 Z^2 를 의미한다. Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬카본일 또는 포름일이다. NZ^1Z^2 의 대표적인 예는 아미노, 메틸아미노, 아세틸아미노, 아세틸메틸아미노, 부틸아미노, 다이에틸아미노, 다이메틸아미노, 에틸메틸아미노 및 포름일아미노를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0099] 본원에 사용된 용어 " (NZ^1Z^2) 카본일"은 본원에 정의된 바와 같은 카본일 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 NZ^1Z^2 기를 의미한다. (NZ^1Z^2) 카본일의 대표적인 예는 아미노카본일, (메틸아미노)카본일, (다이메틸아미노)카본일 및 (에틸메틸아미노)카본일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0100] 본원에 사용된 용어 " $NZ^1Z^2(C_1-C_6)$ 알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 NZ^1Z^2 기를 의미한다.
- [0101] 본원에 사용된 용어 " (NZ^1Z^2) 카본일옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (NZ^1Z^2) 카본일 기를 의미한다.
- [0102] 본원에 사용된 용어 " (NZ^1Z^2) 설펜일"은 본원에 정의된 바와 같은 설펜일 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 NZ^1Z^2 기를 의미한다. (NZ^1Z^2) 설펜일의 대표적인 예는 아미노설펜일, (메틸아미노)설펜일, (다이메틸아미노)설펜일 및 (에틸메틸아미노)설펜일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 " (NZ^1Z^2) 카본일 (C_1-C_6) 알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6) 알킬 기를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (NZ^1Z^2) 카본일 기를 의미한다.
- [0104] 본원에 사용된 용어 " (NZ^1Z^2) 티오카본일옥시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 추가된 본원에 정의된 바와 같은 (NZ^1Z^2) 티오카본일 기를 의미한다.
- [0105] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 $=O$ 잔기를 의미한다.
- [0106] 본원에 사용된 용어 "설펜일"은 $-S(O)-$ 기를 의미한다.
- [0107] 본원에 사용된 용어 "설펜일"은 $-SO_2-$ 기를 의미한다.
- [0108] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 하기 정의된 바와 같은 "입체이성질체" 및 "기하이성질체"를 의미한다.
- [0109] 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 하나 이상의 키랄 중심을 갖고 각각의 중심이 (R) 또는 (S) 배치로 존재할 수 있는 화합물을 의미한다. 입체이성질체는 모든 부분입체이성질체성, 거울상이성질체성 및 에피머성 형태뿐만 아니라 라세미체 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "기하이성질체"는 시스, 트랜스, 항, 엔트게겐(*entgegen*)(E) 및 주삼멘(*zusammen*)(Z) 형태뿐만 아니라 이들의 혼합물로 존재할 수 있는 화합물을 의미한다.
- [0111] "화학식 I"의 화합물, "화학식 II"의 화합물 및 "본 발명의 화합물"은 본 명세서 전반에 걸쳐서 상호교환적으로 사용될 수 있고 동의어로서 취급되어야 한다.
- [0112] 본원에 사용된 용어 "환자"는 온혈 동물, 예컨대 가축, 기니아 피그, 마우스, 래트, 게르빌루스쥐, 고양이, 토끼, 개, 원숭이, 침팬지 및 인간을 의미한다.
- [0113] 본원에 사용된 어구 "약학적으로 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 호환되어야 하고/하거나, 포유동물이 이로 치료됨을 의미한다.
- [0114] 본원에 사용된 어구 "치료 효과량"은 환자에게 투여된 경우 목적 효과, 즉, 세균 감염과 관련된 심각한 증상의 완화, 감염된 조직의 세균 수의 감소, 및/또는 (국소화 또는 전신의) 수 증가로부터 감염된 조직의 세균 예방을 제공하는, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 양을 의미한다.
- [0115] 본원에 사용된 용어 "치료하다"는 환자의 세균 감염(또는 상태) 또는 질병과 연관된 임의의 조직 손상의 진행을

완화하거나, 경감시키거나, 늦추는 화합물의 능력을 의미한다.

- [0116] 본원에 사용된 어구 "약학적으로 허용되는 염"은 달리 언급하지 않는 한, 본 발명의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 자연에서 염기성인 본 발명의 화합물은 다양한 무기 및 유기산을 갖는 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 무독성 산 부가염, 즉, 약물학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염, 예컨대 염산염, 브롬화 수소산염, 하이드로요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포름에이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설푼에이트, 에탄설푼에이트, 벤젠설푼에이트, p-톨루엔설푼에이트 및 파모에이트[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)] 염의 형태이다. 염기성 잔기, 예컨대 아미노 기를 포함하는 본 발명의 화합물은 상기 언급된 산 외에 다양한 아미노산을 갖는 약학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다.
- [0117] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 염기 부가염에 관한 것이다. 이러한 약학적으로 허용되는 염기 염을 제조하기 위한 약제로서 사용될 수 있는 화학 염기는 상기 화합물을 갖는 무독성 염기 염의 형태이다. 이러한 무독성 염기 염은 상기 약물학적으로 허용되는 양이온, 예컨대 알칼리 금속 양이온(예를 들어, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예를 들어, 칼슘 및 마그네슘), 암모늄 또는 수용성 아민 부가염, 예컨대 N-메틸글루카민-(메글루민), 및 저급 알칸올암모늄 및 약학적으로 허용되는 유기 아민의 다른 염으로부터 유도된 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0118] 적합한 염기 염은 무독성 염의 형태인 염기로부터 형성된다. 적합한 염기 염의 비제한적인 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤즈아틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다. 또한, 산 및 염기의 헤미염은 예를 들어, 헤미설푼에이트 및 헤미칼슘 염을 형성할 수 있다. 적합한 염에 대한 검토는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)]을 참조한다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0119] 화학식 I 및 화학식 II의 특정 화합물은 기하이성질체로서 존재할 수 있다. 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가짐으로써, 2개 이상의 입체이성질체성 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I 및 화학식 II의 화합물의 모든 개별적인 입체이성질체 및 기하이성질체, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 개별적인 거울상이성질체는 키랄 분리에 의해 또는 합성 중 관련 거울상이성질체를 사용하여 수득될 수 있다.
- [0120] 게다가, 본 발명의 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 발명의 목적을 위해 비용매화된 형태와 동일한 것으로 간주된다. 또한, 화합물은 하나 이상의 결정질 상태, 즉 다형체로 존재할 수 있거나 비정질 고체로서 존재할 수 있다. 모든 이러한 형태는 특허청구범위에 의해 포괄된다.
- [0121] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 전구약물에 관한 것이다. 따라서, 신체 내에 또는 신체에 투여된 경우, 자체의 약리학적 활성을 약간 갖거나 갖지 않을 수 있는 본 발명의 화합물의 특정 유도체는, 예를 들어 가수분해성 분열에 의해 목적 활성을 갖는 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 "전구약물"로서 지칭된다. 전구약물의 사용에 대한 추가 정보는 문헌[Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series(T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987(Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 발견할 수 있다.
- [0122] 또한, 본 발명은 보호기를 함유하는 본 발명의 화합물을 포괄한다. 또한, 당업자는 본 발명의 화합물이 또한 정제 또는 저장에 유용한 특정 보호기로 제조될 수 있고, 환자에게 투여하기 전에 제거될 수 있음을 또한 인지할 것이다. 작용기의 보호 및 탈보호는 문헌["Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press(1973)] 및 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience(1999)]에 기재되어 있다.
- [0123] 또한, 본 발명은 화학식 I 및 화학식 II에 기재된 것과 동일하지만, 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자량 또는 질량 수와는 상이한 원자량 또는 질량 수를 갖는 원자로 치환되는 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함하지만 이에 제한되

지 않는다. 전술된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 이의 전구약물, 및 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용되는 염은 본 발명의 범주내에 있다. 본 발명의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분배 분석에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소는 제조 및 검출능을 용이하게 하는데 특히 바람직하다. 또한, 중질 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ^2H 와의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 용량으로부터 야기하는 특정 치료 이점을 수득할 수 있으므로, 일부 경우에 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 과정을 수행함으로써, 비동위원소-표지된 시약 대신 용이하게 이용가능한 동위원소-표지된 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다.

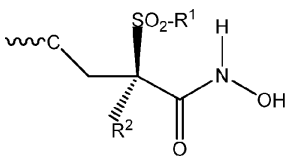
[0124] 화학식 I 및 화학식 II의 모든 화합물은 하기 도시된 설펜일 잔기를 함유한다:



[0125]

[0126] 상기 설펜일 잔기는 항상 저급 알킬 잔기로 치환될 수 있다. 전형적으로, 이는 메틸일 수 있다. 설펜일에 인접한 탄소 원자는 R^2 로 나타낸 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 전형적으로, R^1 및 R^2 는 둘다 메틸일 수 있다.

[0127] 당업자에게 명백한 바와 같이, 설펜일 잔기에 인접한 탄소는 키랄 중심이다. 따라서, 화합물은 라세미체로서, (S) 거울상이성질체로서 또는 (R) 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 추가 실시양태에서, 화합물은 하기 도시된 바와 같이 제조되고, (R) 거울상이성질체로서 투여될 수 있다:



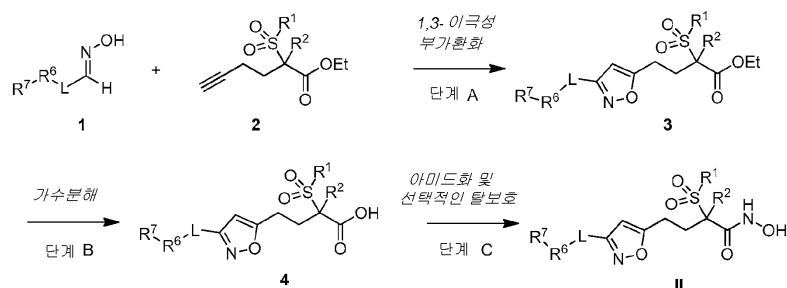
[0128]

[0129] 당업자에게 명백한 바와 같이, 합성된 화합물은 배타적으로 단일 거울상이성질체로서 거의 존재하지 않을 수 있다. 반대쪽 거울상이성질체(즉, (S) 거울상이성질체)는 소량으로 존재할 수 있다(즉, "본질적으로 순수함"). 상기 소량은 10 w/w% 미만, 더욱 전형적으로 5 w/w% 미만이거나, 추가 실시양태에서 1 w/w% 미만, 더욱 구체적으로 0.5 w/w% 미만일 수 있다.

[0130] **합성**

[0131] 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 당해 분야에 유사하게 공지된 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 하기 기재된 반응식은 이러한 화합물을 제조하기 위한 2개의 일반적인 방법을 예시한다. 이의 개질을 포함하는 다른 방법은 당업자에게 용이하게 명백할 것이다.

[0132] [반응식 1]



[0133]

[0134] 상기 반응식 1은 초기 단계(단계 A)가 이속사졸(3)의 구성을 포함하는 화학식 II의 화합물의 일반적인 제조과정

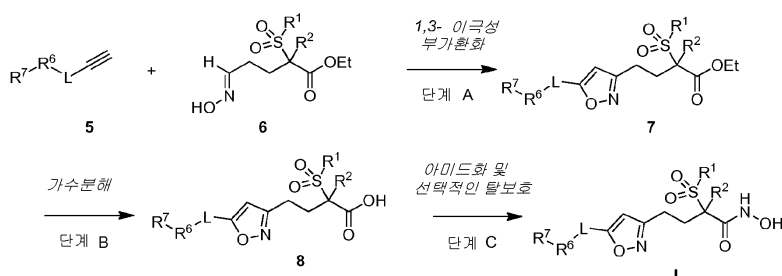
을 예시하고, 이때, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 및 L은 본원의 발명의 내용 부분 중 화학식 II에 정의된 바와 같다. 출발 물질은 구조(1)의 알독심 유도체 및 구조(2)의 알킨일 선폰이다. 공지된 대부분의 알독심(1)은 시판중이고/거나, 표준 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 알킨일 선폰(2)은 표준 합성 기술 및 당업자에 의한 방법을 사용하여 제조된다. R^1 , R^2 , R^6 , R^7 및 L은 최종 생성물에 바람직한 동일한 잔기를 나타낸다. 카복실산의 에틸 보호기(에틸 에스터)가 도시되지만, 임의의 표준 보호기는 문헌[J. Org. Chem. (1980) Vol. 45, 1486 and "Preparation 1"]에 기재된 바와 같다.

[0135] 단계 A에서, 알독심(1)의 산화 탈수소에 의해 동일반응계에서 생성된 니트릴 옥사이드는 문헌[Synthesis (1982) Vol. 6, 508]에 기재된 바와 유사한 방식으로 알킨(2)과 1,3-이극성 부가환화 반응을 진행한다. 전형적으로, 알독심 및 알킨의 당량을 산화제, 예컨대 나트륨 하이포클로라이트의 존재하에 함께 혼합하여 이속사줄을 수득한다. 다양한 산화제, 용매 시스템, 온도 및 프로토콜이 이 반응을 위해 사용될 수 있고, 목적 생성물은 표준 기술을 사용하여 분리되고 정제된다.

[0136] 단계 B에서, 카복실산(4)을 유리한다. 전형적으로, 이는 에스터의 염기성 가수분해에 의해 달성되지만, 달성된 방식은 보호기의 정제성에 따라 달라질 수 있고 당업자에게 널리 공지된다.

[0137] 단계 C에서, 도시된 바와 같은 하이드록삼산 잔기는 분자내에 혼입될 수 있다. 전형적으로, 보호된 하이드록삼아민은 표준 아미드화 반응에서 사용되어 보호된 하이드록삼산을 제공한 후, 적절한 탈보호 조건을 이용하여 목적 하이드록삼산을 제공한다. 일부 경우에, 탈보호는 아미드화 반응에 대한 반응 조건하에 발생할 수 있다. 두 경우 모두에, 보호된 중간체 및/또는 목적 최종 생성물은 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 반응 배지로부터 분리되고 정제된다.

[0138] [반응식 2]



[0139]

[0140] 상기 반응식 2는 화학식 II의 화합물의 제조를 위한 동일한 반응 순서(단계 A 내지 C)에 따른 화학식 I의 화합물의 일반적인 제조과정을 예시하고, 이때, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 및 L은 본원의 발명의 내용 부분 중 화학식 II에 정의된 바와 같다. 단계가 유사하므로, 당업자는 반응식 1의 설명에 따라 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 출발 물질은 구조(5)의 알킨 유도체 및 구조(6)의 알독심 선폰이고, 이들은 1,3-이극성 부가환화 반응으로 구조(3)의 구조이성질체인 이속사줄(7)을 생성한다(반응식 2). 공지된 대부분의 알킨(5)은 시판중이고/거나, 표준 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 알독심 선폰(6)은 표준 합성 기술 및 방법을 사용하여 제조될 수 있다. R^1 , R^2 , R^6 , R^7 및 L은 최종 생성물에 바람직한 동일한 잔기를 나타낸다. 카복실산의 에틸 보호기(에틸 에스터)가 도시되지만, 임의의 표준 보호기는 문헌[J. Org. Chem. (1980) Vol. 45, 1486, "Preparation 2," and "Preparation 3"]에 기재된 바와 같다.

[0141] **의학적 및 수의학적 용도**

[0142] 화합물은 감염 질환, 특히 민감하고 다제 내성(MDR) 그람-음성 세균에 의해 야기된 감염 질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 이러한 그람-음성 세균의 예는 아시네토박터 바우만니, 아시네토박터 종, 아크로모박터(*Achromobacter*) 종, 애로모나스(*Aeromonas*) 종, 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 보르데텔라(*Bordetella*) 종, 보렐리아(*Borrelia*) 종, 브루셀라(*Brucella*) 종, 캄피로박터(*Campylobacter*) 종, 시트로박터 디베르수스(*Citrobacter diversus*)(코세리(*koseri*)), 시트로박터 프레운디(*freundii*), 엔테로박터 애로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 엔테로박터 클로아케(*cloacae*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 푸소박테리움(*Fusobacterium*) 종, 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)(β -락타마아제 양성 및 음성), 헬리코박터 파일로리, 클레브시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 클레브시엘라 뉴모니아(*pneumoniae*)(광범위 β -락타마아제를 코딩하는 것을 포함(이하

"ESBL"), 레지오넬라 뉴모필리아(*Legionella pneumophila*), 모락셀라 카타르할리스(*Moraxella catarrhalis*)(β -락타마아제 양성 및 음성), 모르가넬라 모르가니(*Morganella morganii*), 네이세리아 고노르호에(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝기티디스(*meningitidis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 포르피로모나스(*Porphyromonas*) 종, 프레보텔라(*Prevotella*) 종, 만헤이미아 해모리티쿠스(*Mannheimia haemolyticus*), 파스테우렐라(*Pasteurella*) 종, 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로비덴시아(*Providencia*) 종, 슈도모나스 애틀리노사, 슈도모나스 종, 살모넬라(*Salmonella*) 종, 쉬겔라(*Shigella*) 종, 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 트레포네마(*Treponema*) 종, 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 비브리오(*Vibrio*) 종, 예르시니아(*Yersinia*) 종 및 스테노트로포모나스 말토피리아(*Stenotrophomonas maltophilia*)를 포함한다. 다른 그람-음성 유기체의 예는 ESBL을 발현하는 엔테로박테리아시에(*Enterobacteriaceae*)의 일원; KPC, CTX-M, 메탈로- β -락타마아제(예컨대, NDM-1), 및 현재 이용가능한 세팔로스포린, 세파마이신, 카바페넴, β -락탐, 및 β -락탐/ β -락타마아제 억제제 조합에 내성을 부여하는 AmpC-형 β -락타마아제를 포함한다.

[0143] 더욱 특정 실시양태에서, 그람-음성 세균은 아시네토박터 바우만니, 아시네토박터 종, 시트로박터 종, 엔테로박터 애로게네스, 엔테로박터 클로아케, 에스케리키아 콜라이, 클레브시엘라 옥시토카, 클레브시엘라 뉴모니에, 세라티아 마르세센스, 스테노트로포모나스 말토피리아, 슈도모나스 애틀리노사, 및 ESBL을 발현하는 엔테로박테리아시에 및 슈도모나스의 일원, KPC, CTX-M, 메탈로- β -락타마아제, 및 현재 이용가능한 세팔로스포린, 세파마이신, 카바페넴, β -락탐, 및 β -락탐/ β -락타마아제 억제제 조합에 내성을 부여하는 AmpC-형 β -락타마아제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0144] 화학식 I 및 화학식 II의 화합물로 치료될 수 있는 감염의 예는 병원성 폐렴, 요로 감염, 전신 감염(균혈증 및 패혈증), 피부 및 연조직 감염, 수술 감염, 복강내 감염, 낭포성 섬유증을 갖는 환자의 폐 감염, 폐 감염, 심장 내막염, 당뇨병 환자 발 감염, 골수염 및 중추 신경계 감염을 포함한다.

[0145] 게다가, 화합물은 인간(및 다른 포유동물)의 GI 관에서 헬리코박터 파일로리 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 세균의 제거는 적은 소화 장애, 감소된 소화성 궤양 재발 및 재출혈, 감소된 위암 위험 등을 포함하는 개선된 건강 결과와 연관된다. 헬리코박터 파일로리 및 위장 질환에 대한 이의 영향을 근절하기 위한 보다 상세한 논의는 문헌[www.informahealthcare.com, Expert Opin. Drug Saf. (2008) 7(3)]에서 발견될 수 있다.

[0146] 이 항감염 활성을 나타내기 위해, 화합물은 치료 효과량으로 투여될 필요가 있다. "치료 효과량"은 임의의 상기 의학적 치료에 적용될 수 있는 적절한 이익/위험 비에서 감염을 치료하기 위한 충분한 양의 화합물을 기재함을 의미한다. 그러나, 정상적인 의료 판단의 범주 내에서 담당 의사는 화합물의 총 일일 용량을 결정할 수 있음을 이해하여야 한다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 치료 효과 복용 수준은 치료될 질환 및 질환의 심각성; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이요법; 투여 시간, 투여 경로, 및 이용될 특정 화합물의 배출 속도; 치료 기간; 이용될 특정 화합물과 조합으로 또는 동시에 사용되는 약물을 포함하는 다양한 인자; 및 의학 분야에 널리 공지된 인자에 따를 수 있다. 그러나, 일반적인 가이드라인으로서, 총 하루 용량은 전형적으로 단일 용량 또는 분할 용량 중 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 5000 mg/kg/일의 범위일 수 있다. 전형적으로, 인간에 대한 복용량은 단일 용량 또는 다중 용량 중 약 10 mg/일 내지 약 3000 mg/일의 범위일 수 있다.

[0147] 경구, 비경구, 국소, 직장, 경점막 및 장내를 포함하는, 감염 질병을 치료하는데 사용되는 임의의 경로는 화합물을 투여하는데 사용될 수 있다. 비경구 투여는 전신성 효과를 생성하기 위한 주사 또는 환부에 직접 주사를 포함한다. 비경구 투여의 예는 피하, 정맥, 근육내, 피내, 척수내, 안구내, 비강내 및 심실내 주사 또는 주입 기술이다. 국소 투여는 국소 적용, 예컨대 눈, 외부 및 중이 감염을 포함하는 귀, 질, 개방창, 표피 및 피부 아래 구조를 포함하는 피부, 또는 낮은 창자에 의해 용이하게 접근가능한 부위의 치료를 포함한다. 경점막 투여는 비강 에어로졸 또는 흡입 적용을 포함한다.

[0148] 제형

[0149] 다른 생물활성 제제, 예컨대 항생제와 유사하게, 본 발명의 화합물은 의학적 또는 수의학적 용도로 사용하기 위하여 임의의 방법으로 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 이러한 방법은 당 분야에 공지되고, 하기에 요약되어 있다.

[0150] 조성물은 당해 분야에 공지된 임의의 경로, 예컨대 피하, 흡입 경구, 국소 또는 비경구에 의해 투여하도록 제형

화될 수 있다. 조성물은 정제, 캡슐, 분말, 과립, 로젠지(lozenge), 크림 또는 액체 제형, 예컨대 경구 또는 살균 비경구 용액 또는 현탁액을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 당해 분야에 공지된 임의의 형태일 수 있다.

[0151] 본 발명의 국소 제형은 예를 들어, 연고, 크림 또는 로션, 안과용 연고/안약 및 귀 액(otic drop), 침지된 드레싱 및 에어로졸로서 나타낼 수 있고, 적절한 통상적인 첨가제, 예컨대 방부제, 약물 침투 및 연화 등을 돕는 용매를 함유할 수 있다. 또한, 이러한 국소 제형은 통상적인 담체, 예컨대 크림 또는 연고 기제 및 로션용 에탄올 또는 올레일 알코올을 함유할 수 있다. 이러한 담체는 예를 들어, 제형의 약 1% 내지 약 98%로 존재할 수 있다.

[0152] 경구 투여용 정제 및 캡슐은 단위 투여 제시 형태일 수 있고, 통상적인 부형제, 예컨대 결합제, 예를 들어, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트 또는 폴리비닐피롤리돈; 충전제, 예를 들어 락토스, 당, 옥수수 전분, 칼슘 포스페이트, 소르비톨 또는 글리신; 정제된 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 봉해제, 예를 들어, 감자 전분; 또는 허용되는 습윤제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트를 함유할 수 있다. 정제는 표준 약학 실시예에 널리 공지된 방법에 따라 코팅될 수 있다.

[0153] 경구 액체 제제는 예를 들어, 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있거나 사용 전 물 또는 다른 적합한 비히클로 재구성하기 위한 건조 생성물로서 나타낼 수 있다. 이러한 액체 제제는 통상적인 첨가제, 예컨대 현탁제, 예를 들어, 소르비톨, 메틸 셀룰로즈, 글루코스 시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 카복시메틸 셀룰로즈, 알루미늄 스테아레이트 젤 또는 수소화된 식물 지방, 에멀전화제, 예를 들어, 레시틴, 소르비탄 모노올레이트 또는 아카시아; 비수성 비히클(식용 오일을 포함할 수 있음), 예를 들어, 아몬드 오일, 유성 에스터, 예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알코올; 방부제, 예를 들어 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산; 및 필요한 경우, 통상적인 향미증진제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0154] 비경구 투여를 위해, 유체 단위 복용량 형태는 화합물 및 살균 비히클(전형적인 물)을 이용하여 제조된다. 사용된 비히클 및 농도에 따라, 화합물은 비히클 또는 다른 적합한 용매 중에 현탁되거나 용해될 수 있다. 용액 제조 시, 화합물을 적합한 바이알 또는 앰플 내에 충전하고 밀봉 전에 주사용 물 및 살균된 필터에 용해할 수 있다. 유리하게는, 약제, 예컨대 국소 마취제, 방부제 및 완충제는 비히클 중에서 용해될 수 있다. 안정성을 강화하기 위해, 조성물을 바이알 내에 충전한 후 냉동시킬 수 있고 물을 진공하에 제거한다. 이어서, 동결 건조된 분말을 바이알 내에서 밀봉하고 사용 전 주사용 물을 수반하는 바이알을 공급하여 액체를 복원할 수 있다. 화합물을 비히클 중에서 용해하는 대신 현탁하고 여과함으로써 살균이 달성될 수 없는 것을 제외하고 본질적으로 동일한 방식으로 비경구 현탁액이 제조된다. 살균 비히클 중에 현탁하기 전에 화합물을 에틸렌 옥사이드에 노출함으로써 살균시킬 수 있다. 유리하게는, 계면활성제 또는 습윤제를 조성물에 포함하여 화합물의 균일한 분배를 촉진한다.

[0155] 투여 방법에 따라 조성물은 예를 들어, 약 0.1 중량% 내지 약 100 중량%의 활성 물질을 함유할 수 있다. 조성물이 투여 단위를 포함하는 경우, 각각의 단위는 예를 들어, 약 0.5 내지 1000 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 투여 경로 및 빈도에 따라 성인 치료용으로 사용될 수 있는 용량은 예를 들어, 일일당 약 10 내지 3000 mg의 범위일 수 있다.

[0156] 필요한 경우, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가 활성제("추가 활성제")와 조합으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 추가 활성제의 이러한 조합의 사용은 동시에, 별도로 또는 연속적으로 사용될 수 있다.

[0157] 하기 제공된 실시예 및 제조 방법은 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물의 제조 방법을 추가로 예시하고 설명한다. 본 발명의 범주는 하기 실시예 및 제조 방법의 범주에 의해 임의의 방식으로 제한되지 않음이 이해되어야 한다. 달리 명시하지 않는 한, 하기 실시예에서 키랄 중심을 갖는 분자는 라세믹 혼합물로서 존재한다. 달리 명시하지 않는 한, 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 이러한 분자는 부분입체이성질체의 라세믹 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체는 당업자에게 공지된 방법으로 수득될 수 있다.

[0158] 실험 과정

[0159] 불활성 대기(질소 또는 아르곤)하에서, 특히 산소- 또는 습기-민감제 또는 중간체가 사용된 경우 실험을 일반적으로 수행하였다. 적절한 경우 무수 용매(일반적으로 알드리치 케미칼 캠페니(Aldrich Chemical Company; 미국 위스콘신주 밀워키 소재)로부터 입수가 가능한 슈어-실(Sure-Seal: 상표) 제품을 포함하는 시판중인 용매 및 시약을 추가 정제 없이 일반적으로 사용하였다. 질량 분석 데이터는 액체 크로마토그래피-질량 분석(LCMS) 또는 대기압 화학 이온화(APCI) 중 하나로 기록하였다. 핵 자기 공명(NMR) 데이터에 대한 화학적 이동은 사용된 중

수소 용매로부터의 잔류 피크를 참조하여 100만 당 부(ppm, δ)로 나타내었다. 용점은 보정되지 않은 것이다. 저해상도 질량 스펙트럼(LRMS)을 화학 이온화(암모늄)를 사용하는 휴렛 팩커드(Hewlett Packard) 5989, 또는 이온화제로서 0.1% 포름산의 아세토니트릴/물의 50/50 혼합물을 사용하는 피손스(Fisons)(또는 마이크로 매스(Micro Mass)) 대기압 화학 이온화(APCI) 플랫폼 상에 기록하였다. 실온 또는 상온은 20 내지 25 °C를 지칭한다.

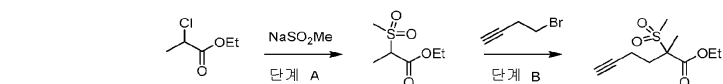
- [0160] 다른 실시예에 언급된 과정의 합성에서, 반응 조건(반응 시간 및 온도)은 달라질 수 있다. 일반적으로, 반응, 이어서 박층 크로마토그래피 또는 질량 분석, 및 적절한 경우, 후처리를 수행하였다. 정제는 실험 중 달라질 수 있으며, 일반적으로 용리/구배를 위해 사용된 용매 및 용매 비는 적절한 R_f 또는 체류 시간을 제공하도록 선택되었다.
- [0161] 상기 논의 및 하기 실시예에서, 하기 약어는 하기 의미를 갖는다. 약어가 정의되지 않은 경우, 약어는 일반적으로 허용된 의미를 갖는다.
- [0162] aq. = 수성
- [0163] bm = 광범위한 다중항
- [0164] bd = 광범위한 이중항
- [0165] bs = 광범위한 단일항
- [0166] d = 이중항
- [0167] dd = 이중항의 이중항
- [0168] dq = 4중항의 이중항
- [0169] dt = 3중항의 이중항
- [0170] DIAD = 다이이소프로필 아조카복실레이트
- [0171] DMF = 다이메틸포름아미드
- [0172] DMSO = 다이메틸 설펝사이드
- [0173] equiv.= 당량
- [0174] g = 그램
- [0175] h = 시간
- [0176] HPLC = 고압 액체 크로마토그래피
- [0177] m = 다중항
- [0178] M = 몰
- [0179] mg = 밀리그램
- [0180] mL = 밀리리터
- [0181] mm = 밀리미터
- [0182] mmol = 밀리몰
- [0183] q = 4중항
- [0184] s = 단일항
- [0185] t 또는 tr = 3중항
- [0186] T3P = 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스피란
2,4,6-트라이옥사이드
- [0187] TBS = t-부틸다이메틸실릴

[0188]	TFA	=	트라이플루오로아세트산
[0189]	THF	=	테트라하이드로푸란
[0190]	TLC	=	박층 크로마토그래피
[0191]	MeOH	=	메탄올
[0192]	DCM	=	다이클로로메탄
[0193]	HCl	=	염산
[0194]	MS	=	질량 분석
[0195]	rt	=	실온
[0196]	EtOAc	=	에틸 아세테이트
[0197]	EtO	=	에톡시
[0198]	μ L	=	마이크로리터
[0199]	J	=	결합 상수
[0200]	NMR	=	핵 자기 공명
[0201]	MHz	=	메가헤르츠
[0202]	Hz	=	헤르츠
[0203]	m/z	=	전하에 대한 질량 비
[0204]	min	=	분
[0205]	H ₂ N-OTHP	=	O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민
[0206]	Et ₂ O	=	다이에틸 에테르
[0207]	sat.	=	포화

[0208] 출발 물질의 제조

[0209] 제조예 1

[0210] 에틸 2-메틸-2-(메틸설폰일)헥스-5-이노에이트 및 개별적인 거울상이성질체 (R) 및 (S)



[0212] 단계 A)

[0213] 에틸 2-(메틸설폰일)프로판오에이트

[0214] 500 mL 1목 환저 플라스크에서 나트륨 메틸 설퍼네이트(103 g, 937 mmol)를 에탄올(350 mL) 중 에틸 2-클로로프로판오에이트(109 g, 892 mmol)와 합하였다. 반응 생성물을 77 °C로 20 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 고체를 셀라이트를 통해 여과하여 제거하고, 필터 패드를 에탄올로 세척하였다. 합한 여액을 감압하에 농축하였다. 조질 물질을 다이에틸 에테르(250 mL) 중에서 현탁하고, 고체를 여과하여 제거하였다. 여액을 감압하에 농축하여 연황색 오일로서 표제 화합물(51 g, 73%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.32(t, J=7.05 Hz, 3 H) 1.67(d, J=7.47 Hz, 3 H) 3.05(s, 3 H) 3.83-3.92(m, 1 H) 4.18-4.37(m, 2 H).

[0215] 단계 B)

[0216] 에틸 2-메틸-2-(메틸설폰일)헥스-5-이노에이트

[0217] 실온에서 나트륨 하이드라이드(미네랄 오일 중 60% 분산액, 3.9 g, 17.2 mmol, 1.2 당량)를 N,N-다이메틸포름아미드(180 mL) 중 에틸 2-(메틸설폰일)프로판오에이트(14.8 g, 82.0 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 가

스 방출을 진정시킨 후(약 30 분), N,N-다이메틸포름아미드(20 mL) 중 칼륨 요오다이드(2.89 g, 17.2 mmol, 0.2 당량) 및 4-브로모부트-1-인(10.9 g, 82.0 mmol, 1.0 당량)의 교반된 혼합물을 캐놀라를 통해 적가하였다(약 2 시간). 3 시간 후, 반응 생성물을 물(200 mL)로 급랭하고, 생성된 용액을 1:1 에틸 아세테이트-헥산(200 mL)으로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 물(50 mL)로 2회 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(340 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중 0 내지 25% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 투명한 무색 오일로서 표제 화합물(6.63 g, 35%)을 수득하였다. MS(GCMS) m/z 233(M+1). ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.33(t, J=7.12 Hz, 3 H) 1.64(s, 3 H) 2.00(t, J=2.63 Hz, 1 H) 2.11-2.22(m, 1 H) 2.22-2.32(m, 1 H) 2.33-2.45(m, 1 H) 2.46-2.58(m, 1 H) 3.05(s, 3 H) 4.28(q, J=7.16 Hz, 2 H).

[0218] 에틸 2-메틸-2-(메틸설포닐)헥스-5-이노에이트의 키랄 분리

[0219] 라세믹 물질(20.0 g)을 하기 표 1에 나타난 조건하에 플래시 크로마토그래피를 사용하여 용해하여 거울상이성질체 1(5.7 g, $[\alpha]_{589}^{20} = +15.5^\circ$, 99% 거울상이성질체성 순도) 및 거울상이성질체 2(4.7 g, $[\alpha]_{589}^{20} = -14.7^\circ$, 99% 거울상이성질체성 순도)를 수득하였다. 거울상이성질체 1은 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)헥스-5-이노에이트인 것으로 측정되었다.

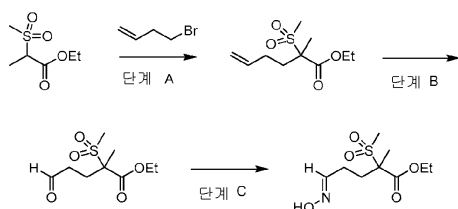
표 1

[0220]

제조 기기	멀티그램111-1
컬럼	키랄팩 AD-H
면적	30 mm x 250 mm
이동상	95:5 CO ₂ -메탄올
개질제	없음
유속	120 g/분
배압	100 바
과장	210 nm
용해용 용매	메탄올
샘플 용량	500 mL
샘플 농도	22.0 mg/mL
주사 용량	1.0 mL
로딩	22.0 mg
로딩 속도	0.264 g/시간
주사 간격	5 분

[0221] 제조예 2

[0222] 에틸 5-(하이드록시이미노)-2-메틸-2-(메틸설포닐)펜타노에이트 및 개별적인 거울상이성질체 (R) 및 (S)



[0223]

[0224] 단계 A)

[0225] 에틸 2-메틸-2-(메틸설포닐)헥스-5-에노에이트

[0226] 에틸 2-메틸-2-(메틸설포닐)헥스-5-이노에이트의 합성에 대하여 기재된 과정(제조 1, 단계 B)에 따라 에틸 2-(메틸설포닐)프로판오에이트(13.3 g, 74.1 mmol) 및 4-브로모부트-1-엔(10.0 g, 74.1 mmol)으로부터 표제 화합물(8.0 g, 46%)을 제조하였다. MS(GCMS) m/z 235(M+1). ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.33(t, J=7.17 Hz, 3 H) 1.63(s, 3 H) 1.91-2.08(m, 2 H) 2.13-2.29(m, 1 H) 2.32(d, J=7.51 Hz, 1 H) 3.05(s, 3 H) 4.29(q, J=7.06 Hz, 2 H) 4.95-5.16(m, 2 H) 5.67-5.93(m, 1 H).

[0227] 에틸-2-메틸-2-(메틸설포닐)헥스-5-에노에이트의 키랄 분리

[0228] 라세믹 물질(12.2 g)을 하기 표 2에 나타난 조건하에 플래시 크로마토그래피를 사용하여 용해하여 거울상이성질체 1(4.2 g, $[\alpha]_{589}^{20} = -3.7^\circ$, 99% 거울상이성질체성 순도) 및 거울상이성질체 2(4.9 g, $[\alpha]_{589}^{20} = +2.9^\circ$, 99% 거울상이성질체성 순도)를 수득하였다. 거울상이성질체 2는 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)헥스-5-에노에이트인 것으로 측정되었다.

표 2

[0229]

제조 기기	멀티그램111-1
컬럼	키랄팩 AS-H
면적	30 mm x 250 mm
이동상	95:5 CO ₂ -프로판올
개질제	없음
유속	120 g/분
배압	100 바
과장	210 nm
용해용 용매	프로판올
샘플 부피	300 mL
샘플 농도	22.0 mg/mL
주사 용량	2.0 mL
로딩	53.33 mg
로딩 속도	0.961 g/시간
주사 간격	3.33 분

[0230] 단계 B)

[0231] 에틸 2-메틸-2-(메틸설포닐)-5-옥소펜탄오에이트

[0232] 실온에서 2,6-다이메틸피리딘(6.1 mL, 52.9 mmol, 2.0 당량), 오스뮴 테트록사이드(t-부틸 알코올 중 2.5% w/v 용액, 6.6 mL, 0.53 mmol, 0.02 당량) 및 나트륨 페리오데이트(23.1 g, 106 mmol 4.0 당량)를 1,4-다이옥산-물(3:1, 0.27 L) 중 에틸 2-메틸-2-(메틸설포닐)헥스-5-에노에이트(6.2 g, 26.0 mmol, 1.0 당량)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 밤새 격렬하게 교반한 후(약 18 시간), 반응 생성물을 다이클로로메탄(0.2 L)과 물(0.2 L) 사이에 배분하였다. 수상을 다이클로로메탄(0.2 L)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 감압하에 농축하여 오일로서 표제 화합물(6.2 g)을 수득하였다. MS(GCMS) m/z 237(M+1). ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.34(t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.63(s, 3 H) 2.21-2.39(m, 1 H) 2.56(s, 2 H) 2.65-2.81(m, 1 H) 3.05-3.17(m, 3 H) 4.30(q, J=7.15 Hz, 2 H) 9.79(s, 1 H).

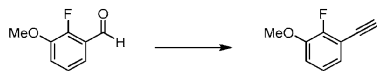
[0233] 단계 C)

[0234] 에틸 5-(하이드록시이미노)-2-메틸-2-(메틸설포닐)펜탄오에이트

[0235] 실온에서 나트륨 바이카보네이트(2.29 g, 27.3 mmol, 1.05 당량)를 물(100 mL) 중 하이드록실아민 염산염(1.94 g, 27.3 mmol, 1.05 당량)의 용액에 첨가하였다. 가스 방출을 중단시킨 후(약 30 분), 에탄올(100 mL) 중 에틸 2-메틸-2-(메틸설포닐)-5-옥소펜탄오에이트(6.14 g, 26.0 mmol, 1.0 당량)의 용액을 30 분간에 걸쳐서 적가하고, 반응 생성물을 밤새 교반시켰다(약 15 시간). 반응 혼합물을 1/2 용량(약 100 mL)으로 감압하에 농축하고 다이클로로메탄(200 mL)과 물(100 mL) 사이에 배분하였다. 수상을 다이클로로메탄(100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 표제 화합물(6.4 g, 97%, E/Z 이성질체의 약 1:1 혼합물)을 수득하였다. MS(LCMS) m/z 252.1(M+1). ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.34(td, J=7.12, 1.17 Hz, 6 H) 1.56-1.72(m, 6 H) 2.11-2.19(m, 2 H) 2.19-2.29(m, 1 H) 2.44(d, J=3.71 Hz, 4 H) 2.51-2.63(m, 1 H) 3.06(d, J=2.93 Hz, 6 H) 4.30(qd, J=7.12, 3.22 Hz, 4 H) 6.66-6.88(m, 1 H) 7.43(d, J=5.07 Hz, 1 H).

[0236] 제조예 3

[0237] 1-에틸일-2-플루오로-3-메톡시벤젠

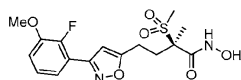


[0238]

[0239] 칼륨 카보네이트(3.6 g, 26.0 mmol) 및 다이메틸-1-다이아조-2-옥소프로필포스포네이트(2.4 mL, 15.6 mmol)를 메탄올(100 mL) 중 2-플루오로-3-메톡시벤즈알데하이드(2.0 g, 13.0 mmol)의 용액에 연속적으로 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축한 후, 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 투명한 무색 오일(1.8 g, 92%)을 수득하였다. MS(GCMS) m/z 150. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름- d) δ 3.31(d, $J=0.78$ Hz, 1 H) 3.90(s, 3 H) 6.93 7.11(m, 3 H).

[0240] 실시예 1

[0241] (2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드



[0242]

[0243] 단계 A)

[0244] 에틸 (2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0245] 나트륨 하이포클로라이트(6% 수용액, 5.7 mL, 4.6 mmol, 2.0 당량)를 20 분간에 걸쳐서 적가하여 냉각시키고(0 내지 5 $^{\circ}\text{C}$) 다이클로로메탄(30 mL) 중 2-플루오로-3-메톡시벤즈알데하이드 옥심(0.39 g, 2.3 mmol, 1.0 당량) 및 에틸 (2R)-2-메틸-2-(메틸설포닐)헥스-5-이노에이트(0.53 g, 2.3 mmol, 1.0 당량)의 용액을 격렬하게 교반하였다. 2상 혼합물을 밤새(15 시간) 실온에서 격렬하게 교반시켰다. 물(20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중 0 내지 90% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 투명한 무색 오일(0.49 g, 53%)을 수득하였다. MS(LCMS) m/z 400.1(M+1). ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름- d) δ 1.35(t, $J=7.12$ Hz, 3 H) 1.72(s, 3 H) 2.29-2.47(m, 1 H) 2.60-2.76(m, 1 H) 2.80-2.94(m, 1 H) 2.98(s, 1 H) 3.09(s, 3 H) 3.86-3.99(m, 3 H) 4.30(q, $J=7.09$ Hz, 2 H) 6.52(d, $J=3.71$ Hz, 1 H) 7.05(d, $J=1.56$ Hz, 1 H) 7.11-7.22(m, 1 H) 7.51(s, 1 H).

[0246] 단계 B)

[0247] (2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산

[0248] 나트륨 하이드록사이드(1.0 M 수용액, 4.7 mL, 4.7 mmol, 4.0 당량)를 1,4-다이옥산(10 mL) 중 에틸 (2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(0.47 g, 1.2 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하고, 반응 생성물을 밤새(18 시간) 실온에서 교반시켰다. 물(5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 다이에틸 에테르(25 mL)로 추출하였다. 수상을 1.0 M 염산을 사용하여 pH 3으로 산성화한 후 에틸 아세테이트(50 mL)로 2회 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트상을 칼륨 카보네이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 연한 황갈색 고체(0.42 g, 96%)를 수득하였다. MS(LCMS) m/z 372.1(M+1). ^1H NMR(400 MHz, 메토날- d_4) δ 1.68(s, 3 H) 2.26-2.41(m, 1 H) 2.61-2.74(m, 1 H) 2.85-3.00(m, 1 H) 3.04-3.15(m, 1 H) 3.16(s, 3 H) 3.92(s, 3 H) 6.65(d, $J=3.12$ Hz, 1 H) 7.18-7.24(m, 2 H) 7.36-7.44(m, 1 H).

[0249] 단계 C)

[0250] (2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드

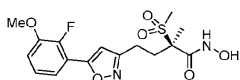
[0251] N,N-다이메틸-4-아미노피리딘(0.04 g, 0.3 mmol, 0.3 당량), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.89 mL, 5.2 mmol, 4.5 당량), T3P(등록상표)(에틸 아세테이트 중 50% w/w 용액, 2.7 mL, 4.5 mmol, 4.0 당량) 및 (2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(0.42 g, 1.1 mmol, 1.0 당량)을 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트(12 mL) 중 O-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)하이드록실아민(0.15 g, 1.2 mmol, 1.2 당량)의 용액을 첨가하고, 반응 생성물을 밤새(18 시간) 실온에서 교반시켰다. 물(40

mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 황갈색 고체로서 (2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아미드(0.23 g, 42 %)를 수득하였다. MS(LCMS) m/z 469.1(M+1).

[0252] 염산(1,4-다이옥산 중 4.0 M, 0.49 mL, 1.9 mmol, 4.0 당량)을 1,4-다이옥산-다이클로로메탄-물(2:2:1, 5 mL) 중 (2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아미드(0.23 g, 0.49 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(30 g C₁₈ 역상 컬럼, 물 중 5 내지 60% 아세토니트릴 구배)로 정제하여 연갈색 고체로서 (2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드(0.09 g, 48%)를 수득하였다. MS(LCMS) m/z 387.1(M+1). ¹H NMR(400 MHz, 메토날-d₄) δ 1.67(s, 3 H) 2.20-2.38(m, 1 H) 2.80(s, 2 H) 2.95-3.09(m, 1 H) 3.10(s, 3 H) 3.94(s, 3 H) 6.68(d, J=3.12 Hz, 1 H) 7.22(dd, J=5.95, 1.17 Hz, 2 H) 7.33-7.51(m, 1 H).

[0253] 실시예 2

[0254] (2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드



[0255]

[0256] 단계 A)

[0257] 에틸 (2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트

[0258] 나트륨 하이포클로라이트(6% 수용액, 6.0 mL, 4.8 mmol, 2.0 당량)를 적가하여 냉각시키고(0 내지 5 °C) 다이클로로메탄(20 mL) 중 1-에틸-2-플루오로-3-메톡시벤젠(0.36 g, 2.4 mmol, 1.0 당량) 및 에틸 (2R)-5-(하이드록시이미노)-2-메틸-2-(메틸설포닐)펜탄오에이트(0.60 g, 2.4 mmol, 1.0 당량)의 용액을 격렬하게 교반하였다. 2상 혼합물을 밤새(15 시간) 실온에서 격렬하게 교반시켰다. 물(50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 다이클로로메탄(75 mL)으로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 연한 황갈색 오일(0.50 g, 52%)을 수득하였다. MS(LCMS) m/z 400.3(M+1). ¹H NMR(400 MHz, 메토날-d₄) δ 1.26(t, J=7.17 Hz, 3 H) 1.71(s, 2 H) 2.24-2.42(m, 2 H) 3.09-3.20(m, 5 H) 3.95(s, 3 H) 4.12(d, J=7.12 Hz, 2 H) 6.74-6.85(m, 1 H) 7.18-7.34(m, 2 H) 7.41-7.54(m, 1 H).

[0259] 단계 B)

[0260] (2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산

[0261] (2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산의 합성에 대하여 기재된 과정(실시예 1, 단계 B)에 따라, 에틸 (2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄오에이트(0.50 g, 1.25 mmol)로부터 표제 화합물(0.46 g, 95%)을 제조하였다. MS(GCMS) m/z 372.1(M+1). ¹H NMR(400 MHz, 메토날-d₄) δ 1.69(s, 3 H) 2.45-2.56(m, 2 H) 3.14(d, J=9.95 Hz, 5 H) 3.93(s, 3 H) 6.70-6.82(m, 1 H) 7.19-7.30(m, 2 H) 7.37-7.52(m, 1 H).

[0262] 단계 C)

[0263] (2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드

[0264] N,N-다이메틸-4-아미노피리딘(0.04 g, 0.3 mmol, 0.2 당량), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.97 mL, 5.8 mmol, 4.5 당량), T3P(등록상표)(에틸 아세테이트 중 50% w/w 용액, 3.0 mL, 4.96 mmol, 4.0 당량) 및 (2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄산(0.46 g, 1.24 mmol, 1.0 당량)을 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트(15 mL) 중 0-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)하이드록실아민

(0.16 g, 1.3 mmol, 1.2 당량)의 용액을 첨가하고, 반응 생성물을 밤새(18 시간) 실온에서 교반시켰다. 물(40 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 (2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-2-메틸-2-(메틸설폰일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아미드(0.60 g, 10%)를 수득하였다. MS(LCMS) m/z 469.1(M-1).

[0265] 염산(1,4-다이옥산 중 4.0 M, 0.13 mL, 0.51 mmol, 4 당량)을 1,4-다이옥산-다이클로로메탄-물(2:2:1, 2.5 mL) 중 (2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-2-메틸-2-(메틸설폰일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)부탄아미드(0.60 g, 0.13 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 조질 물질을 분취용 HPLC(세팍스(Sepax) 2-에틸 피리딘 250 x 21.2 mm 5 μ m, 용리액으로서 헵탄-에탄올 용매 시스템)로 정제하여 (2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드 부탄아미드(0.01 g, 20 %)를 수득하였다. MS(LCMS) m/z 385.0(M1). ^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4) δ 1.59-1.71(m, 3 H) 2.13-2.29(m, 1 H) 2.61-2.81(m, 2 H) 2.80-2.99(m, 1 H) 3.07(s, 3 H) 3.92(s, 3 H) 6.65-6.84(m, 1 H) 7.16-7.30(m, 2 H) 7.37-7.52(m, 1 H).

[0266] 실시예 3 내지 6

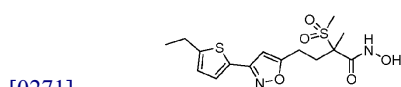
[0267] 실시예 1 및 2에 기재된 바와 유사한 과정/조건을 사용하고 적절한 출발 물질을 사용하여 하기 표 3의 화합물을 제조하였다. 출발 물질은 당업자에게 공지된 합성 방법론을 사용하여 제조하였다.

표 3

[0268]	실시예	화합물 명칭	질량 이온 ¹	NMR
	3	(2R)-4-[3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	387.1	^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4) δ 1.67(s, 3 H) 2.19-2.35(m, 1 H) 2.66-2.88(m, 2 H) 2.92-3.07(m, 1 H) 3.11(s, 3 H) 3.88(s, 3 H) 6.63(d, $J=3.32$ Hz, 1 H) 6.75-6.97(m, 2 H) 7.82(s, 1 H)
	4	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-(3-페닐이속사졸-5-일)부탄아미드	339.0	^1H NMR(400 MHz, 메탄올- d_4) δ 1.68(s, 3 H) 2.19-2.39(m, 1 H) 2.72-2.92(m, 2 H) 2.93-3.08 m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 6.72(s, 1 H) 7.39-7.56(m, 3 H) 7.76-7.92(m, 2 H)
	5	(2R)-4-[5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	387.0	^1H NMR(400MHz, 메탄올- d_4) 7.83(d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.11-6.82(m, 2 H), 6.65(d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 3.89(s, 3 H), 3.10(s, 3 H), 2.95-2.78(m, 1 H), 2.80-2.61(m, 2 H), 2.33-2.07(m, 1 H), 1.68(s, 3 H)
	6	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-(5-페닐이속사졸-3-일)부탄아미드	339.1	^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.55(s, 3 H) 1.99(s, 1 H) 2.52-2.70(m, 2 H) 2.71-2.90(m, 1 H) 3.08(s, 3 H) 7.03(s, 1 H) 7.53(d, $J=7.22$ Hz, 3 H) 7.76-7.95(m, 2 H) 9.24(d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 10.74-11.11(m, 1 H)

[0269] 실시예 7

[0270] 4-[3-(5-에틸-2-티엔일)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드



[0272] 나트륨 하이포클로라이트(6% 수용액, 0.25 mL, 0.2 mmol, 1.3 당량)를 다이클로로메탄(1.0 mL) 중 5-에틸티오펜-2-카브알데하이드 옥심(23 mg, 0.15 mmol, 1.0 당량) 및 에틸 2-메틸-2-(메틸설폰일)헥스-5-이노에이트(35

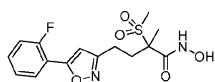
mg, 0.15 mmol, 1.0 당량)의 격렬하게 교반된 용액에 적가하였다. 반응 생성물을 30 ℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 물(1.0 mL)을 반응 생성물에 첨가하고, 상을 분리하고, 수상을 다이클로로메탄(1.0 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하였다(스피드백(SpeedVac)).

[0273] 조질 물질을 테트라하이드로푸란(0.7 mL) 중에서 용해하였다. 리튬 하이드록사이드(1.0 M 수용액, 0.7 mL)를 첨가하고, 반응 생성물을 30 ℃에서 16 시간 동안 진탕하였다. 용액을 감압하에 농축하여(스피드백) 테트라하이드로푸란을 제거하고, 생성된 수성 부분을 시트르산(4.0 M 수용액, 0.1 mL)을 사용하여 pH 4 내지 5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(1.0 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다(스피드백).

[0274] 조질 물질을 다이클로로메탄(1.0 mL) 중에서 용해하였다. (아미노옥시)(t-부틸)다이메틸실란(14 mg, 0.1 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(35 µL, 0.2 mmol) 및 [비스-(다이메틸아미노)메틸렌](3H-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)옥소늄 헥사플루오로포스페이트(38 mg, 0.1 mmol)를 연속적으로 첨가하고, 반응 생성물을 30 ℃에서 16 시간 동안 진탕하였다. 염산(1,4-다이옥산 중 4.0 M 용액, 40 µL)을 첨가하고, 반응 생성물을 30 ℃에서 30 분 동안 진탕하였다. 용매를 압력하에 제거하고(스피드백), 조질 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS(LCMS) m/z 373.0(M+1).

[0275] 실시예 8

[0276] 4-[5-(2-플루오로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드



[0277]

[0278] N,N-다이메틸포름아미드(0.5 mL) 중 N-클로로숙신이미드(29 mg, 0.22 mmol, 1.8 당량) 및 에틸 5-(하이드록시이미노)-2-메틸-2-(메틸설포닐)헨탄오에이트(51 mg, 0.2 mmol, 1.6 당량)의 용액을 60 ℃에서 진탕하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 0 내지 5 ℃로 냉각하였다. N,N-다이메틸포름아미드(0.25 mL) 중 1-에틸-2-플루오로벤젠(15 mg, 0.13 mmol, 1.0 당량)의 용액 및 트라이에틸아민(36 µL, 0.25 mmol, 2.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 진탕하였다. 반응 생성물을 60 ℃로 가열하고, 16 시간 동안 진탕한 후, 감압하에 농축하였다(스피드백).

[0279] 조질 물질을 메탄올(1.0 mL) 중에서 용해하고, 리튬 하이드록사이드(1.0 M 수용액, 0.5 mL)로 처리하고, 30 ℃에서 16 시간 동안 진탕하였다. 반응 생성물을 감압하에 농축하고(스피드백), 생성된 잔사를 아세트니트릴(1.0 mL) 및 물(0.5 mL) 중에서 용해하였다. 2.0 M 염산(약 0.1 mL)을 사용하여 pH 6으로 산성화한 후, 조질 물질을 분취용 HPLC로 정제하였다.

[0280] 정제된 카복실산 중간체를 (아미노옥시)(t-부틸)다이메틸실란(N,N-다이메틸포름아미드 중 0.4 M, 0.25 mL, 0.1 mmol)의 용액 중에서 용해하였다. 트라이에틸아민(21 µL, 0.15 mmol) 및 [비스-(다이메틸아미노)메틸렌](3H-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)옥소늄 헥사플루오로포스페이트(N,N-다이메틸포름아미드 중 0.4 M, 0.25 mL, 0.1 mmol)의 용액을 연속적으로 첨가하고, 반응 생성물을 30 ℃에서 16 시간 동안 진탕하였다. 용매를 압력하에 제거하고(스피드백), 조질 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS(LCMS) m/z 357.1(M+1).

[0281] 생물학적 실시예

[0282] 선택된 화합물의 생물학적 활성을 평가하기 위해 선택된 화합물 상에서 생체의 분석을 수행하였다. 분석 중 하나로 그람-음성 세균의 외막의 성분인 리포폴리사카라이드(LPS)의 합성을 방해하는 화합물 능력을 측정하였다. 이러한 합성의 방해는 세균에 치명적이다. 분석으로 LPS에 대한 생합성 경로(IC₅₀으로서 측정됨) 중한 제 1 효소인 Lpx C를 억제하는 화합물의 능력을 측정하였다. 추가적으로, 여러 세균에 대한 MIC(최소 억제 농도)를 측정하였다. 특정 프로토콜을 하기에 기재하였다:

[0283] A) 슈도모나스 애틀기노사로부터 Lpx C 효소의 IC₅₀ 분석(PA Lpx C 효소 IC₅₀으로서 표지됨)

[0284] Lpx C 효소 분석 중 IC₅₀ 측정을 바이오트로브 라피드파이어(BioTrove RapidFire) HTS 질량 분석(신규 주도 발견 및 염증 및 감염 질병, 구조 화학, 웨빙-플라우 리서치 인스티튜트(Schering-Plough Research Institute), 미국 뉴저지주 07033 케일워쓰 소재(바이오트로브 인코포레이티드(BioTrove, Inc.) 미국 메사추세츠주 01801 위

변 스위트 4000 길 스트리트 12 소재))를 사용하는 스크리닝(Screening) Lpx C(UDP-3-O-(R-3-하이드록시미리스 토일)-GlcNAc 테아세틸라아제)로 문헌[Malikzay et al. in the 2006 Poster]에 기재된 것과 유사한 방식으로 수행하였다. 간략하게, 에스케리키아 콜라이-과발현 세균으로부터 정제된 슈도모나스 애루기노사 Lpx C 효소 (0.1 nM)를 억제제 화합물의 존재 및 부재하에 0.5 μ M UDP-3-O-(R-3-하이드록시테칸오일)-N-아세틸글루코사민, 1 mg/mL BSA 및 50 mM 나트륨 포스페이트 완충액(pH 8.0)을 함유하는 50 μ L의 최종 용량 중에서 25 $^{\circ}$ C에서 항 온처리하였다. 1 시간 후, 1 N HCl(5 μ L)을 첨가하여 효소 반응을 중지하고, 플레이트를 원심분리한 후, 바이 오토로브 라피드파이어 HTMS 질량 분석 시스템으로 가공하였다. % 전환 값으로부터 IC₅₀ 값의 계산하기 위해 무 효소 대조군을 사용하였다.

[0285] B) MIC 측정: 실시예에 기재된 화합물의 생체의 항세균성 활성을, 임상 및 실험실 표준 지침(Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI)에 따라 최소 억제 농도(MIC) 시험으로 평가하였다. 문헌[Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition. CLSI document M7-A8 [ISBN 1-56238-689-1]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006]; 또한, 문헌[Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20 [ISBN 1-56238-716-2]. Clinical and Laboratory Standards Institute]을 참조한다.

[0286] MIC 측정은 화합물의 항세균성 활성을 평가하기 위한 표준 실험실 방법이다. MIC는 밤새 항온 처리 후 세균의 가시적인 성장을 억제하는 가장 낮은 약물 농도를 나타낸다. MIC 값을 측정하기 위해, 약물 농도의 범위(예를 들어, 0.06 μ g/mL 내지 64 μ g/mL)를 세균의 한정된 균주로 항온처리하였다. 전형적으로, 약물 농도 범위는 2배 증가(예를 들어, 0.06 μ g/mL, 0.12 μ g/mL, 0.25 μ g/mL, 0.50 μ g/mL, 1.0 μ g/mL, 등)로 분해하고 다양한 약물 농도를 거의 동일한 수의 세균으로 밤새 모두 개별적으로 항온처리하였다. 이어서, 각각의 농도에서 약물 효과를 시각적으로 조사하고, 무약물 대조군과 비교하여 억제된 세균 성장을 갖는 가장 낮은 약물 농도를 확인함으로써 MIC를 측정하였다. 전형적으로, 세균은 MIC 미만의 약물 농도에서 성장을 계속하고 MIC 이상의 농도에서 성장하지 않았다.

[0287] 하기 표 4 및 5에 기재된 MIC 값은 각각의 시험 화합물을 2회 측정 분석으로부터 유도되었다. 2회 측정 값이 0 내지 2배로 달라지는 경우에, 2개의 값 중 더 낮은 값을 하기에 기록하였다. 일반적으로 말하면, 2회 측정 값이 2배 초과로 달라지는 경우, 분석은 유효하지 않은 것으로 간주하고 2회 수행 사이의 편차가 2배 이하가 될 때까지 반복하였다. 상기 언급된 CLSI 지침에 따라, 대조군 유기체 및 참조 화합물은 둘다 각각의 MIC 분석에서 이용되어 적절한 품질 관리를 제공하였다. 이러한 대조군 유기체 및 참조 화합물로 생성된 MIC 값은 유효한 것으로 간주되고 이에 포함된 분석을 위한 한정된 범위 내에 떨어질 필요가 있다. 당업자는 MIC 값이 실험에서 실험까지 다양할 수 있음을 인지할 것이다. 일반적으로 말하면, MIC 값은 종종 실험에서 실험까지 ± 2 배 달라짐이 인지되어야 한다. 단일 MIC가 각각의 화합물 및 각각의 미생물에 대해 보고되는 동안, 독자는 각각의 화합물이 단지 1회 시험된 것으로 결론을 내리지 않아야 한다. 다양한 시험을 위해 여러 화합물을 이용하였다. 하기 표 4 및 5에 보고된 데이터는 화합물의 상대적인 활성 및 다양한 MIC가 상기 기재된 지침에 따라 이러한 경우에서 생성될 수 있음을 반영한다.

[0288] 하기 세균성 균주를 이러한 MIC 측정에 사용하였다:

[0289] 1) 표 4 및 5에서 PA-UC12120으로서 표지된 슈도모나스 애루기노사 UC12120(마우스 독성);

[0290] 2) 에스케리키아 콜라이 EC-1: 표 4 및 5에서 EC-1로서 표지된 마우스 독성, 보겔(VOGEL);

[0291] 3) 아시네토박터 바우만니/해모리티쿠스(haemolyticus): 표 4 및 5에서 AB-3167로서 표지된 다중약물-내성 임상 단리물;

[0292] 하기 표 4 및 5는 실시예 1 내지 50에 기재된 최종 생성물로 수득된 결과를 나타낸다. 특정 표 항목이 빈칸이면, 데이터를 현 시점에서 이용할 수 없었다.

[0293] 컬럼 1은 실시예 번호에 상응하고, 컬럼 2는 화합물 명칭을 제공하고, 컬럼 3은 상기 기재된 Lpx C 효소 분석으로부터의 결과를 제공하고, 컬럼 4 내지 6은 상기 기재된 바와 같은 MIC 데이터를 제공한다.

표 4

[0294]

실시예	화합물 명칭	PA: IC ₅₀ (μ M)	PA-UC12120 (μ g/mL)	EC-1 (μ g/mL)	AB-3167 (μ g/mL)
1	(2R)-4-[3-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드	0.00532	2	4	>64
2	(2R)-4-[5-(2-플루오로-3-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드		16	16	32
3	(2R)-4-[3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드	0.0044	0.5	4	>64
4	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(3-페닐이속사졸-5-일)부탄아미드	0.00578	0.25	4	>64
5	(2R)-4-[5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드		0.25	4	>64
6	(2R)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)-4-(5-페닐이속사졸-3-일)부탄아미드	0.00051	0.25	8	>64

[0295] 실시예 7 내지 50

[0296] 하기 표 5의 실시예 7 내지 50을 실시예 7 및 8에 요약된 바와 유사한 과정/조건을 사용하여 제조하였다. 합성 부분(반응식 1 및 2)에 기재된 바와 같이, 생성물은 알킨을 갖는 니트릴 옥사이드(동일반응계에서 생성됨)의 1,3-이극성 부가환화 반응으로부터 유도된다,

[0297] 하기 표 5에서, 컬럼 2는 화합물 명칭을 제공하고, 컬럼 3 내지 6은 표 4에서와 동일한 방식으로 생성된 생체의 생물학적 데이터를 제공하고, 컬럼 7 및 8은 하기 기재된 바와 같은, 방법 A, B 또는 C(컬럼 9)를 사용하여 LCMS로 관찰된 질량 및 생성된 체류 시간을 제공한다.

[0298] 방법 A

[0299] 컬럼: 악퀴티(Acquity) UPLC BEH C₁₈ 2.1 x 30 mm 1.7 μ m

[0300] 유속: 1.3 mL/분

[0301] 용매 A: 물 중 0.05% TFA

[0302] 용매 B: 아세토니트릴 중 0.05% TFA

[0303] 구배: 0.00 분 - 95% A, 5% B

[0304] 1.10 분 - 5% A, 95% B

[0305] 방법 B

[0306] 컬럼: 엑스브리지(Xbridge) C₁₈ 2.1 x 50 mm 5 μ m

[0307] 유속: 0.8 mL/분

[0308] 용매 A: 물 중 0.0375% TFA

[0309] 용매 B: 아세토니트릴 중 0.01875% TFA

[0310] 구배: 0.00 분 - 99% A, 1% B

[0311] 0.60 분 - 95% A, 5% B

[0312] 4.00 분 - 0% A, 100% B

[0313]	4.30 분 - 99% A, 1% B
[0314]	4.70 분 - 99% A, 1% B
[0315]	<u>방법 C</u>
[0316]	컬럼: 엑스브리지 C ₁₈ 2.1 x 50 mm 5 μm
[0317]	유속: 0.8 mL/분
[0318]	용매 A: 물 중 0.05% NH ₄ OH
[0319]	용매 B: 아세토니트릴
[0320]	구배: 0.00 분 - 95% A, 5% B
[0321]	0.50 분 - 95% A, 5% B
[0322]	3.40 분 - 0% A, 100% B
[0323]	4.20 분 - 0% A, 100% B
[0324]	4.21 분 - 95% A, 5% B
[0325]	4.70 분 - 95% A, 5% B

표 5

실시예	화합물 명칭	PA-IC ₅₀ (μM)	PA-UC12120 (μg/mL)	EC-1 (μg/mL)	AB-3167 (μg/mL)	결량	채류 시간	방법
7	4-[3-(5-에틸-2-티엔일)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0011	0.5	4	64	373.0	0.63	A
8	4-[5-(2-플루오로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0083	1	16	>64.0	357.1	0.57	A
9	4-[5-[4-(벤질옥시)에틸]이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0251	8	>64.0	>64.0	383.1	0.6	A
10	4-[5-(2,6-다이클로로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0105	64	8	>64.0	407.0	0.61	A
11	N-({3-[4-(하이드록시아미노)-3-에틸-3-(메틸설폰일)-4-옥소부틸]이속사졸-5-일}메틸)-4-메톡시벤즈아미드		>64.0	>64.0	>64.0	426.0	2.283	B
12	N-하이드록시-4-[5-(2-메톡시페녹시)에틸]이속사졸-3-일]-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0374	>64.0	>64.0	>64.0	399.0	2.577	B
13	N-하이드록시-2-에틸-4-[5-(3-에틸페닐)이속사졸-3-일]-2-(메틸설폰일)부탄아미드		1	32	64	353.0	2.795	B
14	S-부틸({3-[4-(하이드록시아미노)-3-에틸-3-(메틸설폰일)-4-옥소부틸]이속사졸-5-일}메틸)에틸티오카바메이트	>0.1	>64.0	>64.0	>64.0	422.1	0.76	A

15	N-하이드록시-4-[5-(9-하이드록시노일)이속사졸-3-일]-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드		4	16	>64.0	405.0	2.137	C
16	N-하이드록시-4-[5-(2-메톡시페닐)이속사졸-3-일]-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0405	16	>64.0	>64.0	369.1	0.58	A
17	N-하이드록시-4-(5-[(1-하이드록시사이클로헥실)메틸]이속사졸-3-일)-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	375.1	0.49	A
18	4-(5-[(사이클로프로필(2-페녹시)에틸)아미노]메틸)이속사졸-3-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드		>64.0	>64.0	>64.0	452.0	2.247	C
19	N-하이드록시-4-(5-[(2-메톡시페닐)티오]메틸)이속사졸-3-일)-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드		64	>64.0	>64.0	415.0	2.711	B
20	4-[5-(3,4-다이클로로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드		1	4	16	407.0	2.193	C
21	4-[5-(3-플루오로페닐)이속사졸-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0068	4	32	>64.0	357.1	0.58	A
22	4-(5-[4-(다이플루오로메톡시)-3-메틸페닐]이속사졸-3-일)-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0015	1	8	>64.0	419.1	0.64	A
23	에틸 ((3-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설폰일)-4-옥소부틸]이속사졸-5-일)에틸)이소프로필카바메이트	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	406.1	0.53	A

24	4-[5-(2,6-다이메톡시페닐)이속사플-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	399.1	0.55	A
25	{3-[4-(하이드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸설포닐)-4-옥소부틸]이속사플-5-일}메틸 부틸카바메이트	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	392.1	0.52	A
26	4-[5-[(1,3-케조다이옥솔-5-일옥시)메틸]이속사플-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드		4	16	>64.0	413.0	2.612	B
27	4-[5-(((4-플루오로페닐)설포닐)아미노)이속사플-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	450.1	0.51	A
28	4-[5-(2,4-다이플루오로페닐)이속사플-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드	0.0028				375.1	0.59	A
29	N-하이드록시-4-[5-(3-메톡시페닐)이속사플-3-일]-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드		8	64	>64.0	369.0	2.663	B
30	4-[5-(2,3-다이클로로페닐)이속사플-3-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드	0.0027	1	4	>64.0	407.0	0.65	A
31	4-[3-(1-에톡시-1-메틸에틸)이속사플-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드	> 0.1	>64.0	>64.0	>64.0	349.1	0.48	A
32	4-[3-(2,6-다이메톡시페닐)이속사플-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설포닐)부탄아미드	0.0887	>64.0	>64.0	>64.0	399.1	0.52	A

33	4-[3-(1,3-벤즈다이옥솔-5-일)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0051	2	16	>64.0	383.0	0.54	A
34	4-[3-(3-플루오로페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0093	2	32	>64.0	357.0	0.58	A
35	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-(3-퀴놀린-2-일)이속사졸-5-일)부탄아미드	0.0221	8	32	>64.0	390.1	0.57	A
36	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[3-(2,3,4-트라이플루오로페닐)이속사졸-5-일]부탄아미드	0.0039	1	16	>64.0	383.0	0.61	A
37	4-[3-(3-플루오로피리딘-4-일)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0524	16	>64.0	>64.0	358.0	0.41	A
38	N-하이드록시-2-메틸-4-[3-(4-메틸페닐)이속사졸-5-일]-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0029	1	8	>64.0	353.1	0.6	A
39	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-[3-(2-페닐에틸)이속사졸-5-일]부탄아미드	0.0098	4	32	>64.0	367.1	0.6	A
40	N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)-4-(3-퀴놀린-2-일)이속사졸-5-일)부탄아미드	0.0252				390.1	0.44	A
41	4-[3-(3,4-다이플루오로페닐)이속사졸-5-일]-N-하이드록시-2-메틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0068	2	16	>64.0	375.0	0.6	A

42	4-[3-(3,4-다이메톡시페닐)이속사플-5-일]-N-하이드록시-2-에틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0386	64	>64.0	>64.0	399.1	0.5	A
43	4-[3-(3-플루오로피리딘-2-일)이속사플-5-일]-N-하이드록시-2-에틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	> 0.1	32	64	>64.0	358.0	0.42	A
44	4-[3-(4-플루오로페닐)이속사플-5-일]-N-하이드록시-2-에틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0038	1	16	>64.0	357.0	0.57	A
45	N-사이클로헥실-5-[4-(하이드록시아미노)-3-에틸-3-(메틸설폰일)-4-옥소부틸]이속사플-3-카복시아미드		>64.0	>64.0	>64.0	388.1	0.55	A
46	N-하이드록시-2-에틸-2-(메틸설폰일)-4-(3-퀴놀린-4-일)이속사플-5-일)부탄아미드	0.0054				390.1	0.4	A
47	N-하이드록시-4-[3-(4-메톡시페닐)이속사플-5-일]-2-에틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0041	1	16	>64.0	369.1	0.55	A
48	4-[3-(3-플루오로-4-모폴린-4-일)페닐]이속사플-5-일]-N-하이드록시-2-에틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0242	32	32	>64.0	442.1	0.56	A
49	N-하이드록시-4-[3-(2-메톡시페닐)이속사플-5-일]-2-에틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드	0.0424	32	>64.0	>64.0	369.1	0.55	A
50	4-[3-(2,4-다이플루오로페닐)이속사플-5-일]-N-하이드록시-2-에틸-2-(메틸설폰일)부탄아미드		1	16	>64.0	375.0	0.58	A