(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0047335
(43) 공개일자 2012년05월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/427 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7006245(분할)
(22) 출원일자(국제) 2008년12월10일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2010-7015245
원출원일자(국제) 2008년12월10일
심사청구일자 2010년07월09일
(85) 번역문제출일자 2012년03월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/067220
(87) 국제공개번호 WO 2009/074605
국제공개일자 2009년06월18일
(30) 우선권주장
61/013,122 2007년12월12일 미국(US)
61/024,709 2008년01월30일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
부스헬, 사이먼
미국 02122 매사추세츠주 보스톤 유닛 비 킹 스트리트 124
라마키, 매튜 제이.
미국 01867 매사추세츠주 리딩 키스 로드 11
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
위혜숙, 양영준

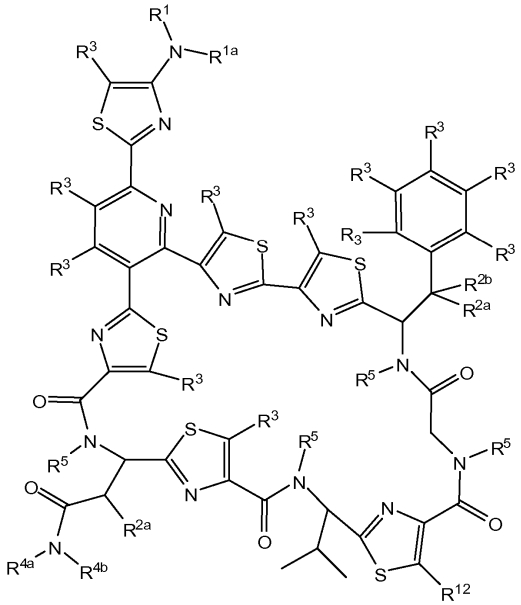
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **아미노티아졸 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 출원은 질환, 특히 박테리아 감염의 치료, 예방 및/또는 완화에 유용한 하기 화학식 I의 유기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체 또는 라세미체, 및 그의 피리딘 N-옥시드를 기재한다.

<화학식 I>



(72) 발명자

리즈, 제니퍼

미국 02474 매사추세츠주 아를링톤 고르함 스트리트 6

화이트헤드, 루이스

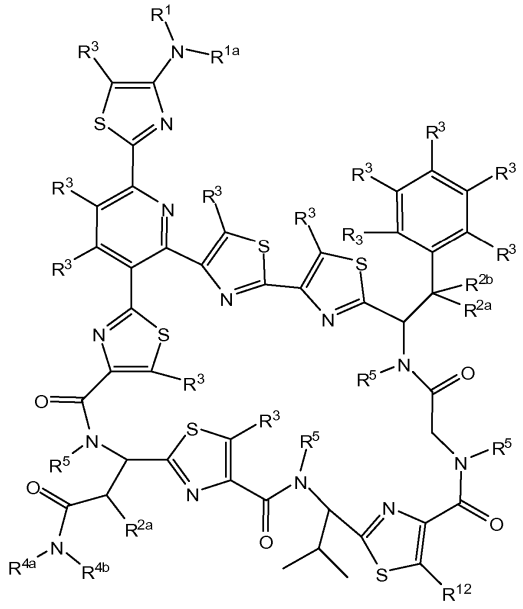
미국 01907 매사추세츠주 스윔프스캇 엘름우드 로드 35

특허청구의 범위

청구항 1

제약상 허용되는 양의 하기 화학식 I의 화합물을 EF-Tu 관련-상태의 치료가 필요한 대상체에게 투여하여 상기 EF-Tu 관련-상태를 치료하는 것을 포함하는, EF-Tu 관련-상태의 치료 방법.

<화학식 I>



상기 식 중,

R^1은 -Z-CO_2H 및 -A-Z-CO_2H이고;

R^{1a}는 수소, -Z-CO_2H 및 -A-Z-CO_2H이고, 여기서 R^{1a}가 수소인 경우, R^1의 Z 잔기는 2개 이상의 CO_2H 기에 의해 치환되거나; 또는

R^1 및 R^{1a}는 조합되어, 4 내지 7개의 고리원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖고 CO_2H, -Z-CO_2H 및 -A-Z-CO_2H로부터 독립적으로 선택된 2개 이상의 잔기에 의해 치환된 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로사이클을 형성하고;

A는 독립적으로 각각의 경우에 -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{8a})-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -C(H)=N-, -S(O)$_2$N(R^{8a})- 및 -S(O)N(R^{8a})-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 C_1-C_{10}알킬렌, C_3-C_8시클로알킬렌, C_3-C_8헤테로시클로알킬렌, 페닐렌 또는 5 또는 6원 헤테로아릴렌이고, 각각은 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록시, 아미노, 모노- 및 디-C_1-C_6알킬아미노, C(O)OH 또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

R^{2a}는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, OH, OR^{4a}, OC(O)R^{4a}, OC(O)N(R^{8a})$_2$ 및 N(R^{8a})$_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{2b}는 존재하지 않거나, 또는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{2a} 및 R^{2b}는 함께 =O 또는 =NH를 형성할 수 있고;

R^3 및 R^{12}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OR^{4b}, -A-J 및 N(R^{8a})$_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{4a}는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{4b}는 알킬 및 $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 n은 1 내지 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000 또는 60,000의 정수이거나, 또는 1 내지 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000 또는 60,000 값을 갖는 다수개의 정수의 평균이고;

R^5는 H, 알킬 및 R^{4b}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

J는 H, F, O-알킬, $N(R^{8a})_2$, $N^+(R^{8a})_3$, $N(R^{8a})C(O)$알킬, CO_2H, $C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2-알킬, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O-$알킬$)_2$ 및 치환된 질소-함유 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{8a}는 존재하지 않거나, 또는 H, -(알킬)-, -(시클로알킬)-, $C(알킬)_2$-J, $-R^{4b}$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

이때 R^{8a}는 또한 R^{8a}가 결합된 원자와 함께 고리화되어, 하나 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있고 동일 또는 상이한 치환기로 1회 이상 더 치환될 수 있는 방향족 또는 비-방향족 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있고;

R^9는 H, 알킬 및 CH_2CO_2H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

명 세 서

배 경 기 술

[0001] 페니실린의 발견 이래로, 제약 회사들은 매우 다양한 박테리아 감염에 대항하기 위한 수많은 항박테리아제를 생산해 왔다. 지난 수년 동안, 이러한 여러 항생제에 대한 박테리아 내성이 빠르게 나타나고 있다. 이러한 박테리아성 병원체 중 다중약물 내성은 또한 보다 유해한 임상 분리주를 초래하는 돌연변이가 원인일 수 있다. 아마도 가장 불안한 사건은 반코마이신 (일반적으로 심각한 그램-양성(Gram-positive) 감염에 대해 마지막 수단의 작용제로 여겨지는 항생제)에 대한 내성의 취득이다.

[0002] 이는 특히, 일부 그램-양성 병원체 군, 예컨대 포도상구균, 폐렴구균 및 장구균 (문헌 [S. Ewig et al.; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen (Antibiotic resistance in pathogens of outpatient-acquired respiratory tract infections); Chemother. J. 2002, 11, 12-26]; [F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep. 15, 33 Suppl. 3, 108-115]) 뿐만 아니라, 스타필로코커스(Staphylococcus), 스트렙토코커스(Streptococcus), 미코박테리움(Mycobacterium), 엔테로코커스(Enterococcus), 코리네박테리움(Corynebacterium), 보렐리아(Borrelia), 바실러스(Bacillus), 클라미디아(Chlamydia), 미코플라스마(Mycoplasma) 등에서 사실이다.

[0003] 그와 동시에 큰 차원의 문제는 전세계적으로 발견된 임상 분리주 중 보다 유해한 메티실린-내성 스타필로코커스 아우레우스 (MRSA)의 발생이 증가한다는 것이다. 반코마이신 내성 유기체와 마찬가지로 많은 MRSA 균주가 대부분의 알려진 항생제에 대해 내성을 갖지만, MRSA 균주는 반코마이신에 대해서는 여전히 민감하다. 그러나, 반코마이신 내성의 임상 분리주에 대한 보고가 증가하고 있고 박테리아 내성 문제가 증가하고 있다는 관점에서, 현재 문제가 되는 신생의 그램-양성 유기체에 대해 효과적인 새로운 분자 물질이 긴급히 요구된다.

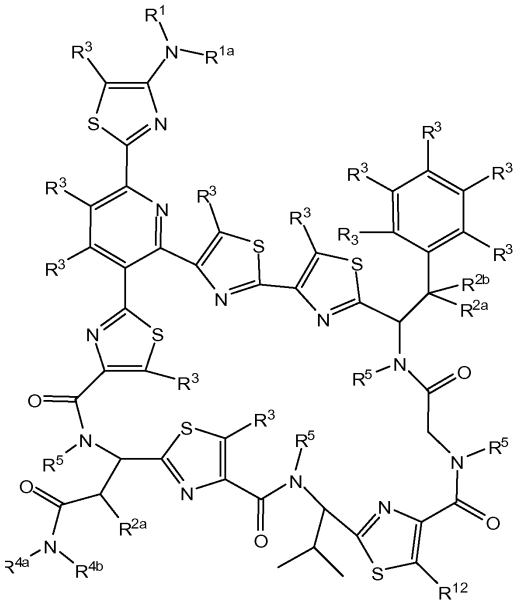
[0004] 이러한 다중약물 내성의 증가는 상기 박테리아를 억제하거나 살해하는 신규 구조적 부류의 항생제에 대한 조사에 있어 최근에 다시 흥미를 불러일으키고 있다.

발명의 내용

[0005] 박테리아 감염에 대한 신규 치료제 및 치료법이 여전히 요구되고 있다. 또한, 박테리아 감염의 하나 이상의 증상을 치료 또는 예방 또는 완화시키는데 유용한 화합물이 요구된다. 추가로, 본원에 제공된 화합물을 사용하여 연장 인자 EF-Tu의 활성을 조절하는 방법이 요구된다.

[0006] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0007] <화학식 I>



[0008]

[0009] 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 양의 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물을 박테리아 감염의 치료가 필요한 대상체에게 투여하여 상기 박테리아 감염을 치료하는 것을 포함하는, 박테리아 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0010] 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 양의 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물을 EF-Tu 관련-상태의 치료가 필요한 대상체에게 투여하여 상기 EF-Tu 관련-상태를 치료하는 것을 포함하는, EF-Tu 관련-상태의 치료 방법을 제공한다.

[0011] 이외의 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 양의 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물을 EF-Tu 활성의 치료, 억제 또는 예방이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 EF-Tu 활성의 치료, 억제 또는 예방 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 박테리아 감염은 그의 치료가 필요한 대상체에서 치료된다.

[0012] 다른 측면에서, 본 발명은 박테리아 생활 주기에서의 특정 표적과 상호작용하는 제약상 허용되는 양의 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물을 박테리아 활성의 치료, 억제 또는 예방이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 박테리아 활성의 치료, 억제 또는 예방 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 표적은 EF-Tu이다.

[0013] 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 양의 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 박테리아 감염의 치료가 필요한 대상체에게 투여하여 상기 박테리아 감염을 치료하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 박테리아 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0014] 이외의 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 유효량의 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물을 제약상 유효량의 추가 치료제와 조합으로 박테리아 감염의 치료가 필요한 대상체에게 투여하여 상기 박테리아 감염을 치료하는 것을 포함하는, 박테리아 감염의 치료 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물 및 다른 제약 제제는 동일한 제약 조성물의 부분으로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물 및 다른 치료제는 개별 제약 조성물로서 투여되며, 상기 화합물은 다른 작용제의 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 투여된다.

[0015] 다른 측면에서, 본 발명은 박테리아 감염의 치료를 위한 유효량의 화합물의 사용 설명서와 함께 포장된, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI을 포함하는 포장된 박테리아 감염 치료제를 제공한다.

[0016] 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 양의 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물을 여드름 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 여드름 치료 방법을 제공한다.

[0017] 이외의 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는

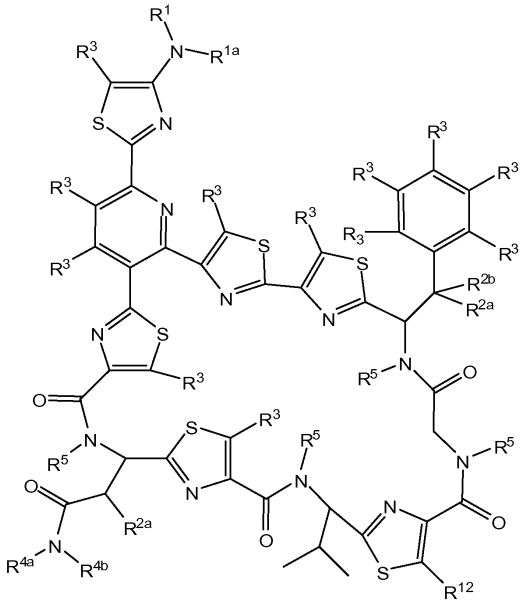
담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명은 화합물, 예를 들어 티오펩티드 화합물 및 이에 대한 중간체, 및 또한 상기 화합물을 함유하는, 박테리아 감염의 치료에 유용한 제약 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 연장 인자 EF-Tu의 조절제로서의 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 특히, 박테리아의 생활 주기를 방해하고, 박테리아 감염 또는 이와 관련된 생리학적 상태의 치료 또는 예방에 유용하다. 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약 조성물 또는 키트를 사용하여 세포에서 EF-Tu 활성을 억제하거나 또는 환자에서 박테리아 감염을 치료 또는 예방하기 위한 조합 요법에 관한 것이다.

[0019] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체 또는 라세미체, 및 그의 피리딘 N-옥시드를 제공한다:

[0020] <화학식 I>



[0021]

[0022] 상기 식 중,

[0023] R^1은 $-Z-CO_2H$ 및 $-A-Z-CO_2H$이고;

[0024] R^{1a}는 수소, $-Z-CO_2H$ 및 $-A-Z-CO_2H$이고, 여기서 R^{1a}가 수소인 경우, R^1의 Z 잔기는 2개 이상의 CO_2H 기에 의해 치환되거나; 또는

[0025] R^1 및 R^{1a}는 조합되어, 4 내지 7개의 고리원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖고 CO_2H, $-Z-CO_2H$ 및 $-A-Z-CO_2H$로부터 독립적으로 선택된 2개 이상의 잔기에 의해 치환된 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로사이클을 형성하고;

[0026] A는 독립적으로 각각의 경우에 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(H)=N-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$ 및 $-S(O)N(R^{8a})-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0027] Z는 C_1-C_{10}알킬렌, C_3-C_8시클로알킬렌, C_3-C_8헤테로시클로알킬렌, 페닐렌 또는 5 또는 6원 헤테로아릴렌이고, 각각은 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록시, 아미노, 모노- 및 디-C_1-C_6알킬아미노, C(O)OH 또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0028] R^{2a}는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, OH, OR^{4a}, $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ 및 $N(R^{8a})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0029] R^{2b}는 존재하지 않거나, 또는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{2a} 및 R^{2b}는 함께 =O 또는 =NH를 형성할 수 있고;

[0030] R^{3} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OR^{4b}, -A-J 및 $N(R^{8a})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0031] R^{4a}는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0032] R^{4b}는 알킬 및 $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R^{9}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 n은 1 내지 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000 또는 60,000의 정수이거나, 또는 1 내지 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000 또는 60,000 값을 갖는 다수개의 정수의 평균이고;

[0033] R^{5}는 H, 알킬 및 R^{4b}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

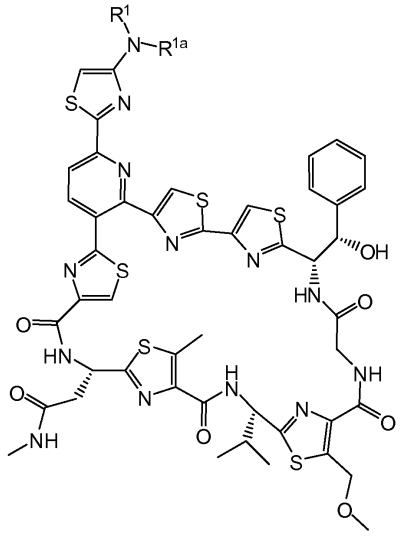
[0034] J는 H, F, O-알킬, $N(R^{8a})_2$, $N^{+}(R^{8a})_3$, $N(R^{8a})C(O)$알킬, CO_2H, $C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2-알킬, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O-$알킬$)_2$ 및 치환된 질소-함유 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0035] R^{8a}는 존재하지 않거나, 또는 H, -(알킬)-, -(시클로알킬)-, $C(알킬)_2$-J, $-R^{4b}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 R^{8a}는 또한 R^{8a}가 결합된 원자와 함께 고리화되어, 하나 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있고 동일 또는 상이한 치환기로 1회 이상 더 치환될 수 있는 방향족 또는 비-방향족 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있고;

[0036] R^{9}는 H, 알킬 및 CH_2CO_2H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

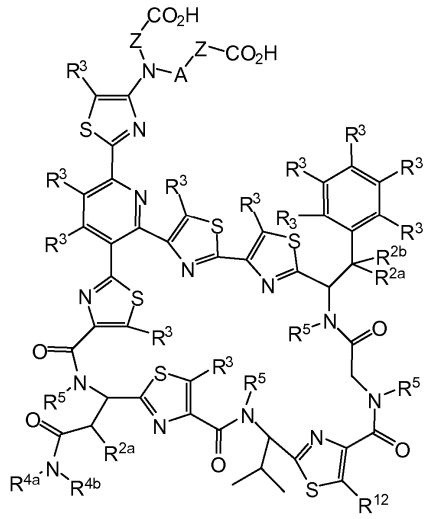
[0037] 본원에 제공되는 화학식 I의 특정 화합물은 하기 화학식 II 및 화학식 III의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체 또는 라세미체, 및 그의 피리딘 N-옥시드를 포함한다:

[0038] <화학식 II>



[0039]

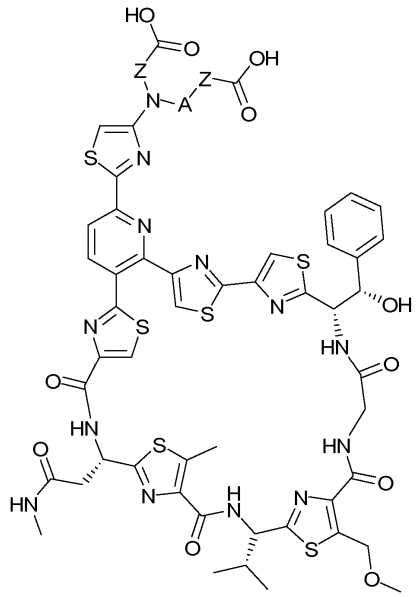
[0040] <화학식 III>



[0041]

[0042] 화학식 III의 특정 화합물은 하기 화학식 IV로 표시되는 화합물을 포함한다.

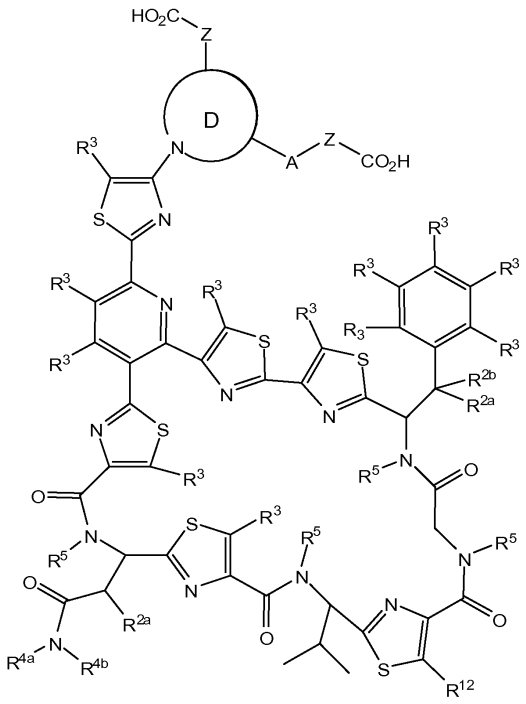
[0043] <화학식 IV>



[0044]

[0045] 화학식 I의 특정 화합물은 하기 화학식 V로 표시되는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체 또는 라세미체, 및 그의 피리딘 N-옥시드를 포함한다:

[0046] <화학식 V>



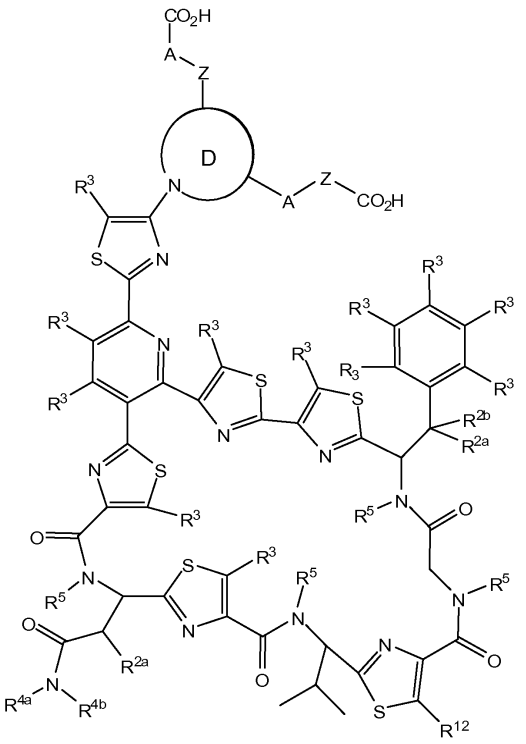
[0047]

[0048] 상기 식 중,

[0049] D는 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 방향족 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 나타낸다.

[0050] 화학식 IV의 특정 화합물은 하기 화학식 V-a로 표시되는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체 또는 라세미체, 및 그의 피리딘 N-옥시드를 포함한다:

[0051] <화학식 V-a>



[0052]

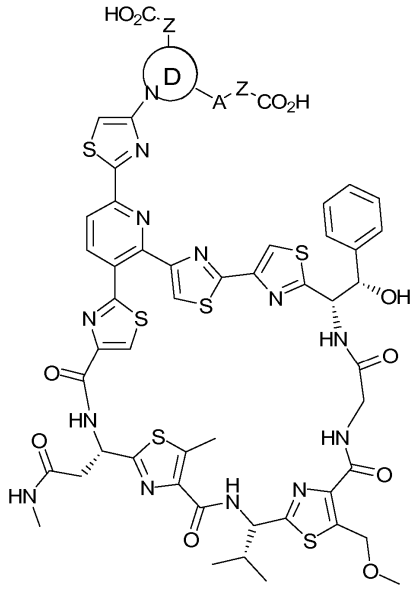
[0053] 상기 식 중,

[0054] D는 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 방향족 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 나타낸다.

[0055] 화학식 I, III 또는 V의 바람직한 특정 화합물은 R^{2b}, R^{4b} 및 R^{5}가 H이고, R^{4a}가 CH_3인 화합물을 포함한다. 화학식 I의 다른 바람직한 화합물은 R^{2b}, R^{4b} 및 R^{5}가 H이고, R^{4a}가 CH_3이고, R^{12}가 CH_2-O-CH_3인 화합물을 포함한다.

[0056] 화학식 V의 특정 화합물은 하기 화학식 VI으로 표시되는 화합물을 포함한다.

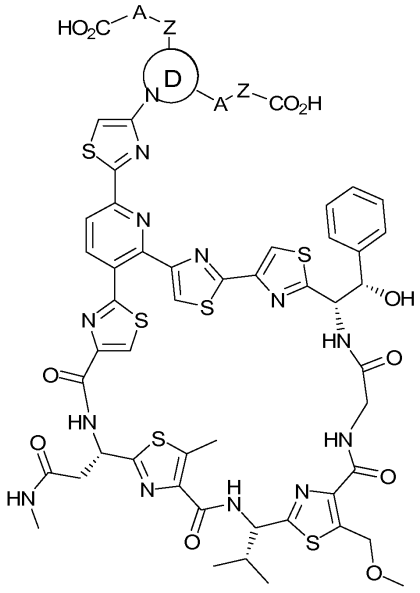
[0057] <화학식 VI>



[0058]

[0059] 화학식 I의 특정 화합물은 하기 화학식 VI-a로 표시되는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체 또는 라세미체, 및 그의 피리딘 N-옥시드를 포함한다:

[0060] <화학식 VI-a>



[0061]

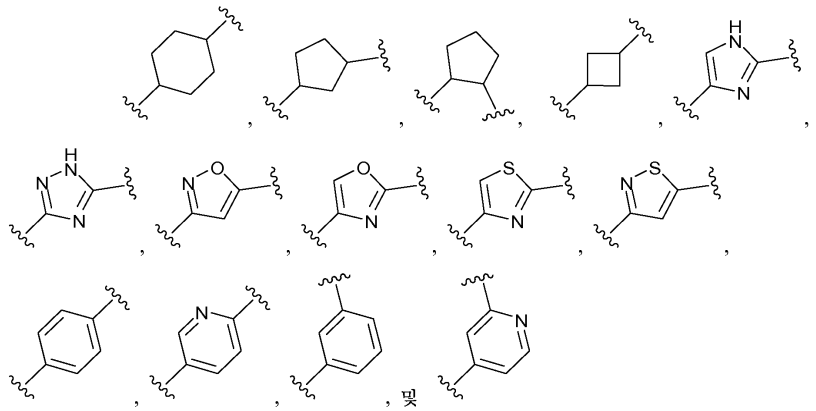
[0062] 상기 식 중,

[0063] D는 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 방향족 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 나타낸다.

[0064] 화학식 III, IV, V, V-a, VI, VI-a의 바람직한 특정 화합물은

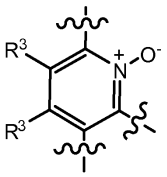
[0065] A가 -C(O)O-, C(O)-NH-, -C(O)-, $-S(O)_2-$ 및 $-S(O)_2NH-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0066] Z가 독립적으로 각각의 경우에 C_1-C_{10}알킬렌,



[0067] 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물을 포함한다.

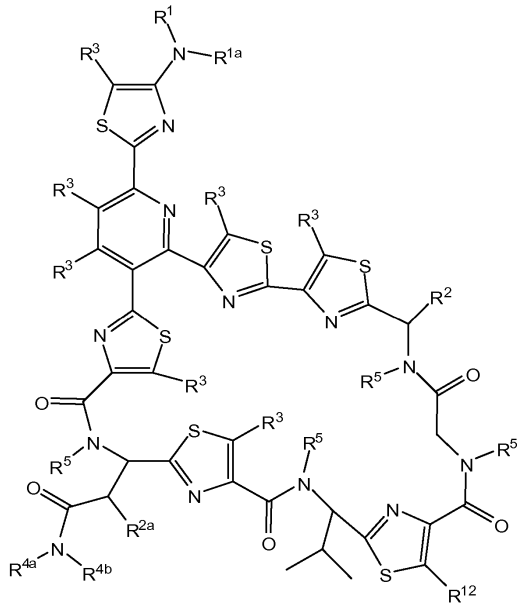
[0068] 본원에 제공된 이외의 다른 화학식 I의 화합물은 R^{2a}가 OH 또는 OAc인 화합물을 포함한다.



[0069] 본원에 제공된 이외의 다른 화학식 I의 화합물은 코어 피리딘 관능기가 화학식 의 N-옥시드인 화합물을 포함한다.

[0070] 이외의 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 VII의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체 또는 라세미체, 및 그의 피리딘 N-옥시드를 제공한다:

[0071] <화학식 VII>



[0072]

[0073] 상기 식 중,

[0074] R^1은 $-Z-CO_2H$ 및 $-A-Z-CO_2H$이고;

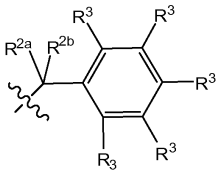
[0075] R^{1a}는 수소, $-Z-CO_2H$ 및 $-A-Z-CO_2H$이고, 여기서 R^{1a}가 수소인 경우, R^1의 Z 잔기는 2개 이상의 CO_2H 기로 치환되거나; 또는

[0076] R^1 및 R^{1a}는 조합되어, 4 내지 7개의 고리원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖고 CO_2H, $-Z-CO_2H$ 및 $-A-Z-CO_2H$로부터 독립적으로 선택된 2개 이상의 잔기에 의해 치환된 포화, 부분 불포화 또는 방향족 헤테로사이클을 형성하고;

[0077] A는 독립적으로 각각의 경우에 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{8a})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(H)=N-$, $-S(O)_2N(R^{8a})-$ 및 $-S(O)N(R^{8a})-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0078] Z는 C_1-C_{10}알킬렌, C_3-C_8시클로알킬렌, C_3-C_8헤테로시클로알킬렌, 페닐렌 또는 5 또는 6원 헤테로아릴렌이고, 각각은 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록시, 아미노, 모노- 및 디-C_1-C_6알킬아미노, C(O)OH 또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0079] R^2는 수소, C_{1-6}알킬, 히드록시C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시C_{0-6}알킬, C_{3-7}시클로알킬C_{0-4}알킬, 아릴C_{0-4}알킬 또는 화학식



의 잔기이고;

[0080] R^{2a}는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, OH, OR^{4a}, $OC(O)R^{4a}$, $OC(O)N(R^{8a})_2$ 및 $N(R^{8a})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0081] R^{2b}는 존재하지 않거나, 또는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{2a} 및 R^{2b}는 함께 =O 또는 =NH를 형성할 수 있고;

[0082] R^3 및 R^{12}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OR^{4b}, -A-J 및 $N(R^{8a})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0083] R^{4a}는 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0084] R^{4b}는 알킬 및 $-(CH_2-CH_2-O-)_n-R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 n은 1 내지 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000 또는 60,000의 정수, 또는 1 내지 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000 또는 60,000 값을 갖는 다수개의 정수의 평균이고;

[0085] R^5는 H, 알킬 및 R^{4b}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0086] J는 H, F, O-알킬, $N(R^{8a})_2$, $N^+(R^{8a})_3$, $N(R^{8a})C(O)$알킬, CO_2H, $C(=O)N(R^{8a})_2$, CO_2-알킬, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O-$알킬$)_2$ 및 치환된 질소-함유 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

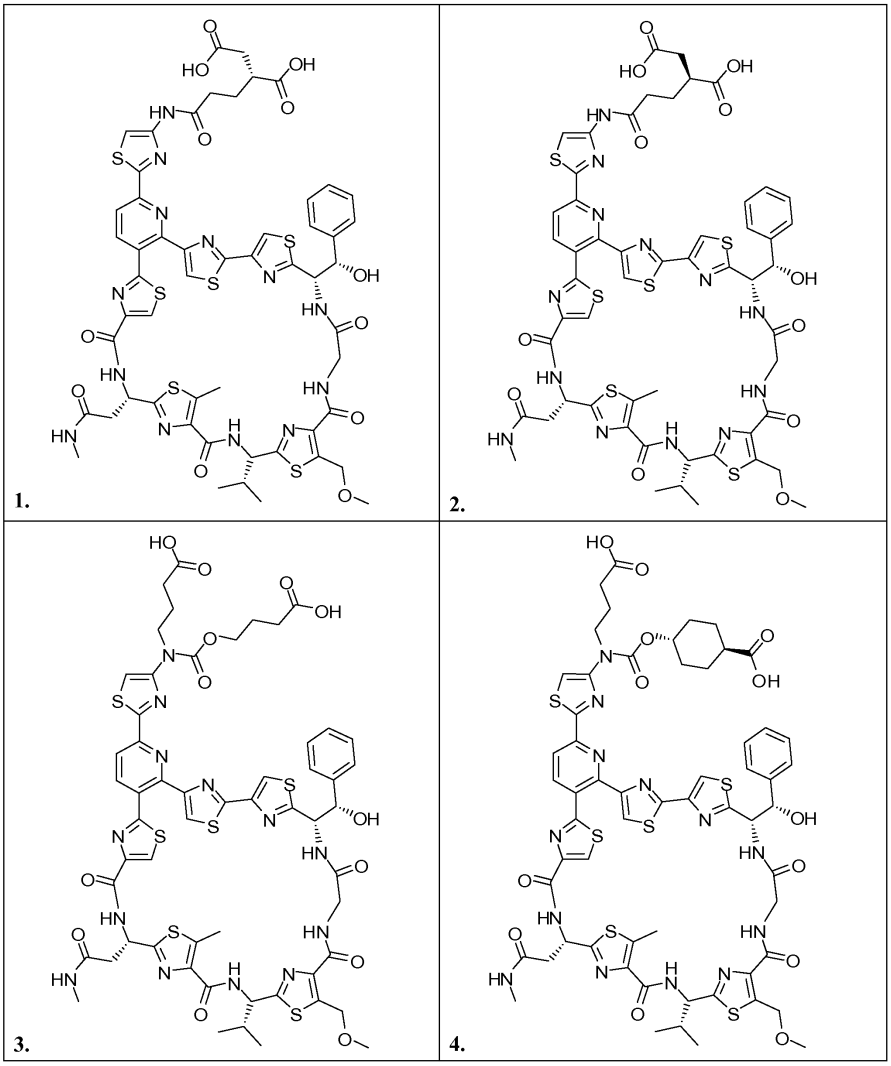
[0087] R^{8a}는 존재하지 않거나, 또는 H, -(알킬)-, -(시클로알킬)-, C(알킬)$_2$-J, $-R^{4b}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 R^{8a}는 또한 R^{8a}가 결합된 원자와 함께 고리화되어, 하나 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있고 동일 또는 상이한 치환기로 1회 이상 더 치환될 수 있는 방향족 또는 비-방향족 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있고;

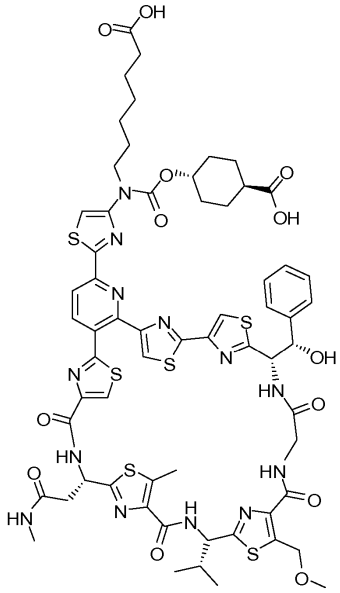
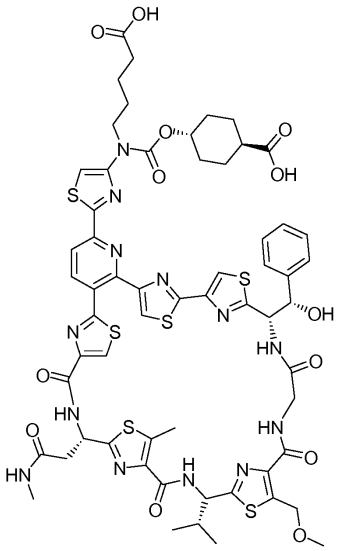
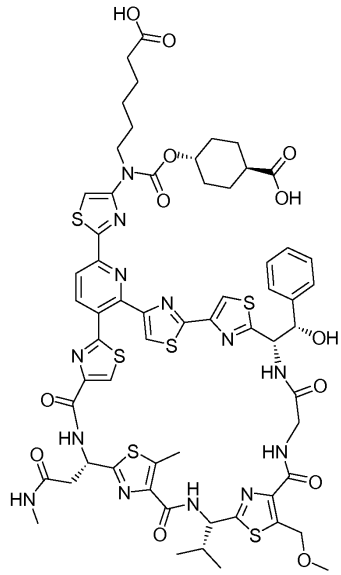
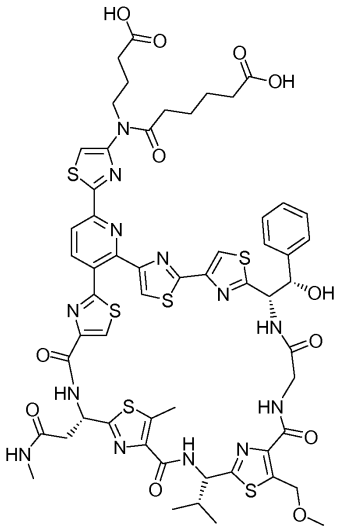
[0088] R^9는 H, 알킬 및 CH_2CO_2H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0089] 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염, 및 또한 그의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체 포함)의 바람직한 실시양태는 하기 표 A 및 표 B에 제시되며, 이는 또한 "본 발명의 화합물"인 것으로 간주된다.

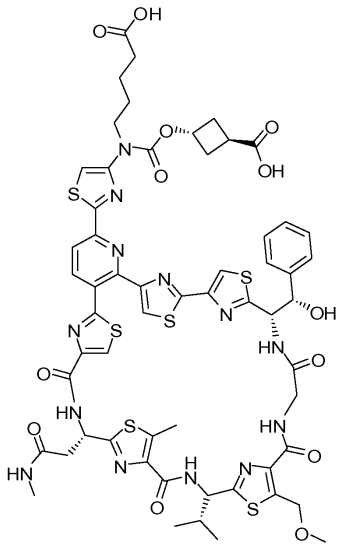
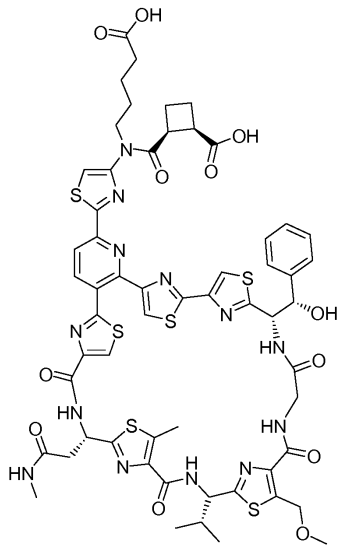
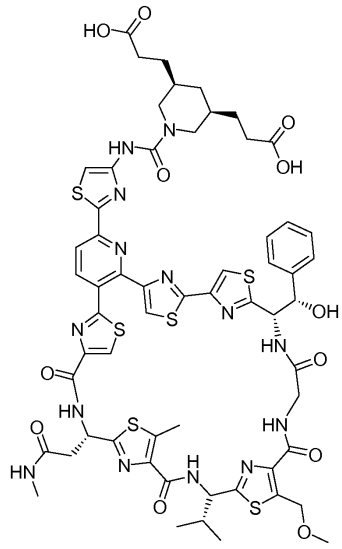
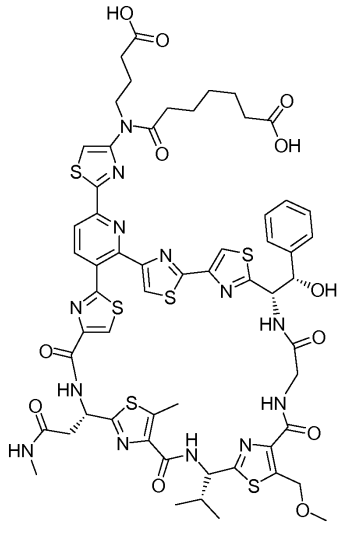
[0090] <표 A>

[0091]

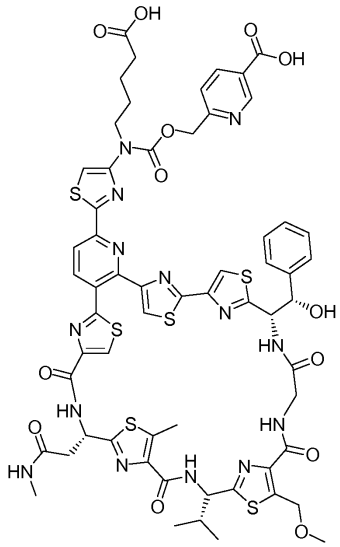
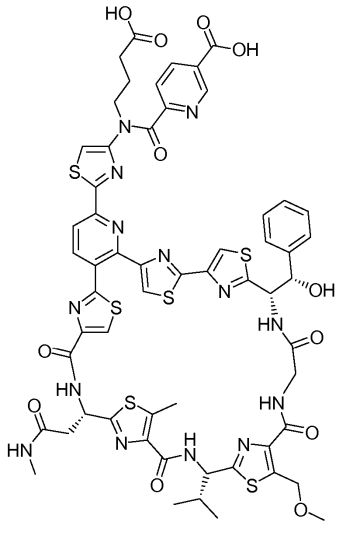
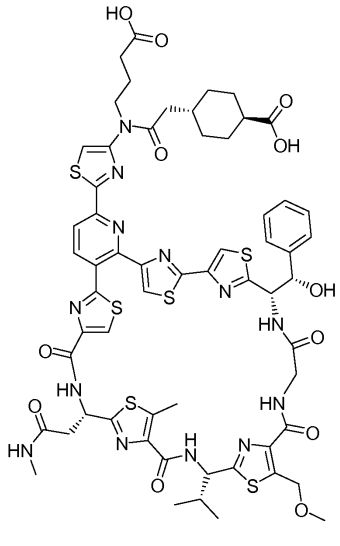
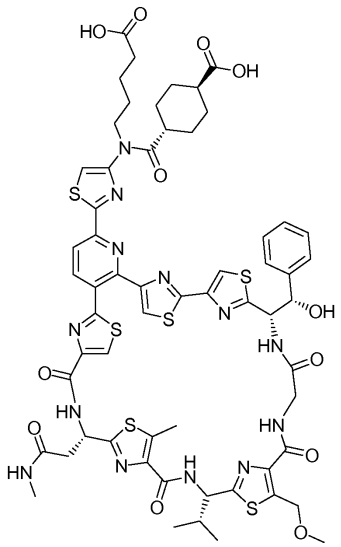


 **5.**	 **6.**
 **7.**	 **8.**

[0092]

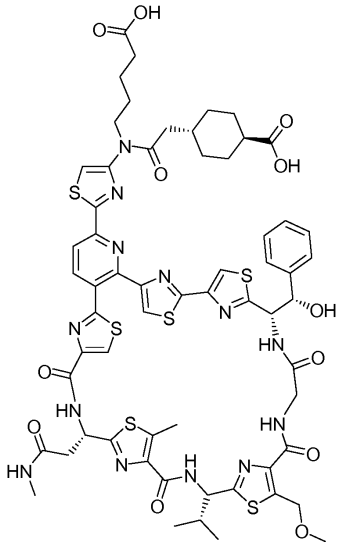
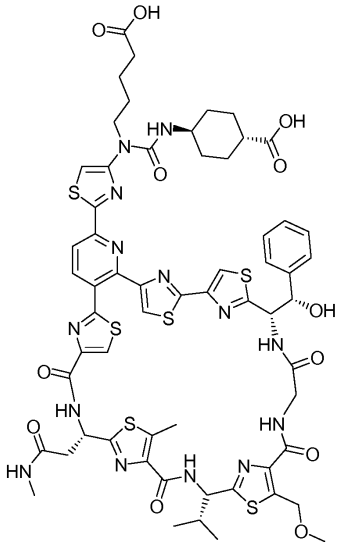
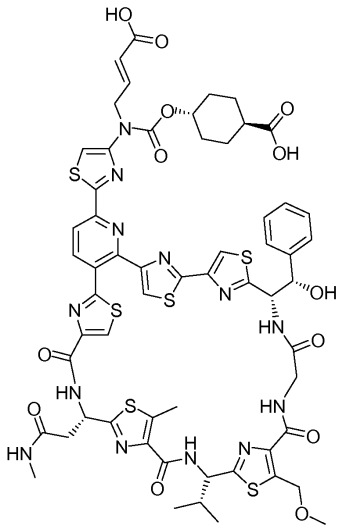
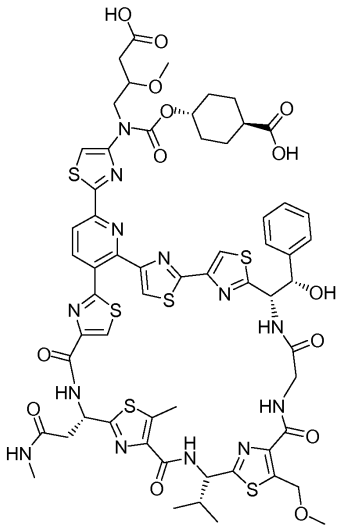
 **9.**	 **10.**
 **11.**	 **12.**

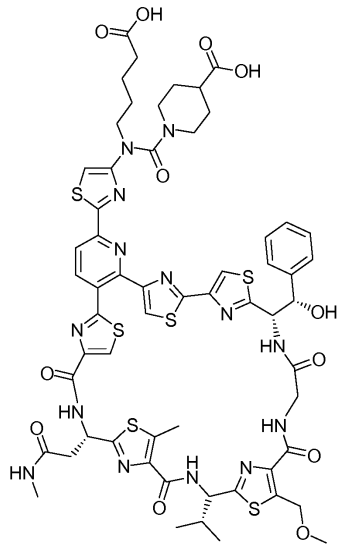
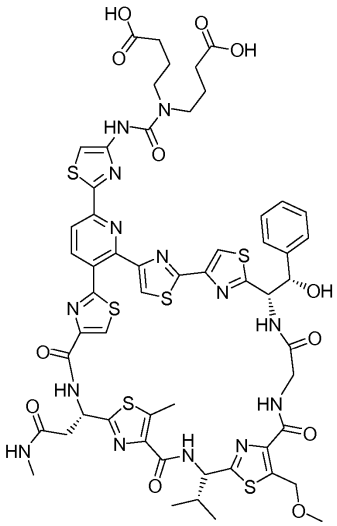
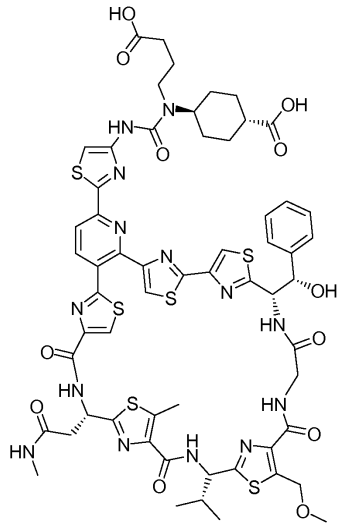
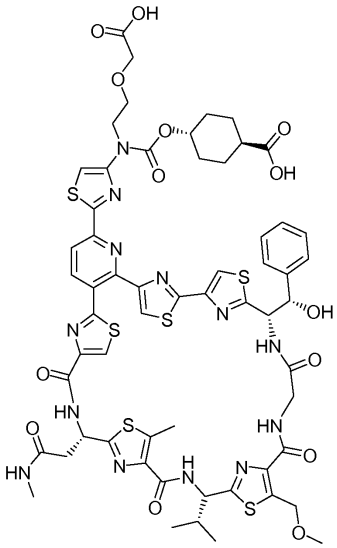
[0093]

 **13.**	 **14.**
 **15.**	 **16.**

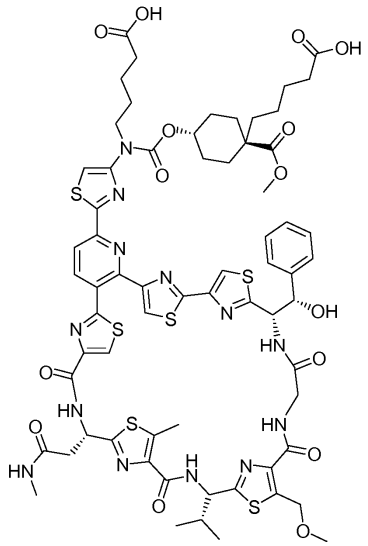
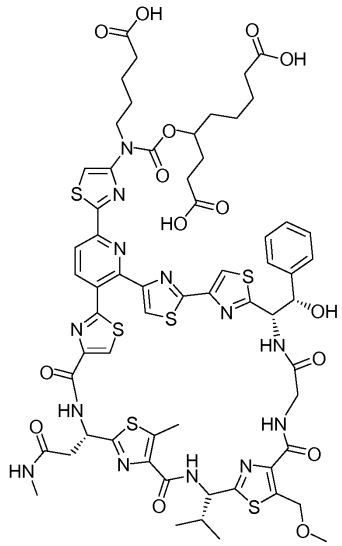
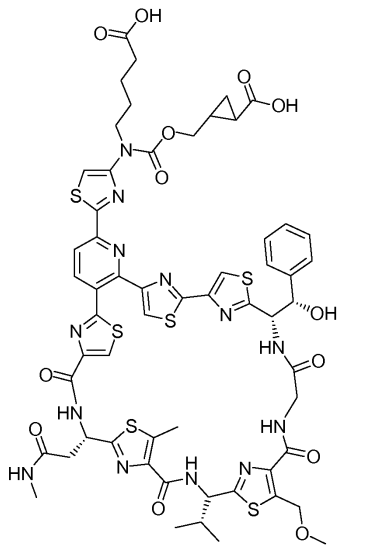
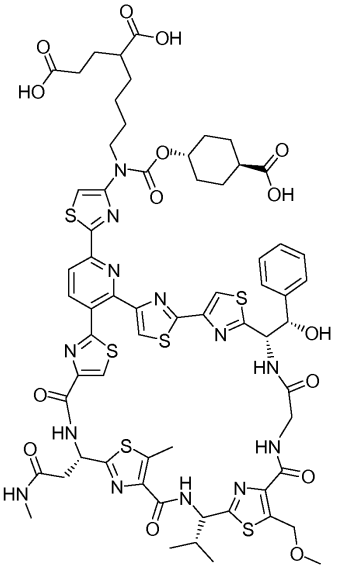
[0094]

[0095]

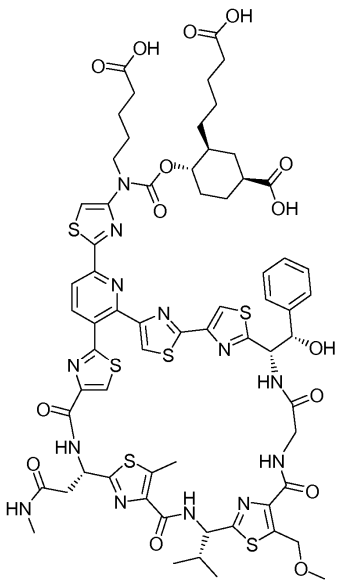
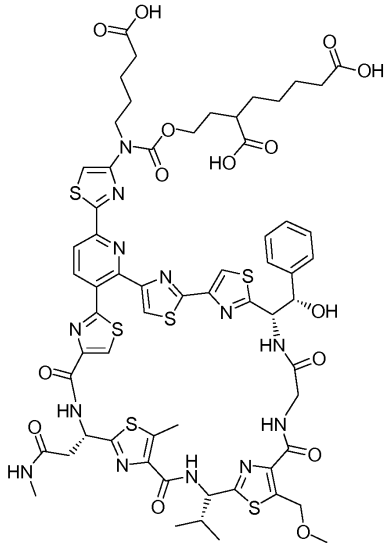
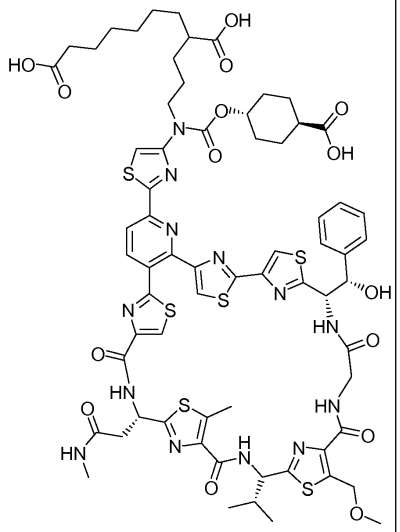
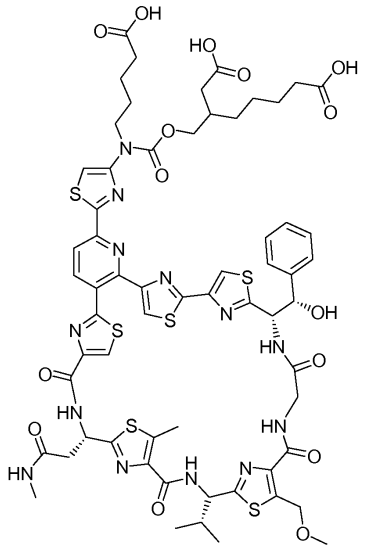
 **17.**	 **18.**
 **19.**	 **20.**

 **21.**	 **22.**
 **23.**	 **24.**

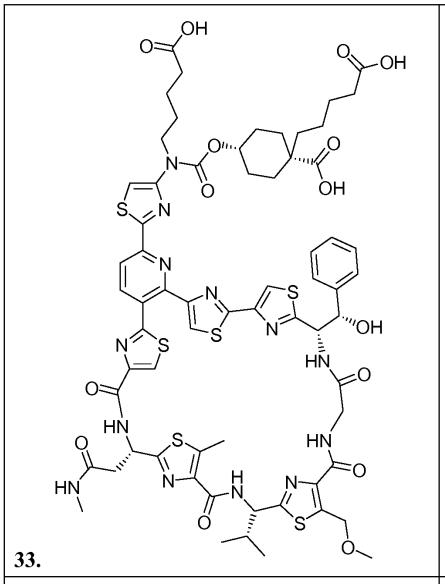
[0096]

 **25.**	 **26.**
 **27.**	 **28.**

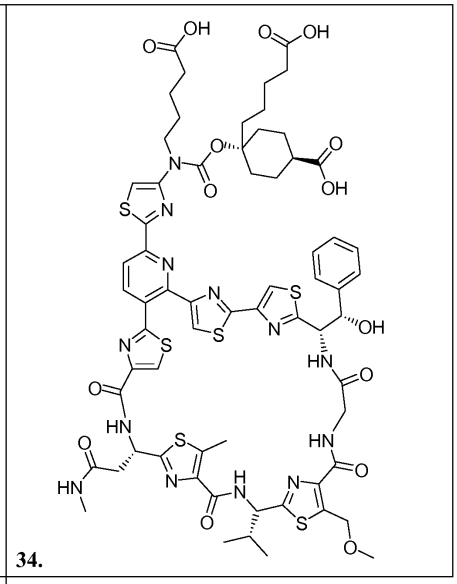
[0097]

 **29.**	 **30.**
 **31.**	 **32.**

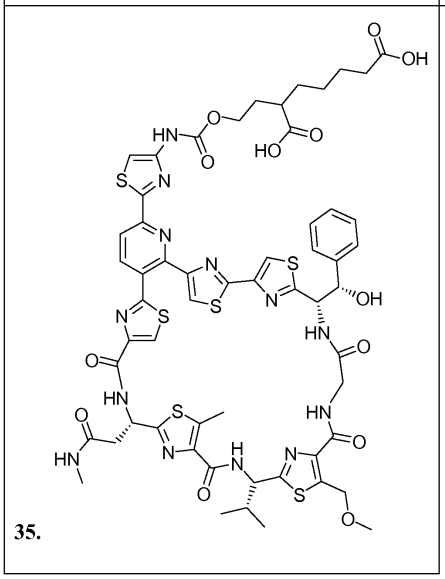
[0098]



33.



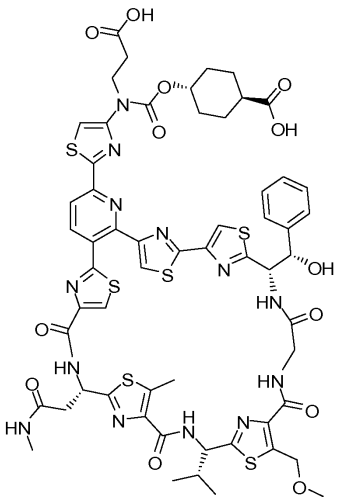
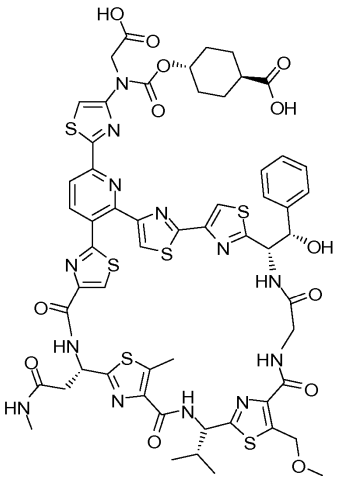
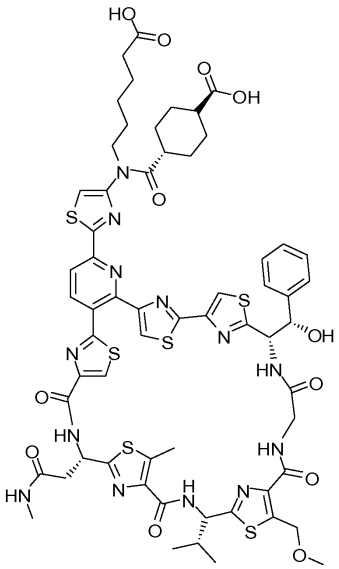
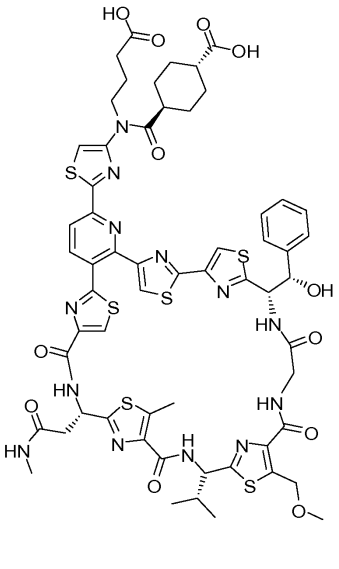
34.



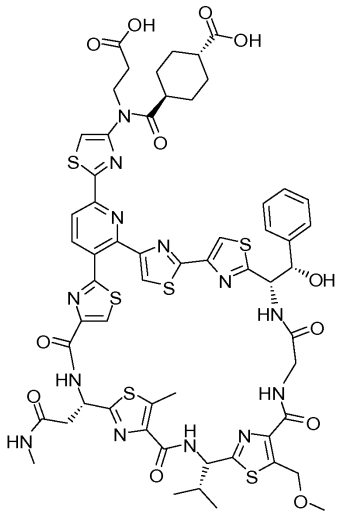
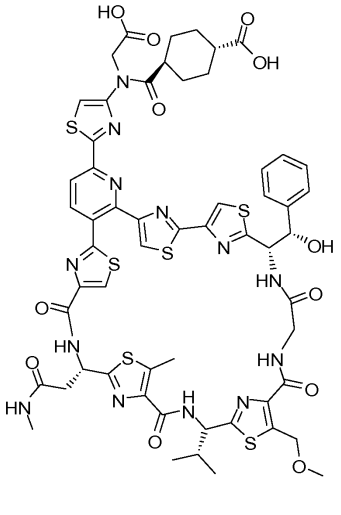
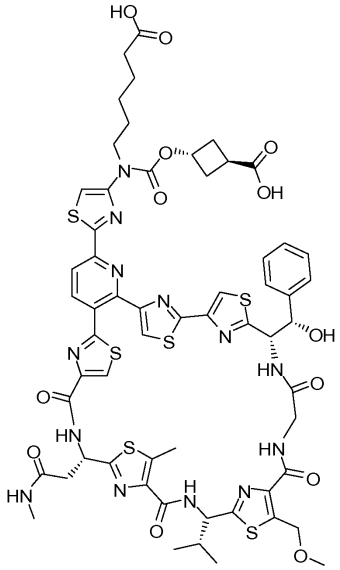
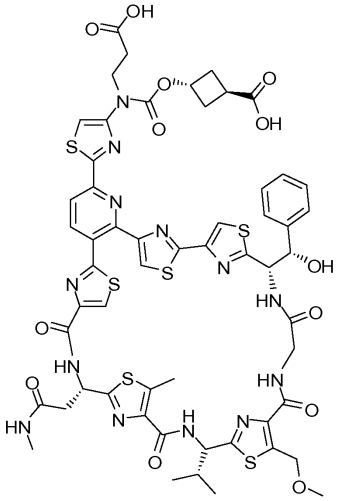
35.

[0099]

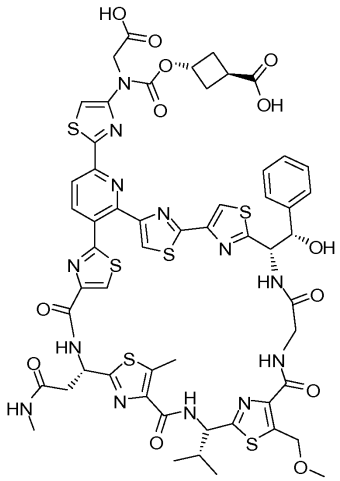
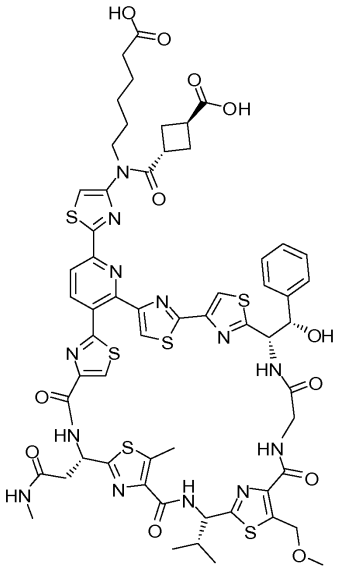
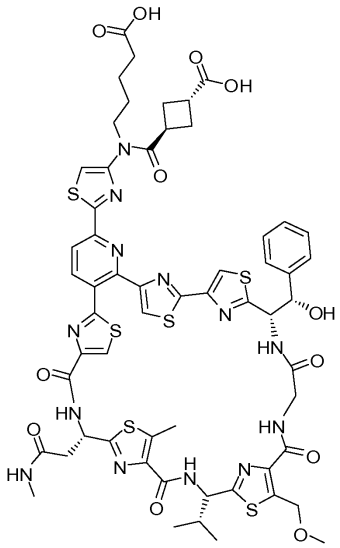
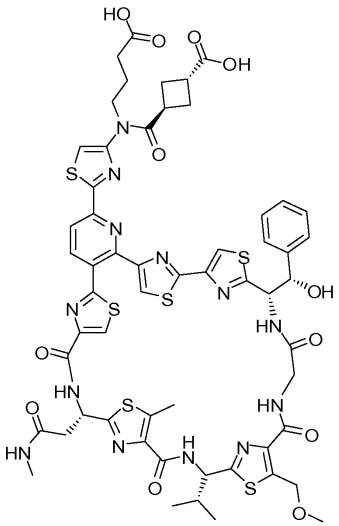
[0100] <표 B>

 **36.**	 **37.**
 **38.**	 **39.**

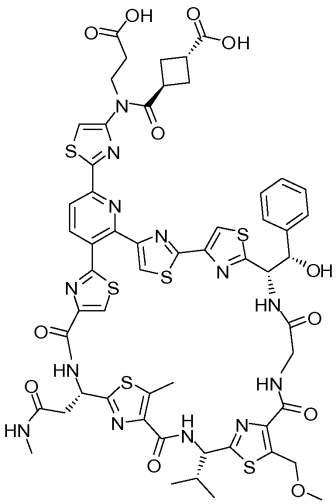
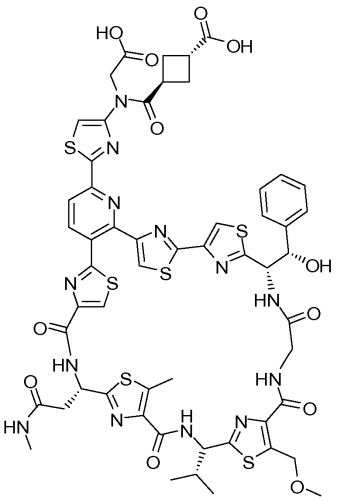
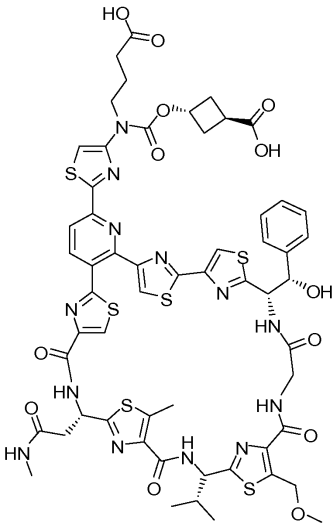
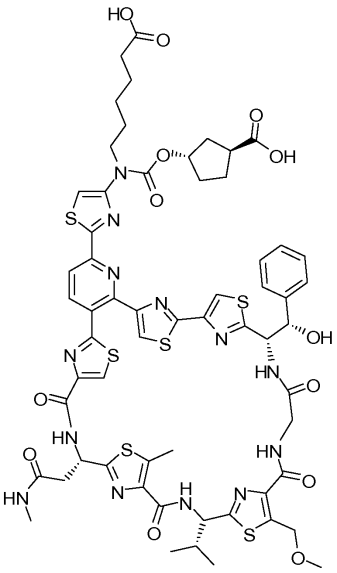
[0101]

40. 	**41.** 
42. 	**43.** 

[0102]

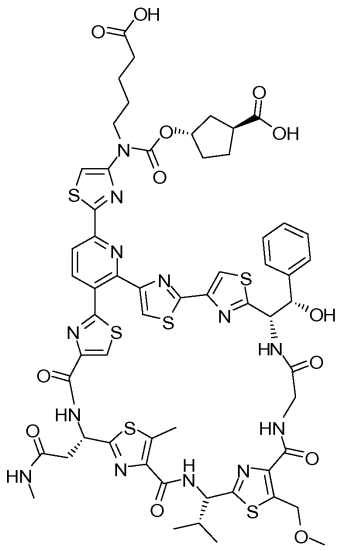
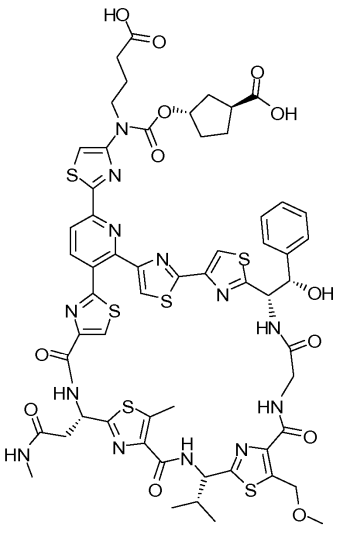
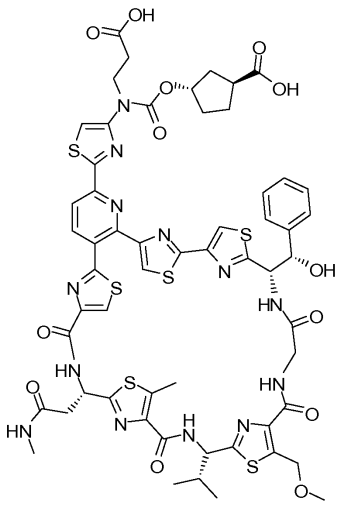
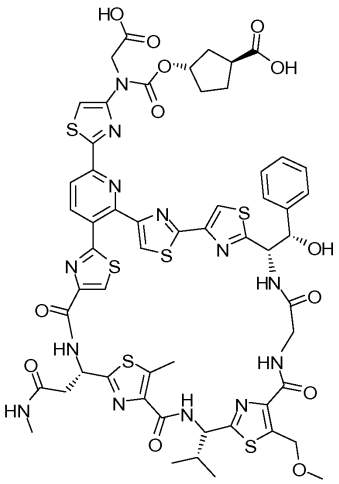
44. 	45. 
46. 	47. 

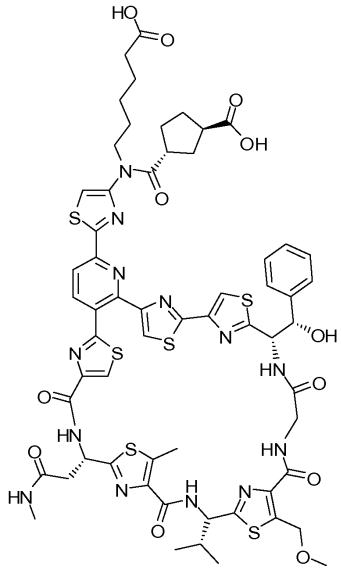
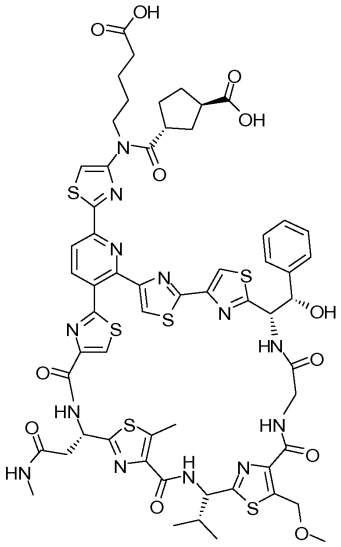
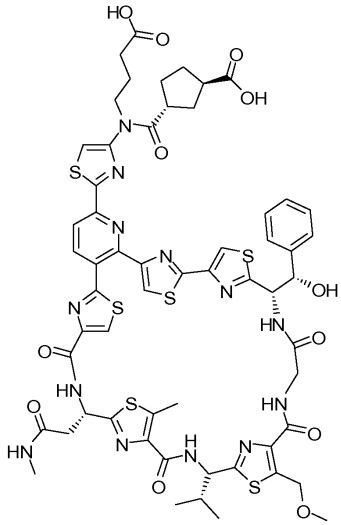
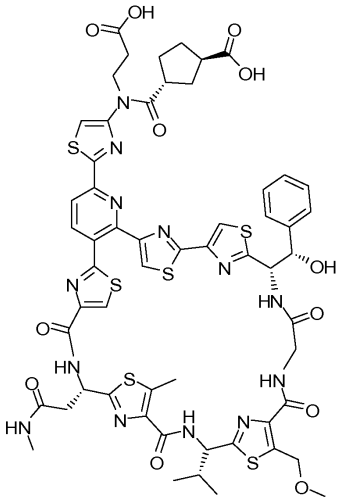
[0103]

 **48.**	 **49.**
 **50.**	 **51.**

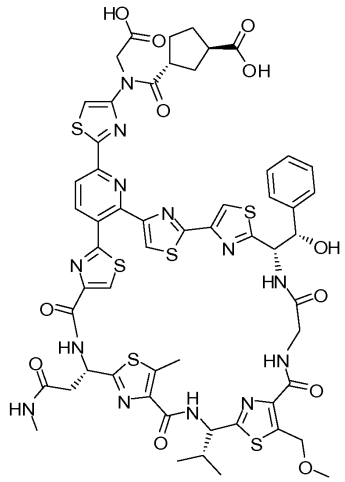
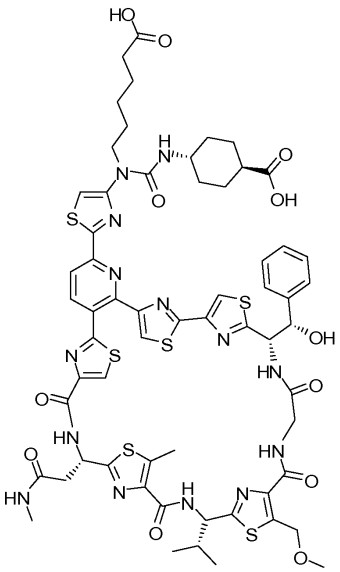
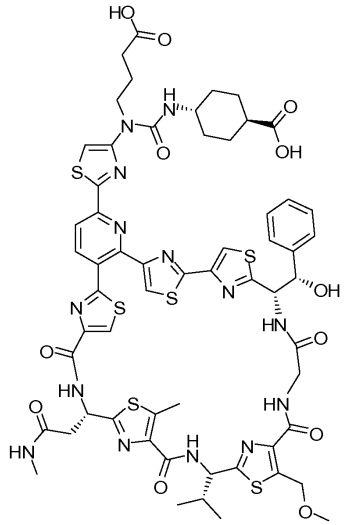
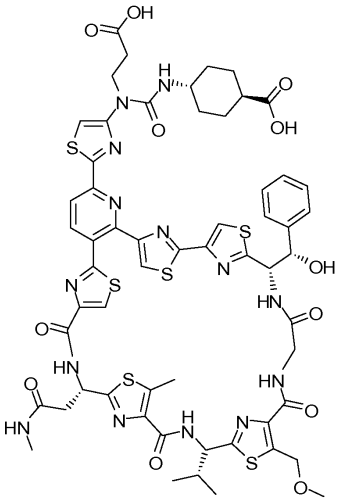
[0104]

[0105]

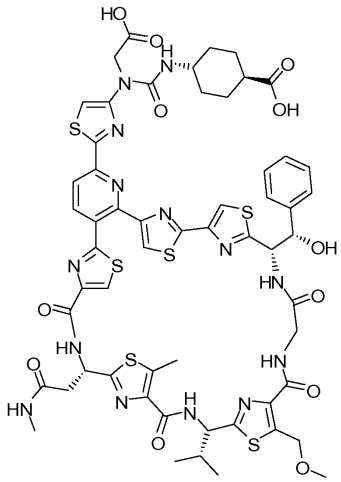
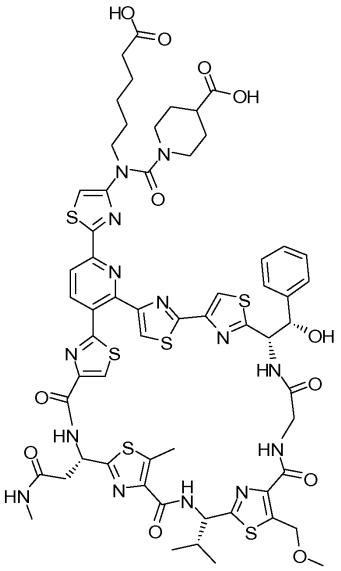
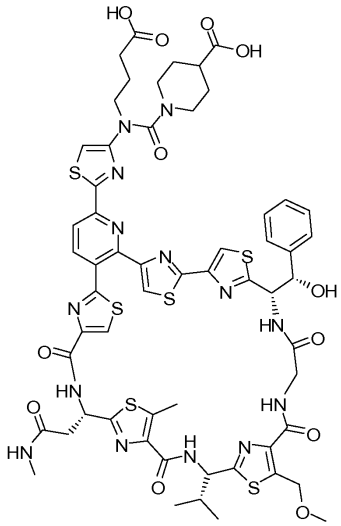
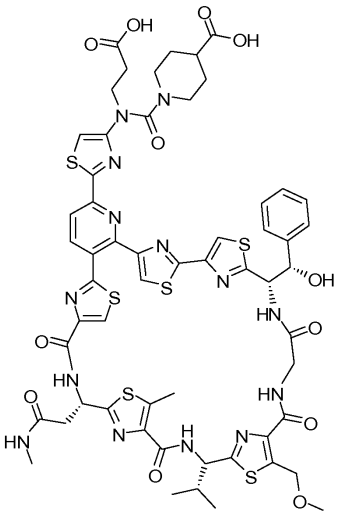
 **52.**	 **53.**
 **54.**	 **55.**

 **56.**	 **57.**
 **58.**	 **59.**

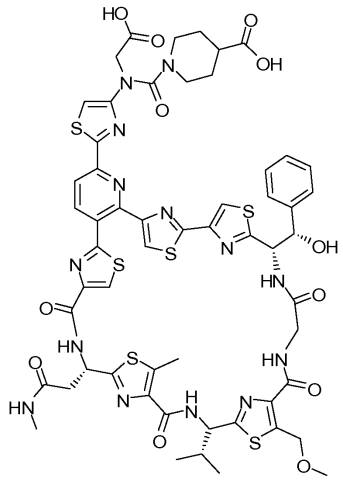
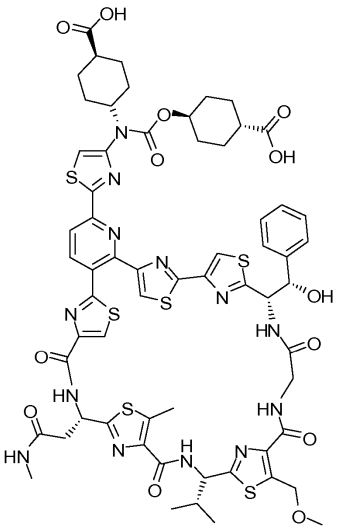
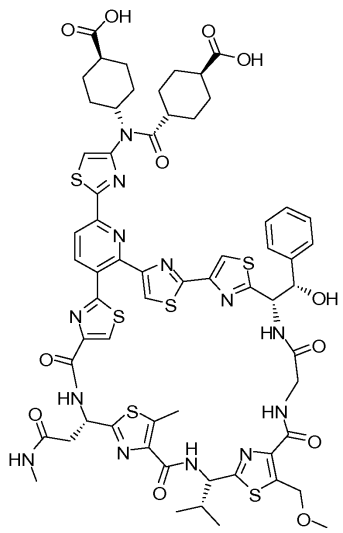
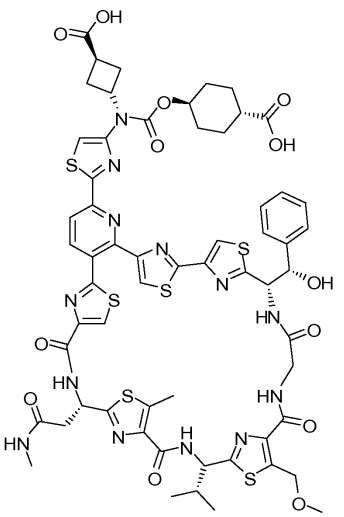
[0106]

 **60.**	 **61.**
 **62.**	 **63.**

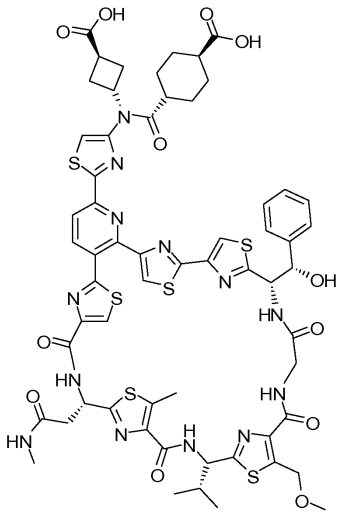
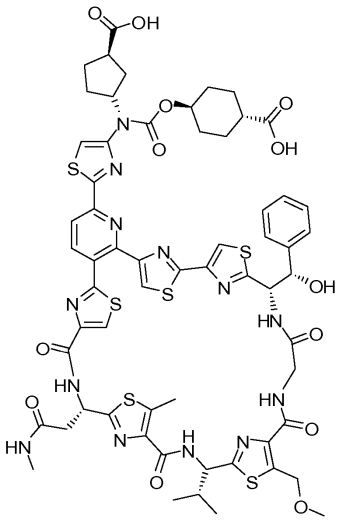
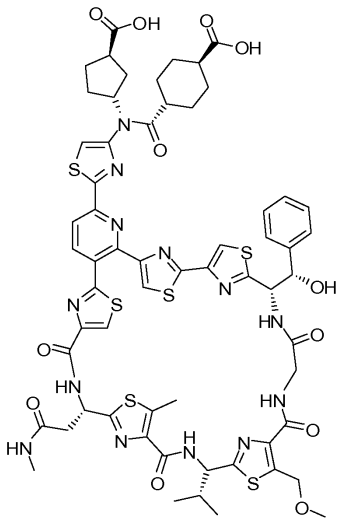
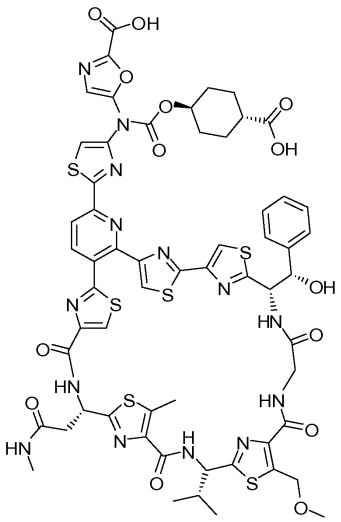
[0107]

 **64.**	 **65.**
 **66.**	 **67.**

[0108]

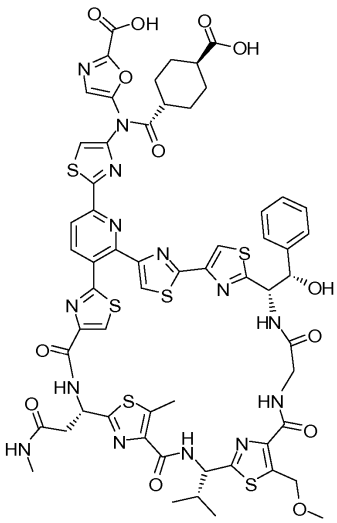
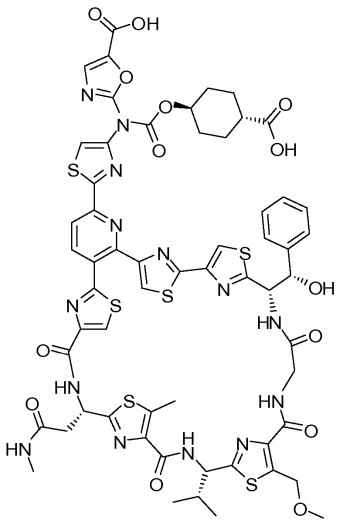
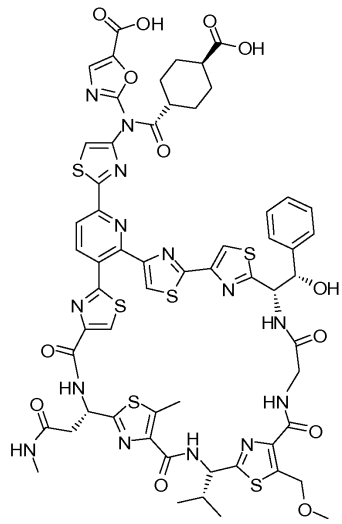
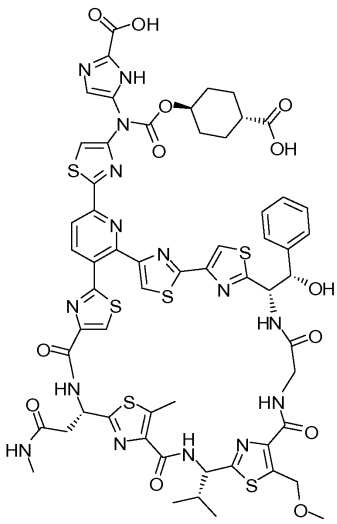
 **68.**	 **69.**
 **70.**	 **71.**

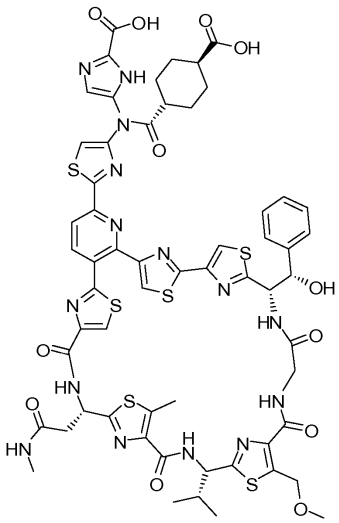
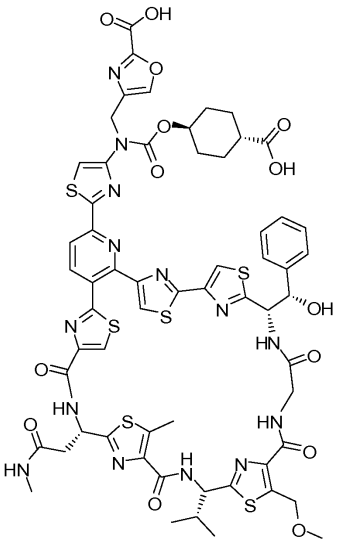
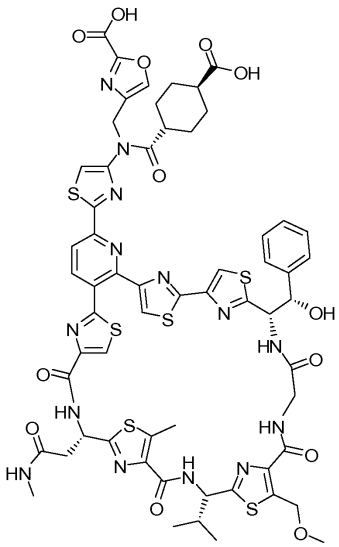
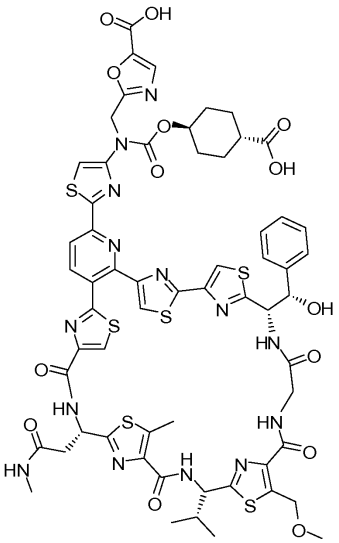
[0109]

 72.	 73.
 74.	 75.

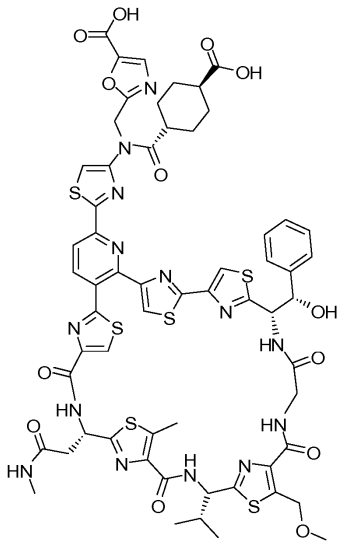
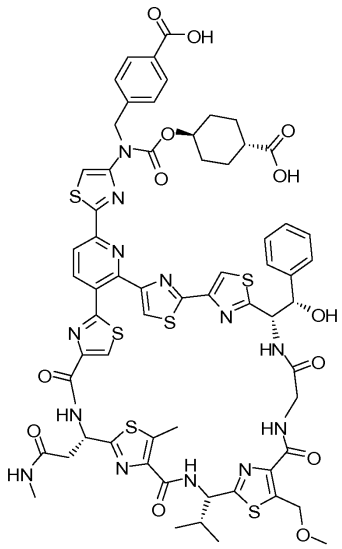
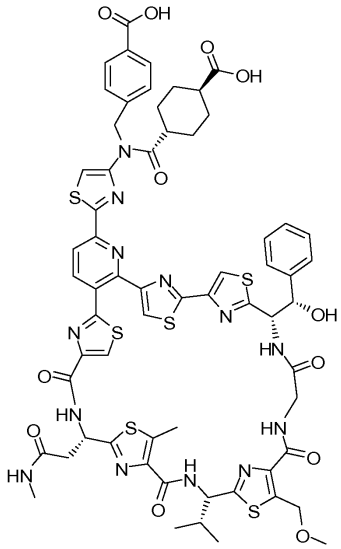
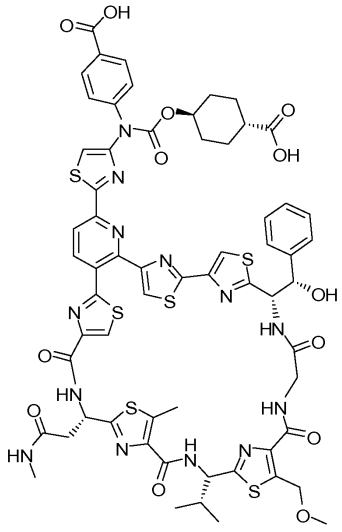
[0110]

[0111]

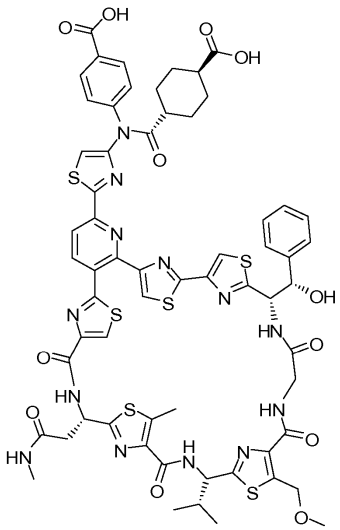
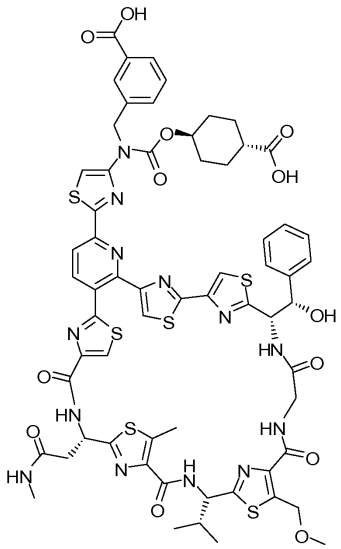
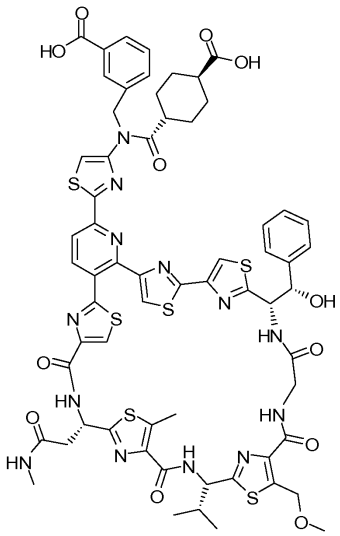
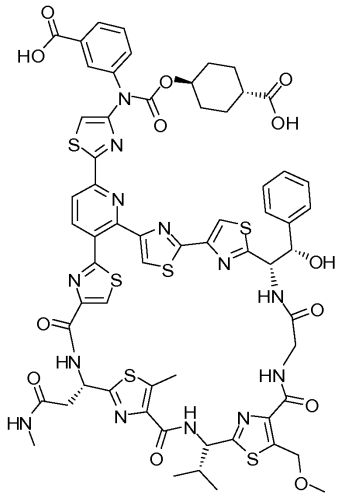
 **76.**	 **77.**
 **78.**	 **79.**

 **80.**	 **81.**
 **82.**	 **83.**

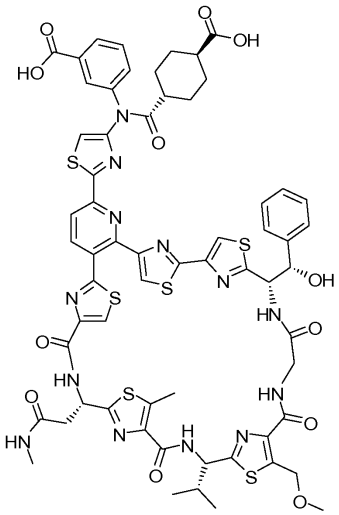
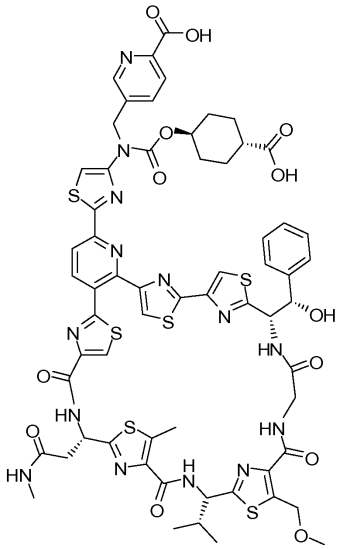
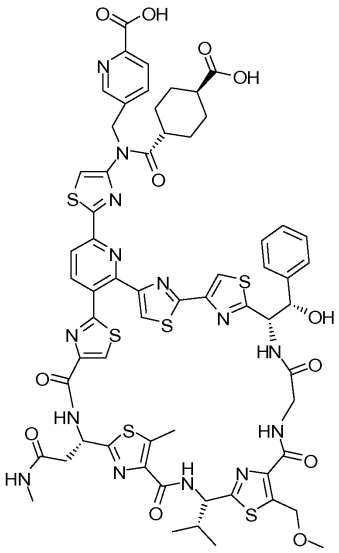
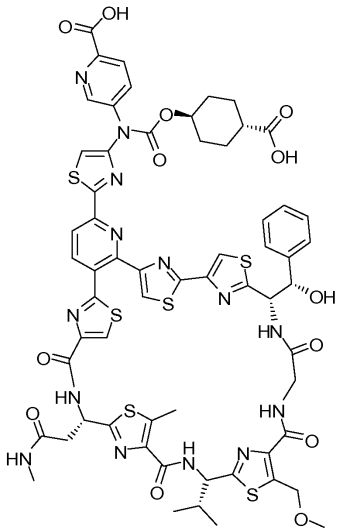
[0112]

 **84.**	 **85.**
 **86.**	 **87.**

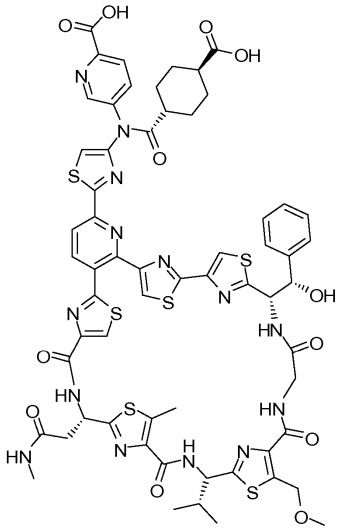
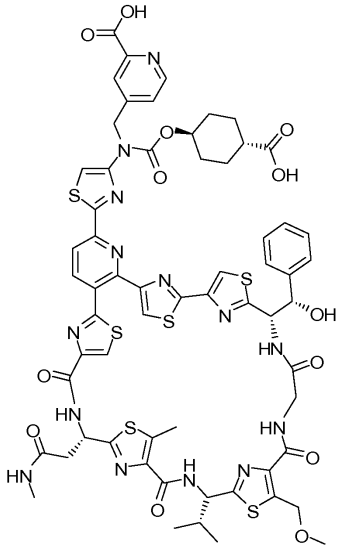
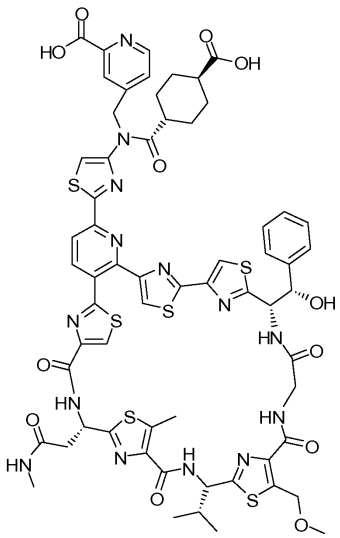
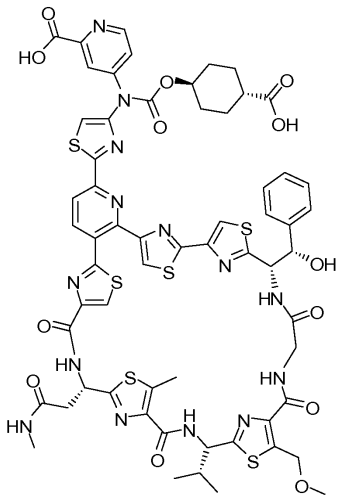
[0113]

 **88.**	 **89.**
 **90.**	 **91.**

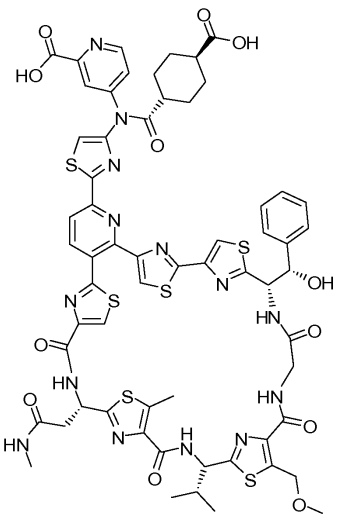
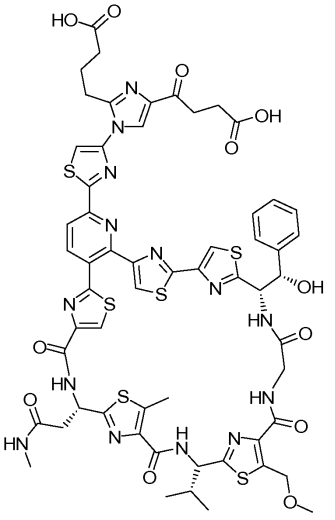
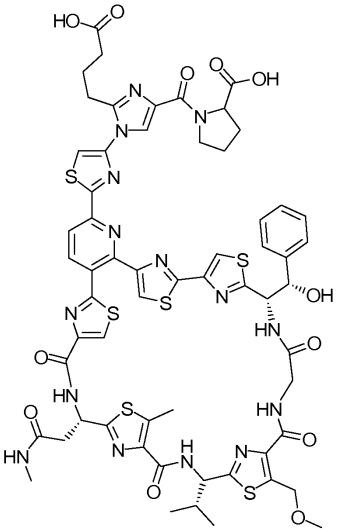
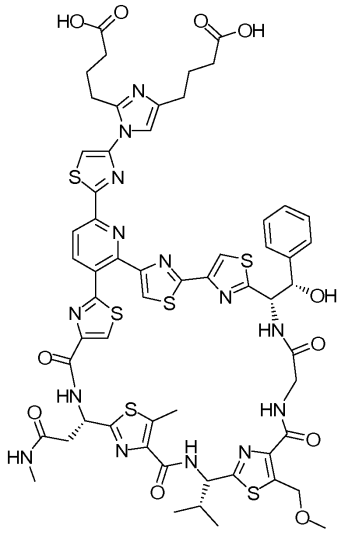
[0114]

 **92.**	 **93.**
 **94.**	 **95.**

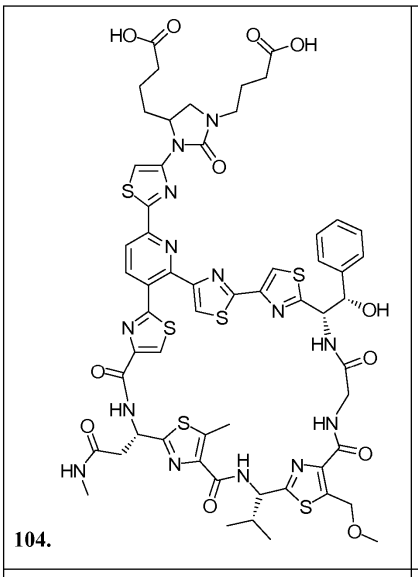
[0115]

 **96.**	 **97.**
 **98.**	 **99.**

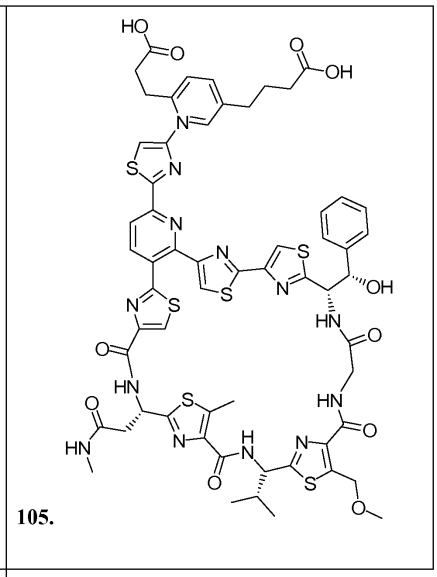
[0116]

 **100.**	 **101.**
 **102.**	 **103.**

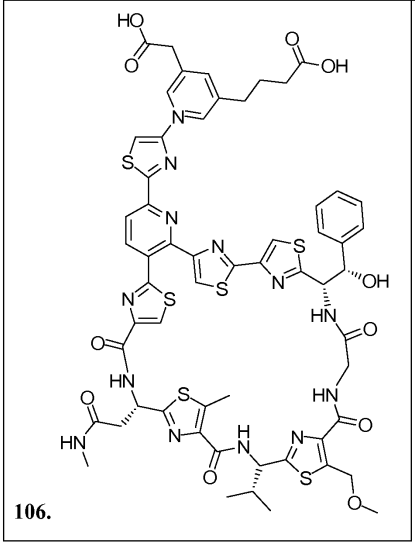
[0117]



104.



105.



106.

[0118]

[0119] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 추가로 원핵성 EF-Tu, 및 특히 박테리아성 EF-Tu를 비롯한 EF-Tu의 조절제로서 특징규명되어 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 EF-Tu 억제제이다.

[0120] 본원에서 사용되는 용어 "박테리아 감염(들)"은 포유동물, 어류 및 조류에서 발생하는 박테리아 감염, 및 또한 본 발명의 화합물과 같은 항생제를 투여함으로써 치료되거나 예방될 수 있는 박테리아 감염과 관련된 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 스타필로코커스 아우레우스(*Staphyloccocus aureus*), 스트렙토코커스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 및 장구균의 다중 약물 내성 균주로 인한 감염의 치료 이외에도, 본 발명의 화합물은 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*), 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 박테로이데스 파길레스(*Bacteroides fagiles*), 네이세리아 고노로에아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 브란하멜라 카타르할리스(*Branhamella catarrhalis*), 하에모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*), 이. 콜라이(*E. coli*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumonia*) 및 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*)를 비롯한 다른 박테리아 (이에 제한되지 않음)로 인한 감염의 치료에 유용하다.

[0121] 이러한 박테리아 감염 및 박테리아 감염과 관련된 장애로는 스트렙토코커스 뉴모니아에, 하에모필루스 인플루엔자에, 모락셀라 카타르할리스(*Moraxella catarrhalis*), 스타필로코커스 아우레우스, 펩토스트렙토코커스(*Peptostreptococcus*) 종 또는 슈도모나스 종에 의한 감염과 관련된 여드름, 주사비, 피부 감염, 폐렴, 중이염, 부비동염, 기관지염, 편도염 및 유양돌기염; 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), C 및 G 군 연쇄구균, 클로스트리디움 딥테리아에(*Clostridium diptheriae*) 또는 악티노바실러스 하에몰리티쿰(*Actinobacillus haemolyticum*)에 의한 감염과 관련된 인두염, 류마티스열 및 사구체신염; 미코플라스마 뉴모니

아에(*Mycoplasma pneumoniae*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 스트렙토코커스 뉴모니아에, 하에모필루스 인플루엔자에 또는 클라미디아 뉴모니아에(*Chlamydia pneumoniae*)에 의한 감염과 관련된 기도 감염; 스타필로코커스 아우레우스, 혈장응고효소-양성 포도상구균 (즉, 스타필로코커스 에피데르미디스(*S. epidermidis*), 스타필로코커스 헤몰리티쿠스(*S. hemolyticus*) 등), 스트렙토코커스 피오게네스, 스트렙토코커스 아갈락티아에(*S. agalactiae*), 연쇄구균성 C-F 군 (미세-집락 연쇄구균), 비리단스 연쇄구균, 코리네박테리움 종, 클로스트리디움 종 또는 바르토넬라 헨셀라에(*Bartonella henselae*)에 의한 감염과 관련된, 합병증 없는 피부 및 연조직 감염, 농양 및 골수염, 및 산욕열; 스타필로코커스 사프로피티쿠스(*S. saprophyticus*) 또는 엔테로코커스 종에 의한 감염과 관련된, 합병증 없는 급성 요로 감염; 요도염 및 자궁경부염; 클라미디아 트라코마티스, 하에모필루스 두크레이이(*Haemophilus ducreyi*), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 우레아플라스마 우레아리티쿰(*Ureaplasma urealyticum*) 또는 네이세리아 고노로에아에에 의한 감염과 관련된 성병; 스타필로코커스 아우레우스 (식중독 및 독소 쇼크 증후군) 또는 A, S 및 C 군 연쇄구균에 의한 감염과 관련된 독소 질환; 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)에 의한 감염과 관련된 궤양; 보렐리아 레쿠렌티스(*Borrelia recurrentis*)에 의한 감염과 관련된 전신 열성 증후군; 보렐리아 부르도르페리(*Borrelia burgdorferi*)에 의한 감염과 관련된 라임병(Lyme disease); 클라미디아 트라코마티스, 네이세리아 고노로에아에, 스타필로코커스 아우레우스, 스트렙토코커스 뉴모니아에, 스트렙토코커스 피오게네스, 하에모필루스 인플루엔자에 또는 리스테리아(*Listeria*) 종에 의한 감염과 관련된 결막염, 각막염 및 누낭염; 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*) 또는 미코박테리움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium intracellulare*)에 의한 감염과 관련된 파종 미코박테리움 아비움 복합 (MAC) 질환; 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*)에 의한 감염과 관련된 위장염; 크립토스포리디움(*Cryptosporidium*) 종에 의한 감염과 관련된 원충류; 비리단스 연쇄구균에 의한 감염과 관련된 치성 감염; 보르데텔라 페르투시스(*Bordetella pertussis*)에 의한 감염과 관련된 지속적인 기침; 클로스트리디움 페르프링겐스(*Clostridium perfringens*) 또는 박테로이데스 종에 의한 감염과 관련된 가스 괴저; 스타필로코커스 아우레우스, 프로피오니박테리움 아크네에 의한 피부 감염; 헬리코박터 파일로리 또는 클라미디아 뉴모니아에에 의한 감염과 관련된 아테롬성동맥경화증 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0122] 동물에서 치료 또는 예방될 수 있는 추가의 박테리아 감염 및 박테리아 감염과 관련된 장애로는 파스튜렐라 하에몰리티카(*P. haemolytica*), 파스튜렐라 물토시다(*P. multocida*), 미코플라스마 보비스(*Mycoplasma bovis*) 또는 보르데텔라 종에 의한 감염과 관련된 소의 호흡 질환; 이. 콜라이 또는 원충 (즉, 구포자충, 와포자충 등)에 의한 감염과 관련된 소의 장 질환; 스타필로코커스 아우레우스, 스트렙토코커스 우베리스(*S. uberis*), 스트렙토코커스 아갈락티아에, 스트렙토코커스 디스갈락티아에(*S. dysgalactiae*), 클레브시엘라 종, 코리네박테리움 또는 엔테로코커스 종에 의한 감염과 관련된 젖소의 유방염; 악티노바실러스 플레우로뉴모니아에(*A. pleuropneumoniae*), 파스튜렐라 물토시다 또는 미코플라스마 종에 의한 감염과 관련된 돼지의 호흡 질환; 이. 콜라이, 라우소니아 인트라셀룰라리스(*Lawsonia intracellularis*), 살모넬라(*Salmonella*) 종 또는 세르풀리나 하이오디이신테리아에(*Serpulina hyodyisinteriae*)에 의한 감염과 관련된 돼지의 장 질환; 푸소박테리움(*Fusobacterium*) 종에 의한 감염과 관련된 소 부제증; 이. 콜라이에 의한 감염과 관련된 소 자궁근염; 푸소박테리움 네크로포룸(*Fusobacterium necrophorum*) 또는 박테로이데스 노도수스(*Bacteroides nodosus*)에 의한 감염과 관련된 소의 털 사마귀; 모락셀라 보비스에 의한 감염과 관련된 소의 충혈안; 원생동물 (즉, 네오스포리움(neosporium))에 의한 감염과 관련된 소의 조산; 이. 콜라이에 의한 감염과 관련된 개 및 고양이의 요로 감염; 스타필로코커스 에피데르미디스, 스타필로코커스 인테르메디우스(*S. intermedius*), 혈장응고효소-음성 스타필로코커스 또는 파스튜렐라 물토시다에 의한 감염과 관련된 개 및 고양이에서의 피부 및 연조직 감염; 알칼리게네스(*Alcaligenes*) 종, 박테로이데스 종, 클로스트리디움 종, 엔테로박터 종, 유박테리움(*Eubacterium*) 종, 펩토스트렙토코커스 종, 포르프피로모나스(*Porphfyromonas*) 종, 캄필로박터 종, 악티노마이세스(*Actinomyces*) 종, 에리시펠로트릭스(*Erysipelothrix*) 종, 로도코커스(*Rhodococcus*) 종, 트리파노소마(*Trypanosoma*) 종, 플라스모디움(*Plasmodium*) 종, 바베시아(*Babesia*) 종, 톡소플라스마(*Toxoplasma*) 종, 뉴모시스티스(*Pneumocystis*) 종, 라이슈마니아(*Leishmania*) 종, 트리코모나스(*Trichomonas*) 종 또는 프레보텔라(*Prevotella*) 종에 의한 감염과 관련된 개 및 염소에서의 치아 또는 구강 감염이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 방법에 따라 치료 또는 예방될 수 있는 다른 박테리아 감염 및 박테리아 감염과 관련된 장애는 문헌 [J. P. Sanford at al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996)]에 언급되어 있다.

[0123] 동물에서 치료 또는 예방될 수 있는 추가의 박테리아 감염 및 박테리아 감염과 관련된 장애로는 중추신경계 감염, 외이 감염, 중이 감염 (예컨대, 급성 중이염), 경막정맥동 감염, 눈 감염, 구강 감염 (예컨대, 치아, 잇몸 및 점막 감염), 상기도 감염, 하기도 감염, 비뇨생식기 감염, 위장관 감염, 부인과성 감염, 패혈증, 골 및 관절

감염, 피부 및 피부 구조의 감염, 박테리아성 심내막염, 화상, 수술 중의 항박테리아성 예방, 면역억제된 환자, 예컨대 항암 화학요법을 받는 환자 또는 장기 이식 환자에서의 항박테리아성 예방, 및 감염성 유기체로 인한 만성 질환 (예를 들어, 아테롬성동맥경화증)이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0124] 박테리아성 단백질의 합성은 EF-Tu 샤페론(chaperone) 단백질을 요구한다. EF-Tu는 박테리아에서 가장 풍부한 단백질 중 하나이면서도 가장 고도로 보존된 것 중 하나이며, 다수의 종에서, 유전자는 동일한 기능으로 복제된다. GTP에 결합되는 경우, EF-Tu는 대부분의 아미노아실화된 tRNA와 복합체를 형성하여 리보솜 상에 tRNA를 적재할 수 있다. 한 실시양태에서, 박테리아 감염은 EF-Tu의 활성과 관련이 있다. 이론에 한정되지 않으면서, 본 발명의 화합물에 의해 EF-Tu 단백질 활성을 파괴하는 것은 단백질 합성을 방해할 것이며, 따라서 박테리아 기능 및/또는 증식을 방해할 것으로 여겨진다. EF-Tu가 그램-양성 및 그램-음성 박테리아에 대해 고도로 보존되기 때문에, 본 발명의 화합물은 두 부류 모두의 박테리아 감염의 치료에 유용하다.

[0125] 본원에서 사용되는 용어 "EF-Tu 관련-상태" 또는 "EF-Tu-관련 장애"는 EF-Tu의 활성과 관련된 장애 및 상태 (예를 들어, 질환 상태)를 포함한다. EF-Tu 관련 장애의 비제한적 예는 대상체에서의 박테리아 감염이다.

[0126] 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 박테리아 감염, 및 또한 EF-Tu-관련 장애의 치료를 포함하나, 본 발명은 본 발명의 화합물이 질환 치료의 의도된 기능을 수행하는 방식을 제한하는 것은 아니다. 본 발명은 본원에 기재된 질환, 예를 들어 박테리아 감염의 치료를 허용하는 임의의 방식으로 치료하는 것을 포함한다.

[0127] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 임의의 화합물의 제약 조성물을 제공한다. 관련 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 임의의 화합물, 및 임의의 이들 화합물의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제의 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 신규 화학 물질로서의 화합물을 포함한다.

[0128] 한 실시양태에서, 본 발명은 포장된 박테리아 감염 치료제를 포함한다. 상기 포장된 치료제는 의도된 용도를 위한 유효량의 본 발명의 화합물의 사용 설명서와 함께 포장된 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0129] 본 발명의 화합물은 박테리아 감염의 치료에 특히 효과적인 제약 조성물 중의 활성제로서 적합하다. 다양한 실시양태에서의 제약 조성물은 제약상 유효량의 본 발명의 활성제를, 다른 제약상 허용되는 부형제, 담체, 충전제, 희석제 등과 함께 포함한다. 본원에서 사용되는 어구 "제약상 유효량"은 숙주, 또는 숙주의 세포, 조직 또는 기관에 투여하여 치료적 결과, 특히 항-박테리아 감염 효과, 예를 들어 박테리아 증식의 억제 또는 임의의 다른 박테리아 감염의 억제를 달성하기 위해 필요한 양을 나타낸다.

[0130] 다른 실시양태에서, 본 발명은 EF-Tu 단백질의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 세포를 본 발명의 임의의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 관련 실시양태에서, 이 방법은 본 발명의 화합물이 EF-Tu 단백질의 활성을 선택적으로 억제하기에 효과적인 양으로 존재함을 추가로 제공한다.

[0131] 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 박테리아 감염을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 임의의 화합물의 용도를 제공한다.

[0132] 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체의 치료를 위해 본 발명의 임의의 화합물을 제제화하는 것을 포함하는, 약제의 제조 방법을 제공한다.

[0133] 정의

[0134] 용어 "치료하다", "치료된", "치료하는" 또는 "치료"는 치료될 상태, 장애 또는 질환과 관련되거나 또는 이에 의해 유발되는 하나 이상의 증상의 경감 또는 완화를 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료는 박테리아 감염이 유도된 후, 본 발명의 화합물을 활성화시켜, 치료하려는 박테리아 감염과 관련되거나 또는 이에 의해 유발되는 하나 이상의 증상을 경감시키거나 완화시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 치료는 장애의 하나 이상의 증상의 경감, 또는 장애의 완전한 근절일 수 있다.

[0135] 용어 "대상체"는 박테리아 감염을 앓을 수 있거나 또는 박테리아 감염으로 고통받을 수 있는 유기체, 예를 들어 원핵생물 및 진핵생물을 포함한다. 대상체의 예로는 포유동물, 예를 들어, 인간, 개, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 래빗, 래트 및 트랜스제닉 비-인간 동물이 포함된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간, 예를 들어 박테리아 감염 및 본원에 기재된 질환 또는 증상을 앓고 있거나, 앓게 될 위험에 있거나 또는 잠재적으로 앓을 수 있는 인간이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 세포이다.

[0136] 용어 "EF-Tu-조절 화합물", "EF-Tu의 조절제" 또는 "EF-Tu 억제제"는 EF-Tu의 활성을 조절, 예를 들어 억제하거나 또는 다르게 변경시키는 화합물을 지칭한다. EF-Tu-조절 화합물의 예로는 화학식 I, II, III, IV 및 V의 화

합물 뿐만 아니라, 표 A 및 표 B의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염, 및 또한 그의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체 또는 라세미체 포함)이 포함된다.

[0137] 또한, 본 발명의 방법은 유효량의 본 발명의 EF-Tu-조절 화합물, 예를 들어 화학식 I, II, III, IV 및 V의 화합물 뿐만 아니라, 표 A 및 표 B의 EF-Tu-조절 화합물 (그의 제약상 허용되는 염, 및 또한 그의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체 또는 라세미체 포함)을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0138] 용어 "알킬"은 직쇄 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등), 분지쇄 알킬 기 (이소프로필, tert-부틸, 이소부틸 등), 시클로알킬 (지환족) 기 (시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸), 알킬 치환된 시클로알킬 기 및 시클로알킬 치환된 알킬 기를 비롯한 포화된 지방족 기를 포함한다. 용어 "알킬"은 또한 알케닐 기 및 알키닐 기를 포함한다. 추가로, 표현 "C_x-C_y-알킬" (여기서, x는 1 내지 5이고, y는 2 내지 10임)은 특정 범위의 탄소를 갖는 특정 알킬 기 (직쇄 또는 분지쇄)를 나타낸다. 예를 들어, 표현 "C_1-C_4-알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸 및 sec-부틸을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 용어 "C_{3-6}-시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 하기 논의된 바와 같이, 이러한 알킬 기 및 또한 시클로알킬 기는 추가로 치환될 수 있다. "C_0-C_n알킬"은 단일 공유 결합 (C_0), 또는 1 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭하며; 예를 들어 "C_0-C_4알킬"은 단일 공유 결합 또는 C_1-C_4알킬 기를 지칭하고, "C_0-C_8알킬"은 단일 공유 결합 또는 C_1-C_8알킬 기를 지칭한다. 일부 경우, 알킬 기의 치환기는 구체적으로 제시된다. 예를 들어, "C_1-C_4히드록시알킬"은 하나 이상의 히드록시 치환기를 갖는 C_1-C_4알킬 기를 지칭한다.

[0139] "알킬렌"은 2가의 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. C_0-C_4알킬렌은 단일 공유 결합, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기이고, C_0-C_6알킬렌은 단일 공유 결합, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기이다. "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 각각 2가의 상기 정의된 바와 같은 알케닐 및 알키닐 기를 지칭한다.

[0140] "시클로알킬"은 고리원 전부가 탄소인 포화 및/또는 부분 포화된 하나 이상의 고리를 포함하는 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 아다만틸, 데카히드로-나프탈레닐, 옥타히드로-인데닐, 및 상기의 부분적으로 포화된 변형체, 예컨대 시클로헥세닐이다. 시클로알킬 기는 방향족 고리 또는 헤테로시클릭 고리를 포함하지 않는다. 특정 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리원을 갖는 단일 고리를 함유하는 기인 C_3-C_8시클로알킬이다. "(C_3-C_8시클로알킬)C_0-C_4알킬"은 단일 공유 결합 또는 C_1-C_4알킬렌 기를 통해 연결된 C_3-C_8시클로알킬 기이다. 특정 측면에서, C_{3-6}-시클로알킬 기는 할로겐 원자, 아릴, 헤테로아릴, 트리할로메틸, C_{1-4}-알콕시 또는 C_{1-4}-알킬로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1회 이상 (또는 바람직하게는, 1 내지 5회) 치환된다.

[0141] 또한, 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실 등)은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 다를 포함하며, 이 중 "치환된 알킬"은 분자가 그의 의도된 기능을 수행하도록, 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소 상에서 수소 대신 치환기를 갖는 알킬 잔기를 지칭한다.

[0142] 용어 "치환된"은 분자 중 하나 이상의 원자, 예를 들어 C, O 또는 N 상에서 수소 대신 치환기를 갖는 잔기를 기재하기 위해 의도된다. 그러한 치환기는 예를 들어, 옥소, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 모르폴리노, 페놀, 벤질, 페닐, 피페리진, 시클로펜탄, 시클로헥산, 피리딘, 5H-테트라졸, 트리아졸, 피페리딘, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기, 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0143] 본 발명의 치환기의 추가 예는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 (바람직하게는 C_1-C_5), 시클로알킬 (바람직하게는 C_3-C_8), 알콕시 (바람직하게는 C_1-C_6), 티오알킬 (바람직하게는 C_1-C_6), 알케닐 (바람직하게는 C_2-C_6), 알키닐 (바람직하

게는 C_2-C_6), 헤테로시클릭, 카르보시클릭, 아릴 (예를 들어, 페닐), 아릴옥시 (예를 들어, 페녹시), 아르알킬 (예를 들어, 벤질), 아릴옥시알킬 (예를 들어, 페닐옥시알킬), 아릴아세트아미도일, 알킬아릴, 헤테로아르알킬, 알킬카르보닐 및 아릴카르보닐, 또는 다른 아실 기, 헤테로아릴카르보닐 또는 헤테로아릴 기, $(CR'R")_{0-3}NR'R"$ (예를 들어, $-NH_2$), $(CR'R")_{0-3}CN$ (예를 들어, -CN), $-NO_2$, 할로겐 (예를 들어, -F, -Cl, -Br 또는 -I), $(CR'R")_{0-3}C$(할로겐)$_3$ (예를 들어, $-CF_3$), $(CR'R")_{0-3}CH$(할로겐)$_2$, $(CR'R")_{0-3}CH_2$(할로겐), $(CR'R")_{0-3}CONR'R"$, $(CR'R")_{0-3}(CNH)NR'R"$, $(CR'R")_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R"$, $(CR'R")_{0-3}CHO$, $(CR'R")_{0-3}O(CR'R")_{0-3}H$, $(CR'R")_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (예를 들어, $-SO_3H$, $-OSO_3H$), $(CR'R")_{0-3}O(CR'R")_{0-3}H$ (예를 들어, $-CH_2OCH_3$ 및 $-OCH_3$), $(CR'R")_{0-3}S(CR'R")_{0-3}H$ (예를 들어, -SH 및 $-SCH_3$), $(CR'R")_{0-3}OH$ (예를 들어, -OH), $(CR'R")_{0-3}COR'$, $(CR'R")_{0-3}$ (치환 또는 비치환된 페닐), $(CR'R")_{0-3}(C_3$-C_8시클로알킬), $(CR'R")_{0-3}CO_2R'$ (예를 들어, $-CO_2H$) 또는 $(CR'R")_{0-3}OR'$ 기 [여기서, R' 및 R"은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_5 알킬, C_2-C_5 알케닐, C_2-C_5 알키닐 또는 아릴 기임], 또는 임의의 천연 아미노산의 측쇄로부터 선택되는 잔기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이러한 치환기는 예를 들어, 할로겐, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 옥심, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 술포네이토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기, 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 카르보닐 잔기 (C=O)는 옥심 잔기로 추가로 유도체화될 수 있으며, 예를 들어, 알데히드 잔기는 그의 옥심 (-C=N-OH) 유사체로서 유도체화될 수 있다. 당업자는 적절한 경우, 탄화수소 쇄 상에서 치환된 잔기는 그 자체가 치환될 수 있음을 이해할 것이다. 시클로알킬은 예를 들어, 상기 기재된 치환기로 추가로 치환될 수 있다. "아르알킬" 잔기는 아릴로 치환된 알킬 (예를 들어, 페닐메틸 (즉, 벤질))이다.

[0144] 용어 "알케닐"은 상기 기재된 알킬과 길이가 유사하고 치환될 수 있으며, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 불포화된 지방족 기를 포함한다.

[0145] 예를 들어, 용어 "알케닐"은 직쇄 알케닐 기 (예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐 등), 분지쇄 알케닐 기, 시클로알케닐 (지환족) 기 (시클로프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐), 알킬 또는 알케닐 치환된 시클로알케닐 기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알케닐 기를 포함한다. 용어 알케닐은 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소를 대신하여 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함하는 알케닐 기를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 기는 주쇄에 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다 (예를 들어, 직쇄의 경우 C_2-C_6, 분지쇄의 경우 C_3-C_6). 마찬가지로, 시클로알케닐 기는 그의 고리 구조에 3 내지 8개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 고리 구조에 5 또는 6개의 탄소를 가질 수 있다. 용어 "C_2-C_6"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다.

[0146] 또한, 용어 알케닐은 "비치환된 알케닐" 및 "치환된 알케닐" 둘 다를 포함하며, 이 중 "치환된 알케닐"은 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소 상에서 수소 대신 치환기를 갖는 알케닐 잔기를 지칭한다. 그러한 치환기는 예를 들어, 알킬 기, 알키닐 기, 할로겐, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다.

[0147] 용어 "알키닐"은 상기 기재된 알킬과 길이가 유사하고 치환될 수 있으며, 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 불포화된 지방족 기를 포함한다.

[0148] 예를 들어, 용어 "알키닐"은 직쇄 알키닐 기 (예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐 등), 분지쇄 알키닐 기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알키닐 기를 포함한다. 용어 알키닐은 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소를 대신하여 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함하는 알

키닐 기를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 기는 그의 주쇄에 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다 (예를 들어, 직쇄의 경우 C_2-C_6, 분지쇄의 경우 C_3-C_6). 용어 "C_2-C_6"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 포함한다.

[0149] 또한, 용어 알키닐은 "비치환된 알키닐" 및 "치환된 알키닐" 둘 다를 포함하며, 이 중 "치환된 알키닐"은 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소 상에서 수소 대신 치환기를 갖는 알키닐 잔기를 지칭한다. 그러한 치환기는 예를 들어, 알킬 기, 알키닐 기, 할로겐, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다.

[0150] 용어 "아민" 또는 "아미노"는 당업계에서 통상적으로 이해되는 바와 같이, 분자, 또는 잔기 또는 관능기 모두에 광범위하게 적용되는 것으로 이해되어야 하며, 1급, 2급 또는 3급일 수 있다. 용어 "아민" 또는 "아미노"는 질소 원자가 하나 이상의 탄소, 수소 또는 헤테로원자에 공유 결합된 화합물을 포함한다. 상기 용어는 예를 들어, "알킬아미노", "아릴아미노", "디아릴아미노", "알킬아릴아미노", "알킬아미노아릴", "아릴아미노알킬", "알크아미노알킬", "아미드", "아미도" 및 "아미노카르보닐"을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 용어 "알킬아미노"는 질소가 하나 이상의 추가 알킬 기에 결합된 기 및 화합물을 포함한다. 용어 "디알킬아미노"는 질소 원자가 2개 이상의 추가 알킬 기에 결합된 기를 포함한다. 용어 "아릴아미노" 및 "디아릴아미노"는 질소가 각각 하나 이상 또는 2개 이상의 아릴 기에 결합된 기를 포함한다. 용어 "알킬아릴아미노", "알킬아미노아릴" 또는 "아릴아미노알킬"은 하나 이상의 알킬 기 및 하나 이상의 아릴 기에 결합된 아미노 기를 지칭한다. 용어 "알크아미노알킬"은 알킬 기에 결합된 질소 원자에 또 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 지칭한다.

[0151] 용어 "아미드", "아미도" 또는 "아미노카르보닐"은 카르보닐 또는 티오카르보닐 기의 탄소에 결합된 질소 원자를 함유하는 화합물 또는 잔기를 포함한다. 상기 용어는 카르보닐 기에 결합된 아미노 기에 결합된 알킬, 알케닐, 아릴 또는 알키닐 기를 포함하는 "알크아미노카르보닐" 또는 "알킬아미노카르보닐" 기를 포함한다. 이는 카르보닐 또는 티오카르보닐 기의 탄소에 결합된 아미노 기에 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 포함하는 "아릴아미노카르보닐" 및 "아릴카르보닐아미노" 기를 포함한다. 용어 "알킬아미노카르보닐", "알케닐아미노카르보닐", "알키닐아미노카르보닐", "아릴아미노카르보닐", "알킬카르보닐아미노", "알케닐카르보닐아미노", "알키닐카르보닐아미노" 및 "아릴카르보닐아미노"는 용어 "아미드"에 포함된다. 아미드는 또한 우레아 기 (아미노카르보닐아미노) 및 카르바메이트 (옥시카르보닐아미노)를 포함한다.

[0152] 용어 "아릴"은 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 5- 및 6-원 단일 고리 방향족 기를 비롯한 기, 예를 들어 페닐, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다. 추가로, 용어 "아릴"은 다중시클릭 아릴 기, 예를 들어 트리시클릭, 바이시클릭 아릴 기, 예를 들어 나프탈렌, 벤족사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 메틸렌디옥시페닐, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 안트릴, 페난트릴, 나프티리딘, 인돌, 벤조푸란, 퓨린, 벤조푸란, 데아자퓨린 또는 인돌리진을 포함한다. 고리 구조에 헤테로원자를 갖는 아릴 기는 또한 "아릴 헤테로사이클", "헤테로사이클", "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"이라고 지칭될 수도 있다. 방향족 고리는 상기 기재된 바와 같은 치환기, 예를 들어 알킬, 할로겐, 히드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 하나 이상의 고리 위치에서 치환될 수 있다. 아릴 기는 또한, 방향족이 아닌 지환족 또는 헤테로시클릭 고리와 융합되거나 가교되어 폴리사이클 (예를 들어, 테트랄린)을 형성할 수 있다.

[0153] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 각 고리에 7개 이하의 원자를 가지며, 하나 이상의 고리가 방향족이고

O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리를 나타낸다. 이 정의의 범주 내에 속하는 헤테로아릴 기로는 아크리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 인돌릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 테트라히드로퀴놀린이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 하기 헤테로사이클의 정의에서와 같이, "헤테로아릴"은 또한 임의의 질소-함유 헤테로아릴의 N-옥시드 유도체를 포함하는 것으로 이해된다. 헤테로아릴 치환기가 바이시클릭이고, 하나의 고리가 비-방향족이거나 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 경우, 부착은 각각 방향족 고리 또는 헤테로원자-함유 고리를 통하는 것으로 이해된다.

[0154] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클을 의미하는 것으로 하며, 바이시클릭 기를 포함한다. 따라서, "헤테로시클릴"은 상기 언급된 헤테로아릴, 및 또한 그의 디히드로 및 테트라히드로 유사체를 포함한다. "헤테로시클릴"의 추가 예로는 벤조이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프트피리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린, 옥세타닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도피리디닐, 피리다지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리딜, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 아제티디닐, 1,4-디옥사닐, 헥사히드로아제피닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리딘-2-오닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디히드로벤조이미다졸릴, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티오페닐, 디히드로벤족사졸릴, 디히드로푸라닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로이속사졸릴, 디히드로이소티아졸릴, 디히드로옥사디아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 디히드로피라지닐, 디히드로피라졸릴, 디히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 디히드로피롤릴, 디히드로퀴놀리닐, 디히드로테트라졸릴, 디히드로티아디아졸릴, 디히드로티아졸릴, 디히드로티에닐, 디히드로트리아졸릴, 디히드로아제티디닐, 메틸렌디옥시벤조일, 테트라히드로푸라닐 및 테트라히드로티에닐, 및 그의 N-옥시드가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클릴 치환기의 부착은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 일어날 수 있다.

[0155] 용어 "아실"은 아실 라디칼 (CH_3CO-) 또는 카르보닐 기를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 용어 "치환된 아실"은 수소 원자들 중 하나 이상이 예를 들어, 알킬 기, 알키닐 기, 할로겐, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기에 의해 대체된 아실 기를 포함한다.

[0156] 용어 "아실아미노"는 아실 잔기가 아미노 기에 결합된 잔기를 포함한다. 예를 들어, 상기 용어는 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 기를 포함한다.

[0157] 용어 "알콕시"는 산소 원자에 공유 결합된, 치환 및 비치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함한다. 알콕시 기의 예로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시 및 펜톡시 기가 포함되며, 시클릭 기 (예컨대, 시클로펜톡시)가 포함될 수 있다. 치환된 알콕시 기의 예로는 할로겐화된 알콕시 기가 포함된다. 알콕시 기는 알케닐, 알키닐, 할로겐, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로겐-치환된 알콕시 기의 예로는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시, 트리클로로메톡시 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0158] 용어 "카르보닐" 또는 "카르복시"는 산소 원자에 이중 결합으로 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 잔기, 및 그의 호변이성질체 형태를 포함한다. 카르보닐을 함유하는 잔기들의 예로는 알데히드, 케톤, 카르복실산, 아미드, 에스테르, 무수물 등이 포함된다. 용어 "카르복시 잔기" 또는 "카르보닐 잔기"는 알킬 기가 카르보닐 기에 공유 결합된 "알킬카르보닐" 기, 알케닐 기가 카르보닐 기에 공유 결합된 "알케닐카르보닐" 기, 알키닐 기가 카르보닐 기에 공유 결합된 "알키닐카르보닐" 기, 아릴 기가 카르보닐 기에 공유 결합된 "아릴카르보닐" 기와 같은 기를 지칭한다. 추가로, 상기 용어는 또한, 하나 이상의 헤테로원자가 카르보닐 잔기에 공유 결합된 기를 지칭한다. 예를 들어, 상기 용어는 아미노카르보닐 잔기 (질소 원자가 카르보닐 기의 탄소에 결합됨, 예를 들어 아미드), 아미노카르보닐옥시 잔기 (산소 및 질소 원자가 둘 다 카르보닐 기의 탄소에 결합됨, 예를 들어 "카르바메이트"라고도 지칭됨)와 같은 잔기를 포함한다. 또한, 아미노카르보닐아미노 기 (예를 들어, 우레아)는 헤테로원자 (예를 들어, 질소, 산소, 황 등) 뿐만 아니라 탄소 원자에 결합된 카르보닐 기의 다른 조합을 또한 포함한다. 추가로, 헤테로원자는 하나 이상의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 아실 등의 잔기로 추가로 치환될 수 있다.

[0159] 용어 "티오카르보닐" 또는 "티오카르복시"는 황 원자에 이중 결합으로 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 용어 "티오카르보닐 잔기"는 카르보닐 잔기와 유사한 잔기를 포함한다. 예를 들어, "티오카르보닐" 잔기는 아미노 기가 티오카르보닐 기의 탄소 원자에 결합된 아미노티오카르보닐을 포함하며, 추가의 다른 티오카르보닐 잔기는 옥시티오카르보닐 (탄소 원자에 결합된 산소), 아미노티오카르보닐아미노 기 등을 포함한다.

[0160] 용어 "에테르"는 2개의 상이한 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합된 산소를 함유하는 화합물 또는 잔기를 포함한다. 예를 들어, 상기 용어는 또다른 알킬 기에 공유 결합된 산소 원자에 공유 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 지칭하는 "알콕시알킬"을 포함한다.

[0161] 용어 "에스테르"는 카르보닐 기의 탄소에 결합된 산소 원자에 결합된 탄소 또는 헤테로원자를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 용어 "에스테르"는 알콕시카르보닐 기, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐 등을 포함한다. 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 상기 정의된 바와 같다.

[0162] 용어 "티오에테르"는 2개의 상이한 탄소 또는 헤테로원자에 결합된 황 원자를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 티오에테르의 예로는 알크티오알킬, 알크티오알케닐 및 알크티오알키닐이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 용어 "알크티오알킬"은 알킬 기에 결합된 황 원자에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 갖는 화합물을 포함한다. 유사하게, 용어 "알크티오알케닐" 및 "알크티오알키닐"은 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기가, 알키닐 기에 공유 결합된 황 원자에 결합된 화합물 또는 잔기를 지칭한다.

[0163] 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH 또는 $-O^-$를 갖는 기를 포함한다.

[0164] 용어 "할로겐"은 불소, 브롬, 염소, 요오드 등을 포함한다. 용어 "퍼할로겐화된"은 일반적으로, 모든 수소가 할로겐 원자에 의해 대체된 잔기를 지칭한다.

[0165] 용어 "폴리시클릴" 또는 "폴리시클릭 라디칼"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인, 예를 들어 고리가 "융합된 고리"인 2개 이상의 고리 (예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및/또는 헤테로시클릴)를 갖는 잔기를 포함한다. 인접하지 않은 원자를 통해 결합된 고리는 "가교된" 고리로 명명된다. 폴리사이클의 고리 각각은 상기 기재된 바와 같은 치환기, 예를 들어 할로겐, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이토, 술파모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 치환될 수 있다.

[0166] 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소를 제외한 임의의 원소의 원자를 포함한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소, 황 및 인이다.

[0167] 또한, 어구 "이들의 임의의 조합"은 다수의 열거된 관능기 및 분자가 조합되어 보다 큰 분자 구조를 생성할 수

있음을 의미한다. 예를 들어, 용어 "페닐", "카르보닐" (또는 "=O"), "-O-", "-OH" 및 C_{1-6} (즉, $-CH_3$ 및 $-CH_2CH_2CH_2-$)이 조합되어 3-메톡시-4-프로폭시벤조산 치환기를 형성할 수 있다. 관능기 및 분자를 조합하여 보다 큰 분자 구조를 생성하는 경우, 각 원자의 원자가를 충족시키기 위해서 필요에 따라 수소를 제거하거나 추가할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0168] 상기 기재된 본 발명의 화합물 전부는 각 원자의 원자가를 충족시키기 위해서, 필요에 따라 인접한 원자 및/또는 수소 사이에 결합을 추가로 포함할 것으로 이해되어야 한다. 즉, 결합 및/또는 수소 원자가 추가되어, 다음 유형의 원자 각각에 대한 총 결합수: 탄소: 4개 결합; 질소: 3개 결합; 산소: 2개 결합; 및 황: 2개-6개 결합의 총 결합 수를 제공한다.

[0169] 본 발명의 몇몇 화합물의 구조는 비대칭 탄소 원자를 포함하는 것으로 언급될 것이다. 따라서, 이러한 비대칭으로부터 야기되는 이성질체 (예를 들어, 모든 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체)는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 이성질체는 통상의 분리 기술 및 입체화학적으로 조절되는 합성에 의해 실질적으로 순수한 형태로 수득될 수 있다. 또한, 본 출원에서 논의된 구조, 및 다른 화합물 및 잔기는 그의 모든 호변이성질체도 또한 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 승인된 합성 전략을 통해 수득할 수 있다.

[0170] 본 발명의 몇몇 화합물의 치환기는 또한 이성질체적 시클릭 구조를 포함하는 것으로 언급될 것이다. 따라서, 달리 제시되지 않는다면, 특정 치환기의 구조 이성질체는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 용어 "테트라졸"은 테트라졸, 2H-테트라졸, 3H-테트라졸, 4H-테트라졸 및 5H-테트라졸을 포함한다.

[0171] 박테리아 감염에서의 용도

[0172] 본 발명의 화합물은 가치있는 약리학적 특성을 가지며, 질환의 치료에 유용하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 박테리아 감염의 치료에 유용하다.

[0173] 용어 "용도"는 달리 언급되지 않는다면, 적절하고 합당한 경우, 본 발명의 하기 실시양태 중 임의의 하나 이상을 포함한다: 박테리아 감염의 치료에서의 용도; 이들 질환의 치료에서 사용하기 위한 제약 조성물의 제조, 예를 들어 약제의 제조에서의 용도; 이들 질환의 치료에서 본 발명의 화합물의 사용 방법; 본 발명의 화합물을 포함하는, 이들 질환의 치료용 제약 제제; 및 이들 질환의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물. 특히, 본 발명의 화합물의 사용으로 치료되고 따라서 이에 대해 바람직한 질환은 박테리아 감염, 및 또한 EF-Tu의 활성에 따라 좌우되는 질환으로부터 선택된다. 용어 "용도"는 추가로 추적자 또는 표지로서 작용하기에 충분하게 EF-Tu 단백질에 결합하여, 플루오르 또는 태그에 커플링되거나 또는 방사성이 되는 경우, 리서치 시약으로서 또는 진단제 또는 조영제로서 사용될 수 있는 본원의 조성물의 실시양태를 포함한다.

[0174] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 EF-Tu-관련 질환을 치료하기 위해 사용되며, 임의의 하나 이상의 EF-Tu 단백질의 억제제로서 본 발명의 화합물이 사용된다. 한 용도는 하나 이상의 EF-Tu의 이소형(isoform)을 억제하는 처치일 수 있는 것으로 예측된다.

[0175] 검정법

[0176] 본 발명의 화합물에 의한 항박테리아 활성의 억제는 당업계에서 이용할 수 있는 다수의 검정법을 사용하여 측정할 수 있다. 그러한 검정의 한 예는 CSLI 지침에 따라 수행되는 표준 최소 억제 농도 (MIC) 시험이다.

[0177] 제약 조성물

[0178] 화합물의 "유효량"이란 용어는 박테리아 감염의 치료 또는 예방, 예를 들어 박테리아 감염 및/또는 본원에 기재된 질환 또는 상태의 다양한 형태학적 및 신체적 증상의 예방에 필요하거나 충분한 양이다. 한 예로서, 본 발명의 화합물의 유효량은 대상체에서 박테리아 감염을 치료하기에 충분한 양이다. 유효량은 대상체의 크기 및 체중, 질병의 유형 또는 본 발명의 특정 화합물과 같은 요인들에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 선택은 "유효량"을 구성하는 데 영향을 미칠 수 있다. 당업자는 본원에 내포된 요인들을 연구하고, 과도한 실험 없이 본 발명의 화합물의 유효량에 대해 결정할 수 있을 것이다.

[0179] 투여 섭생은 유효량을 구성하는 데 영향을 미칠 수 있다. 본 발명의 화합물은 박테리아 감염의 발병 전후에 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 다수의 분할 투여량 및 또한 시간차 투여량이 매일 또는 순차적으로 투여될 수 있거나, 또는 용량은 지속적으로 주입될 수 있거나 또는 볼루스(bolus) 주입일 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물(들)의 투여량은 치료적 또는 예방적 상황의 요건으로 표시되는 경우에 비례적으로 증가 또는 감소될 수

있다.

[0180] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 상태, 장애 또는 질환의 치료, 또는 상기 질환의 치료에서 사용하기 위한 제약 조성물의 제조, 상기 질환의 치료에서의 본 발명의 화합물의 사용 방법, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는, 상기 질환의 치료용 제약 제제에 사용될 수 있다.

[0181] 용어 "제약 조성물"은 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 투여하기에 적합한 제제를 포함한다. 본 발명의 화합물이 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 제약으로서 투여되는 경우, 이들은 그 자체로서, 또는 예를 들어 0.1 내지 99.5% (보다 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 제약상 허용되는 담체와 조합으로 함유하는 제약 조성물로서 제공될 수 있다.

[0182] 어구 "제약상 허용되는 담체"는 당업계에서 인정된 것이며, 포유동물에게 본 발명의 화합물을 투여하기에 적합한 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 포함한다. 담체는 하나의 기관 또는 신체 부분으로부터 다른 기관 또는 신체 부분으로의 대상 작용제의 운반 또는 수송에 관련된, 액상 또는 고형 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 포함한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용적이라는 의미에서 "허용가능"해야 하며, 환자에게 유해하지 않아야 한다. 제약상 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇몇 예로는 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; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제용 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 피로겐-무함유수; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알콜; 인산염 완충 용액; 및 제약 제제에서 사용되는 그밖의 상용가능한 무독성 물질이 포함된다.

[0183] 습윤제, 유화제 및 윤활제 (예컨대, 나트륨 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘) 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다.

[0184] 제약상 허용되는 항산화제의 예로는 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; 지용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α-토코페롤 등; 및 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등이 포함된다.

[0185] 본 발명의 제제는 경구, 비내, 국소, 구강, 설하, 직장, 질내 및/또는 비경구 투여에 적합한 것을 포함한다. 제제는 단위 투여형으로 편리하게 제공될 수 있으며, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 담체 물질과 합하여 단일 투여형을 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 일으키는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중 활성 성분의 양은 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%일 것이다.

[0186] 이러한 제제 또는 조성물의 제조 방법은 본 발명의 화합물을 담체, 및 임의로 1종 이상의 보조 성분과 합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 본 발명의 화합물을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균질하게 및 치밀하게 합한 다음, 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써 제조한다.

[0187] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 캡슐제, 카세제, 환제, 정제, 로젠지제 (향이 있는 베이스, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 사용함), 분말제, 과립제 형태일 수 있거나, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액제 또는 현탁액제로서, 또는 수중유 또는 유중수 액상 유제로서, 또는 엘릭시르제 또는 시럽제로서, 또는 향정 (불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 사용함)으로서 및/또는 구강세정제로서 등일 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0188] 경구 투여를 위한 본 발명의 고형 투여형 (캡슐제, 정제, 환제, 당의정, 분말제, 과립제 등)에서, 활성 성분은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 제2인산칼슘, 및/또는 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; 흡습제, 예컨대 글리세롤; 붕해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; 용액 지연제, 예컨대 파라핀; 흡수 가속화제, 예컨대 4급 암모늄 화합물; 습윤제, 예컨대 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리

에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물; 및 착색제 중 어느 하나와 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 제약 조성물은 완충제를 또한 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고형 조성물은 또한, 락토스 또는 유당, 및 또한 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질- 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0189] 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과의 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 계면활성제 또는 분산화제를 사용하여 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계 안에서 몰딩함으로써 제조될 수 있다.

[0190] 정제, 및 본 발명의 제약 조성물의 다른 고형 투여형, 예컨대 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제는 임의로 새김눈을 낼 수 있거나, 또는 장용 코팅 및 제약 제제화 분야에서 잘 알려진 다른 코팅과 같은 코팅 및 외피를 가지도록 제조될 수 있다. 이들은 또한, 예를 들어 히드록시프로필메틸 셀룰로스를 다양한 비율로 사용하여 그 안에 있는 활성 성분의 저속 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화되어, 목적하는 방출 프로파일, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로스피어를 제공할 수 있다. 이들은 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통해 여과하거나, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 다른 몇몇 멸균 주사용 매질에 용해될 수 있는 멸균 고형 조성물 형태의 멸균제를 혼입시켜 멸균시킬 수 있다. 이러한 조성물은 또한 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 임의로는 지연된 방식으로 위장관의 특정 부위에서 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 임배딩(embedding) 조성물의 예로는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다. 활성 성분은 또한 적절한 경우, 1종 이상의 상기 기재된 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태로 존재할 수 있다.

[0191] 본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 액상 투여형으로는 제약상 허용되는 유제, 미세유제, 용액제, 현탁액제, 시럽제 및 엘릭시르제가 포함된다. 액상 투여형은 활성 성분 이외에도, 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 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, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 발아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0192] 경구용 조성물은 불활성 희석제 이외에도, 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제를 또한 포함할 수 있다.

[0193] 현탁액제는 활성 화합물 이외에도, 예를 들어, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁화제를 함유할 수 있다.

[0194] 직장 또는 질내 투여를 위한 본 발명의 제약 조성물의 제제는 좌제로서 제공될 수 있으며, 이는 1종 이상의 본 발명의 화합물을 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제용 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 1종 이상의 적합한 무자극성 부형제 또는 담체와 함께 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 이는 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고, 따라서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출할 것이다.

[0195] 질내 투여에 적합한 본 발명의 제제로는 또한, 당업계에서 적절한 것으로 공지된 것과 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포 또는 분무 제제가 포함된다.

[0196] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형으로는 분말제, 분무제, 연고제, 페이스트제, 크림제, 로션제, 겔제, 용액제, 패치제 및 흡입제가 포함된다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 제약상 허용되는 담체, 및 요구될 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 함께 혼합될 수 있다.

[0197] 연고제, 페이스트제, 크림제 및 겔제는 본 발명의 활성 화합물 이외에도, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다.

[0198] 분말제 및 분무제는 본 발명의 화합물 이외에도, 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 분무제는 통상의 추진제, 예컨대 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성의 비치환된 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 추가로 함유할 수 있다.

[0199] 경피 패치는 신체에 본 발명의 화합물의 제어된 전달을 제공한다는 추가의 이점을 갖는다. 이러한 투여형은 적

절한 매질 중에 본 발명의 화합물을 용해시키거나 분산시켜 제조할 수 있다. 피부를 통해 본 발명의 화합물의 유동량을 증가시키기 위해서 흡수 증진제가 또한 사용될 수 있다. 이러한 유동 속도는 속도-제어 막의 제공, 또는 중합체 매트릭스 또는 겔 중의 활성 화합물의 분산에 의해 제어될 수 있다.

[0200] 안과용 제제, 안연고, 분말제, 용액제 등은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.

[0201] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 1종 이상의 본 발명의 화합물을, 1종 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성 수용액 또는 비-수용액, 분산액, 현탁액 또는 유액, 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액 중에서 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합으로 포함하며, 항산화제, 완충제, 정균제, 제제를 계획된 수혈자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있다.

[0202] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비-수성 담체의 예로는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브유) 및 주사가능한 유기 에스테르 (예컨대, 에틸 올레에이트)가 포함된다. 적당한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용, 분산액제의 경우 요구되는 입도의 유지, 및 계면활성제의 사용으로 유지될 수 있다.

[0203] 이러한 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산화제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 활동의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 함유함으로써 보장될 수 있다. 또한, 당, 염화나트륨 등과 같은 등장화제가 조성물 내에 포함되는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사가능한 제약 제제의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 함유함으로써 야기될 수 있다.

[0204] 일부 경우, 약물의 효과를 연장시키기 위해서, 피하 또는 근육내 주입으로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 이는 수용해도가 미약한 결정성 또는 무정형 물질의 액상 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 그 후, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 좌우되며, 이러한 약물 용해 속도는 또한 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 별법으로, 비경구로 투여되는 약물 형태의 흡수 지연은 오일 비히클 중에 약물을 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다.

[0205] 주사가능한 데포우(depot) 형태는 생물분해성 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드에 대상 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 발포시킴으로써 제조한다. 약물 대 중합체의 비, 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 따라, 약물의 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 또한, 주사가능한 데포우 제제는 신체 조직과 상용가능한 리포솜 또는 미세유제 안에 약물을 포획시킴으로써 제조한다.

[0206] 본 발명의 제제는 경구로, 비경구로, 국소로 또는 직장으로 제공될 수 있다. 이는 물론, 각각의 투여 경로에 적합한 형태로 제공된다. 예를 들어, 이들은 주사, 흡입에 의한 정제 또는 캡슐제 형태, 안약, 연고제, 좌제 등, 주사, 취입 또는 흡입에 의한 투여; 로션제 또는 연고제에 의한 국소 투여; 및 좌제에 의한 직장 투여로 투여된다. 경구 및/또는 IV 투여가 바람직하다.

[0207] 본원에서 사용되는 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여되는"은 장내 및 국소 투여 이외의 다른 투여, 통상적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0208] 본원에서 사용되는 어구 "전신 투여", "전신으로 투여되는", "말초 투여" 및 "말초로 투여되는"은 환자의 계통에 들어가서 대사 및 다른 유사 과정에 적용되도록 하는, 중추신경계로의 직접 투여를 제외한, 화합물, 약물 또는 다른 물질의 투여, 예를 들어 피하 투여를 의미한다.

[0209] 이러한 화합물은 경구, 비내 (예를 들어 분무제에 의해), 직장, 질내, 비경구, 수조내 및 국소 (분말제, 연고제 또는 점적제에 의해), 구강 및 설하를 비롯한 임의의 적합한 투여 경로에 의해 치료를 요하는 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다.

[0210] 선택된 투여 경로에 관계없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 당업자에게 공지된 통상의 방법에 의해 제약상 허용되는 투여형으로 제제화된다.

[0211] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여 수준을 다르게 하여, 환자에 대해 유독하지 않으면서 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료적 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 획득하도록 할

수 있다.

[0212] 선택되는 투여량 수준은 사용되는 본 발명의 특정 화합물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 횟수, 사용되는 특정 화합물의 배설 속도, 치료의 지속기간, 사용되는 특정 화합물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강상태 및 이전의 병력, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 요인을 비롯한 다양한 요인들에 따라 달라질 것이다.

[0213] 숙련된 기술을 가진 의사 또는 수의사는 필요한 제약 조성물의 유효량을 손쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물 중에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 양보다 낮은 수준에서 출발하여, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시킬 수 있다.

[0214] 통상적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 일일 용량은 치료 효과를 생성하는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 효과적인 용량은 일반적으로 상기 기재된 요인들에 따라 달라질 것이다. 통상적으로, 지정된 진통 효과를 위해 사용되는 경우, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 정맥내 및 피하 용량은 일일 체중 kg 당 약 0.0001 내지 약 100 mg, 보다 바람직하게는 일일 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 50 mg, 보다 더욱 바람직하게는 일일 체중 kg 당 약 1.0 내지 약 100 mg일 것이다. 유효량은 박테리아 감염을 치료하는 양이다.

[0215] 바람직한 경우, 활성 화합물의 효과적인 일일 용량은 임의로는 단위 투여형으로, 하루 동안 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 하위-용량으로서 투여될 수 있다.

[0216] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있지만, 화합물을 제약 조성물로서 투여하는 것이 바람직하다.

[0217] 합성 절차

[0218] 본 발명의 화합물은 비제한적으로 하기 조건들 중 하나 이상을 포함하는, 당업자에게 공지된 절차를 사용하여 통상적으로 입수가능한 화합물로부터 제조한다:

[0219] 본 명세서의 범주 내에서, 달리 제시되지 않는다면, 본 발명의 화합물의 목적하는 특정 최종 생성물의 구성요소가 아닌, 손쉽게 제거할 수 있는 기만이 "보호기"로 명시된다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체 및 이의 제거 반응은 예를 들어 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌 [Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: http://www.science-of-synthesis.com (Electronic Version, 48 Volumes))]; [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973]; [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999]; ["The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981]; ["Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]; [H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982]; 및 [Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다. 보호기의 특징은 이들이 예를 들어, 가용매분해, 환원, 광분해에 의해, 또는 별법으로 생리적 조건 하에서 (예를 들어, 효소적 분리에 의해) 손쉽게 (즉, 원치않는 2차 반응의 발생 없이) 제거될 수 있다는 것이다.

[0220] 하나 이상의 염-형성 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은 공지된 방식 그 자체로 제조할 수 있다. 예를 들어, 산성 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은 예를 들어, 화합물을 금속 화합물 (예컨대, 적합한 유기 카르복실산의 알칼리 금속 염, 예를 들어 2-에틸헥산산의 나트륨 염), 유기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 화합물 (예컨대, 상응하는 수산화물, 탄산염 또는 탄산수소염, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨), 상응하는 칼슘 화합물, 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민으로 처리함으로써 형성할 수 있으며, 바람직하게는 화학량론적 양 또는 단지 약간 과량의 염-형성제가 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 산 부가염은 통상의 방식으로, 예를 들어 화합물을 산 또는 적합한 음이온 교환 시약으로 처리함으로써 수득된다. 산성 및 염기성 염-형성 기, 예를 들어 유리 카르복시 기 및 유리 아미노 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 내부 염은 예를 들어, 염 (예컨대, 산 부가염)을, 예를 들어 약염기를 사용하여 등전점으로 중성화시킴으로써, 또는 이온 교환제로 처리함으로써 형성할 수 있다.

[0221] 염은 통상의 방식으로 유리 화합물로 전환될 수 있으며, 금속 및 암모늄 염은 예를 들어, 적합한 산으로의 처리

에 의해 전환될 수 있고, 산 부가염은 예를 들어, 적합한 염기성 시약으로의 처리에 의해 전환될 수 있다.

[0222] 본 발명에 따라 수득할 수 있는 이성질체의 혼합물은 공지된 방식 그 자체로 개별 이성질체로 분리될 수 있으며, 부분입체이성질체는 예를 들어, 다중상(polyphasic) 용매 혼합물에 분배, 재결정화 및/또는 예를 들어 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피 분리 또는 예를 들어 역상 컬럼 상에서의 중압용 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있고, 라세미체는 예를 들어, 광학적으로 순수한 염-형성 시약을 사용한 염의 형성 및 이렇게 수득가능한 부분입체이성질체 혼합물의 분리에 의하거나, 예를 들어 분별 결정화에 의해 또는 광학 활성 컬럼 물질 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

[0223] 중간체 및 최종 생성물은 후처리되고/거나 표준 방법 (예를 들어, 크로마토그래피법, 분할법, (재)결정화 등)에 따라 정제될 수 있다.

[0224] 일반적 공정 조건

[0225] 하기를 본 개시내용 전반에 걸쳐 언급된 모든 공정에서 일반적으로 적용한다.

[0226] 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 공정 단계는 구체적으로 언급된 것을 비롯한 그 자체로 공지된 반응 조건 하에서, 예를 들어 사용되는 시약에 대해 불활성이고 이를 용해시키는 용매 또는 희석제를 비롯한 용매 또는 희석제의 부재, 또는 통상적으로는 존재 하에, 반응 및/또는 반응물의 특성에 따라 촉매, 축합화제 또는 중성화제, 예를 들어 이온 교환제 (예컨대, H^+ 형태의 양이온 교환제)의 부재 또는 존재 하에, 저온, 정상 온도 또는 승온 (예를 들어, 약 -100℃ 내지 약 190℃, 예를 들어 대략 -80℃ 내지 대략 150℃ 범위의 온도, 예를 들어 -80 내지 -60℃, 실온, -20 내지 40℃ 또는 환류 온도)에서, 대기압 하에서 또는 밀폐된 용기 안에서 (적절하다면, 압력 하에서) 및/또는 불활성 분위기 (예를 들어, 아르곤 또는 질소 분위기) 하에서 수행될 수 있다.

[0227] 반응의 모든 단계에서, 형성되는 이성질체의 혼합물을 예를 들어, 문헌 [Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005]에 기재된 방법과 유사하게, 개별 이성질체 (예를 들어, 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체) 또는 임의의 목적하는 이성질체의 혼합물 (예를 들어, 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물)로 분리될 수 있다.

[0228] 임의의 특정 반응에 대해 적합한 용매로부터 선택될 수 있는 용매로는 구체적으로 언급된 것, 또는 공정의 기재에서 달리 제시되지 않는다면, 예를 들어, 물, 에스테르, 예컨대 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예를 들어, 에틸 아세테이트, 에테르, 예컨대 지방족 에테르, 예를 들어, 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들어, 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 액체 방향족 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 예컨대 아세토니트릴, 할로겐화된 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름, 산 아미드, 예컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드, 염기, 예컨대 헤테로시클릭 질소 염기 (예를 들어, 피리딘 또는 N-메틸피롤리딘-2-온), 카르복실산 무수물, 예컨대 저급 알칸산 무수물 (예를 들어, 아세트산 무수물), 시클릭, 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소펜탄, 또는 이들 용매의 혼합물, 예를 들어 수용액이 포함된다. 이러한 용매 혼합물은 또한, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분배에 의한 후처리에서 사용될 수 있다.

[0229] 또한, 염을 비롯한 화합물은 수화물 형태로 수득할 수 있거나, 또는 그의 결정은 예를 들어 결정화를 위해 사용된 용매를 포함할 수 있다. 상이한 결정질 형태가 존재할 수 있다.

[0230] 본 발명은 또한 임의의 공정 단계에서 중간체로서 수득가능한 화합물을 출발 물질로서 사용하여 나머지 공정 단계를 수행하거나, 또는 출발 물질을 반응 조건 하에서 형성하거나 유도체 형태 (예를 들어, 보호된 형태 또는 염의 형태)로 사용하거나, 또는 본 발명에 따른 방법에 의해 수득가능한 화합물을 공정 조건 하에서 생성하고 동일계에서 추가로 처리하는 공정 형태에 관한 것이다.

[0231] 전구약물

[0232] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 전구약물을 함유하는 제약 조성물, 및 이의 투여를 통한 박테리아 감염의 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 유리 아미노, 아미도, 히드록시 또는 카르복실산 기를 갖는 본 발명의 화합물은 전구약물로 전환될 수 있다. 전구약물은 1개의 아미노산 잔기, 또는 2개 이상 (예를 들어, 2, 3 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 쇄가 아미드 또는 에스테르 결합을 통해 본 발명의 화합물의 유리 아미노, 히드록시 또는 카르복실산 기에 공유 결합된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기로는 통상적으로 3개의 문자 기호로 명시되는 20개의 천연 발생 아미노산을 포함하고, 또한 4-히드록시프롤린, 히드록시리신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린 호모시스테인, 호

모세린, 오르니틴 및 메티오닌 술폰이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 추가 유형의 전구약물이 또한 포함된다. 예를 들어, 유리 카르복실 기는 아미드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화될 수 있다. 유리 히드록시 기는 문헌 [Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115]에 개략된 바와 같이 헤미숙시네이트, 포스페이트 에스테르, 디메틸아미노아세테이트 및 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐을 비롯한 기 (이에 제한되지 않음)를 사용하여 유도체화될 수 있다. 히드록시 기의 카르보네이트 전구약물, 술포네이트 에스테르 및 술페이트 에스테르와 같이, 히드록시 및 아미노 기의 카르바메이트 전구약물이 또한 포함된다. 아실 기가 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 비롯한 기 (이에 제한되지 않음)로 임의로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나, 또는 아실 기가 상기 기재된 바와 같은 아미노산 에스테르인 (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로서의 히드록시 기의 유도체화가 또한 포함된다. 이러한 유형의 전구약물은 문헌 [J. Med. Chem. 1996, 39, 10]에 기재되어 있다. 유리 아민은 또한 아미드, 술폰아미드 또는 포스폰아미드로서 유도체화될 수 있다. 모든 이러한 전구약물 잔기는 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 비롯한 기 (이에 제한되지 않음)를 포함할 수 있다.

[0233] 따라서, 본 발명의 화합물에 대한 임의의 언급은 적절하고 합당한 경우, 본 발명의 화합물의 상응하는 전구약물을 또한 지칭하는 것으로 이해된다.

[0234] 조합물

[0235] 본 발명의 화합물은 또한 대상체에서 박테리아 감염의 치료를 위해 다른 작용제, 예를 들어 본 발명의 화합물이거나 본 발명의 화합물이 아닌 추가의 항박테리아 화합물과 조합으로 사용될 수 있다.

[0236] 용어 "조합물"은 하나의 단위 투여 단위 형태의 고정된 조합물, 또는 본 발명의 화합물 및 조합 파트너가 독립적으로 동시에 또는 특히, 조합 파트너가 협동적 (예를 들어, 상승작용적) 효과를 나타내도록 하는 시간 간격 내에 개별적으로 투여될 수 있는 조합 투여를 위한 부분들의 키트, 또는 이의 임의의 조합을 의미한다.

[0237] 본 발명의 화합물은 다른 항박테리아제와 조합으로 사용될 수 있다. 용어 "항박테리아제"는 살균적 또는 정균적, 즉, 박테리아 세포를 살해할 수 있거나 또는 이의 성장을 억제할 수 있는 임의의 물질을 지칭한다. 항박테리아제로는 항생제, 살생물제, 항미생물제 및 정균제가 포함된다. 공지된 유형의 항생제로는 예를 들어, 세포벽 합성 억제제, 세포막 억제제, 단백질 합성 억제제, 및 DNA 또는 RNA에 결합하거나 또는 이의 합성에 영향을 미치는 억제제가 포함된다. 박테리아-관련 질환 및 장애의 치료에 사용하기에 적합한 다수의 항생제는 예를 들어, 하기 문헌 및 여기에 인용된 참고문헌에 공지 및 개시되어 있다:

The Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, N.J.), (53.sup.rd Ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, Minn.), January 1998; Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (11.sup.th Ed.), Merck & Co., Inc. (Rahway, N.J.), 1989; University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/ 5amcg/amcg.html; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, http://jeffiine.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html.

[0238]

[0239] 본 발명의 화합물과 조합으로 사용하기 위한 항생제의 예로는 퀴놀론, 마크롤리드, 글리코펩티드, 옥사졸리디논, β-락탐 (아목시실린, 암피실린, 바캄피실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메티실린, 메즐로실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린 G, 페니실린 V, 피페라실린, 피밤피실린, 피브메실리남, 티카르실린, 술박탐, 타조박탐, 클라불라네이트 포함), 세팔로스포린 (세파클로르, 세파드록실, 세파만돌, 세파졸린, 세프디니르, 세프디토렌, 세페핌, 세픽심, 세포니시드, 세포페라존, 세포탁심, 세포테탄, 세폭시틴, 세프포독심, 세프프로질, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티족심, 세프트리악손, 세푸록심, 세팔렉신, 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘 포함), 아미노글리코시드 (겐타마이신, 스트렙토마이신, 아미카신, 카나마이신, 비오마이신, 카프레오마이신 포함), 에티온아미드, 프로티온아미드, 시클로세린, 답손, 클로파지민, 테트라사이클린 (테트라사이클린, 독시사이클린, 클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 미노사이클린, 데메클로사이클린 포함), 옥사졸리디논 (리네졸리드, 에페레졸리드), 메트로니다졸, 리파부틴, 이소니아조니드, 에탐부톨, 및 이의 조합이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0240] 본 발명의 화합물과 조합으로 사용하기 위한 항바이러스제의 예로는 지도부딘, 라미부딘, 디다노신, 잘시타빈, 스타부딘, 아바카비르, 네비라핀, 델라비르딘, 엠트리시타빈, 에파비렌즈, 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 테노포비르, 아데포비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 히드록시우레

아, AL-721, 암플리겐, 부틸화 히드록시톨루엔; 폴리만노아세테이트, 카스타노스페르민; 콘트라칸; 크레메 파마텍스, CS-87, 펜시클로비르, 팜시클로비르, 아시클로비르, 사이토포비르, 간시클로비르, 덱스트란 술페이트, D-페니실라민 트리나트륨 포스포노포르메이트, 푸시드산, HPA-23, 에플로르니틴, 노녹시놀, 펜타미딘 이세티오네이트, 펩티드 T, 페니토인, 이소니아지드, 리바비린, 리파부틴, 안사마이신, 트리메트렉세이트, SK-818, 수라민, UA001, 엔푸비르티드, gp41-유도된 펩티드, CD4에 대한 항체, 가용성 CD4, CD4-함유 분자, CD4-IgG2, 및 이의 조합이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0241] 본 발명의 화합물과 조합으로 사용할 수 있는 작용제의 추가 예로는 유리 라디칼 스케빈저(scavenger), 아스코르브산, 비타민 C, 항암제, 화학요법제, 비-스테로이드성 소염 약물, 스테로이드성 소염 약물, 항진균제, 해독제, 진통제, 기관지확장제, 혈관 허혈의 치료용 약물, 모노클로날 항체 작용제, 모발 성장을 위한 국소 도포용 미녹시딜, 이뇨제, 면역억제제, 림포카인, α- 및 β-인터페론, 및 이의 조합이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0242] 본 발명의 화합물 및 임의의 추가 작용제는 개별 투여형으로 제제화될 수 있다. 별법으로, 환자에게 투여되는 투여형의 개수를 감소시키기 위해, 본 발명의 화합물 및 임의의 추가 작용제는 임의의 조합으로 함께 제제화될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물인 억제제를 하나의 투여형으로 제제화한 다음, 추가 작용제를 함께 또 다른 투여형으로 제제화할 수 있다. 임의의 개별 투여형은 동시에 또는 상이한 시간에서 투여될 수 있다.

[0243] 별법으로, 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 추가 작용제를 포함한다. 각각의 성분은 개별 조성물, 복합 조성물 또는 단일 조성물로 제공될 수 있다.

[0244] 본 발명의 예시화

[0245] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되나, 이는 본 발명을 더 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시는 달리 제시되지 않는다면, 당업계의 기술 내에 있는 세포 생물학, 세포 배양, 분자 생물학, 트랜스제닉 생물학, 미생물학 및 면역학의 통상의 기술을 이용할 것이다.

[0246] **일반적 합성 방법**

[0247] 본 발명의 화합물의 합성에 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수화제, 용매 및 촉매는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 당업자에게 공지된 유기 합성 방법 (문헌 [Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21])에 의해 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 나타낸 바와 같이, 당업자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0248] <실시예>

[0249] 정의

[0250] A, Å 옹스트롬

[0251] ACN 아세토니트릴

[0252] AcOH 아세트산

[0253] aq 수성

[0254] bnBr 브롬화벤질

[0255] boc tert-부톡시카르보닐

[0256] C 섭씨

[0257] cat. 촉매

[0258] CDI 카르보닐디이미다졸

[0259] CSA 캄포르술폰산

[0260] conc. 진한

[0261] C_2CO_3 탄산세슘

[0262] Da 달톤

[0263] deg 도

[0264] DIBAL, DIBAL-H 디이소부틸알루미늄 수소화물

[0265] DIPEA 디이소프로필에틸아민

[0266] DIPC N,N'-디이소프로필카르보디이미드

[0267] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0268] DMI 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논

[0269] DMP 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난

[0270] DCC N,N-디시클로헥실카르보디이미드

[0271] DCE 디클로로에탄

[0272] DCM 디클로로메탄

[0273] DMAP 4-디메틸아미노피리딘

[0274] DMSO 디메틸술폭시드

[0275] EtOAc 에틸 아세테이트

[0276] EtOH 에탄올

[0277] eq 당량

[0278] g 기체

[0279] 그럽스(Grubbs) II 1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-(이미다졸리디닐리덴)(디클로로페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테늄

[0280] h 시간

[0281] HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0282] HMPA 헥사메틸포스포르아미드

[0283] hep 헵탄

[0284] HCl 염산

[0285] inh. 억제

[0286] imid. 이미다졸

[0287] K 켈빈

[0288] KHMDS 칼륨 헥사메틸디실릴아지드

[0289] K_2CO_3 탄산칼륨

[0290] LDA 리튬디이소프로필아민

[0291] $LiBH_4$ 수소화붕소리튬

[0292] LHMDS 리튬헥사메틸디실릴아지드

[0293] LC 액체 크로마토그래피

[0294] LC/MS 액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼

[0295] M 몰 농도

[0296] MeCN 아세토니트릴

[0297] MeOH 메탄올

[0298] $MgSO_4$ 황산마그네슘

[0299] MHz 메가헤르쯔

[0300] min 분

[0301] mol. 체 분자체

[0302] $NaBH_4$ 수소화붕소나트륨

[0303] N 노르말 농도

[0304] NMR 핵 자기 공명

[0305] Pd/C 탄소상 팔라듐

[0306] PEG(750) O-(2-아미노에틸)-O'-메틸 폴리에틸렌 글리콜 750;

[0307] $NH_2(CH_2CH_2O)_nCH_3$; CAS# [80506-64-5]; 플루카 07964;

[0308] 평균 분자량 = 750

[0309] PS 폴리스티렌

[0310] Py 피리딘

[0311] PPM 백만 당 부

[0312] RP 역상

[0313] RT 실온

[0314] R_t 체류 시간

[0315] s 고체

[0316] sat. 포화

[0317] TBS tert-부틸디메틸실릴

[0318] TMS 트리메틸실릴

[0319] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[0320] TBTU O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄

[0321] 테트라플루오로보레이트

[0322] TLC 박층 크로마토그래피

[0323] TEA 트리에틸아민

[0324] TFA 트리플루오로아세트산

[0325] THF 테트라히드로푸란

[0326] h 시간

[0327] min 분

[0328] m/z 질량 대 전하

[0329] MS 질량 스펙트럼

[0330] HRMS 고해상도 질량 스펙트럼

[0331] NMR 핵 자기 공명

[0332] **분석 방법**

[0333] NMR: 양성자 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한 브루커(Bruker) 400 MHz 초-차폐(ultrashield) 분광기 상에서 기록되었다. 화학적 이동은 메탄올 (δ 3.31), 디메틸 술폭시드 (δ 2.50) 또는 클로로포름 (δ 7.26)에 대한 ppm으로 보고되었다.

[0334] LC/MS:

[0335] 방법 1: 화합물은 2분 구배 용리 (20→80% 아세토니트릴/H_2O/5 mM 암모늄 포르메이트) 및 4 ml/분의 유량으로 이너트실(Inertsil) ODS-3 컬럼 (C18, 50×4.6 mm, 3 ㎛) 상에서 분석하였다.

[0336] 방법 5: 산 이동상 (0.1% 포름산) 및 빠른 구배를 사용하는 일반적인 LC/MS 방법. 전자분무 질량 스펙트럼 (+) 및 (-), DAD-UV 크로마토그램 200-400 nm, 스캔 범위 120-1500 Da. 구배: 2 분 내 20→80% MeCN/H_2O (2 ml/분), 2 μL 주입. 컬럼: 이너트실 ODS3 C-18, 3 cm×33 mm×3.0 ㎛, 40℃.

[0337] 방법 6: 중성 이동상 (5 mM $NH_4^+HCOO^-$) 및 빠른 (20→80%) 구배를 사용하는 일반적인 LC/MS 방법. 전자분무 질량 스펙트럼 (+) 및 (-), DAD-UV 크로마토그램 200-400 nm, 스캔 범위 120-1500 Da. 구배: 2 분 내 20→80 % MeCN/H_2O (2 ml/분), 2μL 주입. 컬럼: 이너트실 ODS3 C-18, 3 cm×33 mm×3.0 ㎛, 40℃.

[0338] 방법 7: 산 이동상 (0.1% 포름산) 및 빠른 (40→90%) 구배를 사용하는 비-극성 (지방 함유) 화합물에 대한 LC/MS 방법. 전자분무 질량 스펙트럼 (+) 및 (-), DAD-UV 크로마토그램 200-400 nm, 스캔 범위 120-1500 Da. 구배: 2 분 내 40→90% MeCN/H_2O (2 ml/분), 2 μL 주입. 컬럼: 이너트실 C8-3, 3 cm×33 mm×3.0 ㎛, 40℃.

[0339] 방법 8: 중성 이동상 (5 mM $NH_4^+HCOO^-$) 및 빠른 (40→90%) 구배를 사용하는, 비-극성 (지방 함유) 화합물에 대한 LC/MS 방법. 전자분무 질량 스펙트럼 (+) 및 (-), DAD-UV 크로마토그램 200-400nm, 스캔 범위 120-1500 Da. 구배: 2 분 내 40→90% MeCN/H_2O (2 ml/분), 2 μL 주입. 컬럼: 이너트실 C8-3, 3.0 cm×33 mm×3.0 ㎛, 40℃.

[0340] 방법 9: 산 이동상 (0.1% 포름산)의 넓은 범위 (5→95%) 구배를 사용하는 LC/MS 방법. 전자분무 질량 스펙트럼 (+) 및 (-), DAD-UV 크로마토그램 200-400 nm, 스캔 범위 120-1500 Da. 구배: 2 분 내 5→95% MeCN/H_2O (2 ml/분), 2 μL 주입. 컬럼: 이너트실 C8-3, 3.0 cm×33 mm×3.0 ㎛, 40℃.

[0341] 방법 10: 중성 이동상 (5 mM $NH_4^+HCOO^-$)의 넓은 범위 (5→95%) 구배를 사용하는 LC/MS 방법. 전자분무 질량 스펙트럼 (+) 및 (-), DAD-UV 크로마토그램 200-400 nm, 스캔 범위 120-1500 Da. 구배: 2 분 내 5→95% MeCN/H_2O (2 ml/분), 2 μL 주입. 컬럼: 이너트실 C8-3, 3 cm×433 mm×3.0 ㎛, 40℃.

[0342] 방법 11: 산 이동상 (0.1% 포름산) 및 느린 (0→100%) 구배를 사용하는, 극성 화합물에 대한 LC/MS 방법. 전자분무 질량 스펙트럼 (+) 및 (-), DAD-UV 크로마토그램 200-400 nm, 스캔 범위 120-1500 Da. 구배: 2 분 내 0→100% MeCN/H_2O (2 ml/분), 2 μL 주입. 컬럼: 이너트실 ODS3 (C-18, 3 cm×33 mm×3.0 ㎛, 40℃)

[0343] 방법 12: 중성 이동상 (5 mM $NH_4^+HCOO^-$) 및 느린 (0→100%) 구배를 사용하는, 극성 화합물에 대한 LC/MS 방법. 전자분무 질량 스펙트럼 (+) 및 (-), DAD-UV 크로마토그램 200-400 nm, 스캔 범위 120-1500 Da. 구배: 2 분 내 0→100% MeCN/H_2O (2 ml/분), 2 μL 주입. 컬럼: 이너트실 ODS-3 (C-18, 3 cm×33 mm×3.0 ㎛, 40℃.

[0344] 방법 13: 화합물은 2 분 구배 용리 (5→90% 아세토니트릴/H_2O/5 mM 암모늄 포르메이트) 및 2 ml/분의 유량으로 이너트실 ODS-3 컬럼 (C8, 30 mm×3.0 mm, 3.0 um) 상에서 분석하였다.

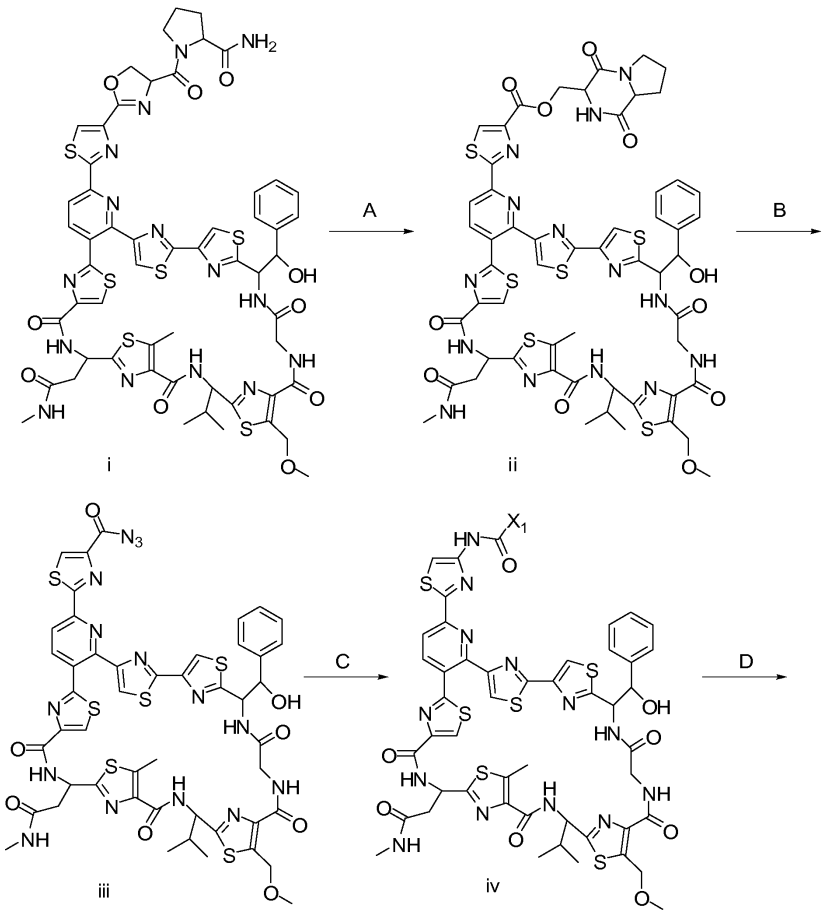
[0345] 방법 14: 화합물은 2 분 구배 용리 (5→90% 아세토니트릴/H_2O/0.1% 포름산) 및 2 ml/분의 유량으로 이너트실 ODS-3 컬럼 (C8, 30 mm×3.0 mm, 3.0 um) 상에서 분석하였다.

[0346] HPLC 정제는 C8 또는 C18 컬럼 (30×100 mm, 5 um, 상표: 선파이어(Sunfire 또는 엑스테라(XTerra))을 사용하고, (달리 언급되지 않는 한) 하기 2개의 방법을 사용하여 적절한 구배로 수행하였다. 방법 1은 H_2O 중의 5%

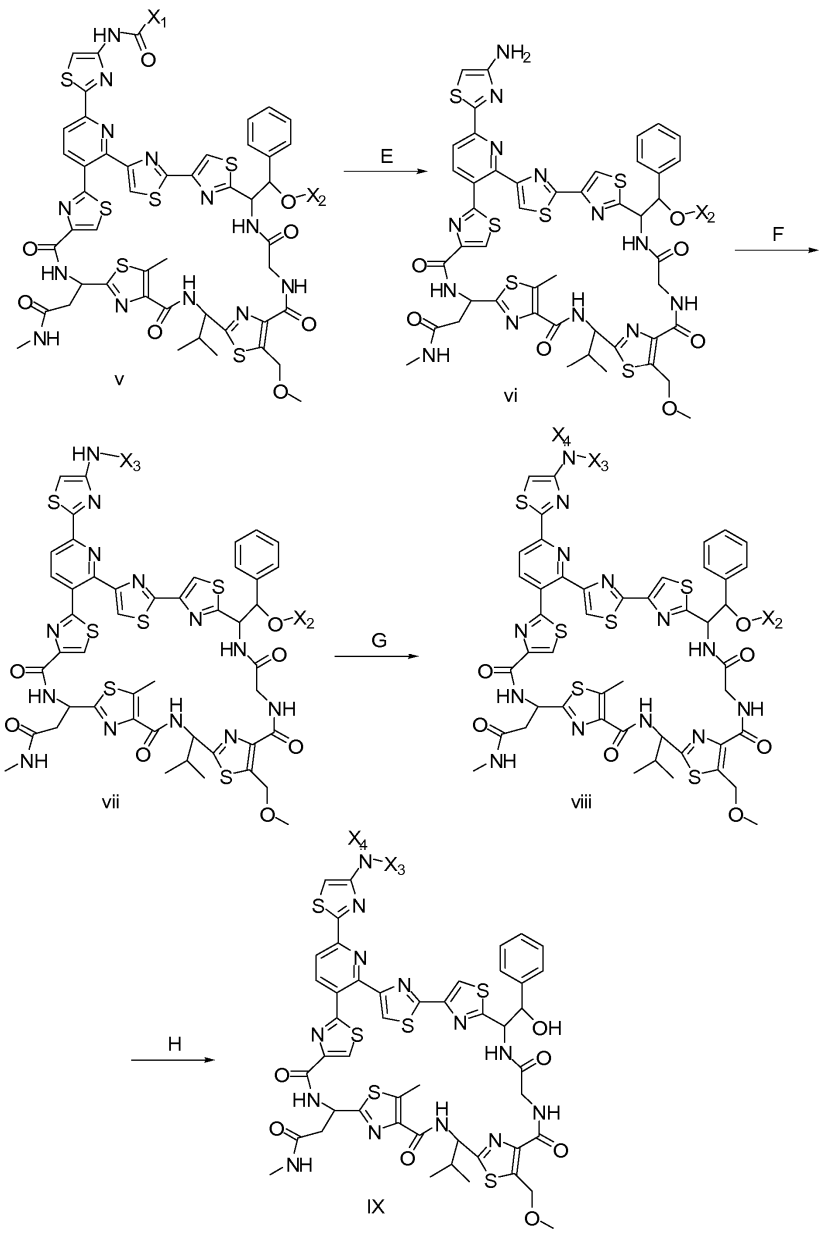
→95% ACN + 0.1% TFA로 구성되어 있다. 방법 2는 H_2O 중의 5%→95% ACN + 10 mM NH_4OH로 구성되어 있다.

[0347] LC 분석은 아길렌트(Agilent) 1100 액체 크로마토그래프를 사용하는 액체 크로마토그래피-UV 검출 (LC-UV)을 이용하였다. LC 조건은 하기와 같다: 컬럼: 아틀란티스(Atlantis) C18 (워터스, 인크.(Waters, Inc.)), 15 cm ×4.6 mm×5 ㎛; 컬럼 온도: 주변 온도; 유량: 1.4 ml/분; 주입 부피: 3.0 μL; 구배: A = 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 (TFA), B = 아세토니트릴 중 0.05% 트리플루오로아세트산 (TFA), 19.0 분 내 0→95% B, 1.8 분 유지.

[0348] <반응식 1>



[0349]

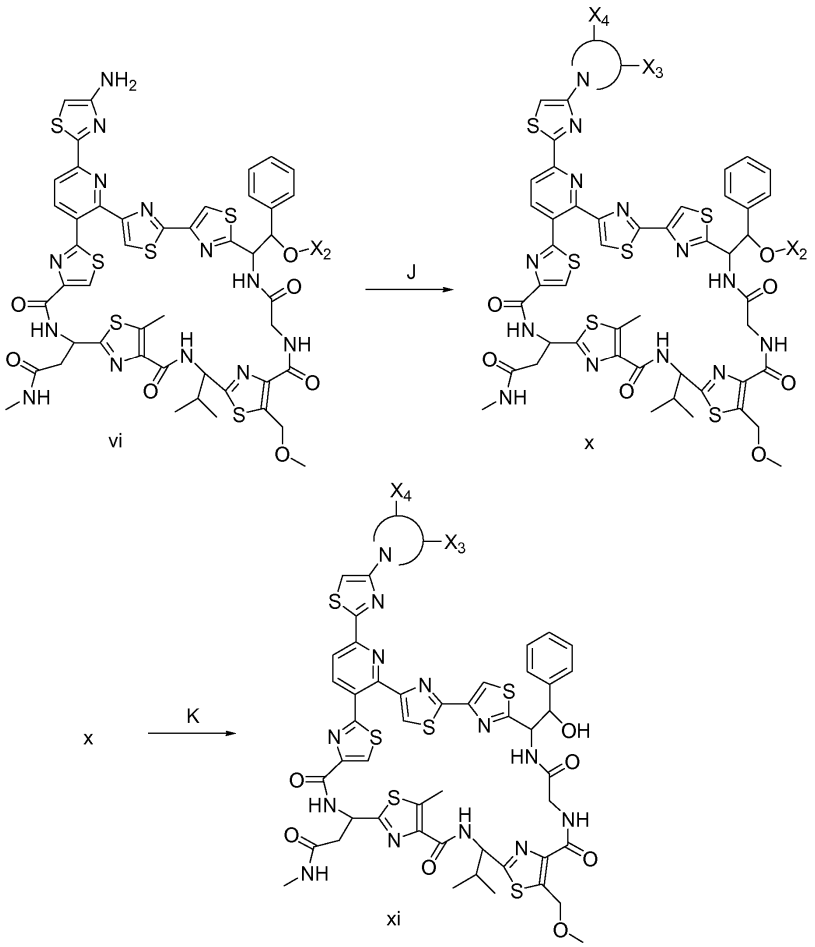


[0350]

[0351] 화학식 i의 화합물은 당업자에게 익히 공지된 합성 방법을 통해 제조할 수 있거나, 또는 별법으로 발효 브로쓰(broth)로부터 단리할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,202,241호를 참조한다. 화학식 ii의 화합물은 물 및 적합한 산 또는 염기의 존재 하에, 화합물 i의 산 또는 염기 매개된 재배열에 의한 공정 A에 따라 제조할 수 있다. 화학식 iii의 화합물은 화합물 ii로부터 아지드와의 반응을 통해 직접적으로, 또는 별법으로 적합한 염기 또는 산을 사용하는 가수분해를 통한 에스테르 관능기의 제거, 적합한 활성화제를 사용한 카르복실산 잔기의 활성화 및 아지드와 같은 적합한 시약과의 반응을 포함하는 다단계 공정을 통해, 공정 B로 제조할 수 있다. 화학식 iii으로 표시되는 아지드는 당업계에 공지되어 있으며, 당업계에서 통상적으로 사용되는 표준 절차에 의해 손쉽게 합성된다. 화학식 iv의 화합물은 아지드 iii을 친핵체, 알콜, 아민 또는 보호기 (X_1)와 반응시켜 제조할 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에 의해 선택될 수 있다. 보호기는 이들이 도시된 변형에 대해 적합할 수 있고, 수율의 손실이 거의 없이 또는 수율의 손실이 전혀 없이 합성 후에 제거될 수 있도록 선택된다. 보호기의 도입 및 선택적 제거는 문헌 [Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991)]에 교시되어 있다. 화학식 v의 화합물은 화합물 iv를 반응성 시약, 예컨대 친전자체, 알킬화제, 아실화제 또는 보호기 (X_2)와 반응시켜 화합물 v를 수득함으로써 제조할 수 있다. 화학식 vi의 화합물은 화합물 v를 산, 염기, 친핵체 또는 친전자체와 반응시켜 보호기 (X_1)를 제거함으로써 제조할 수 있다. 화학식 vii의 화합물은 화합물 vi을 적합한 친전자체, 알킬화제 또는 아실화제 (X_3)와 반응시켜 제조할 수 있다. 화학식 viii의 화합물은 화합물 vii을 적합한 친전자체, 알킬화제 또는 아실화제 (X_4)와 반응시켜 제조할 수 있다. 화

학식 ix의 화합물은 화합물 viii을 산, 염기, 친핵체 또는 친전자체와 반응시켜 남아있는 임의의 보호기를 제거함으로써 제조할 수 있다. 별법으로, 임의의 이들 단계 (A 내지 H)는 다른 순서로, 또는 몇몇 단계를 제거하거나 약간 변경하여 수행될 수 있으며, 이는 당업자에게 명백하다.

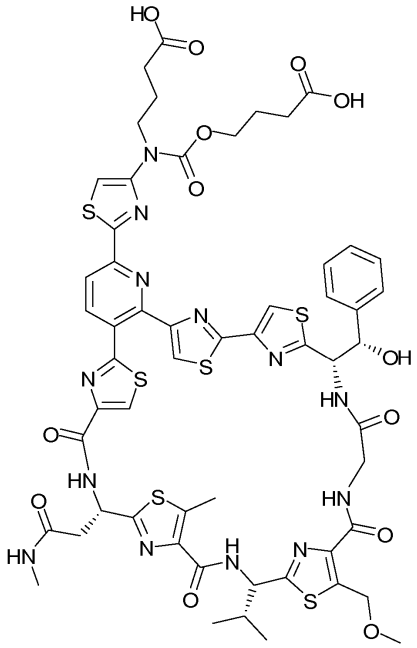
[0352] <반응식 2>



[0353]

[0354] 중간체 vi은 또한 고리화되어, 알킬화, 아실화, 고리화, 전이 금속-매개 커플링 또는 축합 (산 또는 염기 촉매되어 x를 형성할 수 있음)을 통해 공정 J에 따라 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리를 형성할 수 있다. 화합물 x는 알킬화, 아실화, 전이 금속-매개 커플링 등을 통해 추가로 유도체화되고, 공정 K를 통해 보호기를 제거하여 xi을 제공할 수 있다.

[0355] 실시예 1: 표 A의 이산 3의 제조:

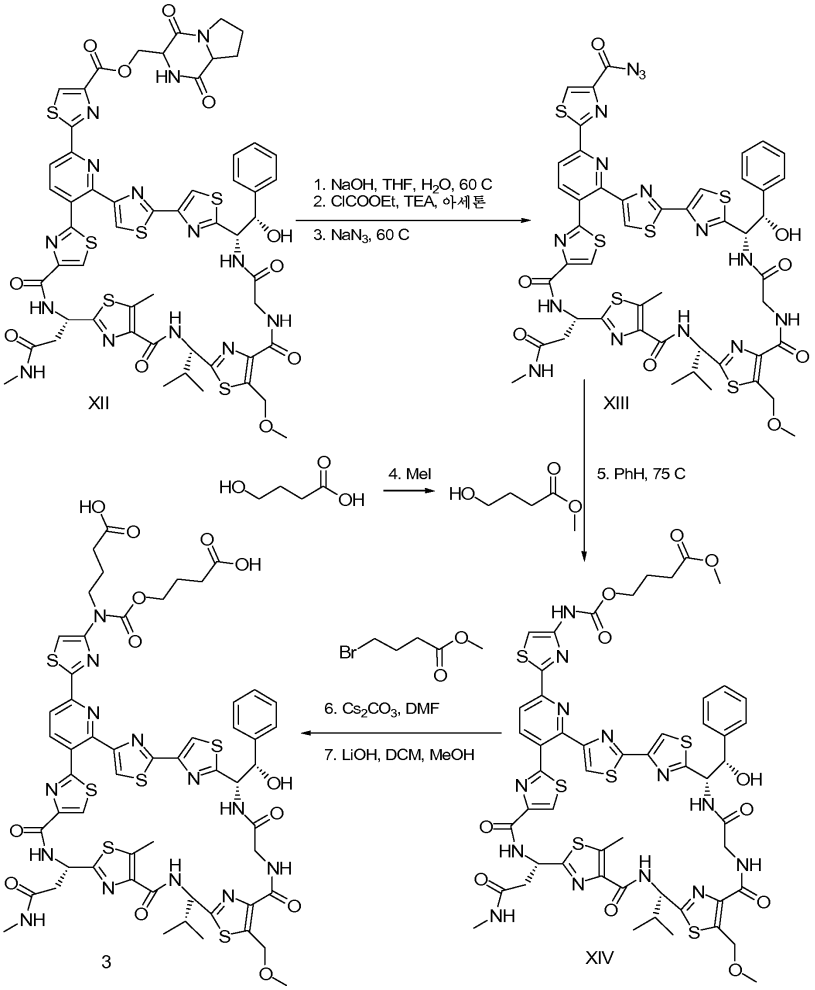


(3)

[0356]

[0357] <반응식 3>

표 A의 이산 화합물 3의 제조



[0358]

[0359] 단계 1-3:

[0360] $(CH_3)_2CO$ (350 mL) 및 H_2O (40 mL) 중 XII (3.1 g, 2.4 mmol)의 용액에 NaOH 결정 (0.192 g, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 음파처리하고, 22℃에서 1 시간 동안 교반하였다 (LC/MS: m/z $[M+H]^+$1125, R_t = 1.12 분, 방법 1). 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, EtOCOCl (17.8 mL, 192 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5 시간 동안 교반한 후에, 반응물은 아실 탄산염 중간체를 나타냈다 (MS m/z 1197 $[M + H]^+$). NaN_3 고체 (6.3 g, 96 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 22℃에서 12 시간 동안 교반하였다. SiO_2 15 g을 첨가하고, 모든 용매를 진공하에 증발시켰다. 고체를 100% EtOAc로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 크림색 고체 XIII의 3.4 g (정량 수율)을 제공하였다. MS m/z 1167 (M + H_2O).

[0361] 단계 4:

[0362] DMF (100 mL) 중 산 나트륨 염 (8 g, 63 mmol)의 용액에 MeI (7.9 mL, 126 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5일 동안 22℃에서 교반하였다. 잉여의 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 수성 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 황색 오일인 4-히드록시-부티르산 메틸 에스테르 6.2 g (83%)을 제공하였다.

[0363] 단계 5:

[0364] PhMe (100 mL) 중 XIII (3 g, 2.6 mmol)의 용액에 4-히드록시-부티르산 메틸 에스테르 (1.2 g, 10.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 75℃에서 12 시간 동안 교반하였다. SiO_2 7 g을 상기 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압하에 농축하였다. 고체를 100% EtOAc로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체 XIV 3.82 g (정량 수율)을 제공하였다. MS m/z 1240 $(M + H)^+$.

[0365] 단계 6:

[0366] DMF (50 mL) 중 XIV (1.8 g, 0.15 mmol)의 용액에 4-브로모-부티르산 메틸 에스테르 (1 g, 0.87 mmol) 및 Cs_2CO_3 (800 mg, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 22℃에서 48 시간 동안 교반하였다. SiO_2 5 g을 첨가하고, 모든 용매를 진공하에 증발시켰다. 고체를 MeOH/DCM (0→10%)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체 1.5 g (75%)을 제공하였다. MS m/z 1357 (M + H_2O).

[0367] 단계 7:

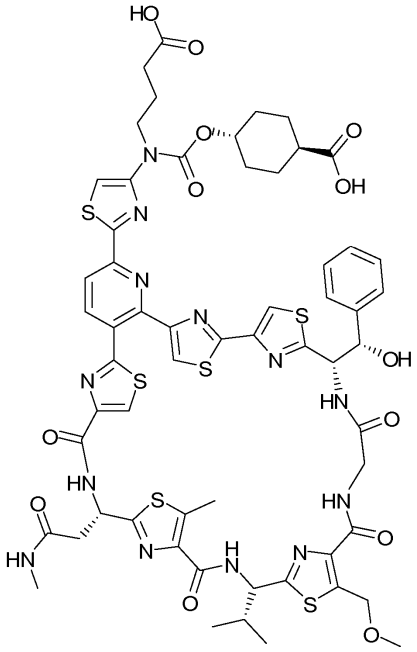
[0368] MeOH (10 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 디에스테르 (250 mg, 0.187 mmol)의 용액에 NaOH 결정 (37 mg, 0.933 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 72 시간 동안 22℃에서 교반하였다. SiO_2 6 g을 첨가하고, 용매를 감압하에 농축하였다. 고체를 MeOH/DCM (5→10%), 이어서 1% AcOH를 함유한 10% MeOH/DCM으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일 0.2 g을 제공하였다. 황색 오일을 3% n-프로판올을 함유한 ACN/H_2O (5→50%)로 용리하는 길슨 HPLC로 정제하였다. 12 시간 동안 동결건조시켜 4 mg의 백색 고체 3 (16%)을 제공하였다.

LC/MS: *m/z* 1329

$[M+H_2O]^+$, 방법 1. LC: R_t = 8.84 분 , HRMS (ES^+) $C_{56}H_{57}N_{13}O_{13}S_6$: 계산치 : 1312.2601 $[M + H]^+$; 실측치: 1312.2637. ^1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz, 300 K) δ 9.047 (d, 1 H), 8.698 (d, 1 H), 8.683 (d, 1 H), 8.605 (s, 1 H), 8.459 (dd, 1 H), 8.381 (d, 1H), 8.265 (s, 1 H), 8.238 (d, 1 H), 7.758 (s, 1 H), 7.388 (m, 1 H), 7.361 (s, 1 H), 7.321 (m, 1 H), 7.289 (m, 1 H), 7.239 (m, 1 H), 6.06 (b, 1 H), 5.295 (m, 1 H), 5.237 (t, 1 H), 5.211 (dd, 1 H), 4.998 (d, 1 H), 4.979 (s, 2 H), 4.272-3.787 (dd, 2 H), 4.163 (t, 2 H), 4.007 (b, 2 H), 3.391 (s, 3 H), 2.717-1.298 (dd, 2 H), 2.589 (s, 3 H), 2.479 (d, 3 H), 2.336 (t, 2 H), 2.303 (t, 2 H), 2.169 (m, 1 H),

[0369] 1.900 (m, 2 H), 1.878 (m, 2 H), 0.881-0.846 (d, 3 H).

[0370] 실시예 2: 표 A의 이산 4의 제조:



(4)

[0371]

[0372] 단계 1:

[0373] 톨루엔 (20 mL) 중 아실아지드 (XIII, 0.600 g, 0.522 mmol)의 현탁액에 트랜스-4-히드록시-시클로헥산 카르복실산 에틸 에스테르 (0.134 g, 0.778 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축하고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (MeOH/DCM)로 정제하여 에스테르 0.236 g (0.182 mmol, 35%)을 수득하였다.

[0374] 단계 2:

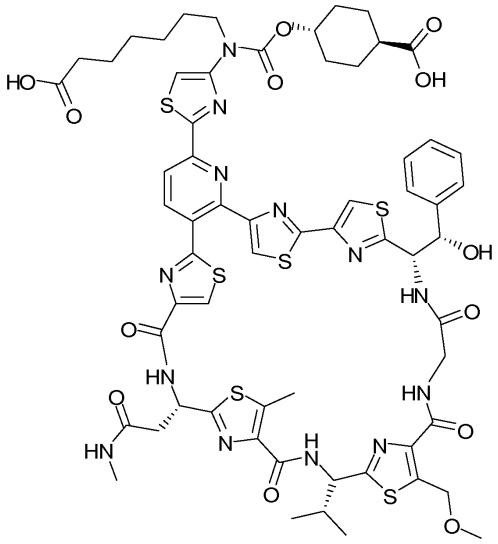
[0375] DMF (0.8 mL) 중 에스테르 (125 mg, 0.098 mmol)의 용액에 메틸 4-브로모부티레이트 (67 uL, 0.588 mmol) 및 Cs_2CO_3 (112 mg, 0.341 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 MeOH/DCM (0→10%)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체인 디에스테르 100 mg (74.2%)을 제공하였다. MS, m/z 1381 $(M+H)^+$.

[0376] 단계 3:

[0377] MeOH (3.6 mL) 및 THF (0.9 mL) 중 디에스테르 (180 mg, 0.130 mmol)의 용액에 3 N NaOH (0.45 mL, 1.30 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 7 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 고체 NH_4Cl (70 mg, 1.30 mmol)로 중성화시켰다. 이어서, 혼합물을 감압하에 농축하였다. 황색 고체를 0.1% TFA를 함유한 ACN/H_2O (구배 용리: 30→80%)로 용리하는 길슨 HPLC로 정제하였다. 12 시간 동안 동결건조시켜 54 mg의 담황색 고체 4를 제공하였다.

[0378] LC: R_t =11.68 분 ; HRMS (ES^+) $C_{59}H_{61}N_{13}O_{13}S_6$:
계산치 : 1352.2914 $[M+H]^+$; 실측치: 1352.2878.

[0379] 실시예 3: 표 A의 이산 5의 제조:



(5)

[0380]

[0381] 단계 1:

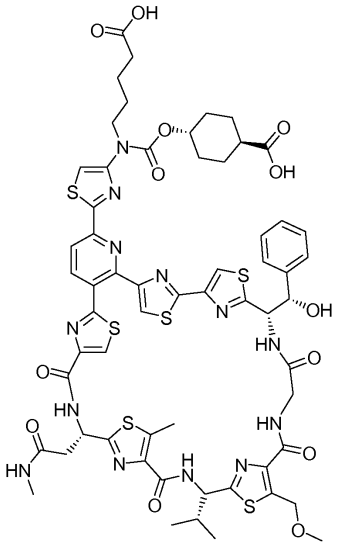
[0382] DMF (2.1 mL) 중 시클로헥실 에스테르 (실시예 2, 단계 1, 300 mg, 0.234 mmol)의 용액에 에틸 7-브로모-헵타노에이트 (282 uL, 1.40 mmol) 및 Cs_2CO_3 (267 mg, 0.819 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 MeOH/DCM (0→10%)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 디에스테르 210 mg을 제공하였다. MS m/z 1437 $(M+H)^+$.

[0383] 단계 2:

[0384] MeOH (4.5 mL) 및 THF (1.5 mL) 중 디에스테르 (210 mg, 0.146 mmol)의 용액에 3 N NaOH (0.49 mL, 1.46 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 고체 NH_4Cl (81 mg, 1.50 mmol)로 중성화시키고, 감압하에 농축하였다. 황색 고체를 0.1% TFA를 함유한 ACN/H_2O (30→80%)로 용리하는 길슨 HPLC로 정제하였다. 12 시간 동안 동결건조시켜 86 mg의 담황색 고체 5를 제공하였다.

[0385] LC: R_t=12.82 분, HRMS (ES^+) $C_{62}H_{67}N_{13}O_{13}S_6$:계산치:1394.3384 $[M+H]^+$; 실측치: 1394.3356.

[0386] 실시예 4: 표 A의 이산 6의 제조:



[0387] (6)

[0388] 화합물 6은 실시예 1 및 반응식 3에 따라 제조하였다.

[0389] 단계 1:

[0390] 디옥산 (80 mL) 중 XIII (1 g, 0.87 mmol)의 용액에 트랜스-4-히드록시 시클로헥산 카르복실산 메틸 에스테르 (0.46 g, 2.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 교반하였다. SiO_2를 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압하에 농축하였다. 고체를 10% DCM/ MeOH로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체인 우레탄 530 mg (47.7% 수율)을 제공하였다. MS m/z 1280 $(M + H)^+$.

[0391] 단계 2:

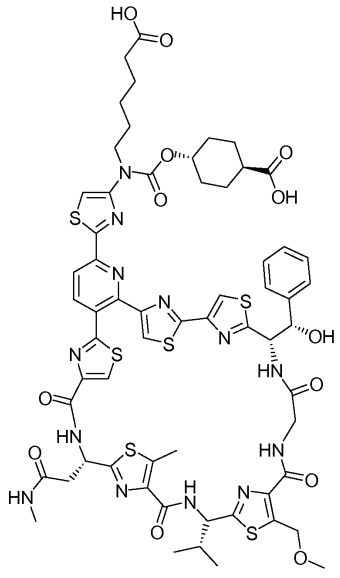
[0392] DMF (2 mL) 중 우레탄 (300 mg, 0.234 mmol) 및 Cs_2CO_3 (267 mg, 0.820 mmol)의 용액에 메틸 5-브로모발레레이트 (0.20 mL, 1.404 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 MeOH/DCM (구배: 0→10%)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체 270 mg (82.5 %)을 제공하였다. MS m/z 1395 $(M+H)^+$.

[0393] 단계 3:

[0394] MeOH (6.5 mL) 및 THF (2.5 mL) 중 디에스테르 (270 mg, 0.194 mmol)의 용액에 3 N NaOH (0.65 mg, 1.94 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl을 사용하여 pH = 6-7까지 중성화시켰다. 반응물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 DMF/H_2O 중에 용해시키고, HPLC (구배 용리 MeCN/H_2O, 0.1% TFA 개질제)로 정제하고, 12 시간 동안 동결건조시켜 98.5 mg (37.2%)의 담황색 고체 6을 제공하였다.

[0395] HRMS (ES^+) $C_{60}H_{63}N_{13}O_{13}S_6$: 계산치 : 1366.3071 $[M + H]^+$; 실측치: 1366.3009. LC/MS: *m/z* $[M + 2H]^+$ 1367, R_t = 1.41 분 (방법 14). ^1H NMR: (600MHz, DMSO-d6) δ 9.132 (d, 1 H), 8.707 (d, 1 H), 8.681 (d, 1 H), 8.604 (s, 1 H), 8.465 (dd, 1 H), 8.387 (d, 1 H), 8.257 (s, 1 H), 8.217 (d, 1 H), 7.713 (s, 1 H), 7.394 (m, 1 H), 7.354 (s, 1 H), 7.322 (d, 2 H), 7.285 (t, 2 H), 7.235 (t, 1 H), 6.175 (b, 1 H), 5.294 (m, 1 H), 5.239 (t, 1 H), 5.213 (dd, 1 H), 5.007 (d, 1 H), 4.983 (d, 2 H), 4.666 (m, 1 H), 4.287-3.796 (dd, 2 H), 3.982 (b, 2 H), 3.392 (s, 3 H), 2.794-1.285 (dd, 2 H), 2.592 (s, 3 H), 2.479 (d, 3 H), 2.277 (t, 2 H), 2.256 (m, 1 H), 2.170 (m, 1 H), 2.010-1.476 (m, 4H), 1.931-1.476 (m, 4 H), 1.686 (m, 2 H), 1.575 (m, 2 H), 0.885 (d, 3 H), 0.848 (d, 3 H).

[0396] 실시예 5: 표 A의 이산 7의 제조:

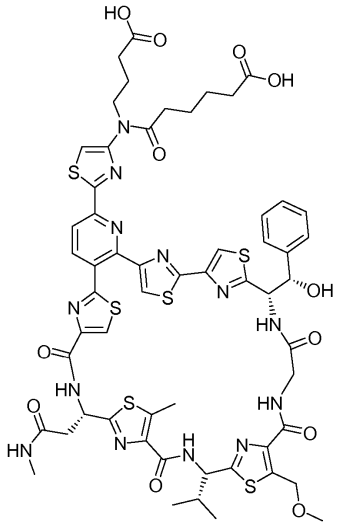


(7)

[0397]

[0398] 화합물 7은 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1381, R_t = 1.43 분 (방법 14).

[0399] 실시예 6: 표 A의 이산 8의 제조:



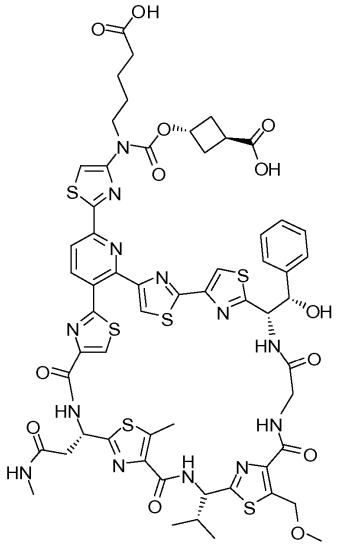
(8)

[0400]

[0401] 화합물 8은 실시예 8에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0402] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1310, R_t = 1.2 분 (방법 5). ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ ppm 0.78 - 0.94 (m, 6 H) 1.22 - 1.32 (br, 1 H), 1.40-1.60 (br, 4 H), 1.70-1.85 (br, 2 H), 2.10-2.37 (m, 7 H), 2.48 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.65-2.78 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.69-3.85 (m, 3 H), 4.21-4.35 (m, 1 H), 4.96-5.03 (br, 3 H), 5.17-5.35 (m, 3 H), 6.00-6.12 (br, 1 H), 7.22-7.44 (m, 7 H), 7.96 (s, 1 H), 8.20-8.31 (m, 2 H), 8.36-8.43 (m, 1 H), 8.43-8.51 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.64-8.76 (m, 2 H), 9.05 (d, *J* = 7.71Hz, 1 H), 11.87-12.22 (br, 2 H).

[0403] 실시예 7: 표 A의 이산 9의 제조:



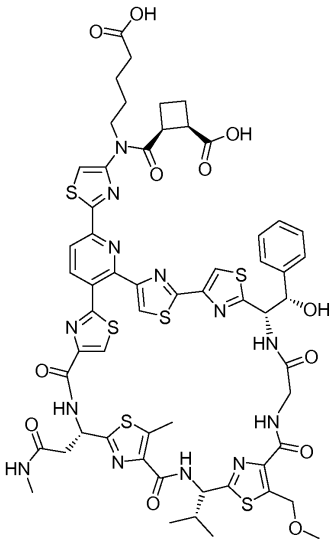
(9)

[0404]

[0405] 화합물 9는 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0406] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1338, R_t = 1.3 (방법5).

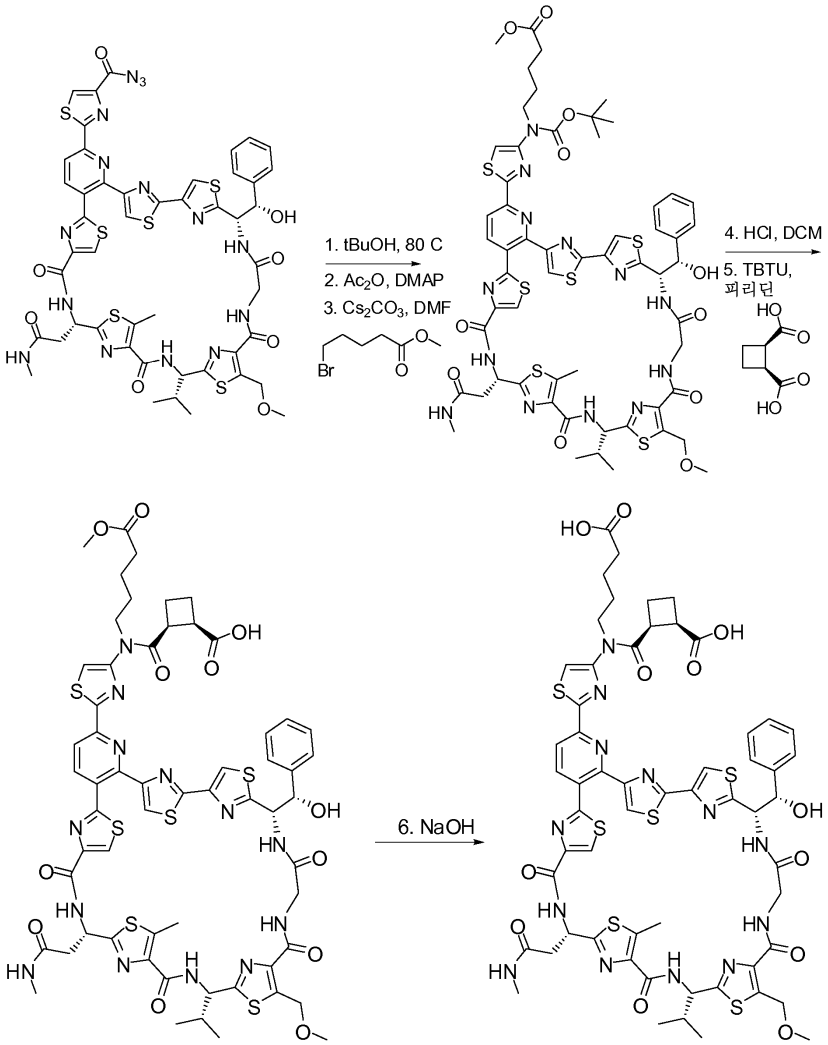
[0407] 실시예 8: 표 A의 이산 10의 제조:



(10)

[0408]

[0409] <반응식 4>



[0410]

[0411] 단계 1:

[0412] 아실-아지드 (XIII, 920 mg)의 현탁액을 t-BuOH (100 g) 중에서 가열하였다 (80℃). 2 시간 후 용해가 완료되고, 12 시간 후 반응은 LC/MS에 의해 완료된 것으로 나타났다. 용액을 SiO_2 상에서 직접 농축하고 크로마토그

래프하여 (구배 용리: 50→70% EtOAc/헥산), 백색 고체인 boc-아민 600 mg을 수득하였다. LC/MS: m/z $[M+H]^+$ 1196, R_t = 1.72 분, (방법 1).

[0413] 단계 2:

[0414] DCM (250 mL) 중 boc-아민 (540 mg, 0.451 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (0.100 mL, 0.979 mmol), 피리딘 (1.0 mL, 12.4 mmol) 및 DMAP (20 mg, 0.169 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3 시간 동안 교반하고, SiO_2 상에서 직접 농축하고 크로마토그래프하여 (구배 용리: 50→70% EtOAc/헥산), boc-아민-아세테이트 465 mg을 제공하였다.

[0415] LC/MS (방법1): R_t = 1.81 분 , $[M+H]^+$1238.

[0416] 단계 3:

[0417] DMF (10 mL) 중 boc-아민-아세테이트 (1 g, 0.836 mmol)의 용액에 탄산세슘 (> 10배 과량)을 첨가하였다. 반응물을 12 시간 동안 교반하고 SiO_2 상에서 농축하였다. 조 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배 용리: DCM 중 0→10% MeOH)로 정제하여 알킬화된 생성물 (아세테이트는 제거됨) 700 mg을 수득하였다.

[0418] 단계 4:

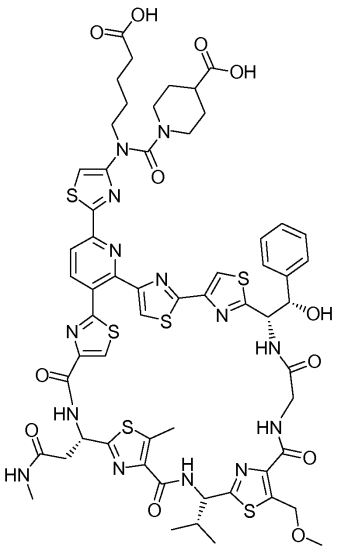
[0419] DCM (15 mL) 중 알킬화된 boc-아민 (100 mg, 0.076 mmol)의 용액에 기류를 통해 HCl (g)을 첨가하였다. 10 분 후에, 반응은 LC/MS에 의해 완료된 것으로 나타났고, 반응물을 DCM으로부터 3× 농축하였다.

[0420] 단계 5-6:

[0421] DCM (15 mL) 중 아민 염의 용액에 과량의 TBTU (> 10 당량), 피리딘 50 uL 및 이산 50 uL를 첨가하였다. 반응물을 12 시간 동안 교반하고, NaOH (100 mg), MeOH 10 mL 및 H_2O 1 mL를 첨가하였다. 반응물을 24 시간 동안 교반하고 농축하고 HPLC (구배 용리, H_2O 중 20→40% MeCN + 5% 이소프로판올)로 정제하였다.

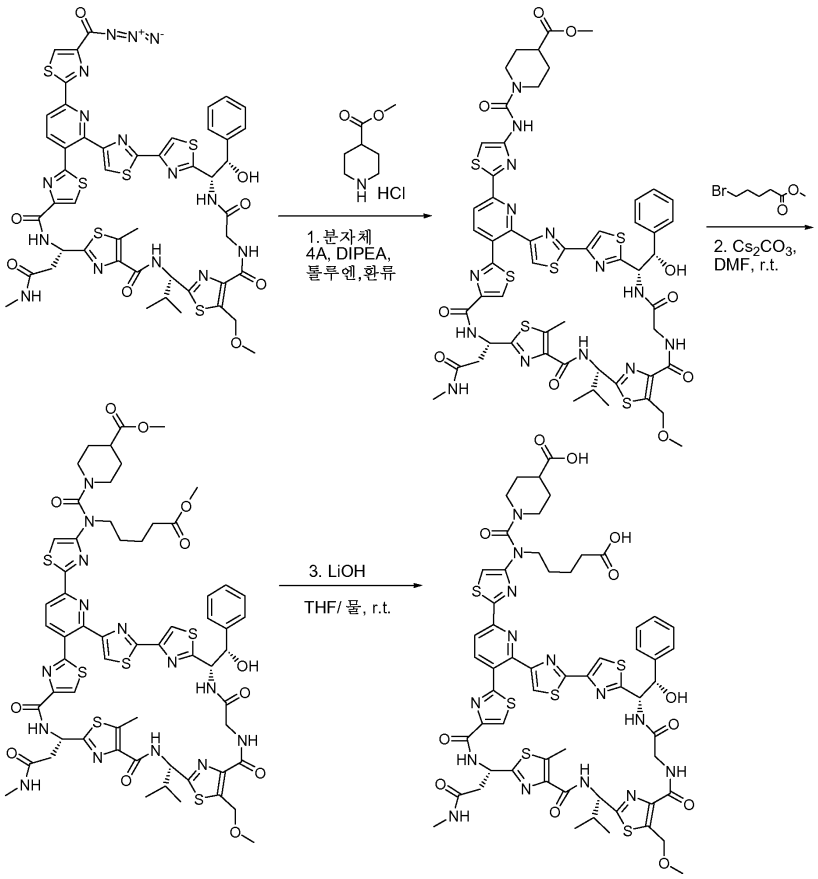
[0422] LC/MS: *m/z* $[M + H]^+$ 1322, R_t = 1.2 (방법10).

[0423] 실시예 9: 표 A의 이산 21의 제조:

[0424] 

(21)

[0425] <반응식 5>



[0426]

[0427] 단계 1:

[0428] 톨루엔 (5 mL) 중 아지드 (100 mg, 0.087 mmol)의 용액에 메틸 이소니페코티네이트 히드로클로라이드 (17.2 mg, 0.096 mmol) 및 분자체를 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 70℃로 가열하고 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→10% MeOH/DCM)로 정제하여 메틸 에스테르 90 mg을 수득하였다.

[0429] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1265.6, R_t = 1.49 분 (방법10).

[0430] 단계 2:

[0431] DMF (2 mL) 중 메틸 에스테르 (60 mg, 0.047 mmol)의 용액에 메틸 브로모발레레이트 (28 mg, 0.142 mmol) 및 탄산세슘 (46 mg, 0.142 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 4 일 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 수성상을 5% MeOH/DCM으로 3회 추출하였다. 유기상 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→10% MeOH/DCM)로 정제하여 디메틸 에스테르 20 mg을 수득하였다.

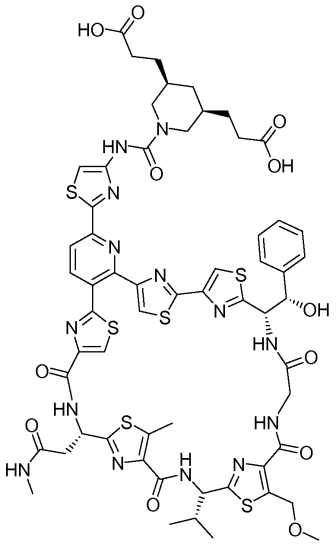
[0432] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^{2+}$ 691, R_t = 1.58 분 (방법10).

[0433] 단계 3:

[0434] THF (2 mL)/물 (0.4 mL) 중 디메틸 에스테르 (20 mg, 0.015 mmol)의 용액에 LiOH (0.6 mL, 0.06 mmol, 0.1 M)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 0.1 M HCl 0.6 mL를 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 혼합물을 농축하고 MeOH로 희석하고, 잔류물을 HPLC (H_2O 중 10→60% 아세토니트릴 + 0.1% 수산화암모늄)로 정제하여 4.3 mg의 화합물 21을 제공하였다.

[0435] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^{2+}$ 676, R_t = 1.35 분 (방법 10).

[0436] 실시예 10: 표 A의 이산 11의 제조:



(11)

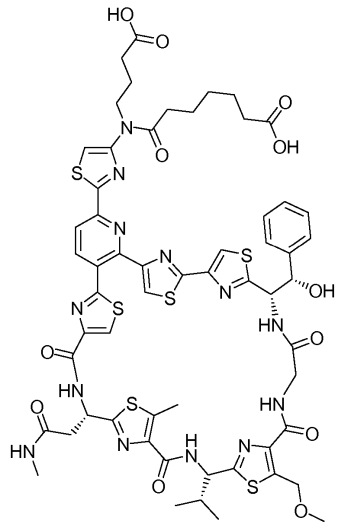
[0437]

[0438] 화합물 11은 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

LC/MS: *m/z*

[0439] $[M+H]^+$ 1353, R_t = 1.3 분 (방법 10). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73 (d, *J* = 13.14 Hz, 1 H), 0.87 (dd, *J* = 12.38, 6.82 Hz, 6 H), 1.28 - 1.57 (m, 8 H), 1.88 (d, *J* = 11.87 Hz, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 2.24 - 2.40 (m, 7 H), 2.60 (s, 3 H), 2.65 - 2.83 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.80 (dd, *J* = 16.80, 3.92 Hz, 1 H), 4.17 - 4.37 (m, 3 H), 4.96 - 5.07 (m, 3 H), 5.17 - 5.35 (m, 3 H), 6.11 (br s, 1 H), 7.19 - 7.35 (m, 5 H), 7.37 (s, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.20 (d, *J* = 8.08 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.40 (d, *J* = 8.08 Hz, 1 H), 8.42 - 8.49 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.69 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H), 9.01 - 9.10 (m, 1 H), 9.84 (s, 1 H).

[0440] 실시예 11: 표 A의 이산 12의 제조:



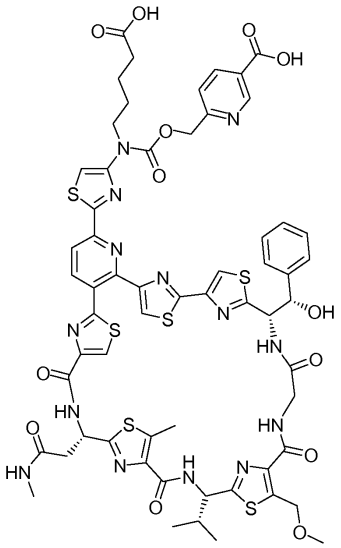
(12)

[0441]

[0442] 화합물 12는 실시예 8에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0443] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^+$ 1325, R_t = 1.3 분 (방법 10).

[0444] 실시예 12: 표 A의 이산 13의 제조:



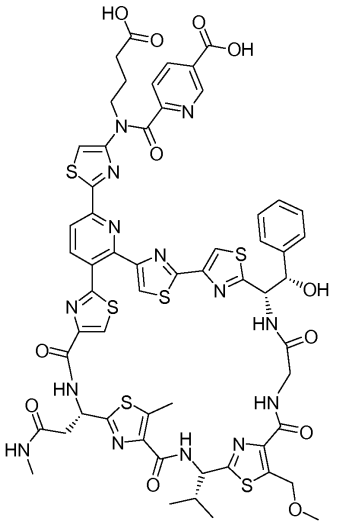
(13)

[0445]

[0446] 화합물 13은 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0447] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1375, R_t = 0.64 분 (방법 10).

[0448] 실시예 13: 표 A의 이산 14의 제조:



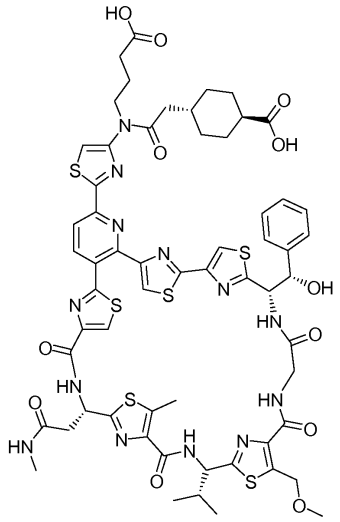
(14)

[0449]

[0450] 화합물 14는 실시예 8에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0451] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^+$ 1332, R_t = 1.18 분 (방법 10).

[0452] 실시예 14: 표 A의 이산 15의 제조:



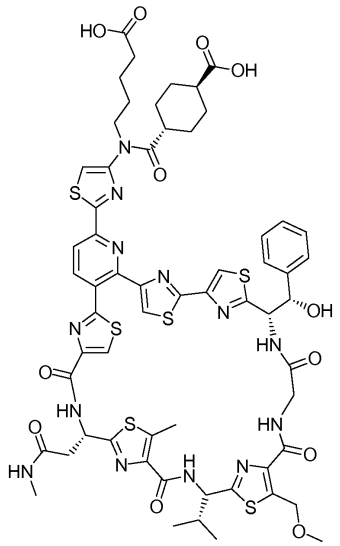
(15)

[0453]

[0454] 화합물 15는 실시예 8에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0455] LC/MS: $[M+2H]^+$ 1351, R_t = 1.31 분 (방법 10).

[0456] 실시예 15: 표 A의 이산 16의 제조:



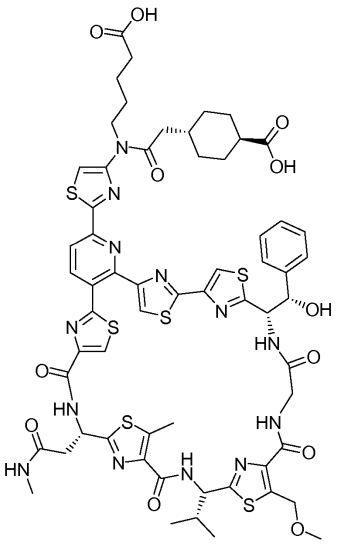
(16)

[0457]

[0458] 화합물 16은 실시예 8에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0459] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^+$ 1351, R_t = 1.22 분 (방법10).

[0460] 실시예 16: 표 A의 이산 17의 제조:

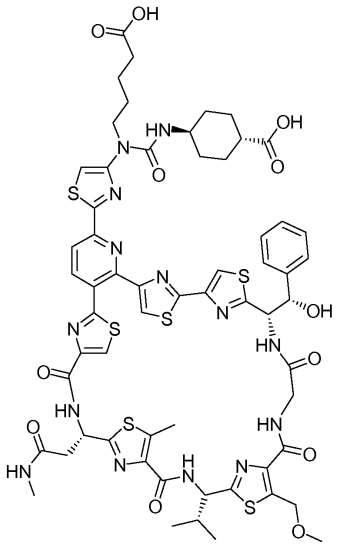


[0461] **(17)**

[0462] 화합물 17은 실시예 8에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0463] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^+$ 1365, R_t = 1.31 분 (방법 10).

[0464] 실시예 17: 표 A의 이산 18의 제조:

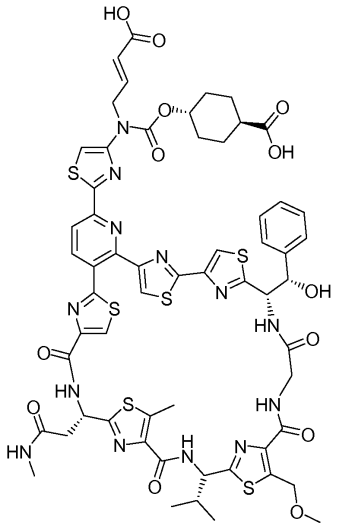


[0465] **(18)**

[0466] 화합물 18은 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0467] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^+$ 1366, R_t = 1.48 분 (방법 10).

[0468] 실시예 18: 표 A의 이산 19의 제조:



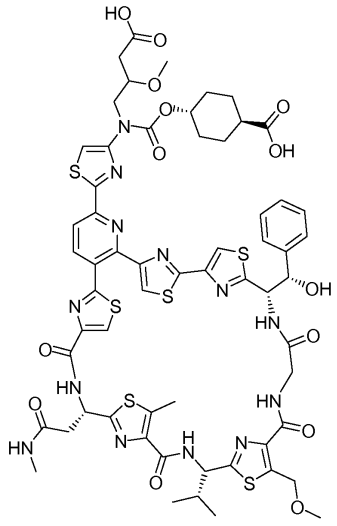
(19)

[0469]

[0470] 화합물 19는 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0471] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1350, R_t = 1. 3 분 (방법 5).

[0472] 실시예 19: 표 A의 이산 20의 제조:



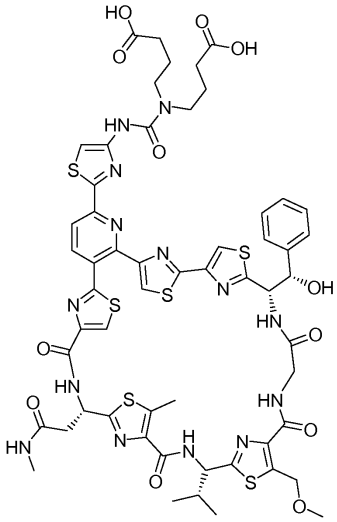
(20)

[0473]

[0474] 화합물 20은 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0475] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1382, R_t = 1.2 분 (방법 5).

[0476] 실시예 20: 표 A의 이산 22의 제조:



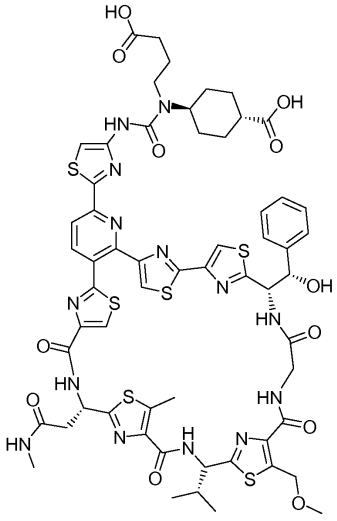
(22)

[0477]

[0478] 화합물 22는 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0479] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^{2+}$ 656, R_t = 1. 34분 (방법 10).

[0480] 실시예 21: 표 A의 이산 23의 제조:



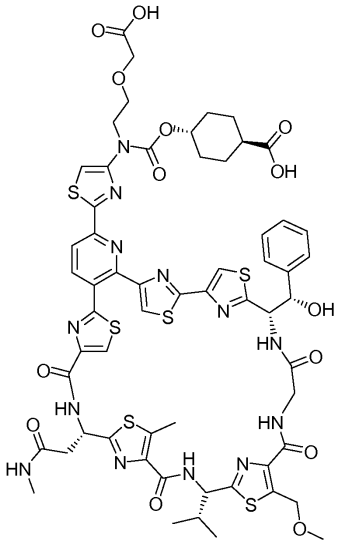
(23)

[0481]

[0482] 화합물 23은 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0483] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^{+}$ 1352, R_t = 1. 47 분 (방법 10).

[0484] 실시예 22: 표 A의 이산 24의 제조:



(24)

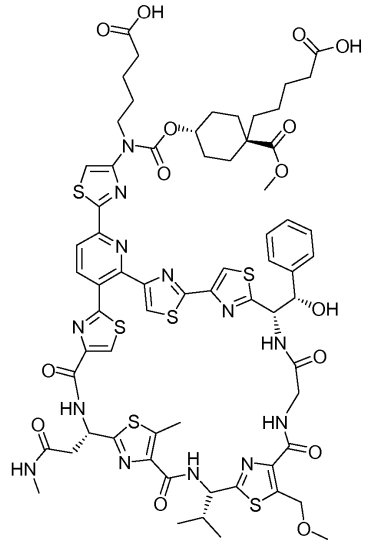
[0485]

[0486] 화합물 24는 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

LC/MS: *m/z* $[M+2H]^+$ 1368, R_t = 1. 28 분 (방법 5). ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ ppm 0.78-0.98 (m, 6 H), 1.21-1.36 (br,1 H), 1.39-1.55 (br, 4 H), 1.85-2.08 (br, 4 H), 2.09-2.21 (m, 1 H), 2.22-2.30 (br, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.68-2.76 (br, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.71-3.85 (m, 3 H), 4.06 (s, 2 H), 4.12-4.20 (br, 2 H), 4.22-4.33 (m, 1 H), 4.61-4.71 (br, 1 H), 4.94-5.03 (m, 3 H), 5.17-5.34 (m, 3 H), 5.96-6.10 (br, 1 H), 7.18-7.43 (m, 7 H), 7.72 (s, 1 H), 8.19-8.29 (m, 2 H), 8.36-8.41 (m, 1 H), 8.42-8.48 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.69 (t, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2 H), 9.04 (d, *J* = 7.70 Hz, 1 H), 12.04-12.81 (br, 2 H).

[0487]

[0488] 실시예 23: 표 A의 이산 25의 제조:



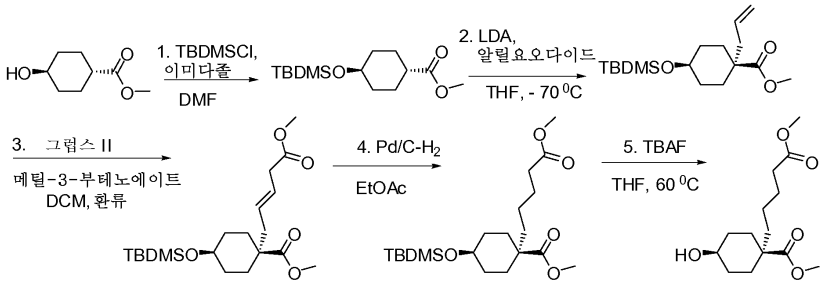
(25)

[0489]

[0490] 화합물 25는 반응식 6에서 제조된 알콜을 사용하여 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0491] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1480, R_t = 1.39 분 (방법6).

[0492] <반응식 6>



[0493]

[0494] 단계 1:

[0495] 클로로(1,1-디메틸에틸)디메틸실란 (1.10 g, 7.1 mmol)을 알콜 (1.0 g, 6.30 mmol), 이미다졸 (959 mg, 14.08 mmol) 및 DMF (4.2 mL)의 용액에 5 분에 걸쳐 조금씩 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 10% 시트르산 (18 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 이 후 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헵탄, 구배)로 정제하여 TBS 에테르 (정량)를 수득하였다.

[0496] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61 (s, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 1.85 (m, 4 H), 1.50-1.20 (m, 4 H), 0.83 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

[0497] 단계 2:

[0498] -70℃로 냉각된 THF (1 mL) 중 LDA (367 uL, 0.734 mmol, 헵탄/THF/에틸 벤젠 중 2 M)의 용액에, THF (1 mL) 중 TBS 에테르 (100 mg, 0.367 mmol)를 첨가하였다. -70℃에서 1 시간 후에, 알릴 요오다이드 (101 uL, 1.10 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온으로 가온시키고 2 시간 동안 교반하였다. 이 후, 이것을 염화암모늄 및 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4) 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헵탄, 구배)로 정제하여 올레핀 (100 mg, 87%)을 수득하였다.

[0499] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.70 (m, 1 H), 4.98 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.45 (m, 1 H), 2.17 (m, 2 H), 1.58-1.10 (m, 7 H), 0.84 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

[0500] 단계 3:

[0501] DCM (1.5 mL) 중 그럽스 II (11 mg, 0.013 mmol)의 용액에 메틸-3-부테노에이트 (139 uL, 1.29 mmol) 및 올레핀 (81 mg, 0.26 mmol)을 동시에 시린지를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃로 가열하고, 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하고 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헵탄, 구배)로 정제하여 디에스테르 (75 mg, 75%)를 수득하였다.

[0502] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.50-5.35 (m, 2 H), 3.64 (s, 6 H), 3.50 (m, 1 H), 3.00 (d, 2 H), 2.15 (br, 4 H), 1.80-1.10 (m, 6 H), 0.85 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

[0503] 단계 4:

[0504] 에틸 아세테이트 (2.5 mL) 중 디에스테르 (200 mg, 0.52 mmol)의 용액에 N_2 분위기하에 Pd/C (80 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 (벌룬)로 충전시키고, 2 시간 동안 교반하고, 그 후 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 포화 디에스테르 (172 mg, 86%)를 수득하였다.

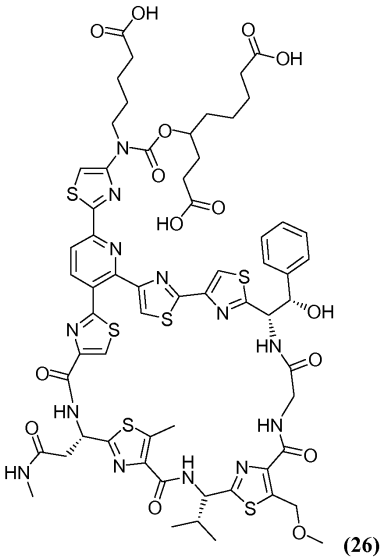
[0505] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (d, 6 H), 3.50 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 2.24 (t, 2 H), 2.15 (d, 2 H), 1.70-1.10 (m, 8 H), 0.85 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

[0506] 단계 5:

[0507] THF (2 mL) 중 포화 디에스테르 (172 mg, 0.45 mmol)의 용액에 TBAF (890 mL, 0.89 mmol, THF 중 1 M 용액)를 첨가하고, 5 시간 동안 60℃로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헵탄, 구배)로 정제하여 알콜 (90 mg)을 수득하였다.

[0508] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.62 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.50 (m, 1 H), 2.18 (m, 4 H), 1.8 (br, 2 H), 1.80-1.10 (m, 10 H).

[0509] 실시예 24: 표 A의 삼산 26의 제조:



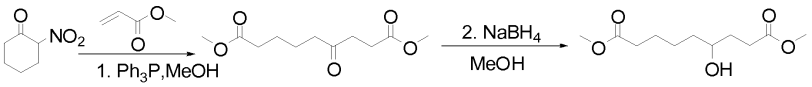
(26)

[0510]

[0511] 화합물 26은 반응식 7에서 제조된 알콜을 사용하여 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0512] LC/MS: *m/z* $[M+H_2O]^+$ 1443, R_t = 1.14 분 (방법 6).

[0513] <반응식 7>

[0514] 

[0515] 단계 1:

[0516] MeOH (28 mL) 중 2-니트로시클로헥사논 (2.0 g, 18.97 mmol)의 용액에 메틸 아크릴레이트 (1.4 mL, 15.37 mmol) 및 촉매량의 Ph_3P (10%)를 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후에, KOH (20.9 mmol)의 알콜성 용액 (209 mL)을 첨가하고, 용액을 환류에서 8 시간 동안 가열하였다. 0℃로 냉각시킨 후, $KMnO_4$ (16.70 mmol) 및 $MgSO_4$ (20.95 mmol)의 수용액 (209 mL)을 서서히 첨가하고, 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 그 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후에, 유기상을 건조시키고 증발시키고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/헵탄, 구배)로 정제하여 케톤 1.37 g을 수득하였다:

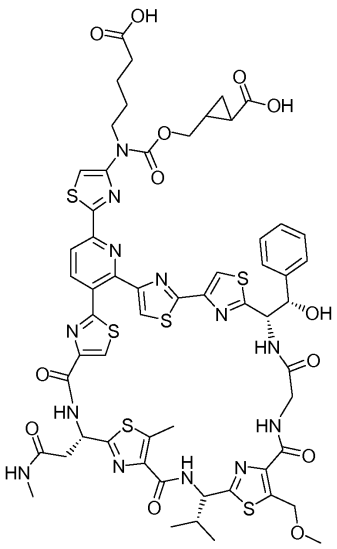
[0517] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.72 (m, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 2.48 (br, 2 H), 2.33 (br, 2 H), 1.63 (m, 4 H).

[0518] 단계 2:

[0519] MeOH (11 mL) 중 케톤 디메틸에스테르 (500 mg, 2.17 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (41 mg, 1.08 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 온도를 실온으로 가온시키고, 30 분 동안 교반하였다. TLC (EtOAc/헵탄, 6:4)은 변환이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헵탄, 구배)로 정제하여 알콜 (444 mg, 88%)을 수득하였다.

[0520] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.42 (m, 1 H), 3.60 (s, 6 H), 1.81 (m, 4 H), 1.75-1.43 (m, 8 H).

[0521] 실시예 25: 표 A의 이산 27의 제조:



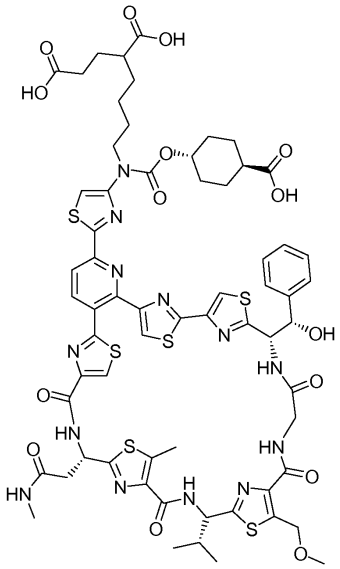
(27)

[0522]

[0523] 화합물 27은 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0524] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^+$ 1339, R_t = 1.28 분 (방법 5).

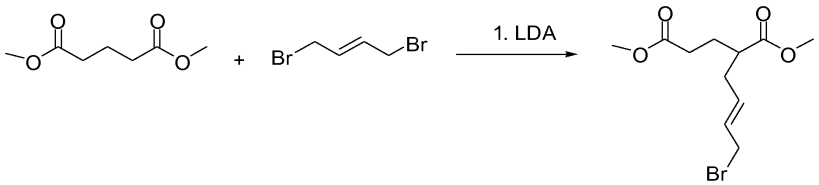
[0525] 실시예 26: 표 A의 삼산 28의 제조:



(28)

[0526]

[0527] <반응식 8>



[0528]

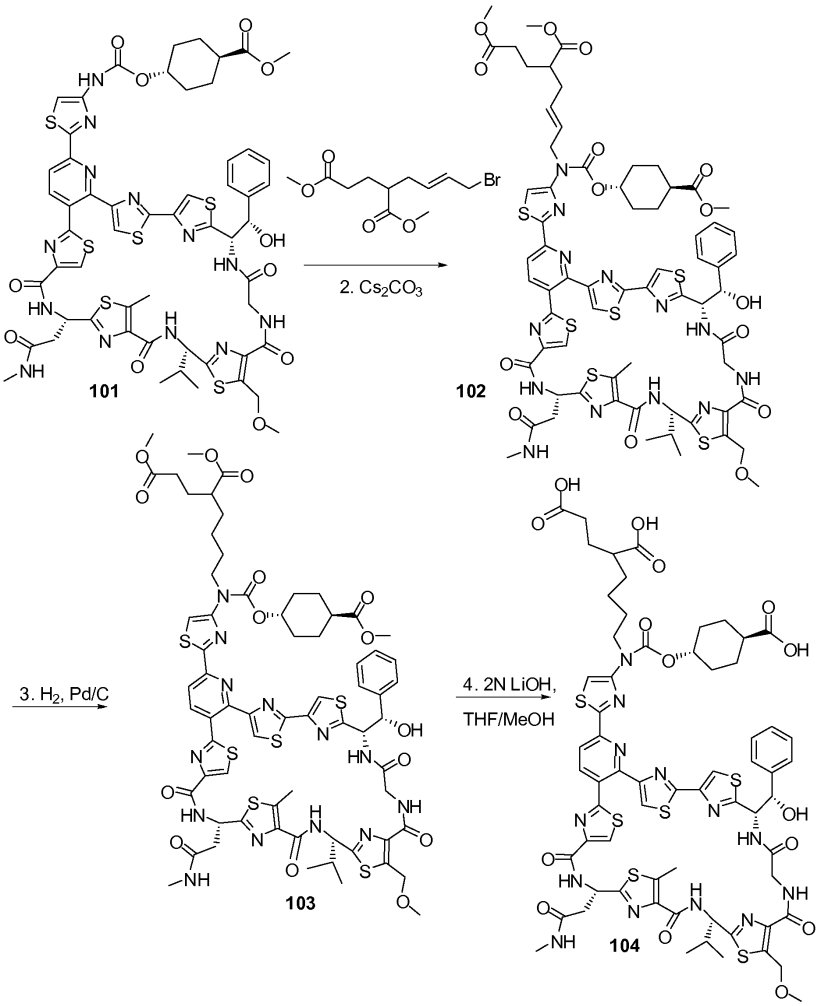
[0529] 단계 1:

[0530] THF (110 mL) 중 디이소프로필아민 (3.46 mL, 24.54 mmol)의 용액에 n-BuLi (15.22 mL, 24.35 mmol)을 0℃에서 질소하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15 분 동안 0℃에서 교반하였다. 이 용액에 -78℃에서 THF (9 mL) 중

디메틸 글루타레이트의 용액을 적가하고, 생성된 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 이 후, THF (9 mL) 및 HMPA (9 mL) 중 1,4-디브로모부텐의 용액을 -78℃에서 첨가하고, 2 시간 동안 -78℃에서 계속 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 수용액 30 mL로 켄칭하였다. THF를 제거하고, 물질을 DCM (3×50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고, 잔류물을 헵탄/EtOAc로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 브롬화물 600 mg을 수득하였다.

[0531] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 293, R_t = 1.12 분 (방법 5).

[0532] <반응식 9>



[0533]

[0534] 단계 2:

[0535] DMF (4.2 mL) 중 101 (416 mg, 0.325 mmol) 및 Cs_2CO_3 (371 mg, 1.137 mmol)의 용액에 브롬화물 (616 mg, 2.094 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고 여과하고 (Cs_2CO_3) 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH (구배: 0→10%)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 290 mg (60%)의 102를 황색 고체로서 수득하였다.

[0536] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1492, R_t = 1.73 분 (방법 5).

[0537] 단계 3:

[0538] DCM (5 mL) 및 MeOH (16 mL) 중 102 (290 mg, 0.194 mmol)의 용액에 10% Pd/C (82 mg, 0.078 mmol)를 첨가하고 탈기시키고 50 psi에서 12 시간 동안 수소화시켰다. 반응물을 여과하고, 추가의 10% Pd/C (82 mg, 0.078 mmol) 및 암모늄 포르메이트 (240 mg, 3.82 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 환류에서 2 일 동안 교반하고 여과하여, 플래쉬 크로마토그래피로 정제한 후, HPLC (구배 용리, MeCN/H_2O, 0.1% TFA)로 정제하여 50 mg의 103을

수득하였다.

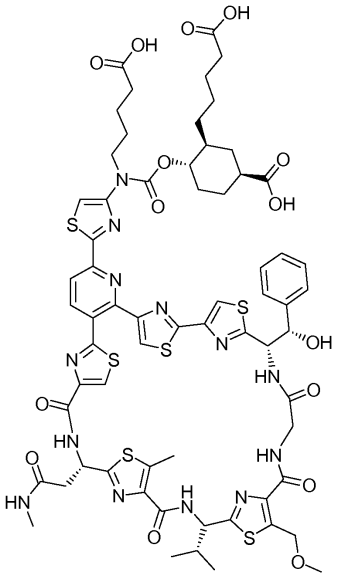
[0539] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1494, R_t = 1.75 분 (방법 5).

[0540] 단계 4:

[0541] THF (0.5 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중 103 (50 mg, 0.033 mmol)의 용액에 2 N LiOH (0.188 mL, 0.377 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 25 시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl을 사용하여 pH = 6-7까지 중성화시켰다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 DMF/H_2O 중에 용해시키고, HPLC (0.1% TFA 개질됨)로 정제하고, 12 시간 동안 동결건조시켜 15 mg (30%)의 104를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0542] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^+$ 1453, R_t = 1.29 분 (방법 5).

[0543] 실시예 27: 표 A의 삼산 29의 제조:



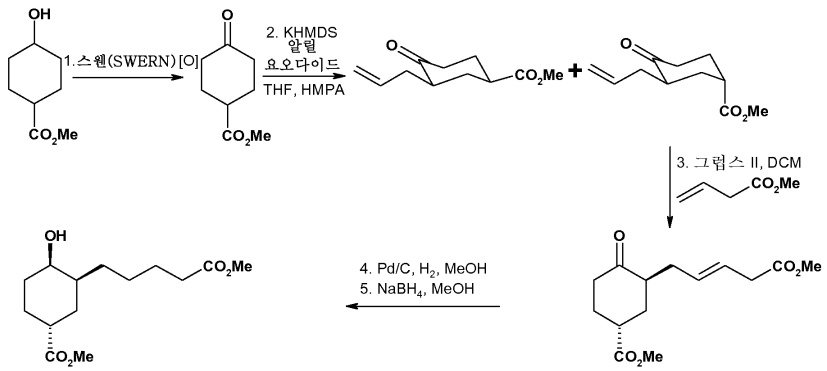
(29)

[0544]

[0545] 화합물 29는 반응식 10에서 제조된 알콜을 사용하여 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0546] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1466, R_t = 1.18 분 (방법 6).

[0547] <반응식 10>



[0548]

[0549] 단계 1:

[0550] DCM (139 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (2.92 mL, 33.4 mmol)의 용액에 -78℃에서 DMSO (4.74 mL, 66.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 이 후, DCM (5 mL) 중 알콜 (4.4 g, 27.8 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 추가 45 분 동안 교반하였다. 최종적으로, Et_3N (18.61 mL, 134 mmol)을 첨가하고, 백색 용액이

-78℃에서 30 분 동안 교반되도록 한 후, 30 분에 걸쳐 0℃로 가온시켰다. 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 DCM (3×100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하고 농축하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→50% EtOAc/헵탄)로 정제하여 케톤 4.1 g을 제공하였다.

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$)

[0551] δ 3.85 (s, 3 H), 2.90 (m, 1 H), 2.64–2.57 (m, 2 H), 2.52–2.44 (m, 2 H), 2.37–2.32 (m, 2 H), 2.20–2.10 (m, 2 H).

[0552] 단계 2:

[0553] THF (57.9 mL) 중 케톤 (3.8 g, 24.3 mmol)의 용액에 -78℃에서 HMPA (23.2 mL)를 첨가한 후에, KHMDS (51.1 mL, 25.5 mmol, 톨루엔 중 0.5 M 용액)를 첨가하고, 생성된 황색 용액을 30 분 동안 교반하였다. 알릴 요오다이드 (2.45 mL, 26.8 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물이 -78℃에서 30 분 동안 교반되도록 한 후에, 10 분에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 포화 수성 $NaHCO_3$을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하고 농축하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→50% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 올레핀 3.3 g:

[0554] ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 5.81–5.70 (m, 1 H), 5.11–5.02 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.84 (t, 4.8 Hz, 1 H), 2.61–2.30 (m, 6 H), 2.07–1.93 (m, 2 H), 1.73–1.66 (ddd, 13.8, 10.4, 4.7 Hz, 1 H)

[0555] 을 제공한 다음, 이성질체 985 mg:

[0556] ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 5.81–5.73 (m, 1 H), 5.07–5.02 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.82 (t, 4.8 Hz, 1 H), 2.61–2.30 (m, 6 H), 2.09–1.81 (m, 2 H), 1.61–1.50 (m, 1 H)

[0557] 을 제공하였다

[0558] 단계 3:

[0559] DCM (10 mL) 중 올레핀 (310 mg, 1.58 mmol) 및 메틸-3-부테노에이트 (843 μL, 7.90 mmol)의 용액에 환류에서 그럽스 II (67 mg, 5 mol%)의 용액을 첨가하고, 생성된 적색 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→50% EtOAc/헵탄)로 정제하여 디에스테르 315 mg을 제공하였다.

[0560] ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 5.66–5.47 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.04 (d, 5.8 Hz, 2 H), 2.86 (qd, 4.6 Hz, 1 H), 2.60–2.30 (m, 6 H), 2.13–1.88 (m, 2 H), 1.74–1.60 (m, 1 H).

[0561] 단계 4:

[0562] EtOH (10 mL) 중 디에스테르 (260 mg, 0.97 mmol)의 용액을 N_2로 퍼징하고, 10% Pd/C (26 mg, 10% w/w)를 첨가하였다. 혼합물을 다시 N_2로 퍼징한 후 H_2로 퍼징하고, 이어서 1 시간 동안 H_2 분위기 (벌룬) 하에 유지하였다. 반응 혼합물을 N_2로 퍼징하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축하여 포화 디에스테르 261 mg을 제공하고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다.

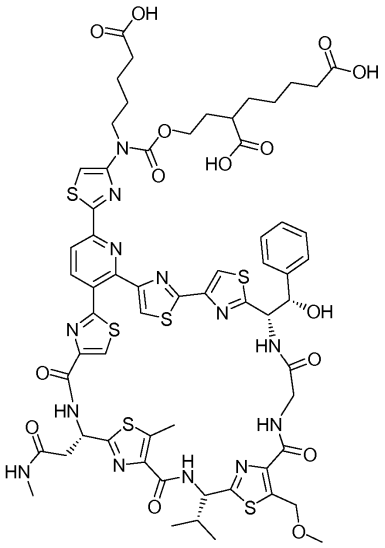
[0563] 단계 5:

[0564] MeOH (10 mL) 중 포화 디에스테르 (261 mg, 0.97 mmol)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (18 mg, 0.49 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하여 농축하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→50% EtOAc/헵탄)로 정제하여 알콜 200 mg을 제공하였다.

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 3.86–3.80 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 2.58 (t, 4.8 Hz, 1 H), 2.37–2.28 (m, 2 H), 1.96–1.83 (m, 1 H), 1.76–1.22 (m, 13 H).

[0565]

[0566] 실시예 28: 표 A의 삼산 30의 제조:



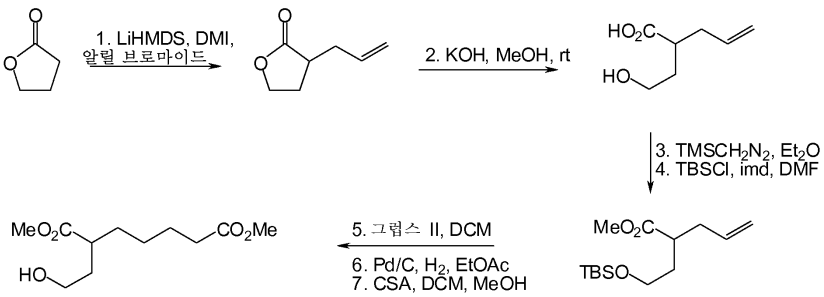
[0567] **(30)**

[0568] 화합물 30은 반응식 11에서 제조된 알콜을 사용하여 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

LC/MS: *m/z* $[M+H]^{2+}$ 714, R_t = 1.18 분 (방법 6). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 8.61 (s, 1 H), 8.50–8.44 (m, 1 H), 8.39 (d, 8.0 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.43–7.24 (m, 7 H), 5.35–5.20 (m, 3 H), 4.98 (br s, 3 H), 4.33–3.75 (br m, 8 H), 3.39 (s, 3 H), 2.79–2.66 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 2.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 2.19–2.12 (m, 1 H), 1.94–1.85 (m, 1 H), 1.83–1.73 (m, 1 H), 1.73–1.62 (m, 3 H), 1.62–1.40 (m, 8 H), 1.34–1.11 (m, 4 H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

[0569]

[0570] <반응식 11>



[0571]

[0572] 단계 1:

[0573] THF (200 mL) 중 γ-부티로락톤 (10 g, 116 mmol)의 용액에 -78℃에서 LiHMDS (122 mL, 122 mmol, THF 중 1.0 M 용액)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논 (15.1 mL, 139 mmol)에 이어 알릴 브로마이드 (11.1 mL, 128 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물이 1 시간 동안 교반되도록 하였다. 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3 ×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하여 농축하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→50% EtOAc/헵탄)로 정제하여 올레핀 14.6 g을 제공하였다.

[0574] 단계 2:

[0575] MeOH (100 mL) 중 올레핀 (14.6 g, 116 mmol)의 용액에 실온에서 KOH (13.0 g, 232 mmol)를 첨가하고, 생성된

혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 반응물로부터 제거하고, 잔류물을 H_2O 및 Et_2O에 분배하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 Et_2O (2×50 mL)로 추출하였다. 이 후, 수성상을 HCl (1 M)을 사용하여 pH 3로 산성화시키고, EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하고 농축하여 산 16.6 g을 제공하고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다.

[0576] 단계 3:

[0577] MeOH (200 mL) 및 Et_2O (500 mL) 중 산 (16.6 g, 116 mmol)의 용액에 0℃에서 (트리메틸실릴)디아조메탄 (76 mL, 151 mmol, Et_2O 중 2.0 M 용액, 반응 혼합물 중의 황색을 유지하기에 충분함)을 첨가하였다. 용매를 반응 혼합물로부터 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→60% EtOAc/헵탄)로 정제하여 에스테르 18.3 g을 제공하였다.

[0578] 단계 4:

[0579] DMF (150 mL) 중 에스테르 (18.3 g, 116 mmol)의 용액에 실온에서 이미다졸 (9.49 g, 139 mmol)을 첨가한 후에 TBSCl (19.3 g, 128 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O로 희석하고, Et_2O (3×100 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 H_2O (2×100 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척한 후, 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하여 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 TBS 에테르 30.6 g을 제공하였다.

[0580] ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 5.82–5.63 (m, 1 H), 5.14–4.94 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.67–3.58 (m, 2 H), 2.73–2.57 (m, 1 H), 2.38–2.18 (m, 2 H), 1.96–1.79 (m, 1 H), 1.79–1.58 (m, 1 H), 0.89 (s, 9 H), –0.04 (s, 6 H).

[0581] 단계 5:

[0582] 올레핀을 실시예 27에 이미 기재된 바와 동일한 방식으로 제조하고, 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 420 mg을 제공하였다.

[0583] ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 5.65–5.43 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.66–3.54 (m, 2 H), 3.04 (d, 6.6 Hz, 2 H), 2.68–2.57 (m, 1 H), 2.41–2.21 (m, 2 H), 1.94–1.81 (m, 1 H), 1.74–1.51 (m, 1 H), 0.89 (s, 9 H), –0.03 (s, 6 H).

[0584] 단계 6:

[0585] 포화 디에스테르를 실시예 27에 이미 기재된 바와 동일한 방식으로 제조하고, 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 340 mg을 제공하였다.

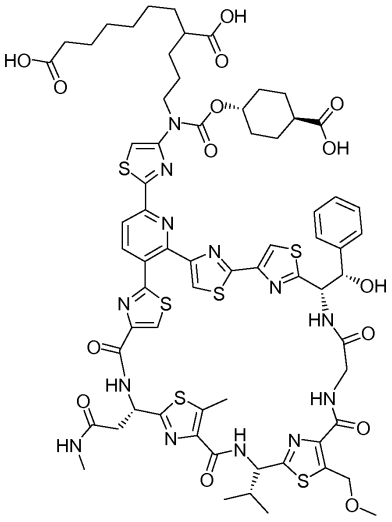
[0586] ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 6 H), 3.65–3.54 (m, 2 H), 2.59–2.48 (m, 1 H), 2.30 (t, 7.5 Hz, 2 H), 1.92–1.80 (m, 1 H), 1.71–1.43 (m, 3 H), 1.39–1.19 (m, 4 H), 0.89 (s, 9 H), –0.04 (s, 6 H).

[0587] 단계 7:

[0588] DCM (8 mL) 및 MeOH (8 mL) 중 포화 디에스테르 (289 mg, 0.83 mmol)의 용액에 -10℃에서 CSA (213 mg, 0.92 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 DCM (3×20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하고 농축하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→80% EtOAc/헵탄)로 정제하여 알콜 190 mg을 수득하였다.

[0589] ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 3.69 (s, 3 H), 3.69–3.63 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.61–2.48 (m, 1 H), 2.30 (t, 7.5 Hz, 2 H), 1.95–1.80 (m, 1 H), 1.80–1.56 (m, 4 H), 1.56–1.39 (m, 1 H), 1.39–1.17 (m, 2 H).

[0590] 실시예 29: 표 A의 삼산 31의 제조:

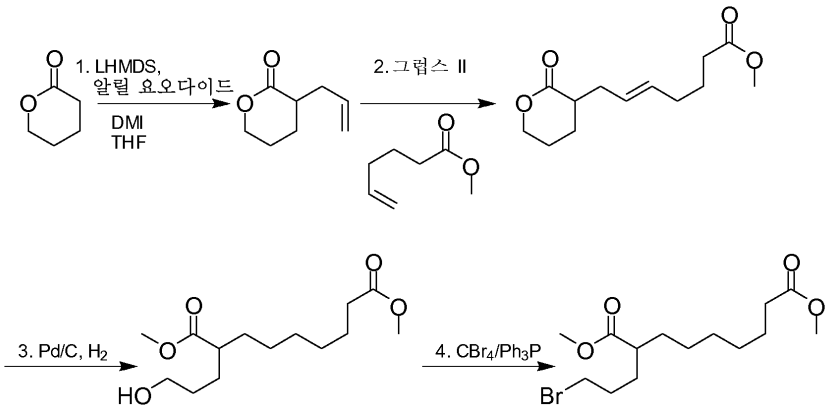


(31)

[0591]

[0592] 화합물 31은 반응식 12에 기재된 알콜을 사용하여 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다. LC/MS: m/z $[M+2H]^+$ 1495, R_t = 1.44 (방법 5).

[0593] <반응식 12>



[0594]

[0595] 단계 1:

[0596] THF (100 mL) 중 발레로락톤 (중합체 25% 함유, 5 g, 37.5 mmol)의 용액에 -78℃에서 LHMDS (52.4 mL)를 20분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 0.5 시간 동안 교반한 다음, 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논 (6.84 g, 59.9 mmol) 및 알릴 요오다이드 (5.02 mL, 54.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액 (50 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (250 mL)로 추출하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. EtOAc 층을 농축하고, 잔류물을 헵탄/EtOAc로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 올레핀 3.4 g (64.8% 수율)을 수득하였다.

[0597] 단계 2:

[0598] DCM (110 mL) 중 올레핀 (1.1 g, 7.854 mmol) 및 5-헥센산 메틸에스테르 (5.03 g, 39.226 mmol)의 용액에 환류에서 DCM (11 mL) 중 그럽스 II (332 mg, 0.392 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 환류에서 교반하였다. 잔류물을 헵탄/EtOAc로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 락톤 1.227 g (65% 수율)을 수득하였다.

[0599] 단계 3:

[0600] 락톤 (1.227 g, 5.11 mmol) 및 10% Pd/C (0.893 g, 0.842 mmol)를 MeOH (60 mL) 중에 혼합하였다. 반응물을 탈기시키고, 2 시간 동안 수소화시켰다. TLC는 출발 물질이 사라졌음을 보여주었다. 반응물을 여과하고 농축

하여 조질 디에스테르-알콜 1.2 g을 수득하였다.

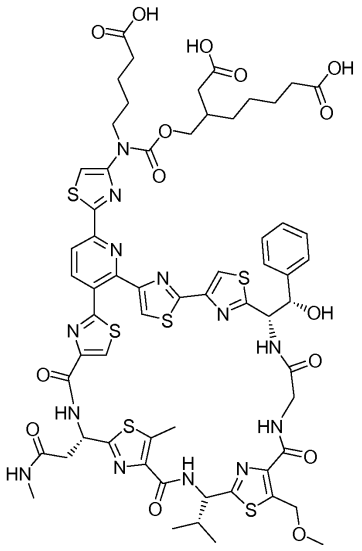
[0601] 단계 4:

[0602] 디에스테르-알콜 (300 mg, 1.093 mmol) 및 Ph_3P (315 mg, 1.203 mmol)를 CH_2Cl_2 (13 mL) 중에 용해시키고, 빙조에서 냉각시켰다. CBr_4 (363 mg, 1.083 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고, 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 헵탄/EtOAc로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 브롬화물 220 mg (60% 수율)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.30 (넓음 , 6 H) 1.45 (넓음 , 1 H) 1.63 (넓음 , 5 H) 1.85 (m, 2 H) 2.30 (t, 2 H) 2.35 (m, 1 H) 3.40 (t, 2 H) 3.67 (s, 6 H).

[0603]

[0604] 실시예 30: 표 A의 삼산 32의 제조:

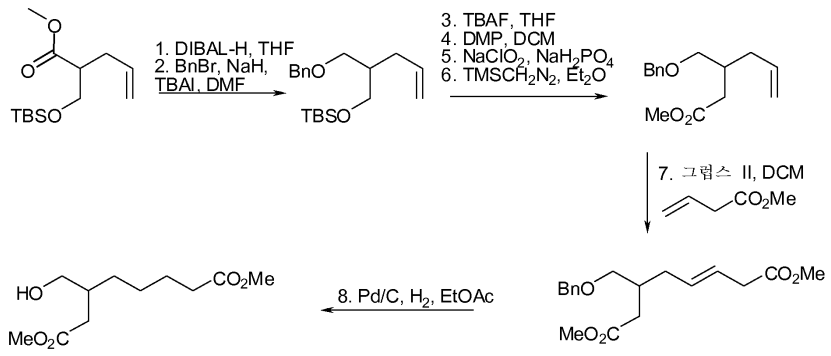


[0605] **(32)**

[0606] 화합물 32는 반응식 13에서 제조된 알콜을 사용하여 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0607] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1426, R_t = 1.05 분 (방법 6).

[0608] <반응식 13>



[0609]

[0610] 단계 1:

[0611] THF (20 mL) 중 에스테르 (1.0 g, 3.7 mmol)의 용액에 -10℃에서 DIBAL-H (8.44 mL, 8.4 mmol, 헥산 중 1.0 M 용액)를 적가하고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. MeOH (10 mL), 로쉘(Rochelle) 염 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)를 첨가하고, 2상을 3 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc (3× 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하고 농축하여 알콜 895 mg을 제공하고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 5.86–5.71 (m, 1 H), 5.09–4.98 (m, 2 H), 3.78 (ddd, 10.4, 6.2, 4.0 Hz, 1 H), 3.71–3.57 (m, 2 H), 3.52–3.43 (m, 1 H), 3.11–2.82 (br s, 1 H), 2.18–1.97 (m, 2 H), 1.82–1.63 (m, 2 H), 1.59–1.47 (m, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H).

[0612]

[0613] 단계 2:

[0614] DMF (12 mL) 중 알콜 (895 mg, 3.7 mmol)의 용액에 실온에서 NaH (220 mg, 5.5 mmol)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 벤질 브로마이드 (524 μL, 4.4 mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (678 mg, 1.8 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물이 12 시간 동안 교반되도록 하였다. 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기상을 H_2O (3×30 mL), 염수로 세척한 후, 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하고 농축하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 벤질 에테르 1.22 g을 제공하였다.

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7.43–7.24 (m, 5 H), 5.86–5.70 (m, 1 H), 5.11–4.96 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.73–3.61 (m, 1 H), 3.61–3.45 (m, 1 H), 3.45–3.34 (m, 1 H), 2.28–2.00 (m, 2 H), 1.95–1.83 (m, 1 H), 1.77–1.49 (m, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H).

[0615]

[0616] 단계 3:

[0617] THF (20 mL) 중 벤질 에테르 (1.32 g, 4.0 mmol)의 용액에 0℃에서 TBAF (5.92 mL, 5.9 mmol, THF 중 1.0 M 용액)를 첨가하고, 생성된 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc (3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하고 농축하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→80% EtOAc/헵탄)로 정제하여 알콜 865 mg을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7.41–7.24 (m, 5 H), 5.84–5.68 (m, 1 H), 5.09–4.94 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.76–3.58 (m, 2 H), 3.49 (dd, 9.2, 7.2 Hz, 1 H), 3.37 (dd, 9.2, 7.2 Hz, 1 H), 2.56 (br s, 1 H), 2.21–2.01 (m, 2 H), 1.98–1.84 (m, 1 H), 1.79–1.65 (m, 1 H), 1.65–1.52 (m, 1 H).

[0618]

[0619] 단계 4:

[0620] DCM (14 mL) 중 알콜 (600 mg, 2.7 mmol)의 용액에 실온에서 데스-마틴 페리오디난 (1.4 g, 3.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Et_2O (50 mL)로 희석하고, 포화 수성 Na_2CO_3 (10 mL) 중 $Na_2S_2O_3$ (5.5 g)의 용액을 첨가하고, 2상이 투명해질 때까지 교반하였다. 층들을 분리하고, 유기상을 포화 수성 Na_2CO_3, 염수로 세척한 후, 건조시키고 ($MgSO_4$) 여과하고 농축하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 알데히드 535 mg을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 9.77 (s, 1 H), 7.38–7.27 (m, 5 H), 5.80–5.69 (m, 1 H), 5.10–5.03 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 3.49 (dd, 9.2, 4.7 Hz, 1 H), 3.33 (dd, 9.2, 6.7 Hz, 1 H), 2.51–2.37 (m, 2 H), 2.32–2.16 (m, 1 H), 2.12–2.02 (m, 1 H), 1.33–1.22 (m, 1 H).

[0621]

[0622] 단계 5:

[0623] H_2O (6 mL) 및 tert-부탄올 (6 mL) 중 알데히드 (535 mg, 2.5 mmol) 및 2-메틸-2-부텐 (2.6 mL, 24.5 mmol)의 용액에 실온에서 H_2O (500 μL) 중 NaH_2PO_4 (1.47 g, 12.3 mmol)의 용액을 첨가한 후 H_2O (500 μL) 중 $NaClO_2$ (665 mg, 7.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물이 15 분 동안 교반되도록 한 다음, 염수 (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 $CHCl_3$ (3×15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4) 여과하고 농축하여 산 574 mg을 수득하고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다.

[0624] 단계 6:

[0625] 에스테르를 실시예 28에 이미 기재된 바와 동일한 방식으로 제조하고, 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 470 mg을 제공하였다.

[0626] ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7.37–7.26 (m, 5 H), 5.81–5.70 (m, 1 H), 5.09–5.01 (m, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.46 (dd, 9.3 5.1 Hz, 1 H), 3.38 (dd, 9.3, 6.3 Hz, 1 H), 2.45–2.18 (m, 3 H), 2.13–2.08 (m, 1 H), 1.35–1.24 (m, 1 H).

[0627] 단계 7:

[0628] 올레핀 복분해 생성물을 실시예 27에 이미 기재된 바와 동일한 방식으로 제조하고, 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 500 mg을 제공하였다.

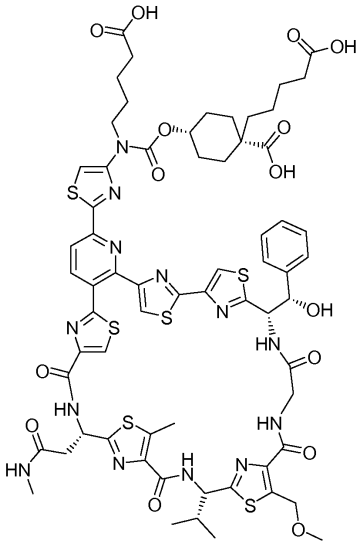
[0629] ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7.37–7.26 (m, 5 H), 5.62–5.43 (m, 2 H), 4.52–4.43 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.43 (dd, 9.2, 4.8 Hz, 1 H), 3.36 (dd, 9.2, 5.9 Hz, 1 H), 2.43–2.06 (m, 7 H).

[0630] 단계 8:

[0631] 알콜을 실시예 27에 이미 기재된 바와 동일한 방식으로 제조하고, 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 0→80% EtOAc/헵탄)로 정제하여 200 mg을 제공하였다.

[0632] ^{1}H NMR (400 MHz; C_6D_6) δ 3.37 (dd, 10.6, 4.5 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.25 (dd, 10.6, 6.3 Hz, 1 H), 2.29 (dd, 15.7, 7.6 Hz, 1 H), 2.12 (dd, 15.7, 5.8 Hz, 1 H), 2.05 (t, 7.5 Hz, 2 H), 1.92–1.85 (m, 1 H), 1.49–1.36 (m, 3 H), 1.19–1.02 (m, 3 H).

[0633] 실시예 31: 표 A의 삼산 33의 제조:

[0634] 

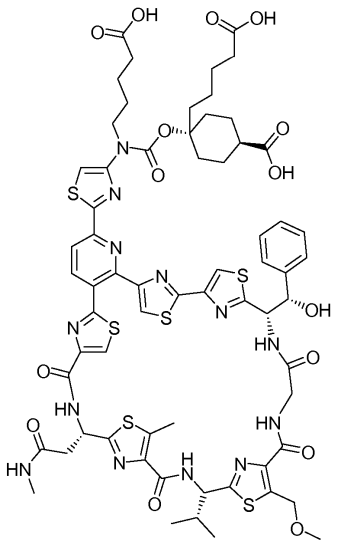
(33)

[0635] 화합물 33은 하기의 탈보호 조건 (MgI_2)을 사용하여 실시예 23에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0636] 톨루엔 중 트리에스테르 (24 mg, 0.016 mmol)의 현탁액에 요오드화마그네슘 (27 mg, 0.095 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 12 시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고, DMF 중에 재용해시키고 여과하고, HPLC (물 중 40→80% CAN, 01% TFA)로 정제하였다. 분획들을 수집하고 동결건조시켜 33 (1.3 mg)을 수득하였다.

[0637] LC/MS: *m/z* $[M+2H]^+$ 1467, R_t = 1.05 분 (방법 6). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 9.10 (d, 2 H), 8.54 (t, 2 H), 8.52 (s, 3 H), 8.49 (m, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.2 (d. 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.4-7.2 (m, 7 H), 6.05 (s, 1 H), 5.35-5.15 (m, 3 H), 4.9 (m, 3 H), 4.65 (s, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.9 (s, 1 H), 3.8 (d, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.65 (m, 1 H), 2.6 (s, 3 H), 2.35-1.75 (m, 10 H), 1.70-1.10 (m, 16 H), 0.85 (m, 6 H).

[0638] 실시예 32: 표 A의 삼산 34의 제조:



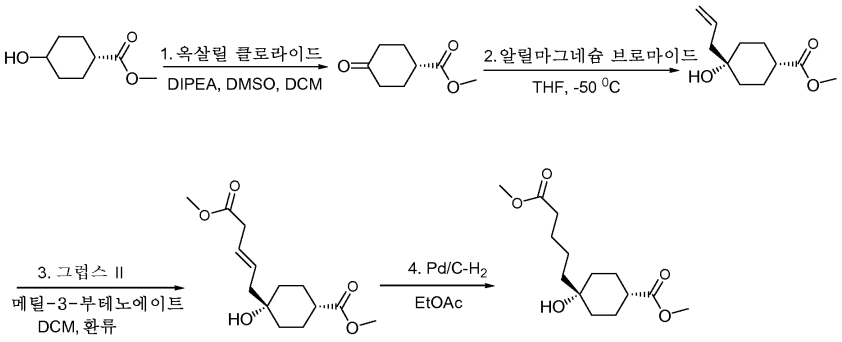
34

[0639]

[0640] 화합물 34는 반응식 14에서 제조된 알콜을 사용하여 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0641] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1467, R_t = 1.45 분 (방법 6).

[0642] <반응식 14>



[0643]

[0644] 단계 1:

[0645] DCM (120 mL) 중 옥살릴 클로라이드의 용액에 -70℃에서 DMSO (5.60 mL, 79 mmol)를 첨가하였다. 이 후, 상기 혼합물에, DCM (940 mL) 중 알콜 (5.0 g, 31.6 mmol)의 용액을 2 분 내에 적가하였다. 혼합물을 15 분 동안 -70℃에서 교반하였다. i-Pr_2EtN의 첨가 후에, 혼합물이 실온에 도달하도록 하고, 물 (300 mL)에 부었다. 수성상을 DCM (30 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 농축시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헵탄, 구배)로 정제하여 케톤 (2.8 g)을 수득하였다.

[0646] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.15 (m, 2H).

[0647] 단계 2:

[0648] THF (20 mL) 중 케톤 (500 mg, 3.20 mmol)의 용액을 -50℃로 냉각시키고, 알릴 마그네슘 브로마이드 (3.2 mL, 3.20 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헵탄, 구배)로 정제하여 알콜 (150 mg)을 수득하였다.

[0649] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (m, 1 H), 5.19 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 2.29 (d, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 1.51-1.40 (m, 3 H).

[0650] 단계 3:

[0651] 디에스테르를 실시예 27에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 122 mg을 수득하였다.

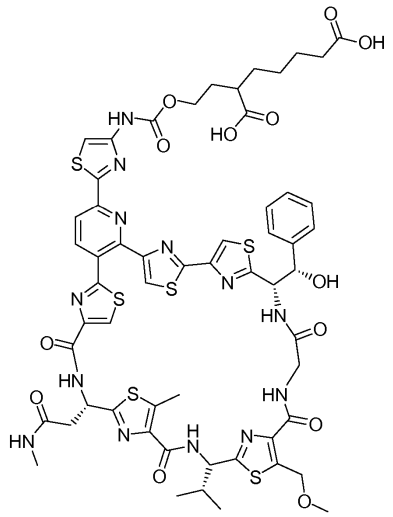
[0652] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.67 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.17 (d, 2 H), 2.30 (m, 1 H), 2.29 (d, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 1.69 (m, 3 H), 1.47 (m, 2 H).

[0653] 단계 4:

[0654] 포화 디에스테르-알콜을 실시예 27에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 120 mg을 수득하였다.

[0655] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61 (s, 6 H), 2.35 (m, 1 H), 2.25 (m, 4 H), 1.8 (m, 2 H), 1.80-1.10 (m, 10 H).

[0656] 실시예 33: 표 A의 이산 35의 제조:

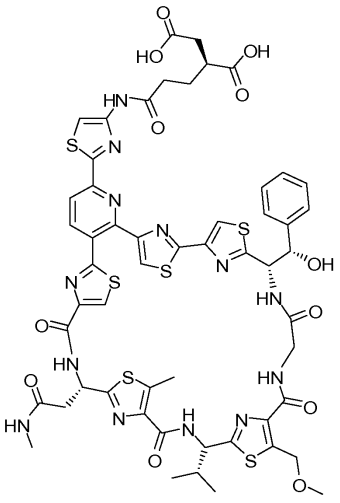


[0657] **(35)**

[0658] 화합물 35는 반응식 11에서 제조된 알콜을 사용하여 실시예 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

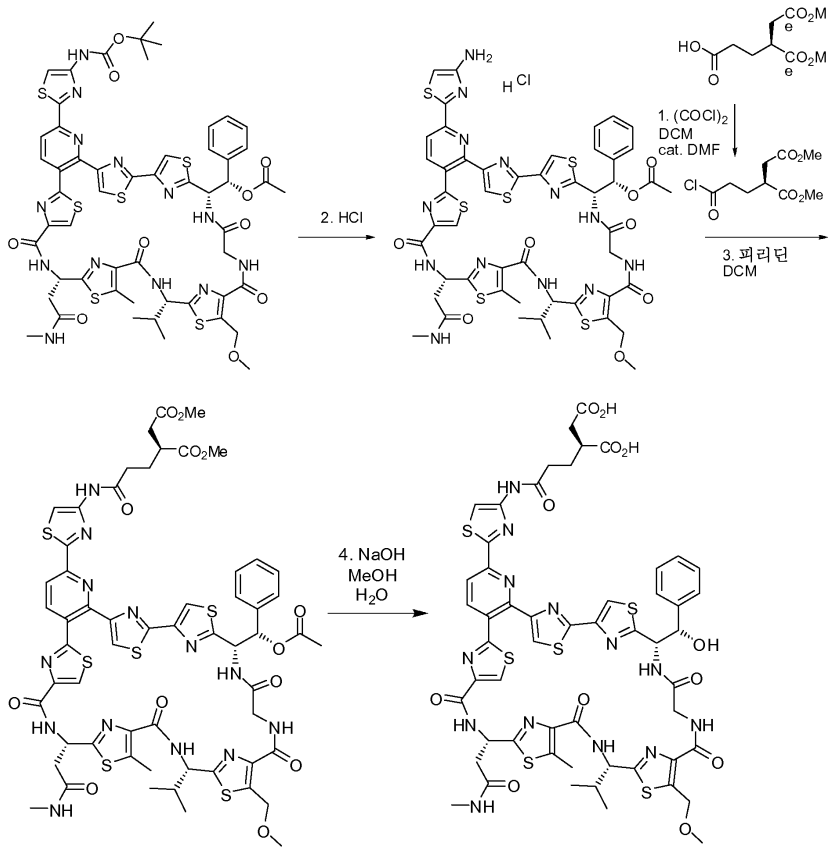
[0659] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1326, R_t = 1.04 분 (방법 6).

[0660] 실시예 34: 표 A의 이산 2의 제조:



[0661] **(2)**

[0662] <반응식 15>



[0663]

[0664] 단계 1:

[0665] DCM (20 mL) 중 디에스테르-산 (1 g, 4.6 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (1.9 mL, 22.2 mmol)를 첨가한 후에 DMF 20 μL를 첨가하였다. 반응물을 90 분 동안 22℃에서 교반하였다. 반응물은 60 분 후에 투명 용액으로 진행되었다. 휘발 물질을 DCM과 함께 농축함으로써 제거하여 담황색 고체 1.08 g (4.6 mmol, 정량)을 수득하고, 이것을 추가 취급 없이 사용하였다.

[0666] 단계 2:

[0667] DCM (20 mL) 중 아세테이트 보호된 boc-아민 (실시예 8에서 제조된 바와 같음, 반응식 4; 1.4 g, 1.1 mmol)의 용액을 통해 30 분 동안 염산을 버블링시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 단단하게 캡핑하고, 30 분 동안 교반하고, 그 후 반응 혼합물을 질소로 살포하였다. 혼합물의 겔-유사 외형이 사라졌다. DCM (5 mL)을 상기 용액에 첨가하고, HCl 기체를 추가 20 분 동안 여기에 버블링시킨 후, 30 분 동안 질소로 버블링시켰다. 농축 후 조생성물 (1.32 g)을 밝은 오렌지색 고체로서 수득하고, 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0668] LC/MS: *m/z* $[M+H]^+$ 1138, R_t = 1.5 분 (방법 1).

[0669] 단계 3:

[0670] DCM (120 mL) 중 아민 (1.24 g, 1.1 mmol)의 용액에 피리딘 (445 μL, 5.5 mmol)을 첨가한 후에 산 클로라이드 (0.510 g, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 22℃에서 20 분 동안 교반하였다. 그 후에, SiO_2를 첨가하고, 생성된 혼합물을 농축하여 슬러리를 수득하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헵탄 500 mL, 75% EtOAc/헵탄 500 mL, 이후 100% EtOAc 1 L로 용리)로 정제하여 담황색 고체 1.29 g (0.97 mmol, 88% 수율)을 수득하고, 이것을 추가 변형 없이 사용하였다.

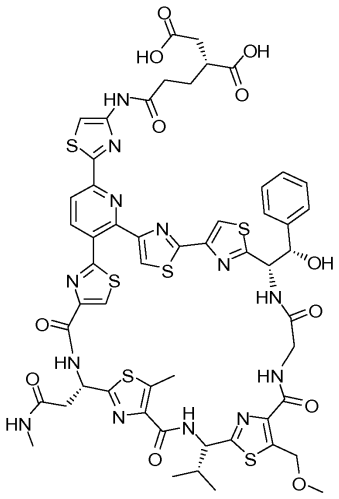
[0671] 단계 4:

[0672] MeOH (30 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 디에스테르 (0.42 g, 0.31 mmol)의 용액에 NaOH 결정 (53 mg, 1.3 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 22℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축하여 건조시켰다. HPLC 정제

(30→100% ACN/H_2O + 0.1% TFA, 10 분) 후 동결건조시켜 300 mg (0.24 mmol, 77%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0673] LC: R_t = 10.24 분. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ (ppm) 11.15 (s, 2 H), 9.12 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 5.24 (t, 1 H), 5.21 (dd, 1 H), 5.01 (d, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.80 (dd, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.78 (m, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.49 (d, 3 H), 2.45 (m, 1 H), 2.32 (m, 2 H), 2.17 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.37 (m, 1 H), 0.88 (d, 3 H), 0.86 (d, 3 H). $C_{54}H_{53}N_{13}O_{12}S_6$ 에 대한 HRMS (ES+) : 계산치: $[M+2H]^{2+}$ 634.6198; 실측치: 634.6197.

[0674] 실시예 35: 표 A의 이산 1의 제조:



[0675] **(1)**

[0676] 화합물 1은 실시예 34에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0677] LC: R_t = 10.05 분. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ (ppm) 13.5 (s, 2 H), 9.24 (s, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.21 (dd, 1 H), 5.01 (d, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.78 (m, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.49 (d, 3 H), 2.45 (m, 1 H), 2.32 (m, 2 H), 2.17 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.31 (m, 1 H), 0.88 (d, 3 H), 0.86 (d, 3 H). $C_{54}H_{53}N_{13}O_{12}S_6$ 에 대한 HRMS (ES+) : 계산치: $[M+2H]^{2+}$ = 634.6198; 실측치: 634.6197.

[0678] **생물학적 결과**

[0679] 박테리아 엔테로코커스 파에칼리스, 엔테로코커스 파에시움 또는 스타필로코커스 아우레우스를 사용한 상기 기재된 표준 MIC 시험을 이용하여, 화합물 1-35는 0.0010 ㎍/mL 내지 128 ㎍/mL 범위의 최소 억제 농도를 입증하였다.

[0680] 원핵성 전사-번역 억제를 위한 시험관내 검정법 (문헌 1. [Zubay, G. (1973) In vitro synthesis of protein in microbial systems. Annu. Rev. Genet.7, 267.87.] 및 2. [Zubay, G. (1980) The isolation and properties of CAP, the catabolite gene activator. Meth. Enzymol. 65, 856.77]에 기재된 바와 같음). 항생제 및 화합물 희석: 2 μM에서 검정하려는 화합물 원액 용액은 40% DMSO 중 80 μM이다. 10 μM에서 검정하려는 화합물 원액 용액은 40% DMSO 중 400 μM이다.

[0681] 프로메가(Promega) 이. 콜라이 S30 추출 시스템에 대한 검정 설정 및 프로토콜

[0682] <표 1>

이. 콜라이 S30 추출 시스템 마스터 믹스

성분	최종 부피 (16 μl)
"메티오닌 무함유" 아미노산 믹스	1.0 μl
"시스테인 무함유" 아미노산 믹스	1.0 μl
S30 프리믹스	8.0 μl
S30 추출물	6.0 μl

[0683]

[0684] <표 2>

이. 콜라이 S30 추출 시스템 검정 성분

성분/시약	최종 부피(총 부피 20μl)
주형 (pBEST*luc*™) 286ng/μl	3.5 μl
40% 중 화합물(40x 최종 농도)	0.5 μl
DMSO	
마스터 믹스 (표1 참조)	16 μl

[0685]

[0686] 검정은 하기와 같이 수행하였다: 286 ng/μl 주형 DNA (pBEST*luc*™) 3.5 μl를 검정 웰에 피페팅하였다. 음성 대조군 웰에 sdH_2O 만을 첨가하였다. 40× 화합물 원액 용액 0.5 μl를 검정 웰에 전달하였다. 양성 대조군 웰 (화합물 없음)에 0.5 μl 40% DMSO sdH_2O를 첨가하였다. 마스터 믹스 16 μl를 검정 웰에 피페팅하였다. 플레이트를 2 시간 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 검정 플레이트를 얼음 상에서 5 분 동안 빠르게 냉장시켜 반응을 중단시켰다. 동 부피 (20 μl)의 실온 스테디-글로(Steady-Glo)® 루시퍼라제(Luciferase) 검정 시약을 모든 검정 웰에 첨가하였다. 20 분 동안 인큐베이션하고, 발광분석기를 이용하여 방사된 빛을 판독하였다. 결과는 % 억제율 @ 2 μM 또는 10 μM로 보고하였다.

[0687] <표 2>

(1)	**%억제율@ 2uM = 65.4**	**(2)**	**%억제율@ 2uM = 72.8**	**(3)**	**%억제율@ 2uM = 67.8**
(4)	**%억제율@ 2uM = 85.3**	**(5)**	**%억제율@ 2uM = 78.5**	**(6)**	**%억제율@ 2uM = 86.8**
(7)	**%억제율@ 2uM = 86.0**	**(8)**	**%억제율@ 2uM = 59.7**	**(9)**	**%억제율@ 2uM = 67.1**
(10)	**%억제율@ 2uM = 2.0**	**(11)**	**%억제율@ 2uM = 92.3**	**(12)**	**%억제율@ 2uM = 82.4**
(13)	**%억제율@ 2uM = 74.9**	**(14)**	**%억제율@ 2uM = 55.5**	**(15)**	**%억제율@ 2uM = 64.5**
(16)	**%억제율@ 2uM = 64.3**	**(17)**	**%억제율@ 2uM = 63.9**	**(18)**	**%억제율@ 2uM = 52.7**
(19)	**%억제율@ 2uM = 76.4**	**(20)**	**%억제율@ 2uM = 80.6**	**(21)**	**%억제율@ 2uM = 37.4**
(22)	**%억제율@ 2uM = 79.8**	**(23)**	**%억제율@ 2uM = 79.8**	**(24)**	**%억제율@ 2uM = 70.3**
(25)	**%억제율@ 2uM = 83.7**	**(26)**	**%억제율@ 2uM = 68.2**	**(27)**	**%억제율@ 2uM = 81.9**
(28)	**%억제율@ 2uM = 77.0**	**(29)**	**%억제율@ 2uM = 79.6**	**(30)**	**%억제율@ 2uM = 83.93**
(31)	**%억제율@ 2uM = 79.4**	**(32)**	**%억제율@ 2uM = 78.0**	**(33)**	**%억제율@ 2uM = 46.8**
(34)	**%억제율@ 2uM = 63.1**	**(35)**	**%억제율@ 2uM = 87.0**		

[0688]

[0689] **등가물**

[0690] 당업자들은 본원에 기재된 특정 실시양태 및 방법에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 또는 단지 통상의 실험만을 이용하여 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위의 범주에 포함되는 것으로 의도된다.