



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0109936
(43) 공개일자 2010년10월11일

(51) Int. Cl.

C07K 9/00 (2006.01) *C07K 7/06* (2006.01)

A61K 38/14 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7016605

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월05일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년07월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/085716

(87) 국제공개번호 WO 2009/085562

국제공개일자 2009년07월09일

(30) 우선권주장

61/016,783 2007년12월26일 미국(US)

(71) 출원인

리드 테라퓨틱스, 인크.

미국 94066 캘리포니아주 샌 브루노 스위트 130
베이힐 드라이브 999

(72) 발명자

츄, 다니엘

미국 95051 캘리포니아주 산타 클라라 벤톤 스트리트 3767

예, 타오

홍콩 코우룬 완포아 가든 홈 시트 9 블록 5 릴리 멘션스 플랫 디 11번 플로어

(74) 대리인

양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 항박테리아제로서의 신규한 반(半)-합성 글리코펩티드

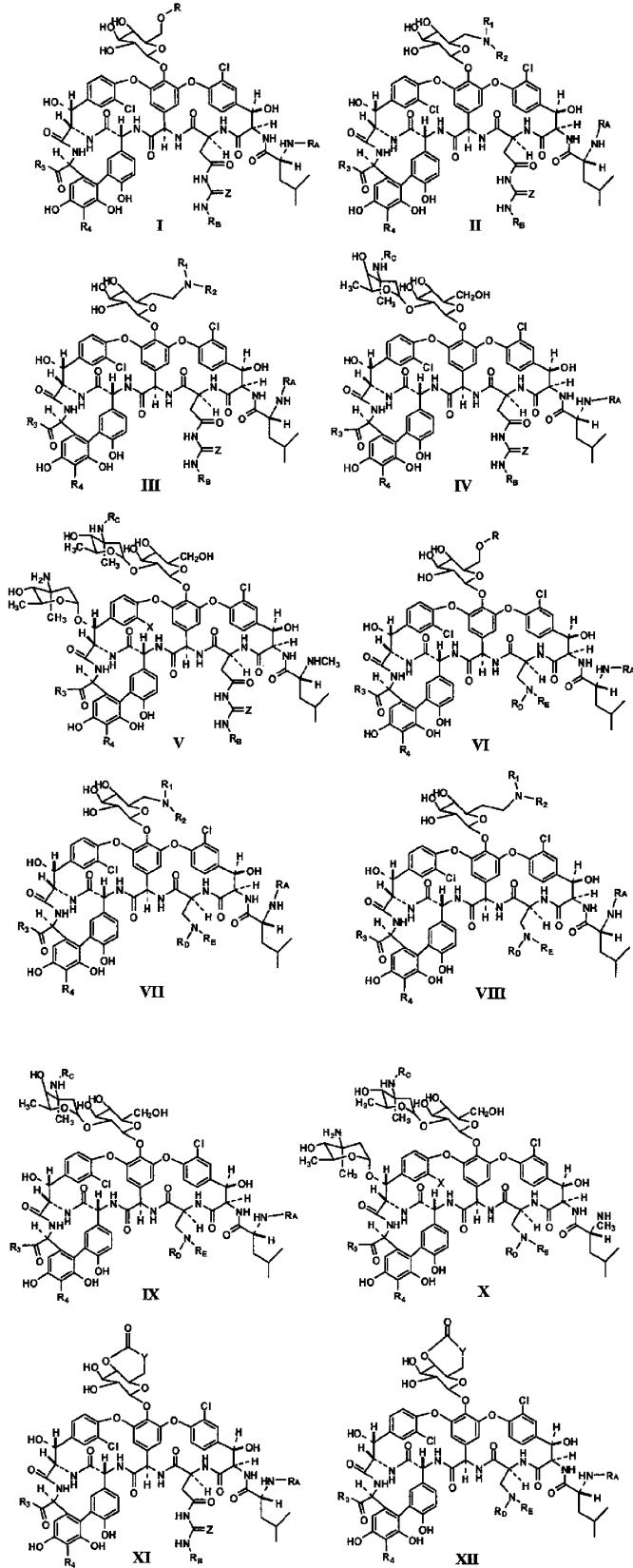
(57) 요약

본 발명에는 항박테리아 활성을 갖는 반-합성 글리코펩티드가 기재되어 있고, 특히, 본원에 기재된 반-합성 글리코펩티드는 글리코펩티드(화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 또는 화합물 C)의 화학적 변형, 또는 산성 매질 중에서 모 글리코펩티드의 아미노산-4의 이당류 잔기를 가수분해하여 아미노산-4 단당류를 제공함으로써 제조되는 단당류의 화학적 변형; 단당류의 아미노-당 유도체로의 전환; 특정 아실기를 사용하는, 상기 골격의 아미노산-4 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기의 아실화; 및 상기 골격의 거대 고리 상의 산 잔기의 특정 치환된 아미드로의 전환에 의해 제조된다. 핵심 반응은 적절하게 보호된 중간체 화합물을 이소시아네이트로 처리하거나, 또는 페닐-비스-트리플루오로아세테이트로 3번째 아미노산인 아스파라긴의 1급 아미드의 호프만 분해를 수행하여 1급 아민을 얻는 것이다. 또한, 화합물의 합성 방법, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 질환, 특히 박테리아 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물의 사용 방법이 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

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



상기 식 중,

R_A 는

- a) 수소,
- b) 메틸,
- c) C_2-C_{12} -알킬

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로

- a) 수소,
- b) C_1-C_{12} -알킬,
- c) (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

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,

- d) 아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- e) 치환된 아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- f) 헤테로아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 시클로알케닐,
- j) 헤테로시클로알킬,

(또는

R_1 및 R_2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 -O-, -N-, -NH-, -N(C_1-C_6 -알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴- C_1-C_6 -알킬)-, -N(치환된-아릴- C_1-C_6 -알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴- C_1-C_6 -알킬)-, -N(치환된-헤테로아릴- C_1-C_6 -알킬)-, 및 -S- 또는 $S(O)_n$ - (여기서, n은 1 또는 2임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 관능기를 임의로 함유한 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리 또는 치환된 헤테로아릴을 형성하고, 상기 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리는

- (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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)

및

k) C(=O)R₇,

l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는

R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

- (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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₇은

- a) 수소,
- b) C₁-C₁₂-알킬,
- c) (a) 할로젠,
- (b) 히드록시,
- (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- (e) 아미노,

- (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- (h) 알케닐,
- (i) 알키닐,
- (j) C₁-C₁₂-티오알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,

- d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 시클로알케닐,
- j) 헤테로시클로알킬,
- k) C₁-C₁₂-알킬아미노

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X는

- (1) 수소,
- (2) 염소

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는

- (1) 산소,
- (2) NR₁ (여기서, R₁은 상기 정의한 바와 같음)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는

- (1) 산소,
- (2) 황

으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은

- (1) 수소,
- (2) 시클로알킬,
- (3) 시클로알케닐,
- (4) C₁-C₁₂-알킬,
- (5) (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, R₅는 상기 정의한 바와 같고, R₆은 수소 또는 저급알킬임),
- (g) 아미노,
- (h) -NR₅R₆ (여기서, R₅ 및 R₆은 상기 정의한 바와 같거나,
또는
R₅ 및 R₆은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
(i) 할로겐,
(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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함),

- (i) 아릴,
- (j) 치환된 아릴,
- (k) 헤테로아릴,
- (l) 치환된 헤테로아릴,
- (m) 머캄토,
- (n) C₁-C₁₂-티오알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,

(6) C(=O)OR₁₁ (여기서, R₁₁은 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴임),

(7) C(=O)NR₁₁R₁₂ (여기서, R₁₁은 상기 정의한 바와 같고, R₁₂는 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나,

또는

R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

- (a) 할로젠,
 - (b) 히드록시,
 - (c) C₁-C₃-알콕시,
 - (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - (e) 옥소,
 - (f) C₁-C₁₂-알킬,
 - (g) 치환된 저급알킬,
 - (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
 - (i) 아미노,
 - (j) 알킬아미노,
 - (k) 디알킬아미노
- 및
- (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)

로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는

R과 그의 연결된 산소 원자는 함께 취해져서 할로젠이 되고;

R₃은

- (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, 치환된 저급알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아미노저급알킬 (여기서, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알콕시 및 치환된 아릴옥시로 더 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는

R₁₃ 및 R₁₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

- (a) 할로젠,
- (b) 히드록시,

- (c) C₁-C₃-알콕시,
 - (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - (e) 옥소,
 - (f) C₁-C₁₂-알킬,
 - (g) 치환된 저급알킬,
 - (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
 - (i) 아미노,
 - (j) 알킬아미노,
 - (k) 디알킬아미노
- 및
- (1) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₄는

- (1) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHSO₂R_B (여기서, m은 1 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- (2) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHSO₂R_B (여기서, p는 0 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- (3) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-COOH (여기서, p는 0 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- (4) CH₂NR_F-CHR₁₅-(CH₂)_q-NR_GSO₂R_B (여기서, q는 2 내지 4이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬이고, R_F 및 R_G는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 함께 -CH₂-를 나타냄),
- (5) H,
- (6) CH₂NHCH₂PO₃H₂,
- (7) 아미노저급알킬 (여기서, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알콕시 및 치환된 아릴옥시로 더 치환됨)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_B는

- a) 아릴,
- b) C₁-C₁₂-알킬,
- c) (a) 할로겐,
- (b) 히드록시,
- (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- (e) 아미노,

- (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- (h) 알케닐,
- (i) 알키닐,
- (j) C₁-C₁₂-티오알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,

- d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 헤테로아릴,
- j) 헤테로시클로알킬,
- k) (a) 할로젠,
- (b) 히드록시,
- (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- (d) C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알콕시,
- (e) 아미노,
- (f) 아미노-C₁-C₆-알콕시,
- (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- (k) 알케닐,
- (l) 알키닐,
- (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- (n) C₁-C₁₂-알킬

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 아릴,

- l) (a) 할로젠,
- (b) 히드록시,
- (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- (d) C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알콕시,

- (e) 아미노,
- (f) 아미노-C₁-C₆-알콕시,
- (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- (k) 알케닐,
- (l) 알키닐,
- (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- (n) C₁-C₁₂-알킬

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 헤테로아릴
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_C는 각각

- a) 수소,
- b) C₁-C₁₂-알킬,
- c) (a) 할로겐,
- (b) 히드록시,
- (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- (e) 아미노,
- (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- (h) 알케닐,
- (i) 알키닐,
- (j) C₁-C₁₂-티오알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,

- d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 시클로알케닐,

- j) 헤테로시클로알킬,
- k) $C(=O)R_7$ (여기서, R_7 은 상기 정의됨),
- l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ (여기서, R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는

R_8 및 R_{10} 또는 R_9 및 R_{10} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

- (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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_D 및 R_E 는 각각 독립적으로

- a) 수소,
- b) C_1-C_{12} -알킬,
- c)
 - (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

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,

- d) 아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- e) 치환된 아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,

- f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 시클로알케닐,
- j) 헤테로시클로알킬,

(또는

R_D 및 R_E는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 -O-, -N-, -NH-, -N(C₁-C₆-알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, 및 -S- 또는 S(O)_n- (여기서, n은 1 또는 2임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 관능기를 임의로 함유한 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리는

- (a) 할로겐,
- (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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)

및

- k) C(=O)R₇ (여기서, R₇은 상기 정의한 바와 같음),
- l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는

R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

- (a) 할로겐,
- (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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함),

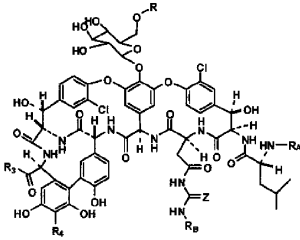
m) $C(=O)CHR_8NR_9R_7$ (여기서, R_7 , R_8 및 R_9 는 상기 정의한 바와 같음)

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 I>

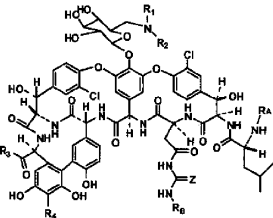


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 3

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 II를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 II>

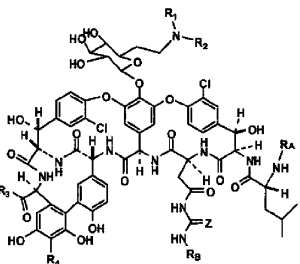


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 4

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 III를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 III>

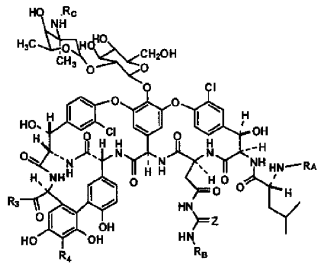


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 IV를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 IV>

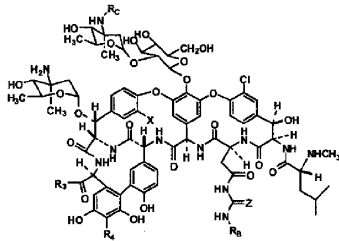


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 6

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 V를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 V>

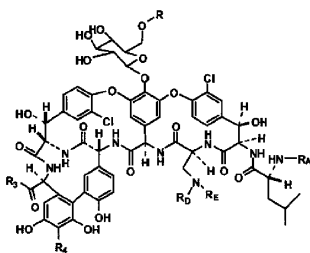


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 7

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 VI를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 VI>

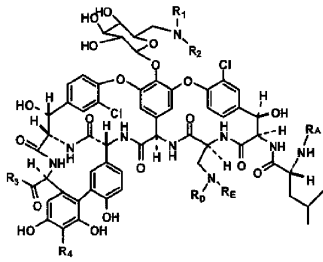


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 8

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 VII를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 VII>

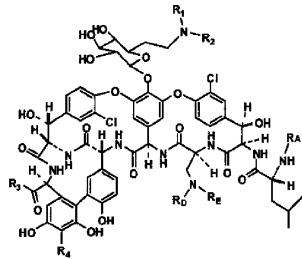


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 9

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 VIII를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 VIII>

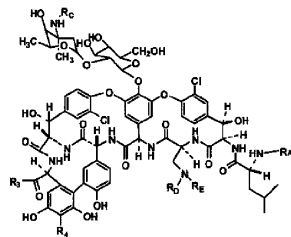


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 10

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 IX를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 IX>

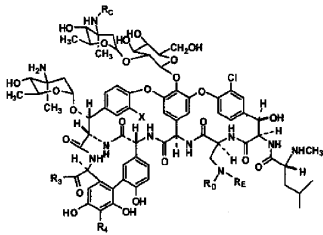


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 11

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 X를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 X>

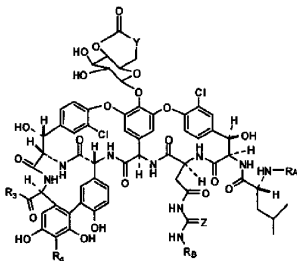


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 12

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 XI를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 XI>

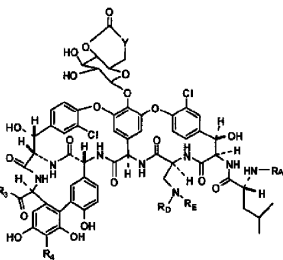


상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 13

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 XII를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물:

<화학식 XII>



상기 식 중, R 등은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 14

제2항에 있어서, RA가 메틸이고, R1가 수소인 화합물.

청구항 15

제2항에 있어서, RA가 수소이고, R1가 수소인 화합물.

청구항 16

제3항에 있어서, RA가 수소이고, R1가 수소인 화합물.

청구항 17

제3항에 있어서, R_A 가 메틸이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 18

제4항에 있어서, R_A 가 메틸이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 19

제4항에 있어서, R_A 가 수소이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 20

제5항에 있어서, R_A 가 메틸이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 21

제5항에 있어서, R_A 가 수소이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 22

제6항에 있어서, X 가 염소이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 23

제6항에 있어서, X 가 수소이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 24

제7항에 있어서, R_A 가 메틸이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 25

제7항에 있어서, R_A 가 수소이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 26

제8항에 있어서, R_A 가 메틸이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 27

제8항에 있어서, R_A 가 수소이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 28

제9항에 있어서, R_A 가 메틸이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 29

제9항에 있어서, R_A 가 수소이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 30

제10항에 있어서, R_A 가 메틸이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 31

제10항에 있어서, R_A 가 수소이고, R_4 가 수소인 화합물.

청구항 32

제11항에 있어서, X가 염소이고, R₄가 수소인 화합물.

청구항 33

제11항에 있어서, X가 수소이고, R₄가 수소인 화합물.

청구항 34

제12항에 있어서, R_A가 메틸이고, R₄가 수소인 화합물.

청구항 35

제12항에 있어서, R_A가 수소이고, R₄가 수소인 화합물.

청구항 36

제13항에 있어서, R_A가 메틸이고, R₄가 수소인 화합물.

청구항 37

제13항에 있어서, R_A가 수소이고, R₄가 수소인 화합물.

청구항 38

제1항에 있어서, R_A가 메틸이고, R₄가 CH₂NHCH₂PO₃H₂인 화합물.

청구항 39

제1항에 있어서, R_A가 수소이고, R₄가 CH₂NHCH₂PO₃H₂인 화합물.

청구항 40

제14항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R₃이 각각

- (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, 치환된 저급알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아미노저급알킬 (여기서, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알콕시 및 치환된 아릴옥시로 더 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는

R₁₃ 및 R₁₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

- (a) 할로겐,

- (b) 히드록시,
 - (c) C₁-C₃-알콕시,
 - (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - (e) 옥소,
 - (f) C₁-C₁₂-알킬,
 - (g) 치환된 저급알킬,
 - (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
 - (i) 아미노,
 - (j) 알킬아미노,
 - (k) 디알킬아미노
- 및
- (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시 클로알킬 고리를 형성함)

로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 41

제14항 내지 제23항, 제34항, 제35항, 제38항 및 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R_B가 각각

- a) 아릴,
- b) C₁-C₁₂-알킬,
- c)
 - (a) 할로젠,
 - (b) 히드록시,
 - (c) C₁-C₁₂-알콕시,
 - (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - (e) 아미노,
 - (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
 - (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
 - (h) 알케닐,
 - (i) 알키닐,
 - (j) C₁-C₁₂-티오알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,

- d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,

- g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 헤테로아릴,
- j) 헤테로시클로알킬,
- k) 치환된 아릴,
- l) 치환된 헤테로아릴

로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 42

제24항 내지 제33항 및 제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R_D 및 R_E가 각각 독립적으로

- a) 수소,
- b) C₁-C₁₂-알킬,
- c) (a) 할로젠,
(b) 히드록시,
(c) C₁-C₁₂-알콕시,
(d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
(e) 아미노,
(f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
(g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
(h) 알케닐,
(i) 알키닐,
(j) C₁-C₁₂-티오알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,

- d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 시클로알케닐,
- j) 헤테로시클로알킬,

(또는

R_D 및 R_E는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 -O-, -N-, -NH-, -N(C₁-C₆-알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, 및 -S- 또는 S(O)_n- (여기서, n은 1 또는 2임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개

의 헤테로 관능기를 임의로 함유한 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리는

- (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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)

및

k) C(=O)R₇ (여기서, R₇은 상기 정의한 바와 같음),

l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는

R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

- (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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함),

m) C(=O)CHR₈NR₉R₇ (여기서, R₇, R₈ 및 R₉는 상기 정의한 바와 같음)

로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 43

제14항 또는 제15항에 있어서, R이 각각

- (1) 수소,
- (2) 시클로알킬,
- (3) 시클로알케닐,

- (4) C_1-C_{12} -알킬,
- (5) (a) 할로겐,
 (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_5 는 상기 정의한 바와 같고, R_6 은 수소 또는 저급알킬임),
 (g) 아미노,
 (h) $-NR_5R_6$ (여기서, R_5 및 R_6 은 상기 정의한 바와 같거나,
 또는
 R_5 및 R_6 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
 (i) 할로겐,
 (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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함),

- (i) 아릴,
 (j) 치환된 아릴,
 (k) 헤테로아릴,
 (l) 치환된 헤테로아릴,
 (m) 머캅토,
 (n) C_1-C_{12} -티오알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,

- (6) $C(=O)OR_{11}$ (여기서, R_{11} 은 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴임),
 (7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$ (여기서, R_{11} 은 상기 정의한 바와 같고, R_{12} 는 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나,

또는

R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

- (a) 할로겐,
- (b) 히드록시,
- (c) C₁-C₃-알콕시,
- (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- (e) 옥소,
- (f) C₁-C₁₂-알킬,
- (g) 치환된 저급알킬,
- (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- (i) 아미노,
- (j) 알킬아미노,
- (k) 디알킬아미노

및

- (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)

로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

R과 그의 연결된 산소 원자가 함께 취해져서 할로젠인 화합물.

청구항 44

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R_c가 각각

- a) 수소,
- b) C₁-C₁₂-알킬,
- c) (a) 할로겐,
- (b) 히드록시,
- (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- (e) 아미노,
- (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- (h) 알케닐,
- (i) 알키닐,
- (j) C₁-C₁₂-티오알콕시

- 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
 - e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
 - f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
 - g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
 - h) 시클로알킬,
 - i) 시클로알케닐,
 - j) 헤테로시클로알킬,
 - k) C(=O)R₇ (여기서, R₇은 상기 기재된 바와 같음),
 - l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는

R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

- (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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)

로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 45

제16항 내지 제19항 및 제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로

- a) 수소,
- b) C₁-C₁₂-알킬,
- c) (a) 할로젠,
- (b) 히드록시,
- (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- (e) 아미노,

- (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- (h) 알케닐,
- (i) 알키닐,
- (j) C₁-C₁₂-티오알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,

- d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- h) 시클로알킬,
- i) 시클로알케닐,
- j) 헤테로시클로알킬,

(또는

R₁ 및 R₂는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 -O-, -N-, -NH-, -N(C₁-C₆-알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, 및 -S- 또는 S(O)_n- (여기서, n은 1 또는 2임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 관능기를 임의로 함유한 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리 또는 치환된 헤테로아릴을 형성하고, 상기 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리는

- (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

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)

및

- k) C(=O)R₇,

l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는

R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

- (a) 할로겐,
- (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

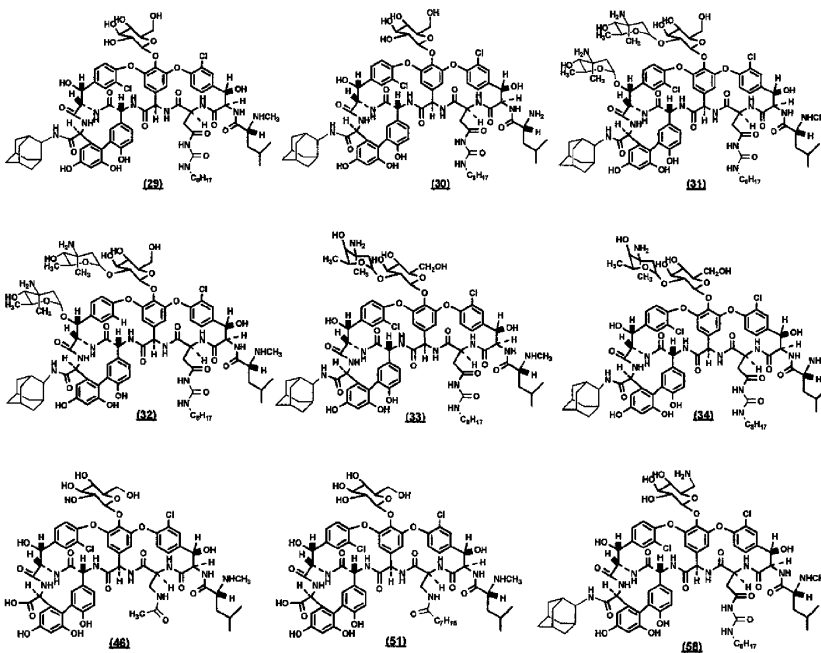
로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)

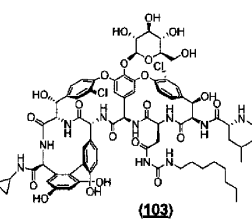
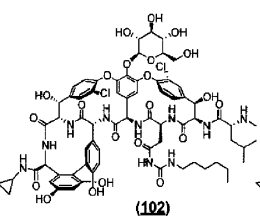
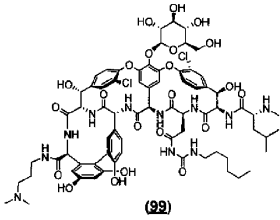
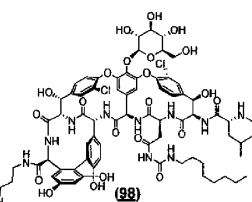
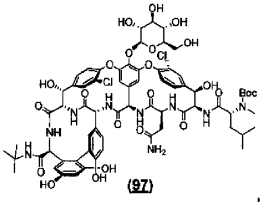
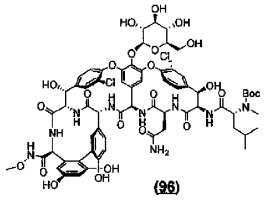
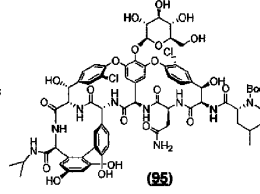
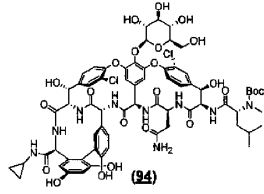
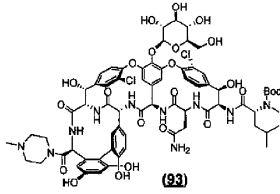
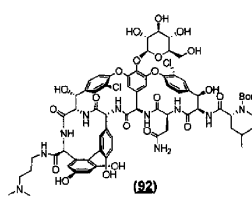
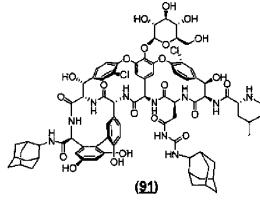
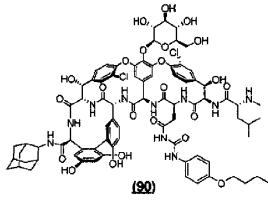
로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

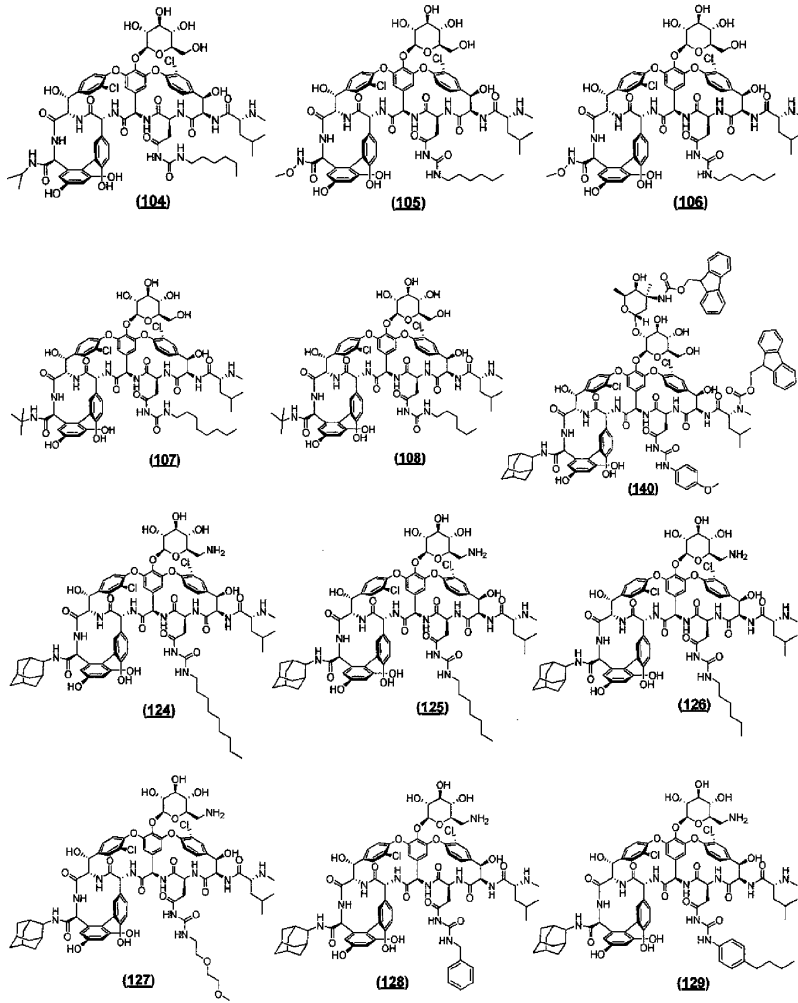
청구항 46

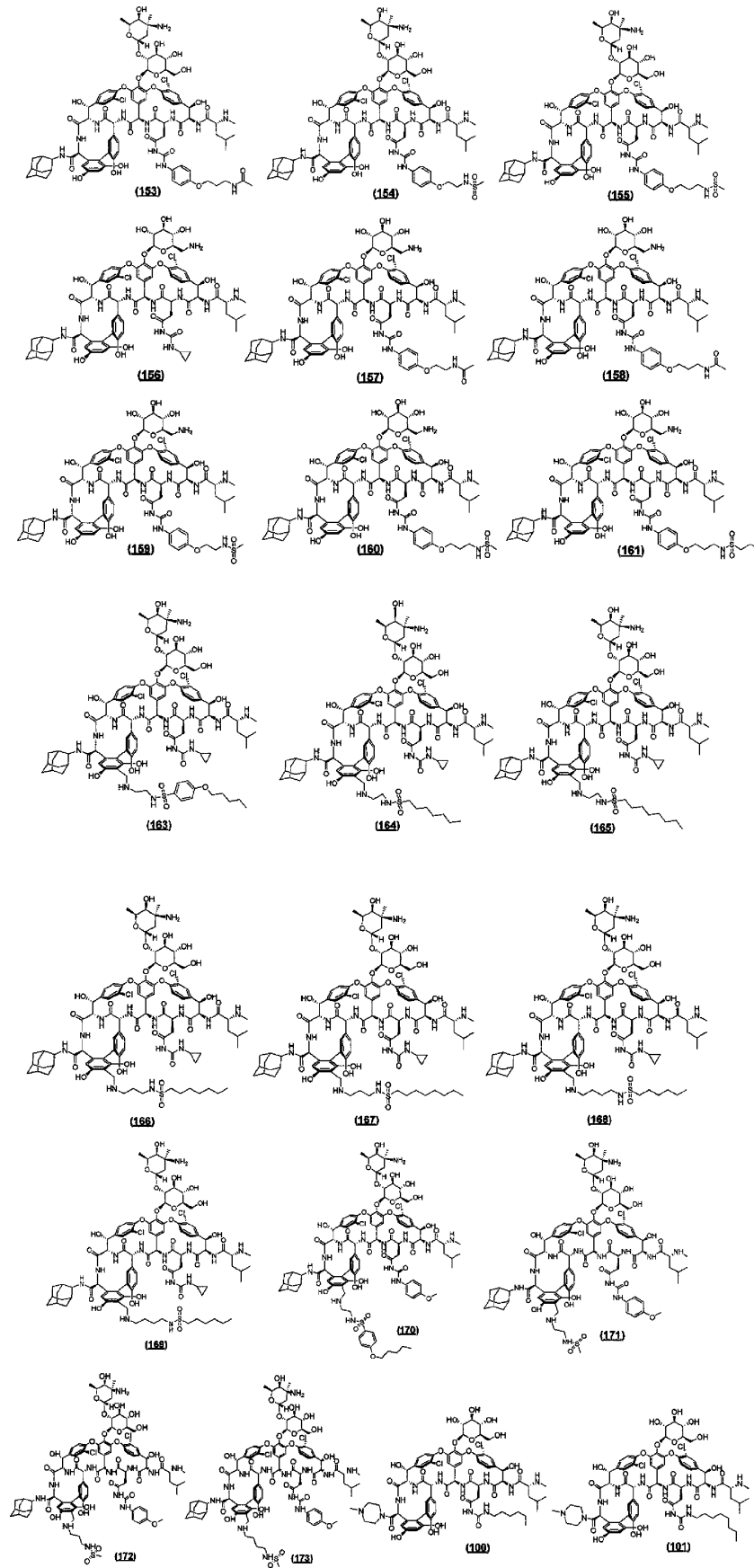
제14항 내지 제23항, 제34항, 제35항, 제38항 및 제39항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 각각 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 47









로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 48

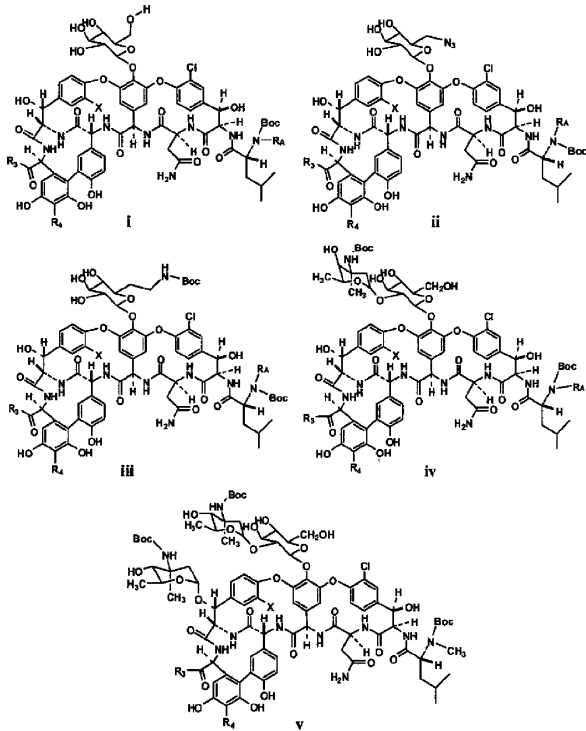
치료 유효량의 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 화합물을 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 49

항박테리아 유효량의 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 화합물을 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 치료 방법.

청구항 50

하기 화학식 i, ii, iii, iv 및 v로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물

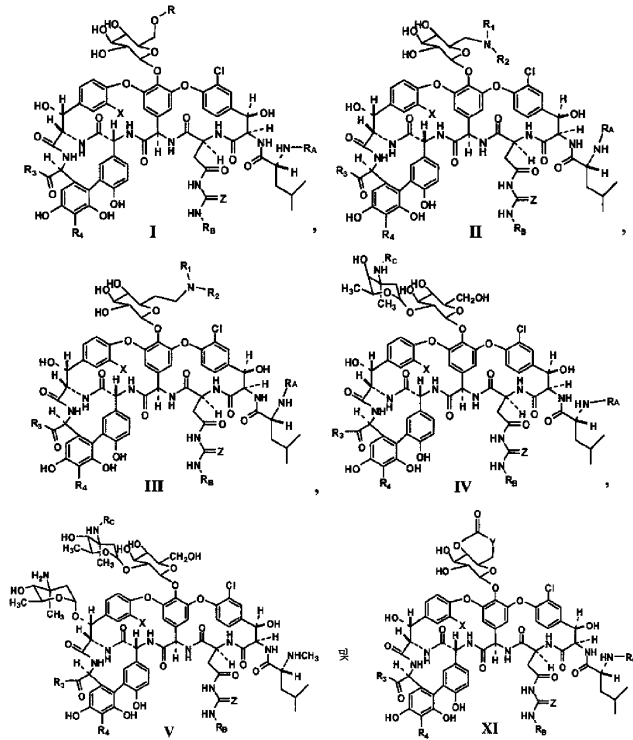


(식 중, R₁는 수소 또는 메틸이거나, X는 염소 또는 수소가이거나, R₃은 본원에 정의한 바와 같이 알콕시, 2-아다만탄아미노 또는 저급알킬아미노이거나, 또는 R₄는 본원에 정의한 바와 같이 수소 또는 적절하게 보호된 CH₂NHCH₂PO₃H₂ 또는 Boc-아미노저급알킬임)을,

- (a) 디메틸아미노피리딘 등과 같은 염기의 존재하에 R₅-이소시아네이트 또는 R₆-티오이소시아네이트를 사용하는, 3번째 아미노산인 아스파라긴의 1급 아마이드 기의 아실화,
- (b) 트리플루오로아세트산과 같은 순한 산을 사용하는 Boc 보호기의 제거,
- (c) R₃이 알콕시인 경우, 카르복실산 유도체를 얻기 위한, 순한 염기 또는 산 가수분해에 의한 알콕시 기의 제거,
- (d) 아지드 관능기의 아민으로의 환원,
- (e) 구조 R₁-J (여기서, J는 할로겐임) 또는 R_c-J (여기서, J는 할로겐임)를 갖는 알킬 할라이드를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 알킬화,
- (f) 구조 C(=O)R₇을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 아실화,
- (g) 구조 C(=O)CHR₈NR₉R₁₀을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 아실화,

- (h) 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기와 알데히드 또는 케톤과의 반응, 및 이후의 생성된 이민의 환원성 아민화,
- (i) 화합물의 거대 고리 상의 산 잔기의, R₃으로 정의된 치환된 아미드로의 전환,
- (j) 화합물의 4번째 아미노산의 모노-당 잔기의 1급 알콜 또는 1급 아민 상에서의 인접한 히드록실 기와의 포스겐 반응,
- (k) 1,2,3-트리아졸을 형성하기 위한, 아지드와 알킨의 이극성 고리 첨가 반응,
- (l) (a) 및 (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 의해 변형시켜

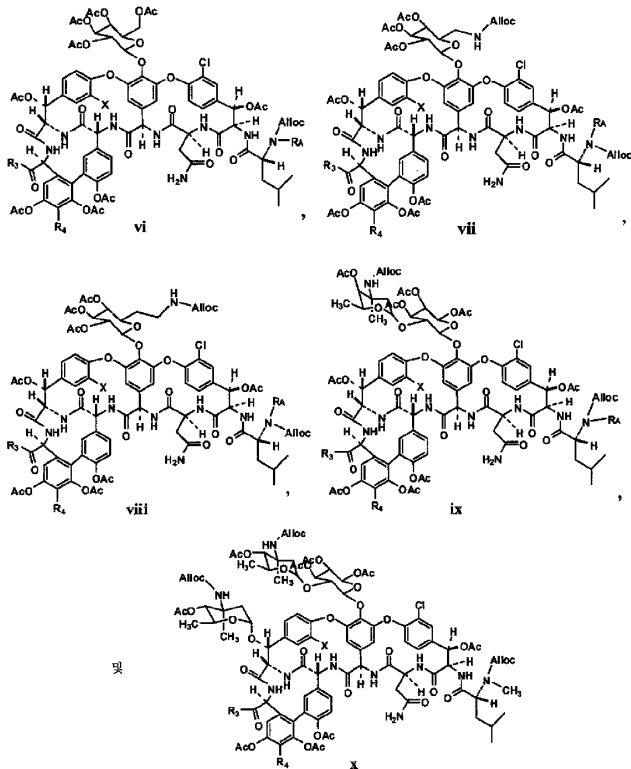


(식 중, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_A, R_B, R_C, X, Y 및 Z는 본원에 정의한 바와 같음)

으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 제1항의 화학식 I 내지 V 및 XI의 화합물의 제조 방법.

청구항 51

하기 화학식 vi, vii, viii, ix 및 x로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물



(식 중, R_4 는 수소 또는 메틸이거나, X 는 염소 또는 수소이이거나, R_3 은 본원에 정의한 바와 같이 알콕시, 2-아다만탄아미노 또는 저급알킬아미노이거나, 또는 R_4 는 본원에 정의한 바와 같이 수소 또는 적절하게 보호된 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 또는 Boc-아미노저급알킬임)을,

(a) 1급 아민을 얻기 위한, 페닐요오드-비스-트리플루오로아세테이트를 사용하는, 3번째 아미노산인 아스파라긴의 1급 아마이드 기의 호프만(Hofmann) 분해,

(b) 구조 R_D-J (여기서, J 는 할로젠임) 또는 R_E-J (여기서, J 는 할로젠임)를 갖는 알킬 할라이드를 사용하는 1급 아민의 알킬화,

(c) 구조 $C(=O)R_7$ 을 갖는 아실 기를 사용하는 1급 아민의 아실화,

(d) 구조 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 을 갖는 아실 기를 사용하는 1급 아민의 아실화,

(e) $Pd(OAc)_2$, PPh_3 및 $(nBu)_3SnH$ 를 사용하는 N-Alloc 보호기의 제거,

(f) 알코올을 얻기 위한, 모든 아세테이트 기의 가수분해,

(g) R_3 이 알콕시인 경우, 카르복실산 유도체를 얻기 위한, 순한 염기 또는 산 가수분해에 의한 알콕시 기의 제거,

(h) 구조 $R-J$ (여기서, J 는 할로젠임), R_I-J (여기서, J 는 할로젠임) 또는 R_C-J (여기서, J 는 할로젠임)을 갖는 알킬 할라이드를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알코올의 알킬화,

(i) 구조 $C(=O)R_7$ 을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알코올의 아실화,

(j) 구조 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알코올의 아실화,

(k) 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기와 알데히드 또는 케톤과의 반응, 및 이후의 생성된 이민의 환원성 아민화,

(l) 화합물의 거대 고리 상의 산 잔기의, R_3 으로 정의된 치환된 아마이드로의 전환,

(m) 화합물의 4번째 아미노산의 모노-당 잔기의 1급 알코올 또는 1급 아민 상에서의 인접한 히드록실 기와의 포스겐 반응,

(n) (a), (e) 및 (f)의 조합,

(o) (a), (b), (e) 및 (f)의 조합,

(p) (a), (c), (e) 및 (f)의 조합,

(q) (a), (d), (e) 및 (f)의 조합,

(r) (a), (c), (e), (f) 및 (g)의 조합,

(s) (a), (c), (e), (f), (g) 및 (l)의 조합,

(t) (a), (d), (e), (f) 및 (g)의 조합,

(u) (a), (d), (e), (f), (g) 및 (l)의 조합,

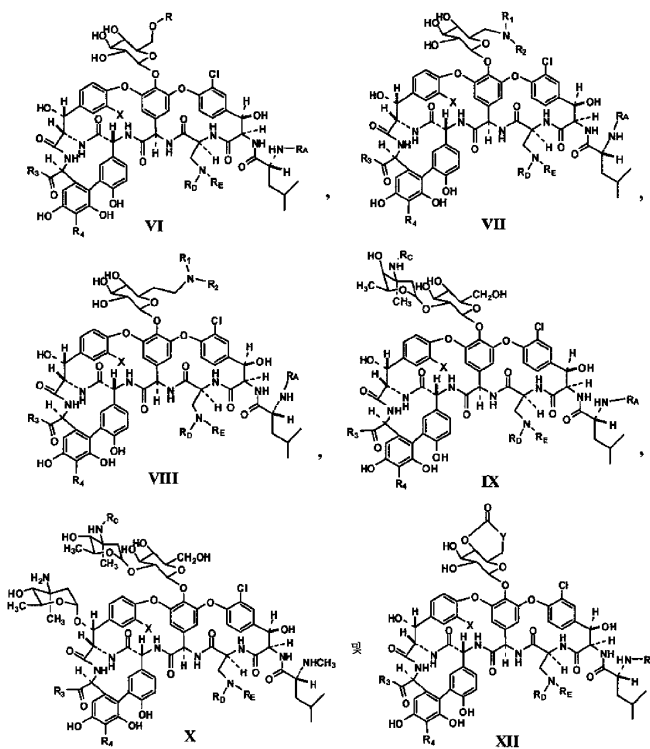
(v) (a), (c), (e), (h) 및 (f)의 조합,

(w) (a), (d), (e), (h) 및 (f)의 조합,

(x) (a), (c), (e), (h), (f) 및 (g)의 조합,

(y) (a), (d), (e), (h), (f) 및 (g)의 조합,

- (z) (a), (c), (e), (h), (f), (g) 및 (l)의 조합,
 - (aa) (a), (d), (e), (h), (f), (g) 및 (l)의 조합,
 - (bb) (a), (c), (e), (i) 및 (f)의 조합,
 - (cc) (a), (d), (e), (i) 및 (f)의 조합,
 - (dd) (a), (c), (e), (i), (f) 및 (g)의 조합,
 - (ee) (a), (d), (e), (i), (f) 및 (g)의 조합,
 - (ff) (a), (c), (e), (i), (f), (g) 및 (l)의 조합,
 - (gg) (a), (d), (e), (i), (f), (g) 및 (l)의 조합,
 - (hh) (a), (c), (e), (j) 및 (f)의 조합,
 - (ii) (a), (d), (e), (j) 및 (f)의 조합,
 - (jj) (a), (c), (e), (j), (f) 및 (g)의 조합,
 - (kk) (a), (d), (e), (j), (f) 및 (g)의 조합,
 - (ll) (a), (c), (e), (j), (f), (g) 및 (l)의 조합,
 - (mm) (a), (d), (e), (j), (f), (g) 및 (l)의 조합,
 - (nn) (a), (c), (e), (k) 및 (f)의 조합,
 - (oo) (a), (d), (e), (k) 및 (f)의 조합,
 - (pp) (a), (c), (e), (k), (f) 및 (g)의 조합,
 - (qq) (a), (d), (e), (k), (f) 및 (g)의 조합,
 - (rr) (a), (c), (e), (k), (f), (g) 및 (l)의 조합,
 - (ss) (a), (d), (e), (k), (f), (g) 및 (l)의 조합
- 으로 이루어진 군으로부터 선택된 기술에 의해 변형시켜



(식 중, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_A, R_C, R_D, R_E, X, Y 및 Z는 본원에 정의한 바와 같음)

로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 제1항의 화학식 VI 내지 X 및 XII의 화합물의 제조 방법.

명세서

기술분야

[0001] <관련 출원>

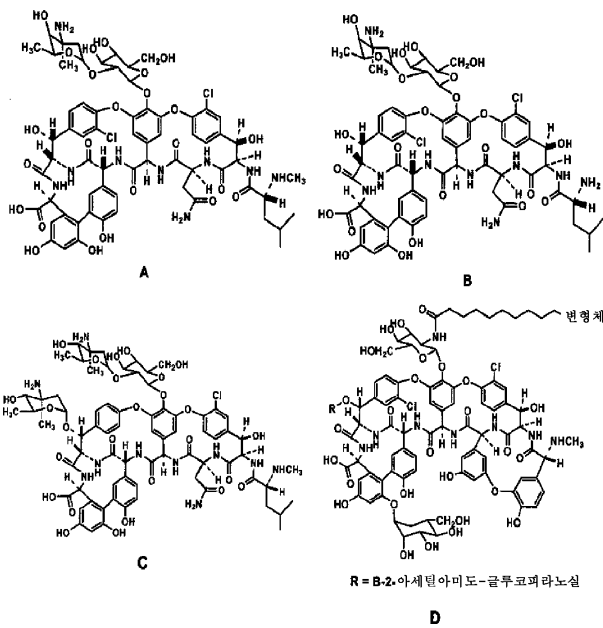
[0002] 본원은 미국 가특허 출원 제61/016,783호 (2007년 12월 26일 출원함)의 이익을 청구하고, 그 내용은 그 전문이 참고로 포함된다.

[0003] <발명의 분야>

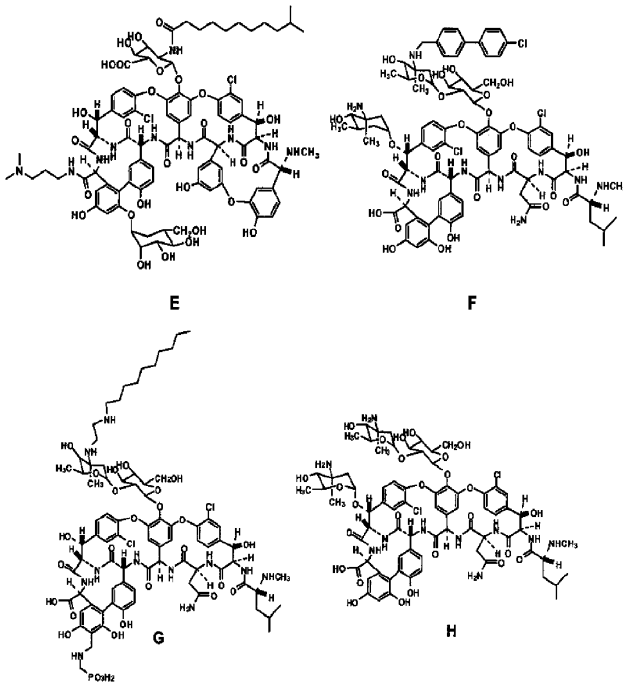
[0004] 본원에는 항박테리아 활성을 갖는 반-합성 글리코펩티드, 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 반-합성 글리코펩티드를 사용하는 치료 방법이 기재되어 있다.

배경기술

[0005] 약물 내성 박테리아 군주의 출현에 따라, 활성이 개선된 항생제의 합성 및 확인에 대한 필요성이 강조되고 있다. 박테리아 감염과 싸우기 위해 사용되는 천연 발생 및 반-합성 글리코펩티드 항생제로는 하기의 구조 A, B, C, D, E, F, G 및 H를 갖는, 반코마이신, 테스페틸반코마이신, 에레모마이신, 테이코플라닌 (5가지 화합물의 착체), 달바반신, 오리타반신, 텔라반신 및 A82846B (LY264826)와 같은 화합물이 포함된다:



[0006]



[0007]

[0008]

이들 화합물은 박테리아 감염의 치료 및 예방에 사용되지만, 다른 항박테리아제와 마찬가지로, 이들 화합물에 대해 내성을 갖거나 또는 이들 화합물에 대한 감수성이 불충분한 박테리아 균주가 확인된 바 있으며, 이들 화합물은 특정 박테리아 감염, 예를 들어, 화합물 A 중간체-내성 에스. 아우레우스(*S. aureus*)에 의해 야기되는 폐의 에스. 아우레우스 감염, 또는 화합물 A 내성-장구균으로 인한 감염에 대해서는 제한된 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다.

발명의 내용

[0009]

<본 발명의 요약>

[0010]

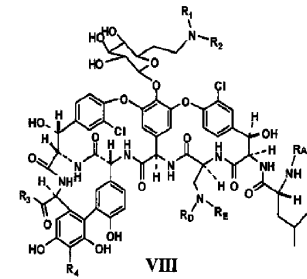
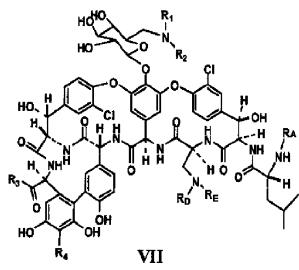
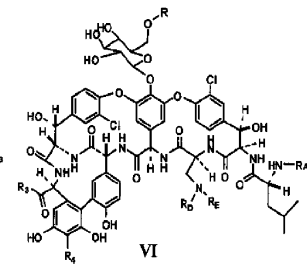
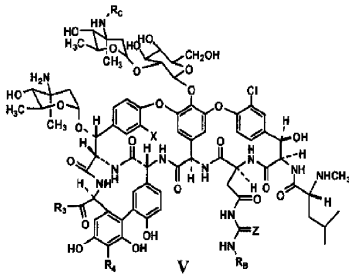
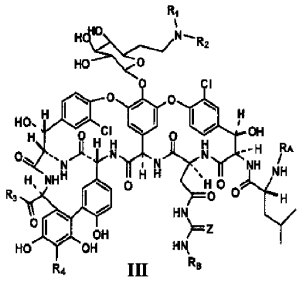
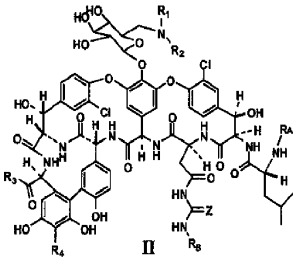
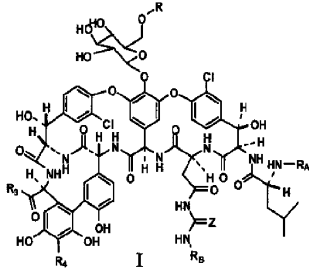
본원에는 항박테리아 활성을 갖는 반-합성 글리코펩티드가 기재되어 있다. 또한 상기 화합물의 합성 방법, 상기 화합물을 함유한 제약 조성물, 및 질환, 특히 박테리아 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 화합물의 사용 방법이 제공된다.

[0011]

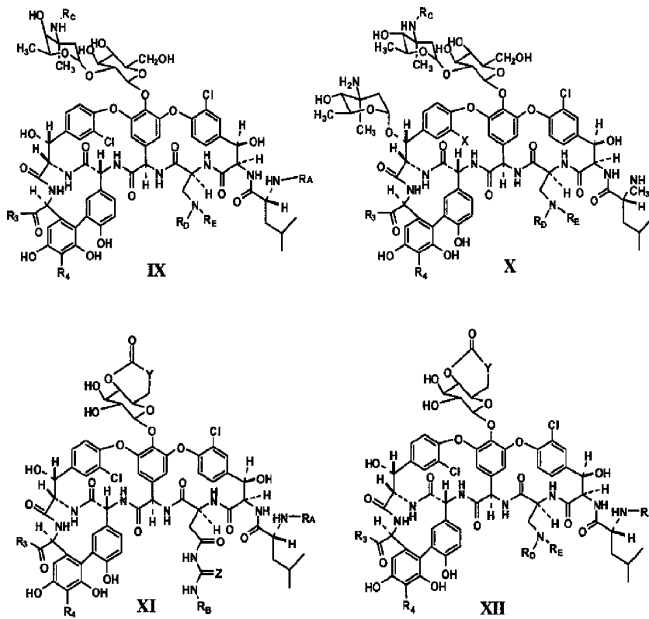
한 측면에서 본원에는 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C 또는 화합물 H 골격을 변형시켜 항박테리아 활성을 갖는 반-합성 글리코펩티드를 제공하는 화합물, 및 또한 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이 기재되어 있고, 몇몇 실시양태에서, 이들은 현재 사용가능한 글리코펩티드 항박테리아제보다 더 우수한 미생물학적 및 약동학적 성질을 가지고 박테리아 감염의 치료를 위한 항박테리아제로서 사용된다.

[0012]

한 측면에서 본원에는 하기 화학식 I 내지 XII로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이 기재되어 있다:



[0013]



- [0014]
- [0015] 상기 식 중,
- [0016] R_4 는
- [0017] a) 수소,
- [0018] b) 메틸,
- [0019] c) C_2-C_{12} -알킬
- [0020] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0021] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로
- [0022] a) 수소,
- [0023] b) C_1-C_{12} -알킬,
- [0024] c) (a) 할로젠,
- [0025] (b) 히드록시,
- [0026] (c) C_1-C_{12} -알콕시,
- [0027] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0028] (e) 아미노,
- [0029] (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
- [0030] (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
- [0031] (h) 알케닐,
- [0032] (i) 알키닐,
- [0033] (j) C_1-C_{12} -티오알콕시
- [0034] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0035] d) 아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,

- [0036] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0037] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0038] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0039] h) 시클로알킬,
- [0040] i) 시클로알케닐,
- [0041] j) 헤테로시클로알킬,
- [0042] (또는
- [0043] R₁ 및 R₂는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 -O-, -N-, -NH-, -N(C₁-C₆-알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, 및 -S- 또는 S(O)_n- (여기서, n은 1 또는 2임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 관능기를 임의로 함유한 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리 또는 치환된 헤테로아릴을 형성하고, 상기 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리는
 - [0044] (a) 할로젠,
 - [0045] (b) 히드록실,
 - [0046] (c) C₁-C₃-알콕시,
 - [0047] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - [0048] (e) 옥소,
 - [0049] (f) C₁-C₃-알킬,
 - [0050] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
 - [0051] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [0052] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)
- [0053] 및
- [0054] k) C(=O)R₇,
- [0055] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
 - [0056] 또는
 - [0057] R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
 - [0058] (a) 할로젠,
 - [0059] (b) 히드록실,
 - [0060] (c) C₁-C₃-알콕시,
 - [0061] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 - [0062] (e) 옥소,
 - [0063] (f) C₁-C₃-알킬,
 - [0064] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,

- [0065] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [0066] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [0067] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0068] R₇은
- [0069] a) 수소,
- [0070] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0071] c) (a) 할로젠,
- [0072] (b) 히드록시,
- [0073] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0074] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0075] (e) 아미노,
- [0076] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0077] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0078] (h) 알케닐,
- [0079] (i) 알키닐,
- [0080] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0081] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0082] d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0083] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0084] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0085] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0086] h) 시클로알킬,
- [0087] i) 시클로알케닐,
- [0088] j) 헤테로시클로알킬,
- [0089] k) C₁-C₁₂-알킬아미노
- [0090] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0091] X는
- [0092] (1) 수소,
- [0093] (2) 염소
- [0094] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0095] Y는
- [0096] (1) 산소,

- [0097] (2) NR_1 (여기서, R_1 은 상기 정의한 바와 같음)
- [0098] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0099] Z 는
- [0100] (1) 산소,
- [0101] (2) 황
- [0102] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0103] R 은
- [0104] (1) 수소,
- [0105] (2) 시클로알킬,
- [0106] (3) 시클로알케닐,
- [0107] (4) C_1-C_{12} -알킬,
- [0108] (5) (a) 할로젠,
- [0109] (b) 히드록시,
- [0110] (c) C_1-C_{12} -알콕시,
- [0111] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0112] (e) $-COOR_5$ (여기서, R_5 는 수소 또는 저급알킬임),
- [0113] (f) $-C(O)NR_5R_6$ (여기서, R_5 는 상기 정의한 바와 같고, R_6 은 수소 또는 저급알킬임),
- [0114] (g) 아미노,
- [0115] (h) $-NR_5R_6$ (여기서, R_5 및 R_6 은 상기 정의한 바와 같거나,
- [0116] 또는
- [0117] R_5 및 R_6 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0118] (i) 할로젠,
- [0119] (ii) 히드록시,
- [0120] (iii) C_1-C_3 -알콕시,
- [0121] (iv) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0122] (v) 옥소,
- [0123] (vi) C_1-C_{12} -알킬,
- [0124] (vii) 할로- C_1-C_{12} -알킬
- [0125] 및
- [0126] (viii) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_{12} -알킬
- [0127] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤 테로시클로알킬 고리를 형성함),
- [0128] (i) 아릴,

- [0129] (j) 치환된 아릴,
- [0130] (k) 헤테로아릴,
- [0131] (l) 치환된 헤테로아릴,
- [0132] (m) 머캡토,
- [0133] (n) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0134] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0135] (6) C(=O)OR₁₁ (여기서, R₁₁은 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴임),
- [0136] (7) C(=O)NR₁₁R₁₂ (여기서, R₁₁은 상기 정의한 바와 같고, R₁₂는 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나,
- [0137] 또는
- [0138] R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0139] (a) 할로젠,
- [0140] (b) 히드록시,
- [0141] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0142] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0143] (e) 옥소,
- [0144] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [0145] (g) 치환된 저급알킬,
- [0146] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- [0147] (i) 아미노,
- [0148] (j) 알킬아미노,
- [0149] (k) 디알킬아미노
- [0150] 및
- [0151] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬
- [0152] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [0153] 로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0154] 또는
- [0155] R과 그의 연결된 산소 원자는 함께 취해져서 할로젠이 되고;
- [0156] R₃은
- [0157] (1) OH,
- [0158] (2) 1-아다만탄아미노,
- [0159] (3) 2-아다만탄아미노,

- [0160] (4) 3-아미노-1-아다만탄아미노,
- [0161] (5) 1-아미노-3-아다만탄아미노,
- [0162] (6) 3-저급알킬아미노-1-아다만탄아미노,
- [0163] (7) 1-저급알킬아미노-3-아다만탄아미노,
- [0164] (8) 아미노,
- [0165] (9) $NR_{13}R_{14}$ (여기서, R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아미노저급알킬 (여기서, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알콕시 및 치환된 아릴옥시로 더 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0166] 또는
- [0167] R_{13} 및 R_{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0168] (a) 할로젠,
- [0169] (b) 히드록시,
- [0170] (c) C_1-C_3 -알콕시,
- [0171] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0172] (e) 옥소,
- [0173] (f) C_1-C_{12} -알킬,
- [0174] (g) 치환된 저급알킬,
- [0175] (h) 할로- C_1-C_{12} -알킬,
- [0176] (i) 아미노,
- [0177] (j) 알킬아미노,
- [0178] (k) 디알킬아미노
- [0179] 및
- [0180] (l) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_{12} -알킬
- [0181] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [0182] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0183] R_4 는
- [0184] (1) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ (여기서, m 은 1 내지 6이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- [0185] (2) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-CONHSO_2R_B$ (여기서, p 는 0 내지 6이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- [0186] (3) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-COOH$ (여기서, p 는 0 내지 6이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- [0187] (4) $CH_2NR_F-CHR_{15}-(CH_2)_q-NR_GSO_2R_B$ (여기서, q 는 2 내지 4이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이고, R_F 및 R_G 는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 함께 $-CH_2-$ 를 나타냄),
- [0188] (5) H,

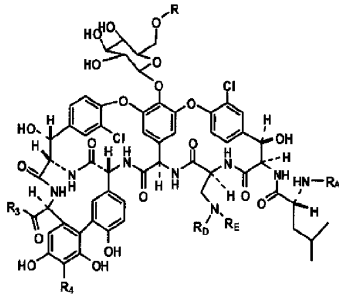
- [0189] (6) $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$,
- [0190] (7) 아미노저급알킬 (여기서, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알콕시 및 치환된 아릴옥시로 더 치환됨)
- [0191] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0192] R_B 는
- [0193] a) 아릴,
- [0194] b) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알킬,
- [0195] c) (a) 할로젠,
- [0196] (b) 히드록시,
- [0197] (c) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알콕시,
- [0198] (d) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알콕시- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알콕시,
- [0199] (e) 아미노,
- [0200] (f) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알킬아미노,
- [0201] (g) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -디알킬아미노,
- [0202] (h) 알케닐,
- [0203] (i) 알키닐,
- [0204] (j) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -티오알콕시
- [0205] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알킬,
- [0206] d) 아릴로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알킬,
- [0207] e) 치환된 아릴로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알킬,
- [0208] f) 헤테로아릴로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알킬,
- [0209] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알킬,
- [0210] h) 시클로알킬,
- [0211] i) 헤테로아릴,
- [0212] j) 헤테로시클로알킬,
- [0213] k) (a) 할로젠,
- [0214] (b) 히드록시,
- [0215] (c) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알콕시,
- [0216] (d) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시,
- [0217] (e) 아미노,
- [0218] (f) 아미노- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시,
- [0219] (g) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알킬아미노,

- [0220] (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0221] (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0222] (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0223] (k) 알케닐,
- [0224] (l) 알키닐,
- [0225] (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0226] (n) C₁-C₁₂-알킬
- [0227] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 아릴,
- [0228] 1) (a) 할로겐,
- [0229] (b) 히드록시,
- [0230] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0231] (d) C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알콕시,
- [0232] (e) 아미노,
- [0233] (f) 아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0234] (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0235] (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0236] (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0237] (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0238] (k) 알케닐,
- [0239] (l) 알키닐,
- [0240] (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0241] (n) C₁-C₁₂-알킬
- [0242] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 헤테로아릴
- [0243] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0244] R_C는 각각
- [0245] a) 수소,
- [0246] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0247] c) (a) 할로겐,
- [0248] (b) 히드록시,
- [0249] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0250] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0251] (e) 아미노,

- [0252] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0253] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0254] (h) 알케닐,
- [0255] (i) 알키닐,
- [0256] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0257] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0258] d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0259] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0260] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0261] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0262] h) 시클로알킬,
- [0263] i) 시클로알케닐,
- [0264] j) 헤테로시클로알킬,
- [0265] k) C(=O)R₇ (여기서, R₇은 상기 정의됨),
- [0266] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0267] 또는
- [0268] R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0269] (a) 할로젠,
- [0270] (b) 히드록실,
- [0271] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0272] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0273] (e) 옥소,
- [0274] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0275] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0276] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [0277] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [0278] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0279] R₀ 및 R₆는 각각 독립적으로
- [0280] a) 수소,
- [0281] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0282] c) (a) 할로젠,

- [0283] (b) 히드록시,
- [0284] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0285] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0286] (e) 아미노,
- [0287] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0288] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0289] (h) 알케닐,
- [0290] (i) 알킬닐,
- [0291] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0292] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0293] d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0294] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0295] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0296] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0297] h) 시클로알킬,
- [0298] i) 시클로알케닐,
- [0299] j) 헤테로시클로알킬,
- [0300] (또는
- [0301] R_D 및 R_E는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 -O-, -N-, -NH-, -N(C₁-C₆-알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, 및 -S- 또는 S(O)_n- (여기서, n은 1 또는 2임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 관능기를 임의로 함유한 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리는
- [0302] (a) 할로겐,
- [0303] (b) 히드록실,
- [0304] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0305] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0306] (e) 옥소,
- [0307] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0308] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0309] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [0310] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)
- [0311] 및

[0348] <화학식 VI>

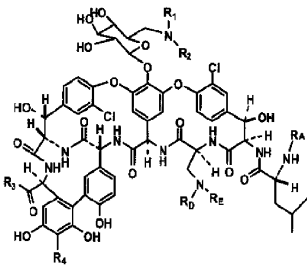


[0349]

[0350] 상기 식 중, R 등은 본원에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

[0351] 추가 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 VII의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다:

[0352] <화학식 VII>

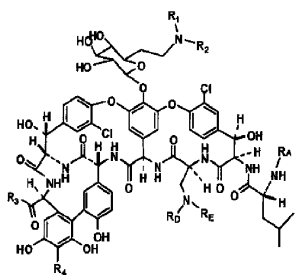


[0353]

[0354] 상기 식 중, R 등은 본원에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

[0355] 추가 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 VIII의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다:

[0356] <화학식 VIII>

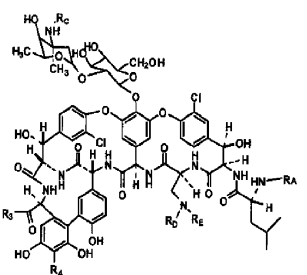


[0357]

[0358] 상기 식 중, R 등은 본원에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

[0359] 추가 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IX의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다:

[0360] <화학식 IX>

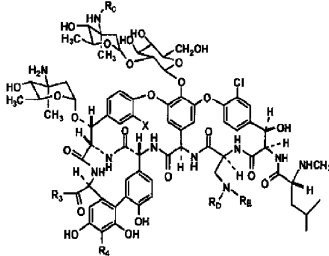


[0361]

[0362] 상기 식 중, R 등은 본원에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

[0363] 추가 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 X의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다:

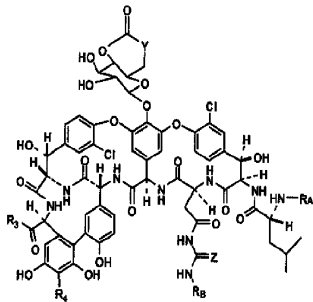
[0364] <화학식 X>



[0365] 상기 식 중, R 등은 본원에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

[0367] 추가 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 XI의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다:

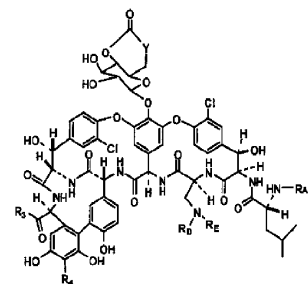
[0368] <화학식 XI>



[0370] 상기 식 중, R 등은 본원에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

[0371] 추가 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 XII의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이다:

[0372] <화학식 XII>



[0373] 상기 식 중, R 등은 본원에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

[0375] 임의의 상기 구조의 추가 실시양태에서, RA는 메틸이고, R4는 수소이다. 실시양태에서, RA는 수소이고, R4는 수소이다. 또다른 실시양태에서, X는 수소이고, R4는 수소이다. 추가 실시양태에서, X는 염소이고, R4는 수소이다. 이외의 추가 실시양태에서, RA는 메틸이고, R4는 CH2NHCH2PO3H2이다. 또다른 실시양태에서, RA는 수소이고, R4는 CH2NH-CHR15-(CH2)m-NHSO2RB (여기서, m은 1 내지 6이고, R15는 H 또는 저급알킬임)이다. 또다른 실시양태에서, RA는 수소이고, R4는 CH2NRf-CHR15-(CH2)q-NR6SO2RB (여기서, q는 2 내지 4이고, R15, Rf 및 R6는 H 또는 저급알킬이고, Rf 및 R6는 함께 -CH2-를 나타냄)이다. 또다

른 실시양태에서, R_A는 수소이고, R₄는 CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHSO₂R_B (여기서, p는 0 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임)이다. 추가 실시양태에서, R_A는 수소이고, R₄는 CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-COOH (여기서, p는 0 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임)이다. 이외의 추가 실시양태에서, R_A는 메틸이고, R₄는 CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHSO₂R_B (여기서, m은 1 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임)이다. 한 실시양태에서, R_A는 메틸이고, R₄는 CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHSO₂R_B (여기서, p는 0 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임)이다. 또다른 실시양태에서, R_A는 메틸이고, R₄는 CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-COOH (여기서, p는 0 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임)이다.

[0376] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R₃은

[0377] (1) OH,

[0378] (2) 1-아다만탄아미노,

[0379] (3) 2-아다만탄아미노,

[0380] (4) 3-아미노-1-아다만탄아미노,

[0381] (5) 1-아미노-3-아다만탄아미노,

[0382] (6) 3-저급알킬아미노-1-아다만탄아미노,

[0383] (7) 1-저급알킬아미노-3-아다만탄아미노,

[0384] (8) 아미노,

[0385] (9) NR₁₃R₁₄ (여기서, R₁₃ 및 R₁₄는 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아미노저급알킬 (여기서, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알콕시 및 치환된 아릴옥시로 더 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0386] 또는

[0387] R₁₃ 및 R₁₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

[0388] (a) 할로젠,

[0389] (b) 히드록시,

[0390] (c) C₁-C₃-알콕시,

[0391] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,

[0392] (e) 옥소,

[0393] (f) C₁-C₁₂-알킬,

[0394] (g) 치환된 저급알킬,

[0395] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,

[0396] (i) 아미노,

[0397] (j) 알킬아미노,

[0398] (k) 디알킬아미노

[0399] 및

[0400] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬

[0401] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)

- [0402] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0403] 추가 실시양태에서, R_3 은 OH이다. 또다른 실시양태에서, R_3 은 2-아다만탄아미노이다. 또다른 실시양태에서, R_3 은 디메틸아미노이다. 한 실시양태에서, R_3 은 디메틸아미노에틸아미노이다. 또다른 실시양태에서, R_3 은 N-메틸 피페라지노이다.
- [0404] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로
- [0405] a) 수소,
- [0406] b) C_1-C_{12} -알킬,
- [0407] c) (a) 할로겐,
- [0408] (b) 히드록시,
- [0409] (c) C_1-C_{12} -알콕시,
- [0410] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0411] (e) 아미노,
- [0412] (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
- [0413] (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
- [0414] (h) 알케닐,
- [0415] (i) 알키닐,
- [0416] (j) C_1-C_{12} -티오알콕시
- [0417] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0418] d) 아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0419] e) 치환된 아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0420] f) 헤테로아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0421] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [0422] h) 시클로알킬,
- [0423] i) 시클로알케닐,
- [0424] j) 헤테로시클로알킬,
- [0425] (또는
- [0426] R_1 및 R_2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 -O-, -N-, -NH-, -N(C_1-C_6 -알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴- C_1-C_6 -알킬)-, -N(치환된-아릴- C_1-C_6 -알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴- C_1-C_6 -알킬)-, -N(치환된-헤테로아릴- C_1-C_6 -알킬)-, 및 -S- 또는 $S(O)_n$ - (여기서, n은 1 또는 2임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 관능기를 임의로 함유한 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리 또는 치환된 헤테로아릴을 형성하고, 상기 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리는
- [0427] (a) 할로겐,
- [0428] (b) 히드록실,
- [0429] (c) C_1-C_3 -알콕시,

- [0430] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0431] (e) 옥소,
- [0432] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0433] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0434] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [0435] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)
- [0436] 및
- [0437] k) C(=O)R₇,
- [0438] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0439] 또는
- [0440] R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0441] (a) 할로젠,
- [0442] (b) 히드록실,
- [0443] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0444] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0445] (e) 옥소,
- [0446] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0447] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0448] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [0449] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [0450] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0451] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R₁ 및 R₂는 수소이다. 또다른 실시양태에서, R₁은 C₁-C₁₂-알킬이고, R₂는 수소이다. 또다른 실시양태에서, R₁은 아릴 또는 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이고, R₂는 수소이다. 추가 실시양태에서, R₁은 C(=O)C₁-C₁₂-알킬이고, R₂는 수소이다. 이외의 추가 실시양태에서, R₁은 C(=O)CH₂NHC₁-C₁₂-알킬이고, R₂는 수소이다. 한 실시양태에서, R₁은 C₁-C₁₂-알콕시로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이고, R₂는 수소이다. 또다른 실시양태에서, R₁은 C₁-C₁₂-티오알콕시로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이고, R₂는 수소이다. 또다른 실시양태에서, R₁은 C₁-C₁₂-알킬아미노로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이고, R₂는 수소이다.
- [0452] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R은
- [0453] (1) 수소,
- [0454] (2) 시클로알킬,
- [0455] (3) 시클로알케닐,
- [0456] (4) C₁-C₁₂-알킬,

- [0457] (5) (a) 할로젠,
 [0458] (b) 히드록시,
 [0459] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
 [0460] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 [0461] (e) -COOR₅ (여기서, R₅는 수소 또는 저급알킬임),
 [0462] (f) -C(O)NR₅R₆ (여기서, R₅는 상기 정의한 바와 같고, R₆는 수소 또는 저급알킬임),
 [0463] (g) 아미노,
 [0464] (h) -NR₅R₆ (여기서, R₅ 및 R₆는 상기 정의한 바와 같거나,
 [0465] 또는
 [0466] R₅ 및 R₆은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
 [0467] (i) 할로젠,
 [0468] (ii) 히드록시,
 [0469] (iii) C₁-C₃-알콕시,
 [0470] (iv) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 [0471] (v) 옥소,
 [0472] (vi) C₁-C₁₂-알킬,
 [0473] (vii) 할로-C₁-C₁₂-알킬
 [0474] 및
 [0475] (viii) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬
 [0476] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤
 테로시클로알킬 고리를 형성함),
 [0477] (i) 아릴,
 [0478] (j) 치환된 아릴,
 [0479] (k) 헤테로아릴,
 [0480] (l) 치환된 헤테로아릴,
 [0481] (m) 머캅토,
 [0482] (n) C₁-C₁₂-티오알콕시
 [0483] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
 [0484] (6) C(=O)OR₁₁ (여기서, R₁₁은 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된
 헤테로아릴임),
 [0485] (7) C(=O)NR₁₁R₁₂ (여기서, R₁₁은 상기 정의한 바와 같고, R₁₂는 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환
 된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나,
 [0486] 또는

[0487] R_{11} 및 R_{12} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,

[0488] (a) 할로젠,

[0489] (b) 히드록시,

[0490] (c) C_1-C_3 -알콕시,

[0491] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

[0492] (e) 옥소,

[0493] (f) C_1-C_{12} -알킬,

[0494] (g) 치환된 저급알킬,

[0495] (h) 할로- C_1-C_{12} -알킬,

[0496] (i) 아미노,

[0497] (j) 알킬아미노,

[0498] (k) 디알킬아미노

[0499] 및

[0500] (l) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_{12} -알킬

[0501] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)

[0502] 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

[0503] R과 그의 연결된 산소 원자는 함께 취해져서 할로젠이 된다.

[0504] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R은 수소이다. 또다른 실시양태에서, R은 C_1-C_{12} -알킬이다. 한 실시양태에서, R은 아릴 또는 치환된 아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬이다. 추가 실시양태에서, R은 $C(=O)NHC_1-C_{12}$ -알킬이다. 이외의 추가 실시양태에서, R은 아릴 또는 치환된 아릴로 치환된 $C(=O)NHC_1-C_{12}$ -알킬이다. 한 실시양태에서, R은 $C(=O)OC_1-C_{12}$ -알킬이다. 또다른 실시양태에서, R은 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 치환된 $C(=O)NHC_1-C_{12}$ -알킬이다.

[0505] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R_B 는

[0506] a) 아릴,

[0507] b) C_1-C_{12} -알킬,

[0508] c) (a) 할로젠,

[0509] (b) 히드록시,

[0510] (c) C_1-C_{12} -알콕시,

[0511] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

[0512] (e) 아미노,

[0513] (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,

[0514] (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,

[0515] (h) 알케닐,

- [0516] (i) 알키닐,
- [0517] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0518] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0519] d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0520] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0521] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0522] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0523] h) 시클로알킬,
- [0524] i) 헤테로아릴,
- [0525] j) 헤테로시클로알킬,
- [0526] k) 치환된 아릴,
- [0527] l) 치환된 헤테로아릴
- [0528] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0529] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R_B는 C₁-C₁₂-알킬이다. 또다른 실시양태에서, R_B는 아릴 또는 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이다. 또다른 실시양태에서, R_B는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이다.
- [0530] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R_C는 각각
- [0531] a) 수소,
- [0532] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0533] c) (a) 할로젠,
- [0534] (b) 히드록시,
- [0535] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0536] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0537] (e) 아미노,
- [0538] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0539] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0540] (h) 알케닐,
- [0541] (i) 알키닐,
- [0542] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0543] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0544] d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0545] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,

- [0546] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0547] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0548] h) 시클로알킬,
- [0549] i) 시클로알케닐,
- [0550] j) 헤테로시클로알킬,
- [0551] k) C(=O)R₇ (여기서, R₇은 상기 기재된 바와 같음),
- [0552] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0553] 또는
- [0554] R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0555] (a) 할로겐,
- [0556] (b) 히드록실,
- [0557] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0558] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0559] (e) 옥소,
- [0560] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0561] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0562] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [0563] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [0564] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0565] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R_c는 수소이다. 또다른 실시양태에서, R_c는 C₁-C₁₂-알킬이다. 또다른 실시양태에서, R_c는 아릴 또는 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이다. 추가 실시양태에서, R_c는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이다. 한 실시양태에서, R_c는 C(=O)C₁-C₁₂-알킬이다. 또다른 실시양태에서, R_c는 C(=O)CH₂NHC₁-C₂-알킬이다. 또다른 실시양태에서, R_c는 C₁-C₁₂-알콕시로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이다. 추가 실시양태에서, R_c는 C₁-C₁₂-티오알콕시로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이다. 이외의 추가 실시양태에서, R_c는 C₁-C₁₂-알킬아미노로 치환된 C₁-C₁₂-알킬이다.
- [0566] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로
- [0567] a) 수소,
- [0568] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0569] c) (a) 할로겐,
- [0570] (b) 히드록시,
- [0571] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0572] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,

- [0573] (e) 아미노,
- [0574] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0575] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0576] (h) 알케닐,
- [0577] (i) 알키닐,
- [0578] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0579] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0580] d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0581] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0582] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0583] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0584] h) 시클로알킬,
- [0585] i) 시클로알케닐,
- [0586] j) 헤테로시클로알킬,
- [0587] (또는
- [0588] R_D 및 R_E는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 -O-, -N-, -NH-, -N(C₁-C₆-알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, 및 -S- 또는 S(O)_n- (여기서, n은 1 또는 2임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 관능기를 임의로 함유한 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리는
- [0589] (a) 할로젠,
- [0590] (b) 히드록실,
- [0591] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0592] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0593] (e) 옥소,
- [0594] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0595] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0596] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [0597] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)
- [0598] 및
- [0599] k) C(=O)R₇ (여기서, R₇은 상기 정의한 바와 같음),
- [0600] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0601] 또는

- [0602] R_8 및 R_{10} 또는 R_9 및 R_{10} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0603] (a) 할로젠,
- [0604] (b) 히드록실,
- [0605] (c) C_1 - C_3 -알콕시,
- [0606] (d) C_1 - C_3 -알콕시- C_1 - C_3 -알콕시,
- [0607] (e) 옥소,
- [0608] (f) C_1 - C_3 -알킬,
- [0609] (g) 할로- C_1 - C_3 -알킬,
- [0610] (h) C_1 - C_3 -알콕시- C_1 - C_3 -알킬
- [0611] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함),
- [0612] m) $C(=O)CHR_8NR_9R_7$ (여기서, R_7 , R_8 및 R_9 는 상기 정의한 바와 같음)
- [0613] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0614] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R_D 및 R_E 는 수소이다. 또다른 실시양태에서, R_D 는 C_1 - C_{12} -알킬이고, R_E 는 수소이다. 또다른 실시양태에서, R_D 는 아릴 또는 치환된 아릴로 치환된 C_1 - C_{12} -알킬이고, R_E 는 수소이다. 한 실시양태에서, R_D 는 $C(=O)C_1$ - C_{12} -알킬이고, R_E 는 수소이다. 추가 실시양태에서, R_D 는 $C(=O)CH_2NHC_1$ - C_{12} -알킬이고, R_E 는 수소이다. 이외의 추가 실시양태에서, R_D 는 C_1 - C_{12} -알콕시로 치환된 C_1 - C_{12} -알킬이고, R_E 는 수소이다. 또다른 실시양태에서, R_D 는 C_1 - C_{12} -티오알콕시로 치환된 C_1 - C_{12} -알킬이고, R_E 는 수소이다. 한 실시양태에서, R_D 는 C_1 - C_{12} -알킬아미노로 치환된 C_1 - C_{12} -알킬이고, R_E 는 수소이다.
- [0615] 임의의 상기 구조의 추가 실시양태에서, Y 는 산소이고, R_4 는 수소이다. 또다른 실시양태에서, Z 는 산소이고, R_4 는 수소이다. 또다른 실시양태에서, Y 는 NH 이고, R_4 는 수소이다. 추가 실시양태에서, Z 는 황이고, R_4 는 수소이다. 이외의 추가 실시양태에서, Z 는 산소이고, R_4 는 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 이다. 한 실시양태에서, Y 는 산소이고, R_4 는 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 이다. 또다른 실시양태에서, Y 는 NH 이고, R_4 는 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 이다.
- [0616] 임의의 상기 실시양태의 추가 실시양태에서, R_1 은 수소이고, R_2 는 $COCHR_8NHR_{15}$ (여기서, R_{15} 는 치환된 아릴알킬이고, R_8 은 상기 정의한 바와 같음)이다.
- [0617] 또다른 측면에서 화합물은 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 (44), 화합물 (45), 화합물 (46), 화합물 (48), 화합물 (49), 화합물 (50), 화합물 (51), 화합물 (57), 화합물 (58), 화합물 (59), 화합물 (60), 화합물 (73), 화합물 (74), 화합물 (75), 화합물 (76), 화합물 (77), 화합물 (78), 화합물 (79), 화합물 (80), 화합물 (81), 화합물 (84), 화합물 (85), 화합물 (86), 화합물 (87), 화합물 (88), 화합물 (89), 화합물 (90), 화합물 (91), 화합물 (92), 화합물 (93), 화합물 (94), 화합물 (95), 화합물 (96), 화합물 (97), 화합물 (98), 화합물 (99), 화합물 (100), 화합물 (101), 화합물 (102), 화합물 (103), 화합물 (104), 화합물 (105), 화합물 (106), 화합물 (107), 화합물 (108), 화합물 (124), 화합물 (125), 화합물 (126), 화합물 (127), 화합물 (128), 화합물 (129), 화합물 (130), 화합물 (131), 화합물 (132), 화합물 (133), 화합물 (134), 화합물 (135), 화합물 (136), 화합물 (137), 화합물 (138), 화합물 (140), 화합물 (141), 화합물 (142), 화합물 (143), 화합물 (145), 화합물 (151), 화합물 (152), 화합물 (153), 화합물 (154), 화합물 (155), 화합물 (156), 화합물 (157), 화합물 (158), 화합물 (159), 화합물 (160), 화합물 (161), 화합물 (163), 화합물 (164), 화합물 (165), 화합물 (166), 화합물 (167), 화합물 (168), 화합물 (169), 화합물 (170), 화합물 (171), 화합물 (172) 및 화합물 (173)으로부터 선택된다.

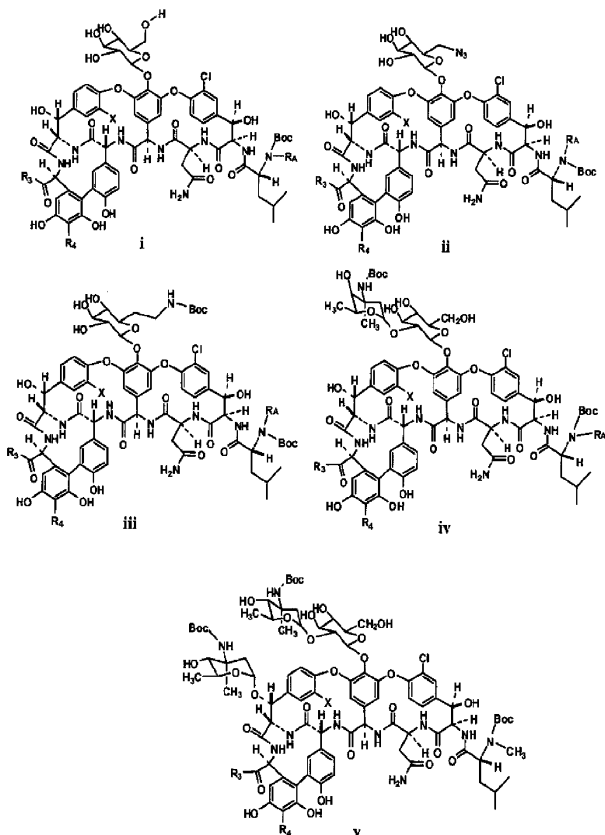
[0618] 또다른 측면은 치료 유효량의 임의의 상기 언급된 화합물을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이다.

[0619] 또다른 측면은 항박테리아 유효량의 임의의 상기 언급된 화합물을 제약상 허용되는 담체와 함께 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 치료 방법이다. 한 실시양태에서, 포유동물은 구조 A, B, C, D, E, F, G 및 H를 갖는 화합물인 반코마이신, 데스메틸반코마이신, 에레모마이신, 테이코플라닌 (5가지 화합물의 착체), 달바반신, 오리타반신, 텔라반신 및 A82846B (LY264826)를 비롯한 또다른 항생제; 또는 이러한 항생제의 조합에 대해 내성인 박테리아 감염을 갖는다.

[0620] 또다른 측면에서, 본원에는 박테리아-관련 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의 본원에 기재된 화합물의 용도가 기재되어 있다. 한 실시양태에서, 박테리아-관련 질환 또는 상태는 구조 A, B, C, D, E, F, G 및 H를 갖는 화합물인 반코마이신, 데스메틸반코마이신, 에레모마이신, 테이코플라닌 (5가지 화합물의 착체), 달바반신, 오리타반신, 텔라반신 및 A82846B (LY264826)를 비롯한 또다른 항생제; 또는 이러한 항생제의 조합에 대해 내성인 박테리아로부터 발생한다.

[0621] 또다른 측면에서, 본원에는 포장재; 포장재 내에 있는, 박테리아-매개 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 완화에 효과적인 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI 또는 화학식 XII 중 임의의 화합물; 및 박테리아-매개 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 완화를 위해 사용되는 화합물 또는 조성물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 N-옥시드, 제약상 허용되는 아실 글루쿠로이드 대사물질, 제약상 허용되는 전구 약물 또는 제약상 허용되는 용매화물을 표시하는 표지를 포함하는 제품이 제공되는 것으로 기재되어 있다.

[0622] 또다른 측면은, 하기 화학식 i, ii, iii, iv 및 v로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물



[0623]

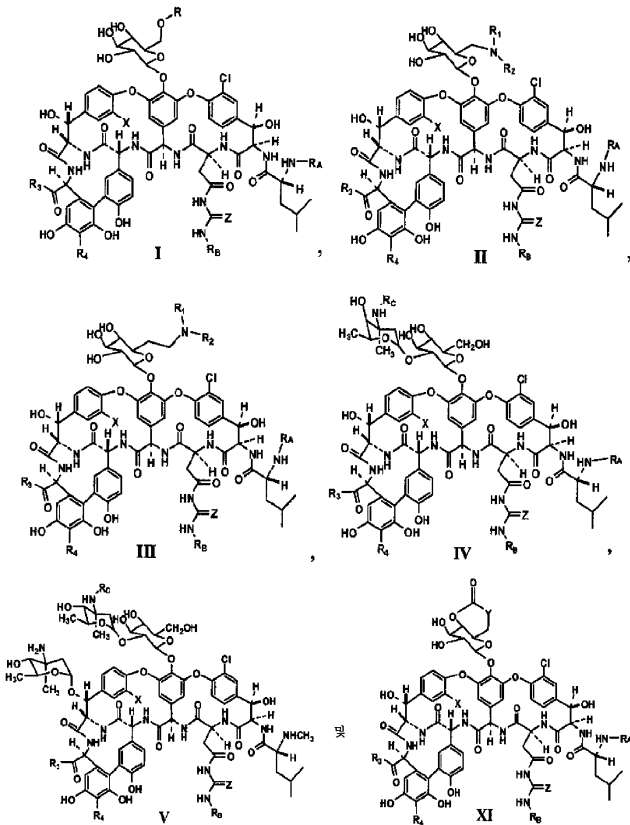
[0624] (식 중, R₁는 수소 또는 메틸이거나, X는 염소 또는 수소이거나, R₃은 본원에 정의한 바와 같이 알콕시, 2-아다만탄아미노 또는 저급알킬아미노이거나, 또는 R₄는 본원에 정의한 바와 같이 수소 또는 적절하게 보호된 CH₂NHCH₂PO₃H₂ 또는 Boc-아미노저급알킬임)을,

[0625] (a) 디메틸아미노피리딘 등과 같은 염기의 존재하에 R_B-이소시아네이트 또는 R_B-티오이소시아네이트를 사용하는,

3번째 아미노산인 아스파라긴의 1급 아미드 기의 아실화,

- [0626] (b) 트리플루오로아세트산과 같은 순한 산을 사용하는 Boc 보호기의 제거,
- [0627] (c) R_3 이 알콕시인 경우, 카르복실산 유도체를 얻기 위한, 순한 염기 또는 산 가수분해에 의한 알콕시 기의 제거,
- [0628] (d) 아지드 관능기의 아민으로의 환원,
- [0629] (e) 구조 R_1 -J (여기서, J는 할로젠임) 또는 R_C -J (여기서, J는 할로젠임)를 갖는 알킬 할라이드를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 알킬화,
- [0630] (f) 구조 $C(=O)R_7$ 을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 아실화,
- [0631] (g) 구조 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 아실화,
- [0632] (h) 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기와 알데히드 또는 케톤과의 반응, 및 이후의 생성된 이민의 환원성 아민화,
- [0633] (i) 화합물의 거대 고리 상의 산 잔기의, R_3 으로 정의된 치환된 아미드로의 전환,
- [0634] (j) 화합물의 4번째 아미노산의 모노-당 잔기의 1급 알콜 또는 1급 아민 상에서의 인접한 히드록실 기와의 포스겐 반응,
- [0635] (k) 1,2,3-트리아졸을 형성하기 위한, 아지드와 알킨의 이극성 고리 첨가 반응,
- [0636] (l) (a) 및 (b)의 조합,
- [0637] (m) (a), (b) 및 (c)의 조합,
- [0638] (n) (a), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- [0639] (o) (a), (e) 및 (b)의 조합,
- [0640] (p) (a), (f) 및 (b)의 조합,
- [0641] (q) (a), (g) 및 (b)의 조합,
- [0642] (r) (a), (h) 및 (b)의 조합,
- [0643] (s) (a), (d) 및 (b)의 조합,
- [0644] (t) (a), (d), (c) 및 (b)의 조합,
- [0645] (u) (a), (c), (i), (d) 및 (b)의 조합,
- [0646] (v) (a), (c), (d) 및 (b)의 조합,
- [0647] (w) (a), (c), (i), (d), (e) 및 (b)의 조합,
- [0648] (x) (a), (c), (i), (d), (f) 및 (b)의 조합,
- [0649] (y) (a), (c), (i), (d), (g) 및 (b)의 조합,
- [0650] (z) (a), (c), (i), (d), (h) 및 (b)의 조합,
- [0651] (aa) (a), (c), (d), (e) 및 (b)의 조합,
- [0652] (bb) (a), (c), (d), (f) 및 (b)의 조합,
- [0653] (cc) (a), (c), (d), (g) 및 (b)의 조합,
- [0654] (dd) (a), (c), (d), (h) 및 (b)의 조합,

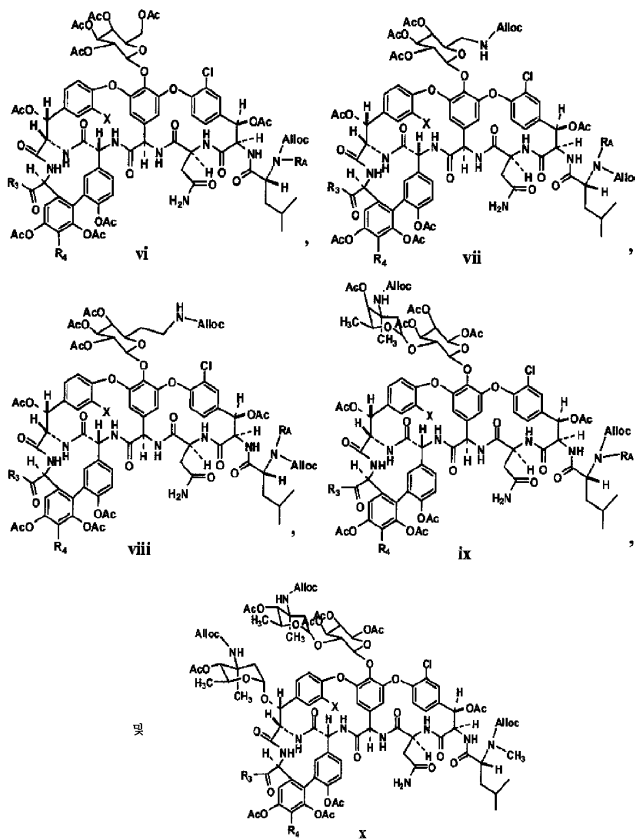
- [0655] (ee) (a), (j) 및 (b)의 조합,
- [0656] (ff) (a), (j), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- [0657] (gg) (a), (d), (j) 및 (b)의 조합,
- [0658] (hh) (a), (d), (j), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- [0659] (ii) (a), (k) 및 (b)의 조합,
- [0660] (jj) (a), (k), (c), (i) 및 (b)의 조합
- [0661] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 기술에 의해 변형시켜



- [0662]
- [0663] (식 중, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_A, R_B, R_C, X, Y 및 Z는 본원에 정의한 바와 같음)

[0664] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 I 내지 V 및 XI의 화합물의 제조 방법이다.

[0665] 또다른 측면은 하기 화학식 vi, vii, viii, ix 및 x로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물



[0666]

[0667] (식 중, R₁는 수소 또는 메틸이거나, X는 염소 또는 수소가이거나, R₃은 본원에 정의한 바와 같이 알콕시, 2-다만탄아미노 또는 저급알킬아미노이거나, 또는 R₄는 본원에 정의한 바와 같이 수소 또는 적절하게 보호된 CH₂NHCH₂PO₃H₂ 또는 Boc-아미노저급알킬임)을,

[0668] (a) 1급 아민을 얻기 위한, 페닐요오드-비스-트리플루오로아세테이트를 사용하는, 3번째 아미노산인 아스파라긴의 1급 아마이드 기의 호프만(Hofmann) 분해,

[0669] (b) 구조 R_D-J (여기서, J는 할로젠임) 또는 R_E-J (여기서, J는 할로젠임)를 갖는 알킬 할라이드를 사용하는 1급 아민의 알킬화,

[0670] (c) 구조 C(=O)R₇을 갖는 아실 기를 사용하는 1급 아민의 아실화,

[0671] (d) 구조 C(=O)CHR₈NR₉R₁₀을 갖는 아실 기를 사용하는 1급 아민의 아실화,

[0672] (e) Pd(OAc)₂, PPh₃ 및 (nBu)₃SnH를 사용하는 N-Alloc 보호기의 제거,

[0673] (f) 알콜을 얻기 위한, 모든 아세테이트 기의 가수분해,

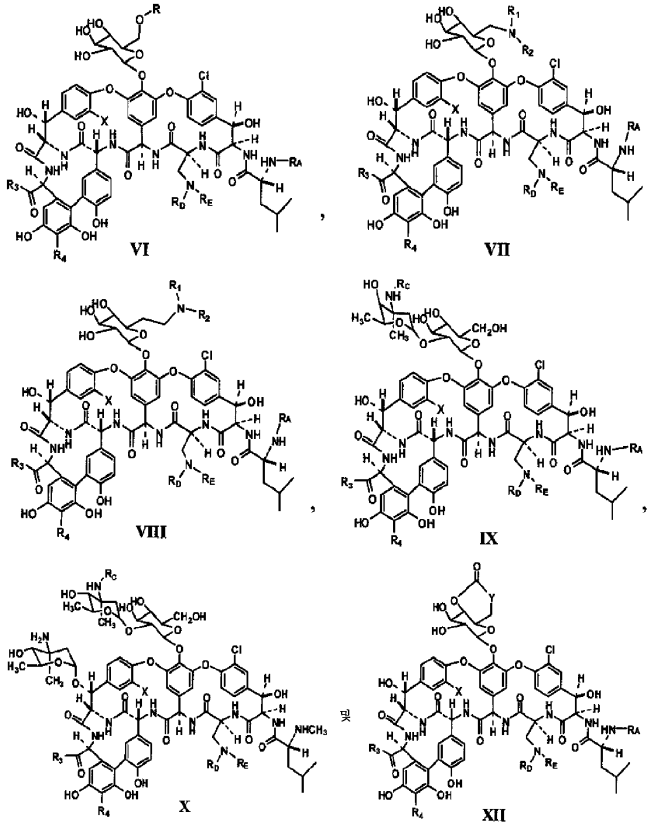
[0674] (g) R₃이 알콕시인 경우, 카르복실산 유도체를 얻기 위한, 순한 염기 또는 산 가수분해에 의한 알콕시 기의 제거,

[0675] (h) 구조 R-J (여기서, J는 할로젠임), R₁-J (여기서, J는 할로젠임) 또는 R_C-J (여기서, J는 할로젠임)을 갖는 알킬 할라이드를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 알킬화,

[0676] (i) 구조 C(=O)R₇을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 아실화,

- [0677] (j) 구조 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 아실화,
- [0678] (k) 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기와 알데히드 또는 케톤과의 반응, 및 이후의 생성된 이민의 환원성 아민화,
- [0679] (l) 화합물의 거대 고리 상의 산 잔기의, R_3 으로 정의된 치환된 아미드로의환,
- [0680] (m) 화합물의 4번째 아미노산의 모노-당 잔기의 1급 알콜 또는 1급 아민 상에서의 인접한 히드록실 기와의 포스겐 반응,
- [0681] (n) (a), (e) 및 (f)의 조합,
- [0682] (o) (a), (b), (e) 및 (f)의 조합,
- [0683] (p) (a), (c), (e) 및 (f)의 조합,
- [0684] (q) (a), (d), (e) 및 (f)의 조합,
- [0685] (r) (a), (c), (e), (f) 및 (g)의 조합,
- [0686] (s) (a), (c), (e), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [0687] (t) (a), (d), (e), (f) 및 (g)의 조합,
- [0688] (u) (a), (d), (e), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [0689] (v) (a), (c), (e), (h) 및 (f)의 조합,
- [0690] (w) (a), (d), (e), (h) 및 (f)의 조합,
- [0691] (x) (a), (c), (e), (h), (f) 및 (g)의 조합,
- [0692] (y) (a), (d), (e), (h), (f) 및 (g)의 조합,
- [0693] (z) (a), (c), (e), (h), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [0694] (aa) (a), (d), (e), (h), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [0695] (bb) (a), (c), (e), (i) 및 (f)의 조합,
- [0696] (cc) (a), (d), (e), (i) 및 (f)의 조합,
- [0697] (dd) (a), (c), (e), (i), (f) 및 (g)의 조합,
- [0698] (ee) (a), (d), (e), (i), (f) 및 (g)의 조합,
- [0699] (ff) (a), (c), (e), (i), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [0700] (gg) (a), (d), (e), (i), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [0701] (hh) (a), (c), (e), (j) 및 (f)의 조합,
- [0702] (ii) (a), (d), (e), (j) 및 (f)의 조합,
- [0703] (jj) (a), (c), (e), (j), (f) 및 (g)의 조합,
- [0704] (kk) (a), (d), (e), (j), (f) 및 (g)의 조합,
- [0705] (ll) (a), (c), (e), (j), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [0706] (mm) (a), (d), (e), (j), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [0707] (nn) (a), (c), (e), (k) 및 (f)의 조합,
- [0708] (oo) (a), (d), (e), (k) 및 (f)의 조합,
- [0709] (pp) (a), (c), (e), (k), (f) 및 (g)의 조합,

- [0710] (qq) (a), (d), (e), (k), (f) 및 (g)의 조합,
- [0711] (rr) (a), (c), (e), (k), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [0712] (ss) (a), (d), (e), (k), (f), (g) 및 (l)의 조합
- [0713] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 기술에 의해 변형시켜



- [0714]
- [0715] (식 중, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_A, R_C, R_D, R_E, X, Y 및 Z는 본원에 정의한 바와 같음)

[0716] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 VI 내지 X 및 XII의 화합물의 제조 방법이다.

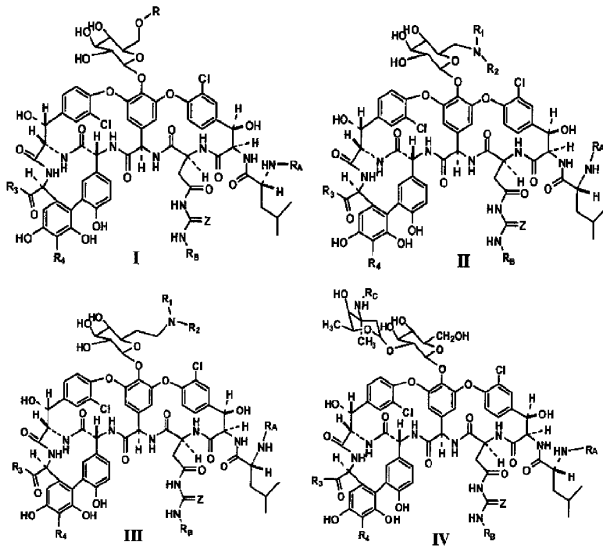
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0717] 본원에 기재된 물질 및 관련 기술 및 장비는 이제 몇몇 실시양태에 참고로 기재될 것이다. 기재된 실시양태의 중요한 성질 및 특징은 본문에 있는 구조에서 예시된다. 본원에 기재된 조성물, 화합물 및 방법은 이들의 실시양태와 조합으로 기재되지만, 본원에 기재된 조성물, 화합물 및 방법이 이들 실시양태를 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 이와 달리, 본원에 기재된 조성물, 화합물 및 방법은 첨부된 청구범위의 취지 및 범주 내에 포함되는 바와 같이 변형, 변형 및 등가물을 포함한다. 하기 기재에서, 여러 구체적인 상세사항은 본원에 기재된 조성물, 화합물 및 방법의 철저한 이해를 제공하기 위해 설명된다. 본원에 기재된 조성물, 화합물 및 방법은 이들 구체적인 상세사항의 일부 또는 전부 없이 임의로 수행된다. 잘 알려진 공정 조작은 상세설명에 기재하지 않음으로써 본원에 기재된 조성물, 화합물 및 방법을 불필요하게 불명료하게 만들지 않았다.
- [0718] 개선된 항박테리아 활성을 보유하거나, 내성 발생 가능성이 더 낮거나, 현재 사용가능한 항생제로의 치료에 내성인 박테리아 감염에 대해 개선된 효능을 보유하거나, 또는 표적 미생물에 대해 예기치않은 선택성을 보유한 신규한 유도제 화합물을 확인하려는 것에 대한 지속적인 필요가 존재한다.
- [0719] 따라서, 본원에는 항박테리아 활성을 갖는 반-합성 글리코펩티드가 기재되어 있다. 본원에 기재된 반-합성 글리코펩티드는 모 글리코펩티드의 아미노산-4의 이당류 잔기의 단당류로의 가수분해; 단당류의 아미노-당으로의 전환; 상기 골격에서 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기의 특정 아실 기를 사용한 아실화; 및 상기 골격의 거대 고리 상의 산 잔기의 특정 치환된 아미드로의 전환을 기초로 한다. 핵심 반응은 적절하게 보호된 중

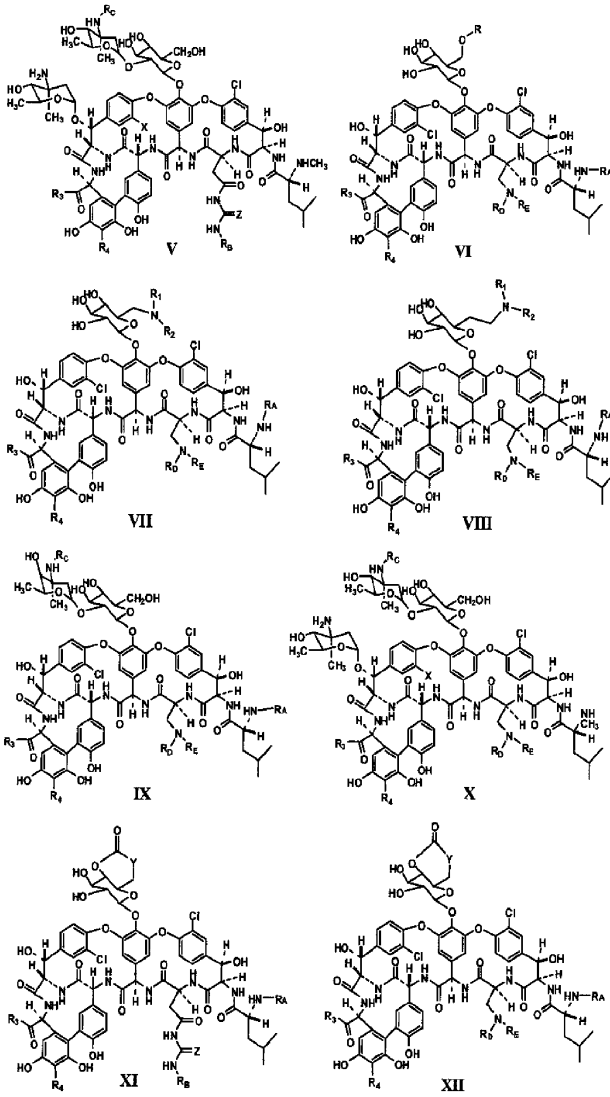
간체 화합물을 이소시아네이트로 처리하거나, 또는 페닐-비스-트리플루오로아세테이트로 3번째 아미노산인 아스파라긴의 1급 아미드의 호프만 분해를 수행하여 1급 아민을 얻는 것이다. 또한 화합물의 합성 방법, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 질환, 특히 박테리아 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물의 사용 방법이 제공된다.

[0720] **화합물**

[0721] 본원에는 하기 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI 및 XII로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물이 기재되어 있다:



[0722]



[0723]

[0724] 상기 식 중,

[0725] R_A는

[0726] a) 수소,

[0727] b) 메틸,

[0728] c) C₂-C₁₂-알킬

[0729] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0730] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로

[0731] a) 수소,

[0732] b) C₁-C₁₂-알킬,

[0733] c) (a) 할로겐,

[0734] (b) 히드록시,

[0735] (c) C₁-C₁₂-알콕시,

[0736] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,

- [0737] (e) 아미노,
- [0738] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0739] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0740] (h) 알케닐,
- [0741] (i) 알키닐,
- [0742] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0743] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0744] d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0745] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0746] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0747] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0748] h) 시클로알킬,
- [0749] i) 시클로알케닐,
- [0750] j) 헤테로시클로알킬,
- [0751] (또는
- [0752] R₁ 및 R₂는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 -O-, -N-, -NH-, -N(C₁-C₆-알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, -N(치환된-헤테로아릴-C₁-C₆-알킬)-, 및 -S- 또는 S(O)_n- (여기서, n은 1 또는 2임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 관능기를 임의로 함유한 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리 또는 치환된 헤테로아릴을 형성하고, 상기 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리는
- [0753] (a) 할로젠,
- [0754] (b) 히드록실,
- [0755] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0756] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0757] (e) 옥소,
- [0758] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0759] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0760] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [0761] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)
- [0762] 및
- [0763] k) C(=O)R₇,
- [0764] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0765] 또는

- [0766] R_8 및 R_{10} 또는 R_9 및 R_{10} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0767] (a) 할로젠,
- [0768] (b) 히드록실,
- [0769] (c) C_1 - C_3 -알콕시,
- [0770] (d) C_1 - C_3 -알콕시- C_1 - C_3 -알콕시,
- [0771] (e) 옥소,
- [0772] (f) C_1 - C_3 -알킬,
- [0773] (g) 할로- C_1 - C_3 -알킬,
- [0774] (h) C_1 - C_3 -알콕시- C_1 - C_3 -알킬
- [0775] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [0776] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0777] R_7 은
- [0778] a) 수소,
- [0779] b) C_1 - C_{12} -알킬,
- [0780] c) (a) 할로젠,
- [0781] (b) 히드록시,
- [0782] (c) C_1 - C_{12} -알콕시,
- [0783] (d) C_1 - C_3 -알콕시- C_1 - C_3 -알콕시,
- [0784] (e) 아미노,
- [0785] (f) C_1 - C_{12} -알킬아미노,
- [0786] (g) C_1 - C_{12} -디알킬아미노,
- [0787] (h) 알케닐,
- [0788] (i) 알키닐,
- [0789] (j) C_1 - C_{12} -티오알콕시
- [0790] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1 - C_{12} -알킬,
- [0791] d) 아릴로 치환된 C_1 - C_{12} -알킬,
- [0792] e) 치환된 아릴로 치환된 C_1 - C_{12} -알킬,
- [0793] f) 헤테로아릴로 치환된 C_1 - C_{12} -알킬,
- [0794] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C_1 - C_{12} -알킬,
- [0795] h) 시클로알킬,
- [0796] i) 시클로알케닐,

- [0797] j) 헤테로시클로알킬,
 [0798] k) C₁-C₁₂-알킬아미노
 [0799] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 [0800] X는
 [0801] (1) 수소,
 [0802] (2) 염소
 [0803] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 [0804] Y는
 [0805] (1) 산소,
 [0806] (2) NR₁ (여기서, R₁은 상기 정의한 바와 같음)
 [0807] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 [0808] Z는
 [0809] (1) 산소,
 [0810] (2) 황
 [0811] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 [0812] R은
 [0813] (1) 수소,
 [0814] (2) 시클로알킬,
 [0815] (3) 시클로알케닐,
 [0816] (4) C₁-C₁₂-알킬,
 [0817] (5) (a) 할로젠,
 [0818] (b) 히드록시,
 [0819] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
 [0820] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
 [0821] (e) -COOR₅ (여기서, R₅는 수소 또는 저급알킬임),
 [0822] (f) -C(O)NR₅R₆ (여기서, R₅는 상기 정의한 바와 같고, R₆은 수소 또는 저급알킬임),
 [0823] (g) 아미노,
 [0824] (h) -NR₅R₆ (여기서, R₅ 및 R₆은 상기 정의한 바와 같거나,
 [0825] 또는
 [0826] R₅ 및 R₆은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
 [0827] (i) 할로젠,
 [0828] (ii) 히드록시,
 [0829] (iii) C₁-C₃-알콕시,

- [0830] (iv) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0831] (v) 옥소,
- [0832] (vi) C₁-C₁₂-알킬,
- [0833] (vii) 할로-C₁-C₁₂-알킬
- [0834] 및
- [0835] (viii) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬
- [0836] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함),
- [0837] (i) 아릴,
- [0838] (j) 치환된 아릴,
- [0839] (k) 헤테로아릴,
- [0840] (l) 치환된 헤테로아릴,
- [0841] (m) 머캅토,
- [0842] (n) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0843] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0844] (6) C(=O)OR₁₁ (여기서, R₁₁은 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴임),
- [0845] (7) C(=O)NR₁₁R₁₂ (여기서, R₁₁은 상기 정의한 바와 같고, R₁₂는 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나,
- [0846] 또는
- [0847] R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0848] (a) 할로겐,
- [0849] (b) 히드록시,
- [0850] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0851] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0852] (e) 옥소,
- [0853] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [0854] (g) 치환된 저급알킬,
- [0855] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- [0856] (i) 아미노,
- [0857] (j) 알킬아미노,
- [0858] (k) 디알킬아미노
- [0859] 및
- [0860] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬

- [0861] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [0862] 로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0863] 또는
- [0864] R과 그의 연결된 산소 원자는 함께 취해져서 할로젠이 되고;
- [0865] R₃은
- [0866] (1) OH,
- [0867] (2) 1-아다만탄아미노,
- [0868] (3) 2-아다만탄아미노,
- [0869] (4) 3-아미노-1-아다만탄아미노,
- [0870] (5) 1-아미노-3-아다만탄아미노,
- [0871] (6) 3-저급알킬아미노-1-아다만탄아미노,
- [0872] (7) 1-저급알킬아미노-3-아다만탄아미노,
- [0873] (8) 아미노,
- [0874] (9) NR₁₃R₁₄ (여기서, R₁₃ 및 R₁₄는 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아미노저급알킬 (여기서, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알콕시 및 치환된 아릴옥시로 더 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0875] 또는
- [0876] R₁₃ 및 R₁₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0877] (a) 할로젠,
- [0878] (b) 히드록시,
- [0879] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0880] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0881] (e) 옥소,
- [0882] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [0883] (g) 치환된 저급알킬,
- [0884] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- [0885] (i) 아미노,
- [0886] (j) 알킬아미노,
- [0887] (k) 디알킬아미노
- [0888] 및
- [0889] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬
- [0890] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [0891] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0892] R₄는
- [0893] (1) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NH₂SO₂R_B (여기서, m은 1 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0894] (2) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONH₂SO₂R_B (여기서, p는 0 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0895] (3) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-COOH (여기서, p는 0 내지 6이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬임),
- [0896] (4) CH₂NR_F-CHR₁₅-(CH₂)_q-NR_GSO₂R_B (여기서, q는 2 내지 4이고, R₁₅는 H 또는 저급알킬이고, R_F 및 R_G는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 함께 -CH₂-를 나타냄),
- [0897] (5) H,
- [0898] (6) CH₂NHCH₂PO₃H₂,
- [0899] (7) 아미노저급알킬 (여기서, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알콕시 및 치환된 아릴옥시로 더 치환됨)
- [0900] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0901] R_B는
- [0902] a) 아릴,
- [0903] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0904] c) (a) 할로젠,
- [0905] (b) 히드록시,
- [0906] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0907] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0908] (e) 아미노,
- [0909] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0910] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0911] (h) 알케닐,
- [0912] (i) 알킬닐,
- [0913] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0914] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0915] d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0916] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0917] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0918] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0919] h) 시클로알킬,
- [0920] i) 헤테로아릴,
- [0921] j) 헤테로시클로알킬,
- [0922] k) (a) 할로젠,

- [0923] (b) 히드록시,
- [0924] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0925] (d) C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알콕시,
- [0926] (e) 아미노,
- [0927] (f) 아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0928] (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0929] (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0930] (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0931] (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0932] (k) 알케닐,
- [0933] (l) 알킬닐,
- [0934] (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0935] (n) C₁-C₁₂-알킬
- [0936] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 아틸,
- [0937] 1) (a) 할로젠,
- [0938] (b) 히드록시,
- [0939] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0940] (d) C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알콕시,
- [0941] (e) 아미노,
- [0942] (f) 아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0943] (g) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0944] (h) C₁-C₁₂-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0945] (i) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0946] (j) C₁-C₁₂-디알킬아미노-C₁-C₆-알콕시,
- [0947] (k) 알케닐,
- [0948] (l) 알킬닐,
- [0949] (m) C₁-C₁₂-티오알콕시,
- [0950] (n) C₁-C₁₂-알킬
- [0951] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 헤테로아틸
- [0952] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0953] R_C는 각각
- [0954] a) 수소,

- [0955] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [0956] c) (a) 할로젠,
- [0957] (b) 히드록시,
- [0958] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [0959] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0960] (e) 아미노,
- [0961] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [0962] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [0963] (h) 알케닐,
- [0964] (i) 알키닐,
- [0965] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [0966] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0967] d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0968] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0969] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0970] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [0971] h) 시클로알킬,
- [0972] i) 시클로알케닐,
- [0973] j) 헤테로시클로알킬,
- [0974] k) C(=O)R₇ (여기서, R₇은 상기 정의됨),
- [0975] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0976] 또는
- [0977] R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [0978] (a) 할로젠,
- [0979] (b) 히드록실,
- [0980] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [0981] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [0982] (e) 옥소,
- [0983] (f) C₁-C₃-알킬,
- [0984] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [0985] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬

- [0986] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [0987] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0988] R_D 및 R_E 는 각각 독립적으로
- [0989] a) 수소,
- [0990] b) C_1-C_{12} -알킬,
- [0991] c) (a) 할로젠,
- [0992] (b) 히드록시,
- [0993] (c) C_1-C_{12} -알콕시,
- [0994] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [0995] (e) 아미노,
- [0996] (f) C_1-C_{12} -알킬아미노,
- [0997] (g) C_1-C_{12} -디알킬아미노,
- [0998] (h) 알케닐,
- [0999] (i) 알킬닐,
- [1000] (j) C_1-C_{12} -티오알콕시
- [1001] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [1002] d) 아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [1003] e) 치환된 아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [1004] f) 헤테로아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [1005] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C_1-C_{12} -알킬,
- [1006] h) 시클로알킬,
- [1007] i) 시클로알케닐,
- [1008] j) 헤테로시클로알킬,
- [1009] (또는
- [1010] R_D 및 R_E 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 -O-, -N-, -NH-, -N(C_1-C_6 -알킬)-, -N(아릴)-, -N(아릴- C_1-C_6 -알킬)-, -N(치환된-아릴- C_1-C_6 -알킬)-, -N(헤테로아릴)-, -N(헤테로아릴- C_1-C_6 -알킬)-, -N(치환된-헤테로아릴- C_1-C_6 -알킬)-, 및 -S- 또는 $S(O)_n$ - (여기서, n은 1 또는 2임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 관능기를 임의로 함유한 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리는
- [1011] (a) 할로젠,
- [1012] (b) 히드록실,
- [1013] (c) C_1-C_3 -알콕시,
- [1014] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,

- [1015] (e) 옥소,
- [1016] (f) C₁-C₃-알킬,
- [1017] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [1018] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [1019] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)
- [1020] 및
- [1021] k) C(=O)R₇ (여기서, R₇은 상기 정의한 바와 같음),
- [1022] l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀ (여기서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [1023] 또는
- [1024] R₈ 및 R₁₀ 또는 R₉ 및 R₁₀은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [1025] (a) 할로겐,
- [1026] (b) 히드록실,
- [1027] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [1028] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [1029] (e) 옥소,
- [1030] (f) C₁-C₃-알킬,
- [1031] (g) 할로-C₁-C₃-알킬,
- [1032] (h) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알킬
- [1033] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로 알킬 고리를 형성함),
- [1034] m) C(=O)CHR₈NR₉R₇ (여기서, R₇, R₈ 및 R₉는 상기 정의한 바와 같음)
- [1035] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1036] 또한 본원에는 치료 유효량의 상기 정의한 바와 같은 화합물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 조합으로 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [1037] 본 발명에 제공된 치료 방법에 따라, 박테리아 감염은 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물을 바람직한 결과를 달성하기 위해 필요한 양으로 및 그러한 시간 동안 인간 또는 하위 포유동물과 같은 환자에게 투여함으로써 상기 환자에서 치료 또는 예방된다.
- [1038] 추가 실시양태에서는, 상기 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI 및 XII의 반-합성 글리코펩티드의 제조 방법 및 이러한 제조를 위한 중간체가 제공된다.
- [1039] 또다른 실시양태에서는, R₁이 수소이고, R₂가 수소, 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 알킬아릴 및 헤테로아릴 (상기 아릴, 알킬아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴 기는 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 축합 고리를 하나 이상 임의로 함유함), C(=O)R₇, C(=O)CHR₈NR₉R₁₀으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₁ 및 R₂가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 임의로 치환된 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 치환된 헤테로아릴 또는 시클로헤테로시클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 II, III, VII 및 VIII의 화합물이 제공된다. 특정 실시

양태에서, R₂는 수소, 또는 비치환 또는 치환된 바이페닐, 예를 들어 바이페닐 또는 클로로-바이페닐로 치환된 메틸이다.

- [1040] 또다른 실시양태에서는, R₇이
- [1041] a) 수소,
- [1042] b) C₁-C₁₂-알킬,
- [1043] c) (a) 할로젠,
- [1044] (b) 히드록시,
- [1045] (c) C₁-C₁₂-알콕시,
- [1046] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [1047] (e) 아미노,
- [1048] (f) C₁-C₁₂-알킬아미노,
- [1049] (g) C₁-C₁₂-디알킬아미노,
- [1050] (h) 알케닐,
- [1051] (i) 알키닐,
- [1052] (j) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [1053] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [1054] d) 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [1055] e) 치환된 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [1056] f) 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [1057] g) 치환된 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [1058] h) 시클로알킬,
- [1059] i) 시클로알케닐,
- [1060] j) 헤테로시클로알킬,
- [1061] k) C₁-C₁₂-알킬아미노
- [1062] 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 I 내지 X 및 XII의 화합물이 제공된다.
- [1063] 또다른 실시양태에서는, R이
- [1064] (1) 수소,
- [1065] (2) 시클로알킬,
- [1066] (3) 시클로알케닐,
- [1067] (4) C₁-C₁₂-알킬,
- [1068] (5) (a) 할로젠,
- [1069] (b) 히드록시,
- [1070] (c) C₁-C₁₂-알콕시,

- [1071] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [1072] (e) -COOR₅ (여기서, R₅는 수소 또는 저급알킬임),
- [1073] (f) -C(O)NR₅R₆ (여기서, R₅는 상기 정의한 바와 같고, R₆은 수소 또는 저급알킬임),
- [1074] (g) 아미노,
- [1075] (h) -NR₅R₆ (여기서, R₅ 및 R₆은 상기 정의한 바와 같거나,
- [1076] 또는
- [1077] R₅ 및 R₆은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [1078] (i) 할로젠,
- [1079] (ii) 히드록시,
- [1080] (iii) C₁-C₃-알콕시,
- [1081] (iv) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [1082] (v) 옥소,
- [1083] (vi) C₁-C₁₂-알킬,
- [1084] (vii) 할로-C₁-C₁₂-알킬
- [1085] 및
- [1086] (viii) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬
- [1087] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤 테로시클로알킬 고리를 형성함),
- [1088] (i) 아릴,
- [1089] (j) 치환된 아릴,
- [1090] (k) 헤테로아릴,
- [1091] (l) 치환된 헤테로아릴,
- [1092] (m) 머캅토,
- [1093] (n) C₁-C₁₂-티오알콕시
- [1094] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₁₂-알킬,
- [1095] (6) C(=O)OR₁₁ (여기서, R₁₁은 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 된 헤테로아릴임),
- [1096] (7) C(=O)NR₁₁R₁₂ (여기서, R₁₁은 상기 정의한 바와 같고, R₁₂는 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 아릴, 치환 된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나,
- [1097] 또는
- [1098] R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [1099] (a) 할로젠,
- [1100] (b) 히드록시,

- [1101] (c) C₁-C₃-알콕시,
- [1102] (d) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₃-알콕시,
- [1103] (e) 옥소,
- [1104] (f) C₁-C₁₂-알킬,
- [1105] (g) 치환된 저급알킬,
- [1106] (h) 할로-C₁-C₁₂-알킬,
- [1107] (i) 아미노,
- [1108] (j) 알킬아미노,
- [1109] (k) 디알킬아미노
- [1110] 및
- [1111] (l) C₁-C₃-알콕시-C₁-C₁₂-알킬
- [1112] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [1113] 로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [1114] 또는
- [1115] R과 그의 연결된 산소 원자가 함께 취해져서 할로젠인 화학식 I 및 VI의 화합물이 제공된다.
- [1116] 또다른 실시양태에서는, X가 염소이고, R₄가 수소인 화학식 I 내지 XII의 화합물이 제공된다.
- [1117] 또다른 실시양태에서는, X가 수소이고, R₄가 수소인 화학식 I 내지 XII의 화합물이 제공된다.
- [1118] 또다른 실시양태에서는, Y가 산소이고, R₄가 수소인 화학식 XI 및 XII의 화합물이 제공된다.
- [1119] 또다른 실시양태에서는, Y가 NH이고, R₄가 수소인 화학식 XI 및 XII의 화합물이 제공된다.
- [1120] 또다른 실시양태에서는, Z가 산소이고, R₄가 수소인 화학식 I 내지 V 및 XI의 화합물이 제공된다.
- [1121] 또다른 실시양태에서는, Z가 황이고, R₄가 수소인 화학식 I 내지 V 및 XI의 화합물이 제공된다.
- [1122] 또다른 실시양태에서는, R₄가 메틸이고, R₄가 수소인 화학식 I 내지 IV, VI 내지 IX 및 XI 내지 XII의 화합물이 제공된다.
- [1123] 또다른 실시양태에서는, R₄가 수소이고, R₄가 수소인 화학식 I 내지 IV, VI 내지 IX 및 XI 내지 XII의 화합물이 제공된다.
- [1124] 또다른 실시양태에서는, R₄가 메틸 또는 수소이고, R₃이
- [1125] (1) OH,
- [1126] (2) 1-아다만탄아미노,
- [1127] (3) 2-아다만탄아미노,
- [1128] (4) 3-아미노-1-아다만탄아미노,
- [1129] (5) 1-아미노-3-아다만탄아미노,
- [1130] (6) 3-저급알킬아미노-1-아다만탄아미노,
- [1131] (7) 1-저급알킬아미노-3-아다만탄아미노,

- [1132] (8) 아미노,
- [1133] (9) $NR_{13}R_{14}$ (여기서, R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아미노저급알킬 (여기서, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알콕시 및 치환된 아릴옥시로 더 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [1134] 또는
- [1135] R_{13} 및 R_{14} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,
- [1136] (a) 할로젠,
- [1137] (b) 히드록시,
- [1138] (c) C_1-C_3 -알콕시,
- [1139] (d) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_3 -알콕시,
- [1140] (e) 옥소,
- [1141] (f) C_1-C_{12} -알킬,
- [1142] (g) 치환된 저급알킬,
- [1143] (h) 할로- C_1-C_{12} -알킬,
- [1144] (i) 아미노,
- [1145] (j) 알킬아미노,
- [1146] (k) 디알킬아미노
- [1147] 및
- [1148] (l) C_1-C_3 -알콕시- C_1-C_{12} -알킬
- [1149] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)
- [1150] 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 I 내지 IV, VI 내지 IX 및 XI 내지 XII의 화합물이 제공된다.
- [1151] 또다른 실시양태에서는, R_A 가 메틸 또는 수소이고, R_4 가
- [1152] (1) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ (여기서, m 은 1 내지 6이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- [1153] (2) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-CONHSO_2R_B$ (여기서, p 는 0 내지 6이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- [1154] (3) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-COOH$ (여기서, p 는 0 내지 6이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬임),
- [1155] (4) $CH_2NR_F-CHR_{15}-(CH_2)_q-NR_GSO_2R_B$ (여기서, q 는 2 내지 4이고, R_{15} 는 H 또는 저급알킬이고, R_F 및 R_G 는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 함께 $-CH_2-$ 를 나타냄),
- [1156] (5) H,
- [1157] (6) $CH_2NHCH_2PO_3H_2$,
- [1158] (7) 아미노저급알킬 (여기서, 상기 아미노저급알킬 기의 아미노 부분은 비치환 또는 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴아릴, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알콕시 및 치환된 아릴옥시로 더 치환됨)
- [1159] 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 I 내지 IV, VI 내지 IX 및 XI 내지 XII의 화합물을 제공한다.
- [1160] 또다른 실시양태에서는, 화학식 I 내지 XII의 항박테리아제의 합성을 위해, R_A 가 수소 또는 메틸이고, X가 염소

또는 수소이고, R_4 가 수소, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 또는 아미노저급알킬이고, R_3 이 알콕시 또는 아미노인 화학식 i, ii, iii, iv, v, vi, vii, viii, ix 및 x의 중간체 화합물이 제공된다.

- [1161] **정의**
- [1162] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 그의 일반적인 의미로 주어질 것이다.
- [1163] 본원에 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 20개 탄소 원자를 함유하고 단일 수소 원자를 제거한 탄화수소 잔기로부터 유래된, 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [1164] 본원에 사용되는 용어 "치환된 알킬"은 할로겐, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐 또는 알키닐 기로 이루어진 1, 2 또는 3개 기에 의해 치환된 알킬을 지칭한다.
- [1165] 본원에 사용되는 용어 "알케닐"은 2 내지 20개 탄소 원자를 함유하고 단일 수소 원자가 제거된 탄화수소 잔기로부터 유래된, 불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [1166] 본원에 사용되는 용어 "시클로알킬"은 3 내지 20개 탄소 원자를 함유하고 단일 수소 원자를 제거한 모노시클릭 또는 바이시클릭 포화 카르보시클릭 고리 화합물로부터 유래된 1가 기를 지칭한다.
- [1167] 본원에 사용되는 용어 "치환된 시클로알킬"은 할로겐, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐 또는 알키닐 기로 이루어진 1, 2 또는 3개 기에 의해 치환된 시클로알킬을 지칭한다.
- [1168] 본원에 사용되는 용어 "시클로알케닐"은 3 내지 20개 탄소 원자를 함유하고 단일 수소 원자를 제거한 모노시클릭 또는 바이시클릭 불포화 카르보시클릭 고리 화합물로부터 유래된 1가 기를 지칭한다.
- [1169] 본원에 사용되는 용어 " $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ ", " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$ " 및 " $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-알킬}$ "은 1 내지 3개, 1 내지 6개, 및 1 내지 12개 탄소 원자를 각각 함유하고 단일 수소 원자를 제거한 탄화수소 잔기로부터 유래된 포화, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ 라디칼의 예로는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필이 포함된다. $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$ 라디칼의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸 및 n-헥실이 포함된다. $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-알킬}$ 라디칼의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실, N-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실 및 n-도데실이 포함된다.
- [1170] 본원에 사용되는 용어 "저급알킬"은 상기 정의된 $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-알킬}$ 을 지칭한다.
- [1171] 본원에 사용되는 용어 "치환된 저급알킬"은 할로겐, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐 또는 알키닐 기로 이루어진 1, 2 또는 3개 기에 의해 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-알킬}$ 을 지칭한다.
- [1172] 용어 " $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-시클로알킬}$ "은 단일 수소 원자를 제거한 모노시클릭 또는 바이시클릭 포화 카르보시클릭 고리 화합물로부터 유래된 1가 기를 지칭한다. 그 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 바이시클로[2.2.1]헵틸 및 바이시클로[2.2.2]옥틸이 포함된다.
- [1173] 본원에 사용되는 용어 " $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알콕시}$ " 및 " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알콕시}$ "는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된, 상기 정의한 바와 같은 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ 기 및 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$ 기를 지칭한다. $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알콕시}$ 라디칼의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, 네오펜톡시 및 n-헥속시가 포함된다.
- [1174] 본원에 사용되는 용어 "저급알킬아미노"는 질소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된, 상기 정의한 바와 같은 $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-알킬}$ 기를 지칭한다. 저급알킬아미노의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노 및 데실아미노가 포함된다.
- [1175] 용어 "옥소"는 상기 정의한 바와 같은 알킬 기에서 단일 탄소 원자 상의 2개의 수소가 단일 산소 원자로 대체된 기 (즉 카르보닐 기)를 나타낸다.
- [1176] 본원에 사용되는 용어 "아릴"은 1 또는 2개 방향족 고리를 갖는 모노- 또는 바이시클릭 카르보시클릭 고리계를 지칭하며, 이들로 한정되지는 않지만, 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등이 포함되고, 임의

로는 비치환되거나, 또는 저급알킬, 치환된 저급알킬, 할로알킬, C₁-C₁₂-알콕시, 티오알콕시, C₁-C₁₂-티오알콕시, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 시아노, 히드록시, 할로젠, 머캡토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복스아미드로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개 치환기로 치환된다 (바이시클릭 아릴 기 포함). 또한, 치환된 아릴 기로는 테트라플루오로페닐 및 펜타플루오로페닐이 포함된다.

- [1177] 본원에 사용되는 용어 "치환된 아릴"은 1 또는 2개 방향족 고리를 갖는 모노- 또는 바이시클릭 카르보시클릭 고리계를 지칭하며, 이들로 한정되지는 않지만, 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등이 포함되고, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 할로알킬, C₁-C₁₂-알콕시, 티오알콕시, C₁-C₁₂-티오알콕시, 알콕시알킬알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아미노알킬, 아미노알킬알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬알콕시, 디알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬알콕시, 아실아미노, 시아노, 히드록시, 할로젠, 머캡토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로아릴 및 카르복스아미드로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개 치환기로 치환된다 (바이시클릭 아릴 기 포함). 또한, 치환된 아릴 기로는 테트라플루오로페닐 및 펜타플루오로페닐이 포함된다.
- [1178] 본원에 사용되는 용어 "아릴알킬"은 알킬 기 (여기서, 상기 알킬 기는 1 내지 12개 탄소 원자로 이루어짐)를 통해 모 분자 부분에 부착된, 상기 정의 한 바와 같은 아릴 기를 지칭한다.
- [1179] 본원에 사용되는 용어 "치환된 아릴알킬"은 알킬 기 (여기서, 상기 알킬 기는 1 내지 12개 탄소 원자로 이루어짐)를 통해 모 분자 부분에 부착된, 상기 정의 한 바와 같은 치환된 아릴 기를 지칭한다.
- [1180] 본원에 사용되는 용어 "알킬아릴"은 아릴 기를 통해 모 분자 부분에 부착된, 상기 정의한 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.
- [1181] 본원에 사용되는 용어 "할로" 및 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 선택된 원자를 지칭한다.
- [1182] 용어 "알킬아미노"는 구조 -NHR' (여기서, R'는 상기 정의한 바와 같은 알킬임)를 갖는 기를 지칭한다. 알킬아미노의 예로는 메틸아미노, 에틸아미노, 이소-프로필아미노 등이 포함된다.
- [1183] 용어 "디알킬아미노"는 구조 -NHR'R'' (여기서, R' 및 R''는 독립적으로 상기 정의한 바와 같은 알킬로부터 선택됨)를 갖는 기를 지칭한다. 추가적으로, R' 및 R''는 함께 임의로 -(CH₂)_k- (여기서, k는 2 내지 6의 정수임)이다. 디알킬아미노의 예로는 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노, 피페리디노 등이 포함된다.
- [1184] 용어 "할로알킬"은 1, 2 또는 3개 할로젠 원자가 부착된, 상기 정의한 바와 같은 알킬 기를 나타내고, 클로로메틸, 브로모에틸, 트리플루오로메틸 등과 같은 기로 예시된다.
- [1185] 용어 "알콕시카르보닐"은 에스테르 기; 즉 카르보닐 기를 통해 모 분자에 부착된 알콕시 기, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 등을 나타낸다.
- [1186] 용어 "티오알콕시"는 황 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된, 상기 정의한 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.
- [1187] 본원에 사용되는 용어 "카르복스알데히드"는 화학식 -CHO의 기를 지칭한다.
- [1188] 본원에 사용되는 용어 "카르복시"는 화학식 -CO₂H의 기를 지칭한다.
- [1189] 본원에 사용되는 용어 "카르복스아미드"는 화학식 -CONHR'R''의 기 (여기서, R' 및 R''는 독립적으로 수소, 알킬 또는 치환된 저급알킬로부터 선택되거나, 또는 R' 및 R''는 함께 임의로 -(CH₂)_k- (여기서, k는 2 내지 6의 정수임)임)를 지칭한다.
- [1190] 본원에 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 10개 고리 원자를 갖는 시클릭 또는 바이시클릭 방향족 라디칼을 지칭하며, 이들 각각의 고리에서 시클릭 또는 바이시클릭 고리의 1개 이상의 원자는 임의로 치환된 S, O 및 N으로부터 선택되고; 0, 1 또는 2개 고리 원자는 임의로 치환된 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자이고; 나머지 고리 원자는 탄소이고, 상기 라디칼은 임의의 고리 원자를 통해 분자의 나머지에 연결되며, 예를 들어, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐 등이 있다.
- [1191] 본원에 사용되는 용어 "치환된 헤테로아릴"은 5 내지 10개 고리 원자를 갖는 시클릭 또는 바이시클릭 방향족 라

디칼을 지칭하며, 이들 각각의 고리에서 시클릭 또는 바이시클릭 고리의 1개 이상의 원자는 임의로 치환된 S, O 및 N으로부터 선택되고; 0, 1 또는 2개 고리 원자는 임의로 치환된 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자이고; 나머지 고리 원자는 탄소이고, 상기 라디칼은 임의의 고리 원자를 통해 분자의 나머지에 연결되며, 예컨대, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 할로알킬, C₁-C₁₂-알콕시, 티오알콕시, C₁-C₁₂-티오알콕시, 알콕시알킬알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아미노알킬, 아미노알킬알콕시, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 알킬아미노알킬알콕시, 디알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬알콕시, 아실아미노, 시아노, 히드록시, 할로젠, 머캅토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로아릴 및 카르복스아미드로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개 치환기로 치환된, 예를 들어, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐 등이 있다.

[1192] 본원에 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬"은 비-방향족 부분 불포화 또는 완전 포화 3원 내지 10원 고리계를 지칭하며, 이는 3 내지 8개 원자 크기의 단일 고리, 및 비-방향족 고리에 융합된 방향족 6원 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 포함하는 바이- 또는 트리-시클릭 고리계를 포함한다. 이들 헤테로시클로알킬 고리로는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개 헤테로원자를 갖는 것들이 포함되고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화되고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화된다. 대표적인 헤테로시클로알킬 고리로는, 이들로 한정되지는 않지만, 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐 및 테트라히드로푸릴이 포함된다.

[1193] 본원에 사용되는 용어 "헤테로아릴알킬"은 알킬렌 기 (여기서, 상기 알킬렌 기는 1 내지 4개 탄소 원자로 이루어짐)를 통해 모 분자 부분에 부착된, 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[1194] "보호기"는 합성 과정 동안 원치않는 반응에 대해 관능기, 예를 들어, 히드록실, 케톤 또는 아민을 보호하고 선택적으로 제거할 수 있는, 당업계에 공지되어 있는 쉽게 제거가능한 기를 지칭한다. 이러한 보호기의 예는, 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 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸티오메틸, tert-디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 에테르, 예컨대 메톡시메틸, 및 에스테르, 예컨대 아세틸, 벤조일 등이 포함된다. 케톤 보호기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 케탈, 옥심, O-치환된 옥심, 예를 들어 O-벤질 옥심, O-페닐티오메틸 옥심, 1-이소프로폭시시클로헥실 옥심 등이 포함된다. 아민 보호기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, tert-부톡시카르보닐 (Boc) 및 카르보벤질옥시 (Cbz)가 포함된다.

[1195] 용어 "보호된-히드록시"는 상기 정의한 바와 같은 히드록시 보호기로 보호된 히드록시 기를 지칭한다.

[1196] 용어 "아미노산"은 D 또는 L 입체화학을 갖는 아미노산을 지칭하고, 20개 일반 아미노산에서 발견되는 것 이외의 측쇄를 갖는 합성 비-천연 아미노산도 또한 지칭한다. 비-천연 아미노산은 시판 구입가능하거나, 또는 US 5,488,131호 및 그 안의 참조문헌에 따라 임의로 제조된다. 아미노산은 이들의 아미노, 카르복시 또는 측쇄 기에 대한 변형을 함유하기 위해 임의로 더 치환된다. 이러한 변형은 펩티드 합성에서 보통 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)])

[1197] 본원에 사용되는 용어 "치환된 헤테로아릴"은 헤테로아릴 상의 1, 2 또는 3개의 수소 원자를 Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-알콕시, 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알콕시, 할로알킬, 티오알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복스아미드로 독립적으로 대체함으로써 치환된, 본원에 정의한 바와 같은 헤테로아릴 기를 지칭한다. 또한, 임의의 하나의 치환기는 임의로는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬 기이다.

[1198] 본원에 사용되는 용어 "치환된 헤테로시클로알킬"은 헤테로시클로알킬 상의 1, 2 또는 3개의 수소 원자를 Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-알콕시, 아릴로 치환된 C₁-C₁₂-알콕시, 할로알킬, 티오알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복스아미드로 독립적으로 대체함으로써 치환된, 본원에 정의한 바와 같은 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 또한, 임의의 하나의 치환기는 임의로는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬 기이다.

[1199] 본원에 사용되는 용어 "입체이성질체"는, 동일한 분자식을 갖고 동일한 순서로 부착된 이들의 구성 원자를 갖지만, 이들 원자가 비대칭 중심 주변의 공간에 있는 경우에 상이한 배열을 갖는 화합물의 2가지 형태 중 하나를

지칭한다. 비대칭 중심이 기재된 화합물에 존재하는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 따라서, 달리 언급하는 경우를 제외하고는, 입체-배열의 혼합, 또는 지정되거나 지정되지 않는 배열의 개별 이성질체가 존재하는 것으로 의도된다.

[1200] 본원에 사용되는 용어 "호변이성질체"는 호변이성질체화를 나타내는 화학적 화합물의 2가지 형태 중 하나를 지칭하는데, 상기 호변이성질체화는 특정 화학적 화합물이 양성자 전달을 통해 상호전환가능한 2개의 이성질체의 혼합물로서 평형으로 존재하는 능력이다. 카르보닐 화합물의 케토 및 에놀 형태는 호변이성질체의 예이다. 이들은 미량의 산 및 염기의 존재하에 공명 안정화된 음이온인 에놀레이트 이온을 통해 상호전환가능하다.

[1201] 용어 "제약상 허용되는 염"은, 안전한 의료적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 등 없이 인간 및 하위 동물과의 접촉에 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 알맞은 염을 지칭한다. 예를 들어, 에스. 엠. 베르게 등(S. M. Berge, et al.)은 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)] (이 목적을 위해 본원에 참고로 포함됨)에서 제약상 허용되는 염을 상세하게 기재하였다. 이러한 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일계 내에서 제조되거나, 또는 유리 염기 관능기를 적합한 유기산과 반응시킴으로써 별도로 제조된다. 제약상 허용되는 무독성 산 부가염의 예로는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 형성된 아미노기의 염, 또는 이온 교환과 같은 다른 문헌화된 방법을 사용함으로써 형성되는 아미노기의 염이 있다. 다른 제약상 허용되는 염으로는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 바이술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로에이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등이 포함된다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염으로는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등이 포함된다. 추가의 제약상 허용되는 염, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트는, 적절한 경우, 무독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 반대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[1202] 용어 "제약상 허용되는 에스테르"는 생체내 가수분해되고 인체 내에서 분해되어 모 화합물 또는 그의 염을 남기는 에스테르를 지칭한다. 적합한 에스테르 기로는, 예를 들어, 제약상 허용되는 지방족 카르복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 시클로알칸산 및 알칸디오산 (여기서, 각각의 알킬 또는 알케닐 잔기는 유리하게는 6개 이하의 탄소 원자를 가짐)으로부터 유래된 것들이 포함된다. 특정 에스테르의 대표적인 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트가 포함된다.

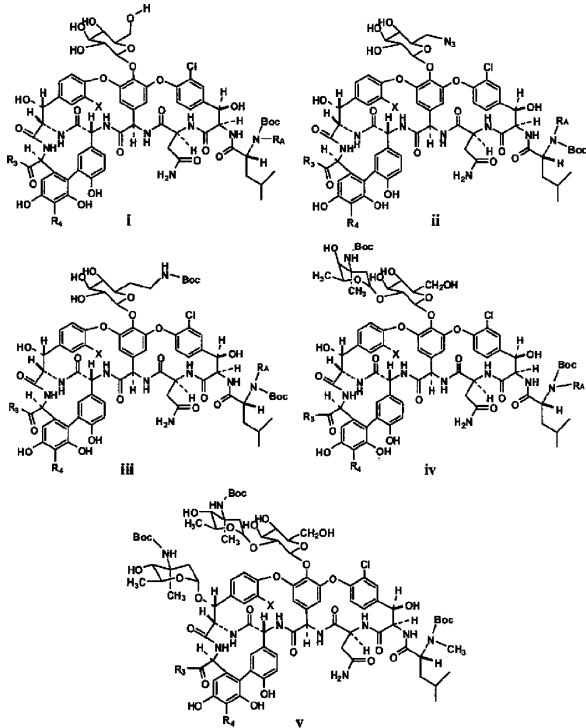
[1203] 본원에 사용되는 용어 "용매화물"은 용매화에 의해 형성된 화합물, 즉 용매 분자와 본원에 기재된 화합물로 구성된 용질의 분자 또는 이온과의 조합물을 지칭한다. 용어 "제약상 허용되는 용매화물"은, 안전한 의료적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 등 없이 인간 및 하급 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 알맞은 용매화물을 지칭한다.

[1204] 본원에 사용되는 용어 "알킬화된 4급 암모늄 염"은 분자의 1급, 2급 또는 3급 아민의 질소 원자를 알킬 할라이드로 알킬화시켜 알킬 4급 암모늄 염을 형성함으로써 형성되는 화합물을 지칭한다.

[1205] 용어 "제약상 허용되는 전구약물"은, 안전한 의료적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 등 없이 인간 및 하급 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 알맞고, 이들의 의도된 용도에 효과적이며, 또한 가능하다면 본원에 기재된 화합물의 썬비터 이온 형태인 본원에 기재된 화합물의 전구약물을 지칭한다. 용어 "전구약물"은, 예를 들어 혈액 중 가수분해에 의해 생체내 변형되어 상기 화학식의 모 화합물을 수득하는 화합물을 지칭한다. 철저한 논의가 [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 Carrier in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987] (이들 모두 상기 목적을 위해 본원에 참고로 포함됨)에서 제공된다.

[1206] **합성 방법**

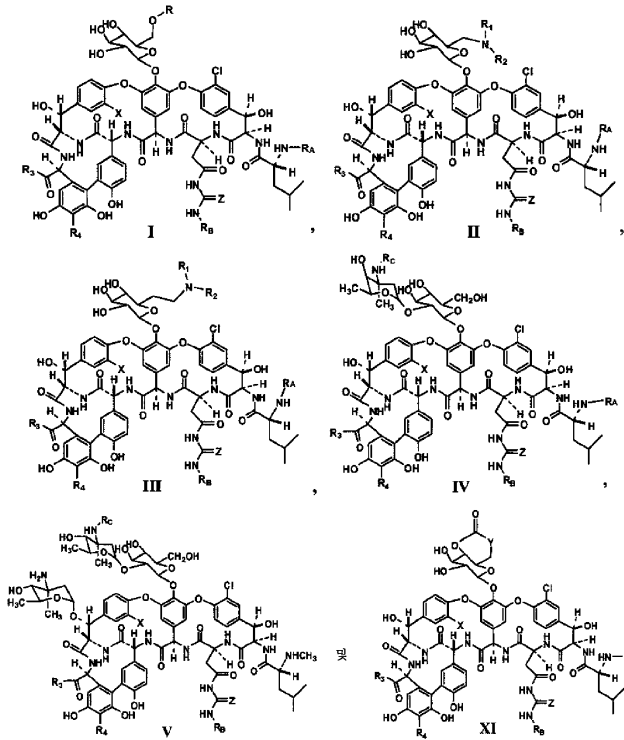
- [1207] 본원에 기재된 화합물의 합성은 하기와 같이 광범위하게 요약된다. 본원에 기재된 화합물은 예를 들어, 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 및 화합물 C 골격의 화학적 변형에 의해 제조된다. 특히, 본원에 기재된 반-합성 글리코펩티드는 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 및 화합물 C의 화학적 변형, 또는 모 글리코펩티드를 산성 매질 중에 적용시켜 모 글리코펩티드의 아미노산-4의 이당류 잔기를 가수분해하여 단당류를 제공함으로써 제조된 글리코펩티드의 단당류의 화학적 변형; t-부톡시카르보닐 기, 카르보벤질옥시 기 또는 알릴옥시카르보닐 기에 의한 아미노 관능기의 보호; 상기 골격의 거대 고리 상의 산 잔기의 특정 치환된 아미드로의 전환; 및 상기 화합물의 이소시아네이트로의 처리에 의해 제조된다. 별법으로, 단당류 상에 아미노 관능기가 요구되는 경우, 단당류의 아미노-당 유도체로의 전환; 특정 아실 기를 사용하는, 상기 골격 상의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기의 아실화; t-부톡시카르보닐 기, 카르보벤질옥시 기 또는 알릴옥시카르보닐 기에 의한 아미노 관능기의 보호; 상기 골격의 거대 고리 상의 산 잔기의 특정 치환된 아미드로의 전환; 및 상기 화합물의 이소시아네이트로의 처리에 의해 제조된다. 본원에 기재된 화합물은 예를 들어, 상기 골격으로부터의 관능화되거나 관능화되지 않은 글리코펩티드의 아미노-당 잔기를 아미드 형성 조건 하에서 적절한 아실 및/또는 아미노 기와 커플링시키고, 생성된 글리코펩티드 유도체의 거대 고리 상의 산 잔기를 특정 치환된 아미드로 전환시키거나; 또는 특정 알킬 기를 사용하는, 상기 골격 상의 아미노-치환된 당 잔기 상의 치환기의 알킬화 변형, 또는 특정 아실 기, α-아미노산 또는 β-아미노산 또는 그의 유도체를 사용하는 상기 골격 상의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기의 아실화 변형, 및 상기 골격의 거대 고리 상의 산 잔기의 특정 치환된 아미드로의 전환을 조합하여 제조한다. 또다른 시리즈에서, 본원에 기재된 화합물은 예를 들어, 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 및 화합물 C 골격의 화학적 변형에 의해 제조된다. 특히, 본원에 기재된 반-합성 글리코펩티드는 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 및 화합물 C의 화학적 변형, 또는 모 글리코펩티드를 산성 매질 중에 적용시켜 모 글리코펩티드의 아미노산-4의 이당류 잔기를 가수분해하여 단당류를 제공함으로써 제조된 대략 글리코펩티드의 단당류의 화학적 변형; t-부톡시카르보닐 기, 카르보벤질옥시 기 또는 알릴옥시카르보닐 기에 의한 아미노 관능기의 보호; 상기 골격의 거대 고리 상의 산 잔기의 특정 치환된 아미드로의 전환; 및 페닐-비스-트리플루오로아세테이트를 사용하는, 3 번째 아미노산인 아스파라긴의 1급 아미드의 1급 아민으로의 호프만 분해에 의해 제조된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 합성은 또한 수율을 최대화시키거나, 원치않는 부산물을 최소화시키거나 또는 정제를 개선시키기 위해, 보호기 또는 차단기의 사용을 포함한다.
- [1208] 특히, 본원에 기재된 화합물의 반-합성 글리코펩티드는 예를 들어, 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 및 화합물 C 골격을 변형시켜 제조한다. 글리코펩티드 출발 물질은 임의로 비치환되거나, 또는 페닐 고리의 4' 위치의 7 번째 아미노산에서, 본원에 정의한 바와 같은 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 또는 아미노저급알킬로 치환된다.
- [1209] 페닐 고리의 4' 위치의 7 번째 아미노산이 본원에 정의한 바와 같이 수소, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 또는 아미노저급알킬로 치환된 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 또는 화합물 C를 산으로 선택적 가수분해하여 단당류 중간체를 제공한다.
- [1210] 일반적으로, 본원에 기재된 화학식 I 내지 V 및 XI의 화합물은 하기 화학식 i, ii, iii, iv 및 v로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물



- [1211]
- [1212] (식 중, R₁는 수소 또는 메틸이거나, X는 염소 또는 수소이거나, R₃은 본원에 정의한 바와 같이 알콕시, 2-아다만탄아미노 또는 저급알킬아미노이거나, R₄는 본원에 정의한 바와 같이 수소 또는 적절하게 보호된 CH₂NHCH₂PO₃H₂ 또는 Boc-아미노저급알킬임)을,
- [1213] (a) 디메틸아미노피리딘 등과 같은 염기의 존재하에 R₆-이소시아네이트 또는 R₆-티오이소시아네이트를 사용하는, 3번째 아미노산인 아스파라긴의 1급 아마이드 기의 아실화,
- [1214] (b) 트리플루오로아세트산과 같은 순한 산을 사용하는 Boc 보호기의 제거,
- [1215] (c) R₃이 알콕시인 경우, 카르복실산 유도체를 얻기 위한, 순한 염기 또는 산 가수분해에 의한 알콕시 기의 제거,
- [1216] (d) 아지드 관능기의 아민으로의 환원,
- [1217] (e) 구조 R₁-J (여기서, J는 할로젠임) 또는 R_c-J (여기서, J는 할로젠임)를 갖는 알킬 할라이드를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 알킬화,
- [1218] (f) 구조 C(=O)R₇을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 아실화,
- [1219] (g) 구조 C(=O)CHR₈NR₉R₁₀을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 아실화,
- [1220] (h) 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기와 알데히드 또는 케톤과의 반응, 및 이후의 생성된 이민의 환원성 아민화,
- [1221] (i) 화합물의 거대 고리 상의 산 잔기의, R₃으로 정의된 치환된 아마이드로의 전환,
- [1222] (j) 화합물의 4번째 아미노산의 모노-당 잔기의 1급 알콜 또는 1급 아민 상에서의 인접한 히드록실 기와의 포스겐 반응,
- [1223] (k) 1,2,3-트리아졸을 형성하기 위한, 아지드와 알킨의 이극성 고리 첨가 반응,
- [1224] (l) (a) 및 (b)의 조합,

- [1225] (m) (a), (b) 및 (c)의 조합,
- [1226] (n) (a), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- [1227] (o) (a), (e) 및 (b)의 조합,
- [1228] (p) (a), (f) 및 (b)의 조합,
- [1229] (q) (a), (g) 및 (b)의 조합,
- [1230] (r) (a), (h) 및 (b)의 조합,
- [1231] (s) (a), (d) 및 (b)의 조합,
- [1232] (t) (a), (d), (c) 및 (b)의 조합,
- [1233] (u) (a), (c), (i), (d) 및 (b)의 조합,
- [1234] (v) (a), (c), (d) 및 (b)의 조합,
- [1235] (w) (a), (c), (i), (d), (e) 및 (b)의 조합,
- [1236] (x) (a), (c), (i), (d), (f) 및 (b)의 조합,
- [1237] (y) (a), (c), (i), (d), (g) 및 (b)의 조합,
- [1238] (z) (a), (c), (i), (d), (h) 및 (b)의 조합,
- [1239] (aa) (a), (c), (d), (e) 및 (b)의 조합,
- [1240] (bb) (a), (c), (d), (f) 및 (b)의 조합,
- [1241] (cc) (a), (c), (d), (g) 및 (b)의 조합,
- [1242] (dd) (a), (c), (d), (h) 및 (b)의 조합,
- [1243] (ee) (a), (j) 및 (b)의 조합,
- [1244] (ff) (a), (j), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- [1245] (gg) (a), (d), (j) 및 (b)의 조합,
- [1246] (hh) (a), (d), (j), (c), (i) 및 (b)의 조합,
- [1247] (ii) (a), (k) 및 (b)의 조합,
- [1248] (jj) (a), (k), (c), (i) 및 (b)의 조합

[1249] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 기술에 의해 변형시켜

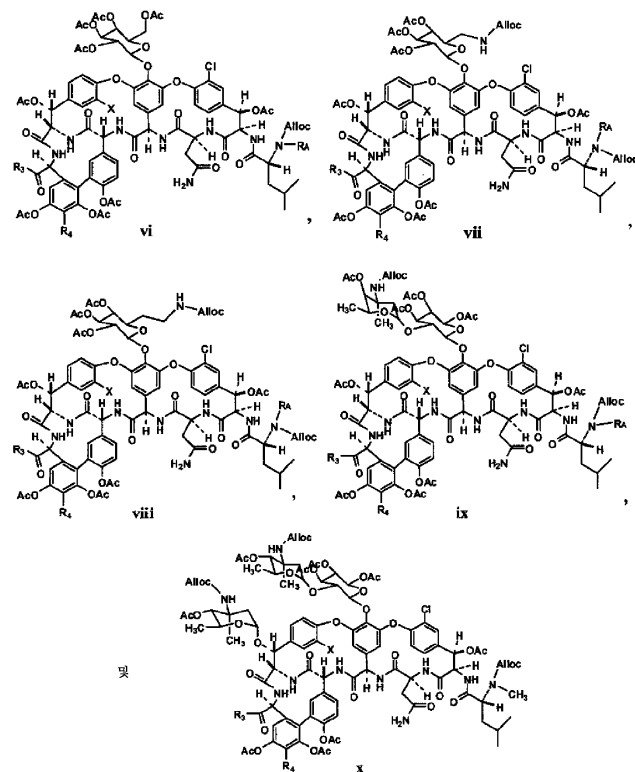


[1250]

[1251] (식 중, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_A, R_B, R_C, X, Y 및 Z는 본원에 정의한 바와 같음)

[1252] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물을 형성함으로써 제조된다.

[1253] 일반적으로, 본원에 기재된 화학식 VI 내지 X 및 XII의 화합물은 하기 화학식 vi, vii, viii, ix 및 x로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물



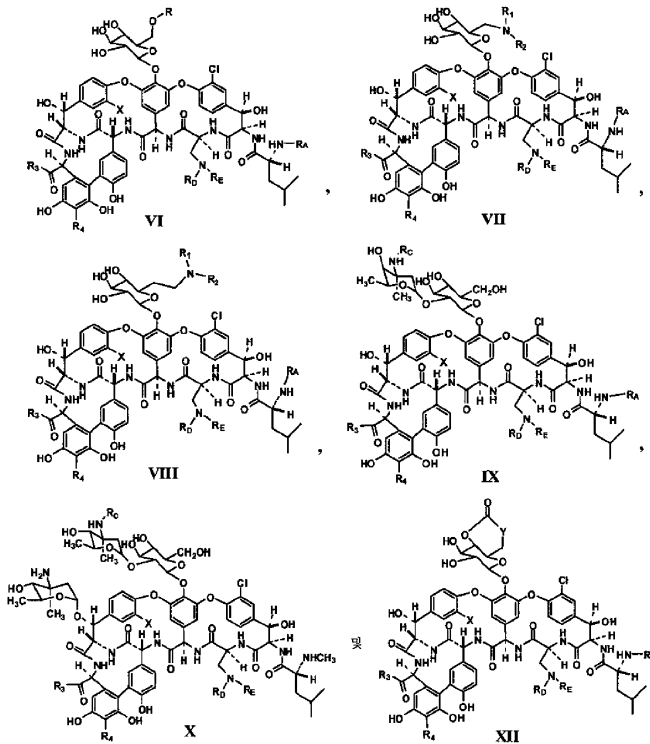
[1254]

[1255] (식 중, R₁는 수소 또는 메틸이거나, X는 염소 또는 수소이거나, R₃은 본원에 정의한 바와 같이 알콕시, 2-아

다만탄아미노 또는 저급알킬아미노이거나, 또는 R₄는 본원에 정의한 바와 같이 수소 또는 적절하게 보호된 CH₂NHCH₂PO₃H₂ 또는 Boc-아미노저급알킬임)을,

- [1256] (a) 1급 아민을 얻기 위한, 페닐요오드-비스-트리플루오로아세테이트를 사용하는, 3번째 아미노산인 아스파라긴의 1급 아마이드 기의 호프만 분해,
- [1257] (b) 구조 R₀-J (여기서, J는 할로젠임) 또는 R_E-J (여기서, J는 할로젠임)를 갖는 알킬 할라이드를 사용하는 1급 아민의 알킬화,
- [1258] (c) 구조 C(=O)R₇을 갖는 아실 기를 사용하는 1급 아민의 아실화,
- [1259] (d) 구조 C(=O)CHR₈NR₉R₁₀을 갖는 아실 기를 사용하는 1급 아민의 아실화,
- [1260] (e) Pd(OAc)₂, PPh₃ 및 (nBu)₃SnH를 사용하는 N-Alloc 보호기의 제거,
- [1261] (f) 알콜을 얻기 위한, 모든 아세테이트 기의 가수분해,
- [1262] (g) R₃이 알콕시인 경우, 카르복실산 유도체를 얻기 위한, 순한 염기 또는 산 가수분해에 의한 알콕시 기의 제거,
- [1263] (h) 구조 R-J (여기서, J는 할로젠임), R₁-J (여기서, J는 할로젠임) 또는 R_C-J (여기서, J는 할로젠임)을 갖는 알킬 할라이드를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 알킬화,
- [1264] (i) 구조 C(=O)R₇을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 아실화,
- [1265] (j) 구조 C(=O)CHR₈NR₉R₁₀을 갖는 아실 기를 사용하는, 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기 또는 모노-당의 1급 알콜의 아실화,
- [1266] (k) 화합물의 4번째 아미노산의 아미노-치환된 당 잔기 상의 아미노 치환기와 알데히드 또는 케톤과의 반응, 및 이후의 생성된 이민의 환원성 아민화,
- [1267] (l) 화합물의 거대 고리 상의 산 잔기의, R₃으로 정의된 치환된 아마이드로의 전환,
- [1268] (m) 화합물의 4번째 아미노산의 모노-당 잔기의 1급 알콜 또는 1급 아민 상에서의 인접한 히드록실 기와의 포스겐 반응,
- [1269] (n) (a), (e) 및 (f)의 조합,
- [1270] (o) (a), (b), (e) 및 (f)의 조합,
- [1271] (p) (a), (c), (e) 및 (f)의 조합,
- [1272] (q) (a), (d), (e) 및 (f)의 조합,
- [1273] (r) (a), (c), (e), (f) 및 (g)의 조합,
- [1274] (s) (a), (c), (e), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [1275] (t) (a), (d), (e), (f) 및 (g)의 조합,
- [1276] (u) (a), (d), (e), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [1277] (v) (a), (c), (e), (h) 및 (f)의 조합,
- [1278] (w) (a), (d), (e), (h) 및 (f)의 조합,
- [1279] (x) (a), (c), (e), (h), (f) 및 (g)의 조합,
- [1280] (y) (a), (d), (e), (h), (f) 및 (g)의 조합,
- [1281] (z) (a), (c), (e), (h), (f), (g) 및 (l)의 조합,

- [1282] (aa) (a), (d), (e), (h), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [1283] (bb) (a), (c), (e), (i) 및 (f)의 조합,
- [1284] (cc) (a), (d), (e), (i) 및 (f)의 조합,
- [1285] (dd) (a), (c), (e), (i), (f) 및 (g)의 조합,
- [1286] (ee) (a), (d), (e), (i), (f) 및 (g)의 조합,
- [1287] (ff) (a), (c), (e), (i), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [1288] (gg) (a), (d), (e), (i), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [1289] (hh) (a), (c), (e), (j) 및 (f)의 조합,
- [1290] (ii) (a), (d), (e), (j) 및 (f)의 조합,
- [1291] (jj) (a), (c), (e), (j), (f) 및 (g)의 조합,
- [1292] (kk) (a), (d), (e), (j), (f) 및 (g)의 조합,
- [1293] (ll) (a), (c), (e), (j), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [1294] (mm) (a), (d), (e), (j), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [1295] (nn) (a), (c), (e), (k) 및 (f)의 조합,
- [1296] (oo) (a), (d), (e), (k) 및 (f)의 조합,
- [1297] (pp) (a), (c), (e), (k), (f) 및 (g)의 조합,
- [1298] (qq) (a), (d), (e), (k), (f) 및 (g)의 조합,
- [1299] (rr) (a), (c), (e), (k), (f), (g) 및 (l)의 조합,
- [1300] (ss) (a), (d), (e), (k), (f), (g) 및 (l)의 조합
- [1301] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 기술에 의해 변형시켜



- [1302]
- [1303] (식 중, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_A, R_C, R_D, R_E, X, Y 및 Z는 본원에 정의한 바와 같음)

- [1304] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물을 형성함으로써 제조된다.
- [1305] 특히, 본원에 기재된 반-합성 글리코펩티드는 예를 들어, 화합물 A, 화합물 B, 화합물 H 또는 화합물 C 골격을 변형시켜 제조한다. 이러한 천연 글리코펩티드 출발 물질은 임의로 비치환되거나, 또는 R₄에서 본원에 정의한 바와 같은 CH₂NHCH₂PO₃H₂ 또는 아미노저급알킬로 치환된다.
- [1306] R₄에서의 치환은 예를 들어, 글리코펩티드가 염기성 조건 하에서 아민 및 포름알데히드로 처리되는 만니히 (Mannich) 반응을 통해 도입된다 (예를 들어, 문헌 [The Journal of Antibiotics, Vol. 50, No. 6, p. 509-513]에 기재된 바와 같음).
- [1307] **제약 조성물**
- [1308] 본원에 기재된 제약 조성물은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "제약상 허용되는 담체"는 무독성의 불활성 고체, 반-고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 임의의 유형의 제제화 보조제를 의미한다. 제약상 허용되는 담체로서 작용하는 물질의 몇몇 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유; 홍화유; 참깨유; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원-무함유수; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알콜, 및 또한 기타 상용가능한 무독성 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 스테아르산 마그네슘, 및 또한 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제이며, 보존제 및 항산화제가 또한 제조업자의 판단에 따라 조성물 중에 존재한다. 본원에 기재된 제약 조성물은 인간 및 다른 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내로, 질내로, 복막내로, 국소로 (분말제, 연고제 또는 점적제로서), 구강으로, 또는 경구 또는 비내 스프레이로서, 또는 흡입용 액체 에어로졸 또는 건조 분말 제제로서 투여된다.
- [1309] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 미세에멀전, 용액제, 현탁액제, 시럽제 및 엘릭시르제를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 임의로 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유한다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 임의로 또한 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함한다.
- [1310] 주사가능한 제제, 예를 들어 주사가능한 멸균 수성 또는 유질 현탁액제는 적합한 분산화제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 제제화된다. 멸균의 주사가능한 제제는 임의로는, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은 비경구적으로 허용되는 무독성 희석제 또는 용매 중의 멸균의 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전이다. 특히, 임의로 사용되는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균의 고정유가 용매 또는 현탁화 매질로서 임의로 사용된다. 상기 목적상, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극성 고정유가 임의로 사용된다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사가능한 제제에서 사용된다.
- [1311] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통해 여과하여 멸균되거나, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 주사가능한 멸균 매질 중에 용해 또는 분산되는 멸균 고체 조성물 형태에 멸균화제를 혼입시킴으로써 멸균된다.
- [1312] 약물의 효과를 연장시키기 위해, 종종 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 예를 들어, 수난용성의 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성된다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라지는 그의 용해 속도에 따라 좌우된다. 다르게는, 비경구로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가능한 데포(depot) 형태는 생물분해성 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에서 약물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성하여 제조한다. 약물 대 중합체의 비, 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 따라 약물 방출의 속도가 임의로 제어된다. 다른 생물분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다.

주사가능한 데포 제제는 또한, 예를 들어 약물을 신체 조직과 상용적인 리포솜 또는 미세에멀전에 포착시켜 제조한다.

- [1313] 직장 또는 질내 투여용 조성물은 바람직하게는, 임의로 본원에 기재된 화합물을 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합시켜 제조한 좌제이며, 이는 주변 온도에서 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출시킨다.
- [1314] 경구 투여에 대한 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 분말제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 제약상 허용되는 불활성 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산 나트륨 또는 이인산칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 연장제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들어, 아세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토 및 i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 임의로 완충제를 포함한다.
- [1315] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당, 및 또한 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 임의로 사용된다.
- [1316] 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 예를 들어, 코팅 및 셸, 예컨대 장용 코팅 및 다른 기록된 코팅으로 제조된다. 이들은 임의로 유백제를 함유하고, 또한 소화관의 특정 부분에서, 임의로는 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 또는 이를 우선적으로 방출시키는 조성물이다. 사용되는 함침 조성물의 예로는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다.
- [1317] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당, 및 또한 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 임의로 사용된다.
- [1318] 활성 화합물은 임의로는 상기 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제를 갖는 미세-캡슐화된 형태이다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 임의로 코팅 및 셸, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 다른 기록된 코팅으로 제조된다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 예를 들어 하나 이상의 불활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합된다. 상기 투여 형태는 임의로, 불활성 희석제 이외의 다른 추가 물질, 예를 들어 정제화 윤활제 및 다른 정제화 조제, 예컨대 스테아르산 마그네슘 및 미세결정성 셀룰로스를 포함한다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 임의로 완충제를 포함한다. 이는 임의로 유백제를 함유하고, 소화관의 특정 부분에서, 임의로는 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 또는 이를 우선적으로 방출시키는 조성물이다. 사용되는 함침 조성물의 예로는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다.
- [1319] 본원에 기재된 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말제, 용액제, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에서 제약상 허용되는 담체, 및 필요에 따라 임의의 요구되는 보존제 또는 완충액과 혼합된다. 안과 제제, 점이제 등이 또한 고려된다.
- [1320] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 본원에 기재된 활성 화합물 이외에, 부형제, 예컨대 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 임의로 함유한다.
- [1321] 본원에 기재된 조성물은 액체 에어로졸 또는 흡입가능한 건조 분말로서 전달하기 위해 임의로 제제화된다. 액체 에어로졸 제제는 예를 들어, 박테리아가 기관지 감염, 예컨대 만성 기관지염 및 폐렴을 앓는 환자에서 거주하고 있는 말단 및 호흡성 기관지로 전달되는 입도로 주로 분무된다. 병원성 박테리아는 통상적으로는 기도 아래에서부터 기관지, 세기관지 및 폐 실질 전반에 걸쳐, 특히 말단 및 호흡성 세기관지에 존재한다. 감염의 악화 동안, 박테리아는 또한 폐포에 존재할 수 있다. 액체 에어로졸 및 흡입가능한 건조 분말 제제는 바람직하게는 기관지내 세지를 통해 말단 세기관지로, 및 궁극적으로는 실질 조직으로 전달된다.
- [1322] 본원에 기재된 에어로졸 제제는 예를 들어, 에어로졸 형성 장치, 예컨대 제트, 진동성 다공질 플레이트 또는 초음파 분무기, 바람직하게는 주로 1 내지 5 μ 의 질량 중앙 평균 직경을 갖는 에어로졸 입자가 형성되도록 선택된 에어로졸 형성 장치를 사용하여 전달된다. 추가로, 제제는 바람직하게는 평형 오스몰농도 이온 세기 및 클로라이드 농도, 및 유효량의 본원에 기재된 화합물을 감염 부위에 전달할 수 있는 최소의 분무가능한 부피를 갖

는다. 또한, 에어로졸 제제는 바람직하게는 기도의 기능을 부정적으로 손상시키지 않으며, 바람직하지 않은 부작용을 유발하지 않는다.

[1323] 본원에 기재된 에어로졸 제제를 투여하는데 적합한 에어로졸화 장치로는 예를 들어, 제제를 주로 1 내지 5 μ 의 크기 범위의 에어로졸 입도로 분무할 수 있는 제트, 진동성 다공질 플레이트, 초음파 분무기 및 가압 건조 분말 흡입기가 포함된다. 우세하게는, 상기 용도에서는 모든 생성된 에어로졸 입자의 70% 이상, 바람직하게는 90% 초과가 1 내지 5 μ 의 범위 내에 있다는 것을 의미한다. 제트 분무기는 기압에 의해 작동되어 액체 용액을 에어로졸 방울로 분쇄한다. 진동성 다공질 플레이트 분무기는 빠르게 진동하는 다공질 플레이트에 의해 생성된 음파 진공의 사용으로 작동되어 다공질 플레이트를 통해 용매 방울을 밀어낸다. 초음파 분무기는 액체를 작은 에어로졸 방울로 전단시킨 압전 결정에 의해 작동된다. 예를 들어, 에어로넵(AeroNeb)TM 및 에어로도스(AeroDose)TM 진동성 다공질 플레이트 분무기 (캘리포니아주 서니베일에 소재한 에어로젠 인코포레이티드(AeroGen, Inc.)), 사이드스트림(Sidestream)[®] 분무기 (잉글랜드 웨스트 서섹스에 소재한 메딕-에이드 리미티드(Medic-Aid Ltd.)), 파리 엘씨(Pari LC)[®] 및 파리 엘씨 스타(Pari LC Star)[®] 제트 분무기 (버지니아주 리치몬드 소재한 파리 레스피라토리 이큅먼트 인코포레이티드(Pari Respiratory Equipment, Inc.)), 및 에어로소닉(Aerosonic)TM (독일 하이든에 소재한 데빌비스 메디지니스케 프로덕트(DeVilbiss Medizinische Produkte)(Deutschland) GmbH) 및 울트라에어(UltraAire)[®] (일리노이주 베르논 힐스에 소재한 옴론 헬스케어 인코포레이티드(Omron Healthcare, Inc.)) 초음파 분무기를 비롯한 다양한 적합한 장치가 입수가능하다.

[1324] 본원에 기재된 화합물은 예를 들어, 본원에 기재된 화합물 이외에, 부형제, 예컨대 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유하는 국소 분말제 및 스프레이로서의 용도를 위해 제제화된다. 스프레이는 임의로 통상적 추진제, 예컨대 클로로플루오로탄화수소를 함유한다.

[1325] 경피 패치는 화합물의 신체로의 제어 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 예를 들어, 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분배시켜 제조한다. 흡수 증진제를 임의로 사용하여 피부를 통과하는 화합물의 유동을 증가시킨다. 속도는 예를 들어, 속도 제어 막을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤 안에 분산시켜 제어한다.

[1326] 본원에 기재된 치료 방법에 따라, 환자, 예컨대 인간 또는 하위 포유동물에게 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물을, 목적하는 결과를 달성하기에 필요한 양으로 및 그러한 시간 동안 투여함으로써 박테리아 감염이 상기 환자에서 치료되거나 예방된다. 본원에 기재된 화합물의 "치료적 유효량"은 임의의 의학적 치료에 대해 적용가능한 합리적인 이익/유해 비율로, 박테리아 감염을 치료하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 안전 의료 평가의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정한 치료적 유효량 수준은 치료될 장애 및 이러한 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 화합물의 배설 속도; 치료 기간; 사용되는 특정 화합물과 조합하여 사용되거나 동시에 사용되는 약물; 및 의료계에 공지된 유사 요인을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.

[1327] 단일 또는 분할 투여량으로 인간 또는 다른 포유동물에게 투여되는 본원에 기재된 화합물의 총 일일 투여량은 예를 들어, 0.01 내지 50 mg/체중 kg, 또는 보다 일반적으로는 0.1 내지 25 mg/체중 kg의 양이다. 단일 투여 조성물은 예를 들어, 일일 투여량을 구성하는 양 또는 그의 약수를 함유한다. 일반적으로, 본원에 기재된 치료 계획은 상기 치료가 필요한 환자에게 단일 또는 다중 투여량으로 일일 약 10 mg 내지 약 2000 mg의 본원에 기재된 화합물(들)을 투여하는 것을 포함한다.

[1328] **약어**

[1329] 하기 반응식 및 실시예의 기재에서 사용되는 약어는 다음과 같다: 아세트산에 대해 AcOH; 아조비스이소부티로니트릴에 대해 AIBN; 선형 부틸에 대해 nBu; 디-tert-부틸 디카르보네이트에 대해 (Boc)₂O, 트리부틸주석 히드라이드에 대해 Bu₃SnH; 카르보닐디이미다졸에 대해 CDI; 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔에 대해 DBU; 디시클로헥실 카르보디이미드에 대해 DCC; 디클로로메탄에 대해 DCM; 디에틸아조디카르복실레이트에 대해 DEAD; 디메틸포름아미드에 대해 DMF; N,N-디이소프로필에틸아민에 대해 DIEA 또는 DIPEA; 2,2-디메톡시프로판에 대해 DMP; 디메틸술폭사이드 (또는 메틸술폭사이드)에 대해 DMSO; 디페닐포스포릴 아지드에 대해 DPPA; 트리에틸아민에 대해 Et₃N; 에틸 아세테이트에 대해 EtOAc; 디에틸 에테르에 대해 Et₂O; 에탄올에 대해 EtOH; 아세트산에 대

해 HOAc; N-히드록시숙신이미드에 대해 HOSu; 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드에 대해 LiHMDS 또는 LiN(TMS)₂; 메타-클로로퍼벤조산에 대해 MCPBA; 메탄올에 대해 MeOH; 메탄술폰닐 클로라이드에 대해 MsCl; 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드에 대해 NaHMDS 또는 NaN(TMS)₂; N-메틸모르폴린 N-옥시드에 대해 NMO; 티오닐 클로라이드에 대해 SOCl₂; 피리딘 p-톨루엔 술포네이트에 대해 PPTS; 팔라듐 (II) 아세테이트에 대해 Pd(OAc)₂; 트리페닐포스핀에 대해 PPh₃; 피리딘에 대해 Py; 트리플루오로아세트산에 대해 TFA; 트리에틸아민에 대해 TEA; 테트라히드로푸란에 대해 THF; 트리메틸실릴 클로라이드에 대해 TMSCl; 트리메틸(트리플루오로메틸)-실란에 대해 TMSCF₃; 트리페닐포스핀에 대해 TPP; 테트라-n-프로필암모늄 퍼루테네이트에 대해 TPAP; 4-디메틸아미노 피리딘에 대해 DMAP; p-톨루엔 술폰산에 대해 TsOH; 메탄술폰산에 대해 MsOH; 메실레이트에 대해 OMs, 토실레이트에 대해 OTs; 트리플레이트에 대해 OTf; tert-부톡시카르보닐에 대해 Boc; N-플루오레닐메톡시카르보닐에 대해 Fmoc; 숙신이미드에 대해 Su; 페닐에 대해 Ph; O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)우로늄 핵사플루오로포스페이트에 대해 HBPYu; 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄 핵사플루오로포스페이트에 대해 PyBOP; N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우라늄 핵사플루오로포스페이트에 대해 HATU.

[1330] **메티실린-내성 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)**

[1331] 스태필로코쿠스 아우레우스 (에스. 아우레우스) 구형 박테리아는 포도상구균 감염의 가장 일반적인 원인이다. 에스. 아우레우스는 경증 피부 감염, 예컨대 여드름, 고름딱지증, 종기, 연조직염 모낭염, 부스럼, 큰 종기, 화상 피부 증후군, 농양에서부터 생명을 위협하는 질환, 예컨대 폐렴, 수막염, 골수염, 심내막염, 독성 쇼크 증후군, 및 패혈증까지의 질병을 일으키는 것으로 알려져 있다. 추가로, 에스. 아우레우스는 종종 수술 후 상처 감염을 일으키는 병원내감염의 가장 일반적인 원인 중 하나이다.

[1332] 메티실린은 페니실린-내성 에스. 아우레우스에 의해 유발되는 감염을 치료하기 위해 1950년대 후반에 소개되었다. 에스. 아우레우스 단리물은 메티실린에 대해 후천적 내성을 갖는 것으로 이전에 보고되었다 (메티실린-내성 에스. 아우레우스, MRSA). 메티실린 내성 유전자 (*mecA*)는 감염되기 쉬운 균주에 존재하지 않는 메티실린-내성 페니실린-결합 단백질을 코딩한다. *mecA*는 이동성 유전 인자인 포도상구균 카세트 염색체 *mec* (SCC*mec*) 상에서 운반되며, 이 중 크기 및 유전적 조성이 상이한 4개의 형태가 기재되어 있다. 메티실린-내성 페니실린-결합 단백질은 β-락탐 항생제에 대한 내성을 고려하여 MRSA 감염 동안에 그의 임상적 사용을 미연에 방지한다.

[1333] 한 측면에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 내성 박테리아를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하기 위한 방법이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 그램-양성 박테리아이다. 또다른 실시양태에서, 그램-양성 박테리아는 에스. 아우레우스이다. 추가 실시양태에서, 에스. 아우레우스는 베타-락탐 항생제에 대해 내성이거나 또는 불응적이다. 이외의 추가 실시양태에서, 베타-락탐 항생제는 페니실린계 속한다. 추가 실시양태에서, 베타-락탐 항생제는 메티실린이다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 메티실린-내성 에스. 아우레우스 박테리아를 갖는다. 한 실시양태에서, 베타-락탐 항생제는 플루클록사실린이다. 또다른 실시양태에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 디클록사실린-내성 박테리아를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하기 위한 방법이며, 여기서, 대상체는 디클록사실린에 대해 불응적이다. 또한, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 메티실린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이 본원에 개시되며, 여기서, 대상체는 메티실린-내성 박테리아를 갖는 것으로 측정된다. 한 실시양태에서, 대상체는 메티실린-내성 박테리아에 대해 스크리닝된다. 또다른 실시양태에서, 대상체 스크리닝은 비내 배양물을 통해 수행된다. 추가 실시양태에서, 메티실린-내성 박테리아는 대상체의 콧구멍(들)을 닦아 박테리아를 단리함으로써 탐지된다. 또다른 실시양태에서, 실시간 PCR 및/또는 정량적 PCR을 사용하여 대상체가 메티실린-내성 박테리아를 가졌는지 아닌지를 측정한다.

[1334] 한 실시양태에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 1세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 대상체는 1세대 세팔로스포린에 대해 불응적이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 1세대 세팔로스포린에 대해 내성이다. 추가 실시양태에서, 박테리아는 세파드세틸에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세파드록실에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔렉신에 대해 내성이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세팔로글리신에 대해 내성이다. 또다른 실시양태

에서, 박테리아는 세팔로니움에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔로리딘에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세팔로틴에 대해 내성이다. 추가 실시양태에서, 박테리아는 세파피린에 대해 내성이다. 이외의 추가 실시양태에서, 박테리아는 세파트리진에 대해 내성이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세파자플루르에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세파제돈에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세파졸린에 대해 내성이다. 추가 실시양태에서, 박테리아는 세프라딘에 대해 내성이다. 이외의 추가 실시양태에서, 박테리아는 세프록사딘에 대해 내성이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프테졸에 대해 내성이다.

[1335] 한 실시양태에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 2세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 대상체는 2세대 세팔로스포린에 대해 불응성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 2세대 세팔로스포린에 대해 내성이다. 추가 실시양태에서, 박테리아는 세파클로르에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세포니시드에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세프프로질에 대해 내성이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세푸록심에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세푸조남에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세프메타졸에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세포테탄에 대해 내성이다. 추가 실시양태에서, 박테리아는 세폭시틴에 대해 내성이다.

[1336] 한 실시양태에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 3세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 대상체는 3세대 세팔로스포린에 대해 불응성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 3세대 세팔로스포린에 대해 내성이다. 추가 실시양태에서, 박테리아는 세프카펜에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세프달록심에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세프디니르에 대해 내성이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프디토렌에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세픽심에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세프메녹심에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세포디짐에 대해 내성이다. 추가 실시양태에서, 박테리아는 세포탁심에 대해 내성이다. 이외의 추가 실시양태에서, 박테리아는 세프피미졸에 대해 내성이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프포독심에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세프테람에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세프티부텐에 대해 내성이다. 추가 실시양태에서, 박테리아는 세프티오푸르에 대해 내성이다. 이외의 추가 실시양태에서, 박테리아는 세프티올렌에 대해 내성이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세프티죽심에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세프트리아손에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세포페라존에 대해 내성이다. 이외의 추가 실시양태에서, 박테리아는 세프타지딤에 대해 내성이다.

[1337] 한 실시양태에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 4세대 세팔로스포린-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 대상체는 4세대 세팔로스포린에 대해 불응성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 4세대 세팔로스포린에 대해 내성이다. 추가 실시양태에서, 박테리아는 세프클리딘에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세페핌에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세플루프레남에 대해 내성이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 세포셀리스에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세포조프란에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세프피롬에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 세프퀴놈에 대해 불응성이다.

[1338] 한 실시양태에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 카르바페넴-내성 박테리아를 갖는 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 대상체는 카르바페넴에 대해 불응성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 카르바페넴에 대해 내성이다. 추가 실시양태에서, 박테리아는 이미페넴에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 메로페넴에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 에르타페넴에 대해 내성이다. 한 실시양태에서, 박테리아는 파로페넴에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 도리페넴에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 파니페넴에 대해 내성이다. 또다른 실시양태에서, 박테리아는 비아페넴에 대해 내성이다.

[1339] 반코마이신-중등도 내성 및 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스

- [1340] 반코마이신-중등도 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 및 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스는 반코마이신 치료제에 대해 불응성인 특정 유형의 항미생물-내성 포도상구균이다. 반코마이신 MIC가 4-8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 에스. 아우레우스 단리물은 반코마이신-중등도 내성으로서 분류되고, 반코마이신 MIC가 $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 인 단리물은 반코마이신-내성으로서 분류된다 (문헌 [Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixteenth informational supplement. M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006]).
- [1341] 본원에서 사용되는 용어 "최소 억제 농도" (MIC)는 시험관내에서 박테리아 단리물의 성장을 억제하는데 요구되는 항생제의 최저 농도를 지칭한다. 항생제의 MIC를 측정하는 일반적인 방법은 항생제의 연속 희석액을 함유하는 다수의 튜브를 제조한 다음, 여기에 관심 박테리아 단리물을 접종시키는 것이다. 항생제의 MIC는 혼탁도를 보이지 않는 (성장하지 않음), 최저 농도를 갖는 튜브로부터 측정된다.
- [1342] 한 측면에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 박테리아 감염을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 박테리아 감염은 반코마이신-중등도 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아를 포함한다. 한 실시양태에서, 반코마이신-중등도 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 4 내지 약 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 반코마이신-중등도 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 반코마이신-중등도 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC를 갖는다. 추가 실시양태에서, 반코마이신-중등도 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC를 갖는다. 이외의 추가 실시양태에서, 반코마이신-중등도 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC를 갖는다. 한 실시양태에서, 반코마이신-중등도 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC를 갖는다.
- [1343] 또다른 측면에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 박테리아 감염을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 박테리아 감염은 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아를 포함한다. 한 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC를 갖는다. 추가 실시양태에서, 반코마이신-내성 스타필로코쿠스 아우레우스 박테리아는 약 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC를 갖는다.
- [1344] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물에 의해 치료되는 증상으로는 심내막염, 골수염, 수막염, 피부 및 피부 구조 감염, 비뇨생식관 감염, 농양 및 괴사성 감염이 포함되나 이들로 한정되지는 않는다. 또다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 당뇨병성 발 감염, 욕창 궤양, 화상 감염, 동물 또는 인간 교상 감염, 상승작용적-괴사성 괴저, 괴사성 근막염, 창자 장벽의 브리칭(breeching)과 관련된 복강내 감염, 창자 장벽의 브리칭과 관련된 골반 감염, 흡인 폐렴, 및 수술후 상처 감염과 같은 증상 (이들로 한정되지는 않음)을 치료하는데 사용된다. 또다른 실시양태에서, 본원에 열거된 증상은 VISA 및/또는 VRSA에 의해 유발되거나, 이를 함유하거나 또는 이의 존재를 야기한다.
- [1345] **반코마이신-내성 장구균**
- [1346] 장구균은 인간 창자 및 여성 생식관에 통상적으로 존재하는 박테리아이며, 종종 환경에서 발견된다. 이들 박테리아는 때때로 감염을 유발한다. 일부 경우, 장구균은 반코마이신에 대해 내성이 된다 (또한 반코마이신-내성 장구균 또는 VRE로서 알려짐). 반코마이신에 대한 내성의 일반적 형태는 D-Ala-D-Ala 대신 D-Ala-D-Lac를 혼입시키기 위해 펩티도글리칸 전구체를 유도하는 단백질을 코딩하는 한 세트의 유전자의 취득을 포함하는 장구균 균주에서 일어난다. 장구균에 의해 나타내어지는 6개의 상이한 유형의 반코마이신 내성은 Van-A, Van-B, Van-C, Van-D, Van-E 및 Van-F이다. 일부 경우, Van-A VRE는 반코마이신 및 테이코플라닌 둘 다에 대해 내성인 반면, 다른 경우, Van-B VRE는 반코마이신에 대해서는 내성이지만 테이코플라닌에 대해서는 민감하고; 추가 경우, Van-C는 부분적으로 반코마이신에 대해 내성이고, 테이코플라닌에 대해 민감하다.
- [1347] 한 측면에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 반코마이신-내성 장구균을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 장구균은 반코마이신에 대해 진화된 내성을 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 지속되는 기간 동안 반코마이신으로 이전에 치료된다. 또다른 실시양태에서, 대상체는

입원하였다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 약해진 면역계를 갖는다 (예컨대, 중환자실에 있는 환자, 또는 암 또는 이식 병동에 있는 환자). 추가 실시양태에서, 대상체는 수술 절차, 예컨대 복부 또는 흉부 수술을 받는다. 이외의 추가 실시양태에서, 대상체는 VRE에 의해 집락화된다. 한 실시양태에서, 대상체는 감염이 발생되지 않도록 의료 장치를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 의료 장치는 요로 카테터 또는 중추 정맥내 (IV) 카테터이다.

[1348] 또다른 실시양태에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 반코마이신-내성 장구균을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 장구균은 Van-A 내성을 갖는다.

[1349] 또다른 실시양태에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 반코마이신-내성 장구균을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 장구균은 Van-B 내성을 갖는다.

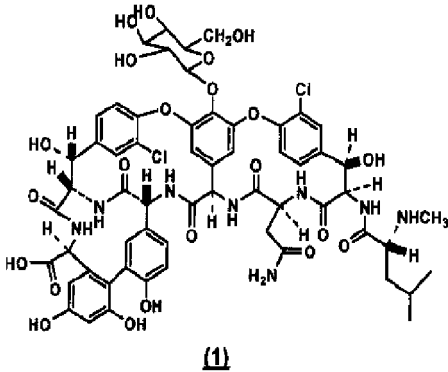
[1350] 또다른 실시양태에서, 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 알킬화된 4급 암모늄 염, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 반코마이신-내성 장구균을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법이며, 여기서, 장구균은 Van-C 내성을 갖는다.

[1351] 실시예

[1352] 하기 실시예는 본원에 기재된 반-합성 글리코펩티드의 합성, 특성 및 활성과 적용에 관한 세부 사항을 제공한다. 하기 내용은 단지 예시적인 것임을 이해해야 한다.

[1353] 실시예 1

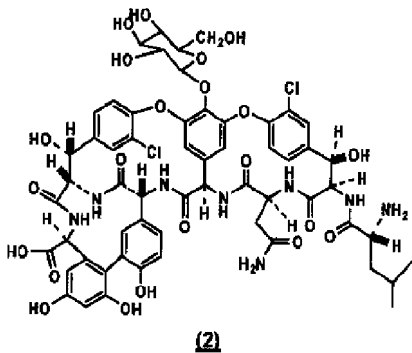
[1354] 화합물 (1)의 합성



[1355] 반코마이신 (30 g)을 혼합물 용액 (300 ml, TFA:H₂O=9:1)에 10°C에서 서서히 첨가하였다. 이후, (HPLC로 반응의 진행을 확인하면서) 반응 혼합물을 10°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1500 ml의 저온 디에틸 에테르로 킨칭시키고, 침전물을 여과하고, 에테르로 수 회 세척한 후, 진공하에 건조시켰다. 조 생성물을 역상 컬럼 (MeCN:H₂O=10%~20%)으로 화합물 (1)을 백색 고체로서 수득하였다 (수율=45%).

[1357] 실시예 2

[1358] 화합물 (2)의 합성

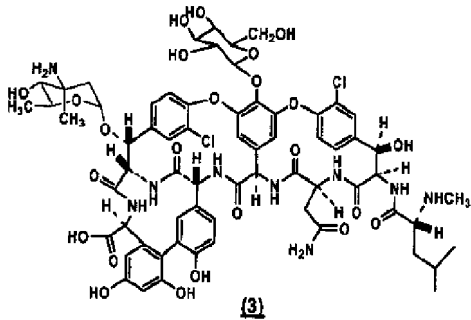


[1359]

[1360] 화합물 (1)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 반코마이신을 테스메틸반코마이신으로 대체하여, 화합물 (2)를 제조하였다.

[1361] 실시예 3

[1362] 화합물 (3)의 합성

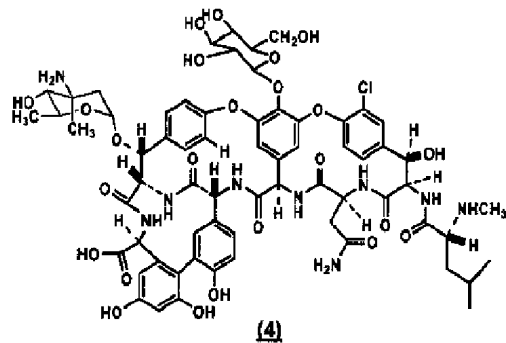


[1363]

[1364] 화합물 (1)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 반코마이신을 LY264826으로 대체하여, 화합물 (3)을 제조하였다.

[1365] 실시예 4

[1366] 화합물 (4)의 합성

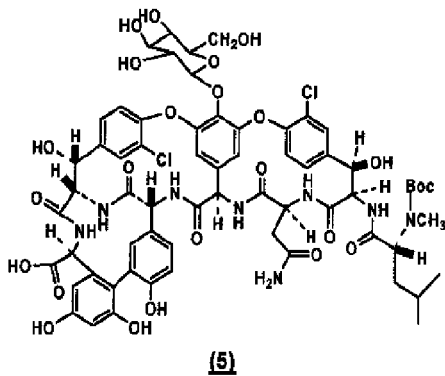


[1367]

[1368] 화합물 (1)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 반코마이신을 에레모마이신으로 대체하여, 화합물 (4)를 제조하였다.

[1369] 실시예 5

[1370] 화합물 (5)의 합성



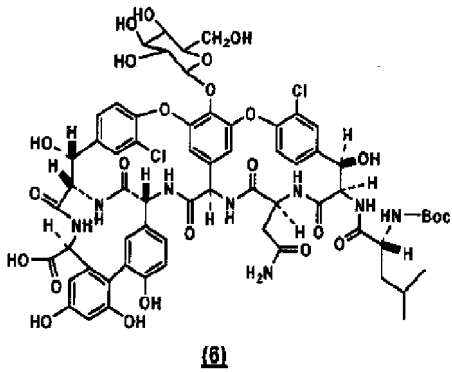
[1371]

[1372] 화합물 (1) (5.0 g, 3.72 mmol)을 THF/H₂O (35 ml/35 ml) 중에 용해시켰다. 이후, TEA (0.77 ml, 5.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C로 냉각시킨 후, (Boc)₂O (0.89 g, 4.08 mmol)를 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 15°C에서 7 시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 조 물질을 역상 컬럼 (MeCN:H₂O=1:5-

3:10)으로 정제하였다. 3 g의 화합물 (5)를 백색 고체로서 수득하였다 (수율=60%).

[1373] 실시예 6

[1374] 화합물 (6)의 합성

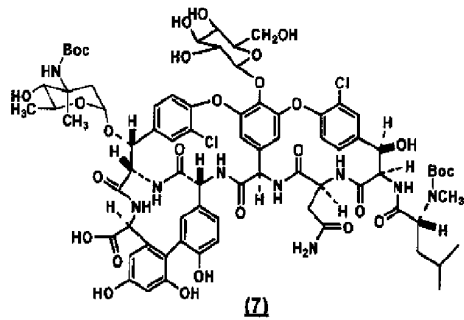


[1375]

[1376] 화합물 (5)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (1)을 화합물 (2)로 대체하여, 화합물 (6)을 제조하였다.

[1377] 실시예 7

[1378] 화합물 (7)의 합성

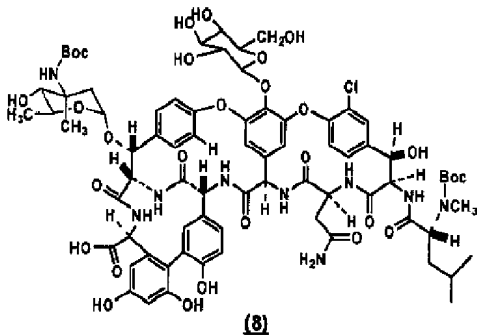


[1379]

[1380] 화합물 (5)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (1)을 화합물 (3)으로 대체하여, 화합물 (7)을 제조하였다.

[1381] 실시예 8

[1382] 화합물 (8)의 합성

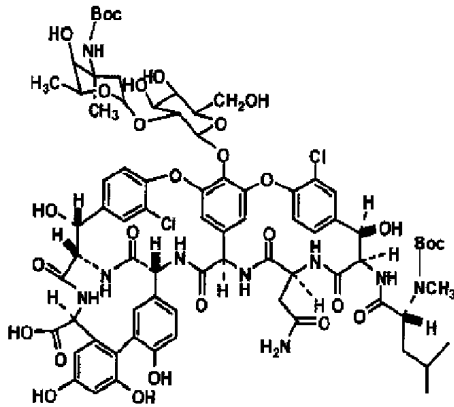


[1383]

[1384] 화합물 (5)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (1)을 화합물 (4)로 대체하여, 화합물 (8)을 제조하였다.

[1385] 실시예 9

[1386] 화합물 (9)의 합성



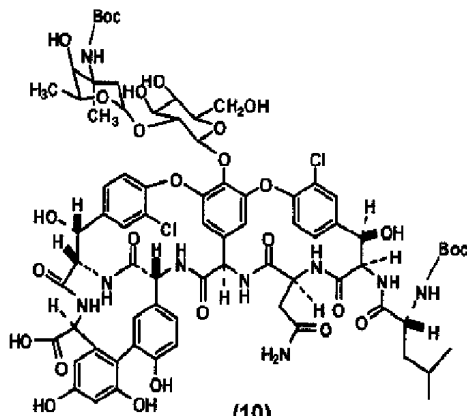
(9)

[1387]

[1388] 화합물 (5)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (1)을 반코마이신로 대체하여, 화합물 (9)를 제조하였다.

[1389] 실시예 10

[1390] 화합물 (10)의 합성



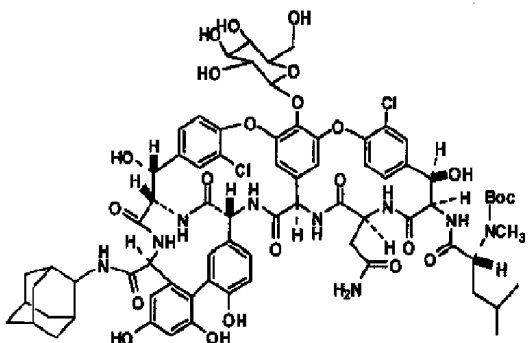
(10)

[1391]

[1392] 화합물 (5)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (1)을 데스메틸반코마이신로 대체하여, 화합물 (10)을 제조하였다.

[1393] 실시예 11

[1394] 화합물 (11)의 합성



(11)

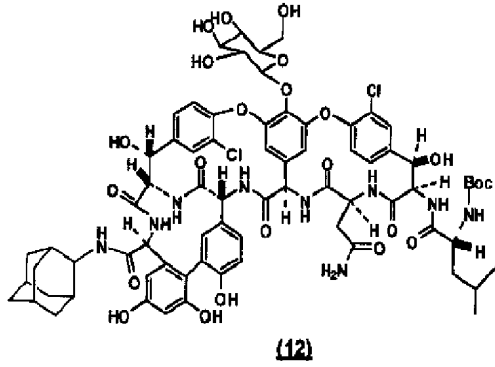
[1395]

[1396] 화합물 (5) (1 g, 0.712 mmol) 및 2-아다만틸아민 히드로클로라이드 (0.4 g, 2.1 mmol)를 무수 DMSO (12 ml) 중에 용해시켰다. DIEA를 용액에 첨가하여 반응 혼합물의 pH를 8로 조정하였다. 이후, HATU (0.3 g, 0.789

mmol)를 DIEA의 존재하에 첨가하였다. 교반을 약 1 시간 동안 지속하고, 반응 진행의 완결을 TLC로 확인하였다. 이후, 생성된 혼합물을 120 ml의 물에 첨가하고 여과하였다. 케이크를 물로 2 회 세척하고 진공에서 건조시켰다. 정상상 실리카 컬럼 (MeOH:CH₂Cl₂=1:7-1:3)으로 정제하여 화합물 (11)을 백색 고체로서 수득하였다 (850 mg, 수율=77%).

[1397] 실시예 12

[1398] 화합물 (12)의 합성

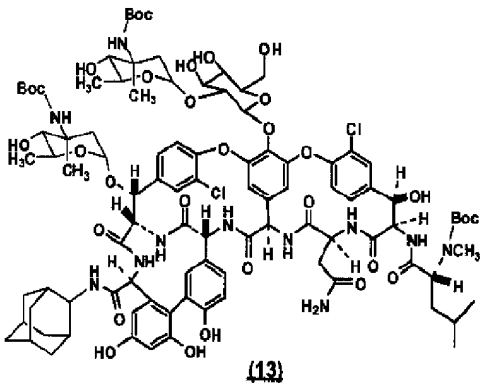


[1399]

[1400] 화합물 (11)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (5)를 화합물 (6)으로 대체하여, 화합물 (12)를 제조하였다.

[1401] 실시예 13

[1402] 화합물 (13)의 합성

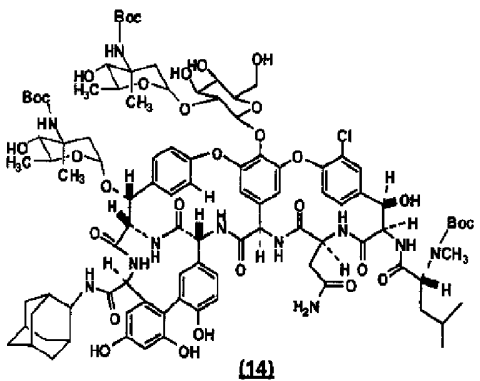


[1403]

[1404] 화합물 (11)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (5)를 화합물 (7)로 대체하여, 화합물 (13)을 제조하였다.

[1405] 실시예 14

[1406] 화합물 (14)의 합성

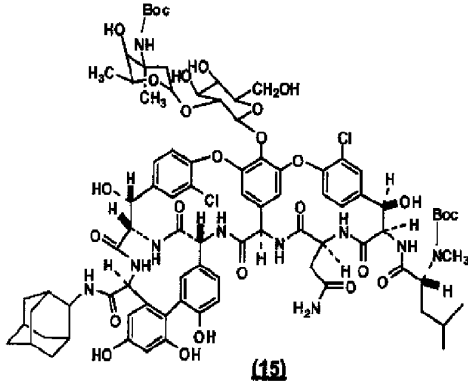


[1407]

[1408] 화합물 (11)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (5)를 화합물 (8)로 대체하여, 화합물 (14)를 제조하였다.

[1409] 실시예 15

[1410] 화합물 (15)의 합성

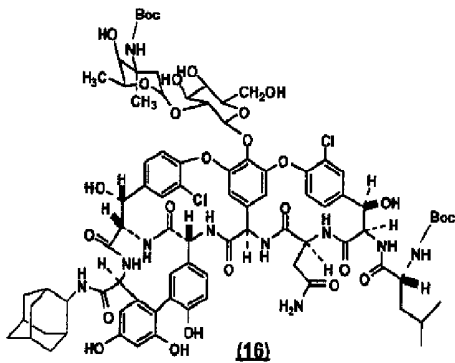


[1411]

[1412] 화합물 (11)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (5)를 화합물 (9)로 대체하여, 화합물 (15)를 제조하였다.

[1413] 실시예 16

[1414] 화합물 (16)의 합성

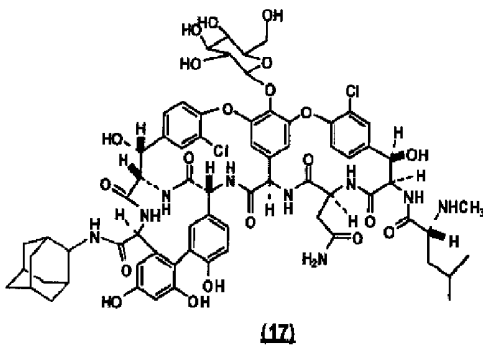


[1415]

[1416] 화합물 (11)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (5)를 화합물 (10)으로 대체하여, 화합물 (16)을 제조하였다.

[1417] 실시예 17

[1418] 화합물 (17)의 합성



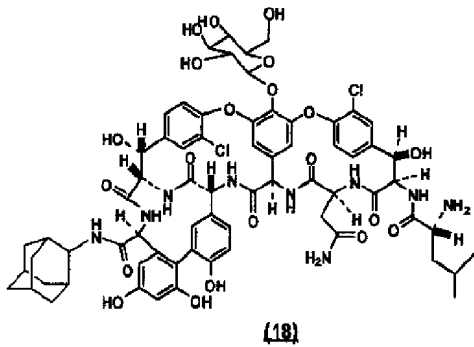
[1419]

[1420] CH_2Cl_2 (4 ml) 중 화합물 (11) (380 mg)의 현탁액에 0°C 에서 TFA (0.5 ml)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 1 시간 동안 교반한 후 실온에서 또다른 시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 존재가 보이지 않을 때까지 HPLC로 반응을 추적하였다. 에테르 (30 ml)를 첨가하고, 형성된 고체를 수집하고, 에테르로 2회 세척하였다.

수집된 백색 고체를 건조시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 (17)을 TFA 염으로서 획득하였다.

[1421] 실시예 18

[1422] 화합물 (18)의 합성

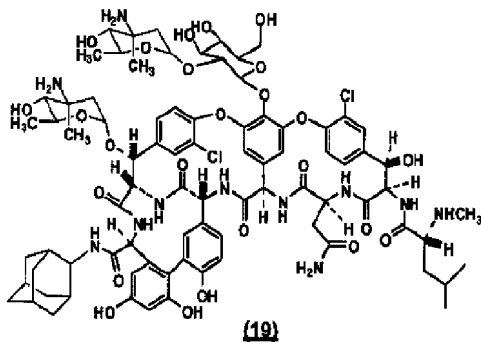


[1423]

[1424] 화합물 (17)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (12)로 대체하여, 화합물 (18)을 TFA 염으로서 제조하였다.

[1425] 실시예 19

[1426] 화합물 (19)의 합성

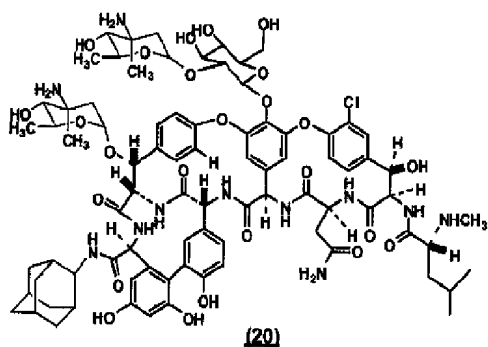


[1427]

[1428] 화합물 (17)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (13)으로 대체하여, 화합물 (19)를 TFA 염으로서 제조하였다.

[1429] 실시예 20

[1430] 화합물 (20)의 합성

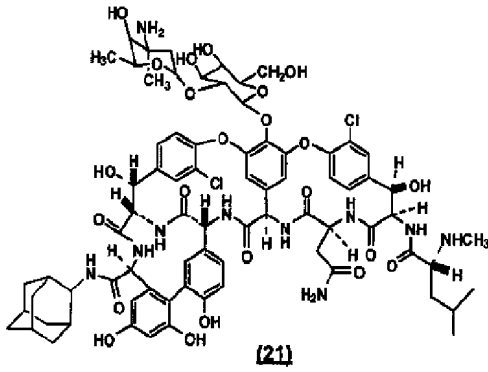


[1431]

[1432] 화합물 (17)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (14)로 대체하여, 화합물 (20)을 TFA 염으로서 제조하였다.

[1433] 실시예 21

[1434] 화합물 (21)의 합성

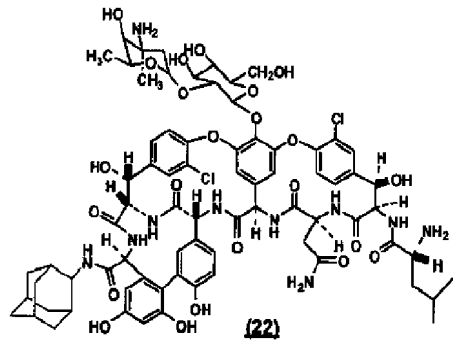


[1435]

[1436] 화합물 (17)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (15)로 대체하여, 화합물 (21)을 TFA 염으로서 제조하였다.

[1437] 실시예 22

[1438] 화합물 (22)의 합성

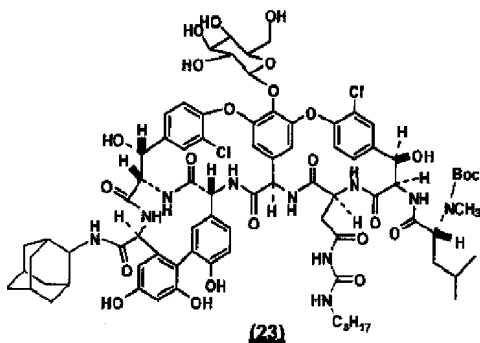


[1439]

[1440] 화합물 (17)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (16)으로 대체하여, 화합물 (22)를 TFA 염으로서 제조하였다.

[1441] 실시예 23

[1442] 화합물 (23)의 합성



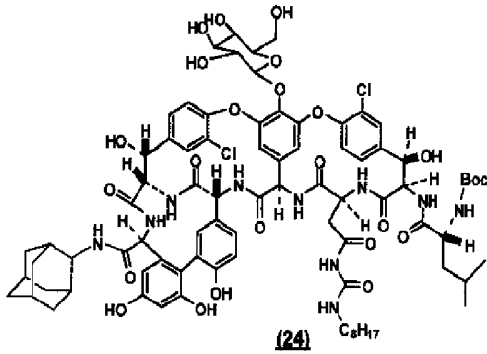
[1443]

[1444] 무수 DMF (15 ml) 중 화합물 (11) (1.0 g, 0.65 mmol) 및 DMAP (0.25 g, 2.0 mmol)에 실온에서 $C_8H_{17}NCO$ (0.20 g, 1.30 mmol)를 서서히 첨가하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에테르 중에 침전시키고, 고체를 물로 세척하고, 수집하여 화합물 (23) (1.0 g, 91% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 화합물 (23)의 제조 조건을 하기와 같이 변경하여 수행하였다. 화합물 (11) (100 mg)을 톨루엔과 3 회 공비혼합시켰다. 이를 1 ml의 무수 DMF 중에 용해시켰다. 1 ml의 무수 DMF 중 DBU (3.0 당량)를 아르곤 분위기하에 얼음 조에서 첨가한 후, 1 ml의 DMF 중 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ (2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC-MS로 반응의 완결을 확인하였다. 물을 첨가하여 반응을 퀸칭시킨 후, 여과하였

다. 케이크를 물로 3 회 세척하였다. 조 화합물을 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 (23)을 수득하였다.

[1445] 실시예 24

[1446] 화합물 (24)의 합성

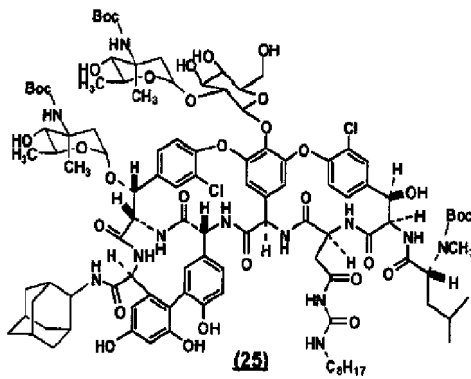


[1447]

[1448] 화합물 (23)의 제조에서의 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (12)로 대체하여, 화합물 (24)를 제조하였다.

[1449] 실시예 25

[1450] 화합물 (25)의 합성

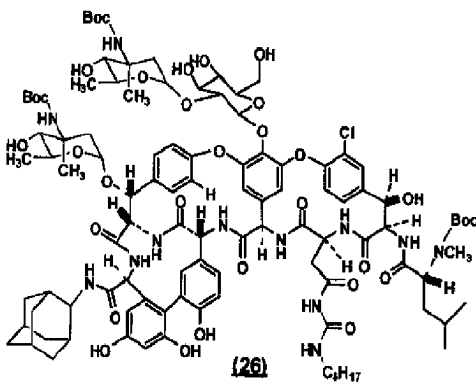


[1451]

[1452] 화합물 (23)의 제조에서의 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (13)으로 대체하여, 화합물 (25)를 제조하였다.

[1453] 실시예 26

[1454] 화합물 (26)의 합성

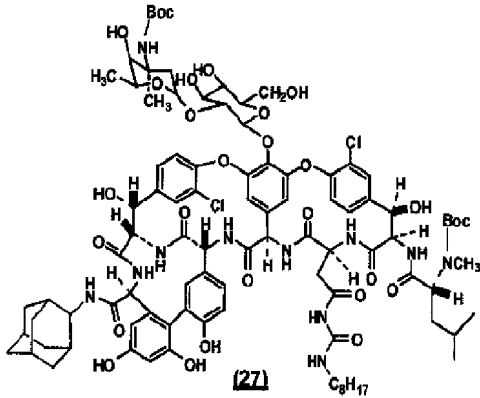


[1455]

[1456] 화합물 (23)의 제조에서의 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (14)로 대체하여, 화합물 (26)을 제조하였다.

[1457] 실시예 27

[1458] 화합물 (27)의 합성

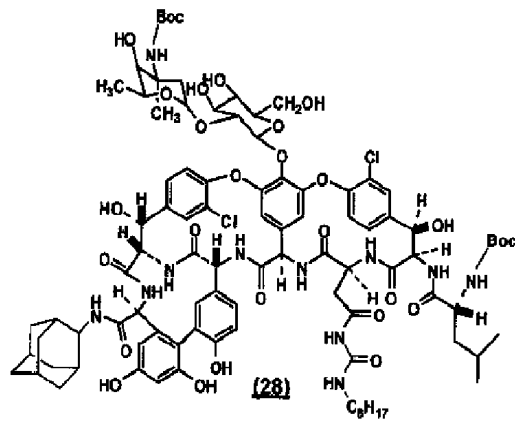


[1459]

[1460] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (15)로 대체하여, 화합물 (27)을 제조하였다.

[1461] 실시예 28

[1462] 화합물 (28)의 합성

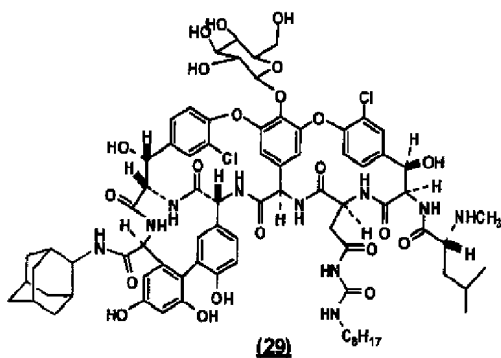


[1463]

[1464] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (16)으로 대체하여, 화합물 (28)을 제조하였다.

[1465] 실시예 29

[1466] 화합물 (29)의 합성



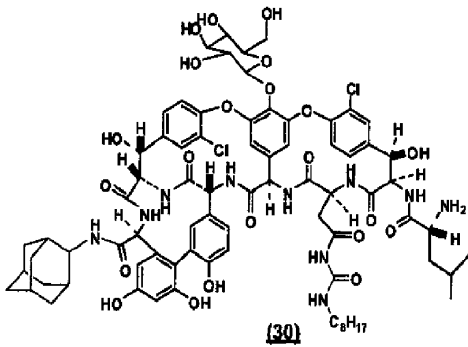
[1467]

[1468] 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 1 시간 동안 교반하였다. 에테르 (80 ml)를 첨가하고, 형성된 고체를 수집하고, 에테르로 3 회 세척하였다. 수집된 백색 고체를 건조시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 (29)를 TFA 염 (150 mg, 15%)으로서 백색 고체로서 수득하였다. 정제용 HPLC 조건: 용리액: 65/35의 MeCN/H₂O (0.1% TFA 함유); 유량: 10

m1/분; 컬럼 크기: 250*22 mm; 체류 시간: 대략 10 분.

[1469] 실시예 30

[1470] 화합물 (30)의 합성

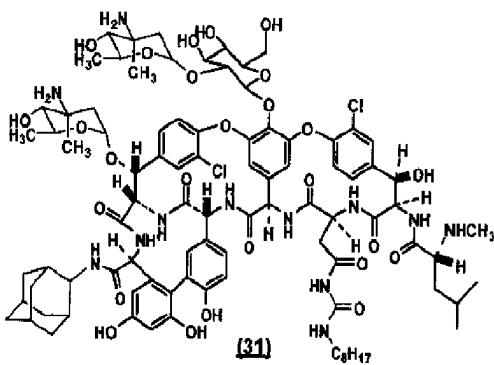


[1471]

[1472] 화합물 (29)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (23)을 화합물 (24)로 대체하여, 화합물 (30)을 TFA 염으로서 제조하였다.

[1473] 실시예 31

[1474] 화합물 (31)의 합성

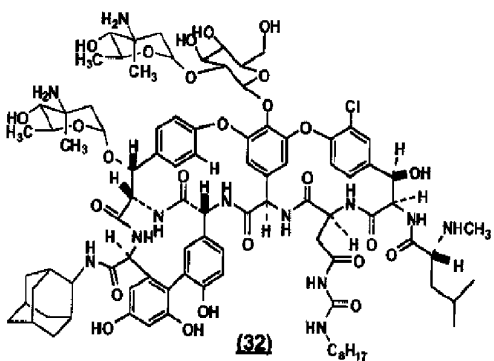


[1475]

[1476] 화합물 (29)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (23)을 화합물 (25)로 대체하여, 화합물 (31)을 TFA 염으로서 제조하였다.

[1477] 실시예 32

[1478] 화합물 (32)의 합성

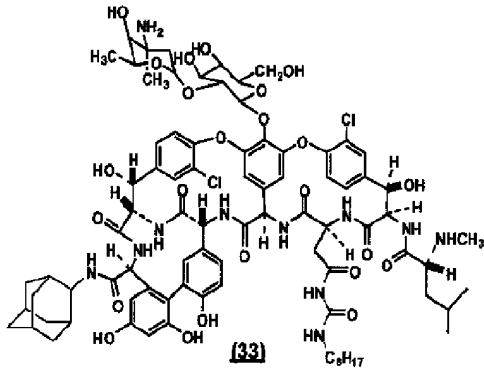


[1479]

[1480] 화합물 (29)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (23)을 화합물 (26)으로 대체하여, 화합물 (32)를 TFA 염으로서 제조하였다.

[1481] 실시예 33

[1482] 화합물 (33)의 합성

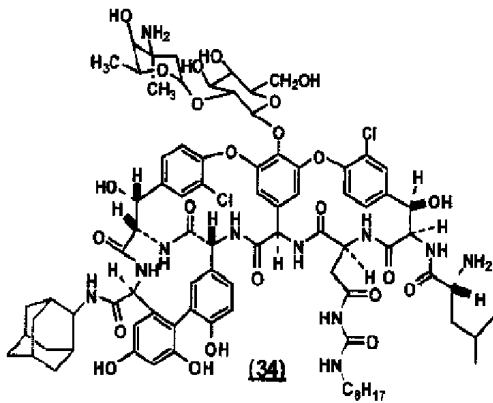


[1483]

[1484] 화합물 (29)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (23)을 화합물 (27)로 대체하여, 화합물 (33)을 TFA 염으로서 제조하였다.

[1485] 실시예 34

[1486] 화합물 (34)의 합성

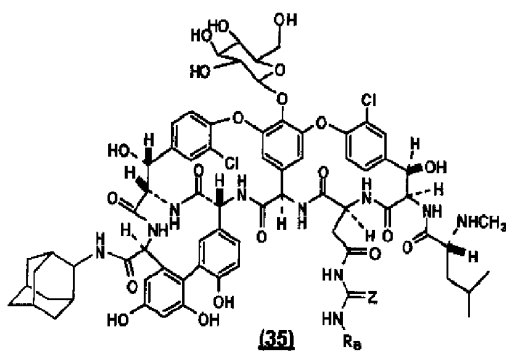


[1487]

[1488] 화합물 (29)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (23)을 화합물 (28)로 대체하여, 화합물 (34)를 TFA 염으로서 제조하였다.

[1489] 실시예 35

[1490] 화합물 (35)의 합성

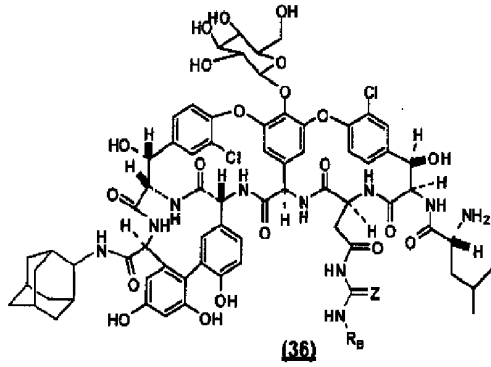


[1491]

[1492] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시키고, 생성된 생성물을 실시예 29에 나타낸 과정에 따라 TFA로 처리하여 화합물 (35)를 TFA 염 (여기서 Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환된 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴임)으로서 수득하였다.

[1493] 실시예 36

[1494] 화합물 (36)의 합성

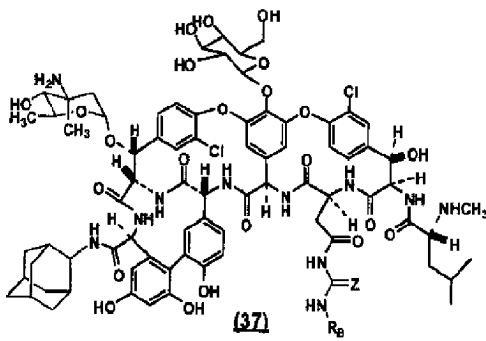


[1495]

[1496] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (12)를 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시키고, 생성된 생성물을 실시예 29에 나타낸 과정에 따라 TFA로 처리하여 화합물 (36)을 TFA 염 (여기서 Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환된 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴임)으로서 수득하였다.

[1497] 실시예 37

[1498] 화합물 (37)의 합성

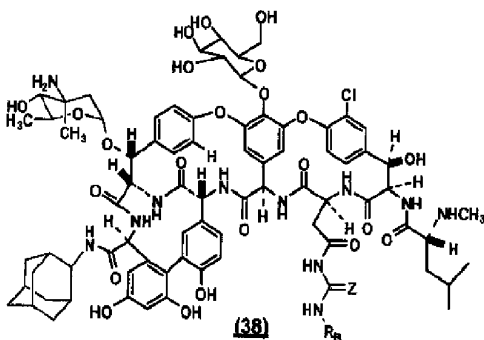


[1499]

[1500] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (13)을 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시키고, 생성된 생성물을 실시예 29에 나타낸 과정에 따라 TFA로 처리하여 화합물 (37)을 TFA 염 (여기서 Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환된 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴임)으로서 수득하였다.

[1501] 실시예 38

[1502] 화합물 (38)의 합성



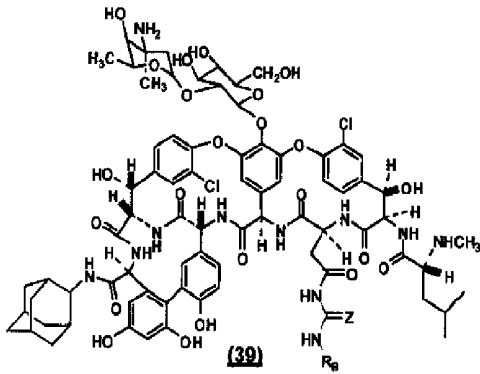
[1503]

[1504] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (14)를 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시키고, 생성된 생성물을 실시예 29에 나타낸 과정에 따라 TFA로 처리하여 화합물 (38)을 TFA 염 (여기서 Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환된 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환된 아릴

또는 치환된 헤테로아릴임)으로서 수득하였다.

[1505] 실시예 39

[1506] 화합물 (39)의 합성

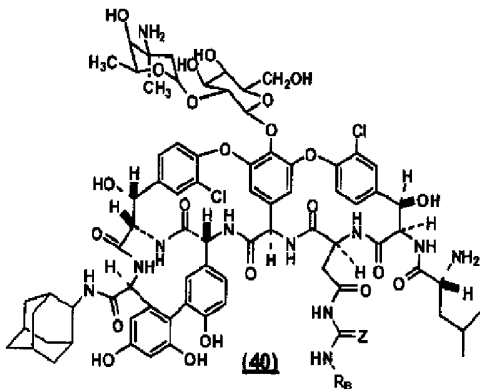


[1507]

[1508] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (15)를 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시키고, 생성된 생성물을 실시예 29에 나타낸 과정에 따라 TFA로 처리하여 화합물 (39)를 TFA 염 (여기서 Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환된 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴임)으로서 수득하였다.

[1509] 실시예 40

[1510] 화합물 (40)의 합성

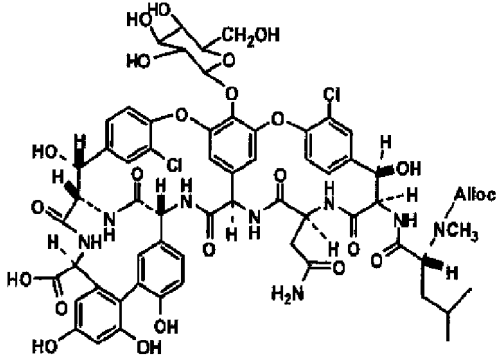


[1511]

[1512] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (16)을 적절한 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트 (R_B-NCO 또는 R_B-NCS)와 반응시키고, 생성된 생성물을 실시예 29에 나타낸 과정에 따라 TFA로 처리하여 화합물 (40)을 TFA 염 (여기서 Z는 O 또는 S이고, R_B 는 저급알킬, 치환된 저급알킬, 페닐, 피리딜, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴임)으로서 수득하였다.

[1513] 실시예 41

[1514] 화합물 (41)의 합성



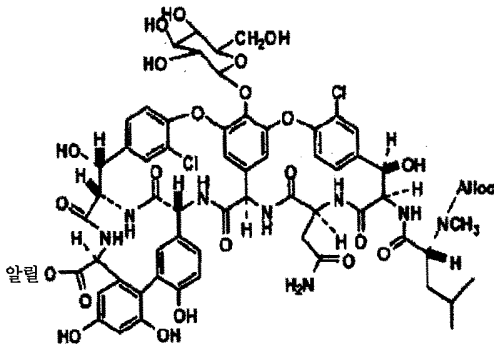
(41)

[1515]

[1516] H₂O (28 mL) 및 THF (28 mL)에 용해시킨 화합물 (1) (7.30 g, 5.59 mmol)의 용액에 Alloc-OSu (2.07 g, 11.18 mmol, 2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에, DIPEA (1.4 mL)를 실온에서 적가하였다 (대략 5 분). 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 이어서, 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 분석용 HPLC로 모니터링하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하고, 잔류 물질을 MeOH (10 mL) 중에 재용해시켰다. 상기 투명 용액을 교반하에 에틸 에테르 (200 mL)에 서서히 부었다. 대량의 백색 침전물이 신속히 형성되었다. 7.18 g의 백색 고체 화합물 (41)을 진공하에 여과에 의해 수집하였다.

[1517] 실시예 42

[1518] 화합물 (42)의 합성



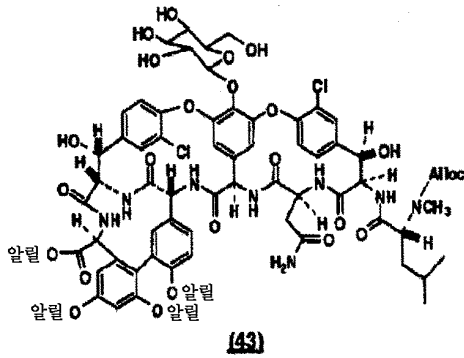
(42)

[1519]

[1520] DMF (50 mL) 중 화합물 (41) (7.18 g, 5.16 mmol)의 용액에 NaHCO₃ (5.20 g, 61.9 mmol, 10 당량)를 실온에서 첨가하였다. 교반되는 현탁액에 알릴 브로마이드 (6.25 g, 51.6 mmol, 12 당량)를 실온에서 적가하였다 (대략 10 분). 반응 혼합물을 실온에서 교반한 후, 완료시까지 HPLC로 분석하였다 (대략 24 시간). 용해되지 않은 무기 고체를 여과에 의해 제거하였다. 투명한 여과물을 에틸 에테르 (200 mL)에 서서히 부어, 시럽-형 잔류물을 수득하였다. 상부 용매를 경사분리(decantation)에 의해 제거하였다. 잔류 시럽을 MeOH (20 mL) 중에 용해시키고, 다시 에틸 에테르에 부었다. 형성된 고체를 진공하에 여과에 의해 수집하였다. 이러한 작업을 다시 2 회 반복하였다. 최종적으로, 6.79 g의 화합물 (42)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1521] 실시예 43

[1522] 화합물 (43)의 합성

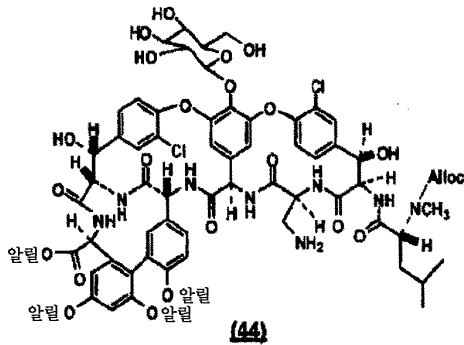


[1523]

[1524] DMF (5 mL) 중 화합물 (42) (1.43 g, 1.0 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (1.14 g, 3.5 mmol)을 교반하에 신속히 실온에서 첨가하였다. 교반되는 현탁액에 알릴 브로마이드 (375 mg, 3.1 mmol)을 실온에서 30 분 내에 적가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 용해되지 않은 고체를 여과에 의해 제거하였다. 투명한 여과물을 에틸 에테르에 서서히 부어 대량의 백색 고체를 형성시켰다. 30 분 동안 정치시킨 후, 상부의 투명한 용매를 경사분리에 의해 제거하였다. 잔류 고체를 MeOH (20 mL) 중에 용해시키고, 에틸 에테르에 다시 부었다. 형성된 고체를 진공하에 여과에 의해 수집하였다. 이 작업을 다시 한번 반복하였다. 1.09 g의 조 화합물 (43)을 여과에 의해 백색 고체로서 수집하였다. 정제용 HPLC로 추가적 정제를 수행하여 순수한 화합물 (43)을 수득하였다. 분리 컬럼: 올 티마(ALL TIMA) C18, 22 mm I.D.×250 mm, 5 μm; 이동상: CH₃CN/H₂O=50/50; 펌프 유량: 10 ml/분.

[1525] 실시예 44

[1526] 화합물 (44)의 합성

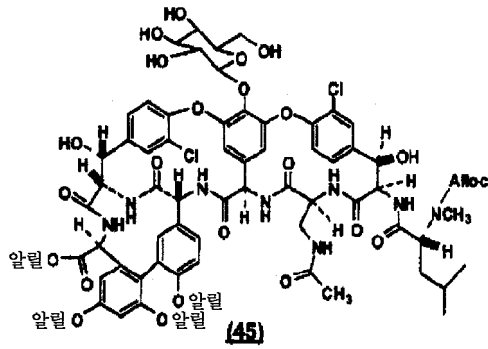


[1527]

[1528] 탈이온화 H₂O (20 mL) 및 CH₃CN (20 mL)에 용해시킨 화합물 (43) (3 g, 1.93 mmol)의 용액에 페닐요오드-비스-트리플루오로아세테이트 (1.78 g, 2.5 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 자연적으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 모든 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류 고체를 에테르로 세척하였다 (3×30 mL). 추가의 정제를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔: 300-400 메쉬; 용리액: CH₂Cl₂/MeOH=80/20→40/60)으로 수행하였다. 화합물 (44) (1.2 g)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1529] 실시예 45

[1530] 화합물 (45)의 합성

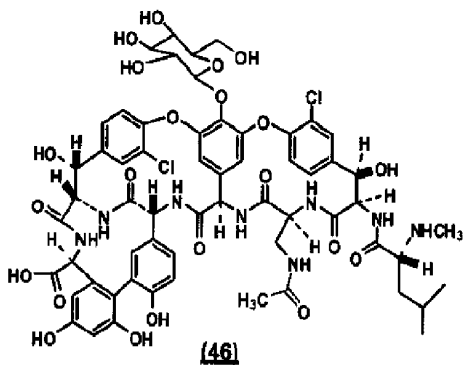


[1531]

[1532] 무수 DMF (0.5 ml) 중 화합물 (44) (152 mg, 0.10 mmol) 및 피리딘 (24 mg, 0.30 mmol)의 혼합물에 실온에서 N₂ 하에 무수 DMF (0.5 ml) 중 아세틸 클로라이드 (8 mg, 0.10 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안의 교반 후, 형성된 신규 생성물이 HPLC에서 대략 14 분의 체류 시간에 나타났다. 반응 혼합물을 에테르 중에 침전시키고, 형성된 고체를 에테르로 세척하고, 수집하여 화합물 (45) (110 mg, 71%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1533] 실시예 46

[1534] 화합물 (46)의 합성

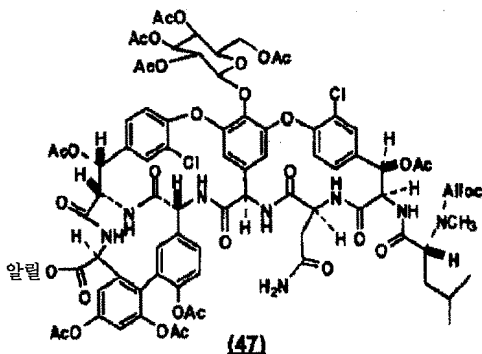


[1535]

[1536] DMF/AcOH (1 ml/1 ml) 중 화합물 (45) (110 mg), Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.10 mmol) 및 PPh₃ (105 mg, 0.40 mmol)의 혼합물에 실온에서 Bu₃SnH (2.91 g, 10.0 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 에테르를 첨가하고, 형성된 고체를 수집하고, 백색이 얻어질 때까지 에테르로 수 회 세척하였다. 수집된 백색 고체를 건조시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 (46)을 TFA 염 (7 mg, 7%)으로서 수득하였다. 정제용 HPLC 조건: 용리액: 50/50의 MeCN/H₂O (0.1% TFA 함유); 유량: 10 ml/분; 컬럼 크기: 250*22 mm; 체류 시간: 대략 14.5 분.

[1537] 실시예 47

[1538] 화합물 (47)의 합성

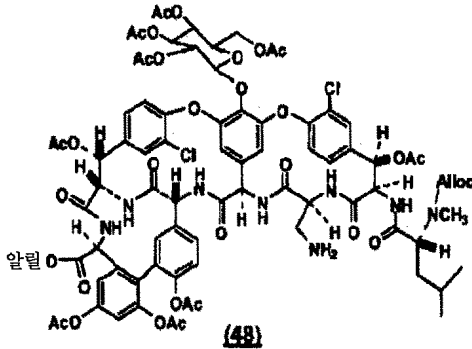


[1539]

[1540] CH_2Cl_2 (5 g, 3.5 mmol) 중 화합물 (42)의 용액에 피리딘 (20 mL) 및 아세트산 무수물 (25 mL)을 연속적으로 실온에서 교반하에 신속히 적가하였다. 촉매량의 DMAP (500 mg)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 세척하고 (3×30 mL), MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 응축시켜 5.0 g의 조 화합물 (47)을 황색 고체로서 수득하였다. 추가적 정제를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔: 300-400 메쉬; 용리액: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/0 \rightarrow 30/70$)으로 수행하여 3.0 g의 화합물 (47)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1541] 실시예 48

[1542] 화합물 (48)의 합성

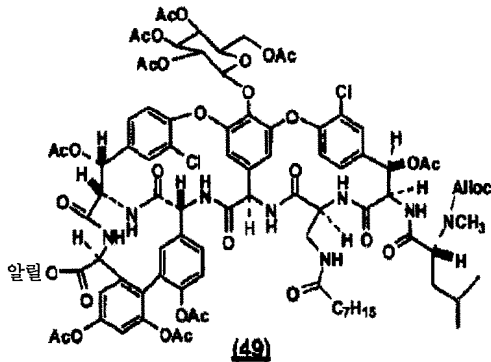


[1543]

[1544] 탈이온화 H_2O (25 mL) 및 CH_3CN (25 mL)에 용해시킨 화합물 (47) (3 g, 1.66 mmol)의 용액에 페닐요오드-비스-트리플루오로아세테이트 (1.78 g, 2.5 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 자연스럽게 가온하고, 밤새 교반하였다. 휘발성 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (50 mL) 중에 재용해시켰다. 유기상을 염수로 세척하고 (3×30 mL), 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 응축시켜 조 화합물 (48)을 수득하였다. 추가적 정제를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔: 300-400 메쉬; 용리액: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/0 \rightarrow 40/60$)으로 수행하여 2.6 g의 화합물 (48)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1545] 실시예 49

[1546] 화합물 (49)의 합성

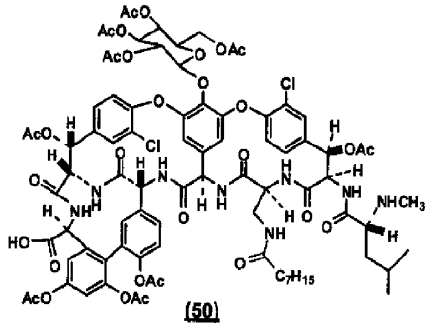


[1547]

[1548] DMF (10 mL) 중 화합물 (48) (900 mg, 0.51 mmol)의 교반되는 용액에 옥탄산 (73 mg, 1 당량), HATU (385 mg, 1 당량) 및 DIPEA (1 mL)를 연속적으로 첨가하였다. 50 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 mL)에 부었다. 새로이 형성된 용액을 염수로 세척하고 (3×30 mL), 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 응축시켜 조 화합물 (49)를 수득하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제를 수행하였다. 분리 컬럼: 올 티마 C18, 22 mm I.D.×250 mm, 5 μm ; 이동상: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}=88/12$; 펌프 유량: 10 ml/분. 조 물질을 또한 정상 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔: 300-400 메쉬; 용리액: $\text{Hexan}/\text{EtOAc}=50/50 \rightarrow 0/100$)으로 정제하였다.

[1549] 실시예 50

[1550] 화합물 (50)의 합성

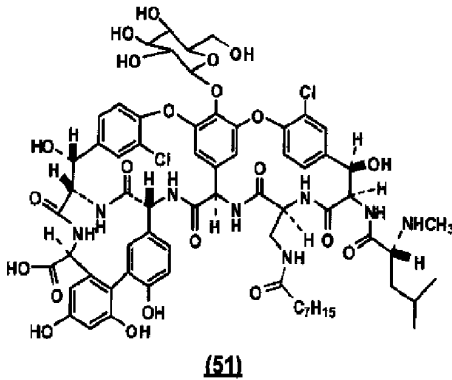


[1551]

[1552] 화합물 (46)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (45)를 화합물 (49)로 대체하여, 화합물 (50)을 제조하였다.

[1553] 실시예 51

[1554] 화합물 (51)의 합성

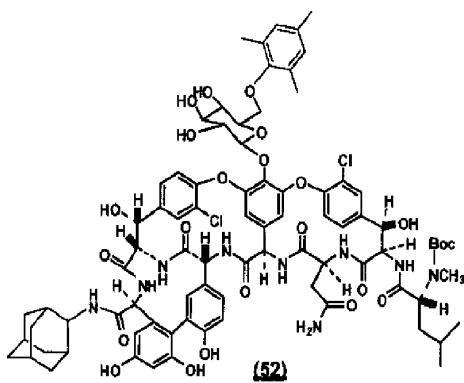


[1555]

[1556] 둥근 바닥 플라스크 내 5 mL의 메탄올/물 혼합물 (3:1) 중 화합물 (50)의 0.10 mmol에 1.1 mmol의 탄산칼륨을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하여 화합물 (51)을 수득하였다.

[1557] 실시예 52

[1558] 화합물 (52)의 합성

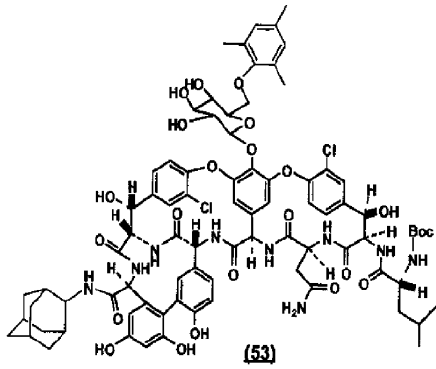


[1559]

[1560] 화합물 (11) (1 g, 0.649 mmol)을 톨루엔과 3 회 공비혼합시킨 후, 무수 피리딘에 용해시켰다. 1 mL의 무수 피리딘 중 메시틸렌술포닐 클로라이드 (426 mg, 1.95 mmol)를 상기 용액에 0°C에서 적가하고, 혼합물의 교반을 2 시간 동안 지속했다. 반응 혼합물을 물에 붓고 여과하였다. 고체를 플래시 정상상 컬럼 (MeOH/DCM=1/10~1/5)으로 정제하여 화합물 (52)를 백색 고체로서 수득하였다 (500 mg, 수율=50%). LC-MS (ESI): 1620(M⁺+1-Boc).

[1561] 실시예 53

[1562] 화합물 (53)의 합성

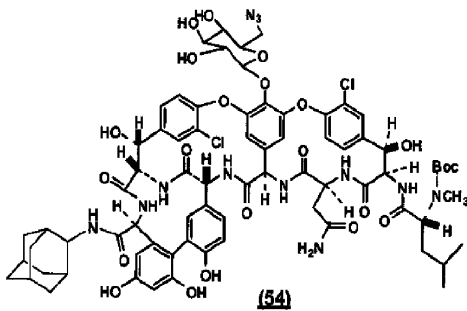


[1563]

[1564] 화합물 (52)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (12)로 대체하여, 화합물 (53)을 제조하였다.

[1565] 실시예 54

[1566] 화합물 (54)의 합성

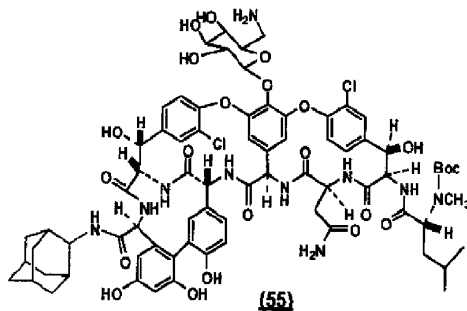


[1567]

[1568] 무수 DMF 중 화합물 (52) (1 g, 0.581 mmol) 및 나트륨 아지드 (377 mg, 5.81 mmol, 10 당량)의 용액을 70℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물에 첨가하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 플래시 정상상 컬럼 (MeOH/DCM=1/12~1/9)으로 정제하여 화합물 (54)를 미황색 고체로서 수득하였다 (500 mg, 수율=50%). LC-MS (ESI): 1463(M⁺+1-Boc).

[1569] 실시예 55

[1570] 화합물 (55)의 합성

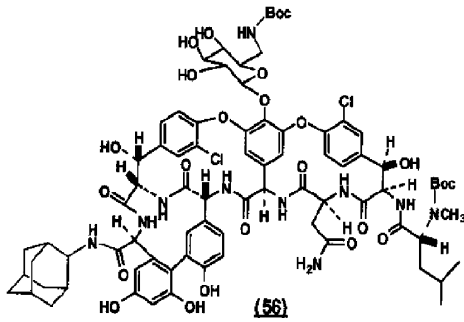


[1571]

[1572] 몇 방울의 물을 함유하는 5 ml의 THF 중 화합물 (54) (1 g, 0.639 mmol)의 용액에 n-Bu₃P (905 mg, 4.47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 밤새 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 물에 부었다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 플래시 역상 컬럼 (MeCN/H₂O=1/9~1/3)으로 정제하여 화합물 (55)를 미황색 고체로서 수득하였다 (100 mg, 수율=10%). LC-MS (ESI): 1537(M⁺+1).

[1573] 실시예 56

[1574] 화합물 (56)의 합성

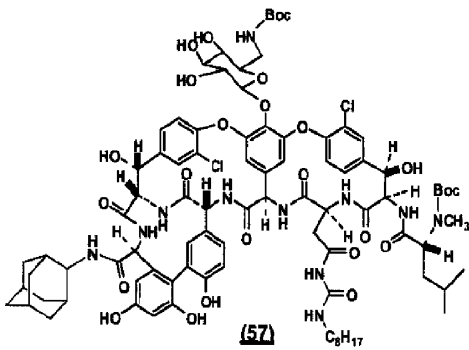


[1575]

[1576] 10 방울의 물을 함유하는 2 ml의 THF 중 화합물 (55) (380 mg)의 용액에 디-tert 부틸 디카르보네이트 (1.05 당량) 및 TEA (2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. HPLC-MS로 반응의 완료를 확인하였다. 정제용-HPLC로 정제시 용매를 증발시켜 화합물 (56)을 수득하였다.

[1577] 실시예 57

[1578] 화합물 (57)의 합성

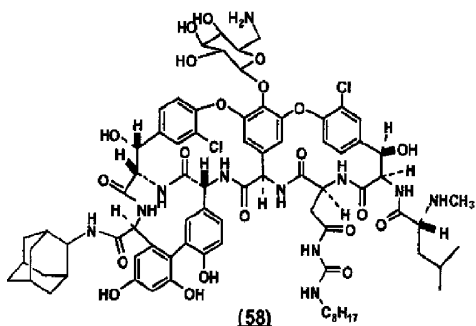


[1579]

[1580] 화합물 (56) (100 mg)을 사용하여 틀루엔과 3 회 공비혼합시켰다. 이를 1 ml의 무수 DMF 중에 용해시켰다. 1 ml의 무수 DMF 중 DBU (3.0 당량)를 아르곤 분위기하에 얼음 조에서 첨가한 후, 1 ml의 DMF 중 이소시아네이트 C₈H₁₇NCO (2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC-MS로 반응의 완료를 확인하였다. 물을 첨가하여 반응을 쉐킹시킨 후, 여과하였다. 케이크를 물로 3 회 세척하였다. 조 화합물을 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 (57)을 수득하였다.

[1581] 실시예 58

[1582] 화합물 (58)의 합성

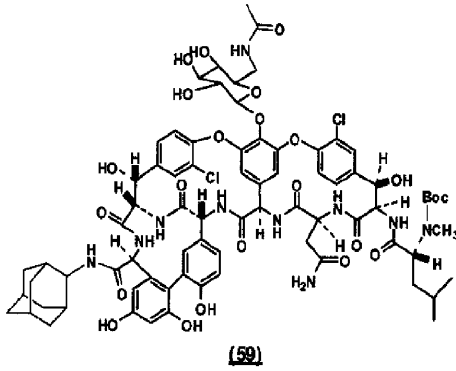


[1583]

[1584] 2 ml의 TEA/DCM (1/1) 중 화합물 (57)을 얼음-조에서 1 시간 동안 교반하였다. HPLC-MS로 반응의 완료를 확인하였다. 용매를 감압하에 0°C에서 제거하였다. 잔류물을 에테르로 세척하고, 여과하여 화합물 (58)을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1585] 실시예 59

[1586] 화합물 (59)의 합성

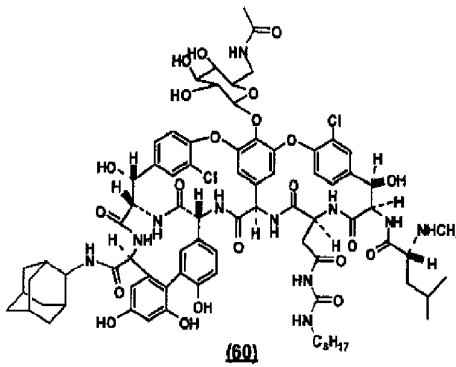


[1587]

[1588] 화합물 (45)의 제조에서의 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (44)를 화합물 (55)로 대체하여, 화합물 (59)를 제조하였다.

[1589] 실시예 60

[1590] 화합물 (60)의 합성

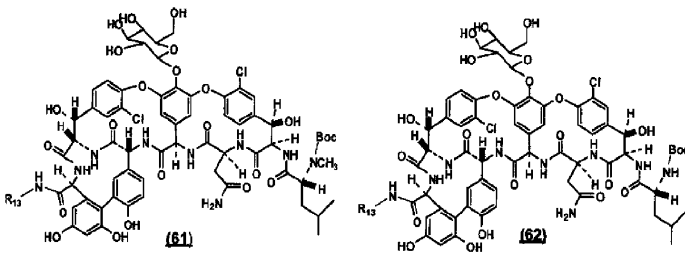


[1591]

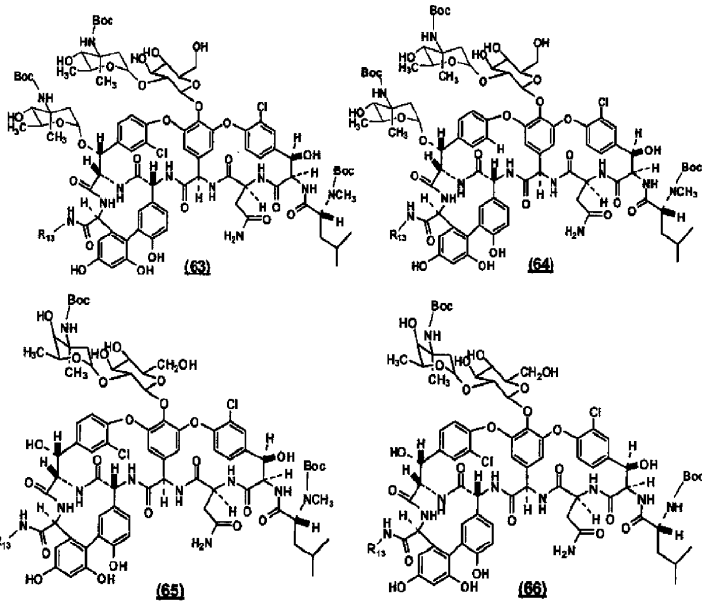
[1592] 화합물 (29)의 제조에서의 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (23)을 화합물 (59)로 대체하여, 화합물 (60)을 제조하였다.

[1593] 실시예 61

[1594] 다양한 카르복사미드 글리코펩티드 유도체 (61-66)의 합성



[1595]



[1596]

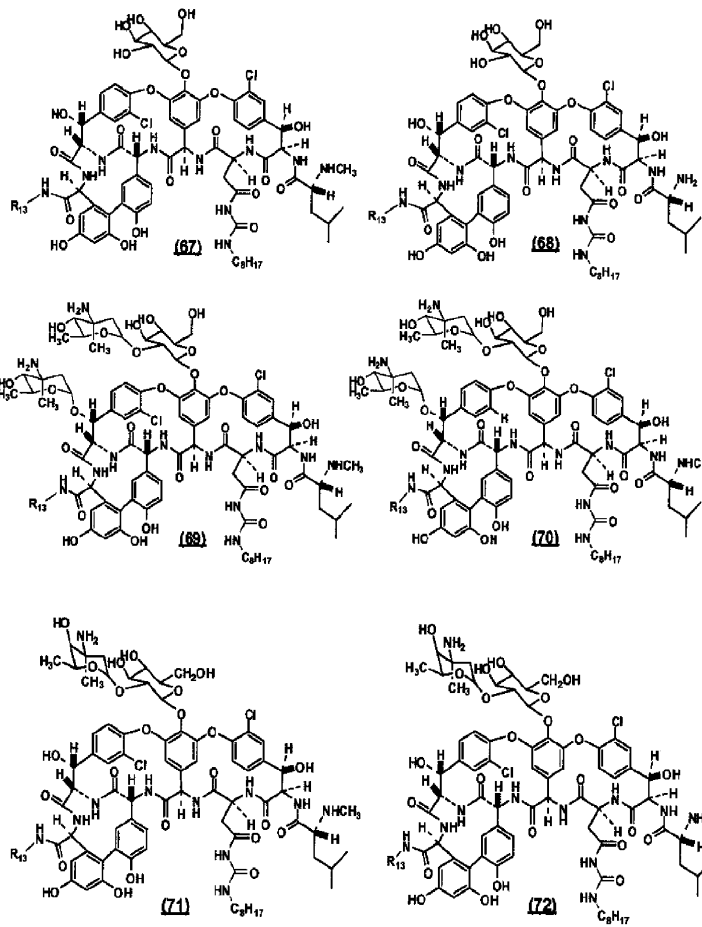
[1597] 화합물 (11-16)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 2-아다만틸아민 히드로클로라이드를 R₁₃-NH₂ 히드로클로라이드로 대체하고, 이를 화합물 (5-10)과 반응시켜, 화합물 (61-66) (여기서, R₁₃은 정의한 바와 같음)을 제조하였다.

[1598]

실시예 61

[1599]

다양한 카르복사미드 글리코펩티드 유도체 (67-72)의 합성



[1600]

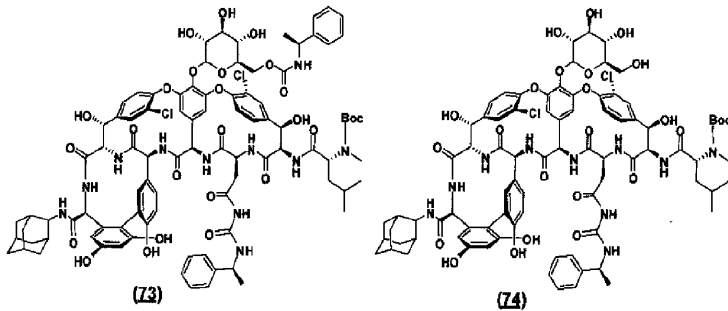
[1601]

[1602] 실시예 23에서와 같은 합성 방법을 따른 후, 실시예 30과 유사한 과정으로 보호기를 제거하여, 화합물 (61-

66)으로부터 화합물 (67-72) (여기서, R₁₃은 정의한 바와 같음)를 제조하였다.

[1603] 실시예 62

[1604] 화합물 (73 & 74)의 합성

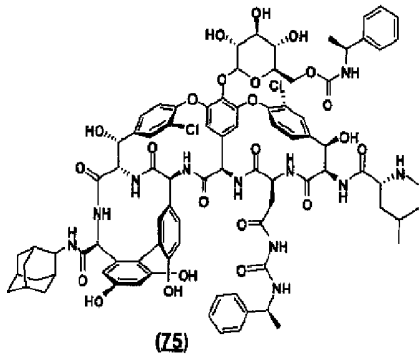


[1605]

[1606] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, C₈H₁₇NCO를 (1-이소시아네이토에틸)벤젠으로 대체하여, 화합물 (73) 및 또한 화합물 (74)를 제조하였다.

[1607] 실시예 63

[1608] 화합물 (75)의 합성

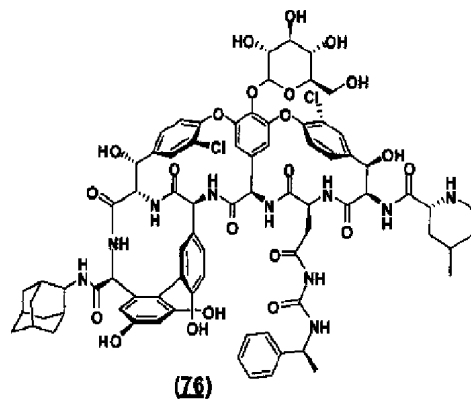


[1609]

[1610] 화합물 (29)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (23)을 화합물 (73)으로 대체하여, 화합물 (75)를 TFA 염으로서 수득하였다.

[1611] 실시예 64

[1612] 화합물 (76)의 합성

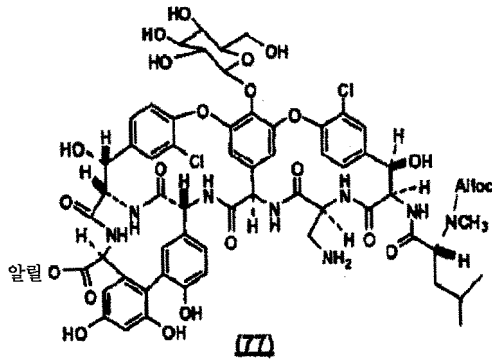


[1613]

[1614] 화합물 (29)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (23)을 화합물 (74)로 대체하여, 화합물 (76)을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1615] 실시예 65

[1616] 화합물 (77)의 합성

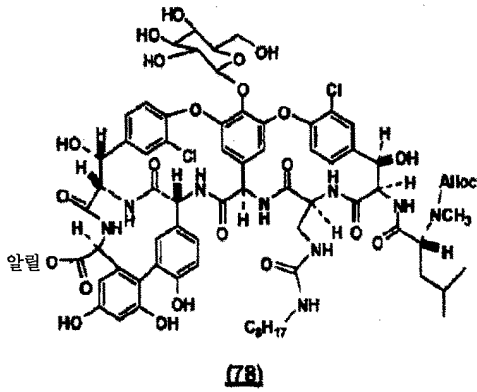


[1617]

[1618] 둥근 바닥 플라스크 내 10 mL의 알릴 알콜 중 0.10 mmol의 화합물 (48)에 1.1 mmol의 탄산칼륨을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하여 화합물 (77)을 수득하였다.

[1619] 실시예 66

[1620] 화합물 (78)의 합성

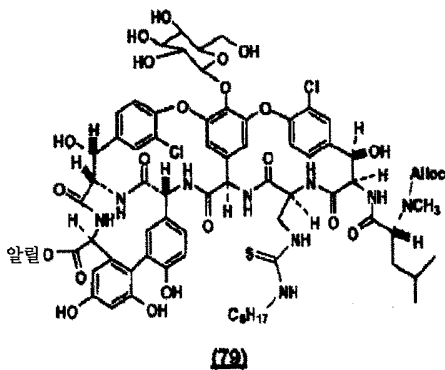


[1621]

[1622] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (77)로 대체하여, 화합물 (78)을 제조하였다.

[1623] 실시예 67

[1624] 화합물 (79)의 합성

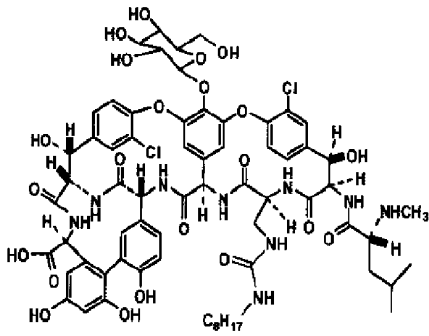


[1625]

[1626] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (77)로 대체하고 C₈H₁₇NCO를 C₈H₁₇NCS로 대체하여, 화합물 (79)를 제조하였다.

[1627] 실시예 68

[1628] 화합물 (80)의 합성



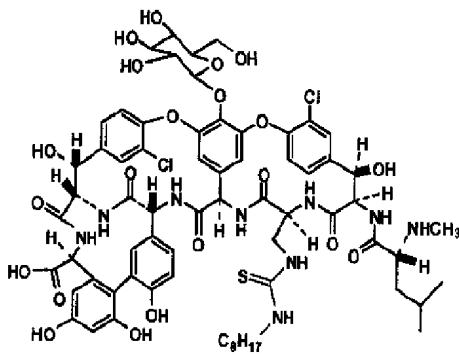
(80)

[1629]

[1630] 화합물 (46)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (45)를 화합물 (78)로 대체하여, 화합물 (80)을 제조하였다.

[1631] 실시예 69

[1632] 화합물 (81)의 합성



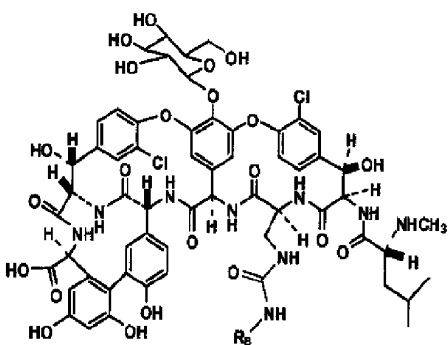
(81)

[1633]

[1634] 화합물 (46)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (45)를 화합물 (79)로 대체하여, 화합물 (81)을 제조하였다.

[1635] 실시예 70

[1636] 화합물 (82)의 합성



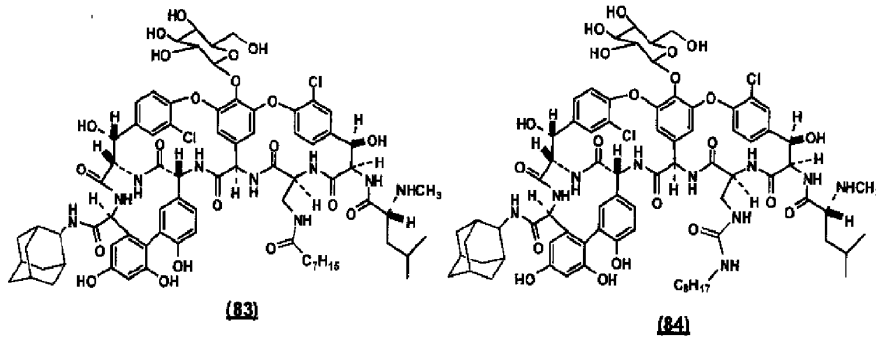
(82)

[1637]

[1638] 화합물 (23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (77)로 대체하고 C₈H₁₇NCO를 R₆NCO로 대체하고, 생성된 생성물을 실시예 46에서와 같은 탈보호 방법으로 처리하여 화합물 (82)를 제조하였다.

[1639] 실시예 71

[1640] 화합물 (83 & 84)의 합성

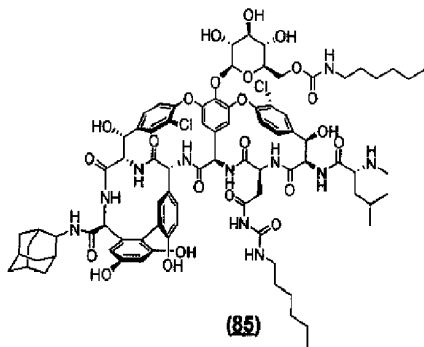


[1641]

[1642] 실시예 11의 화합물 (11)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (5)를 화합물 (51 또는 80)으로 대체하여, 화합물 (83) 및 화합물 (84)를 제조하였다.

[1643] 실시예 72

[1644] 화합물 (85)의 합성

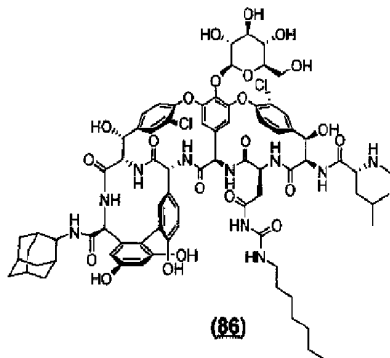


[1645]

[1646] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, $C_8H_{17}NCO$ 를 시약 $C_6H_{13}NCO$ 로 대체하여, 질소 보호된 Boc-85를 생성하였다. 이후, 화합물 (29) (실시예 29)의 제조에서와 유사한 과정으로 TFA를 이용한 처리에 의해 Boc-85를 탈보호시켜, 화합물 (85)를 TFA 염으로서 획득하였다.

[1647] 실시예 73

[1648] 화합물 (86)의 합성

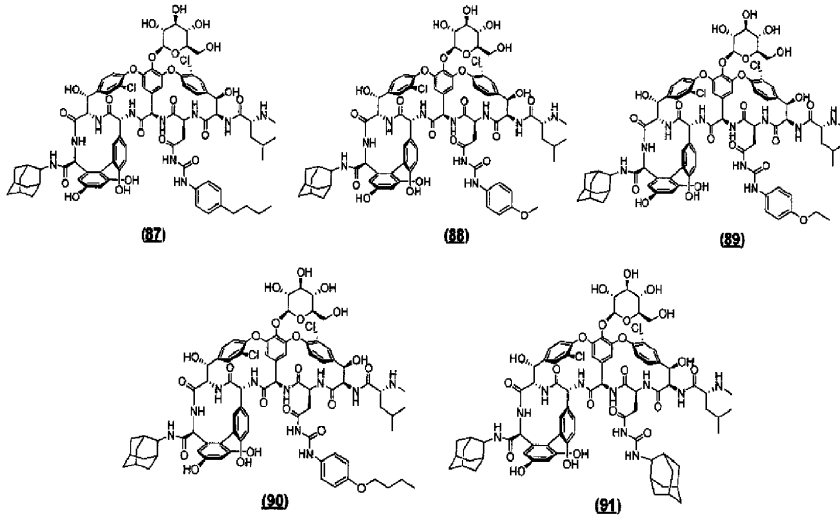


[1649]

[1650] 화합물 (85) (실시예 72)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 시약 $C_6H_{13}NCO$ 를 시약 $C_7H_{15}NCO$ 로 대체하여, 화합물 (86)을 TFA 염으로서 획득하였다.

[1651] 실시예 74

[1652] 화합물 (87), (88), (89), (90) 및 (91)의 합성

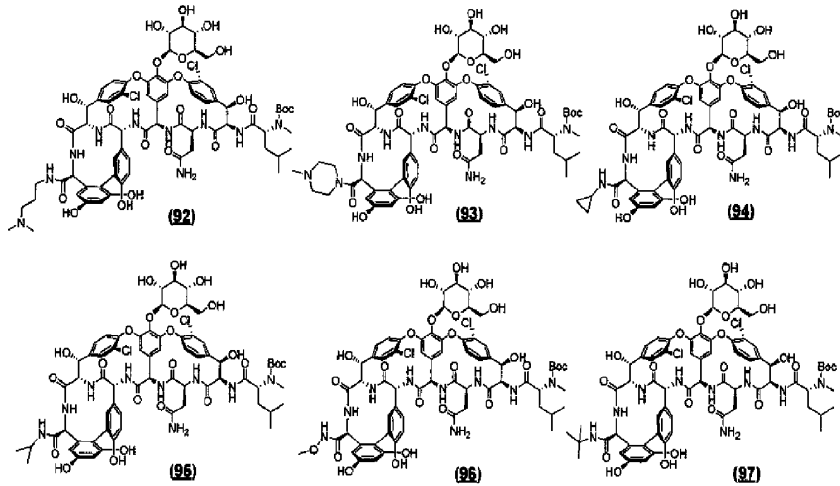


[1653]

[1654] 화합물 (85) (실시예 72)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 시약 $C_6H_{13}NCO$ 를 시약 1-부틸-4-이소시아네이트, 벤젠, 1-메톡시-4-이소시아네이트벤젠, 1-에톡시-4-이소시아네이트벤젠, 1-부톡시-4-이소시아네이트벤젠 및 2-아다만틸 이소시아네이트로 대체하여, 화합물 (87), (88), (89), (90) 및 (91)을 각각 TFA 염으로서 수득하였다. LC-MS (M^+): 화합물 (87): 1613.5; 화합물 (88): 1587.5; 화합물 (89): 1601.5; 화합물 (90): 1629.5; 화합물 (91): 1615.6.

[1655] 실시예 75

[1656] 화합물 (92), (93), (94), (95), (96) 및 (97)의 합성

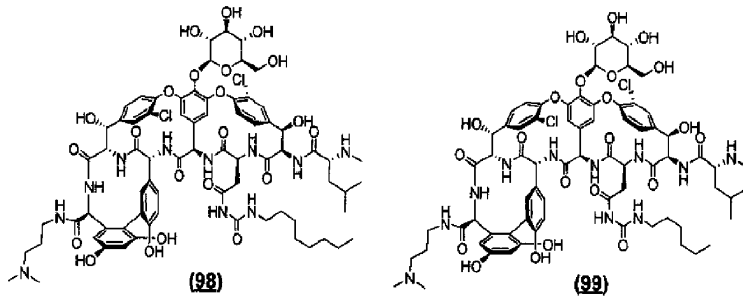


[1657]

[1658] 화합물 (11) (실시예 11)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 시약 2-아다만틸아민을 N^1, N^1 -디메틸프로판-1,3-디아민, 1-메틸피페라진, 시클로프로판아민, 프로판-2-아민, 0-메틸히드록실아민 및 2-메틸프로판-2-아민으로 대체하여, 화합물 (92), (93), (94), (95), (96) 및 (97)을 각각 제조하였다.

[1659] 실시예 76

[1660] 화합물 (98) 및 (99)의 합성

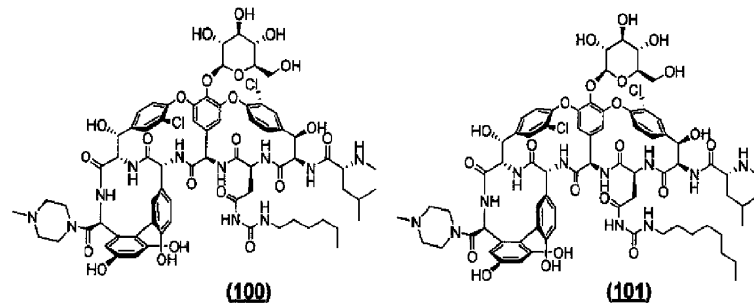


[1661]

[1662] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (92)로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네이트로 교체시켜, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후, 화합물 (29) (실시예 29)의 제조에서와 유사한 과정으로 TFA를 이용한 처리에 의해 아실아미드를 탈보호시켜, 화합물 (98) 및 (99)를 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS (M^+): 화합물 (98): 1544.6; 화합물 (99): 1516.5.

[1663] 실시예 77

[1664] 화합물 (100) 및 (101)의 합성

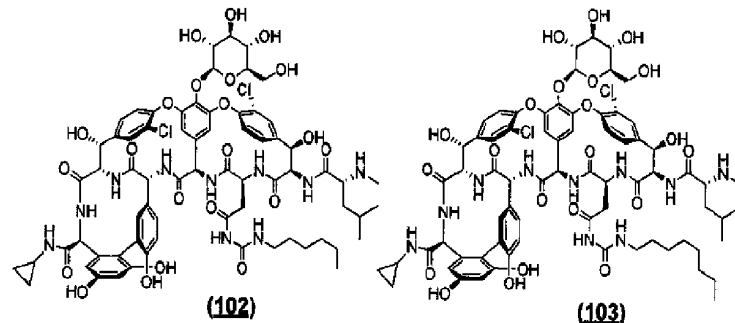


[1665]

[1666] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (93)으로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네이트로 교체시켜, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후, 화합물 (29) (실시예 29)의 제조에서와 유사한 과정으로 TFA를 이용한 처리에 의해 아실아미드를 탈보호시켜, 화합물 (100) 및 (101)을 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS (M^+): 화합물 (100): 1514.5; 화합물 (101): 1542.5.

[1667] 실시예 78

[1668] 화합물 (102) 및 (103)의 합성

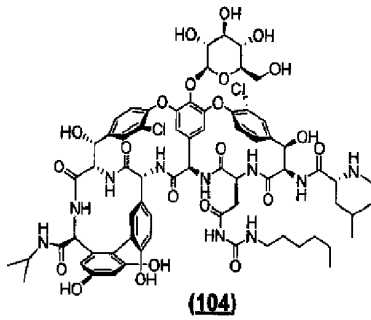


[1669]

[1670] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (94)로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네이트로 교체시켜, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후, 화합물 (29) (실시예 29)의 제조에서와 유사한 과정으로 TFA를 이용한 처리에 의해 아실아미드를 탈보호시켜, 화합물 (102) 및 (103)을 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS (M^+): 화합물 (102): 1471.5; 화합물 (103): 1499.5.

[1671] 실시예 79

[1672] 화합물 (104)의 합성

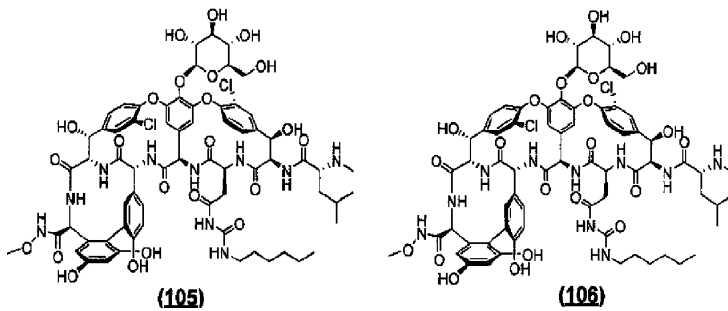


[1673]

[1674] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (95)로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 $C_6H_{13}NCO$ 로 교체시켜, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후, 화합물 (29) (실시예 29)의 제조에서와 유사한 과정으로 TFA를 이용한 처리에 의해 아실아미드를 탈보호시켜, 화합물 (104)를 TFA 염으로서 수득하였다. LC-MS (M^+): 1473.5.

[1675] 실시예 80

[1676] 화합물 (105) 및 (106)의 합성

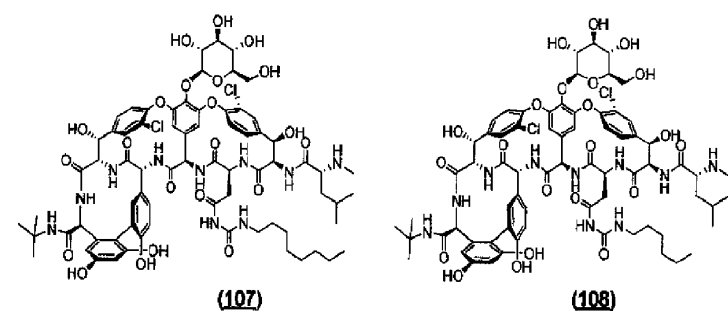


[1677]

[1678] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (96)으로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네이트로 교체시켜, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후, 화합물 (29) (실시예 29)의 제조에서와 유사한 과정으로 TFA를 이용한 처리에 의해 아실아미드를 탈보호시켜, 화합물 (105) 및 (106)을 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS (M^+): 화합물 (105): 1461.5.; 화합물 (106): 1489.5.

[1679] 실시예 81

[1680] 화합물 (107) 및 (108)의 합성



[1681]

[1682] 화합물 (23) (실시예 23)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (11)을 화합물 (97)로 대체하고, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 다양한 이소시아네이트로 교체시켜, 질소 보호된 아실우레아를 제조하였다. 이후, 화합물 (29) (실시예 29)의 제조에서와 유사한 과정으로 TFA를 이용한 처리에 의해 아실아미드를 탈보호시켜, 화합물 (107) 및 (108)을 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS (M^+): 화합물 (107): 1461.5.; 화합물 (108): 1489.5.

물 (107) 및 (108)을 TFA 염으로서 제조하였다. LC-MS (M^+1): 화합물 (107): 1515.5.; 화합물 (108):1478.5.

[1683] 실시예 82

[1684] tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(메틸)카르바메이트의 합성

[1685] 얼음 조에서의 냉각하에 15 ml의 에틸 아세테이트 중 2-(메틸아미노) 에탄올 (5.0 g, 66.5 mmol)의 혼합물에 5 ml의 에틸 아세테이트 중 (Boc)₂O (14.5 g, 66.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 제거한 후, 조 tert-부틸 2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트를 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다 (10.5 g, 90%). 5 ml의 THF 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (5.22 g, 25.9 mmol)의 용액을 60 ml의 THF 중 4-니트릴 페놀 (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 얼음-조 냉각하에 질소 분위기하에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 에테르와 혼합하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 플래시 실리카 겔 컬럼 (석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1-8/1)으로 정제하여 중간체 tert-부틸 메틸(2-(4-니트로페녹시)에틸)카르바메이트를 수득하였다 (2.48 g, 39%). 메탄올 중 상기 중간체 tert-부틸 메틸(2-(4-니트로페녹시)에틸)카르바메이트 (2.48 g, 8.4 mmol)의 용액에 Pd/C를 수소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 1 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 tert-부틸 2-(4-아미노페녹시)에틸(메틸)카르바메이트를 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다 (2.10 g, 95%). 얼음-조로 냉각시키면서 DCM 중 트리포스젠 (206 mg, 0.695 mmol)의 용액에 tert-부틸 2-(4-아미노페녹시)에틸(메틸)카르바메이트 (500 mg, 1.88 mmol)를 첨가한 후, TEA (380 mg, 3.76 mmol)를 적가하였다. 이후, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 가열없이 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에테르와 혼합하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(메틸)카르바메이트를 수득하였다 (500 mg).

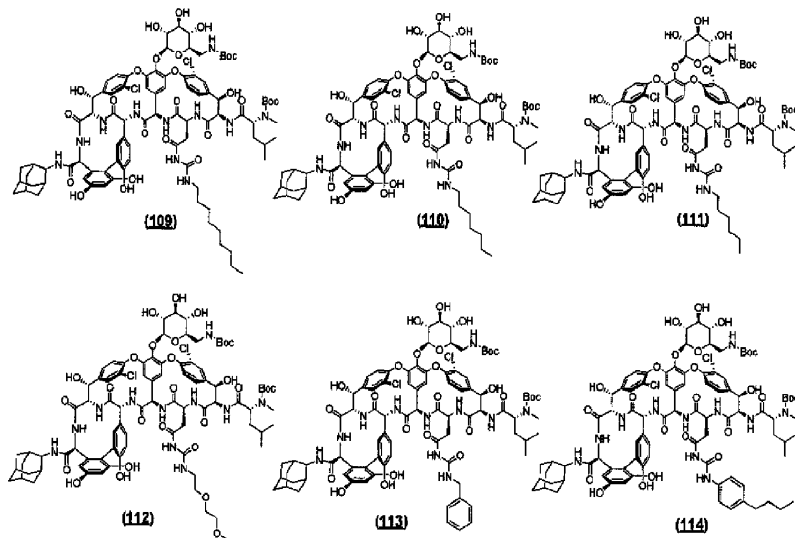
[1686] 실시예 83

[1687] tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(에틸)카르바메이트의 합성

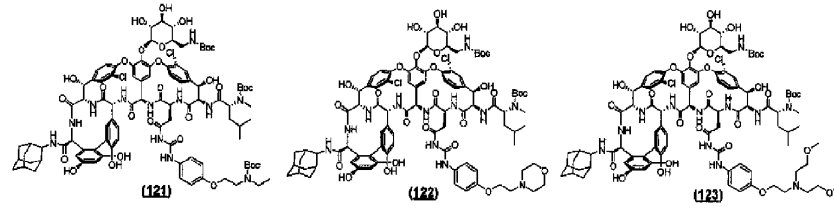
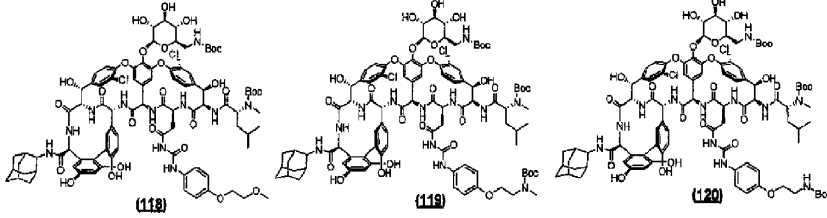
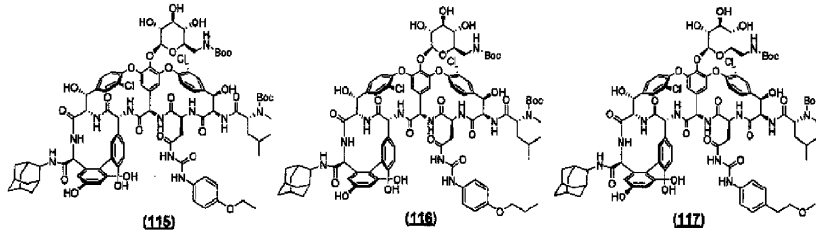
[1688] tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(메틸)카르바메이트 (실시예 82)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 2-(메틸아미노)에탄올을 2-(에틸아미노)에탄올로 대체하여, 이소시아네이트, tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(에틸)카르바메이트를 제조하였다.

[1689] 실시예 84

[1690] 화합물 (109), (110), (111), (112), (113), (114), (115), (116), (117), (118), (119), (120), (121), (122) 및 (123)의 합성



[1691]



[1692]

[1693]

[1694]

[1695]

[1696]

[1697]

[1698]

[1699]

[1700]

실시예 57의 화합물 (57)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 이소시아네이트 $C_8H_{17}NCO$ 를 적절한 이소시아네이트로 대체하여, 화합물 (109), (110), (111), (112), (113), (114), (115), (116), (117), (118), (119), (120), (121), (122) 및 (123)을 제조하였다.

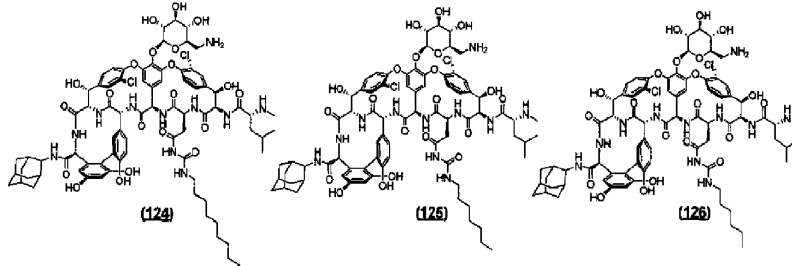
실시예 85

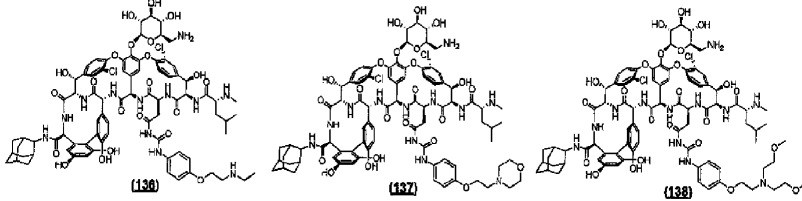
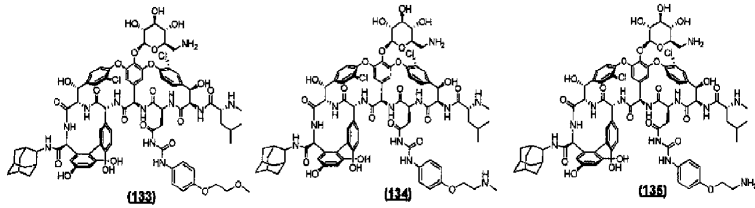
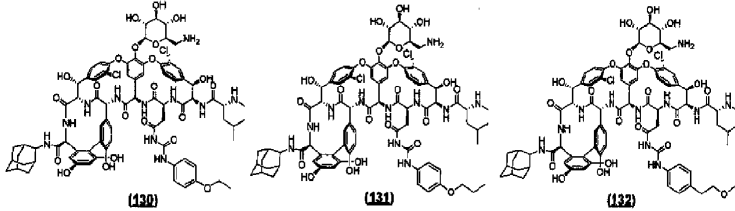
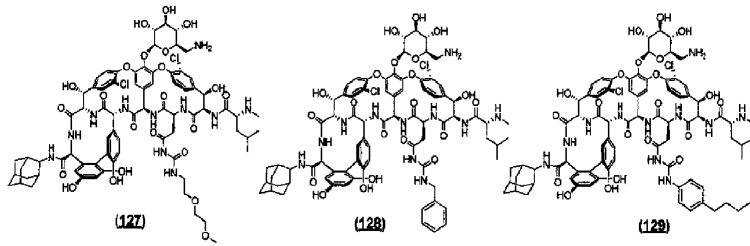
tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(프로필)카르바메이트의 합성

tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(메틸)카르바메이트 (실시예 82)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 2-(메틸아미노)에탄올을 2-(프로필아미노)에탄올로 대체하여, 이소시아네이트, tert-부틸 2-(4-이소시아네이트페녹시)에틸(프로필)카르바메이트를 제조하였다.

실시예 86

화합물 (124), (125), (126), (127), (128), (129), (130), (131), (132), (133), (134), (135), (136), (137) 및 (138)의 합성



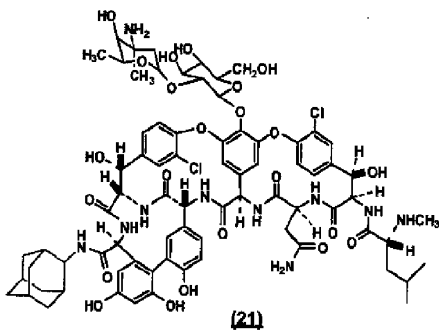


[1701]

[1702] 실시예 58의 화합물 (58)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (57)을 화합물 (109), (110), (111), (112), (113), (114), (115), (116), (117), (118), (119), (120), (121), (122) 및 (123)으로 대체하여, 아실우레아 유도체 화합물 (124), (125), (126), (127), (128), (129), (130), (131), (132), (133), (134), (135), (136), (137) 및 (138)을 TFA 염으로서 제조하였다.

[1703] 실시예 87

[1704] 화합물 (21)의 대안적 합성

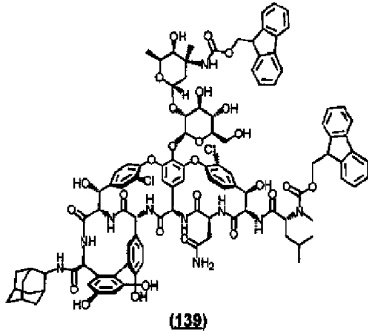


[1705]

[1706] DMSO (800 mL) 중 반코마이신 히드로클로라이드 (100.0 g)의 용액에 2-아다만틸아민 히드로클로라이드 (20.0 g), DIPEA (35.0 g) 및 HATU (28.1 g)를 교반하에 주위 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 분석용 HPLC가 반응의 완료를 나타냈다. DMSO를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 역상 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (C18 실리카 겔, CH₃CN-H₂O:5%-30%)로 정제하였다. 수집된 분획을 응축시켜 화합물 (21) (45 g)을 백색 분말로서 수득하였다.

[1707] 실시예 88

[1708] 화합물 (139)의 합성

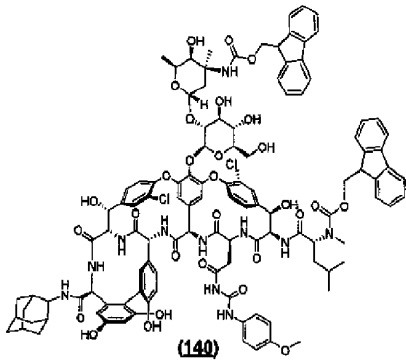


[1709]

[1710] 1,4-디옥산 (50 mL) 및 물 (50 mL) 중 화합물 (21) (35.0 g)의 용액에 Fmoc-OSu (9-플루오레닐메틸옥시카르보닐-O-숙신이미드) (11.0 g)를 교반하에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 고체를 진공하에 여과에 의해 수집하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, MeOH-CH₂Cl₂:10%-20%)로 정제하여 화합물 (139), (20 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1711] 실시예 89

[1712] 화합물 (140)의 합성

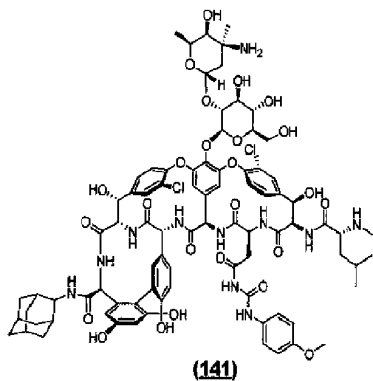


[1713]

[1714] 실시예 57의 화합물 (57)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (56)을 화합물 (139)로 대체하고 이소시아네이트 C₈H₁₇NCO를 1-이소시아네이토-4-메톡시벤젠으로 대체하여, 화합물 (140)을 제조하였다.

[1715] 실시예 90

[1716] 화합물 (141)의 대안적 합성

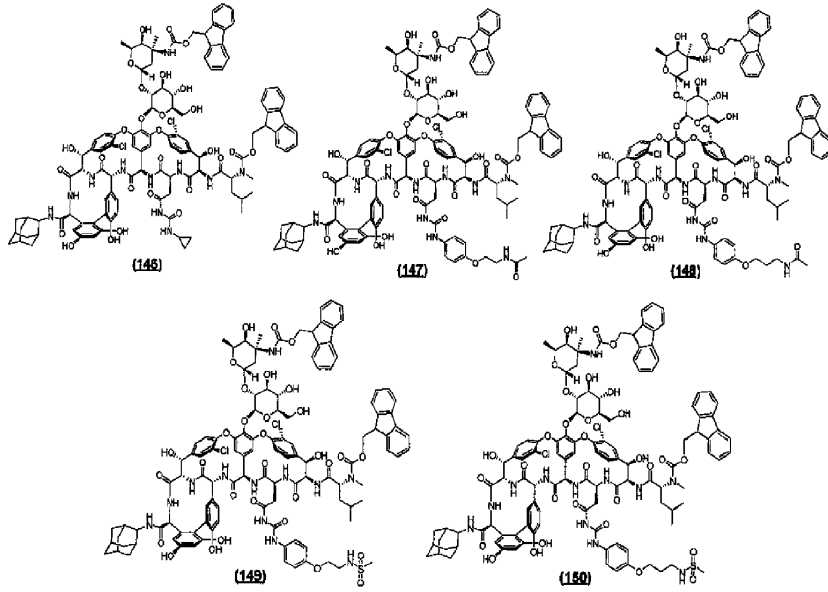


[1717]

[1718] 실시예 89에서 수득된 화합물 (140)을 DMF (9 mL) 중에 용해시킨 후, 디에틸아민 (3 당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에테르에 부었다. 형성된 고체를 정제용 HPLC 상에 적용하여 화합물 (141)을 수득하였다.

[1719] 실시예 91

[1732] 화합물 (146), (147), (148), (149) 및 (150)의 합성

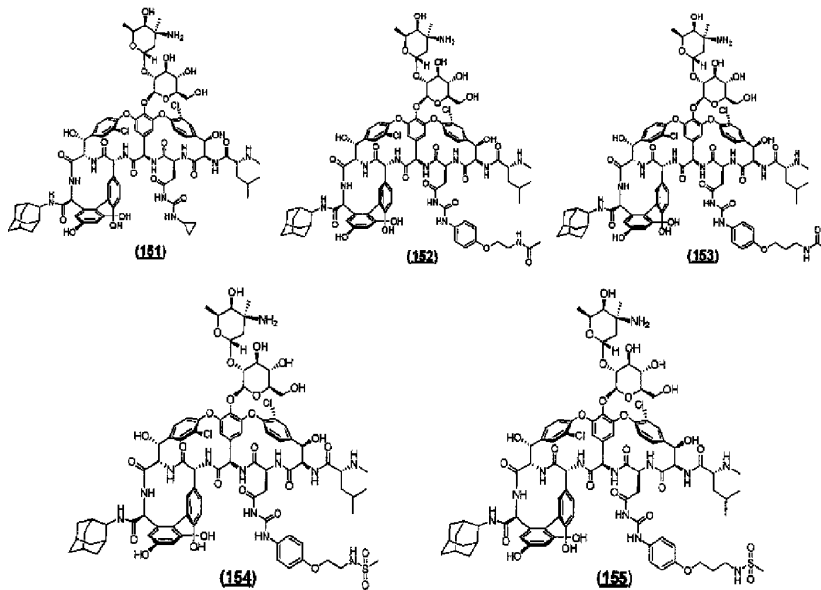


[1733]

[1734] 실시예 89의 화합물 (140)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 1-이소시아네이트-4-메톡시벤젠을 다른 적절한 이소시아네이트로 대체하여, 화합물 (146), (147), (148), (149) 및 (150)을 제조하였다.

[1735] 실시예 95

[1736] 화합물 (151), (152), (153), (154) 및 (155)의 합성

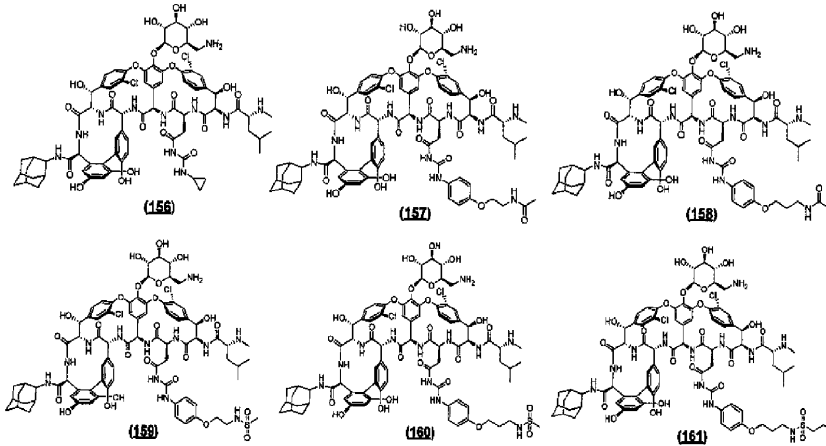


[1737]

[1738] 실시예 90의 화합물 (141)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (140)을 화합물 (146), (147), (148), (149) 및 (150)으로 대체하여, 화합물 (151), (152), (153), (154) 및 (155)를 각각 제조하였다.

[1739] 실시예 96

[1740] 화합물 (156), (157), (158), (159), (160) 및 (161)의 합성

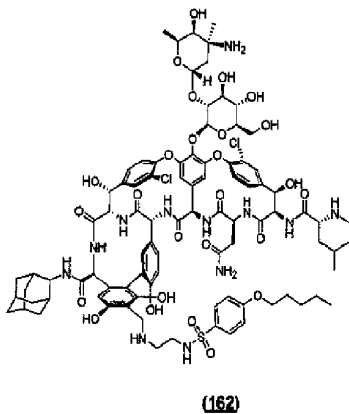


[1741]

[1742] 다양한 아실우레아 유도체, 예컨대 화합물 (124)의 제조에서 실시예 84 및 86에 제공된 과정을 이용하되, 적절한 이소시아네이트를 이용하여, 아실우레아 화합물 (156), (157), (158), (159), (160) 및 (161)을 제조하였다.

[1743] 실시예 97

[1744] 화합물 (162)의 합성

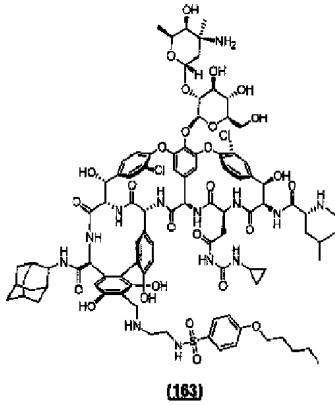


[1745]

[1746] 아세트니트릴 (30 mL) 및 물 (30 mL) 중 N-(2-아미노에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드 (151 mg, 0.53 mmol) 및 화합물 (139) (1 g, 0.53 mmol)의 혼합물의 용액에 37% 수성 포름알데히드 (1.2 g, 14.8 mmol) 및 아세트산 (640 mg, 10.7 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가의 20 시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하였다. 조 생성물을 DMF (5 mL) 중에 용해시켰다. 디에틸아민 (22 mg)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 에테르 (20 mL)에 부었다. 형성된 고체를 정제용 HPLC 상에 적용하여 화합물 (162)를 백색 분말로서 수득하였다.

[1747] 실시예 98

[1748] 화합물 (163)의 합성

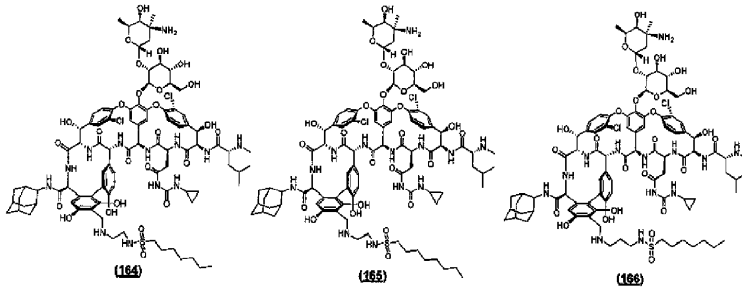


[1749]

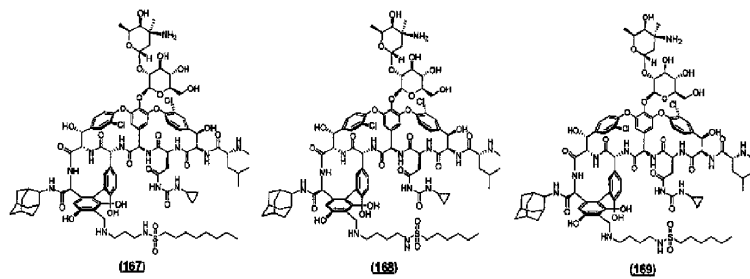
[1750] 실시예 97의 화합물 (162)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (139)는 화합물 (146)으로 대체하여, 화합물 (163)을 제조하였다.

[1751] 실시예 99

[1752] 화합물 (164), (165), (166), (167), (168) 및 (169)의 합성



[1753]

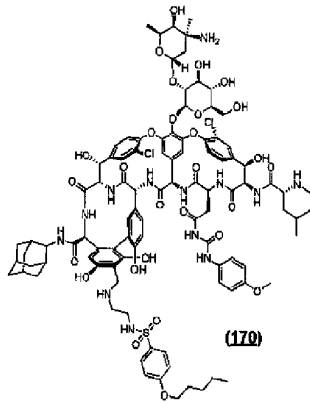


[1754]

[1755] 실시예 97의 화합물 (162)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (139)를 화합물 (146)으로 대체하고 N-(2-아미노에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 다양한 아미노알킬 술폰아미드로 대체하여, 화합물 (164), (165), (166), (167), (168) 및 (169)를 제조하였다.

[1756] 실시예 100

[1757] 화합물 (170)의 합성

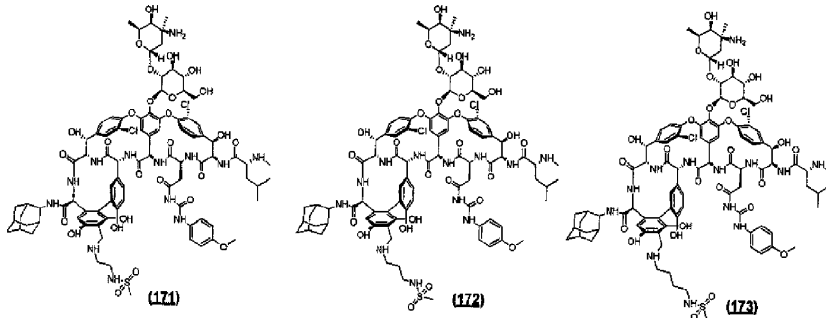


[1758]

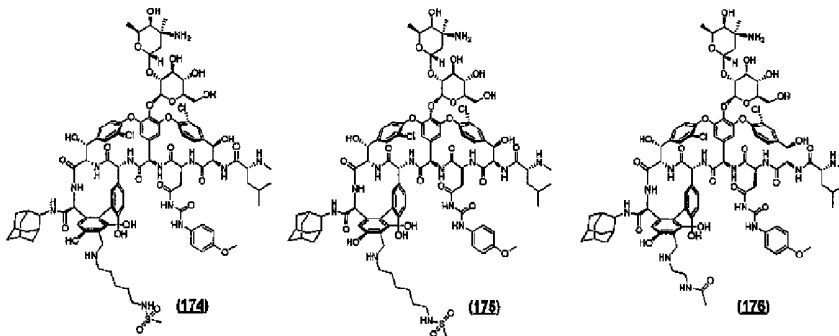
[1759] 실시예 97의 화합물 (162)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (139)를 화합물 (140)으로 대체하여, 화합물 (170)을 제조하였다.

[1760] 실시예 101

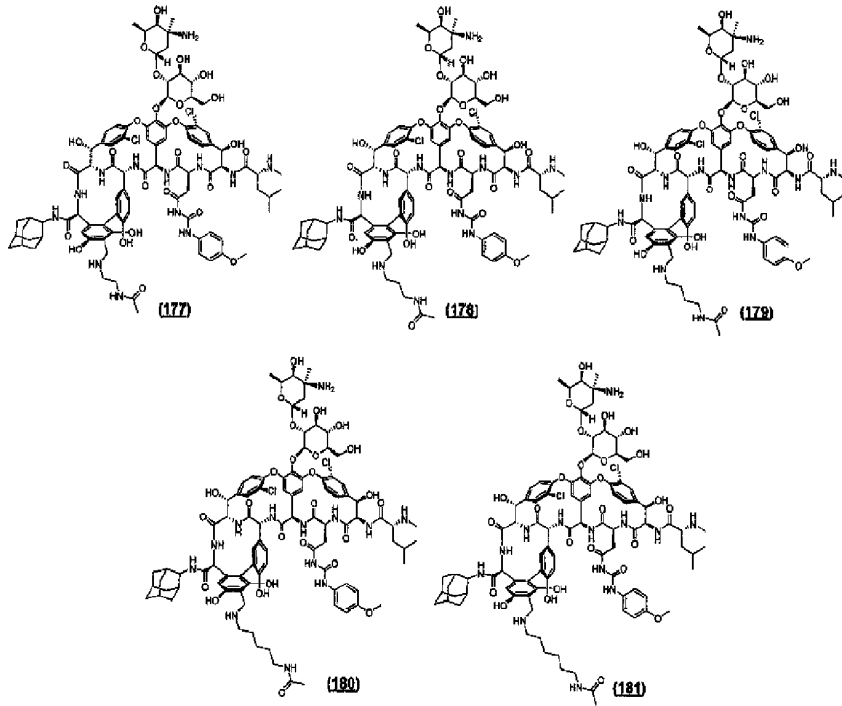
[1761] 화합물 (171), (172), (173), (174), (175), (176), (177), (178), (179), (180) 및 (181)의 합성



[1762]



[1763]



[1764]

[1765] 실시예 97의 화합물 (162)의 제조에서와 유사한 과정을 이용하되, 화합물 (139)를 화합물 (140)으로 대체하고 N-(2-아미노에틸)-4-(펜틸옥시)벤젠술폰아미드를 다양한 아미노알킬 술폰아미드 또는 아미노알킬아세트아미드로 대체하여, 화합물 (171), (172), (173), (174), (175) (176), (177), (178), (179), (180) 및 (181)을 제조하였다.

[1766] 항박테리아 평가

[1767] 시험관내 항박테리아 활성을, NCCLS에 의해 권장되는 바와 같이, 뮐러-힌톤 액체배지(Mueller-Hinton broth) 중 에서 액체배지 미량희석법으로 연구하였다. 시험된 모든 균주는 천연 글리코펩티드에 감수성 또는 내성인 임상 단리물이다. MIC 값은 CLSI-권장 액체배지 미량희석 과정 (Clinical and Laboratory Standards Institute, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: Approved Standard- Seventh Edition.*)을 이용하여 측정하였다. 자동 분주기 (멀티드롭(Multidrop) 384, 핀란드 헬싱키 소재의 랩시스템즈(Labsystems); 바이오맥(Biomek) 2000 및 멀티맥(Multimek) 96, 캘리포니아주 풀러턴 소재의 베크만 컬터(Beckman Coulter)를 이용하여 연속 희석 및 액체 전달을 수행하였다.

[1768] 생물학적 데이터

	SA	SA	SA	SE	SE	EFC	EFC	EFCM	EFCM	SPNE	SPYO
#	100	757	2012	835	831	101	848	750	752	1195	712
29	2	1	1	1	0.5	1	2	0.5	2	0.12	0.12
75	4	2	4	2	1	2	2	0.5	2	1	0.25
76	2	2	4	1	1	2	8	0.5	8	0.25	0.06

[1769]

[1770] SA 100 = 스태필로코쿠스 아우레우스 100 (MSSA); SA 757 = 스태필로코쿠스 아우레우스 757 (MRSA); SA2012 = 스태필로코쿠스 아우레우스 2012 (VISA); SE 835 = 스태필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*) 835 (MSSE); SE 831 = 스태필로코쿠스 에피데르미디스 831 (MRSE); EFC 101 = 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*) 101 (반코마이신 감수성); EFC 848 = 엔테로코쿠스 파에칼리스 848 (VRE); EFCM 750 = 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*) 750 (반코마이신 감수성); EFCM 752 = 엔테로코쿠스 파에시움 752 (VRE); SPNE 1195 = 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*) 1195 (페니실린 감수성); SPYO 712 = 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) 712 (페니실린 감수성).

[1771] 씨. 디피실레(C. Difficile)-관련 설사병 환자에서 화학식 I 내지 XII의 화합물의 안전성 및 효능의 임상 시험

- [1772] **목적:** 이 연구는 씨. 디피실레-관련 설사병 증상의 치료 및 설사의 반복 유발의 위험 저하를 위하여 본원에 제시된 글리코펩티드 화합물의 안전성 및 효능 측정을 목적으로 한다. 화합물을 현행의 표준 항생제 치료와 비교 평가하여, 모든 환자가 능동 투약을 받을 것이다. 의사 방문, 진찰, 실험실 시험 및 연구 투약을 포함한 모든 연구-관련 진료가 제공된다. 총 참여 기간은 대략 10 주이다.
- [1773] **환자:** 적격 대상체는 18 세 이상의 남성 및 여성일 것이다.
- [1774] **기준:**
- [1775] 포함 기준:
- [1776] 18 세 이상;
- [1777] 활동성 경도 내지 중등도의 씨. 디피실레-관련 설사병 (CDAD) 보유;
- [1778] 경구 투약 용인 가능;
- [1779] 임신 또는 모유 수유 비혜당자; 및
- [1780] 동의서 일자 및 서명.
- [1781] **연구 계획:** 이는 씨. 디피실레-관련 설사병 환자에서의 화학식 I 내지 XII의 화합물의 효능, 안전성 및 용인성의 무작위 이중 맹검 활성 대조군 연구이다.
- [1782] **MRSA 골수염의 치료에 있어서 반코마이신과 화학식 I 내지 XII의 화합물의 비교 임상 시험.**
- [1783] **목적:** 이 연구는 메티실린-내성 스태필로코쿠스 아우레우스 (MRSA) 골수염의 치료에 있어서, 반코마이신과 비교한 본원에 제시된 글리코펩티드 화합물의 효능 측정을 목적으로 한다.
- [1784] **환자:** 적격 대상체는 18 세 이상의 남성 및 여성일 것이다.
- [1785] **기준:**
- [1786] 포함 기준:
- [1787] 골 부위로부터의 멸균 생검 과정 또는 수술실에서 수득한 배양-입증된 MRSA. 골, 또는 골에 근접한 심연부-조직 부위이며; OR 방사선학적 이상조건이 MRSA에 대한 양성 혈액 배양물과 함께 골수염과 일치하는 감염 및 샘플링 부위;
- [1788] 필요시, 감염 부위의 외과적 절제;
- [1789] 작성된 동의서를 제공할 수 있는 대상체; 및
- [1790] 12 주 동안 외래환자 비경구 요법을 수용할 수 있는 대상체.
- [1791] 제외 기준:
- [1792] 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 반코마이신에 대한 과민성;
- [1793] 화학식 I 내지 XII의 화합물 또는 반코마이신에 대해 내성이 있는 에스. 아우레우스;
- [1794] 만성 개방 창상로부터 직접 진행된 골수염;
- [1795] 복합균 배양물 (유일한 예외는 코아글라제-음성 스태필로코쿠스가 배양물 내에 존재하고 임상 평가 상 그것이 오염원인 경우임);
- [1796] 연구 등록시 임신 테스트에서 양성 반응을 보인 대상체;
- [1797] 연구 약물의 투여를 방해할 기준치(baseline) 신장 또는 간 부전;
- [1798] 3 개월 동안 정맥내 항생제 투여를 위한 안전 조건의 부재하에서의 활성 주사 약물의 사용; 및
- [1799] 골수염 이외의 감염에 대한 항생제의 예상 사용 기간이 14 일을 초과하는 경우.
- [1800] **연구 계획:** 이는 MRSA 골수염의 치료에 있어서 화학식 I 내지 XII의 화합물과 반코마이신을 비교하는 무작위 개방-표지 활성 대조군 효능 시험이다.

- [1801] 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 (VRE)에 의해 유발된 선택된 중증도 감염에서 화학식 I 내지 XII의 화합물을 평가하는 임상 시험
- [1802] **목적:** 이 연구는 VRE에 의해 유발된 선택된 심각한 감염의 치료에서 화학식 I 내지 XII의 화합물의 안전성 및 효능의 측정을 목적으로 한다.
- [1803] **환자:** 적격 대상체는 18 세 이상의 남성 및 여성일 것이다.
- [1804] **기준:**
- [1805] 포함 기준:
- [1806] 다음의 복합항생제 내성 박테리아 중 하나의 단리물: 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 파에시움, 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 파에칼리스, 단독 또는 복합균 감염물의 일부; 및
- [1807] 정맥내 (IV) 항생제 치료제의 투여를 필요로 하는 심각한 감염 (예, 균혈증 [제외된 감염에 기인한 것이 아닌 경우], 복합 복강내 감염, 복합 피부 및 피부 구조 감염 또는 폐렴)의 확진.
- [1808] 제외 기준:
- [1809] 연구자의 의견에 따라, 반응의 평가를 방해할 수 있거나, 또는 요법 또는 후속 평가의 계획된 과정이 완료되지 못하게 할 수 있거나, 또는 이 연구에서 대상체의 참여와 관련된 위험 요소를 실질적으로 증가시킬 것으로 판단되는, 임의의 동시적 병태를 갖거나 또는 임의의 병용 투약을 받는 대상체.
- [1810] 항생제 요법의 예상 기간이 7 일 미만인 경우.
- [1811] **연구 계획:** 이는 VRE에 의해 유발된 선택된 중증도 감염의 치료에서 화학식 I 내지 XII의 화합물의 무작위 이중 맹검 안전성 및 효능 연구이다.
- [1812] 명확한 이해를 위하여 상기 실시양태를 다소 상세히 기술하였지만, 몇몇 실시양태에서 특정한 변화 및 변형이 하기 첨부된 청구항의 범주 내에서 이루어질 수 있음이 자명할 것이다. 본원에 기재된 방법 및 조성물 둘 다를 실시함에 있어서 많은 대안적 방식이 존재함을 주목해야 한다. 따라서, 본 발명의 실시양태는 예시적이며 비제한적인 것으로 간주되어야 하고, 본원에 기재된 양태는 본원에 제공된 세부사항에 제한되지 않으며, 몇몇 실시양태는 하기 첨부된 청구항의 범주 및 동등물 내에서 변형된다.