

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

C07F 5/02

C07D 215/02

(11) 공개번호

10-2005-0084378

(43) 공개일자

2005년08월26일

(21) 출원번호 10-2005-7011194

(22) 출원일자 2005년06월17일

번역문 제출일자 2005년06월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/040982

(87) 국제공개번호

WO 2004/056322

국제출원일자 2003년12월18일

국제공개일자

2004년07월08일

(30) 우선권주장

60/434,375

2002년12월18일

미국(US)

60/436,095

2002년12월23일

미국(US)

60/437,849

2003년01월03일

미국(US)

(71) 출원인

아나코르 파마슈티칼스 인코포레이티드

미합중국 캘리포니아 94303 팔로 알토 이스트 메도우 서클 1060

(72) 발명자

리 빙

미합중국 캘리포니아 94024 로스앨터스 카보 코트 1335

벤코빅 스테펜 제이

미합중국 펜실베이니아 16803 스테이트컬리지 티베리 레인 771

(74) 대리인

정진상

박종혁

심사청구 : 없음

(54) 보린산 착물을 함유하는 항생제 및 그 이용방법

요약

특히 히드록시퀴놀린, 이미다졸 및 피콜린산 유도체 등의 보린산 착물을 포함하는 항생제의 구조와 제조가 이들 항생제의 조성물 및 살균제와 살진균제로서 항생제와 조성물을 이용하는 방법뿐 아니라 세균과 진균류에 의해 발생하는 질병의 치료에 대한 치료제와 함께 개시된다.

색인어

항생제, 항균성, 항진균성, 보린산

명세서

기술분야

본 출원은 미국 가출원 일련번호 제 60/434,375호 (2002년 12월 18일 출원), 일련번호 제 60/436,095호 (2002년 12월 23일 출원) 및 일련번호 제 60/437,849호 (2003년 1월 3일 출원)의 우선권을 청구하며, 그것들의 전체 명세서의 기재는 참고자료로 본문에 인용된다.

본 발명은 항생제 및 특히 항균성(antibacterial), 항진균성(antifungal) 화합물의 분야 및 그 용도에 관한 것이다. 이러한 항생제를 준비하고 이용하는 방법 및 그 약제학적 조성물 또한 제공된다.

배경기술

현대 의약품의 한가지 특징은 세균성 및 진균성 감염과 관련된 질병을 및 사망률의 감소이다. 그러나, 종래의 항생제의 오용과 감염성 세균 집단의 자연선택으로 인하여 대부분의 세균감염성 병원체에 의해 대부분의 항생제에 대한 약물내성의 변화하는 정도가 증진되게 되었다. MRSA(Multidrug-Resistant StaphA)와 같은 몇가지 경우에, 한가지 또는 단 몇가지의 항생제가 일반적으로 효과적이다. 또한, 면역결핍증의 존재로 인하여 강한 항생제 치료를 필요로 하는 기회감염이 추가적으로 발생하게 된다.

따라서, 의학분야에서 신규하고 보다 효과적인 항생제 화합물에 대한 필요가 계속되며, 특히 일반적으로 이용가능한 치료에 내성이 있는 세균성 감염의 치료에 대한 필요가 계속된다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

한가지 면에서, 본 발명은 항생제 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 항생제 화합물은 보린산 유도체, 특히 보린산 착물이며, 히드록시퀴놀린, 피콜린산 및 이미다졸의 유도체와 같은 화합물을 포함한다.

항생제 화합물은 또한 면역적으로 손상되거나 쇠약해진 건강상태에서, 세균성 또는 진균성 원인을 가지는 병의 치료 또는 동물, 보다 바람직하게는 인간에서 세균성 또는 진균성 기회감염을 위하여, 동물, 보다 바람직하게는 인간에 투여될 수 있는 약제학적 조성물로서 제공된다.

바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본물에 개시된 바람직한 치환기를 가진 화학식 1 또는 2에 의해 주어진 구조를 가지는 화합물이다.

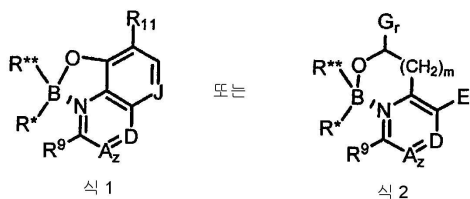
본 발명은 또한 항생제 화합물과 그 약제학적 조성물을 제조하는 방법, 및 상기 항생제를 치료상으로 이용하는 방법을 제공한다. 본 발명의 항생제 화합물 및 약제학적 조성물의 세트 및 일괄 구체예 또한 계획되었다.

본 발명은 또한 본문에 개시된 항생제 화합물을 이용하여 감염증, 특히 세균성 및/또는 진균성 감염증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 세균성 감염의 치료 및/또는 예방하는 데 유용한, 항생제, 특히 항균성 및 항진균성 화합물을 제공한다.

본 발명은 하기식의 구조를 가진 화합물을 포함한다.



상기식 중 B는 붕소, O는 산소이며, m은 0, 1, 또는 2이며,

R^* 및 R^{**} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬(C_1-C_4), 치환 또는 비치환된 시클로알킬(C_3-C_6), 치환 또는 비치환된 비닐, 치환 또는 비치환된 알킨일, 치환 또는 비치환된 벤질, 치환 또는 비치환된 페닐, 및 치환 또는 비치환된 헤테로고리로부터 선택되며,

z 는 0 또는 1이고, z 가 1일 때, A 는 CH , CR^{10} 또는 N 이며,

D 는 N , CH , 또는 CR^{12} 이며,

E 는 H , OH , 알콕시 또는 N -(모폴리닐)에톡시이며,

r 은 1 또는 2이고, r 이 1일 때, G 는 $=O$ (이중결합 산소)이고, r 이 2일 때, 각각의 G 는 독립적으로 H , 메틸, 에틸 또는 프로필이며,

R^{12} 는 $(CH_2)_kOH$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, CH_2N (알킬) $_2$, CO_2H , CO_2 알킬, $CONH_2$, OH , 알콕시, 아릴옥시, SH , S -알킬, S -아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN , 할로젠, CF_3 , NO_2 , NH_2 , 2*-아미노, 3*-아미노, NH_2SO_2 및 $CONH_2$ 로부터 선택되며,

J 는 CR^{10} 또는 N 이며,

R^9 , R^{10} 및 R^{11} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, $(CH_2)_nOH$ ($n=1$ 내지 3), CH_2NH_2 , CH_2NH 알킬, CH_2N (알킬) $_2$, 할로젠, CHO , $CH=NOH$, CO_2H , CO_2 -알킬, S -알킬, SO_2 -알킬, S -아릴, NH_2 , 알콕시, CF_3 , SCF_3 , NO_2 , SO_3H 및 OH 와 그것의 염, 특히 약제학적으로 이용가능한 모든 염으로 구성된 군으로부터 선택된다.

식 1 또는 2 중 어느 한쪽의 바람직한 구체예에서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 알킬(C_1-C_4)이거나, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 알킬(C_1-C_4)이다.

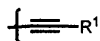
식 1 또는 2 중 어느 한쪽의 바람직한 구체예에서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 시클로알킬(C_3-C_6)이거나, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 시클로알킬(C_3-C_6)이다.

식 1 또는 2 중 어느 한쪽의 바람직한 구체예에서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 비닐이거나, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 비닐이다. 그것의 더 바람직한 구체예에서, 비닐은 하기 구조를 가진다.



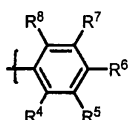
상기 구조 중 R^1 , R^2 , 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(CH_2)_kOH$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, CH_2N (알킬) $_2$, CO_2H , CO_2 알킬, $CONH_2$, S -알킬, S -아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN , 할로젠, CF_3 및 NO_2 로 구성된 군으로부터 선택된다.

식 1 또는 2 중 어느 한쪽의 바람직한 구체예에서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 알킨일이거나, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 알킨일이다. 그것의 더 바람직한 구체예에서, 알킨일은 하기 구조를 가진다.



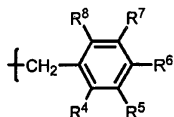
상기 구조 중 R^1 은 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, $\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, CO_2H , CO_2 알킬, CONH_2 , S-알킬, S-아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN, 할로젠, CF_3 및 NO_2 로 구성된 군으로부터 선택된다.

식 1 또는 2 중 어느 한쪽의 바람직한 구체예에서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 페닐이거나, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 페닐이다. 그것의 더 바람직한 구체예에서, 페닐은 하기 구조를 가진다.



상기 구조 중 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, $\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, CO_2H , CO_2 알킬, CONH_2 , CONH 알킬, $\text{CON}(\text{알킬})_2$, OH, 알콕시, 아릴옥시, SH, S-알킬, S-아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN, 할로젠, CF_3 , NO_2 , NH_2 , 2°아미노, 3°아미노, NH_2SO_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 알킬, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, 옥사졸리딘-2-일, 또는 알킬 치환된 옥사졸리딘-2-일로 구성된 군으로부터 선택된다.

식 1 또는 2 중 어느 한쪽의 바람직한 구체예에서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 벤질이거나, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 벤질이다. 그것의 더 바람직한 구체예에서, 벤질은 하기 구조를 가진다.



상기 구조 중 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, $\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, CO_2H , CO_2 알킬, CONH_2 , CONH 알킬, $\text{CON}(\text{알킬})_2$, OH, 알콕시, 아릴옥시, SH, S-알킬, S-아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN, 할로젠, CF_3 , NO_2 , NH_2 , 2°아미노, 3°아미노, NH_2SO_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 알킬, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, 옥사졸리딘-2-일, 또는 알킬 치환된 옥사졸리딘-2-일로 구성된 군으로부터 선택된다.

식 1 또는 2 중 어느 한쪽의 바람직한 구체예에서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 헤테로고리이거나, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 헤테로고리이다. 그것의 더 바람직한 구체예에서, 헤테로고리는 하기 구조를 가진다.

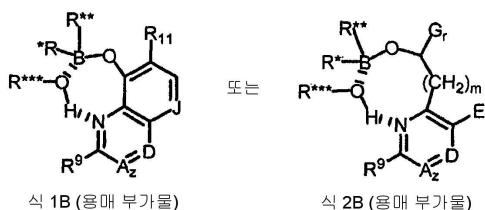


상기 구조 중 $\text{X} = \text{CH}=\text{CH}$, $\text{N}=\text{CH}$, NR^{13} ($\text{R}^{13} = \text{H}$, 알킬, 아릴 또는 벤질), O, 또는 S이며,

Y = CH 또는 N이며,

R^1, R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(CH_2)_kOH$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, CH_2N (알킬) $_2$, CO_2H , CO_2 알킬, $CONH_2$, S-알킬, S-아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN, 할로젠, CF_3 및 NO_2 로 구성된 군으로부터 선택된다.

본 발명의 구조는 또한 합성이 진행되고 치료적으로 이용되는 동안 본 발명의 화합물에 의해 부닥치는 용매로부터 얻는 원소를 포함하는 구조(식 1B 및 2B)를 제공할 수 있는 용매의 상호작용을 가능하게 한다. 따라서, 그러한 용매의 구조는 특히 붕소 및 질소 원자 사이에서 본 발명의 화합물 내에 그 자신을 스며들게 할 수 있고, 그럼으로써 본문의 구조에 개시된 것보다 하나 또는 두 개의 원자만큼 더 큰 고리 크기를 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 구조의 붕소 고리가 붕소, 질소, 산소, 2개의 탄소를 포함하는 등의 5개 원자를 가지는 곳에서, 붕소와 질소 사이에 용매 원자가 스며들어 7개의 원자 고리를 제공할 수 있다. 한 실시예에서, 히드록실 및 아미노 용매의 사용은 고리의 붕소와 질소 원자 사이에 산소 또는 질소를 함유하는 구조를 제공하여 고리의 크기를 증가시킬 수 있다. R^{***} 이 H 또는 알킬인 그러한 구조는 특별히 본 발명에 의해 의도된 것이다.



본문에서 사용될 때, 하기 용어는 설명한 의미를 가진다.

본 발명에서 "알킬", "저알킬", 및 " C_1 - C_6 알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸과 같은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 가지달린 사슬 알킬기를 의미한다.

본 발명에서 "알콕시", "저알콕시", 및 " C_1 - C_6 알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 2-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펀톡시, 헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시, 및 3-메틸펜톡시와 같은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 가지달린 알콕시기를 의미한다.

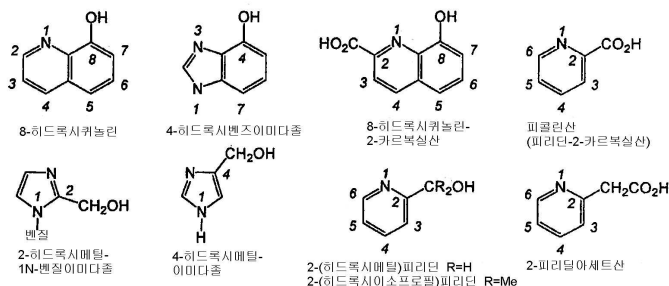
본 발명에서 용어 "할로젠"은 불소, 브롬, 염소, 및 요오드를 의미한다.

본 발명에서 예를 들어, C_3 - C_7 시클로알킬과 같은 "시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로헵틸과 같은 3 내지 7개의 원자를 가지는 시클로알킬기를 의미한다. C_3 - C_7 시클로알킬기에서, 바람직하게는 C_5 - C_7 시클로알킬기에서, 고리를 형성하는 탄소 원자들 중 하나 또는 둘은 황, 산소 또는 질소와 같은 헤테로 원자로 선택적으로 교체될 수 있다. 그러한 기의 예는 피페리딘, 피페라지닐, 모포리닐, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 퍼히드로아제피닐, 옥세파닐, 및 퍼히드로옥세파닐이다. 질소 또는 산소에 의해 교체되는 원자를 가지는 C_3 및 C_4 시클로알킬기는 아지리딘, 아제티딘, 옥세타닐, 및 옥시라닐을 포함한다.

"아릴"은 단일고리(예를 들어, 페닐), 다중고리(예를 들어, 비페닐), 또는 적어도 하나는 방향족(선택적으로 할로젠, 저알킬, 저알콕시, 저알킬티오, 트리플루오로메틸, 저아실옥시, 아릴, 헤테로아릴, 및 히드록시와 같은 것으로 모노-, 디-, 또는 트리-치환된)인 접합된 다중고리(예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 나프틸, 안트릴, 또는 페난트릴)를 가지는 방향족 탄소고리기를 의미한다. 바람직한 아릴기는 페닐 및 나프틸을 포함하고, 이들 각각은 선택적으로 본문에 정의된 대로 치환된다.

"헤테로아릴"은 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 적어도 1개, 그리고 4개까지 함유하는 5-, 6-, 7-원자고리의 하나 이상의 방향족 고리계를 의미한다. 그러한 헤테로아릴기는 예를 들어, 티에닐, 퓨라닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, (이소)옥사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, (이소)퀴놀리닐, 나프티리디닐, 벤즈이미다졸릴, 및 벤즈옥사졸릴을 포함한다. 바람직한 헤테로아릴은 티아졸릴, 피리미디닐, 더 바람직하게는 피리미딘-2-일, 및 피리딜이다. 다른 바람직한 헤테로아릴기는 1-이미다졸릴, 2-티에닐, 1- 또는 2-퀴놀리닐, 1- 또는 2-이소퀴놀리닐, 1- 또는 2-테트라히드로이소퀴놀리닐, 2- 또는 3-퓨라닐, 및 2-테트라히드로-퓨라닐이다.

"리간드"는 보린산 에스터 부분으로서 붙어있으면서, 루이스 산성의 붕소 중심과 배위결합을 형성할 수 있는 질소-함유 방향족계를 의미한다. 그러한 리간드는 기술분야에서 다루어진 것으로 공지되었다. 예들은 아래의 구조에서 보여진다.



본 발명의 화합물은 세균의 DNA 메틸전이효소와 같은 중요한 미생물의 효소의 억제에 관련된다. 본문에 개시된 다수의 화합물은 미생물의 메틸전이효소의 선택적인 억제제이면서, 동물의 메틸전이효소에 대해서는 억제하지 않는다. 그러나, 본 발명의 화합물의 항균성 및 항진균성 활성은 상기 효소 억제 활성에 한정되는 것은 아니며, 후자의 효과 또한 상기 치료상의 활성에 반드시 필수적인 것은 아니다.

본 발명은 또한 본원에서 약제학적 조성물로 개시되는 화합물의 구체예를 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 예를 들어, 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정화, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조의 과정에 의해서 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

따라서, 본 발명에 의하여 사용되는 약제학적 조성물은 활성 화합물이 약제학적으로 이용할 수 있는 제제로서 제조공정을 용이하게 할 수 있는 부형제와 보조제를 포함하는 생리학적으로 허용되는 운반체를 하나 이상 사용하는 종래의 방법으로 조제될 수 있다. 적합한 제제는 선택된 투여 경로에 달려 있다.

무독성의 약제학적 염은 염산, 인산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 포름산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 히드록시에탄술폰산, 질산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 말레산, 요오드화수소산, 아세트산, n 이 0-4인 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ 와 같은 알칸산 등과 같은 산의 염을 포함한다. 무독성 약제학적 염기부가염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄 및 작용 동등물과 같은 염기의 염을 포함한다. 당업자는 매우 다양한 약제학적으로 허용되는 무독성의 부가염을 인지하고 있을 것이다.

주사용으로, 본 발명의 화합물은 행크용액, 링거액 또는 생리학적인 식염수 완충액 등의 생리학적으로 적합한 완충액과 같은 적합한 수용액으로 조제될 수 있다. 점막과 경피를 통한 투여용으로, 스며드는 장벽에 적합한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 당 분야에 일반적으로 공지되어 있다.

경구 투여용으로, 이 화합물은 당분야에 공지된 생리학적으로 허용되는 운반체와 활성화된 화합물을 결합하여 용이하게 조제될 수 있다. 이러한 운반체는 본 발명의 화합물이 치료받을 환자가 경구섭취할 수 있도록, 정제, 알약, 캡슐, 액상, 젤, 시럽, 현탁액, 현탁액 등으로 조제될 수 있다. 필요하다면, 정제를 만들기 위해서, 적합한 보조제를 첨가한 후, 선택적으로 결과혼합물을 가루로 만들고 과립의 혼합물을 가공하여, 경구용의 약제학적 제제가 고체 부형제와 함께 얻어질 수 있다. 특히, 적합한 부형제는 락토오스, 슈크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제와, 예를 들어 옥수수녹말, 밀 녹말, 쌀 녹말, 감자 녹말, 젤라틴, 트라가칸스 검, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 셀룰로오스 제제이다. 필요하다면, 교차결합된 폴리비닐피롤리돈, 우무, 또는 알긴산 또는 알긴산나트륨 같은 그것의 염 등의 분쇄제를 첨가할 수 있다.

경구용으로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 연화제로 만들어진 연질 밀봉 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴으로 만든 푸쉬-피트(push-fit) 캡슐을 포함한다. 푸쉬-피트 캡슐은 락토오스와 같은 충전제, 녹말과 같은 결합제 및/또는 활석이나 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 선택적으로 안정제와 혼합한 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방성 오일, 액체 과라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 게다가, 안정제도 첨가될 수 있다. 경구 투여용 모든 제제는 투여에 적합한 투여량이어야 한다. 구강 투여용으로, 조성물은 종래의 방법으로 조제된 정제 또는 마름모꼴 알약 형태를 가질 수 있다.

흡입을 통한 투여용으로, 본 발명에 의하여 사용되는 화합물은 적합한 분사제의 사용하여, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라-플루오로에탄, 이산화탄소 혹은 다른 적합한 기체 등과 같은 적합한 추진제를 사용하여 가압 포장이나 분무기로부터의 에어러졸 분무 제공 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어러졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 흡입기에 사용되는 젤라틴 등의 캡슐 및 카트리지는 화합물의 분말 혼합물과 락토오스 또는 녹말과 같은 적합한 분말 베이스를 함유하여 조제될 수 있다.

화합물은 예를 들어, 볼루스 주사 또는 지속적인 주입 등의 주사에 의해 비경구 투여용으로 조제될 수 있다. 주사용 제제는 첨가된 보존제와 함께 예를 들어 앰풀 또는 다중투여용기와 같은 단위제형으로 만들어질 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 매개물에서 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태로 존재할 수 있고, 현탁제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 조제 약제를 함유할 수 있다.

비경구 투여용의 약제학적 제제는 수용성 형태에서 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 게다가, 이러한 활성 화합물의 현탁액은 적합한 유성의 주사용 현탁액으로 제조될 수 있다. 적합한 친유성의 용매 또는 매개물은 참기름과 같은 지방 오일, 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드 등과 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사용 현탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점성을 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 고농축액의 제조를 가능케 하기 위하여 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정제 또는 약물을 또한 함유할 수 있다. 대안으로, 활성 성분은 사용 전에, 예를 들어 무균의 발열원이 없는 물과 같은 적합한 매개물과 함께 구성된 분말 형태로 존재할 수 있다. 화합물은 또한 예를 들어 코코아 버터나 다른 글리세리드와 같은 종래의 좌약의 베이스를 함유하는 좌약이나 정제관장제와 같은 직장용 조성물로 조제될 수도 있다.

상기에 기술한 제제 뿐만 아니라, 이 화합물은 저장 제제(depot preparation)로 조제될 수도 있다. 이와같은 지속 제제는 삽입(예를 들어, 피하 또는 근육내의)을 통해서 또는 근육내 주사를 통해서 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 폴리머 또는 소수성 물질(예를 들어, 수용가능한 오일에 있는 에멀전) 또는 이온교환 수지, 즉 예를 들어, 낮은 가용성 염과 같은 낮은 가용성 유도체로서, 함께 제조될 수 있다.

본 발명의 소수성 화합물의 약제학적 운반체는 벤질 알코올, 무극 표면활성제, 물과 섞일 수 있는 유기 폴리머 및 액상을 포함하는 공동용매 시스템이다. 공동용매 시스템은 VPD 공동용매 시스템이 될 수 있다. VPD는 3% 부피당 무게(w/v)의 벤질 알코올, 8% 부피당 무게의 무극성 표면활성제 폴리소르베이트 80 및 65% 부피당 무게의 폴리에틸렌 글리콜 300의, 무수에탄올로 부피를 맞춘 용액이다. VPD 공동용매 시스템(VPD:5W)은 수용액에서 5%의 텍스트로오스로 1:1로 희석된 VPD로 구성되어 있다. 이러한 공동용매 시스템은 소수성 화합물에 잘 용해되며, 전신 투여에 대하여 낮은 독성을 일으킨다. 물론, 공동용매 시스템의 비율은 그것의 용해도와 독성 특성을 파괴하지 않고 상당히 변경될 수 있다. 더욱이, 공동용매 성분의 본질이 변경될 수 있다. 예를 들어, 다른 낮은 독성의 무극성 표면활성제는 폴리소르베이트 80 대신에 사용될 수 있고, 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기는 변경될 수 있고, 다른 생적합성 폴리머는, 예를 들어, 폴리비닐 피롤리돈과 같은 폴리에틸렌 글리콜을 교체할 수 있고, 다른 당 또는 다당류는 텍스트로오스로 대신 치환할 수 있다.

대안으로, 다른 소수성 약제학적 화합물의 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜과 에멀전은 소수성 약물의 전달 매개체나 운반체의 공지된 예이다. 일반적으로, 더 큰 독성을 회생하더라도, 디메틸 술폭시드와 같은 특정한 유기 용매를 사용할 수도 있다. 게다가, 이 화합물은 치료제를 함유한 고체 소수성 폴리머의 반투과성 기질과 같은 서방출성 시스템을 사용하여 전달될 수 있다. 다양한 서방출성 물질이 입증되었고 당업자에게 공지되었다. 서방형 캡슐은 그것의 화학적 성질에 따라 몇 주 내지 100일 이상 동안 화합물을 방출할 수 있다. 치료제의 화학적 성질과 생물학적 안정도에 따라서, 단백질 및 핵산 안정화를 위한 추가적인 방법이 사용될 수 있다.

약제학적 조성물은 적합한 고체 또는 겔 상태의 운반체 또는 부형제를 또한 함유할 수 있다. 이러한 운반체나 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당류, 녹말, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리머를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

본 발명의 화합물은 약제학적으로 적합한 반대이온과 함께 염으로서 제공될 수 있다. 약제학적으로 적합한 염은 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 숙신산, 인산, 브롬화수소산, 술폰산, 포름산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 질산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 말레산, 요오드화수소산, 아세트산, n 이 0-4인 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ 와 같은 알칸산 등을 포함하는 다양한 산과 함께 형성될 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 당업자들은 매우 다양한 무독성의 약제학적으로 허용되는 부가염에 대하여 인지하고 있을 것이다.

본 발명의 화합물의 약제학적 조성물은 전신, 국부 또는 국소 투여를 포함한 다양한 방법을 통하여 조제되고 투여될 수 있다. 조제와 투여의 기술은 "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA에서 찾아볼 수 있다. 투여의 방식은 인체에서 원하는 표적 부분으로의 전달을 최대화하도록 선택될 수 있다. 투여의 적합한 경로는 예를 들어, 경구, 직장, 경점막, 경피 또는 창자 투여; 경막내, 직접적인 뇌실내, 정맥내, 복막내, 비내 또는 안내 주입 뿐만 아니라, 근육내, 피하, 골수내 주입을 포함하는 비경구적 전달이 될 수 있다.

대안으로, 예를 들어, 종종 저장형(depot) 또는 서방형 제제로 특정 조직내에 직접적인 화합물의 주사에 의하여, 전신 보다는 국소적으로 화합물을 투여할 수 있다.

본 발명의 사용에 적합한 약제학적 조성물은 의도된 목적을 이루기 위한 유효량으로 활성 성분이 함유된 조성물을 포함한다. 더 구체적으로, 치료유효량은 치료할 대상에게 존재하는 증상의 발달을 방지하거나 경감시킬 수 있는 유효량을 의미한다. 유효량의 결정은 당업자의 능력의 범위 안에서, 특히 여기에서 제공된 상세한 개시에 입각하여 이루어진다.

본 발명의 방법에 사용되는 어떤 화합물에 대해서도, 치료유효투여량은 여기에 개시한 바 대로, 세포배양분석법으로 초기에 측정될 수 있다. 예를 들어, 투여량은 세포배양에서 측정된 EC_{50} (50% 증가에 대한 유효투여량), 즉 박테리아 세포 성장의 최대 억제의 절반값을 얻을 수 있는 시험 화합물의 농도를 포함하는 혈중 농도 범위를 얻기 위하여 동물 모델에서 조제될 수 있다. 이러한 정보는 인체 내에서의 유용한 투여량을 좀 더 정확히 측정하는 데 사용될 수 있다.

그러나, 어떠한 특정한 환자를 위한 특정한 투여량의 농도는 사용되는 특정한 화합물의 활성도, 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별, 영양상태, 투여시간, 투여경로 및 배설의 속도, 약물의 조합, 치료받을 특정한 질병의 심각도 및 처방하는 의사의 결정 등을 포함하는 다양한 요인에 달려 있는 것은 당연하다고 하겠다.

사람이 아닌 동물에게 투여하기 위하여, 약물이나 약물을 함유하는 약제학적 조성물이 동물사료나 마시는 물에 첨가될 수도 있다. 동물이 일상의 음식물과 함께 약물의 적합한 양을 먹을 수 있도록 약물의 미리 계산된 투여량으로 동물사료나 마시는 음료 제품을 조제하는 것이 용이할 것이다. 동물이 섭취하기 거의 직전에 사료나 마시는 물에 약물을 함유하는 예비혼합물을 첨가하는 것도 또한 용이할 것이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 특정한 약리적인 특성을 가질 것이다. 그러한 특성은 경구 생체이용률, 낮은 독성, 낮은 혈청 단백질 결합 및 원하는 체외 및 체내에서의 반감기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 분석법은 이러한 원하는 약리적인 특성을 예측하는 데 사용될 수 있다. 생체이용률을 예측하는 데 사용된 분석법은 Caco-2 세포 단층을 포함하는 인체 창자 세포 단층을 가로지르는 운반을 포함한다. 혈청 단백질 결합은 알부민 결합 분석법으로부터 예측될 수 있다. 이러한 측정법은 Oravcova *et al.* (1996, *J. Chromat. B* 677: 1-27)의 리뷰에 기술되어 있다. 화합물의 반감기는 화합물의 투여량의 회수에 반비례한다. 생체외에서의 화합물의 반감기는 Kuhnz and Gieschen (*Drug Metabolism and Disposition*, (1998) volume 26, pages 1120-1127)에 기술된 바와 같이 미세 소체 반감기의 분석법으로부터 예측될 수 있다.

이러한 화합물의 독성과 치료효능은 예를 들어, LD_{50} (대상집단의 50%의 치사투여량)과 ED_{50} (대상집단의 50%의 치료효과투여량)을 측정하기 위해서, 세포 배양 또는 실험용 동물에서 표준 약제학적 방법에 의해서 측정될 수 있다. 독성과 치료효능 간의 투여량의 비가 치료지수이고, LD_{50} 과 ED_{50} 간의 비로 나타낼 수 있다. 높은 치료지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포배양 분석법과 동물 연구로부터 얻은 데이터는 사람에게 사용하는 투여량의 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 독성이 거의 없거나 무독성의 ED_{50} 을 포함하는 혈중농도의 범위 내에 존재하는 것이 바람직하다. 투여량은 사용되는 투여의 형태와 사용되는 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 변경될 수 있다. 정확한 제제, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태에 비추어 개개인의 의사가 선택할 수 있다. (예를 들어, Fingl *et al.*, 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch.1, p.1 참조.)

투여량과 투여간격은 박테리아 세포 성장 억제 효과를 지속시키기에 충분한 활성 부분의 혈장 농도를 제공하도록 개별적으로 조절될 수 있다. 전신투여를 위한 통상의 환자의 투여량은 100 - 2000 mg/일의 범위이다. 환자의 인체표면적을 고려해서 나타내면, 통상의 투여량은 50 - 910 mg/m²/일의 범위이다. 통상의 평균 혈장 농도는 0.1 - 1000 μ M 내에서 유지되어야 한다. 국소투여나 선택적인 섭취의 경우, 화합물의 국소 유효 농도는 혈장 농도와 관련되지 않는다.

본 발명의 화합물은 동물과 사람 모두의 질병의 치료를 위한 항생제로서 유용하며, 질병은 방선균증, 탄저병, 박테리아 이질, 보툴리눔독소증, 브루셀라증, 연조직염, 콜레라, 결막염, 방광염, 디프테리아, 박테리아 심장내막염, 후두개염, 위장염, 마비저, 임질, 레지오넬라증, 렙토스피라병, 박테리아 수막염, 흑사병, 박테리아 폐렴, 산후패혈증, 류마티스열, 로키산열, 성홍열, 사스알균인두염, 매독, 과상풍, 결핵, 야생토끼병, 장티푸스, 발진티푸스 및 백일해 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

특허를 포함한, 모든 논문과 참고자료의 본원에서의 개시는 여기서 참고자료를 인용하였다.

본 발명의 화합물은 넓은 범위의 항생제에 대한 신규 종류를 포함한다. 본 발명의 억제제의 항균작용에 대한 적합한 표적이 되는 의학적으로 중요한 박테리아 종은, 스타피로코코스(*Staphylococcus*)종과 스트렙토코코스(*Streptococcus*)종과 같은 코코스(*cocci*), 미코박테리움(*Mycobacterium*)종을 포함하는 항산균, 바실루스(*Bacillus*)종, 코리네박테리움(*Corynebacterium*)종 및 클로스트리듐(*Clostridium*)종을 포함하는 바실러스(*bacilli*), 악티노미세스(*Actinomyces*)종과 스트렙토미세스(*Streptomyces*)종을 포함하는 필라멘타스(*filamentous*) 박테리아를 포함하는 그램-양성 박테리아; 네이세리아(*Neisseria*)종과 아시네토박터(*Acinetobacter*)종과 같은 코코스(*cocci*), 수도모나스(*Pseudomonas*)종, 브루셀라(*Brucella*)종, 아그로박테리움(*Agrobacterium*)종, 보르데텔라(*Bordetella*)종, 에스케리키아(*Escherichia*)종, 시겔라(*Shigella*)종, 예르시니아(*Yersinia*)종, 살모넬라(*Salmonella*)종, 클렙시엘라(*Klebsiella*)종, 엔테로박터(*Enterobacter*)종, 해모필루스(*Haemophilus*)종, 파스퇴렐라(*Pasteurella*)종 및 스트렙토바실루스(*Streptobacillus*)종과 같은 바실러스(*bacilli*), 스피로헤타(*spirocheta*)종, 캄필로박터(*Campylobacter*)종, 비브리오(*Vibrio*)종을 포함하는 그램-음성 박테리아, 및 리켓치아(*Rickettsiae*)종 및 클라미디아(*Chlamydia*)종을 포함하는 세포내 박테리아를 포함한다.

본 발명의 항생제의 표적이 되는 특정한 박테리아종은 스타필로코코스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*); 스타필로코코스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스타필로코코스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*); 스트렙토코코스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*); 스트렙토코코스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*); 스트렙토코코스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*); 엔테로코코스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*); 엔테로코코스 패시움(*Enterococcus faecium*); 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*); 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*); 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheria*); 클로스트리듐 페르프린젠스(*Clostridium perfringens*); 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*); 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*); 네이세리아 고노레아(*Neisseria gonorrhoeae*); 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*); 수도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*); 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*); 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*); 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*); 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*); 헬리코박터 피로리(*Helicobacter pylori*); 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*); 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*); 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*); 트레포메나 팔리둠(*Treponema pallidum*); 악티노미세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*); 리켓치아 프로와제키(*Rickettsia prowazekii*); 리켓치아 리켓치(*Rickettsia rickettsii*); 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*); 클라미디아 시타시(*Chlamydia psittaci*); 브루셀라 아보르투스(*Brucella abortus*); 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*); 및 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*) 등을 포함한다.

본 발명의 방법을 수행하는데 있어서, 특정한 완충제, 매개물, 시약, 세포, 배양 상태 등의 참고자료는 제한하려는 의도가 아니라, 당업자가 논의가 제시된 문맥에서 관심의 또는 가치있는 것으로 인식이 될 관련된 모든 자료를 포함하도록 읽혀져야 한다는 것은 매우 당연하다고 하겠다. 예를 들어서, 한 가지의 완충 시스템이나 배양 매체가 다른 것으로 흔히 대체될 수 있으며, 동일하지 않다면, 유사한 결과를 여전히 가져올 것이다. 당업자는 이러한 시스템과 방법학의 충분한 지식을 소유하고 있을 것이어서, 과도한 실험을 수행하지 않고, 이러한 대체를 수행할 수 있어, 여기에서 개시한 방법과 과정을 사용하는데 있어서 그 목적을 최적으로 달성할 수 있을 것이다.

본 발명은 하기의 제한되지 않은 실시예에서 좀 더 구체적으로 기술될 것이다. 이러한 방법이나 실시예가 여기에서 기술하는 구체예로 본 발명을 어떤 면으로도 제한하지 않을 것이며, 다른 구체예나 사용이 당업자에 의해 틀림없이 제안될 것이 당연하다고 하겠다.

본 발명의 화합물은 the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)에 규정된 지침과 방법에 따라서 항생활성도가 측정된다 (NCCLS Document M7-A3, 1993 -Antimicrobial Susceptibility Testing 참조).

MIC 측정 프로토콜

MIC 측정의 유용한 프로토콜은 아래와 같다:

1. 테스트 될 약 2.5 mg의 화합물을 계량하여 동결용기에 담는다.
2. DMSO를 샘플에 적당히 첨가하여 5 mg/ml 원액을 만든다.
3. 5 mg/ml 원액을 사용하고 멸균증류수를 적당히 첨가하여, 실험용액 256 $\mu\text{g/ml}$ 를 만든다.
4. 아래와 같이, 액체 배지와 화합물과 함께 96 웰 플레이트를 적재하도록 Beckman 2000 Automated Workstation을 프로그램했다:
 - 100 μl 의 적합한 액체 배지를 컬럼 1-11에 첨가했다.
 - 200 μl 의 적합한 액체 배지를 컬럼 12에 첨가했다.
 - 256 $\mu\text{g/ml}$ 의 실험용액의 100 μl 의 화합물을 컬럼 1에 첨가했다 (한 줄에 한 화합물)
 - 컬럼 1에서 10까지 연속하여 두배희석을 시켰다.
 - 컬럼 11이 성장대조구의 역할을 한다.
5. 10개의 유기체 패널을 -80°C 에 보관된 저장용기로부터 플레이팅하였고 (plated), 34°C 에서 24 시간 동안 인큐베이션하였다. 그리고 나서, 유기체를 34°C 에서 24 시간 동안 서브-컬처하였고(sub-cultured), 인큐베이션하였다.
 - 접종량을 620 nm의 파장에서 0.09-0.11의 흡광도의 표적과 함께 멸균증류수에서 우선 준비하였다.
 - 적합한 액체배지로 1/100으로 희석시켰다.
 - 100 μl 의 유기체가 있는 액체배지를 컬럼 1-11에 첨가했다.
 - 컬럼 12가 바탕대조구이다.
6. 완성된 96 웰 플레이트를 34°C 에서 24 시간 동안 인큐베이션하였다. 그리고 나서, 96 웰 플레이트를 650 nm 파장에서 Beckman Automated Plate Reader를 사용하여 읽었다. 성장대조구(컬럼 11)와 바탕대조구(컬럼 12)를 포함하는 계산을 통해서 MIC를 측정하였다.

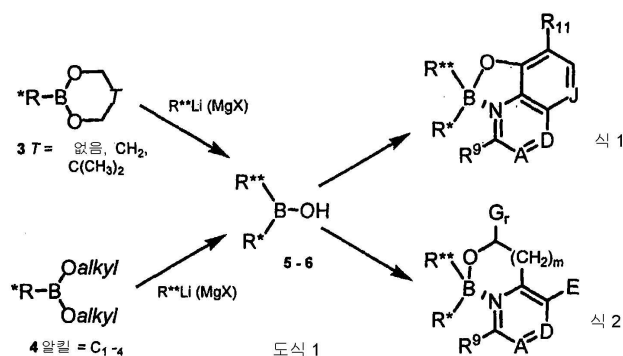
보린산 착물

이러한 방법은 아래의 표의 결과를 얻는데 사용되었다. 화합물 10 내지 123까지의 대표적인 미생물학적인 데이터는 ml 당 마이크로그램으로 표기된 값으로 MIC (Minimum Inhibitory Concentration)로써 표 1 내지 4에 나타내었다.

따라서, 본 발명은 이치환된 보린산으로부터 가장 바람직하게 얻어지는, 보린산 착물이라고 일반적으로 불리우는 항생제를 제공한다.

본 발명의 화합물의 합성은 몇 가지 형식으로 이루어질 수 있다. 반응 도식 1은 보린산 중간체의 합성과, 원하는 보린산 착물로의 이어지는 전환을 나타낸다. R*과 R**이 동일 한 경우, 2당량의 할로겐화 아릴마그네슘(또는 아릴리튬)을 트리알킬 보레이트와 반응시키고, 산성 가수분해하여 원하는 보린산 (5)를 생성한다. R*과 R**이 동일하지 않은 경우, 2당량의 할로겐화 아릴마그네슘(또는 아릴리튬)을 적합한 아릴(디알콕시)보레인 (4), 헤테로아릴(디알콕시)보레인 또는 알킬(디알콕시)보레인 (메톡시, 에톡시, 이소프로폭시 또는 프로폭시 부분을 포함하는 알콕시기)와 반응시키고, 산성 가수분해하여 우수한 수율로 비대칭 보린산 (6)을 생성한다. 적절한 경우, 알킬렌 에스테르 (3, T = 없음, CH₂, CMe₂) 와 적합한 오르가노 리튬 또는 오르가노마그네슘 반응물질과의 반응이 용이하다.

도식 1에서 나타낸 바와 같이, 보린산 착물은 적합한 용매(즉, 에탄올, 이소프로판올, 디옥산, 에테르, 톨루엔, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 또는 테트라히드로푸란) 에서 1당량의 원하는 헤테로시클릭 리간드와의 반응에 의하여 보린산 전구체로부터 얻어진다.



어떤 경우에, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭의 탄소원자를 함유할 수 있어서, 화합물이 다른 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어서, 이러한 화합물은 라세미체 또는 광학활성형태가 될 수 있다. 이러한 상태에서, 단일의 거울상이성질체, 즉 광학활성형태는 비대칭 합성이나 라세미체의 분리에 의해 얻을 수 있다. 라세미체의 분리는 예를 들어, 분리제의 존재에서의 결정화 또는 키랄 HPLC 컬럼 등을 사용한 크로마토그래피와 같은 종래의 방법에 의해서 수행할 수 있다.

본 발명의 대표적인 화합물은 여기에서 개시한 화합물과 그것의 약제학적으로 허용되는 산 및 염기 부가염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 더욱이, 본 발명의 화합물이 산부가염으로 얻어질 때, 유리 염기는 산성 염의 용액을 염기화함으로써 얻어질 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기일 때, 부가염, 특히 약제학적으로 허용되는 부가염은 적합한 유기용매에 유리 염기에 용해시키고, 염기성 화합물로부터 산부가염을 준비하는 종래의 방법에 따라, 산으로 용액을 처리함으로써 산출할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화합물 10 - 123 (표 1, 2, 3 및 4) 및 그것의 변형 중 임의의 것을 포함한다.

표 1a.

표 1. 선택된 그림 양성 및 그림 음성 병원균에 대한 항균 도표

Cmp	R*	R**	리간드	ATCC 29213	ATCC 12228	ATCC 6301	ATCC 28212	이 테스트	ATCC 25218
10	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	8-히드록시퀴놀린	1	2	2	32	4	NA
11	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-히드록시벤조이미다졸	0.125	4	NA	8	8	NA
12	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	5-플루오로-8-히드록시퀴놀린	0.125	2	2	8	4	2
13	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	5-플루오로-8-히드록시퀴놀린	0.125	1	1	64	2	0.25
14	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	4-메틸-8-히드록시퀴놀린	0.125	1	1	64	4	0.5
15	2-F-4-ClC ₆ H ₃	3-FC ₆ H ₄	8-히드록시퀴놀린	0.125	1	2	16	4	0.5
16	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	2-HQC-4-히드록시-5,7-디플루오로퀴놀린	0.25	0.5	NA	0.5	0.25	NA
17	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	2-아미노-8-히드록시퀴놀린	0.25	2	2	8	8	2
18	3-ClC ₆ H ₄	3-Cl-4-FC ₆ H ₃	8-히드록시퀴놀린	0.25	1	2	8	4	1
19	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	5-시아노-8-히드록시퀴놀린	0.25	2	4	16	4	0.5
20	3-ClC ₆ H ₄	3-Cl-5-FC ₆ H ₃	8-히드록시퀴놀린	0.25	1	2	8	4	2
21	3-ClC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	5-시아노-8-히드록시퀴놀린	0.5	4	2	16	8	0.25
22	3-ClC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	5-니트로-8-히드록시퀴놀린	0.5	4	2	64	16	0.12
23	3-ClC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	5-플루오로-8-히드록시퀴놀린	0.5	16	8	64	16	0.12
24	3-ClC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	5-플루오로-7-비로-8-히드록시퀴놀린	0.5	8	8	64	32	0.12
25	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	2-카르복시-4-히드록시-8-메톡시퀴놀린	0.5	8	2	16	16	2
26	2-티에닐	Me	8-히드록시퀴놀린	0.5	1	NA	4	4	NA
27	3-NCC ₆ H ₄	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	8-히드록시퀴놀린	0.5	1	1	8	2	1
28	3-4-ClC ₆ H ₃	3-FC ₆ H ₄	8-히드록시퀴놀린	0.5	1	2	4	2	1
29	2-4-ClC ₆ H ₃	3-FC ₆ H ₄	8-히드록시퀴놀린	0.5	1	2	8	2	0.5
30	3-4-ClC ₆ H ₃	3-4-ClC ₆ H ₃	8-히드록시퀴놀린	1	0.5	NA	2	2	NA
31	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	2-카르복시-4-히드록시퀴놀린	1	1	NA	2	1	NA
32	3-ClC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	8-히드록시퀴놀린	1	1	1	16	2	2
33	3-Cl-5-FC ₆ H ₃	3-MeC ₆ H ₄	8-히드록시퀴놀린	1	1	1	8	2	2
34	3-ClC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	5-플루오로-8-히드록시퀴놀린	1	2	2	8	4	1
35	3-ClC ₆ H ₄	3-MeSC ₆ H ₄	5-플루오로-8-히드록시퀴놀린	1	2	2	8	4	2
36	3-ClC ₆ H ₄	2-티에닐	8-히드록시퀴놀린	1	1	2	8	2	4
37	3-Me-4-ClC ₆ H ₃	3-NCC ₆ H ₄	8-히드록시퀴놀린	1	1	1	8	2	1
38	2-FC ₆ H ₄	3-NCC ₆ H ₄	8-히드록시퀴놀린	1	1	2	16	2	1
39	3-ClC ₆ H ₄	3-NCC ₆ H ₄	8-히드록시퀴놀린	1	1	1	8	2	2
40	3-NCC ₆ H ₄	비닐	8-히드록시퀴놀린	1	1	1	8	2	2

표 1b.

41	3-NC ₆ H ₄	에탄올	8-이드록시카놀린	1	1	1	1	4	2	1
42	3-FC ₆ H ₄	에탄올	8-이드록시카놀린	1	1	1	1	8	2	1
43	2-OC ₆ H ₄	에탄올	8-이드록시카놀린	1	1	1	1	8	2	1
44	에탄올	에탄올	8-이드록시카놀린	1	1	1	1	16	2	0.25
45	3-5-FC ₆ H ₃	에탄올	8-이드록시카놀린	1	1	1	1	8	1	1
46	3-OC ₆ H ₄	에탄올	8-이드록시카놀린	1	1	1	1	4	1	1
47	3-4-Cl ₂ C ₆ H ₃	에탄올	8-이드록시카놀린	1	1	1	1	8	2	1
48	3-Cl ₄ FC ₆ H ₃	에탄올	8-이드록시카놀린	1	1	1	1	8	2	1
49	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	5-클로로-8-이드록시카놀린	2	1	1	1	8	2	2
50	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	8-이드록시카놀린	2	2	2	2	4	4	NA
51	3-FC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	2	1	1	NA	8	2	NA
52	4-Me-3-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-Me-3-Cl ₂ C ₆ H ₃	8-이드록시카놀린	2	4	NA	8	16	NA	NA
53	3-NC ₆ H ₄	3-NC ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	2	2	NA	64	4	2	2
54	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-Cl ₂ FC ₆ H ₃	8-이드록시카놀린	2	1	2	8	4	1	1
55	4-Cl ₂ FC ₆ H ₃	4-Cl ₂ FC ₆ H ₃	8-이드록시카놀린	2	1	2	4	2	4	4
56	3-MeC ₆ H ₄	3-5-Cl ₂ C ₆ H ₃	8-이드록시카놀린	2	2	2	8	4	4	1
57	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-FC ₆ H ₄	5-클로로-8-이드록시카놀린	2	2	4	16	4	1	1
58	3-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-FC ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	2	2	2	8	4	2	0.5
59	3-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-MeSC ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	2	1	1	8	4	2	2
60	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3-MeSC ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	2	1	2	8	4	2	2
61	3-Cl ₂ C ₆ H ₃	시클로프로필	8-이드록시카놀린	2	1	1	16	2	2	2
62	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3-MeSC ₆ H ₄	5-클로로-8-이드록시카놀린	2	2	2	8	4	2	2
63	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-MeSC ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	2	1	2	8	4	1	1
64	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-MeSC ₆ H ₄	5-클로로-8-이드록시카놀린	2	2	4	8	8	1	1
65	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-Cl ₂ HOC ₆ H ₃	8-이드록시카놀린	2	2	2	16	4	4	4
66	4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3-FC ₆ H ₄	4-메틸-8-이드록시카놀린	2	1	1	64	4	0.5	0.5
67	3-Cl ₂ C ₆ H ₃	3-(OMISO)C ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	2	1	1	64	4	0.5	0.5
68	3-FC ₆ H ₄	3-(OMISO)C ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	2	2	16	32	4	0.12	1
69	3-(OMISO)C ₆ H ₄	시클로프로필	8-이드록시카놀린	2	1	2	64	4	1	1
70	3-FC ₆ H ₄	시클로프로필	8-이드록시카놀린	2	1	1	64	2	0.5	0.5
71	3-FC ₆ H ₄	4-NC ₆ H ₄	5-클로로-7-클로로-8-이드록시카놀린	2	2	8	64	4	0.12	0.12
72	3-(OMISO)C ₆ H ₄	3-(OMISO)C ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	4	2	4	64	4	NA	NA
73	3-(OMISO)C ₆ H ₄	비닐	8-이드록시카놀린	2	1	2	64	8	0.25	0.25
74	4-FC ₆ H ₄	4-NC ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	2	1	2	32	2	1	1
75	3-Cl ₂ C ₆ H ₃	3-MeSC ₆ H ₄	8-이드록시카놀린	2	1	2	64	4	NA	NA

표 1c.

76	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	2-디메틸	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	NA	NA
77	3-ClC ₆ H ₄	2-MeC ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	2	2
78	3-ClC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	2	2	2
79	3-ClC ₆ H ₄	2-Me-4-ClC ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	2	2	8	4	2	2
80	4-Cl-3-MeC ₆ H ₃	4-Cl-3-MeC ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	1	1	4	4	2	2
81	3-ClC ₆ H ₄	3-Cl-5-MeOC ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	2	2
82	3-ClC ₆ H ₄	4-(Me ₂ NC ₆ H ₄)OC ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	2	2	8	2	4	4
83	4-BrC ₆ H ₄	4-(Me ₂ NC ₆ H ₄)OC ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	1	1	4	4	2	2
84	3-ClC ₆ H ₄	4-F-3-MeC ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	4	4
85	3-Me-4-ClC ₆ H ₃	3-F-4-ClC ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	1	1	4	4	2	2
86	3-FC ₆ H ₄	4-Cl-3-MeC ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	2	2
87	3-FC ₆ H ₄	3-F-4-ClC ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	1	1
88	3-Cl-6-FC ₆ H ₃	3-NO ₂ C ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	2	2	8	2	2	2
89	2,5-F ₂ C ₆ H ₃	3-NO ₂ C ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	2	2	2
90	4-F-3-ClC ₆ H ₃	3-NO ₂ C ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	2	2	8	2	2	2
91	3-Me-4-ClC ₆ H ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	2	2	1
92	2,5-F ₂ C ₆ H ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	1	1
93	3-Cl-6-FC ₆ H ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	1	1
94	3-Cl-6-MeOC ₆ H ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	2	2
95	4-NO ₂ C ₆ H ₄	메틸렌	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	2	1
96	4-ClC ₆ H ₄	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	2	1	1
97	4-ClC ₆ H ₄	4-Me-3-FC ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	2	1	1
98	4-ClC ₆ H ₄	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	4	1	1
99	3-Cl-4-ClC ₆ H ₃	3-FC ₆ H ₄	8-이도록시카놀린	2	1	1	8	2	1	1
100	4-ClC ₆ H ₄	3-F-5-ClC ₆ H ₃	8-이도록시카놀린	2	1	1	4	2	1	1
시프도록시카놀린				0.125	0.125	0.125	0.5	64	0.125	0.125
클록사일린				0.125	0.125	0.125	16	64	1	1
이이페닐				0.125	0.125	0.125	1	64	0.125	0.125
세프트린악스				0.125	0.125	0.125	1	64	0.125	0.125
메로페닐				2	1	1	64	64	0.125	0.125
에리트로이신				0.06	0.06	0.06	2	2	2	2
판 주				0.5	0.5	0.5	1	32	0.125	0.125
DMISO = 4,4-디메틸옥사졸린-2-일										

표 2.

표 2. 선택된 그램 양성 및 그램 음성 병원균에 대한 항균 도표

Cmp	R ⁺	R ⁻	리간드	ATCC 29213	ATCC 12228	ATCC 6301	ATCC 29212	ATCC 49766
101	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	1-(2-모놀리노-4-원(메틸)아미다올아세테이트	0.12	4	16	64	4
102	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	2-히드록시이소프로필-3-히드록시피리딘	0.5	1	0.25	64	2
103	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	2-히드록시이소프로필-3-히드록시피리딘	0.25	0.5	0.5	4	1
104	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	2-히드록시메틸-1N-벤조이미다졸	0.125	4	NA	16	32
105	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	2-히드록시메틸피리딘	0.125	4	4	32	4
106	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	2-피리딘아세트산	0.5	4	NA	64	64
107	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	3-(2-히드록시메틸)피롤리딘	0.125	4	NA	16	8
108	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	3-(N-모놀리노메틸)피롤리딘	0.25	4	NA	4	2
109	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	3-(OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃)피롤리딘	1	4	4	32	16
110	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	3-히드록시메틸피롤리딘	0.125	4	NA	8	8
111	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	3-히드록시메틸피롤리딘	2	1	NA	2	2
112	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	3-히드록시메틸피롤리딘	4	2	NA	4	8
113	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	3-히드록시메틸피롤리딘	0.5	1	NA	2	64
114	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	3-히드록시메틸피롤리딘	0.125	8	NA	64	16
115	4-EIO-3-ClC ₆ H ₃	4-EIO-3-ClC ₆ H ₃	3-히드록시메틸피롤리딘	2	2	1	8	16
116	2-Cl-5-Bi-6-FC ₆ H ₂	2-Cl-5-Bi-6-FC ₆ H ₂	3-히드록시메틸피롤리딘	2	1	0.25	4	4
117	2-Me-4-ClC ₆ H ₃	2-Me-4-ClC ₆ H ₃	3-히드록시메틸피롤리딘	2	1	0.5	4	4
118	2-Me-4-ClC ₆ H ₃	2-Me-4-ClC ₆ H ₃	3-히드록시메틸피롤리딘	1	0.25	0.12	1	1
119	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	3-OAc-피롤리딘	2	1	NA	2	2
120	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-Me-3-ClC ₆ H ₃	4-히드록시메틸-2-아미다올	0.125	4	NA	8	8
121	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	4-히드록시메틸-2-아미다올	0.125	4	8	32	32
122	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	6-아미노-3-히드록시피롤리딘	0.25	4	16	32	32
123	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	0-아미다올-아세트산	0.125	2	8	32	32
세프트리악손				2	1	<0.125	64	0.12
시프로플록사신				0.12	0.12	0.5	0.5	64
클록사실린				0.12	0.25	0.12	16	64
에리스로마이신				0.5	0.5	NA	2	NA
이미페님				0.12	0.12	<0.125	1	64
메로페넴				0.06	0.06	NA	2	NA
펜 퀴				0.5	16	<0.125	1	32

표 3.

표 3. 항미코박테리움(anti-mycobacterium) 체외 활성도			
화합물	엠. 투베르쿨로시스 MIC (mcg/mL)		
	H37Rv*	P2SP1**	P1SP2**
10	0.387	0.387	0.387
50	0.387	0.387	0.387
51	0.387	0.387	0.387
53	0.775	0.775	0.387
55	0.775	0.775	0.387
65	0.775	0.775	0.775
72	0.775	0.775	0.775
75	0.775	0.775	0.775
이소니아지드(INH)	<0.062	>8	>8
리팜피신	<0.125	16	>16
에탐부롤	<1	8	8
에티온아미드	1	>64	32
p-아미노살리실레이트	<0.25	32	16

오픈로사신	4	32	16
스트렙토마이신	<2	<2	<2
카나마이신	<2	<2	<2
시클로세린	8	8	8
*감광 염색			
**다중약물 저항 염색			

표 4.
선택된 보론산 착물에 대한 항진균 활성도

화합물	씨. 알비칸스(C. albicans) ATCC 90028
10	2
50	2
51	1
52	2
53	1
55	1
65	0.5
72	4
76	2

본 발명은 본 발명의 화합물의 아실화된 전구약물을 또한 포함한다. 당업자는 약제학적으로 허용되는 무독성의 부가염 및 본 발명의 화합물의 아실화된 전구약물을 제조하는 데 사용될 수 있는 다양한 합성 방법학을 인지하고 있을 것이다.

표 1, 2 및 3은, 각 표의 하단에 표시된 공지된 항생제의 억제 활성도를 또한 포함한다.

실시예

양성자 NMR은 Varian AS 400 분광계로 기록되었고, 화학적 이동은 테트라메틸실란으로부터 δ (ppm) 낮은장(down field) 으로 기록되었다. 질량 스펙트럼은 Micromass Quattro II로 측정되었다. 실시예의 번호는 화합물을 나타낸다.

에틸렌 글리콜 보론산 에스테르 (화합물 3, T = 없음)의 형성

일반적인 방법

보론산은 질소 하에서 드라이 THF 또는 드라이 디에틸 에테르 (~10 mL/g)에 용해되었다. 에틸렌 글리콜 (1 몰 당량)을 반응물에 첨가했고, 반응물은 1시간 내지 4시간 동안 환류하도록 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰고, 감압 하에서 용매를 제거하여, 에틸렌 글리콜 에스테르가 오일이나 고형물로 남겨졌다. 오일을 얻을 수 있거나 헥산에 고체가 용해되는 경우, 드라이 헥산을 첨가하고, 감압 하에서 제거했다. 그리고 나서 이 생성물을 고진공 하에 수 시간 동안 놓는다. 헥산에 녹지않는 고형물이 얻어진 경우, 이 고체를 여과하여 수집하고, 저온의 헥산으로 세척하였다.

3-시아노페닐보론산 에틸렌 글리콜 에스테르 (3a)

3-시아노페닐보론산 (1 g, 6.8 mmol)를 질소 하에서 드라이 THF (10 mL)에 용해시켰다. 에틸렌 글리콜 (379 μ l, 422 mg, 6.8 mmol)을 첨가하였고, 반응물이 4시간 동안 환류되도록 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. THF를 회전 증발기로 제거하여 백색 고형물을 산출했다. 저온의 헥산을 첨가했고, 이 생성물은 백색 고형물이 얻어지도록 여과에 의해서 수집하였다 (1.18 g, 양적 수율). $^1\text{H-NMR}$ (300.058 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.92-8.01 (3H, m), 7.50-7.64 (1H, m), 4.35 (4H, s)

티오펜 3-보론산 에틸렌 글리콜 에스테르 (3b)

티오펜 3-보론산 (1 g, 7.8 mmol)를 질소 하에서 드라이 THF (10 mL)에 용해시켰다. 에틸렌 글리콜 (435 μ l, 484 mg, 7.8 mmol)을 첨가했고, 반응물이 1 시간 동안 환류되도록 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. THF를 회전 증발기로 제거하여, 백색 고형물을 산출했다. 헥산을 첨가하고, 이 고형물을 용해시키고 회전 증발기로 제거하였다. 이 생성물을 황갈색의 고형물이 산출되도록 고진공 하에 놓았다 (1.17 g, 97%). $^1\text{H-NMR}$ (300.058 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.93 (1H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 4.35 (4H, s).

보론산 에틸렌 글리콜 에스테르로부터의 비대칭 보린산 (6)의 형성

일반적인 방법 A: 그리나드 방법

보론산 에틸렌 글리콜 에스테르를 질소하에서 드라이 THF (10-20 mL/g)에 용해시켰다. 용액을 아세톤/드라이 아이스 욕에서 -78°C 까지 또는 얼음/물 욕에서 0°C 까지 냉각시켰다. 그리나드 시약 (0.95 내지 1.2 몰 당량)을 냉각된 용액에 한 방울씩 첨가했다. 이 반응물을 실온으로 데우고, 3 내지 18 시간 동안 저었다. 6N HCl (2 mL/g)을 첨가했고, 용매를 감압 진공하에서 제거했다. 생성물을 디에틸 에테르 (40 mL/g)로 추출하였고, 물(3 X 동 부피)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 여과시켰고, 용매를 회전 증발기로 제거하여 조생성물을 산출하였다. 그리고, 이 조생성물을 칼럼크로마토그래피에 의해서 정제하거나, 정제하지 않고 다음 단계로 넘어간다. 대안의 반응마무리: 만약 보린산 생성물이 아민 또는 피리딘과 같은 염기성기를 함유했다면, 실온에서 3 내지 8 시간 동안 저은 후, 물 (2 mL/g)을 첨가하고, pH를 5-7로 조절했다. 생성물은 디에틸 에테르 (40 mL/g)로 추출하였고, 물(3 X 동 부피)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 여과시켰고, 용매를 회전 증발기로 제거하여 조생성물을 산출하였다. 그리고, 이 조생성물을 칼럼크로마토그래피에 의해서 정제하거나, 정제하지 않고 다음 단계로 넘어간다.

(4-시아노페닐)(3-플루오로페닐)보린산 (6a)

4-시아노페닐 보론산 에틸렌 글리콜 에스테르 (500 mg, 2.89 mmol)를 질소하에서 드라이 THF에 용해시켰다. 이 용액을 아세톤/드라이아이스 욕에서 -78°C 로 냉각시켰고 브롬화 3-플루오로페닐마그네슘 (THF에서 1M)(2.74 mL, 2.74 mmol, 0.95 몰 당량)를 저온의 용액에 한 방울씩 첨가했다. 이 반응물이 실온으로 서서히 데워지게 만들었고, 18 시간 동안 저었다. 6N 염산 (1 mL)을 혼합한 상태가 되도록 반응에 첨가했고, 이 용매를 회전 증발기를 사용하여 제거했다. 이 생성물을 디에틸 에테르 (20 mL)로 추출하였고, 물(3 X 20 mL)로 정제하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 여과시켰고, 용매를 회전 증발기로 제거하여 유성 고형물로 조생성물을 얻었다. 이 조생성물을 정제시키지 않고 다음 단계로 넘어갈 수 있다.

일반적인 방법 B: (헤테로)아릴-리튬 방법

브롬화- 또는 요오드화 (헤테로)아릴을 질소 하에서 드라이 THF (20-30 mL/g)에 용해시켰고, 가스를 제거했다. 이 용액을 아세톤/드라이아이스 욕에서 -78°C 로 냉각시켰고, THF 또는 다른 용매 (1.5-2.4 몰 당량)에 있는 n-, sec- 또는 tert-부틸리튬을 저온의 용액에 한방울씩 첨가하여, 전체적으로 용액이 진한 황색으로 변하게 만든다. 보론산 에틸렌 글리콜 에스테르 (1 몰 당량)를 질소하에서 드라이 THF 또는 디에틸 에테르 (2-5 mL/g)에 용해시켰다. THF에 있는 보론산 에틸렌 글리콜 에스테르를 전체적으로 용액이 담황색으로 변하도록 저온의 아릴-리튬 용액에 한방울씩 첨가하였다. 반응물을 실온으로 데웠고, 3 내지 18 시간 동안 저었다. 6N의 염산 (2-4 mL/g)을 첨가했고, 감압진공 하에서 용매를 제거했다. 생성물을 디에틸 에테르 (40 mL/g)로 추출하였고, 물(3 X 동 부피)로 세척했다. 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 여과시켰고, 용매를 회전 증발기로 제거하여 조생성물을 산출하였다. 그리고, 이 조생성물을 칼럼크로마토그래피에 의해서 정제하거나, 정제하지 않고 다음 단계로 넘어간다. 대안의 반응마무리: 만약 브로닉 액시드 생성물이 아민이나 피리딘과 같은 염기성기를 함유했다면, 3 내지 8 시간 동안 실온에서 저은 후에, 물 (2 mL/g)을 첨가하고 pH를 5-7로 조절하였다. 생성물은 디에틸 에테르 (40 mL)로 추출하였고, 물(3 X 동 부피)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 여과시켰고, 용매를 회전 증발기로 제거하여 조생성물을 산출하였다. 그리고, 이 조생성물을 칼럼크로마토그래피에 의해서 정제하거나, 정제하지 않고 다음 단계로 넘어간다.

(3-티오펜)(3-클로로페닐)보린산 (6b)

3-클로로-브로모벤젠 (447 μ l, 728 mg, 3.8 mmol)을 질소 하에서 드라이 THF (15 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 가스를 제거하여 아세톤/드라이아이스 욕에서 -78°C 로 냉각시켰다. tert-부틸리튬 (THF에서 1.7 M)(4.47 mL, 7.6 mmol, 2

물 당량)을 한방울씩 냉각된 용액에 첨가해서 용액이 담황색으로 변하도록 만든다. 3-티오펜보론산 에틸렌 글리콜 에스테르 (586 mg)를 드라이 디에틸 에테르 (1 mL)에 용해시키고, 이 용액을 -78°C 에서 저으면서, 보론산 에스테르 용액을 용액의 색이 담황색으로 변하도록 냉각된 용액에 한방울씩 첨가했다. 반응물을 실온으로 데웠고, 18 시간 동안 저었다. 6N 염산 (2 mL)을 첨가했고, 이 반응물을 1 시간 동안 저었다. 용매를 회전 증발기를 사용해서 제거했다. 이 생성물을 디에틸 에테르 (10 mL)를 추출하였고, 물(2 X 10 mL)로 세척했다. 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 여과시켰고, 회전 증발기를 사용해서 용매를 제거하여, 오렌지색 오일로 조생성물을 산출하였다. 투명 오일(614 mg, 73%)과 같은 순수한 생성물을 산출하도록 하는 용리제로써 실리카 겔과 헥산:에틸 아세테이트를 5:1로 사용하여 이 생성물을 칼럼크로마토그래피로 정제하였다.

(3-클로로페닐)비닐보론산 (6c)

3-시아노페닐 보론산 에틸렌 글리콜 에스테르와 비닐리튬의 반응에 의하여 6b에 기술된 바와 유사한 방법에 의해서 제조된다.

(3-플루오로-5-클로로페닐)에틸일보론산 (6d)

3-플루오로-5-클로로페닐 보론산 에틸렌 글리콜 에스테르와 에틸일리튬의 반응에 의하여 6b에 기술된 바와 유사한 방법에 의해서 제조된다.

(4-메틸-3-클로로페닐)(2-티에닐)보론산 (6e)

2-티에닐보론산 에틸렌 글리콜 에스테르와 4-메틸-3-클로로페닐리튬과의 반응에 의하여 6b에 기술된 바와 유사한 방법에 의해서 제조된다.

(4-시아노페닐)에틸일보론산 (6f)

4-시아노페닐보론산 에틸렌 글리콜 에스테르와 에틸일리튬과의 반응에 의하여 6b에 기술된 바와 유사한 방법에 의해서 제조된다.

(3-플루오로페닐)시클로프로필보론산 (6g)

3-플루오로페닐보론산 에틸렌 글리콜 에스테르와 시클로프로필리튬과의 반응에 의하여 6b에 기술된 바와 유사한 방법에 의해서 제조된다.

(3-티에닐)메틸보론산 (6h)

3-티에닐보론산 에틸렌 글리콜 에스테르와 메틸리튬과의 반응에 의하여 6b에 기술된 바와 유사한 방법에 의해서 제조된다.

(4-피리딜)페닐보론산 (6i)

페닐보론산 에틸렌 글리콜 에스테르와 4-피리딜리튬과의 반응에 의하여 6b에 기술된 바와 유사한 방법에 의해서 제조된다.

(3-시아노페닐)(2-플루오로페닐)보론산 (6j)

3-시아노페닐보론산 에틸렌 글리콜 에스테르와 2-플루오로페닐리튬과의 반응에 의하여 6b에 기술된 바와 유사한 방법에 의해서 제조된다.

유기금속과 트리알킬 보레이트와의 반응에 의한 대칭 보론산 (5)의 형성. 비스(4-클로로페닐)보론산 (5a) (방법 C)

드라이 테트라히드로푸란 (THF, 25 ml)에 있는 트리메틸 보레이트 (37 ml)의 저온상태의 용액 (-78°C)을 브롬화 4-클로로페닐마그네슘 (6.75 ml, 에테르에서 1M 용액)로 한 방울씩 처리했다. 반응의 혼합물을 1 시간동안 -78°C 에서 저은

후, 실온에서 18 시간 동안 저었다. 이 용매를 감압 하에서 제거했다. 결과잔류물을 에테르 100 ml와 6N 염산 15 ml와 함께 저었다. 유기층은 분리되었고, 물층은 에테르 (2 X 100 ml)와 함께 추출되었다. 결합된 유기추출물을 염수로 세척하였고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 제거하여, 옅은 누르스름한 빛을 띤 고형물을 산출했다. 이 생성물을 실리카 겔 (헥산:에테르 = 1:1)을 이용한 크로마토그래피로 분석하여, 보린산 420 mg을 산출했다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.84 (s, OH), 7.46 (d, 4H, Ar-H), 7.72 (d, 4H, Ar-H).

비스(3-클로로-4-메틸페닐)보린산 (5b)

5a와 유사한 방법으로, 브롬화 3-클로로-4-메틸페닐마그네슘과 트리메틸 보레이트와의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피에 의해서 얻었다.

비스(3-플루오로-4-메틸페닐)보린산 (5c)

5a와 유사한 방법으로, 3-플루오로-4-메틸페닐리튬과 트리메틸 보레이트와의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피에 의해서 얻었다.

비스(3-클로로-4-메톡시페닐)보린산 (5d)

5a와 유사한 방법으로, 3-클로로-4-메톡시페닐리튬과 트리메틸 보레이트와의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피에 의해서 얻었다.

비스(3-플루오로-4-메톡시페닐)보린산 (5e)

5a와 유사한 방법으로, 3-플루오로-4-메톡시페닐리튬과 트리메틸 보레이트와의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피에 의해서 얻었다.

유기금속과 알킬(아릴)디아록시보레인과의 반응에 의한 비대칭 보린산(6)의 형성. (4-클로로페닐)메틸-보린산 (6k) (방법 D)

-78°C에서 브롬화 4-클로로페닐마그네슘 (5.5 ml, 에테르에서 1M 용액)에, 디(이소프로폭시)메틸보레인 (1 ml, 0.78 g)을 주사기로 한 방울씩 첨가시켰다. 이 반응의 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 저은 후, 주위 온도에서 하루밤 동안 저었다. 이 반응의 혼합물을 에테르 100 ml와 6N의 염산 15 ml와 함께 한방울씩 처리하고, 1 시간 동안 저었다. 유기층이 분리되었고 물층은 에테르 (2 X 100 ml)와 함께 추출되었다. 배합된 유기추출물을 염수로 세척시키고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 감압 하에서 용매를 제거하여 오일 1.1 g을 산출했다. 이 생성물의 $^1\text{H NMR}$ 은 (4-클로로페닐)메틸 보린산과 일치한다.

(4-플루오로페닐)메틸보린산 (6m)

6k와 유사한 방법으로, 브롬화 4-플루오로페닐마그네슘과 디(이소프로폭시)메틸보레인과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피에 의해서 얻었다.

(4-비페닐)메틸보린산 (6n)

6k와 유사한 방법으로, 4-비페닐리튬과 디(이소프로폭시)메틸보레인과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피에 의해서 얻었다.

(3-클로로-4-메틸페닐)메틸보린산 (6o)

6k와 유사한 방법으로, 3-클로로-4-메틸페닐리튬과 디(이소프로폭시)메틸보레인과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피에 의해서 얻었다.

(3-클로로-4-메톡시페닐)메틸보린산 (6p)

6k와 유사한 방법으로, 3-클로로-4-메톡시페닐리튬과 디(이소프로폭시)메틸보레인과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피에 의해서 얻었다.

(4-디메틸아미노페닐)메틸보린산 (6q)

6k와 유사한 방법으로, 4-디메틸아미노페닐리튬과 디(이소프로폭시)메틸보레인과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피에 의해서 얻었다.

(3-클로로-4-디메틸아미노페닐)비닐보린산 (6r)

6k와 유사한 방법으로, 3-클로로-4-디메틸아미노페닐리튬과 디(부톡시비닐)-보레인과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 실리카 겔을 이용한 크로마토그래피에 의해서 얻었다.

비스(3-클로로페닐)보린산 4-(히드록시에틸)이미다졸 에스테르 (121)

에탄올 (10 ml)에 있는 비스(3-클로로페닐)보린산 (0.4 g, 1.428 mmol) 용액에 염산 4-(히드록시에틸)이미다졸 (0.191 g, 1.428 mmol)와 중탄산나트륨 (0.180 g, 2.143 mmol)를 첨가했고, 이 반응혼합물을 18 시간동안 실온에서 저었다. 여과하여 염을 제거했다. 여과액을 농축시키고, 헥산으로 처리하여 고형물로 생성물을 산출할 수 있도록 하여 여과시켜 수집했다. (450 mg, 84.9% 수율)

비스(4-클로로페닐)보린산 4-(히드록시메틸)이미다졸 에스테르 (126)

실시에 121과 유사한 방법으로, 비스(4-클로로페닐)보린산과 염산 4-(히드록시메틸)이미다졸과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 백색 결정으로 얻었다.

비스(3-클로로-4-메틸페닐)보린산 1-벤질-4-(히드록시메틸)-이미다졸 에스테르 (127)

메탄올 (5 ml)에 있는 1-벤질-4-(히드록시메틸)이미다졸 (96 mg, 0.521 mmol) 용액에, 비스(3-클로로-4-메틸페닐)보린산 (121 mg, 0.521 mmol)를 첨가했고, 이 반응혼합물을 실온에서 2 시간 동안 저었다. 감압하에서 용매를 제거했고, 잔류물을 고형으로 산출하도록, 헥산으로 처리했다. 이 생성물을 여과로 분리시켰고, 헥산으로 세척하여, 생성물 (193 mg, 83%)을 산출했다. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.3 (s, 6H, 2XCH_3), 4.8 (brs, 2H, CH_2), 5.1 (brs, 2H, CH_2), 6.9-7.4 (착물, 13H, Ar-H); MS (ES^+)(m/z) 448.78, MF $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}$.

비스(3-클로로-4-메틸페닐)보린산 1-메틸-2-(히드록시메틸)-이미다졸 에스테르 (128)

실시에 127과 유사한 방법으로, 비스(3-클로로-4-메틸페닐)보린산과 염산 1-메틸-2-(히드록시-메틸)이미다졸과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 백색 결정으로 얻었다.

비스(3-클로로-4-메틸페닐)보린산 1-에틸-2-(히드록시메틸)-이미다졸 에스테르 (129)

실시에 127과 유사한 방법으로, 비스(3-클로로-4-메틸페닐)보린산과 염산 1-에틸-2-(히드록시-메틸)이미다졸과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 백색 결정으로 얻었다.

비스(3-클로로-4-메틸페닐)보린산 1-메틸-4-(히드록시메틸)이미다졸 에스테르 (130)

실시에 127과 유사한 방법으로, 비스(3-클로로-4-메틸페닐)보린산과 염산 1-메틸-4-(히드록시-메틸)이미다졸과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 백색 결정으로 얻었다.

비스(3-클로로-4-메틸페닐)보린산 2-피리딜에탄올 (131)

실시에 121과 유사한 방법으로, 비스(3-클로로페닐)보린산과 2-피리딜에탄올과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 백색 결정으로 얻었다.

비스(4-클로로페닐)보린산 2-피리딜메탄올 (132)

실시에 121과 유사한 방법으로, 비스(4-클로로페닐)보린산과 2-피리딜메탄올과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 백색 결정으로 얻었다.

비스(4-플루오로페닐)보린산 2-피리딜메탄올 (133)

실시에 121과 유사한 방법으로, 비스(4-플루오로페닐)보린산과 2-피리딜메탄올과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 백색 결정으로 얻었다.

히드록시퀴놀린 유도체

비스(3-클로로페닐)보린산 8-히드록시퀴놀린 에스테르 (10)

에탄올 (1 ml)에 있는 비스(3-클로로페닐)보린산 (0.18 g)와 8-히드록시퀴놀린 (0.105 g) 용액을 5℃에서 저었다. 그리고 나서, 이 반응혼합물을 주위 온도에서 저었고, 황색의 고형침전물이 생성되었다. 이 반응혼합물을 4 시간 동안 추가로 저었다. 이 생성물을 여과로 분리시키고, 헥산으로 세척하여, 공기중 건조하여 착물 160 mg을 얻었다.

비스(3-클로로페닐)보린산 5-플루오로-8-히드록시퀴놀린 에스테르 (12)

실시에 10과 유사한 방법으로, 비스(3-클로로페닐)보린산과 5-플루오로-8-히드록시퀴놀린과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 황색 결정으로 얻었다.

비스(3-클로로페닐)보린산 5-클로로-8-히드록시퀴놀린 에스테르 (13)

실시에 10과 유사한 방법으로, 비스(3-클로로페닐)보린산과 5-클로로-8-히드록시퀴놀린과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 황색 결정으로 얻었다.

비스(3-클로로페닐)보린산 5-시아노-8-히드록시퀴놀린 에스테르 (19)

실시에 10과 유사한 방법으로, 비스(3-클로로페닐)보린산과 5-시아노-8-히드록시퀴놀린과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 황색 결정으로 얻었다.

(2-티에닐)메틸보린산 8-히드록시퀴놀린 에스테르 (26)

실시에 10과 유사한 방법으로, 비스(2-티에닐)메틸보린산과 8-히드록시퀴놀린과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 황색 결정으로 얻었다.

(3-클로로페닐)(2-티에닐)보린산 8-히드록시퀴놀린 에스테르 (36)

실시에 10과 유사한 방법으로, (3-클로로페닐)(2-티에닐)보린산과 8-히드록시퀴놀린과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 황색 결정으로 얻었다.

(3-시아노페닐)비닐보린산 8-히드록시퀴놀린 에스테르 (40)

실시에 10과 유사한 방법으로, (3-시아노페닐)비닐보린산과 8-히드록시퀴놀린과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 황색 결정으로 얻었다.

(3-클로로페닐)에틸보린산 8-히드록시퀴놀린 에스테르 (43)

실시에 10과 유사한 방법으로, (2-클로로페닐)에틴일보린산과 8-히드록시퀴놀린과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 황색 결정으로 얻었다.

비스(에틴일)보린산 8-히드록시퀴놀린 (44) (XXI)

실시에 10과 유사한 방법으로, 비스(에틴일)보린산과 8-히드록시퀴놀린과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 담황색 결정으로 얻었다.

(3-플루오로페닐)시클로프로필보린산 8-히드록시퀴놀린 에스테르 (70)

실시에 10과 유사한 방법으로, (3-플루오로페닐)시클로프로필보린산과 8-히드록시퀴놀린과의 반응으로부터 표제 화합물을 얻었다. 이 생성물을 담황색 결정으로 얻었다.

바람직한 구체예에서, 본 발명은 본문에서 명확하게 상술한 화합물, 약제학적으로 허용되는 그것의 염 및 약제학적으로 허용되는 운반체를 포함하는 임의의 이러한 화합물의 조성물 등을 포함한다. 가장 바람직한 것은 표 1, 2, 3 또는 4에 열거된 임의의 화합물의 구조를 가지고 있는 화합물이고, 특히 화합물 10에서 108, 화합물 111-112 또는 화합물 116-120의 구조를 가진 것이다. 이러한 화합물에서, 리간드는 본문에서 다른 곳에 기재된 바와 마찬가지로 지정된 반응군을 통해서 붕소에 결합된 리간드이다.

본 발명은 또한 미생물-원인의 질병으로 고생하는 환자의 그 질병의 치료에 대한 방법 및/또는 감염될 위험에 처해있는 환자에게 그러한 감염의 예방에 대한 방법에 관한 것이며, 본 발명의 임의의 화합물, 바람직하게는 표 1 내지 4에 열거된 하나 이상의 화합물의 치료유효량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 한가지 면에서, 본 발명의 화합물은 항균(즉, 살세균) 및 항진균(즉, 살진균) 작용을 한다.

한 바람직한 구체예에서, 미생물은 박테리아이고, 바람직하게는 그람 양성 박테리아이며, 즉 상기의 그람 양성 박테리아가 스태필로코코스(*Staphylococcus*)종, 스트렙토코코스(*Streptococcus*)종, 바실루스(*Bacillus*)종, 미코박테리움(*Mycobacterium*)종, 코리네박테리움(*Corynebacterium*)종, 클로스트리듐(*Clostridium*)종, 악티노미세스(*Actinomyces*)종, 엔테로코코스(*Enterococcus*)종 및 스트렙토미세스(*Streptomyces*)종으로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이다.

이러한 방법의 또 다른 바람직한 구체예에서, 박테리아는 그람 음성 박테리아고, 바람직하게는 아시네토박터(*Acinetobacter*)종, 네이세리아(*Neisseria*)종, 수도모나스(*Pseudomonas*)종, 브루셀라(*Brucella*)종, 아그로박테리움(*Agrobacterium*)종, 보르데텔라(*Bordetella*)종, 에스케리키아(*Escherichia*)종, 시젤라(*Shigella*)종, 예르시니아(*Yersinia*)종, 살모넬라(*Salmonella*)종, 클렙시엘라(*Klebsiella*)종, 엔테로박터(*Enterobacter*)종, 헤모필루스(*Haemophilus*)종, 파스퇴렐라(*Pasteurella*)종, 스트렙토바실루스(*Streptobacillus*)종, 스피로헤타(*spirocheta*)종, 캄필로박터(*Campylobacter*)종, 비브리오(*Vibrio*)종 및 헬리코박터(*Helicobacter*)종으로 구성된 군으로부터 선택된 것 중 하나이다.

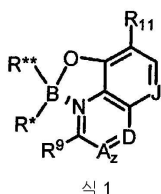
본 발명의 매우 바람직한 구체예에서, 박테리아는 스태필로코코스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*); 스태필로코코스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스태필로코코스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*); 스트렙토코코스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*); 스트렙토코코스 아갈락티에(*Streptococcus agalactiae*); 스트렙토코코스 뉴모니에(*Streptococcus pneumoniae*); 엔테로코코스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*); 엔테로코코스 패시움(*Enterococcus faecium*); 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*); 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*); 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheria*); 클로스트리듐 페르프린겐스(*Clostridium perfringens*); 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*); 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*); 네이세리아 고노레아(*Neisseria gonorrhoeae*); 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*); 수도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*); 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*); 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*); 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*); 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*); 헬리코박터 피로리(*Helicobacter pylori*); 캄필로박터 fetus(*Campylobacter fetus*); 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*); 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*); 트레포메나 팔리둠(*Treponema pallidum*); 악티노미세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*); 리켓치아 프로와제키(*Rickettsia prowazekii*); 리켓치아 리켓치(*Rickettsia rickettsii*); 클라미디

아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*); 클라미디아 시타시(*Chlamydai psittaci*); 브루셀라 아보르투스(*Brucella abortus*); 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*); 및 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*)로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기식 1의 구조를 가지는 화합물.



상기식 중 B는 붕소, O는 산소이며,

R* 및 R**는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬(C₁-C₄), 치환 또는 비치환된 시클로알킬(C₃-C₆), 치환 또는 비치환된 비닐, 치환 또는 비치환된 알킨일, 치환 또는 비치환된 벤질, 치환 또는 비치환된 페닐, 및 치환 또는 비치환된 헤테로고리로부터 선택되며,

z는 0 또는 1이고, z가 1일 때, A는 CH, CR¹⁰ 또는 N이며,

D는 N, CH, 또는 CR¹²이며,

E는 H, OH, 알콕시 또는 N-(모폴리닐)에톡시이며,

m은 1 또는 2이고, m이 1일 때, G는 =O(이중결합 산소)이고, m이 2일 때, 각각의 G는 독립적으로 H, 메틸, 에틸 또는 프로필이며,

R¹²는 (CH₂)_kOH (k=1,2 또는 3), CH₂NH₂, CH₂NH-알킬, CH₂N(알킬)₂, CO₂H, CO₂알킬, CONH₂, OH, 알콕시, 아릴옥시, SH, S-알킬, S-아릴, SO₂알킬, SO₃H, SCF₃, CN, 할로젠, CF₃, NO₂, NH₂, 2*-아미노, 3*-아미노, NH₂SO₂ 및 CONH₂로부터 선택되며,

J는 CR¹⁰ 또는 N이며,

R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹는 각각 독립적으로 수소, 알킬, (CH₂)_nOH (n=1,2 내지 3), CH₂NH₂, CH₂NH알킬, CH₂N(알킬)₂, 할로젠, CHO, CH=NOH, CO₂H, CO₂-알킬, S-알킬, SO₂-알킬, S-아릴, NH₂, 알콕시, CF₃, SCF₃, NO₂, SO₃H 및 OH와 그것의 염으로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, R* 및 R** 중 하나가 치환 또는 비치환된 알킬(C₁-C₄)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제 1항에 있어서, R* 및 R**이 각각 치환 또는 비치환된 알킬(C₁-C₄)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제 1항에 있어서, R* 및 R** 중 하나가 치환 또는 비치환된 시클로알킬(C₃-C₆)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제 1항에 있어서, R* 및 R**이 각각 치환 또는 비치환된 시클로알킬(C₃-C₆)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 1항에 있어서, R* 및 R** 중 하나가 치환 또는 비치환된 비닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 1항에 있어서, R* 및 R**이 각각 치환 또는 비치환된 비닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 6항 또는 제 7항에 있어서, 상기 비닐이 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 구조 중 R¹, R², 및 R³는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, (CH₂)_kOH (k=1,2 또는 3), CH₂NH₂, CH₂NH-알킬, CH₂N(알킬)₂, CO₂H, CO₂알킬, CONH₂, S-알킬, S-아릴, SO₂알킬, SO₃H, SCF₃, CN, 할로젠, CF₃ 및 NO₂로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 9.

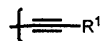
제 1항에 있어서, R* 및 R** 중 하나가 치환 또는 비치환된 알킨일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 1항에 있어서, R* 및 R**이 각각 치환 또는 비치환된 알킨일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제 9항 또는 제 10항에 있어서, 상기 알킨일이 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 구조 중 R^1 은 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, $\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, CO_2H , CO_2 알킬, CONH_2 , S-알킬, S-아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN, 할로젠, CF_3 및 NO_2 로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 12.

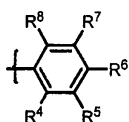
제 1항에 있어서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

제 1항에 있어서, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.

제 12항 또는 제 13항에 있어서, 상기 페닐이 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 구조 중 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, $\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, CO_2H , CO_2 알킬, CONH_2 , CONH 알킬, $\text{CON}(\text{알킬})_2$, OH, 알콕시, 아릴옥시, SH, S-알킬, S-아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN, 할로젠, CF_3 , NO_2 , NH_2 , 2°아미노, 3°아미노, NH_2SO_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 알킬, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, 옥사졸리딘-2-일, 또는 알킬 치환된 옥사졸리딘-2-일로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 15.

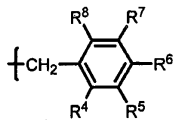
제 1항에 있어서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

제 1항에 있어서, R* 및 R**이 각각 치환 또는 비치환된 벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제 15항 또는 제 16항에 있어서, 상기 벤질이 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 구조 중 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, (CH₂)_kOH (k=1,2 또는 3), CH₂NH₂, CH₂NH-알킬, CH₂N(알킬)₂, CO₂H, CO₂알킬, CONH₂, CONH알킬, CON(알킬)₂, OH, 알콕시, 아릴옥시, SH, S-알킬, S-아릴, SO₂알킬, SO₃H, SCF₃, CN, 할로젠, CF₃, NO₂, NH₂, 2°아미노, 3°아미노, NH₂SO₂, OCH₂CH₂NH₂, OCH₂CH₂NH알킬, OCH₂CH₂N(알킬)₂, 옥사졸리딘-2-일, 또는 알킬 치환된 옥사졸리딘-2-일로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 18.

제 1항에 있어서, R* 및 R** 중 하나가 치환 또는 비치환된 헤테로고리인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19.

제 1항에 있어서, R* 및 R**이 각각 치환 또는 비치환된 헤테로고리인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20.

제 18항 또는 제 19항에 있어서, 상기 헤테로고리가 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



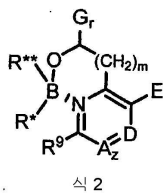
상기 구조 중 X = CH=CH, N=CH, NR¹³ (R¹³ = H, 알킬, 아릴 또는 벤질), O, 또는 S이며,

Y = CH 또는 N이며,

R¹, R² 및 R³는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, (CH₂)_kOH (k=1,2 또는 3), CH₂NH₂, CH₂NH-알킬, CH₂N(알킬)₂, CO₂H, CO₂알킬, CONH₂, S-알킬, S-아릴, SO₂알킬, SO₃H, SCF₃, CN, 할로젠, CF₃ 및 NO₂로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 21.

하기식 2의 구조를 가지는 화합물.



상기식 중 B는 붕소, O는 산소이며, m은 0, 1, 또는 2이며,

R* 및 R**는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬(C₁-C₄), 치환 또는 비치환된 시클로알킬(C₃-C₆), 치환 또는 비치환된 비닐, 치환 또는 비치환된 알킨일, 치환 또는 비치환된 벤질, 치환 또는 비치환된 페닐, 및 치환 또는 비치환된 헥테로고리로부터 선택되며,

z는 0 또는 1이고, z가 1일 때, A는 CH, CR¹⁰ 또는 N이며,

D는 N, CH, 또는 CR¹²이며,

E는 H, OH, 알콕시 또는 N-(모폴리닐)에톡시이며,

r은 1 또는 2이고, r이 1일 때, G는 =O(이중결합 산소)이고, r이 2일 때, 각각의 G는 독립적으로 H, 메틸, 에틸 또는 프로필이며,

R¹²는 (CH₂)_kOH (k=1,2 또는 3), CH₂NH₂, CH₂NH-알킬, CH₂N(알킬)₂, CO₂H, CO₂알킬, CONH₂, OH, 알콕시, 아릴옥시, SH, S-알킬, S-아릴, SO₂알킬, SO₃H, SCF₃, CN, 할로젠, CF₃, NO₂, NH₂, 2*-아미노, 3*-아미노, NH₂SO₂ 및 CONH₂로부터 선택되며,

J는 CR¹⁰ 또는 N이며,

R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, 알킬, (CH₂)_nOH (n=1,2 또는 3), CH₂NH₂, CH₂NH알킬, CH₂N(알킬)₂, 할로젠, CHO, CH=NOH, CO₂H, CO₂-알킬, S-알킬, SO₂-알킬, S-아릴, NH₂, 알콕시, CF₃, SCF₃, NO₂, SO₃H 및 OH와 그것의 염으로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 22.

제 21항에 있어서, R* 및 R** 중 하나가 치환 또는 비치환된 알킬(C₁-C₄)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23.

제 21항에 있어서, R* 및 R**이 각각 치환 또는 비치환된 알킬(C₁-C₄)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24.

제 21항에 있어서, R* 및 R** 중 하나가 치환 또는 비치환된 시클로알킬(C₃-C₆)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25.

제 21항에 있어서, R* 및 R**이 각각 치환 또는 비치환된 시클로알킬(C₃-C₆)인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26.

제 21항에 있어서, R* 및 R** 중 하나가 치환 또는 비치환된 비닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27.

제 21항에 있어서, R* 및 R**이 각각 치환 또는 비치환된 비닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28.

제 26항 또는 제 27항에 있어서, 상기 비닐이 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 구조 중 R¹, R², 및 R³는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, (CH₂)_kOH (k=1,2 또는 3), CH₂NH₂, CH₂NH-알킬, CH₂N(알킬)₂, CO₂H, CO₂알킬, CONH₂, S-알킬, S-아릴, SO₂알킬, SO₃H, SCF₃, CN, 할로젠, CF₃ 및 NO₂로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 29.

제 21항에 있어서, R* 및 R** 중 하나가 치환 또는 비치환된 알킨일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30.

제 21항에 있어서, R* 및 R**이 각각 치환 또는 비치환된 알킨일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31.

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 상기 알킨일이 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 구조 중 R^1 은 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, $\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, CO_2H , CO_2 알킬, CONH_2 , S-알킬, S-아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN, 할로젠, CF_3 및 NO_2 로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 32.

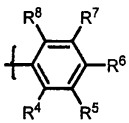
제 21항에 있어서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33.

제 21항에 있어서, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34.

제 32항 또는 제 33항에 있어서, 상기 페닐이 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 구조 중 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, $\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, CO_2H , CO_2 알킬, CONH_2 , CONH 알킬, $\text{CON}(\text{알킬})_2$, OH, 알콕시, 아릴옥시, SH, S-알킬, S-아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN, 할로젠, CF_3 , NO_2 , NH_2 , 2°아미노, 3°아미노, NH_2SO_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 알킬, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{알킬})_2$, 옥사졸리딘-2-일, 또는 알킬 치환된 옥사졸리딘-2-일로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 35.

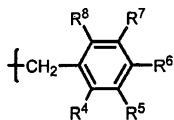
제 21항에 있어서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36.

제 21항에 있어서, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 37.

제 35항 또는 제 36항에 있어서, 상기 벤질이 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 구조 중 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(CH_2)_kOH$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, CH_2N (알킬) $_2$, CO_2H , CO_2 알킬, $CONH_2$, $CONH$ 알킬, CON (알킬) $_2$, OH , 알콕시, 아릴옥시, SH , S -알킬, S -아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN , 할로젠, CF_3 , NO_2 , NH_2 , 2°아미노, 3°아미노, NH_2SO_2 , $OCH_2CH_2NH_2$, OCH_2CH_2NH 알킬, OCH_2CH_2N (알킬) $_2$, 옥사졸리딘-2-일, 또는 알킬 치환된 옥사졸리딘-2-일로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 38.

제 21항에 있어서, R^* 및 R^{**} 중 하나가 치환 또는 비치환된 헤테로고리인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 39.

제 21항에 있어서, R^* 및 R^{**} 이 각각 치환 또는 비치환된 헤테로고리인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 40.

제 38항 또는 제 39항에 있어서, 상기 헤테로고리가 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 구조 중 $X = CH=CH$, $N=CH$, NR^{13} ($R^{13} = H$, 알킬, 아릴 또는 벤질), O , 또는 S 이며,

$Y = CH$ 또는 N 이며,

R^1, R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 치환된 벤질, $(CH_2)_kOH$ ($k=1,2$ 또는 3), CH_2NH_2 , CH_2NH -알킬, CH_2N (알킬) $_2$, CO_2H , CO_2 알킬, $CONH_2$, S -알킬, S -아릴, SO_2 알킬, SO_3H , SCF_3 , CN , 할로젠, CF_3 및 NO_2 로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 41.

화합물 10 내지 108, 화합물 111 내지 112, 또는 화합물 116 내지 120의 구조를 가지는 화합물.

청구항 42.

약제학적으로 이용가능한 운반체에서 제 1항 또는 제 21항의 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 43.

미생물-원인의 질병으로 고생하는 환자의 그 질병의 치료 방법에 있어서, 상기 환자에게 제 1항 또는 제 21항의 화합물의 치료유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 44.

제 43항에 있어서, 상기 미생물은 박테리아인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45.

제 44항에 있어서, 상기 박테리아는 그람 양성 박테리아인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46.

제 45항에 있어서, 상기 그람 양성 박테리아는 스태필로코코스(*Staphylococcus*)종, 스트렙토코코스(*Streptococcus*)종, 바실루스(*Bacillus*)종, 미코박테리움(*Mycobacterium*)종, 코리네박테리움(*Corynebacterium*)종, 클로스트리듐(*Clostridium*)종, 악티노미세스(*Actinomyces*)종, 엔테로코코스(*Enterococcus*)종 및 스트렙토미세스(*Streptomyces*)종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47.

제 44항에 있어서, 상기 박테리아는 그람 음성 박테리아인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48.

제 47항에 있어서, 상기 그람 음성 박테리아는 아시네토박터(*Acinetobacter*)종, 네이세리아(*Neisseria*)종, 슈도모나스(*Pseudomonas*)종, 브루셀라(*Brucella*)종, 아그로박테리움(*Agrobacterium*)종, 보르테텔라(*Bordetella*)종, 에스케리키아(*Escherichia*)종, 시젤라(*Shigella*)종, 예르시니아(*Yersinia*)종, 살모넬라(*Salmonella*)종, 클렙시엘라(*Klebsiella*)종, 엔테로박터(*Enterobacter*)종, 헤모필루스(*Haemophilus*)종, 파스퇴렐라(*Pasteurella*)종, 스트렙토바실루스(*Streptobacillus*)종, 스피로헤타(*spirocheta*)종, 캄필로박터(*Campylobacter*)종, 비브리오(*Vibrio*)종 및 헬리코박터(*Helicobacter*)종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49.

제 44항에 있어서, 상기 박테리아는 스태필로코코스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*); 스태필로코코스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*); 스태필로코코스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*); 스트렙토코코스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*); 스트렙토코코스 아갈락티에(*Streptococcus agalactiae*); 스트렙토코코스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*); 엔테로코코스 파칼리스(*Enterococcus faecalis*); 엔테로코코스 패시움(*Enterococcus faecium*); 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*); 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*); 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*); 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*); 코리네박테리움 디프테리

아(*Corynebacterium diphtheria*); 클로스트리듐 페르프린젠스(*Clostridium perfringens*); 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*); 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*); 네이세리아 고노레아(*Neisseria gonorrhoeae*); 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*); 수도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*); 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*); 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*); 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*); 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*); 헬리코박터 피로리(*Helicobacter pylori*); 캄필로박터 fetus(*Campylobacter fetus*); 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*); 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*); 트레포메나 팔리둠(*Treponema pallidum*); 악티노미세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*); 리켓치아 프로와제키(*Rickettsia prowazekii*); 리켓치아 리켓치(*Rickettsia rickettsii*); 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*); 클라미디아 시타시(*Chlamydia psittaci*); 브루셀라 아보르투스(*Brucella abortus*); 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*); 및 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*)로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50.

진균류(fungus)- 또는 효모(yeast)-원인의 질병으로 고생하는 환자의 그 질병의 치료 방법에 있어서, 상기 환자에게 제 1항 또는 제 21항의 화합물의 치료유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.