



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0101392  
 (43) 공개일자 2012년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 31/00* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2012-7012676  
 (22) 출원일자(국제) 2010년10월15일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2012년05월16일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/052922  
 (87) 국제공개번호 WO 2011/047319  
 국제공개일자 2011년04월21일  
 (30) 우선권주장  
 61/252,478 2009년10월16일 미국(US)  
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인  
 립-엑스 파마슈티칼즈, 임크.  
 미국 06511 코넥티컷주 뉴 헤이븐 스위트 301 죠  
 지 스트리트 300  
 (72) 발명자  
 더피 에린 엠.  
 미국 06417 코네티컷주 딥 리버 리버 로드 349  
 바타카르지 아소케  
 미국 06410 코네티컷주 체셔 카디널 래인 461  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
 김진희, 김성기

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 항미생물성 화합물 및 이의 제조 방법 및 사용 방법

### (57) 요 약

본 발명은 일반적으로 항미생물성 화합물 및 이들의 제조 방법 및 사용 방법의 분야에 관한 것이다. 이들 화합물을 인간 및 동물에서 미생물 감염 위험성을 치료, 예방, 및 경감시키는데 유용하다.

(72) 발명자

오다우드 하드윈

미국 02210 메사추세츠주 보스톤 워우드 스트리트  
21 유닛 156

데비보 마르코

미국 06511 코네티컷주 뉴 헤븐 휘트니 애브뉴 641  
아파트먼트 3비

칸요 졸탄 에프.

미국 06473 코네티컷주 노쓰 헤븐 리지 로드 1270

마르니노우 자켓 지.

미국 06457 코네티컷주 미들타운 타운 리지 7214

백 익-현

미국 06518 코네티컷주 핌텐 아이베스 스트리트 39  
유닛 305

쉐이더만 매튜 에이치.

미국 06513 코네티컷주 뉴 헤븐 퀸니피악 애브뉴  
702 유닛 지

신시타지 산드라

미국 10701 뉴욕주 온커스 말보로 로드 468

윔벌리 브라이언 티.

미국 06437 코네티컷주 길포드 무즈 힐 로드 882

우 유생

미국 06511 코네티컷주 뉴 헤븐 스타트 스트리트  
56

(30) 우선권주장

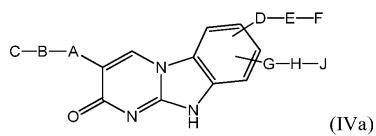
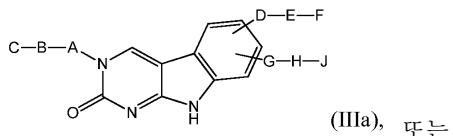
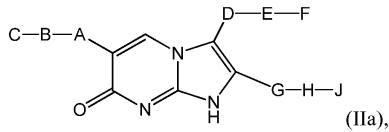
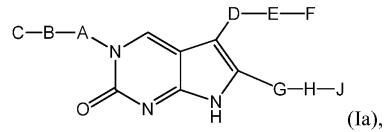
61/314,287 2010년03월16일 미국(US)

61/358,201 2010년06월24일 미국(US)

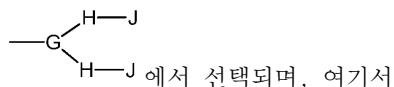
## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그:



상기 식에서, -G-H-J는 대안적으로



상기 각각의 H 및 J는 독립적으로 선택되고;

C-B-A-, -D-E-F, 및 -G-H-J는 화학 부분(chemical moiety)이고, 여기서

A, D 및 G는 독립적으로

(a) 단일 결합, (b) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-, (c) -(C<sub>2-8</sub> 알케닐)-, (d) -(C<sub>2-8</sub> 알카닐)-(여기서, i) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것에서 0-4개 탄소 원자는 -O-, S(O)<sub>p</sub>, -NR<sup>6</sup>-, -(C=O)-, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>-, 및 -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>-로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고,

i i) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것은 1 이상의 R<sup>5</sup> 기로 임의 치환되며,

i i i) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것은 -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-R<sup>5</sup> 기로 임의 치환됨),

(e) -O-, (f) -NR<sup>6</sup>-, (g) -S(O)<sub>p</sub>-, (h) -C(O)-, (i) -C(O)O-, (j) -OC(O)-, k) -OC(O)O-, (l) -C(O)NR<sup>6</sup>-, (m) -NR<sup>6</sup>CO-, (n) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>-, (o) -C(=NR<sup>6</sup>)-, (p) -C(=NR<sup>6</sup>)O-, (q) -OC(=NR<sup>6</sup>)-, (r) -C(=NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>-, (s) -NR<sup>6</sup>C(=NR<sup>6</sup>)-, (t) -C(=S)-, (u) -C(=S)NR<sup>6</sup>-, (v) -NR<sup>6</sup>C(=S)-, (w) -C(O)S-, (x) -SC(O)-, (y) -OC(=S)-, (z) -C(=S)O-, (aa) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>-, (bb) -CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>C(O)-, (cc) -C(O)NR<sup>6</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>-, (dd) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 혼합원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,

(ee) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 및

(ff) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>-

로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서

상기 (dd) 또는 (ee)는 1 이상의 R<sup>5</sup> 기로 임의 치환되고;

B, E, 및 H는 독립적으로

(a) 단일 결합,

(b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 혼합원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화,

또는 방향족 복소환,

(c) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환,

(여기서 (b) 또는 (c)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환됨),

(d)  $-(C_{1-8} \text{ 알킬})-$ , (e)  $-(C_{2-8} \text{ 알케닐})-$ , (f)  $-(C_{2-8} \text{ 알키닐})-$ (여기서, i) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것에서 0-4개 탄소 원자는  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$ , 및  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ 로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고,

i ii) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것은 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되며,

i iii) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것은  $-(C_{1-8} \text{ 알킬})-R^5$  기로 임의 치환됨), 및

(g)  $-(CR^6R^6)_t-$

로 이루어진 군에서 선택되고;

C, F, 및 J는 독립적으로

(a) 수소, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g)  $-CF_3$ , (h)  $-CN$ , (i)  $-N_3$ , (j)  $-NO_2$ , (k)  $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (l)  $-OR^8$ , (m)  $-S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ , (n)  $-C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (o)  $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (p)  $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (q)  $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (r)  $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (s)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (t)  $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (u)  $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (v)  $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (w)  $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$ , (x)  $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (y)  $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (z)  $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (aa)  $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ , (bb)  $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (cc)  $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (dd)  $-NR^6R^8$ , (ee)  $-NR^6(CR^6R^6)R^8$ , (ff)  $-OH$ , (gg)  $-NR^8R^8$ , (hh)  $-OCH_3$ , (ii)  $-S(O)_pR^8$ , (jj)  $-NC(O)R^8$ , (kk)  $-NR^6C(NR^6)NR^6R^8$ , (ll)  $C_{1-8}$  알킬 기, (mm)  $C_{2-8}$  알케닐 기, (nn)  $C_{2-8}$  알키닐 기, (oo) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (pp) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (qq)  $-(CR^6R^6)_tNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (rr)  $-N[(CR^6R^6)_tR^8][C=O(CR^6R^6)_tR^8]$ , (ss)  $-(CR^6R^6)_tN[(CR^6R^6)_tR^8][(CR^6R^6)_tR^8]$ , (tt)  $-(CR^6R^6)_tNR^6(C=O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (uu) - 할로알킬, (vv)  $-C(O)(CR^6)[(CR^6R^6)_tR^8]R^8$ , (ww)  $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$ , (xx)  $-(CR^6R^6)_tC(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (yy)  $-NR^6C(O)CR^8R^8$ , (zz)  $-N[(CR^6R^6)_tR^8]C(O)R^8$ , 및 (aaa)  $-S(O)_pNR^8R^8$

로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서

상기 (ll) 내지 (pp)는 1 이상의  $R^7$  기로 임의 치환되고;

$R^5$ 는 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g)  $-CN$ , (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^6$ , (k)  $-OR^8$ , (l)  $-NR^6(CNRR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C_{1-8}$  알킬, (n)  $-C_{1-8}$  알케닐, (o)  $-C_{1-8}$  알키닐, (p)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (q)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -할로알킬, (s)  $-SR^6$ , (t) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및 (u) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되며,

대안적으로, 2개  $R^5$ 기는 함께 탄소환을 형성하며, 여기서

상기 (m) 내지 (r) 및 (t) 내지 (u)는 1 이상의  $R^8$ 로 임의 치환되고;

$R^6$ 은 (a) 수소, (b)  $-C_{1-8}$  알킬(또는 대안적으로 2개  $R^6$  기는 함께 탄소환을 형성함), (c) -할로알킬, (d) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및 (e) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되며, 여기서

상기 (b) 내지 (e)는 1 이상의  $R^8$ 로 임의 치환되고;

$R^7$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g) -CN, (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^6$ , (k)  $-OR^6$ , (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C_{1-8}$  알킬, (n)  $-C_{1-8}$  알케닐, (o)  $-C_{1-8}$  알키닐, (p)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (q)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -할로알킬, (s)  $-NR^6R^8$ , (t)  $-OR^8$ , (u)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^8$ , (v)  $-CR^6R^8R^8$ , (w)  $-SR^6$ , (x) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (y) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (z)  $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^6R^8$ , (aa)  $-S(O)_pR^8$ , (bb)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ , (cc)  $-NR^6C(O)R^6$ , 및 (dd)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ 에서 선택되며, 여기서

상기 (m) 내지 (q) 및 (x) 내지 (y)는 1 이상의  $R^9$ 로 임의 치환되고;

$R^8$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g) -CN, (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^9$ , (k)  $-OR^9$ , (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C_{1-8}$  알킬, (n)  $-C_{1-8}$  알케닐, (o)  $-C_{1-8}$  알키닐, (p)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (q)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (s) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (t) -할로알킬, (u)  $-C(O)(CR^6R^6)_tR^9$ , (v)  $-SR^6$ , (w)  $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^9$ , (x)  $-NR^6C(O)NR^6R^9$ , (y)  $-NR^6C(O)R^9$ , (z)  $-NR^6(CNR^9)(NR^6R^6)$ , (aa)  $-ONR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (bb)  $-C(=NR^9)NR^6R^6$ , (cc)  $-S(O)_pR^9$ , (dd)  $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^6R^9$ , (ee)  $-(CR^6R^6)_tOR^9$ , 및 (ff)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^9$ 에서 선택되며, 여기서

상기 (m) 내지 (s)는 1 이상의  $R^9$ 로 임의 치환되고;

$R^9$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g) -CN, (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^{10}$ , (k)  $-OR^6$ , (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ , (n)  $-C_{1-8}$  알킬, (o)  $-C_{1-8}$  알케닐, (p)  $-C_{1-8}$  알키닐, (q) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (r) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (s) -할로알킬, (t)  $-(CR^6R^6)_tOR^6$ , (u)  $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$ , (v)  $-C(O)R^6$ , (w)  $-SR^6$ , (x)  $-C(O)OR^{10}$ , (y)  $-S(O)_pR^6$ , (z)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (aa)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (bb)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ , (cc)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ , (dd)  $-ONR^6R^6$ , (ee)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ , (ff)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ , (gg)  $-NR^6C(O)R^6$ , 및 (hh)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$ 에서 선택되며, 여기서

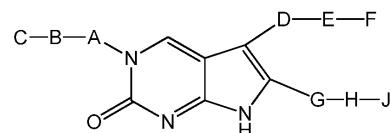
상기 (n) 내지 (r) 및 (z) 내지 (aa)는 1 이상의  $R^{10}$ 로 임의 치환되고;

$R^{10}$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g) -CN, (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^6$ , (k)

$-OR^6$ , (1)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ , (n)  $-C_{1-8}$  알킬, (o)  $-C_{1-8}$  알케닐, (p)  $-C_{1-8}$  알키닐, (q) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (r) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (s) -할로알킬, (t)  $-(CR^6R^6)_tOR^6$ , (u)  $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ , (v)  $-C(O)R^6$ , (w)  $-SR^6$ , (x)  $-C(O)OR^6$ , (y)  $-S(O)_pR^6$ , (z)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (aa)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (bb)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ , (cc)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ , (dd)  $-ONR^6R^6$ , (ee)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ , (ff)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ , (gg)  $-NR^6C(O)R^6$ , 및 (hh)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ 에서 선택되고; 경우에 따라, 기  $-D-E-F$  또는 기  $-G-H-J$ 가 부재하지만,  $-D-E-F$  및  $-G-H-J$  둘 모두가 동시에 부재하지는 않으며; p는 0, 1, 또는 2이고, t는 0, 1, 2, 또는 3이다.

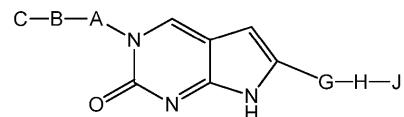
## 청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그:



## 청구항 3

제2항에 있어서, 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그:



상기 식에서, D 및 E는 단일 결합이고, F는 수소이다.

## 청구항 4

제3항에 있어서, A는

- (a) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,
- (b) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 및
- (c) 단일 결합

에서 선택되고, 여기서 상기 (a) 또는 (b)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되며;

B는 (a)  $-(C_{1-8}$  알킬)-, (b)  $-(C_{2-8}$  알케닐)-, (c)  $-(C_{2-8}$  알키닐)-, (d) 단일 결합에서 선택되고, 여기서

- i) 바로 위의 (a)-(c) 중 임의의 것에서 0-4개 탄소 원자는  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ , 및  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ 로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고,
- ii) 바로 위의 (a)-(c) 중 임의의 것은 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되며,

iii) 바로 위의 (a)-(c) 중 임의의 것은  $-(C_{1-8}\text{ 알킬})-R^5$  기로 임의 치환되며;

C는 (a)  $\text{NH}_2$ , (b)  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  및 (c) 수소에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그.

### 청구항 5

제4항에 있어서, A는 아제파닐, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 피리딜, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 디히드로피리딜, 퓨라닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로피리딜, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 피페리데닐에서 선택되고,

바로 위의 임의의 A는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되며,

대안적으로, A는 단일 결합이고;

B는 (a)  $-(C_{1-8}\text{ 알킬})-$ 에서 선택되고, 여기서

i) 바로 위의 (a)에서 0-4개 탄소 원자는  $-O-$ ,  $-\text{S(O)}_p-$ ,  $-\text{NR}^6-$ ,  $-(\text{C=O})-$ ,  $-\text{S(O)}_p\text{NR}^6-$ , 및  $-\text{NR}^6\text{S(O)}_p\text{NR}^6-$ 로 이루 어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고,

ii) 바로 위의 (a)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되며,

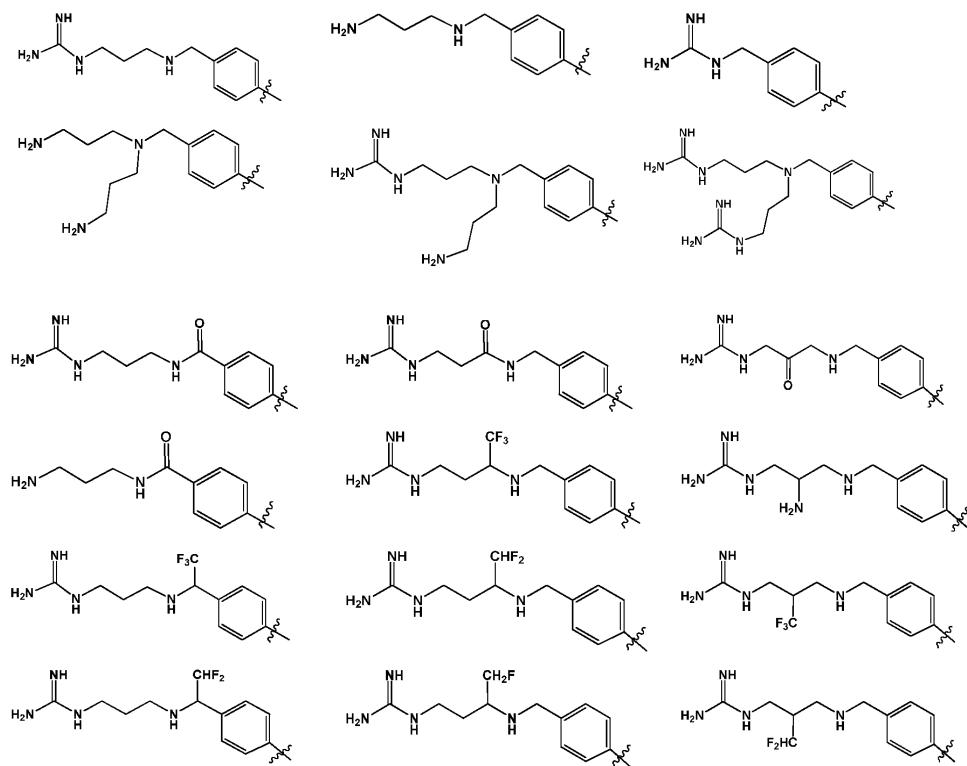
iii) 바로 위의 (a)는  $-(C_{1-8}\text{ 알킬})-R^5$  기로 임의 치환되고;

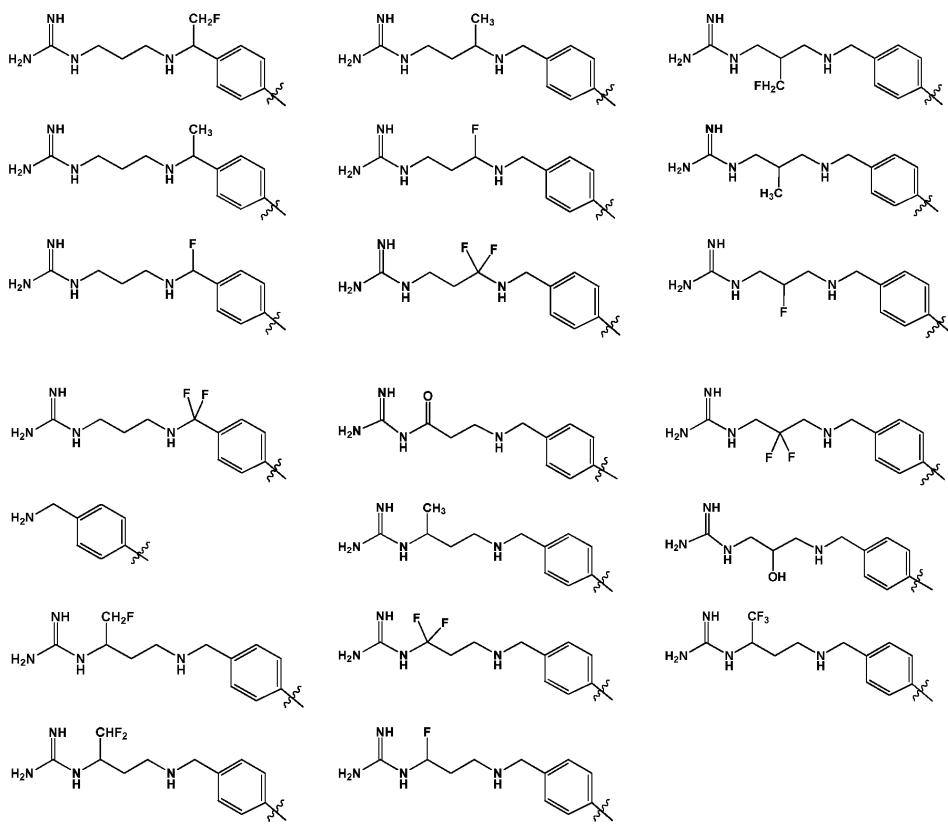
대안적으로, B는 단일 결합이며;

C는 (a)  $\text{NH}_2$ , (b)  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$  및 (c) 수소에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그.

### 청구항 6

제5항에 있어서, C-B-A-는 수소,





로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그.

#### 청구항 7

제3항에 있어서, G는

- (a) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 해테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및
- (b) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환,
- (c) 단일 결합

에서 선택되고, 여기서 상기 (a) 또는 (b)는 1 이상의  $\text{R}^5$  기로 임의 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그.

#### 청구항 8

제4항에 있어서,  $\text{R}^5$ 는 (a) 수소, (b)  $\text{F}$ , (c)  $\text{Cl}$ , (d)  $\text{Br}$ , (e)  $\text{I}$ , (f)  $-\text{CF}_3$ , (g)  $-\text{CN}$ , (h)  $-\text{N}_3$ , (i)  $-\text{NO}_2$ , (j)  $-\text{NH}_2$ , (k)  $-\text{OR}^6$ , (l)  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ , (m)  $-\text{C}_{1-8}$  알킬, (n)  $-\text{C}_{1-8}$  알케닐, (o)  $-\text{C}_{1-8}$  알키닐, (p)  $-(\text{C}_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 해테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (q)  $-(\text{C}_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -할로알킬, (s)  $-\text{SR}^6$ , (t) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 해테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및 (u) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되고; 대안적으로, 2개  $\text{R}^5$ 기는 함께 탄소환을 형성하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그.

#### 청구항 9

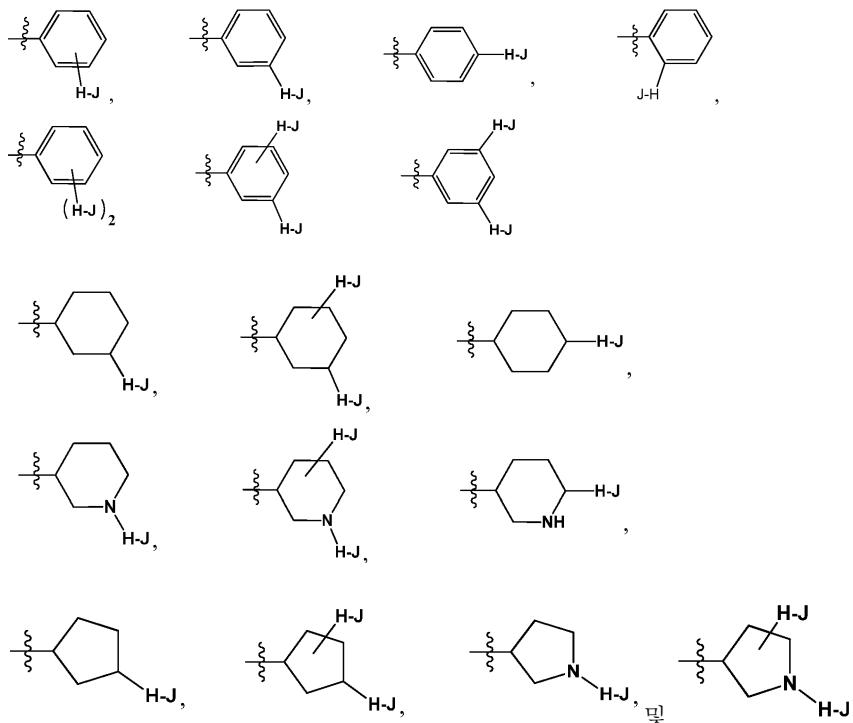
제4항에 있어서, R<sup>6</sup>은 (a) 수소, (b) -C<sub>1-8</sub> 알킬(또는 대안적으로 2개 R<sup>6</sup>기는 함께 탄소환을 형성함), (c) -할로알킬, (d) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및 (e) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그.

### 청구항 10

제7항에 있어서, G는 아제파닐, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 페닐, 피리딜, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 디히드로피리딜, 퓨라닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로피리딜, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리테닐, 및 단일 결합에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그.

### 청구항 11

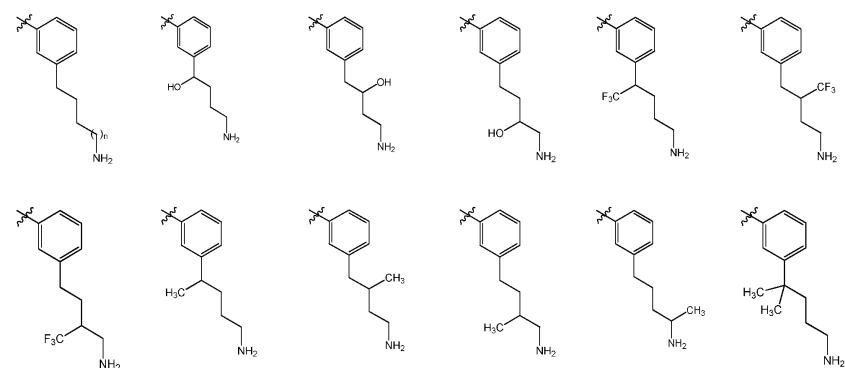
제10항에 있어서, -G-H-J는 수소,

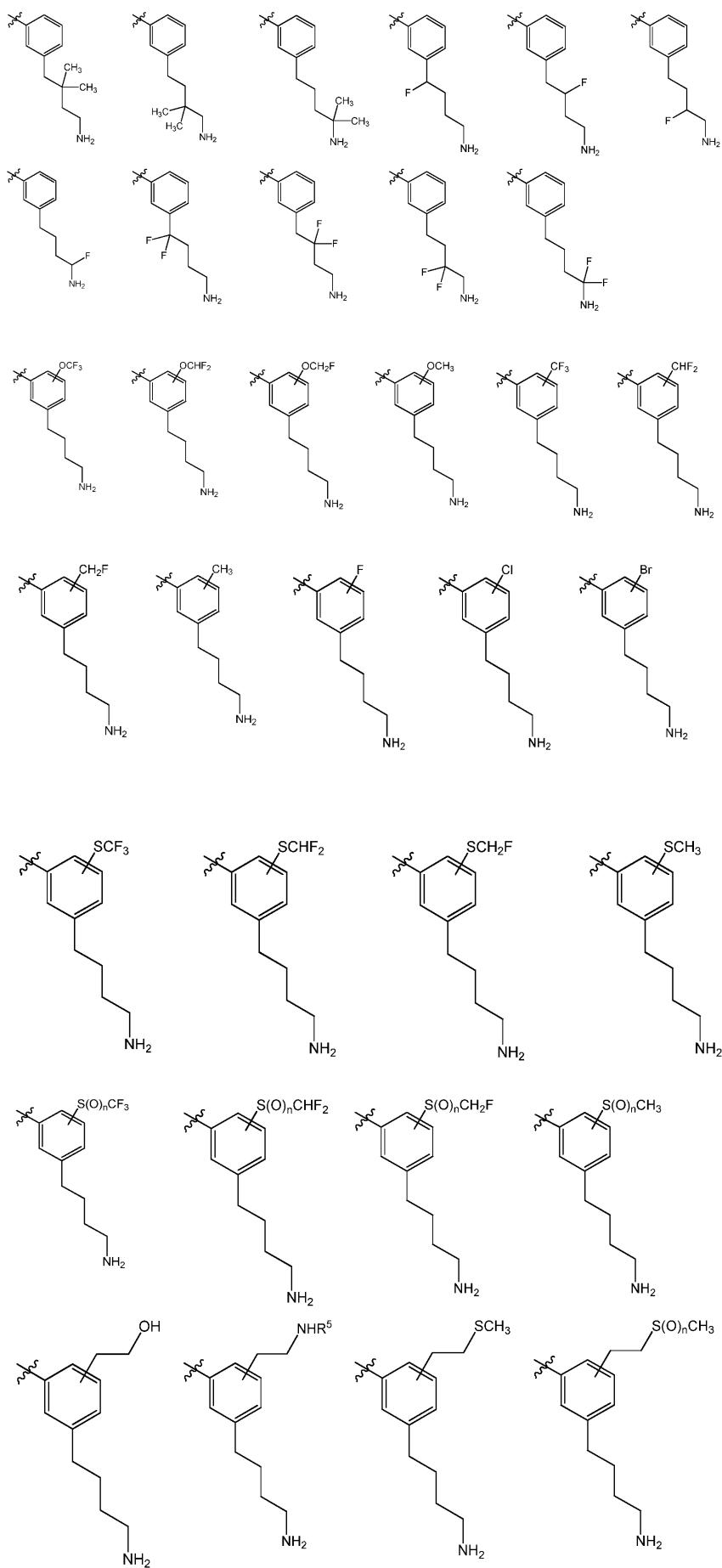


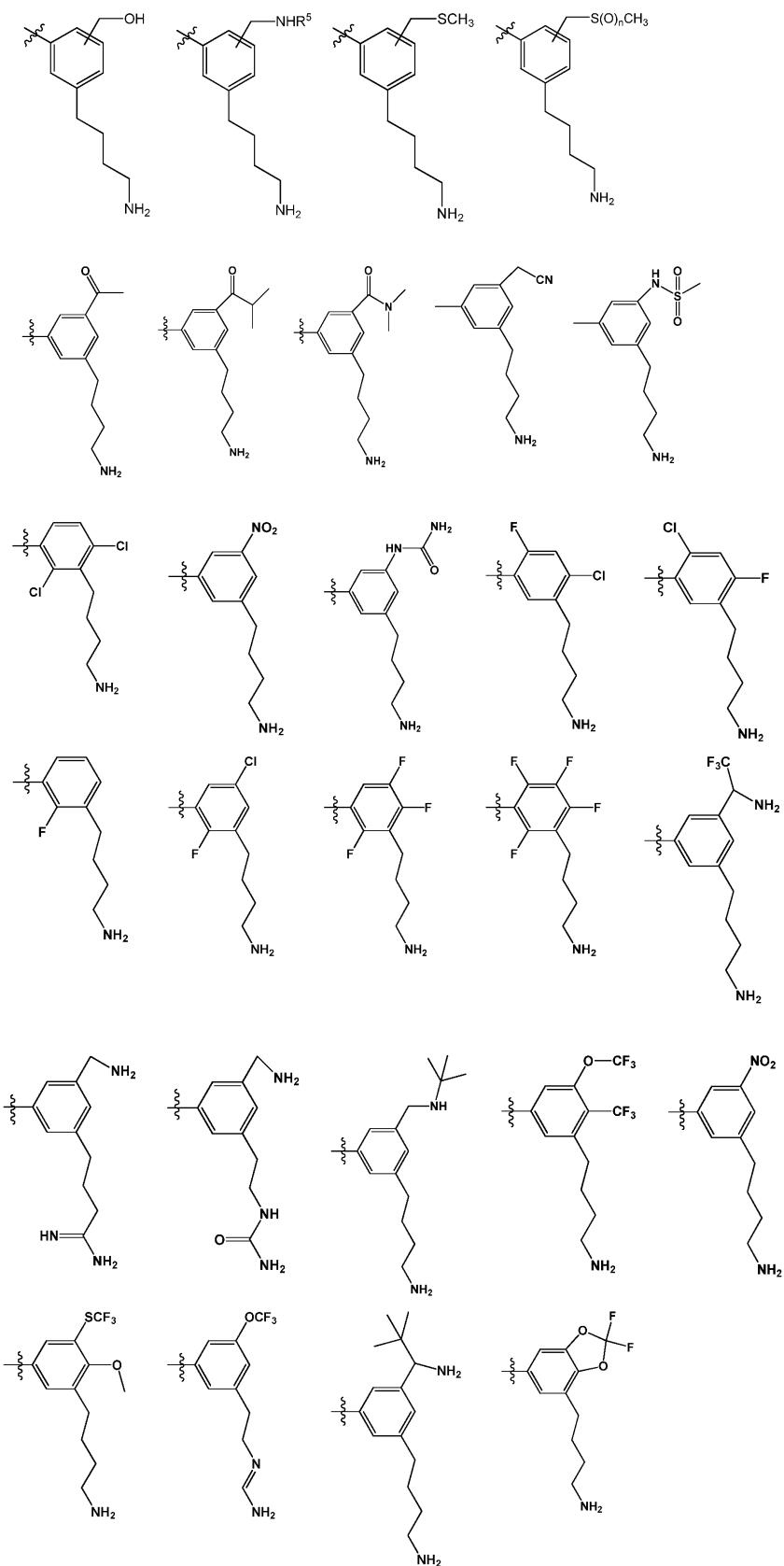
에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그.

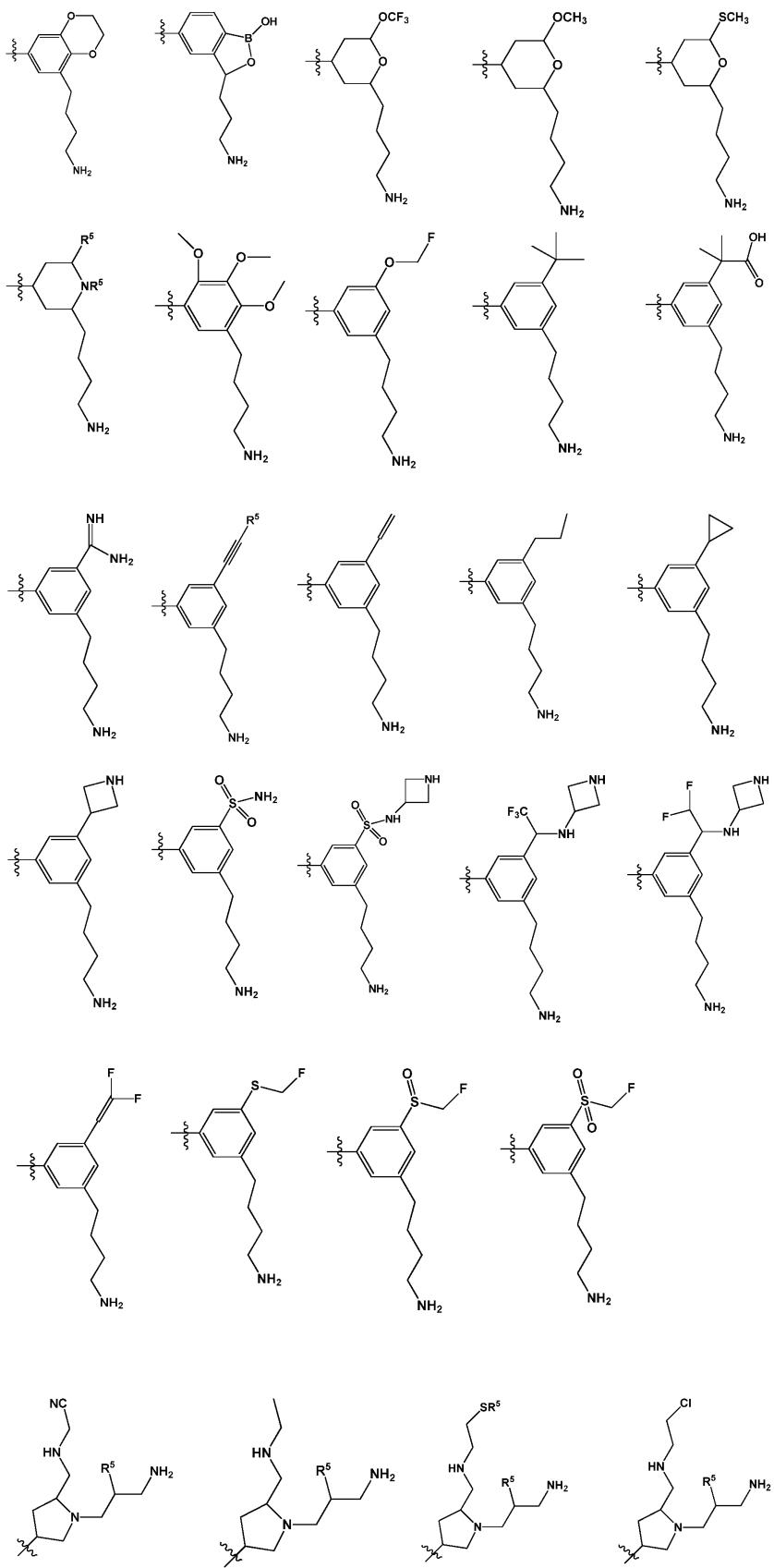
### 청구항 12

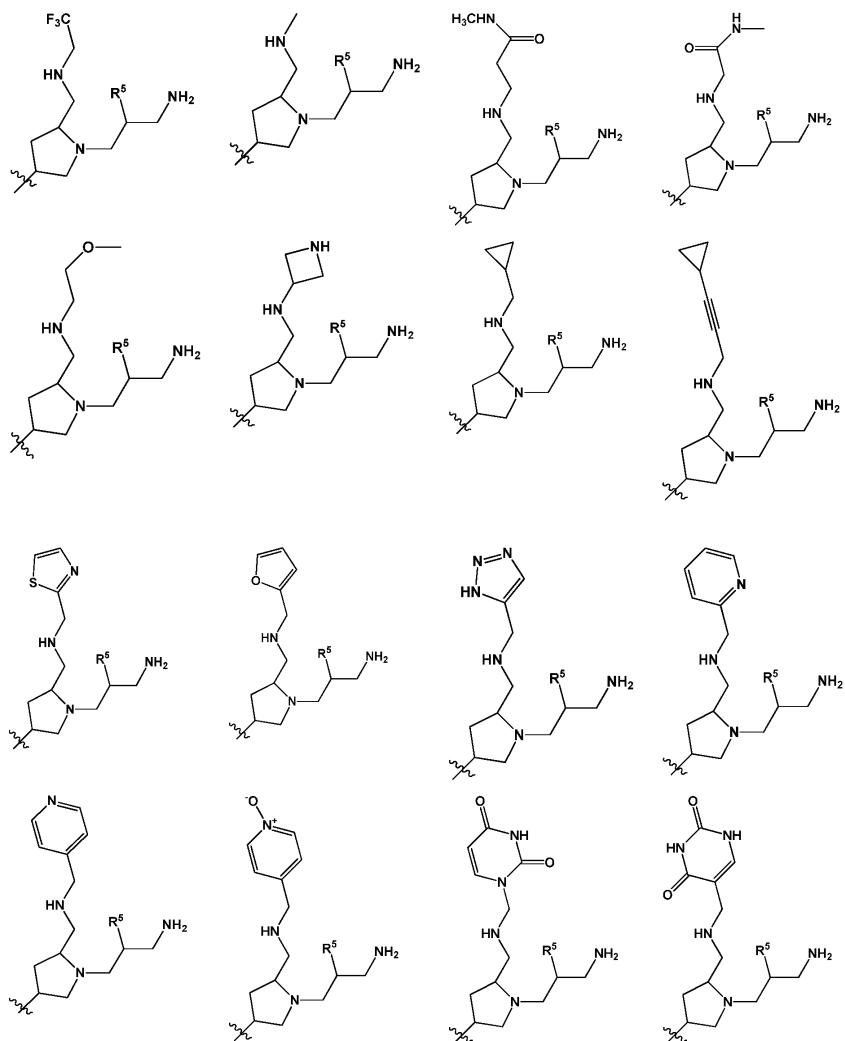
제11항에 있어서, 각각의 -G-H-J는 수소,











에서 선택되며, 상기 식에서  $n$ 은 0, 1, 또는 2이고, 또한  $R^5$ 는 제8항에 정의된 바와 같은 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그.

### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 리보솜에 결합하는 화합물.

### 청구항 14

제13항에 있어서, 리보솜이 박테리아 리보솜인 화합물.

### 청구항 15

표 1의 임의의 화합물에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그.

### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 17

인간 또는 동물에서 질환 상태의 위험성의 치료, 예방 또는 경감 방법으로서, 이러한 치료, 예방 또는 경감을 필요로 하는 인간 또는 동물에게 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료, 예방 또는 경감

방법.

### 청구항 18

인간 또는 동물에서 미생물 감염의 치료 방법으로서, 상기 인간 또는 동물에게 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

### 청구항 19

인간 또는 동물에서 미생물 감염을 치료하기 위한 약물의 제조에서 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도.

### 청구항 20

인간 또는 동물에서 미생물 감염의 위험성의 치료, 예방 또는 경감 방법으로서, 상기 인간 또는 동물에게 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 미생물 감염은

피부 감염, 그람 양성균 감염, 그람 음성균 감염, 병원성 폐렴, 지역사회 획득성 폐렴, 바이러스 감염후(post-viral) 폐렴, 병원 획득성 폐렴/인공호흡기(ventilator) 관련 폐렴, 기도 감염, 예컨대 만성 기도 감염(CRTI), 급성 골반 감염, 합병성 피부 및 피부 구조 감염, 비합병성 피부 및 연조직 감염(uSSTI) 및 합병성 피부 및 연조직 감염을 포함하는 피부 및 연조직 감염(SSTI), 복부 감염, 합병성 복부내 감염, 요로 감염, 균혈증, 패혈증, 심내막염, 방설계 션트 감염, 혈관 통로 감염(vascular access infection), 뇌수막염, 외과적 예방(surgical prophylaxis), 복막 감염, 골 감염, 관절 감염, 메티실린 내성 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 감염, 반코마이신 내성 장구균(*Enterococci*) 감염, 리네졸리드 내성 유기체 감염, 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*) 감염, 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*) 감염, 여시니아 페스티스(*Yersinia pestis*) 감염, 및 결핵에서 선택되는 것인 치료, 예방 또는 경감 방법.

### 청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그는 귀, 눈, 코, 경구, 비경구, 국소, 또는 정맥내 투여되는 것인 방법 또는 용도.

### 청구항 22

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 합성 방법.

### 청구항 23

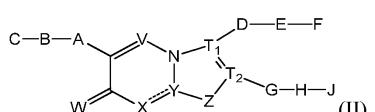
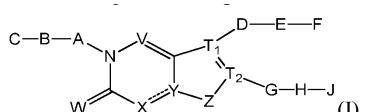
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그를 포함하는 의료 장치.

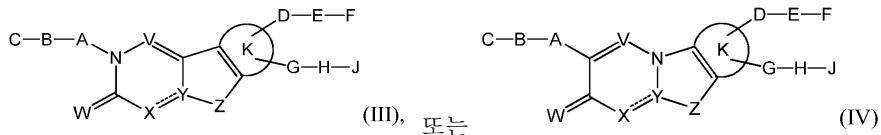
### 청구항 24

제23항에 있어서, 장치가 스텐트인 의료 장치.

### 청구항 25

하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그:





상기 식에서,  $\textcircled{K}$ 는 융합된 5~7원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환 또는 복소환 고리계를 나타내고,

$T^1$ 은 탄소 원자 또는 N이어서,  $T^1$ 이 N일 때,  $-D-E-F$ 는 부재하고,

$T^2$ 는 탄소 원자 또는 N이어서,  $T^2$ 가 N일 때,  $-G-H-J$ 는 부재하며,

$T^1$  및  $T^2$ 는 둘 모두가 동시에 N이 아니고,

V는 독립적으로  $-\text{CR}^{4a}-$  또는  $-\text{N}-$ 에서 선택되며,

W는 O,  $\text{NR}^1$ ,  $\text{NOR}^1$ , 또는 S이고, 대안적으로 W는 둘 모두 동일한 탄소 원자에 부착된  $\text{HO-}$  및 H-의 조합 또는 둘 모두 동일한 탄소 원자에 부착된 ( $\text{C}_{1-8}$  알킬) $\text{O-}$  및 H-의 조합에서 선택되며,

X—Y는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내어서, X—Y가 단일 결합일 때, X는 O,  $\text{NR}^2$ , 및  $\text{S(O)}_n$ 에서

선택되고, Y는  $\text{C-R}^3$ 이며, X—Y가 이중 결합일 때, X는 N이고, Y는 탄소 원자이며,

Z는 O,  $\text{NR}^4$ ,  $\text{S(O)}_n$ , 또는 NH로 이루어진 군에서 선택되고,

$R^1$ 은 H 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬에서 선택되며,

$R^2$ 는 H 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

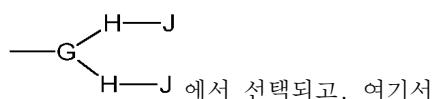
$R^3$ 은 H 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

$R^4$ 는 H 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

$R^{4a}$ 는 H 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

n은 0, 1, 또는 2이며;

대안적으로  $-G-H-J$ 는



상기 각각의 H 및 J는 독립적으로 선택되며;

C-B-A-,  $-D-E-F$ , 및  $-G-H-J$ 는 화학 부분이고, 여기서

A, D 및 G는 독립적으로

(a) 단일 결합, (b)  $-(\text{C}_{1-8} \text{ 알킬})-$ , (c)  $-(\text{C}_{2-8} \text{ 알케닐})-$ , (d)  $-(\text{C}_{2-8} \text{ 알키닐})-$ (여기서, i) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것에서 0~4개 탄소 원자는  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S(O)}_p-$ ,  $-\text{NR}^6-$ ,  $-(\text{C=O})-$ ,  $-\text{S(O)}_p\text{NR}^6-$ ,  $-\text{NR}^6\text{S(O)}_p-$ , 및  $-\text{NR}^6\text{S(O)}_p\text{NR}^6-$ 로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고,

ii) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것은 1 이상의  $\text{R}^5$  기호로 임의 치환되며,

iii) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것은  $-(\text{C}_{1-8} \text{ 알킬})-\text{R}^5$  기호로 임의 치환됨),

(e)  $-O-$ , (f)  $-NR^6-$ , (g)  $-S(O)_p-$ , (h)  $-C(O)-$ , (i)  $-C(O)O-$ , (j)  $-OC(O)-$ , (k)  $-OC(O)O-$ , (l)  $-C(O)NR^6-$ , (m)  $-NR^6CO-$ , (n)  $-NR^6C(O)NR^6-$ , (o)  $-C(=NR^6)-$ , (p)  $-C(=NR^6)O-$ , (q)  $-OC(=NR^6)-$ , (r)  $-C(=NR^6)NR^6-$ , (s)  $-NR^6C(=NR^6)-$ , (t)  $-C(=S)-$ , (u)  $-C(=S)NR^6-$ , (v)  $-NR^6C(=S)-$ , (w)  $-C(O)S-$ , (x)  $-SC(O)-$ , (y)  $-OC(=S)-$ , (z)  $-C(=S)O-$ , (aa)  $-NR^6(CNR^6)NR^6-$ , (bb)  $-CR^6R^6C(O)-$ , (cc)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_t-$ , (dd) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,

(ee) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 및

(ff)  $-(CR^6R^6)_t-$

로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서

상기 (dd) 또는 (ee)는 1 이상의  $R^5$  기호로 임의 치환되며;

B, E, 및 H는 독립적으로

(a) 단일 결합,

(b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,

(c) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환

(여기서 상기 (b) 또는 (c)는 1 이상의  $R^5$  기호로 임의 치환됨),

(d)  $-(C_{1-8} \text{ 알킬})-$ , (e)  $-(C_{2-8} \text{ 알케닐})-$ , (f)  $-(C_{2-8} \text{ 알카닐})-$ (여기서, i) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것에서 0-4개 탄소 원자는  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)NR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$ , 및  $-NR^6S(O)pNR^6-$ 로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고,

i i) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것은 1 이상의  $R^5$  기호로 임의 치환되며,

i ii) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것은  $-(C_{1-8} \text{ 알킬})-R^5$  기호로 임의 치환됨), 및

(g)  $-(CR^6R^6)_t-$

로 이루어진 군에서 선택되고;

C, F, 및 J는 독립적으로

(a) 수소, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g)  $-CF_3$ , (h)  $-CN$ , (i)  $-N_3$ , (j)  $-NO_2$ , (k)  $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (l)  $-OR^8$ , (m)  $-S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ , (n)  $-C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (o)  $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (p)  $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (q)  $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (r)  $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (s)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (t)  $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (u)  $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (v)  $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (w)  $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$ , (x)  $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (y)  $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (z)  $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (aa)  $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ , (bb)  $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (cc)  $-NR^6S(O)pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (dd)  $-NR^6R^8$ , (ee)  $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (ff)  $-OH$ , (gg)  $-NR^8R^8$ , (hh)  $-OCH_3$ , (ii)  $-S(O)_pR^8$ , (jj)  $-NC(O)R^8$ , (kk)  $-NR^6C(NR^6)NR^6R^8$ , (ll)  $C_{1-8}$  알킬 기, (mm)  $C_{2-8}$  알케닐 기, (nn)  $C_{2-8}$  알카닐 기, (oo) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (pp) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (qq)  $-(CR^6R^6)_tNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (rr)

$-N[(CR^6R^6)_tR^8][C=O(CR^6R^6)_tR^8]$ , (ss)  $-(CR^6R^6)_tN[(CR^6R^6)_tR^8][(CR^6R^6)_tR^8]$ , (tt)  $-(CR^6R^6)_tNR^6(C=O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (uu) -  
할로알킬, (vv)  $-C(O)(CR^6)[(CR^6R^6)_tR^8]R^8$ , (ww)  $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$ , (xx)  $-(CR^6R^6)_tC(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (yy)  
 $-NR^6C(O)CR^8R^8R^8$ , (zz)  $-N[(CR^6R^6)_tR^8]C(O)R^8$ , 및 (aaa)  $-S(O)_pNR^8R^8$

로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서

상기 (11) 내지 (pp)는 1 이상의  $R^7$  기로 임의 치환되며;

$R^5$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g)  $-CN$ , (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^6$ , (k)  
 $-OR^8$ , (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C_{1-8}$  알킬, (n)  $-C_{1-8}$  알케닐, (o)  $-C_{1-8}$  알카닐, (p)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소,  
및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소  
환), (q)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -할로알킬, (s)  $-SR^6$ , (t) -질소,  
산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족  
복소환, 및 (u) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되며,

대안적으로, 2개  $R^5$  기는 함께 탄소환을 형성하며, 여기서

상기 (m) 내지 (r) 및 (t) 내지 (u)는 1 이상의  $R^8$ 로 임의 치환되고;

$R^6$ 은 (a) 수소, (b)  $-C_{1-8}$  알킬(또는 대안적으로 2개  $R^6$  기는 함께 탄소환을 형성함), (c) -할로알킬, (d)  
-질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는  
방향족 복소환, 및 (e) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되며, 여기서

상기 (b) 내지 (e)는 1 이상의  $R^8$ 로 임의 치환되고;

$R^7$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g)  $-CN$ , (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^6$ , (k)  
 $-OR^6$ , (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C_{1-8}$  알킬, (n)  $-C_{1-8}$  알케닐, (o)  $-C_{1-8}$  알카닐, (p)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소,  
및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소  
환), (q)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -할로알킬, (s)  $-NR^6R^8$ , (t)  $-OR^8$ , (u)  
 $-(CR^6R^6)_tNR^6R^8$ , (v)  $-CR^6R^8R^8$ , (w)  $-SR^6$ , (x) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로  
원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (y) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환,  
(z)  $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$ , (aa)  $-S(O)_pR^8$ , (bb)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ , (cc)  $-NR^6C(O)R^6$ , 및 (dd)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ 에서 선택되  
며, 여기서

상기 (m) 내지 (q) 및 (x) 내지 (y)는 1 이상의  $R^9$ 로 임의 치환되고;

$R^8$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g)  $-CN$ , (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^9$ , (k)  
 $-OR^9$ , (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C_{1-8}$  알킬, (n)  $-C_{1-8}$  알케닐, (o)  $-C_{1-8}$  알카닐, (p)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소,  
및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소  
환), (q)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에  
서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (s) -3-14원 포화, 불  
포화, 또는 방향족 탄소환, (t) -할로알킬, (u)  $-C(O)(CR^6R^6)_tR^9$ , (v)  $-SR^6$ , (w)  $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^9$ , (x)  
 $-NR^6C(O)NR^6R^9$ , (y)  $-NR^6C(O)R^9$ , (z)  $-NR^6(CNR^9)(NR^6R^6)$ , (aa)  $-ONR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (bb)  $-C(=NR^9)NR^6R^6$ , (cc)  
 $-S(O)_pR^9$ , (dd)  $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^6R^9$ , (ee)  $-(CR^6R^6)_tOR^9$ , 및 (ff)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^9$ 에서 선택되며, 여기서

상기 (m) 내지 (s)는 1 이상의 R<sup>9</sup>로 임의 치환되고;

R<sup>9</sup>는 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) -CF<sub>3</sub>, (g) -CN, (h) -N<sub>3</sub>, (i) -NO<sub>2</sub>, (j) -NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>, (k) -OR<sup>6</sup>, (l) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (m) -C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (n) -C<sub>1-8</sub> 알킬, (o) -C<sub>1-8</sub> 알케닐, (p) -C<sub>1-8</sub> 알키닐, (q) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (r) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (s) -할로알킬, (t) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (u) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>, (v) -C(O)R<sup>6</sup>, (w) -SR<sup>6</sup>, (x) -C(O)OR<sup>10</sup>, (y) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, (z) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (aa) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (bb) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (cc) -C(=NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (dd) -ONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (ee) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (ff) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (gg) -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, 및 (hh) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>에서 선택되고, 여기서

상기 (n) 내지 (r) 및 (z) 내지 (aa)는 1 이상의 R<sup>10</sup>으로 임의 치환되며;

R<sup>10</sup>은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) -CF<sub>3</sub>, (g) -CN, (h) -N<sub>3</sub>, (i) -NO<sub>2</sub>, (j) -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (k) -OR<sup>6</sup>, (l) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (m) -C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (n) -C<sub>1-8</sub> 알킬, (o) -C<sub>1-8</sub> 알케닐, (p) -C<sub>1-8</sub> 알키닐, (q) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (r) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (s) -할로알킬, (t) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (u) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (v) -C(O)R<sup>6</sup>, (w) -SR<sup>6</sup>, (x) -C(O)OR<sup>6</sup>, (y) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, (z) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (aa) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (bb) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (cc) -C(=NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (dd) -ONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (ee) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (ff) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (gg) -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, 및 (hh) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>에서 선택되고;

경우에 따라, 기 -D-E-F 또는 기 -G-H-J는 부재하나, -D-E-F 및 -G-H-J 둘 모두가 동시에 부재하지는 않으며,

p는 0, 1, 또는 2이고,

t는 0, 1, 2, 또는 3이다.

## 명세서

### 기술분야

[0001]

본 출원은 2009년 10월 16일 출원된 미국 가출원 제61/252,478호; 2010년 3월 16일 출원된 미국 가출원 제61/314,287호; 및 2010년 6월 24일 출원된 미국 가출원 제61/358,201호를 우선권으로 청구한다. 상기 언급한 출원들의 내용은 전체로 참조하여 본원에 편입시킨다.

[0002]

본 발명은 일반적으로 항미생물성 화합물 및 그의 제조 방법 및 사용 방법 분야에 관한 것이다. 이들 화합물은 인간 및 동물에서 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방 및 경감시키는데 유용하다.

### 배경기술

[0003]

1920년대 페니실린 그리고 1940년대 스트렙토마이신의 발견 이후로, 많은 신규 화합물들이 발견되거나 또는 항생제로서 사용을 위해 특별히 디자인되었다. 한때는 이러한 치료제를 사용하여 감염성 질환을 완전하게 제어하거나 또는 제거할 수 있다고 여겼었다. 그러나, 현재 유효한 치료제에 대해 내성을 갖는 미생물 또는 세포주가 계속 진화되고 있기 때문에 이러한 관점에 의문이 제기되었다. 임상 용도로 개발된 거의 모든 항생제가 결국 내성 박테리아의 출현이라는 문제에 부딪히게 된다. 예를 들면, 그람 양성 박테리아의 내성균주, 예컨대 메티실린 내성 스타필로코커스(*staphylococcus*), 페니실린-내성 스트렙토코커스(*streptococcus*), 및 반코마이신 내성

엔테로코커스(*enterococcus*)가 발생되었다. 내성 박테리아는 감염 환자에 심각하고 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 예를 들면, 문헌[Lowry, F.D. "Antimicrobial Resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*," *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 9, pp. 1265-1273 (2003); and Gold, H.S. and Moellering, R.C., Jr., "Antimicrobial-Drug Resistance," *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, pp. 1445-53 (1996)]을 참조한다.

[0004] 수십년간 많은 제약 회사들은 새로운 항박테리아제의 발견 및 개발에 주력해왔다. 그럼에도, 최근 수년간 제약 회사들은 이러한 연구 및 약물 개발 분야에서 탈출하고 있다. 그러한 탈출 결과로서, 시장에 진입하는 신규 항생제는 매우 소수였다. 이러한 신규 항생제의 부족은 특히 병원과 공동체 환경 둘 모두에서 혼행 치료제에 내성인 박테리아가 증가할 시 특히 불안감을 주게된다.

[0005] 신규 항생제에 대한 연구에서, 연구자들은 항생제 분자의 다양한 부분을 조합하거나 또는 연결하여 다기능성 또는 하이브리드 화합물을 생성시키고자 시도하였다. 다른 연구자들은 공자의 항생제 부류, 예를 들면, 상품명 Ketek®으로 시판되는, 에리트로마이신의 유도체인 텔리트로마이신의 유도체를 제조하고자 노력하였다. 그러나, 이들 접근법은 제한된 성공만을 이루었다.

[0006] 신규한 항미생물성 화합물을 개발하려는 접근법은 박테리아 리보솜 기능의 조절자, 예를 들면 억제제를 디자인하는 것이다. 박테리아 리보솜 기능을 조절 또는 억제함으로써, 그러한 항미생물성 화합물은 필수 프로세스 예컨대 RNA 번역 및 단백질 합성을 방해하여, 항미생물성 효과를 제공할 수 있게 된다. 실제로, 일부 항생제 화합물, 예컨대 에리트로마이신, 클린다마이신, 및 리네졸리드는 리보솜에 결합하는 것으로 알려져 있다.

[0007] 본 발명은 신규한 항미생물제를 발견 및 개발하기 위해 구조 기반 약물 디자인 접근법을 활용한다. 이러한 접근법은 특이적 화학 구조, 리보솜 결합 특징, 및 항미생물 활성을 갖는 신규한 항미생물성 화합물 부류를 디자인하기 위해 리보솜의 고해상 X-선 결정에서 출발된다. 이러한 구조 기반 약물 발견 접근법은 이하의 출판물에 기술되어 있다: 문헌[Franceschi, F. and Duffy, E.M., "Structure-based drug design meets the ribosome", *Biochemical Pharmacology*, vol. 71, pp. 1016-1025 (2006)].

[0008] 이러한 구조 기반 약물 디자인 접근법을 기초로, 본 발명은 인간 및 동물에서 박테리아 감염을 치료하는데 유용한 신규한 항미생물성 화합물의 화학적 부류를 기술한다. 이론에 국한되지 않고, 이들 화합물은 리보솜에 결합하여 박테리아 리보솜 기능을 억제하는 것으로 여겨진다. 이들 리보솜 결합 부위를 이용하여, 본 발명의 항미생물성 화합물은 혼행 항생제 화합물보다, 특히 내성 박테리아 균주에 대해, 보다 나은 활성을 제공할 수 있다.

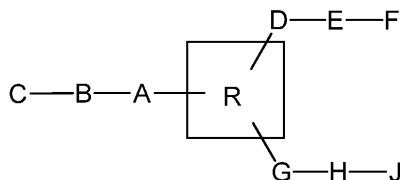
[0009] 본 발명은 신규한 항미생물제를 발견 및 개발하기 위해 구조 기반 약물 디자인 접근법을 활용한다. 이러한 접근법은 특이적 화학 구조, 리보솜 결합 특징, 및 목적하는 항미생물 활성을 갖는 신규한 항미생물성 화합물 부류를 디자인하기 위해 리보솜의 고해상 X-선 결정에서 출발한다. 이러한 구조 기반 약물 발견 접근법은 이하의 출판물에 기술되어 있다: 문헌[Franceschi, F. and Duffy, E.M., "Structure-based drug design meets the ribosome", *Biochemical Pharmacology*, vol. 71, pp. 1016-1025 (2006)].

[0010] 따라서, 본 발명은 내성의 병원성 박테리아 유기체에 대한 활성을 갖는 신규한 항미생물제 제공에 대한, 특히 항미생물제에 대한 중요한 지속적인 요구를 충족시킨다.

### 발명의 내용

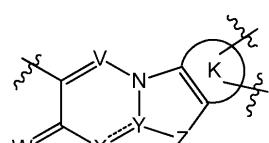
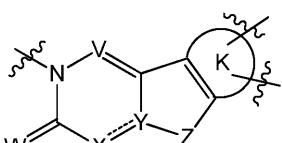
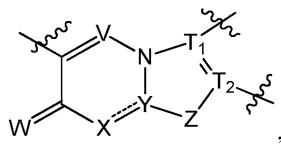
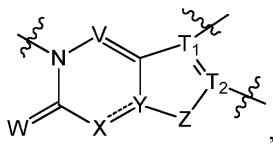
[0011] 본 발명은 대체로 항미생물성 화합물 및 그의 제조 방법 및 사용 방법 분야에 관한 것이다. 이들 화합물은 인간 및 동물에서 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방, 및 경감시키는데 유용하다. 본 발명은 또한 이들 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, N-옥시드, 및 프로드러그를 제공한다.

[0012] 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그를 제공한다:



[0013]

[0014] 상기 식에서,  $\boxed{R}$  은



[0017]에서 선택되는 화학 부분(chemical moiety)이고, 여기서

[0018]  $\textcircled{K}$  는 융합된 5 내지 7원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환 또는 복소환 고리계를 나타내며,

[0019]  $T^1$ 은 탄소 원자 또는 N이어서,  $T^1 \mid N$ 일 때,  $-D-E-F$ 는 부재하고,

[0020]  $T^2$ 는 탄소 원자 또는 N이어서,  $T^2 \mid N$ 일 때,  $-G-H-J$ 는 부재하며,

[0021]  $T^1$  및  $T^2$  둘 모두는 동시에 N이 아니며,

[0022] V는 독립적으로  $-CR^{4a}-$  또는  $-N-$ 에서 선택되고,

[0023] W는 O,  $NR^1$ ,  $NOR^1$ , 또는 S이고, 대안적으로 W는 둘 모두 동일한 탄소 원자에 결합된 HO- 및 H-의 조합 또는 둘 모두 동일한 탄소 원자에 결합된 ( $C_{1-8}$  알킬)O- 및 H-의 조합에서 선택되며,

[0024] X---Y는 단일 결합 또는 이중 결합이어서, X---Y가 단일 결합일 때, X는 O,  $NR^2$ , 및  $S(O)_n$ 에서 선택되며, Y는  $C-R^3$ 이고, X---Y가 이중 결합일 때, X는 N이고, Y는 탄소 원자이며,

[0025] Z는 O,  $NR^4$ ,  $S(O)_n$ , 또는 NH로 이루어진 군에서 선택되고,

[0026]  $R^1$ 은 H 및  $C_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

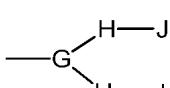
[0027]  $R^2$ 는 H 및  $C_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

[0028]  $R^3$ 은 H 및  $C_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

[0029]  $R^4$ 는 H 및  $C_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

[0030]  $R^{4a}$ 는 H 및  $C_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

[0031] n은 0, 1, 또는 2이며;



[0032] 대안적으로  $-G-H-J$ 는  $\begin{array}{c} H-J \\ | \\ G \\ | \\ H \end{array}$ 에서 선택되고, 여기서

[0033] 상기 각각의 H 및 J는 독립적으로 선택되며;

[0034] C-B-A-,  $-D-E-F$ , 및  $-G-H-J$ 는 화학 부분이고, 여기서

[0035] A, D 및 G는 독립적으로

- [0036] (a) 단일 결합, (b)  $-(C_{1-8} \text{ 알킬})-$ , (c)  $-(C_{2-8} \text{ 알케닐})-$ , (d)  $-(C_{2-8} \text{ 알카닐})-$  (여기서, i) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것에서 0-4개 탄소 원자는  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$ , 및  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ 로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고,
- [0037] ii) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것은 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되며,
- [0038] iii) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것은  $-(C_{1-8} \text{ 알킬})-R^5$  기로 임의 치환됨),
- [0039] (e)  $-O-$ , (f)  $-NR^6-$ , (g)  $-S(O)_p-$ , (h)  $-C(O)-$ , (i)  $-C(O)O-$ , (j)  $-OC(O)-$ , k)  $-OC(O)O-$ , (l)  $-C(O)NR^6-$ , (m)  $-NR^6CO-$ , (n)  $-NR^6C(O)NR^6-$ , (o)  $-C(=NR^6)-$ , (p)  $-C(=NR^6)O-$ , (q)  $-OC(=NR^6)-$ , (r)  $-C(=NR^6)NR^6-$ , (s)  $-NR^6C(=NR^6)-$ , (t)  $-C(=S)-$ , (u)  $-C(=S)NR^6-$ , (v)  $-NR^6C(=S)-$ , (w)  $-C(O)S-$ , (x)  $-SC(O)-$ , (y)  $-OC(=S)-$ , (z)  $-C(=S)O-$ , (aa)  $-NR^6(CNR^6)NR^6-$ , (bb)  $-CR^6R^6C(O)-$ , (cc)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_t-$ , (dd) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,
- [0040] (ee) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 및
- [0041] (ff)  $-(CR^6R^6)_t-$
- [0042] 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서
- [0043] 상기 (dd) 또는 (ee)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되며;
- [0044] B, E, 및 H는 독립적으로
- [0045] (a) 단일 결합,
- [0046] (b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,
- [0047] (c) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환(여기서, (b) 또는 (c)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환됨),
- [0048] (d)  $-(C_{1-8} \text{ 알킬})-$ , (e)  $-(C_{2-8} \text{ 알케닐})-$ , (f)  $-(C_{2-8} \text{ 알카닐})-$ (여기서, i) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것에서 0-4개 탄소 원자는  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$ , 및  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ 로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고,
- [0049] ii) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것은 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되며,
- [0050] iii) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것은  $-(C_{1-8} \text{ 알킬})-R^5$  기)로 임의 치환됨), 및
- [0051] (g)  $-(CR^6R^6)_t-$
- [0052] 로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0053] C, F, 및 J는 독립적으로
- [0054] (a) 수소, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g)  $-CF_3$ , (h)  $-CN$ , (i)  $-N_3$ , (j)  $-NO_2$ , (k)  $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (l)  $-OR^8$ , (m)  $-S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ , (n)  $-C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (o)  $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (p)  $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (q)  $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (r)  $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (s)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (t)  $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (u)  $-C(=NNR^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (v)  $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (w)  $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$ , (x)  $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (y)  $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (z)  $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (aa)  $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ , (bb)  $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (cc)

-NR<sup>6</sup>S(O)pNR<sup>6</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>, (dd) -NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, (ee) -NR<sup>6</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)R<sup>8</sup>, (ff) -OH, (gg) -NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, (hh) -OCH<sub>3</sub>, (ii) -S(O)pR<sup>8</sup>, (jj) -NC(O)R<sup>8</sup>, (kk) -NR<sup>6</sup>C(NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, (ll) C<sub>1-8</sub> 알킬 기, (mm) C<sub>2-8</sub> 알케닐 기, (nn) C<sub>2-8</sub>알카닐 기, (oo) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (pp) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (qq) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>, (rr) -N[(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>][C=O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>], (ss) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>N[(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>][(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>], (tt) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>(C=O)(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>, (uu) -할로알킬, (vv) -C(O)(CR<sup>6</sup>)[(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>]R<sup>8</sup>, (ww) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, (xx) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>C(O)O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>, (yy) -NR<sup>6</sup>C(O)CR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, (zz) -N[(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>]C(O)R<sup>8</sup>, 및 (aaa) -S(O)pNR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>

[0055] 로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서

[0056] 상기 (ll) 내지(pp)는 1 이상의 R<sup>7</sup> 기로 임의 치환되고;

[0057] R<sup>5</sup>는 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) -CF<sub>3</sub>, (g) -CN, (h) -N<sub>3</sub>, (i) -NO<sub>2</sub>, (j) -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (k) -OR<sup>8</sup>, (l) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (m) -C<sub>1-8</sub> 알킬, (n) -C<sub>1-8</sub> 알케닐, (o) -C<sub>1-8</sub> 알카닐, (p) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (q) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -할로알킬, (s) -SR<sup>6</sup>, (t) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및 (u) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되며,

[0058] 대안적으로, 2개의 R<sup>5</sup>기는 함께 탄소환을 형성하며, 여기서

[0059] 상기 (m) 내지 (r) 및 (t) 내지 (u)는 1 이상의 R<sup>8</sup>로 임의 치환되고;

[0060] R<sup>6</sup>은 (a) 수소, (b) -C<sub>1-8</sub> 알킬, (c) -할로알킬, (d) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및 (e) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되거나 또는 대안적으로 2개의 R<sup>6</sup>기가 함께 탄소환을 형성하고, 여기서

[0061] 상기 (b) 내지 (e)는 1 이상의 R<sup>8</sup>로 임의 치환되며;

[0062] R<sup>7</sup>은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) -CF<sub>3</sub>, (g) -CN, (h) -N<sub>3</sub>, (i) -NO<sub>2</sub>, (j) -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (k) -OR<sup>6</sup>, (l) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (m) -C<sub>1-8</sub> 알킬, (n) -C<sub>1-8</sub> 알케닐, (o) -C<sub>1-8</sub> 알카닐, (p) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (q) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -할로알킬, (s) -NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, (t) -OR<sup>8</sup>, (u) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, (v) -CR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, (w) -SR<sup>6</sup>, (x) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (y) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (z) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, (aa) -S(O)pR<sup>8</sup>, (bb) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (cc) -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, 및 (dd) -C(=NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>에서 선택되고, 여기서

[0063] 상기 (m) 내지 (q) 및 (x) 내지 (y)는 1 이상의 R<sup>9</sup>로 임의 치환되며;

[0064] R<sup>8</sup>은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) -CF<sub>3</sub>, (g) -CN, (h) -N<sub>3</sub>, (i) -NO<sub>2</sub>, (j) -NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>, (k) -OR<sup>9</sup>, (l) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (m) -C<sub>1-8</sub> 알킬, (n) -C<sub>1-8</sub> 알케닐, (o) -C<sub>1-8</sub> 알카닐, (p) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환

환), (q) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (s) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (t) -할로알킬, (u) -C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, (v) -SR<sup>6</sup>, (w) -OC(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, (x) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>, (y) -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>9</sup>, (z) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>9</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>), (aa) -ONR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (bb) -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (cc) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>9</sup>, (dd) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>, (ee) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>9</sup>, 및 (ff) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>에서 선택되고, 여기서

[0065] 상기 (m) 내지 (s)는 1 이상의 R<sup>9</sup>로 임의 치환되며;

[0066] R<sup>9</sup>는 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) -CF<sub>3</sub>, (g) -CN, (h) -N<sub>3</sub>, (i) -NO<sub>2</sub>, (j) -NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>, (k) -OR<sup>6</sup>, (l) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (m) -C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (n) -C<sub>1-8</sub> 알킬, (o) -C<sub>1-8</sub> 알케닐, (p) -C<sub>1-8</sub> 알키닐, (q) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (r) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (s) -할로알킬, (t) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (u) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>, (v) -C(O)R<sup>6</sup>, (w) -SR<sup>6</sup>, (x) -C(O)OR<sup>10</sup>, (y) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, (z) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (aa) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (bb) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (cc) -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (dd) -ONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (ee) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (ff) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (gg) -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, 및 (hh) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>에서 선택되고, 여기서

[0067] 상기 (n) 내지 (r) 및 (z) 내지 (aa)는 1 이상의 R<sup>10</sup>으로 임의 치환되며;

[0068] R<sup>10</sup>은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) -CF<sub>3</sub>, (g) -CN, (h) -N<sub>3</sub>, (i) -NO<sub>2</sub>, (j) -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (k) -OR<sup>6</sup>, (l) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (m) -C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (n) -C<sub>1-8</sub> 알킬, (o) -C<sub>1-8</sub> 알케닐, (p) -C<sub>1-8</sub> 알키닐, (q) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (r) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (s) -할로알킬, (t) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (u) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (v) -C(O)R<sup>6</sup>, (w) -SR<sup>6</sup>, (x) -C(O)OR<sup>6</sup>, (y) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, (z) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (aa) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (bb) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (cc) -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (dd) -ONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (ee) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (ff) -O(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, (gg) -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, 및 (hh) -(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>에서 선택되고;

[0069] 경우에 따라, 기 -D-E-F 또는 기 -G-H-J가 부재하지만, -D-E-F 및 -G-H-J 둘 모두가 동시에 부재하지는 않으며;

[0070] p는 0, 1, 또는 2이고,

[0071] t는 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0072] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 합성하는 방법을 제공한다. 합성 후, 1 이상의 화합물의 치료 유효량은 항미생물제, 특히 항박테리아제로서 사용하기 위해 인간 또는 동물에 투여를 위한 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제제화될 수 있다. 일정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 미생물 감염 위험성을 치료, 예방 또는 경감하는데 유용하거나 또는 미생물 감염 위험성을 치료, 예방 또는 경감하는 약물의 제조에 유용하다. 따라서, 이러한 화합물 또는 제제는 인간 또는 동물에 화합물의 유효량을 제공하도록, 예를 들면, 경구, 비경구, 정맥내, 귀, 눈, 코, 또는 국소 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0073] 본 발명의 상기 및 다른 측면 및 구체예는 이하 상세한 설명과 청구항을 참조하여 보다 완전하게 이해할 수 있다.

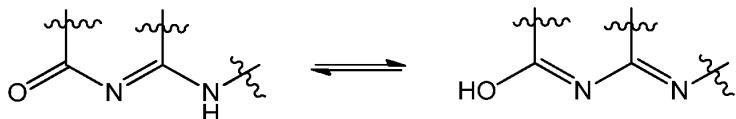
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0074] 본 발명은 항미생물제, 보다 구체적으로는 항박테리아제로서 사용될 수 있는 화합물 패밀리를 제공한다.
- [0075] 본 발명은 그의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, N-옥시드, 및 프로드러그를 포함한다.
- [0076] 본원에 기술된 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학적 활성형 또는 라세믹 형태로 단리될 수 있다. 광학적 활성 형태를 제조하는 방법은 당분야에 공지되어 있는데, 예컨대 라세믹 형태를 분리하거나 또는 광학적 활성 출발 물질로부터의 합성에 의한다. 올레핀, C=N 이 중 결합 등에 대한 수많은 기하 이성질체가 또한 본원에 기술된 화합물에 존재할 수 있고, 그러한 모든 적합한 이성질체가 본원에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기술되어 있고 이성질체의 혼합물로서 또는 개별 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 특정 입체화학 또는 이성질체 형태를 특별히 언급하지 않으면, 구조의 모든 키랄, 부분입체, 라세믹, 및 기하 이성질체 형태를 의미하는 것이다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 모든 프로세스 및 거기서 만들어진 중간체들은 본 발명의 일부분으로 간주된다. 도시하거나 또는 기술한 화합물의 모든 호변이성질체가 또한 본 발명의 일부로 간주된다. 또한, 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 대사산물도 포함한다.
- [0077] 본 발명은 본 발명의 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함하고자 한다. 동위원소는 원자 번호는 같지만 질량수는 다른 원자를 포함한다. 제한없이 일반예로서, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 C-13 및 C-14를 포함한다.
- [0078] 임의의 변수(예를 들면, R<sup>6</sup>)가 화합물에 대한 임의의 성분 또는 화학식에 1회 보다 많이 존재하는 경우, 각 존재에 대한 그 정의는 모든 다른 존재에서의 그 정의와는 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 어떠한 기가 1 이상의 R<sup>6</sup> 부분로 치환되는 것으로 도시된 경우, 각 존재에서의 R<sup>6</sup>은 독립적으로 R<sup>6</sup>의 정의에서 선택된다. 또한, 치환체 및/또는 변수의 조합도 허용되지만, 그러한 조합은 지정된 원자의 정상 원자가 내에서 안정한 화합물이 생성되는 경우에 한해서이다.
- [0079] 화학 결합에 대해 점선 표시로 나타낸 화학 구조가 경우에 따라 존재한다. 예를 들면, 실선 단일 결합 옆에 그려진 점선은 결합이 단일 결합 또는 이중 결합일 수 있음을 의미한다.
- [0080] 치환체에 대한 결합이 고리 내 2개 원자를 연결하는 결합을 교차하는 것으로 도시된 경우, 그 치환체는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환체가 그러한 치환체가 소정 화학식의 화합물의 나머지 부분에 결합하게 되는 원자가 표시되지 않고 열거된 경우, 그 치환체는 치환체 내 임의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환체 및/또는 변수의 조합이 허용되나, 그러한 조합이 안정한 화합물을 생성할 경우에 한해서 있다.
- [0081] 본 발명의 화합물에 질소 원자가 존재하는 경우, 이들은 적절할 시, 산화제(예를 들면, MCPBA 및/또는 과산화수소) 처리에 의해 N-옥시드로 전환될 수 있다. 따라서, 도시하고 청구된 질소 원자는 도시된 질소와 적절하다면 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 모두를 포함하는 것으로 간주한다.
- [0082] 개선된 항증식성 및 항감염성 물질을 개발하는 한가지 접근법은 리보솜 기능 조절제(예를 들면, 억제제)를 제공하는 것이다.
- [0083] 리보솜은 리보뉴클레오단백질로서, 원핵생물 및 진핵생물 둘 모두에 존재한다. 리보솜은 단백질 합성을 담당하는 세포의 소기관이다. 유전자 발현 동안, 리보솜은 메신저 RNA에 코팅된 유전 정보를 단백질로 번역한다 (Garrett *et al.* (2000) "The Ribosome: Structure, Function, Antibiotics and Cellular Interactions," American Society for Microbiology, Washington, D.C.).
- [0084] 리보솜은 2개의 비동등 리보뉴클레오단백질 서브유닛을 포함한다. 보다 큰 서브유닛("거대 리보솜 서브유닛"이라 알려짐)은 작은 서브유닛("작은 리보솜 서브유닛"이라고 알려짐) 크기의 대략 2배이다. 작은 리보솜 서브유닛은 메신저 RNA(mRNA)에 결합하여 번역의 신뢰도를 좌우하는 mRNA 및 전달 RNA(tRNA) 안티코돈간 상호작용을 매개한다. 거대 리보솜 서브유닛은 웨티드 결합 형성, 즉 단백질 합성의 웨티딜-트랜스페라제 반응을 촉매하고, 적어도, 아미노 아실, 웨티딜, 및 엑시트 부위로 알려진, 3개의 상이한 tRNA 결합 부위를 포함한다. 아미노 아실 부위 또는 A-부위는 그 아미노산을 성장중인 웨티드 사슬에 제공하기 위해 진입하는 아미노 아실-tRNA를 수용한다. 또한, A-부위의 A 공간이 중요하다. 웨티딜 부위 또는 P-부위는 웨티딜-tRNA 복합체, 즉 성장중인 웨티드 사슬의 일부인 그 아미노산을 갖는 tRNA를 수용한다. 엑시트 또는 E-부위는 그 아미노산을 성장중인 웨티드 사슬에 제공한 후 탈아실화된 tRNA를 수용한다.
- [0085] 1. 정의

- [0086] "이성질(isomerism)"은 동일한 분자식을 갖지만 그들 원자 결합의 성질 또는 서열 또는 공간 내 그들 원자의 정렬이 다른 화합물을 의미한다. 공간 내 그 원자의 정렬이 상이한 이성질체를 "입체이성질체(stereoisomer)"라고 한다. 서로 거울상 이미지가 아닌 입체이성질체를 "부분입체이성질체(diastereoisomer)"라고, 비대칭 거울상 이미지인 입체이성질체는 "거울상이성질체(enantiomer)", 또는 종종 광학 이성질체라고 한다. 4개의 동일하지 않은 치환체에 결합된 탄소 원자를 "키랄 중심"이라고 한다.
- [0087] "키랄 이성질체(Chiral isomer)"는 1 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 이는 반대 키랄성의 2종 거울상이성질체 형태를 가지며 개별 거울상이성질체로서 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 반대 키랄성의 개별 거울상이성질체 형태를 동량으로 함유하는 혼합물을 "라세믹 혼합물"이라고 한다. 1보다 많은 키랄 중심을 갖는 화합물은  $2^{n-1}$  거울상이성질 쌍을 가지며, 여기서 n은 키랄 중심의 갯수이다. 1보다 많은 키랄 중심을 갖는 화합물은 "부분입체이성질 혼합물"이라고 하는, 부분입체이성질체의 혼합물로서 또는 개별 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 1개의 키랄 중심이 존재할 때, 입체이성질체는 그 키랄 중심의 절대 입체구조(R 또는 S)로 특징지워질 수 있다. 절대 입체구조는 키랄 중심에 부착된 치환체의 공간내 정렬을 의미한다. 고려되는 키랄 중심에 부착된 치환체는 문헌[*Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog*. (*Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; *Cahn et al., Angew. Chem.* 1966, 78, 413; *Cahn and Ingold, J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; *Cahn et al., Experientia* 1956, 12, 81; *Cahn, J., Chem. Educ.* 1964, 41, 116)]에 따라 등급화된다.
- [0088] "기하 이성질체(Geometric isomer)"는 이중 결합 주변의 속박 회전으로 존재하게 되는 부분입체이성질체를 의미한다. 이들 입체구조는 그들 이름이 접두사 시스 및 트랜스, 또는 Z 및 E로 구별지워지는데, 이는 기가 Cahn-Ingold-Prelog 규칙에 따라 분자 내 이중 결합의 동일 면 또는 반대 면 상에 존재한다는 것을 의미하다.
- [0089] 또한, 본원에 기술된 구조 및 다른 화합물은 그의 모든 위상(atropic) 이성질체를 포함한다. "위상 이성질체"는 2개 이성질체의 원자가 공간 내에서 다르게 정렬된 입체이성질체 유형이다. 위상 이성질체는 중심 결합 주변의 거대 기의 속박 회전에 의해 야기된 제한 회전에 의해 존재하는 것이다. 그러한 위상 이성질체는 대체로 혼합물로서 존재하지만, 최근 크로마토그래피 기술의 진보 덕분에, 선택된 경우에서 2종 위상 이성질체의 혼합물을 분리하는 것이 가능하다.
- [0090] "호변이성질체(tautomer)"는 그 구조가 원자의 배열에 있어 두드러지게 상이하지만, 용이하고 신속한 평형상태로 존재하는 화합물을 의미한다. 본 발명의 화합물은 상이한 호변이성질체로서 도시될 수 있음을 이해한다. 화합물이 호변이성질체 형태를 갖는 경우, 모든 호변이성질체 형태를 본 발명의 범주 내에 포함시키고자 하고, 그 화합물의 명칭이 임의의 호변이성질체 형태를 배제하지 않는다는 것을 이해해야 한다.
- [0091] 본 발명의 일부 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고 이 또한 본 발명의 범주 내에 포함시키고자 한다.
- [0092] 본 발명의 화합물, 그 염 및 프로드러그는 에놀 및 이민 형태, 그리고 케토 및 에나민 형태 그리고 기하이성질체 및 그 혼합물을 포함하는, 몇몇 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 그러한 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 호변이성질체는 용액 중 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 고체 형태 중에서, 일반적으로 1종의 호변이성질체가 우세하다. 1종의 호변이성질체가 기술되었더라도, 본 발명은 본 발명의 모든 호변이성질체를 포함한다.
- [0093] 호변이성질체는 평형상태로 존재하고 쉽게 하나의 이성질체 형태에서 다른 이성질체로 전환되는 2 이상의 구조 이성질체 중 하나이다. 이 반응은 인접한 공액 이중 결합의 스위칭이 수반되는 수소 원자의 정규 이동을 일으킨다. 호변이성질체화가 가능한 용액 중에서, 호변이성질체의 화학 평형상태에 도달될 수 있다. 호변이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매 및 pH를 포함한, 몇몇 인자들에 의존적이다. 호변이성질체화와 상호교환될 수 있는 호변이성질체 개념을 호변이성질이라고 한다.
- [0094] 가능한 다양한 유형의 호변이성질(tautomerism) 중에서, 2종이 통상적으로 관찰된다. 케토-에놀 호변이성질에서는 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 일어난다. 고리-사슬 호변이성질은 글루코스에 의해 나타난다. 이는 환형(고리형)이 제공되도록 당 사슬 분자 내 알데히드 기(-CHO)와 동일 분자 내 히드록시 기(-OH)의 반응 결과로서 발생된다.
- [0095] 호변이성질체화는 염기: 1. 탈양자화; 2. 탈선된 음이온(예를 들면, 에놀레이트)의 형성; 3. 상이한 양이온 위치에서의 양자; 산: 1. 양자화; 2. 탈선된 양이온의 형성; 3. 양이온에 인접한 상이한 위치에서의 탈양자화에

의해 촉매된다.

[0096] 공통 호변이성질체 쌍은: 복소환 고리(예를 들면 뉴클레오베이스 구아닌, 티민 및 시토신) 중 케톤-에놀, 아미드-니트릴, 락탐-락팀, 아미드-아미드산 호변이성질, 아민-에나민 및 에나민-에나민이다. 이하 예는 예시 목적으로 포함시킨 것이며, 본 발명이 이러한 예에 제한되지는 않는다:



[0097]

[0098] 용어 "결정 다형체" 또는 "다형체" 또는 "결정형"은 화합물(또는 그의 염 또는 용매화물)이 모두 동일한 원소 조성을 갖는, 상이한 결정 팩킹 정렬로 결정화될 수 있는 결정 구조를 의미한다. 일반적으로 상이한 결정형은 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도 경도, 결정형, 광학 특성 및 전기 특성, 안정성 및 가용성을 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 보관 온도 및 다른 인자들이 우세한 1종의 결정형을 야기시킬 수 있다. 화합물의 결정 다형체는 상이한 조건 하에서 결정화를 통해 제조될 수 있다.

[0099] 본원에서 사용하는 용어 "치환된"은 지정된 원자, 일반적으로 탄소, 산소 또는 질소 원자 상의 임의의 1 이상의 수소가 표시된 기로부터의 선택물로 교체된 것을 의미하는 것으로서, 단 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않고, 치환 결과 안정한 화합물이 생성되는 것을 조건으로 한다. 치환체가 케토(즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개 수소가 치환된다. 본원에서 사용되는 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합을 의미한다(예를 들면, C=C, C=N, N=N 등).

[0100] 본원에서 사용되는, 용어 "아노미 탄소"는 글리코시드의 아세탈 탄소를 의미한다.

[0101] 본원에서 사용되는, 용어 "글리코시드"는 환형 아세탈이다.

[0102] 본원에서 사용되는, "알킬"은 특정 갯수의 탄소 원자를 갖는 분지형 및 즉쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하려는 것이다. 예를 들면, C<sub>1-6</sub> 알킬은 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 알킬 기를 포함시키려는 것이다. 알킬의 일부 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, s-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 및 n-옥틸을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0103] 본원에서 사용되는, "알케닐"은 사슬을 따라 임의의 안정한 지점에 존재할 수 있는 1 이상의 불포화 탄소-탄소 결합 및 직쇄 또는 분지형 입체구조의 탄화수소 사슬, 예컨대 에티닐 및 프로페닐을 포함하고자 한다. 예를 들면, C<sub>2-6</sub> 알케닐은 C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 알케닐 기을 포함하는 것이다.

[0104] 본원에서 사용되는, "알키닐"은 사슬을 따라 임의의 안정한 지점에 존재할 수 있는 1 이상의 삼중 탄소-탄소 결합 및 직쇄 또는 분지형 입체구조의 탄화수소 사슬, 예컨대 에티닐 및 프로페닐을 포함하고자 한다. 예를 들면, C<sub>2-6</sub> 알키닐은 C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 알키닐 기를 포함하는 것이다.

[0105] 또한, "알킬", "알케닐", 및 "알키닐"은 디라디칼, 즉 2개의 부착점을 갖는 부분을 포함하고자 하며, 본 발명에서 그 예로는 D가 이들 화학기로부터 선택될 때이다. 디라디칼인 그러한 알킬 부분의 비제한예로는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-가 있는데, 즉 각각의 말단 탄소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 공유 결합된 C<sub>2</sub> 알킬 기가 있다. 알킬 디라디칼은 또한 "알킬에닐" 라디칼로도 알려져 있다. 알케닐 디라디칼은 또한 "알케닐에닐" 라디칼로도 알려져 있다. 알키닐 디라디칼은 또한 "알키닐에닐" 라디칼로도 알려져 있다.

[0106] 본원에서 사용되는 "시클로알킬"은 포화된 고리 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸을 포함하고자 한다. C<sub>3-8</sub> 시클로알킬은 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, 및 C<sub>8</sub> 시클로알킬 기를 포함하고자 한다.

[0107] 본원에서 사용되는 "반대이온"은 반대 전하의 이온과 함께 존재하는 양성 또는 음성 하전된 종을 의미하는데 사용된다. 반대이온의 비제한적 예로는 유기 화합물 상의 전하 또는 전하들을 균형잡아주기 위해 존재하는 이온들 또는 이온이 있다. 반대이온의 비제한적 예에는 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트, 셀페이트, 및 암모늄이 포함된다.

[0108] 본원에서 사용되는, "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도 치환체를 의미한다.

[0109] 본원에서 사용되는, "할로알킬"은 1 이상의 할로겐으로 치환된, 특정 갯수의 탄소 원자를 갖는 분지형 및 직쇄

포화 지방족 탄화수소 기(예를 들면,  $-C_vF_w$ , 여기서  $v = 1$  내지 3이고  $w = 1$  내지  $(2v+1)$ )을 포함하고자 한다. 할로알킬의 예에는 트리플루오로메틸, 트리클로로 메틸, 웬타플루오로에틸, 및 웬타클로로에틸이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0110] 본원에서 사용되는, "알콕시"는 산소 브릿지를 통해 부착된 갯수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 일킬 기를 의미한다.  $C_{1-6}$  알콕시는  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ , 및  $C_6$  알콕시 기를 포함하고자 한다.  $C_{1-6}$  알콕시는  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ , 및  $C_8$  알콕시 기를 포함하고자 한다. 알콕시의 예에는 메톡시, 에톡시,  $n$ -프로록시,  $i$ -프로록시,  $n$ -부톡시,  $s$ -부톡시,  $t$ -부톡시,  $n$ -웬톡시,  $s$ -웬톡시,  $n$ -헵톡시, 및  $n$ -옥톡시를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0111] 본원에서 사용되는, "알킬티오"는 황 브릿지를 통해 표시된 갯수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 의미한다.  $C_{1-6}$  알킬티오는  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ , 및  $C_6$  알킬티오 기를 포함하고자 한다.  $C_{1-6}$  알킬티오는  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ , 및  $C_8$  알킬티오 기를 포함하고자 한다.

[0112] 본원에서 사용되는, "탄소환" 또는 "탄소환 고리"는 달리 특정하지 않으면, 임의의 안정한 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12-원 단환, 이환 또는 삼환 고리를 의미하려는 것으로서, 임의의 이들은 포화되거나, 불포화(부분 및 완전 불포화 포함)되거나 또는 방향족일 수 있다. 이러한 탄소환의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸, [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 및 테트라히드로나프틸이 포함되지만, 이들에 국한되는 것은 아니다. 상기 도시된 바와 같이, 브릿지된 고리는 또한 탄소환의 정의에 포함된다(예를 들면, [2.2.2]비시클로옥탄). 브릿지된 고리는 1 이상의 탄소 원자가 2개의 비인접 탄소 원자를 연결할 때 생성된다. 바람직한 브릿지는 1 또는 2개 탄소 원자이다. 주의할 것은 브릿지는 항상 단환 고리를 삼환 고리로 전환시킨다는 것이다. 고리가 브릿지된 경우, 고리에 대해 언급된 치환체가 또한 브릿지 상에 존재할 수 있다. 융합(예를 들면, 나프틸 및 테트라히드로나프틸) 및 스퍼로 고리가 또한 포함된다.

[0113] 본원에서 사용되는 용어 "복소환"은 달리 언급하지 않으면, 포화, 불포화(부분 및 완전 불포화 포함), 또는 방향족이고, 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소 및 황에서 선택된 1 이상의 고리 혜테로원자, 예를 들면 1 또는 1-2 또는 1-3 또는 1-4 또는 1-5 또는 1-6 혜테로원자로 이루어지고, 임의의 상기 정의된 복소환 고리가 제2 고리에 융합 또는 부착된 임의의 이환 또는 삼환 기(예를 들면, 벤젠 고리)를 포함하는, 안정한 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12-원 단환, 이환 또는 삼환 고리를 의미한다. 질소 및 황 혜테로원자는 경우에 따라 산화될 수 있다(즉,  $N \rightarrow O$  및  $S(O)_p$ , 여기서  $p = 1$  또는 2임). 질소 원자가 고리에 포함되는 경우, 고리 내 이중 결합에 부착되는지 여부에 따라, N 또는 NH이다(즉, 질소 원자의 삼중 원자를 유지하는 것이 필요하다면 수소가 존재함). 질소 원자는 치환 또는 미치환될 수 있다(즉, N 또는 NR 여기서 R은 H 또는 정의된 바와 같은 다른 치환체임). 복소환 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 혜테로원자 또는 탄소 원자에서 그 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기술된 복소환 고리는 복소환은 최종 화합물이 안정하다면 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 복소환 내 질소는 경우에 따라 4차화될 수 있다. 브릿지된 고리는 또한 복소환의 정의에 포함된다. 브릿지된 고리는 1 이상의 원자(즉, C, O, N, 또는 S)가 2개의 비인접 탄소 또는 질소 원자를 연결할 때 생성된다. 바람직한 브릿지는 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 1개 질소 원자, 2개 질소 원자, 및 탄소-질소 기를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 고리가 브릿지된 경우, 고리에 대해 언급된 치환체가 또한 브릿지 상에 존재할 수 있다. 스퍼로 및 융합 고리도 포함된다.

[0114] 본원에서 사용되는 용어 "방향족 복소환" 또는 "혜테로아릴"은 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소 및 황에서 선택된 1 이상의 혜테로원자, 예를 들면 1 또는 1-2 또는 1-3 또는 1-4 또는 1-5 또는 1-6 혜테로원자로 이루어진 안정한 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12-원 단환 또는 이환 방향족 고리를 의미하려는 것이다. 이환 복소환 방향족 고리의 경우, 둘 모두 그려할 수 있지만(예를 들면, 퀴놀린), 오직 2개 고리 중 하나만 방향족일 필요가 있다(예를 들면, 2,3-디히드로인돌). 제2 고리는 또한 복소환에 대해 상기 정의된 바와 같이 융합되거나 또는 브릿지될 수 있다. 질소 원자는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다(즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H이거나 또는 정의된 바와 같은, 다른 치환체임). 질소 및 황 혜테로원자는 경우에 따라 산화될 수 있다(즉,  $N \rightarrow O$  및  $S(O)_p$ , 여기서  $p = 1$  또는 2임). 일정 화합물에서, 방향족 복소환 중 S 및 O 원자의 총 갯수는 1보다 많지 않다.

[0115] 복소환의 예에는 아크리디닐, 아자비시클로옥타노닐, 아제파닐, 아제티디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨

라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 벤조디옥소일, 벤조옥사디아졸릴, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 시클로헵틸, 테카히드로퀴놀리닐, 디히드로벤조디옥시닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로퓨로[2,3-b]테트라히드로퓨란, 퓨라닐, 퓨라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐이민, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸로닐, 1H-인다졸릴, 인돌닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 메틸렌디옥시페닐, 메틸벤즈트리아졸릴, 메틸퓨라닐, 메틸이미다졸릴, 메틸티아졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 옥사졸릴, 옥스인돌릴, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피페리데닐, 피페리도닐 4-피페리도닐 피페로닐, 프테리디닐, 푸리닐, 퍼라닐, 퍼라지닐, 퍼라졸리디닐, 퍼라졸리닐, 퍼라졸릴, 퍼리다지닐 퍼리도옥사졸릴, 퍼리도이미다졸릴, 퍼리도티아졸릴, 퍼리디닐, 퍼리디노닐, 퍼리딜, 퍼리미디닐, 퍼롤디오닐, 퍼롤리디닐, 퍼롤리디노닐, 퍼롤리닐, 2H-퍼롤릴, 퍼롤릴, 퀴나놀리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 티오모르폴리닐디옥시딜, 트리아지닐, 트리아졸로피리미디닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐이 포함되나, 이에 국한되지 않는다.

[0116]

본원에서 사용되는 어구 "약학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 타당한 혜택/위험성 비율에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하는데 적합한, 화합물, 재료, 조성물, 및/또는 제형을 의미한다.

[0117]

본원에서 사용되는, "약학적으로 허용되는 염"은 개시된 화합물의 유도체로서, 이때 그 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 만드는 것에 의해 변형된 것을 의미한다. 약학적으로 허용되는 염의 예에는 염기성 잔기 예컨대 아민의 미네랄 또는 유기산 염; 산성 잔기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등이 포함된다. 약학적으로 허용되는 염은 예를 들면, 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 4차 암모늄 염 또는 통상의 비독성 염을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 그러한 통상의 비독성 염은 2-아세톡시 벤조산, 2-히드록시에탄 설폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설폰산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 시트르산, 에테트산, 에탄 디설폰산, 에탄 설폰산, 푸마르산, 글루코헵تون산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레소르신산, 히드라밤산, 히드로브롬산, 염산, 히드로요오다이드, 히드록시말레산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 설폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설폰산, 나프실산, 질산, 옥살산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 수바세트산, 숙신산, 설팜산, 설파닐산, 황산, 탄닌산, 타르타르산, 및 톨루엔 설폰산에서 선택된 무기 및 유기 산에서 유도된 것들을 포함하지만, 그에 제한되는 것은 아니다.

[0118]

본 발명의 약학적으로 허용되는 염은 통상의 화학 방법을 통해 염기성 또는 산성 부분을 함유하는 모화합물로부터 합성될 수 있다. 대체로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매, 또는 그 둘의 혼합물에서 화학양론의 적절한 염기 또는 산과 이를 화합물의 자유산 또는 염기 형태를 반응시키는 것에 의해 제조될 수 있고; 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적절한 염에 대한 리스트는 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, USA, p. 1445 (1990)]에서 확인할 수 있다.

[0119]

프로드러그는 약물의 다양한 목적 품질(예를 들면, 가용성, 생체이용효율, 제조성 등)을 향상시키는 것으로 알려져 있기 때문에, 본 발명의 화합물은 프로드러그 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에서 청구하는 화합물의 프로드러그, 그의 전달 방법 및 그를 포함하는 조성물을 포함하고자 한다. "프로드러그"는 그러한 프로드러그를 포유동물 피험체에 투여시 생체 내에서 본 발명의 활성 모 약물을 방출하는 임의의 공유 결합된 단체를 포함하려는 것이다. 본 발명의 프로드러그는 화합물에 존재하는 작용기를 그 변형이 통상의 조작으로 또는 생체 내에서 모 화합물로 절단되는 방식으로 변형시켜 제조된다. 프로드러그는 발명의 프로드러그가 포유동물 피험체에 투여될 때, 각각 자유 히드록실, 자유 아미노, 또는 자유 설프히드릴 기를 형성하도록 절단되는 히드록시, 아미노, 또는 설프히드릴 기가 임의의 기에 결합되어 있는, 본 발명의 화합물을 포함한다. 프로드러그의 예에는 본 발명의 화합물 내 알콜 및 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트, 및 벤조에이트 유도체가 포함

되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0120] 본원에서 사용되는, "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 유효한 치료제로서 제제화, 및 유용한 순도로 반응 혼합물로부터의 단리를 견디기에 충분하게 강건한 화합물을 의미하는 것이다.

[0121] 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 외과적 또는 침습성 의료 시술을 겪게되는 인간 또는 동물(동물의 경우, 보다 구체적으로는 포유동물)을 의미한다. 그러한 환자 또는 피험체는 외과적 시술또는 침습성 의료 시술로 인한 감염 위험성을 경감시키는 방법 또는 감염을 예방하는 방법을 필요로 하는 것으로 간주된다. 그러한 환자 또한 피험체는 수술 주변부(*peri-operative*) 예방술이 필요한 것으로 간주될 수 있다.

[0122] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는(treating)"은 감염을 치료 또는 완화시키기 위해 치료적 중재술을 제공하는 것을 의미한다.

[0123] 본원에서 사용되는 용어 "예방하는(preventing)"은 예를 들면 환자 또는 피험체가 감염에 취약하거나 또는 감염에 걸릴 위험성이 있을 때, 발병으로부터 감염을 완전하게 또는 거의 완전하게 중지시키는 것을 의미한다. 예방은 또한 감염의 억제, 즉 발병의 저지를 포함할 수 있다.

[0124] 본원에서 사용하는 용어 "위험성을 경감하는"은 예를 들면, 환자 또는 피험체가 감염에 취약하거나 또는 감염에 걸릴 위험성이 있을 때, 감염 발병의 가능성 또는 확률을 저하시키는 것을 의미한다.

[0125] 본원에서 사용하는 "불포화"는 1 이상의 불포화도(예를 들면, 1 이상의 다중 결합)을 갖는 화합물을 의미하며 부분 및 완전 불포화 화합물을 포함한다.

[0126] 본원에서 사용하는 용어 "유효량"은 단독으로 또는 항미생물제로서 조합하여 투여시 유효한 본 발명의 화합물, 또는 화합물의 조합의 양을 의미한다. 예를 들어, 유효량은 생물학적 활성, 예를 들면, 항감염 활성, 예컨대 항미생물 활성, 항박테리아 활성, 항진균 활성, 항바이러스 활성 또는 항기생충 활성을 유발하기에 충분한 수용 환자 또는 피험체에 주어지는 조성물, 제제 또는 의료 장치에 존재하는 화합물의 양을 의미한다.

[0127] 용어 "예방학적 유효량"은 외과적 시술 또는 침습성 의료 시술로 인간 감염 위험을 예방 또는 경감하기 위해 투여되는 본 발명의 화합물 또는 화합물들의 유효량을 의미한다.

[0128] 또한 "수소 결합 억셉터-수소 결합 억셉터-수소 결합 도너" 및 "수소 결합 억셉터-수소 결합 억셉터-수소 결합 억셉터"가 수소 결합 억셉터 및 도너의 상대적 배향을 나타내려는 의미이고 이러한 기가 추가 원자 또는 원자단을 이러한 기 사이에 포함할 수 있다는 고려때문에 직접 함께 연결된다는데 국한되는 의미가 아님을 이해한다.

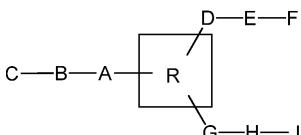
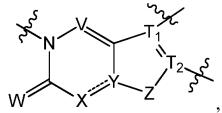
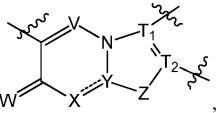
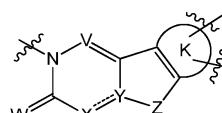
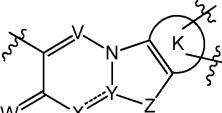
[0129] 명세서에서, 단수형은 또한 달리 명확하게 언급하지 않으면 복수형을 포함하는 것이다. 달리 정의하지 않으면, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련가 중 한명이 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 분쟁의 경우, 본 명세서는 조정된다. 본원에서 사용되는 "포유동물"은 인간 및 인간 이외의 환자를 의미한다.

[0130] 본원에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 생물학적 활성, 예를 들면, 항미생물 활성, 항진균 활성, 항바이러스 활성, 항기생충 활성, 항설사 활성, 및/또는 항증식 활성을 유발하기에 충분한 양의 수용자에 또는 수용자 상에 존재하는 본 발명의 화합물, 또는 화합물의 조합을 의미한다. 화합물의 조합은 바람직하게는 상승적 조합이다. 예를 들면, 문헌[Chou and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.*, vol. 22, pp. 27-55 (1984)]에 기술된 바와 같은 상승 효과가 단일 활성물로서 단독 투여시 화합물의 부가 효과보다 조합하여 투여될 때 화합물의 효과가 보다 큰 경우에 발생된다. 대체로, 상승 효과는 화합물의 최적 농도 이하에서 가장 명백하게 검증된다. 상승효과는 개별 화합물과 비교하여 조합물의 낮은 세포독성, 높은 항증식 및/또는 항감염 효과, 또는 다른 일부 유리한 효과 관점일 수 있다.

[0131] 본원에서 사용하는 용어 "RNA 마이크로헬릭스 결합부위"는 화학식 III의 RNA 마이크로헬릭스가 점유하는 거대 리보솜 서브유닛의 리보기능성 위치를 의미한다. RNA 마이크로헬릭스 결합 부위는 E-부위와 중첩되거나 또는 그의 적어도 일부분으로 정의된다.

[0132] 본원에서 사용되는 용어 "A-부위"는 웨티드-결합 형성 반응에 참여하기 직전 아미노 아실-tRNA 분자가 점유하는 리보기능성 위치를 의미한다.

[0133] 본원에서 사용되는 용어 "E-부위"는 웨티드-결합 형성 반응에 참여한 후 탈아실화된 tRNA 분자가 점유하는 리보기능성 위치를 의미한다.

- [0134] 본원에서 사용되는 용어 "P-부위"는 펩티드 결합 형성 반응에 참여시 펩티딜-tRNA가 점유하는 리보기능성 위치를 의미한다.
- [0135] 본원에서 사용되는 용어 "A-공간"은 아미노 아실화 tRNA의 아미노산 부분이 결합하는 펩티딜 트랜스퍼라아제 중심부 내 A-부위 부분을 의미하거나, 또는 다르게는 리네졸리드의 옥사졸리디논 고리가 결합하는 A-부위 부분을 의미한다.
- [0136] 리보솜 또는 리보솜 서브유닛과 관련하여 사용되는 용어 "~의 일부분" 또는 "~의 3차구조의 일부분"은 리보솜 또는 리보솜 서브유닛의 3개 이상, 보다 바람직하게는 적어도 3개 내지 10개, 가장 바람직하게는 10개 이상의 아미노산 잔기 및/또는 뉴클레오티드 잔기에 의해 형성되는, 전하 분포 및 친수성/소수성 특징을 포함한, 리보솜 또는 리보솜 서브유닛의 3차 구조의 일부분을 의미하는 것으로 이해한다. 이러한 부분을 형성하는 잔기는 예를 들면, (i) 예를 들어 리보솜 RNA 또는 리보솜 단백질의 1차 서열을 기준으로 하는 연속 잔기, (ii) 리보솜 또는 리보솜 서브유닛의 3차 구조의 연속 부분을 형성하는 잔기, 또는 (c) 이의 조합을 포함한다. 본원에서 RNA 마이크로헬릭스와 관련하여 사용하는 용어 "~의 일부분" 또는 "~의 3차 구조의 일부분"은 3개 이상, 보다 바람직하게는 적어도 3개 내지 10개의 화학식 III의 1 이상의 코어 잔기의 원자로 형성된, 전하 분포 및 친수성/소수성 특징을 포함한, RNA 마이크로헬릭스의 3차 구조의 일부분을 의미하는 것으로 이해한다. 이러한 일부분을 형성하는 원자는 예를 들면, (i) RNA 마이크로헬릭스의 코어 내에 묻힌 용매 미접근성 원자, (ii) RNA 마이크로헬릭스의 용매 접근성 원자, 또는 (iii) 이의 조합일 수 있다.
- [0137] 달리 표시하지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 백분율 및 비율은 중량 기준이다.
- [0138] 본원 전반에서, 조성물이 특정 성분을 가지거나, 포함하거나, 또는 함유하는 것으로 기술된 경우, 또는 공정이 특정 공정 단계를 가지거나, 포함하거나 또는 함유하는 것으로 기술된 경우, 이는 본 발명의 조성물이 또한 언급된 성분으로 실질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 것으로 간주하며, 또한 본원의 공정이 언급된 공정 단계로 실질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 것으로 간주한다. 또한, 단계의 순서 또는 일정 활동을 수행하는 단계는 본 발명이 작동 가능하게 유지되는 한 중요하지 않다는 것을 이해한다. 또한, 2 이상의 단계 또는 활동이 동시에 수행될 수 있다.
- [0139] 2. 본 발명의 화합물
- [0140] 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그를 제공한다:
- 
- [0141]
- [0142] 상기 식에서,  $\boxed{R}$  은
- [0143]
- 
- 
- [0144]
- 
- 
- [0145]  $\textcircled{K}$  는 5 내지 7원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환 또는 복소환 고리계이며,
- [0146]  $T^1$ 는 탄소 원자 또는 N이어서,  $T^1$ 가 N일 때, -D-E-F는 부재하고,
- [0147]  $T^2$ 는 탄소 원자 또는 N이어서,  $T^2$ 가 N일 때, -G-H-J는 부재하며,

- [0148]  $T^1$  및  $T^2$ 는 둘 모두가 동시에 N은 아니고,
- [0149] V는 독립적으로  $-CR^{4a}-$  또는  $-N-$ 에서 선택되며,
- [0150] W는 O, NR<sup>1</sup>, NOR<sup>1</sup>, 또는 S이고, 대안적으로 W=는 둘 모두 동일한 탄소 원자에 부착된 HO-와 H-의 조합 또는 둘 모두 동일한 탄소 원자에 부착된 (C<sub>1-8</sub> 알킬)O와 H-의 조합에서 선택되고,
- [0151] X---Y는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내어서, X---Y가 단일 결합일 때, X는 O, NR<sup>2</sup>, 및 S(O)<sub>n</sub>에서 선택되고, Y는 C-R<sup>3</sup>이며, X---Y가 이중 결합일 때, X는 N이고 Y는 탄소 원자이며,
- [0152] Z는 O, NR<sup>4</sup>, S(O)<sub>n</sub>, 또는 NH로 이루어진 군에서 선택되고,
- [0153] R<sup>1</sup>은 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,
- [0154] R<sup>2</sup>는 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,
- [0155] R<sup>3</sup>은 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,
- [0156] R<sup>4</sup>는 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,
- [0157] R<sup>4a</sup>는 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,
- [0158] n은 0, 1, 또는 2이다.
- [0159] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서  $\boxed{R}$ 은 수소 결합 도너 부분 또는 추가의 수소 결합 억셉터 부분을 더 포함한다.
- [0160] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서  $\boxed{R}$ 은 2 이상의 수소 결합 억셉터 부분 및 1 이상의 수소 결합 도너 부분을 포함하는 화학 부분이다.
- [0161] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 수소 결합 억셉터 부분 및 수소 결합 도너 부분은 수소 결합 억셉터 - 수소 결합 억셉터 - 수소 결합 도너의 배향으로 존재한다.
- [0162] 본원에서 사용되는 용어 "~의 배향으로"는 수소 결합 도너 또는 억셉터 부분이 수소 결합 도너 또는 억셉터 부분 사이에 다른 개체 원자 또는 원자의 기가 존재할 수 있기 때문에 반드시 직접 함께 연결된 것을 의미하는 것이 아니다.
- [0163] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 수소 결합 억셉터 부분은 서로 5 Å 이내이고 수소 결합 도너 부분은 수소 결합 억셉터 부분의 5 Å 이내이다.
- [0164] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 수소 결합 억셉터 부분은 서로 3 Å 이내이고, 수소 결합 도너 부분은 수소 결합 억셉터 부분의 3 Å 이내이다.
- [0165] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 수소 결합 억셉터 부분은 고리 구조 내에 포함되며, 상기 고리 구조는 단일 고리 구조이거나 또는 융합된 복수개 고리 구조이다.
- [0166] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드

러그에 관한 것으로서, 여기서 **[R]** 은 3개 이상의 수소 결합 억셉터 부분을 포함하는 화학 부분이다.

[0167] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 수소 결합 억셉터 부분은 수소 결합 억셉터 - 수소 결합 억셉터 - 수소 결합 억셉터의 배향으로 존재한다.

[0168] 본원에서 사용되는 용어 " ~의 배향으로 "는 수소 결합 도너 또는 억셉터 부분이 수소 결합 억셉터 부분 사이에 다른 개재 원자 또는 원자의 기가 존재하기 때문에 반드시 함께 직접 연결된 것을 의미하는 것은 아니다.

[0169] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 각각의 수소 결합 억셉터 부분은 1 이상의 다른 수소 결합 억셉터 부분의 약 5 Å 이내이다.

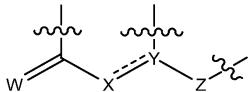
[0170] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 각각의 수소 결합 억셉터 부분은 1 이상의 다른 수소 결합 억셉터 부분의 약 3 Å 이내이다.

[0171] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 수소 결합 억셉터 부분 중 2 이상은 고리 구조 내에 포함되며, 상기 고리 구조는 단일 고리 구조이거나 또는 융합된 복수개 고리 구조이다.

[0172] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 상기 수소 결합 억셉터 부분은 독립적으로 카르보닐 기, 티오카르보닐 기, 이민 기, 알킬 치화된 이민 기, 셀록시드 기, 셀폰 기, 옥심 기, 알킬 치환된 옥심 기, 히드라존 기, 모노알킬 또는 디알킬 치환된 히드라존 기, 산소 에테르 (-O-) 기, 티오에테르 기(-S-)로도 알려진 셀파이드, 히드록시 기, 알콕시 기, 아미노 기, 모노알킬 또는 디알킬 치환된 아미노 기, 및 니트로 기로 이루어진 군에서 선택된다.

[0173] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체의 화합물, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 상기 수소 결합 도너 부분은 히드록시 기, 티올 기, 아미노 기, 및 단일 치환된 아미노 기로 이루어진 군에서 선택된다.

[0174] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 **[R]** 은 하기의 구조적 부분을 포함한다;



[0175]

[0176] 상기 식에서, W는 O, NR<sup>1</sup>, NOR<sup>1</sup>, 또는 S이고, 대안적으로 W는 둘 모두 동일한 탄소 원자에 부착된 HO-와 H-의 조합 또는 둘 모두 탄소 원자에 부착된 (C<sub>1-8</sub> 알킬)O-와 H-의 조합에서 선택되고;

[0177] X---Y는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내어서, X---Y가 단일 결합일 때, X는 O, NR<sup>2</sup>, 및 S(O)<sub>n</sub>에서 선택되고 Y는 C-R<sup>3</sup>이며, X---Y가 이중 결합일 때, X는 N이고 Y는 탄소 원자이며,

[0178] Z는 O, NR<sup>4</sup>, 또는 S(O)<sub>n</sub>에서 선택되고,

[0179] R<sup>1</sup>은 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,

[0180] R<sup>2</sup>는 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,

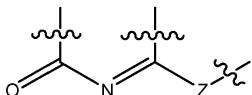
[0181] R<sup>3</sup>은 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,

[0182] R<sup>4</sup>는 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,

[0183] n은 0, 1, 또는 2이다.

[0184] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 W는 O, NR<sup>1</sup>, NOR<sup>1</sup>, 또는 S이고; R<sup>4</sup>는 수소 및 C<sub>1-6</sub> 알킬에서 선택된다.

[0185] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R은 하기 화학식의 구조적 부분을 포함한다;



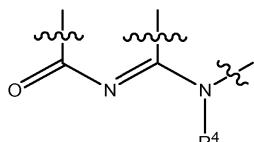
[0186]

[0187] 여기서 Z는 O, NR<sup>4</sup>, 또는 S(O)<sub>n</sub>로 이루어진 군에서 선택되고;

[0188] R<sup>4</sup>는 수소 및 C<sub>1-6</sub> 알킬에서 선택되며,

[0189] n은 0, 1, 및 2이다.

[0190] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R은 하기 화학식의 구조적 부분을 포함한다;



[0191]

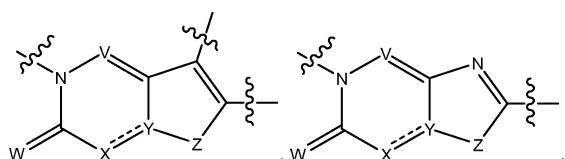
[0192] 상기 식에서, R<sup>4</sup>는 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬에서 선택된다.

[0193] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, R<sup>4</sup>는 수소이다.

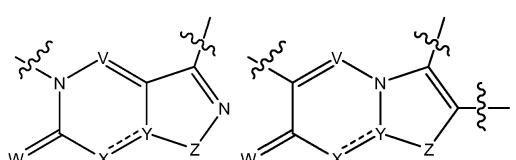
[0194] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R은 피롤로시토신 부분 또는 이의 유도체를 포함한다.

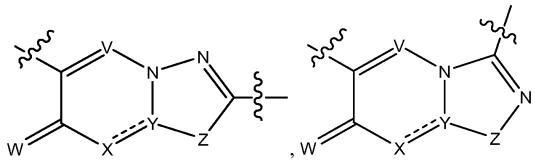
[0195] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R<sup>4</sup>는 수소이다.

[0196] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R은 하기 화학식의 구조적 부분을 포함한다;



[0197]





[0198]



[0199]

[0200] 상기 식에서,  $\textcircled{K}$ 는 융합된 5 내지 7원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환 또는 복소환 고리계이고,

[0201] V는  $-\text{CR}^{4a}-$  또는  $-\text{N}-$ 에서 선택되고,

[0202] W는 O,  $\text{NR}^1$ ,  $\text{NOR}^1$ , 또는 S이고, 대안적으로 W는 둘 모두 동일한 탄소 원자에 부착된  $\text{HO-}$  및 H-의 조합 또는 둘 모두 탄소 원자에 부착된 ( $\text{C}_{1-8}$  알킬)O-와 H-의 조합에서 선택되며,

[0203] X---Y는 단일 결합 또는 이중 결합이어서, X---Y가 단일 결합일 때, X는 O,  $\text{NR}^2$ , 및  $\text{S(O)}_n$ 에서 선택되고, Y는  $\text{C-R}^3$ 이며, X---Y가 이중 결합일 때, X는 N이고 Y는 탄소 원자이며,

[0204] Z는 O,  $\text{NR}^4$ ,  $\text{S(O)}_n$ , 또는 NH로 이루어진 군에서 선택되고,

[0205]  $\text{R}^1$ 은 H 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬에서 선택되며,

[0206]  $\text{R}^2$ 는 H 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

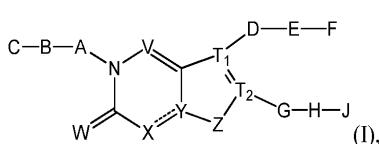
[0207]  $\text{R}^3$ 은 H 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

[0208]  $\text{R}^4$ 는 H 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

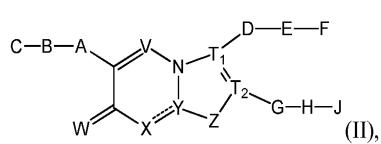
[0209]  $\text{R}^{4a}$ 는 H 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬에서 선택되고,

[0210] n은 0, 1, 또는 2이다.

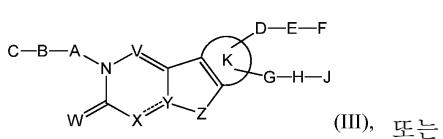
[0211] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



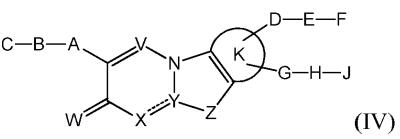
[0212]



(II),



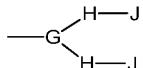
[0213]



(IV)

[0214] 상기 식에서,  $\textcircled{K}$ 는 융합된 5 내지 7원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환 또는 복소환 고리계이고,

[0215]  $\text{T}^1$ 은 탄소 원자 또는 N이어서,  $\text{T}^1$ 이 N일 때, -D-E-F는 부재하며,

- [0216]  $T^2$ 는 탄소 원자 또는 N이어서,  $T^2$ 가 N일 때,  $-G-H-J$ 는 부재하며,
- [0217]  $T^1$  및  $T^2$ 는 둘 모두가 동시에 N이 아니고,
- [0218] V는 독립적으로  $-CR^{4a}-$  또는  $-N-$ 에서 선택되며,
- [0219] W는 O, NR<sup>1</sup>, NOR<sup>1</sup>, 또는 S이고, 대안적으로 W=는 둘 모두 동일한 탄소 원자에 부착된 HO-와 H-의 조합 또는 둘 모두 동일한 탄소 원자에 부착된 (C<sub>1-8</sub> 알킬)O-와 H-의 조합에서 선택되고,
- [0220] X---Y는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내어서, X---Y가 단일 결합일 때, X는 O, NR<sup>2</sup>, 및 S(O)<sub>n</sub>에서 선택되고, Y는 C-R<sup>3</sup>이며, X---Y가 이중 결합일 때, X는 N이고 Y는 탄소 원자이며,
- [0221] Z는 O, NR<sup>4</sup>, S(O)<sub>n</sub>, 또는 NH로 이루어진 군에서 선택되고,
- [0222] R<sup>1</sup>은 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,
- [0223] R<sup>2</sup>는 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,
- [0224] R<sup>3</sup>은 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,
- [0225] R<sup>4</sup>는 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되고,
- [0226] R<sup>4a</sup>는 H 및 C<sub>1-8</sub> 알킬에서 선택되며,
- [0227] n은 0, 1, 또는 2이고;
- [0228] 대안적으로  $-G-H-J$ 는 에서 선택되고, 여기서
- [0229] 상기 각각의 H 및 J는 독립적으로 선택되며;
- [0230] C-B-A-, -D-E-F, 및  $-G-H-J$ 는 화학 부분이고, 여기서
- [0231] A, D 및 G는 독립적으로
- [0232] (a) 단일 결합, (b) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-, (c) -(C<sub>2-8</sub> 알케닐)-, (d) -(C<sub>2-8</sub> 알카닐)-(여기서, i) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것에서 0-4개 탄소 원자는 -O-, S(O)<sub>p</sub>, -NR<sup>6</sup>-, -(C=O)-, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>-, 및 -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>-로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고,
- [0233] ii) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것은 1 이상의 R<sup>5</sup> 기호로 임의 치환되며,
- [0234] iii) 바로 위의 (b)-(d) 중 임의의 것은 -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-R<sup>5</sup> 기호로 임의 치환됨),
- [0235] (e) -O-, (f) -NR<sup>6</sup>-, (g) -S(O)<sub>p</sub>-, (h) -C(O)-, (i) -C(O)O-, (j) -OC(O)-, k) -OC(O)O-, (l) -C(O)NR<sup>6</sup>-, (m) -NR<sup>6</sup>CO-, (n) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>-, (o) -C(=NR<sup>6</sup>)-, (p) -C(=NR<sup>6</sup>)O-, (q) -OC(=NR<sup>6</sup>)-, (r) -C(=NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>-, (s) -NR<sup>6</sup>C(=NR<sup>6</sup>)-, (t) -C(=S)-, (u) -C(=S)NR<sup>6</sup>-, (v) -NR<sup>6</sup>C(=S)-, (w) -C(O)S-, (x) -SC(O)-, (y) -OC(=S)-, (z) -C(=S)O-, (aa) -NR<sup>6</sup>(CNR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>-, (bb) -CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>C(O)-, (cc) -C(O)NR<sup>6</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)<sub>t</sub>-, (dd) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 해테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,
- [0236] (ee) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 및

[0237] (ff)  $-(CR^6R^6)_t-$

[0238] 에서 선택되며, 여기서

[0239] 상기 (dd) 또는 (ee)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되며;

[0240] B, E, 및 H는 독립적으로

[0241] (a) 단일 결합,

[0242] (b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,

[0243] (c) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환,

[0244] (여기서, 상기 (b) 또는 (c)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환됨)

[0245] (d)  $-(C_{1-8} \text{ 알킬})-$ , (e)  $-(C_{2-8} \text{ 알케닐})-$ , (f)  $-(C_{2-8} \text{ 알카닐})-$ (여기서, i) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것에서 0-4개 탄소 원자는  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ ,  $-NR^6S(O)_p-$ , 및  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ 로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고,

[0246] ii) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것은 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되며,

[0247] iii) 바로 위의 (d)-(f) 중 임의의 것은  $-(C_{1-8} \text{ 알킬})-R^5$  기로 임의 치환됨),

[0248] 및 (g)  $-(CR^6R^6)_t-$

[0249] 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0250] C, F, 및 J는 독립적으로

[0251] (a) 수소, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g)  $-CF_3$ , (h)  $-CN$ , (i)  $-N_3$ , (j)  $-NO_2$ , (k)  $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (l)  $-OR^8$ , (m)  $-S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ , (n)  $-C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (o)  $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (p)  $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (q)  $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (r)  $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (s)  $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (t)  $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (u)  $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (v)  $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^8$ , (w)  $-C(=NOR^8)(CR^6R^6)_tR^8$ , (x)  $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (y)  $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (z)  $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (aa)  $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^8$ , (bb)  $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (cc)  $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (dd)  $-NR^6R^8$ , (ee)  $-NR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (ff)  $-OH$ , (gg)  $-NR^8R^8$ , (hh)  $-OCH_3$ , (ii)  $-S(O)_pR^8$ , (jj)  $-NC(O)R^8$ , (kk)  $-NR^6C(NR^6)NR^6R^8$ , (ll)  $C_{1-8}$  알킬 기, (mm)  $C_{2-8}$  알케닐 기, (nn)  $C_{2-8}$ 알카닐 기, (oo) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (pp) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (qq)  $-(CR^6R^6)_tNR^6(CR^6R^6)_tR^8$ , (rr)  $-N[(CR^6R^6)_tR^8][C=O(CR^6R^6)_tR^8]$ , (ss)  $-(CR^6R^6)_tN[(CR^6R^6)_tR^8][(CR^6R^6)_tR^8]$ , (tt)  $-(CR^6R^6)_tNR^6(C=O)(CR^6R^6)_tR^8$ , (uu) - 할로알킬, (vv)  $-C(O)(CR^6R^6)[(CR^6R^6)_tR^8]R^8$ , (ww)  $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^8R^8$ , (xx)  $-(CR^6R^6)_tC(O)O(CR^6R^6)_tR^8$ , (yy)  $-NR^6C(O)CR^8R^8$ , (zz)  $-N[(CR^6R^6)_tR^8]C(O)R^8$ , 및 (aaa)  $-S(O)_pNR^8R^8$

[0252] 로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서

[0253] 상기 (ll) 내지 (pp)는 1 이상의  $R^7$  기로 임의 치환되며;

[0254]  $R^5$ 는 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g)  $-CN$ , (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^6$ , (k)

$-OR^8$ , (1)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C_{1-8}$  알킬, (n)  $-C_{1-8}$  알케닐, (o)  $-C_{1-8}$  알키닐, (p)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (q)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -할로알킬, (s)  $-SR^6$ , (t) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및 (u) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되며,

[0255] 대안적으로, 2개의  $R^5$ 기는 함께 탄소환을 형성하며, 여기서

[0256] 상기 (m) 내지 (r) 및 (t) 내지 (u)는 1 이상의  $R^8$ 로 임의 치환되며;

[0257]  $R^6$ 은 (a) 수소, (b)  $-C_{1-8}$  알킬(또는 대안적으로 2개의  $R^6$ 기는 함께 탄소환을 형성), (c) -할로알킬, (d) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및 (e) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되며, 여기서

[0258] 상기 (b) 내지 (e)는 1 이상의  $R^8$ 으로 임의 치환되며;

[0259]  $R^7$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g) -CN, (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^6$ , (k)  $-OR^6$ , (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C_{1-8}$  알킬, (n)  $-C_{1-8}$  알케닐, (o)  $-C_{1-8}$  알키닐, (p)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (q)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -할로알킬, (s)  $-NR^6R^8$ , (t)  $-OR^8$ , (u)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^8$ , (v)  $-CR^6R^8R^8$ , (w)  $-SR^6$ , (x) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (y) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (z)  $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^6R^8$ , (aa)  $-S(O)pR^8$ , (bb)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ , (cc)  $-NR^6C(O)R^6$ , 및 (dd)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ 에서 선택되고, 여기서

[0260] 상기 (m) 내지 (q) 및 (x) 내지 (y)는 1 이상의  $R^9$ 로 임의 치환되며;

[0261]  $R^8$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g) -CN, (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^9$ , (k)  $-OR^9$ , (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C_{1-8}$  알킬, (n)  $-C_{1-8}$  알케닐, (o)  $-C_{1-8}$  알키닐, (p)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (q)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (s) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (t) -할로알킬, (u)  $-C(O)(CR^6R^6)_tR^9$ , (v)  $-SR^6$ , (w)  $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^9$ , (x)  $-NR^6C(O)NR^6R^9$ , (y)  $-NR^6C(O)R^9$ , (z)  $-NR^6(CNR^9)(NR^6R^6)$ , (aa)  $-ONR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (bb)  $-C(=NR^9)NR^6R^6$ , (cc)  $-S(O)pR^9$ , (dd)  $-(CR^6R^6)_tC(O)NR^6R^9$ , (ee)  $-(CR^6R^6)_tOR^9$ , 및 (ff)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^9$ 에서 선택되고, 여기서

[0262] 상기 (m) 내지 (s)는 1 이상의  $R^9$ 로 임의 치환되며;

[0263]  $R^9$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g) -CN, (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^{10}$ , (k)  $-OR^6$ , (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ , (n)  $-C_{1-8}$  알킬, (o)  $-C_{1-8}$  알케닐, (p)  $-C_{1-8}$  알키닐, (q) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤�테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (r) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, (s) -할로알킬, (t)  $-(CR^6R^6)_tOR^6$ , (u)  $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$ , (v)  $-C(O)R^6$ , (w)  $-SR^6$ , (x)  $-C(O)OR^{10}$ , (y)  $-S(O)pR^6$ , (z)  $-(C_{1-8}$  알킬)-(질소, 산소, 및 황으

로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (aa)  $-(C_{1-8}\text{ 알킬})-(3\text{-}14\text{원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환})$ , (bb)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ , (cc)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ , (dd)  $-ONR^6R^6$ , (ee)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ , (ff)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ , (gg)  $-NR^6C(O)R^6$ , 및 (hh)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^{10}$ 에서 선택되고, 여기서

[0264] 상기 (n) 내지 (r) 및 (z) 내지 (aa)는 1 이상의  $R^{10}$ 으로 임의 치환되며;

[0265]  $R^{10}$ 은 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g)  $-CN$ , (h)  $-N_3$ , (i)  $-NO_2$ , (j)  $-NR^6R^6$ , (k)  $-OR^6$ , (l)  $-NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ , (m)  $-C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ , (n)  $-C_{1-8}\text{ 알킬}$ , (o)  $-C_{1-8}\text{ 알케닐}$ , (p)  $-C_{1-8}\text{ 알키닐}$ , (q) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, (r)  $-3\text{-}14\text{원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환}$ , (s)  $-할로알킬$ , (t)  $-(CR^6R^6)_tOR^6$ , (u)  $-O(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ , (v)  $-C(O)R^6$ , (w)  $-SR^6$ , (x)  $-C(O)OR^6$ , (y)  $-S(O)_pR^6$ , (z)  $-(C_{1-8}\text{ 알킬})-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환})$ , (aa)  $-(C_{1-8}\text{ 알킬})-(3\text{-}14\text{원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환})$ , (bb)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ , (cc)  $-C(=NR^6)NR^6R^6$ , (dd)  $-ONR^6R^6$ , (ee)  $-NR^6C(O)NR^6R^6$ , (ff)  $-O(CR^6R^6)_tOR^6$ , (gg)  $-NR^6C(O)R^6$ , 및 (hh)  $-(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ 에서 선택되며;

[0266] 경우에 따라, 기  $-D-E-F$  또는 기  $-G-H-J$ 는 부재하지만,  $-D-E-F$  및  $-G-H-J$  둘 모두가 동시에 부재하지는 않으며;

[0267] p는 0, 1, 또는 2이고,

[0268] t는 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0269] 일부 구체예에서, 본 발명은 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이고, 여기서 A는

[0270] (a) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,

[0271] (b) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 또는

[0272] (c) 단일 결합

[0273]이고, 여기서 상기 (a) 또는 (b)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환된다.

[0274] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 B는 (a)  $-(C_{1-8}\text{ 알킬})-$ , (b)  $-(C_{2-8}\text{ 알케닐})-$ , (c)  $-(C_{2-8}\text{ 알키닐})-$ , 또는 (d) 단일 결합(여기서, i) 바로 위의 (a)-(c) 중 임의의 것에서 0-4개 탄소 원자는  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ , 및  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ 로 이루어진 군에서 선택되는 부분로 치환되고,

[0275] ii) 바로 위의 (a)-(c) 중 임의의 것은 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되고/되거나,

[0276] iii) 바로 위의 (a)-(c) 중 임의의 것은  $-(C_{1-8}\text{ 알킬})-R^5$  기로 임의 치환됨)이다.

[0277] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 C는 (a)  $NH_2$ , (b)  $-NHC(=NH)NH_2$  또는 (c) 수소이다.

[0278] 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다.

[0279] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용

되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 A는

[0280] (a) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 4-7원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,

[0281] (b) 4-7원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 또는

[0282] (c) 단일 결합이고,

[0283] 여기서 (a) 또는 (b)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환된다.

[0284] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 A는 아제파닐, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 페닐, 피리딜, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 디히드로피리딜, 퓨라닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로피리딜, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페리데닐이고, 여기서 A는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환된다.

[0285] 대안적으로, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 A는 단일 결합이다.

[0286] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 B는  $-(C_{1-8}\text{ 알킬})-$ 이고, 이때

[0287] i) 0-4개 탄소 원자는  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-S(O)_pNR^6-$ , 또는  $-NR^6S(O)_pNR^6-$ 에서 선택된 부분으로 임의 치환되고/되거나,

[0288] ii) (a) B는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환되고/되거나,

[0289] iii) B는  $-(C_{1-8}\text{ 알킬})-R^5$  기로 임의 치환된다.

[0290] 대안적으로, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 B는 단일 결합이다.

[0291] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 C는  $-NHC(=NH)NH_2$ 이다.

[0292] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 기 D-E-F는 수소를 나타낸다.

[0293] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 G는

[0294] (a) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,

[0295] (b) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 또는

[0296] (c) 단일 결합

[0297]이고, 여기서 (a) 또는 (b)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환된다.

[0298] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 G는

[0299] (a) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 4-7원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,

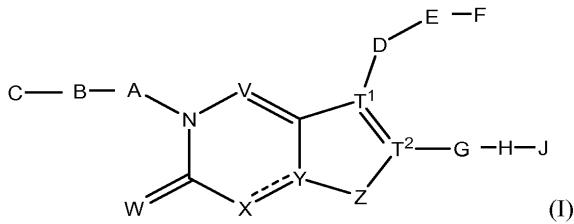
[0300] (b) 4-7원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 또는

[0301] (c) 단일 결합

[0302] 이고, 여기서 (a) 또는 (b)는 1 이상의 R<sup>5</sup> 기로 임의 치환된다

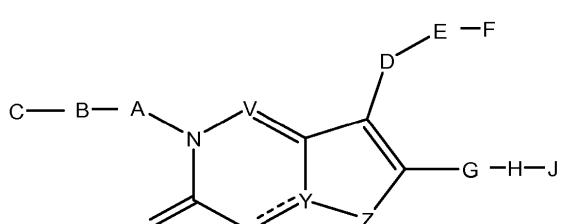
[0303] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 G는 아제파닐, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 페닐, 피리딜, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 디히드로피리딜, 퓨라닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로피리딜, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리데닐, 또는 단일 결합이다.

[0304] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0305] [0306] 상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, -G-H-J, W, X, Y, Z, V, T<sup>1</sup>, 및 T<sup>2</sup>는 상기에 정의된 바와 같다.

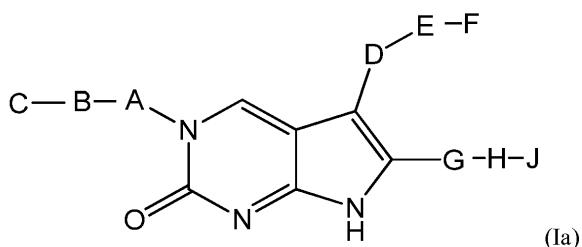
[0307] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0308]

[0309] 상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, -G-H-J, W, X, Y, Z, 및 V는 상기에 정의된 바와 같다.

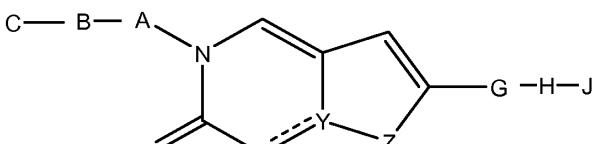
[0310] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0311]

[0312] 상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, 및 -G-H-J는 상기 정의된 바와 같다.

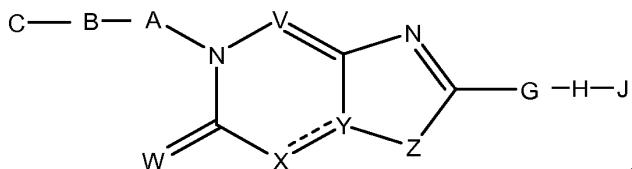
[0313] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0314]

[0315] 상기 식에서, C-B-A-, -G-H-J, W, X, Y, 및 Z는 상기 정의된 바와 같다.

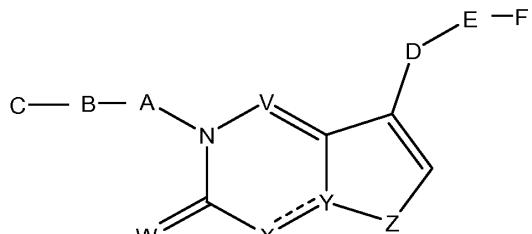
[0316] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0317]

[0318] 상기 식에서, C-B-A-, -G-H-J, W, X, Y, Z, 및 V는 화학식 I에 정의된 바와 같다.

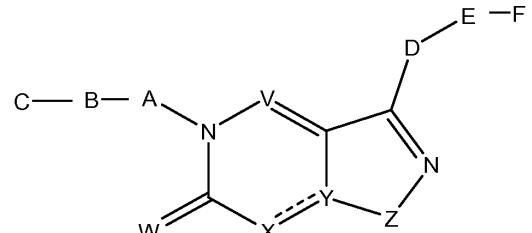
[0319] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0320]

[0321] 상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, W, X, Y, Z, 및 V는 화학식 I에 정의된 바와 같다.

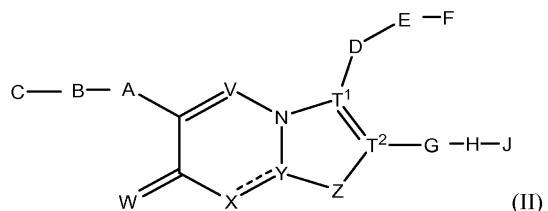
[0322] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0323]

[0324] C-B-A-, -D-E-F, -G-H-J, W, X, Y, Z, 및 V는 화학식 I에 정의된 바와 같다.

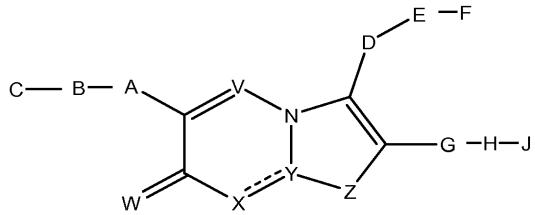
[0325] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0326]

[0327] 상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, -G-H-J, W, X, Y, Z, V, T<sup>1</sup>, 및 T<sup>2</sup>는 화학식 II에 정의된 바와 같다.

[0328] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

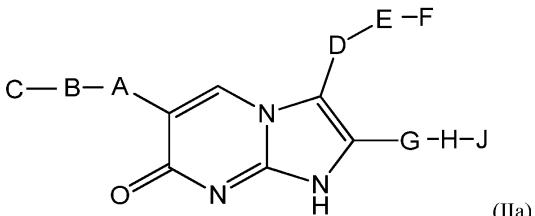


[0329]

상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, -G-H-J, W, X, Y, Z, 및 V는 화학식 II에 정의된 바와 같다.

[0331]

일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

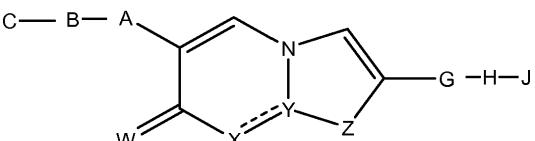


[0332]

상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, 및 -G-H-J에 정의된 바와 같다.

[0334]

일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

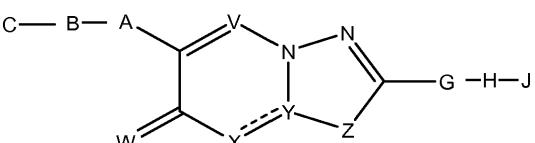


[0335]

상기 식에서, C-B-A-, -G-H-J, W, X, Y, 및 Z는 화학식 II에 정의된 바와 같다.

[0337]

일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

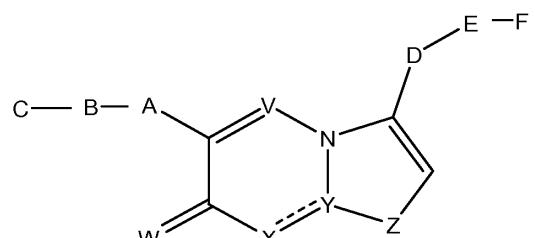


[0338]

상기 식에서, C-B-A-, -G-H-J, W, X, Y, Z, 및 V는 화학식 II에 정의된 바와 같다.

[0340]

일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

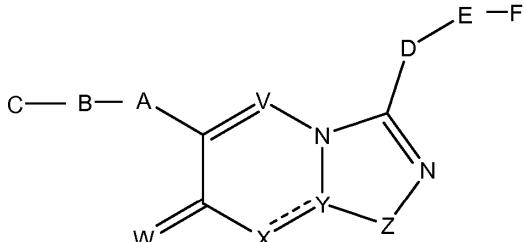


[0341]

상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, W, X, Y, Z, 및 V는 화학식 II에 정의된 바와 같다.

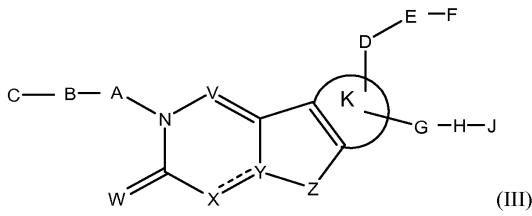
[0343]

일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



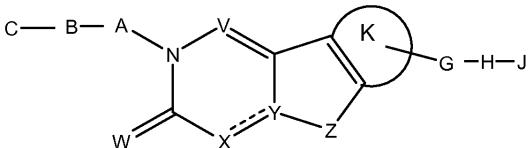
[0345] 상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, W, X, Y, Z, 및 V는 화학식 II에 정의된 바와 같다.

[0346] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0348] 상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, -G-H-J, W, X, Y, Z, V 및 K는 화학식 III에 정의된 바와 같다.

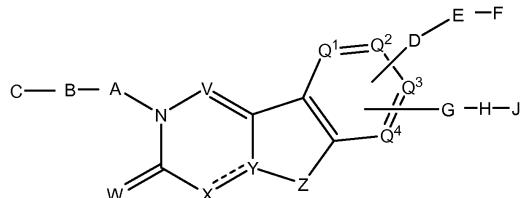
[0349] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0351] 상기 식에서, C-B-A-, -G-H-J, W, X, Y, Z, V 및 K는 화학식 III에 정의된 바와 같다.

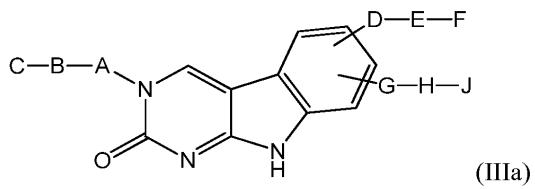
[0352] 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서  $\textcircled{K}$ 는 융합된 6원 포화, 불포화 또는 방향족 탄소환 또는 복소환 고리계를 나타낸다.

[0353] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0355] 상기 식에서, C-B-A-, D-E-F, -G-H-J, W, X, Y, Z, V 및 K는 화학식 III에 정의된 바와 같고;  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$ , 및  $Q^4$ 는 독립적으로 질소 원자, 탄소 원자, 또는 CH에서 선택되며, -D-E-F, 및 -G-H-J는 존재하는 경우, 각각 탄소 원자에 부착된다.

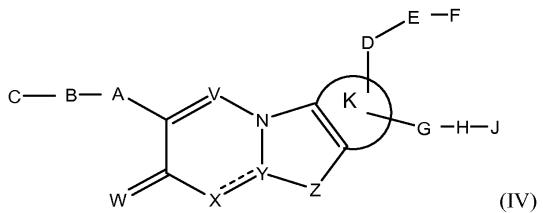
[0356] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0357]

[0358] 상기 식에서, C-B-A-, D-E-F, 및 -G-H-J는 화학식 III에 정의된 바와 같다.

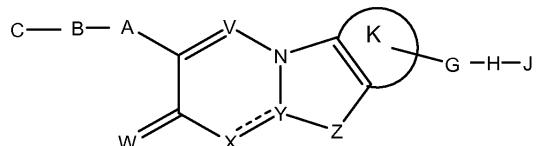
[0359] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0360]

[0361] 상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, -G-H-J, W, X, Y, Z, V 및 K는 화학식 IV에서 정의된 바와 같다.

[0362] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



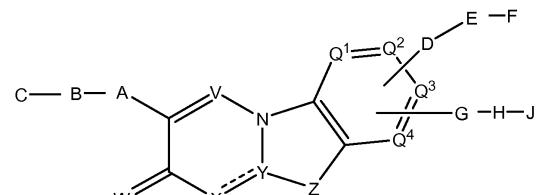
[0363]

[0364] 상기 식에서, C-B-A-, -G-H-J, W, X, Y, Z, V 및 K는 화학식 IV에 정의된 바와 같다.

[0365] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 IV에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서  $\textcircled{K}$ 는 융합된 6원 포화, 불포화 또는 방향족 탄소환 또는 복소환 고리계를 나타낸다.

[0366]

[0366] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

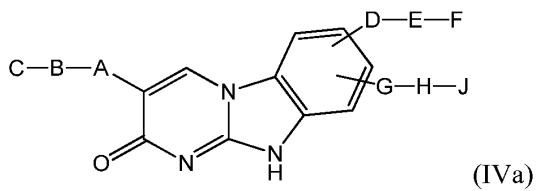


[0367]

[0368] 상기 식에서, C-B-A-, -D-E-F, -G-H-J, W, X, Y, Z, V 및 K는 화학식 IV에 정의된 바와 같고;  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$ , 및  $Q^4$ 는 독립적으로 질소 원자, 탄소 원자, 또는 CH에서 선택되고, -D-E-F, 및 -G-H-J는 존재하는 경우, 각각 탄소 원자에 부착된다.

[0369]

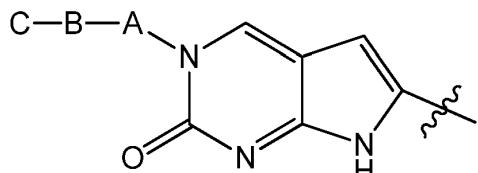
[0369] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0370]

[0371] 상기 식에서, C-B-A-, D-E-F, 및 -G-H-J는 화학식 IV에 정의된 바와 같다.

[0372] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0373]

[0374] 상기 식에서, A는

[0375] (a) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 혼테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,

[0376] (b) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 또는

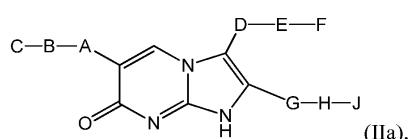
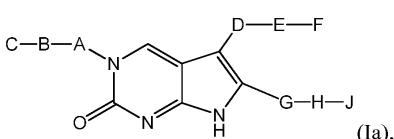
[0377] (c) 단일 결합

[0378] 이고, 여기서 (a) 또는 (b)는 1 이상의 R<sup>5</sup> 기로 임의 치환되며;[0379] B는 (a) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-, (b) -(C<sub>2-8</sub> 알케닐)-, (c) -(C<sub>2-8</sub> 알카닐)-, 또는 (d) 단일 결합(여기서, i) 바로 위의 (a)-(c) 중 임의의 것에서 0-4개 탄소 원자는 -O-, -S(O)<sub>p</sub>- , -NR<sup>6</sup>- , -(C=O)- , -C(=NR<sup>6</sup>)- , -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>- , 및 -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>-로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고/되거나,[0380] ii) 바로 위의 (a)-(c) 중 임의의 것은 1 이상의 R<sup>5</sup> 기로 치환되고/되거나[0381] iii) 바로 위의 (a)-(c) 중 임의의 것은 -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-R<sup>5</sup> 기로 치환됨)

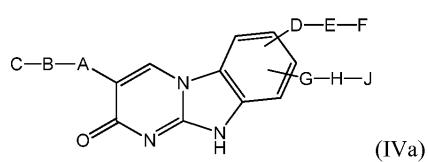
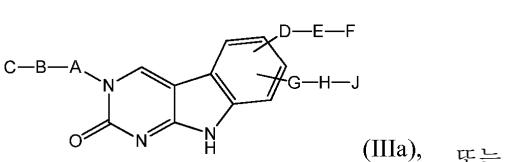
[0382] 이고;

[0383] C는 (a) NH<sub>2</sub>, (b) -NHC(=NH)NH<sub>2</sub> 및 (c) 수소에서 선택된다.

[0384] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



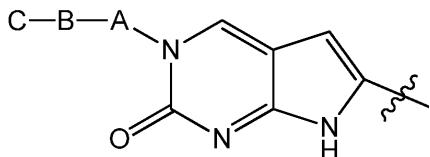
[0385]



[0386]

[0387] 상기 식에서, C-B-A-, D-E-F, 및 -G-H-J는 화학식 I, II, III, 및 IV에 정의된 바와 같다.

[0388] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0389]

[0390] 상기 식에서, A는 아제파닐, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 페닐, 피리딜, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 디히드로피리딜, 퓨라닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로피리딜, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 피페리데닐이고, 이때 A는 1 이상의 R<sup>5</sup> 기로 임의 치환되거나; 또는

[0391]

A는 단일 결합이고;

[0392] B는 (a) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(여기서 i) 바로 위의 (a) 중 0-4개 탄소 원자는 -O-, -S(O)<sub>p</sub>- , -NR<sup>6</sup>- , -(C=O)- , -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>- , 및 -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>-로 이루어진 군에서 선택되는 부분으로 임의 치환되고/되거나,

[0393] ii) 바로 위의 (a)는 1 이상의 R<sup>5</sup> 기로 임의 치환되고/되거나,

[0394] iii) 바로 위의 (a)는 -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-R<sup>5</sup> 기로 임의 치환됨)

[0395]

이거나; 또는

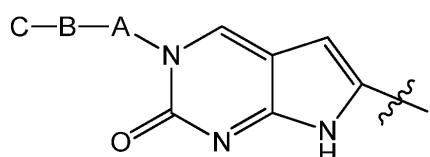
[0396]

B는 단일 결합이고;

[0397]

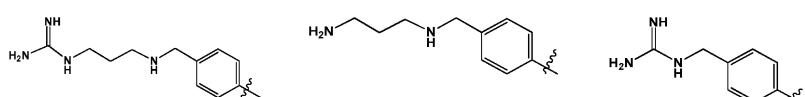
C는 (a) NH<sub>2</sub>, (b) -NHC(=NH)NH<sub>2</sub> 또는 (c) 수소이다.

[0398] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

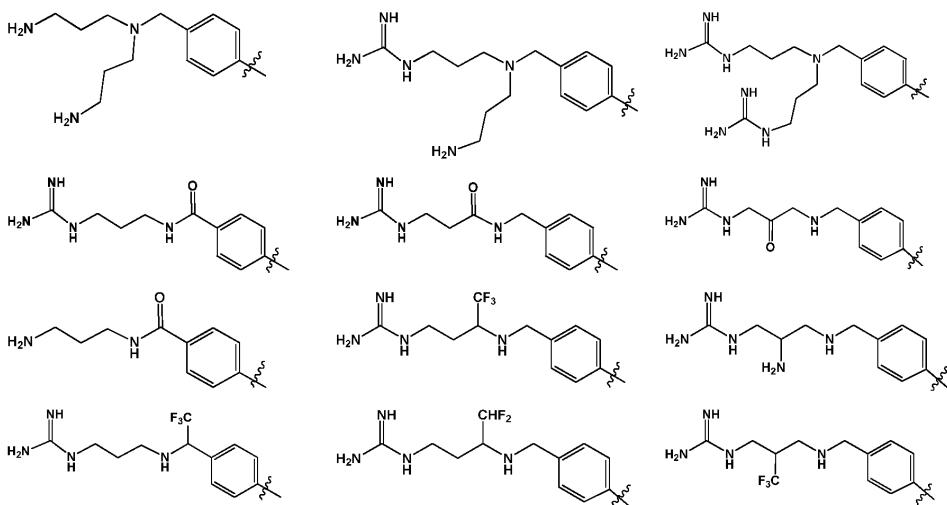


[0399]

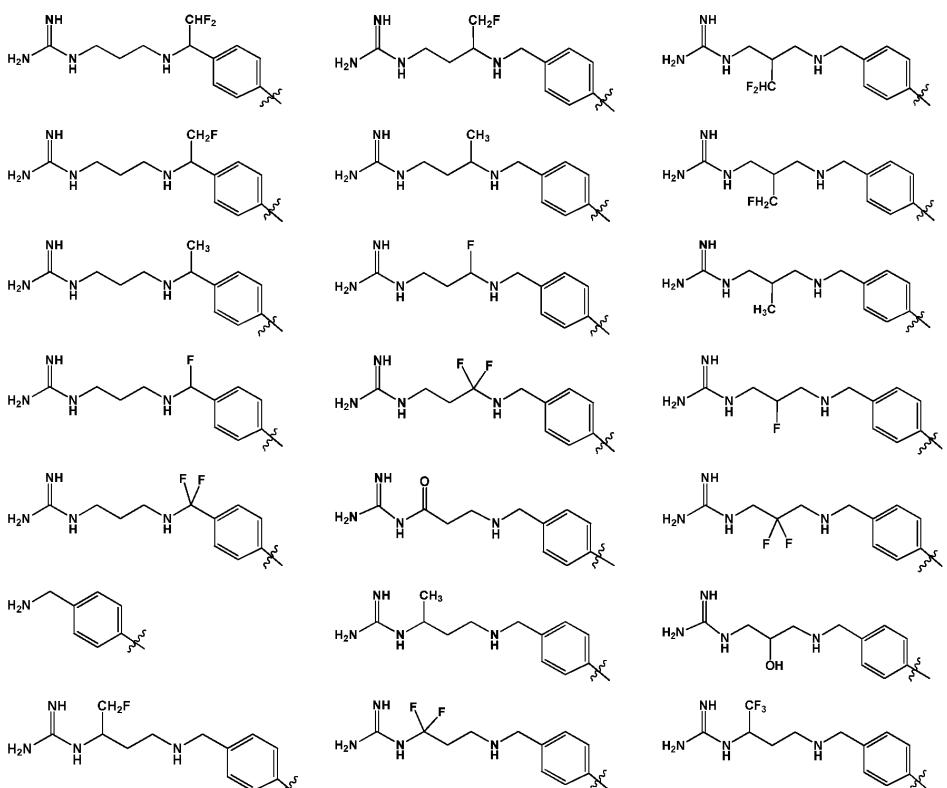
[0400] 상기 식에서, C-B-A는 수소,



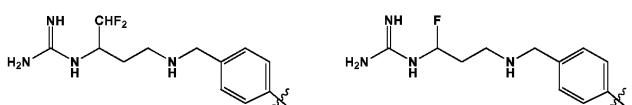
[0401]



[0402]



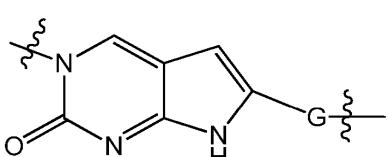
[0403]



[0404]

에서 선택된다.

[0406] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0407]

[0408] 상기 식에서, G는

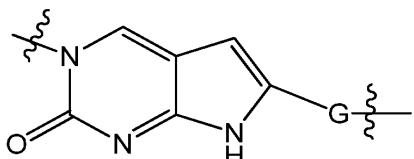
[0409] (a) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환,

[0410] (b) 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환, 또는

[0411] (c) 단일 결합

[0412] 이고, (a) 또는 (b)는 1 이상의  $R^5$  기로 임의 치환된다.

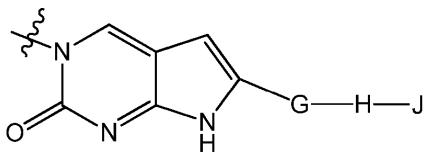
[0413] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0414]

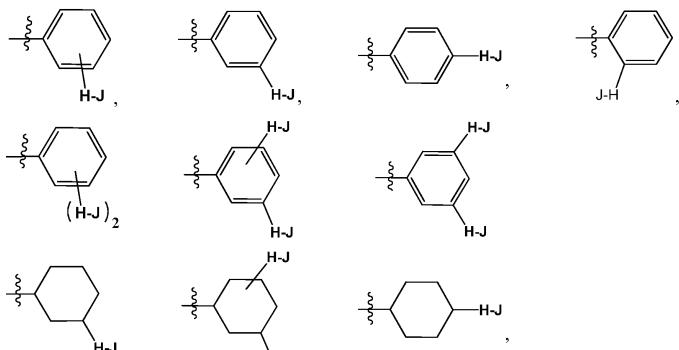
상기 식에서, G는 아제파닐, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헵틸, 페닐, 피리딜, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 디히드로피리딜, 퓨라닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로피리딜, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리데닐, 또는 단일 결합이다.

[0416] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

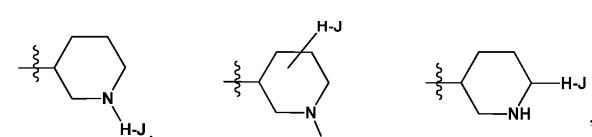


[0417]

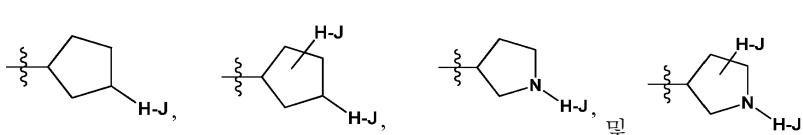
상기 식에서,  $-G-H-J$ 는 수소,



[0419]



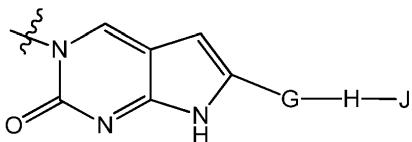
[0420]



[0421]

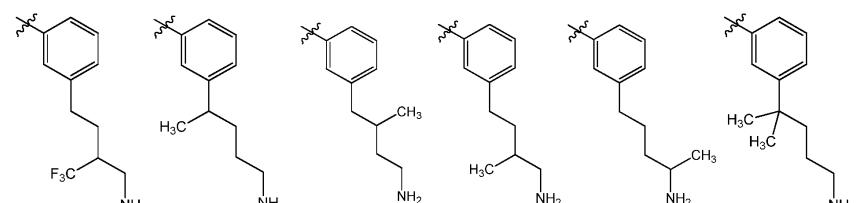
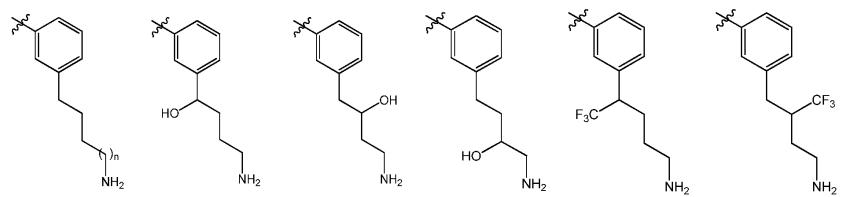
에서 선택된다.

[0423] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

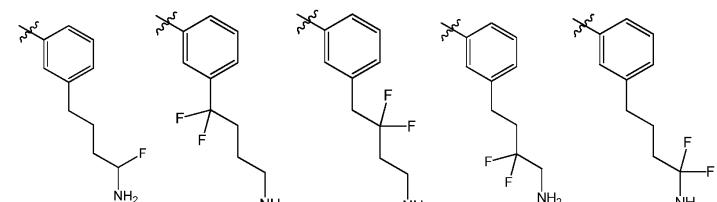
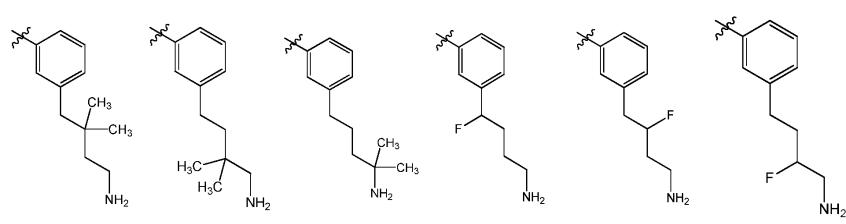


[0424]

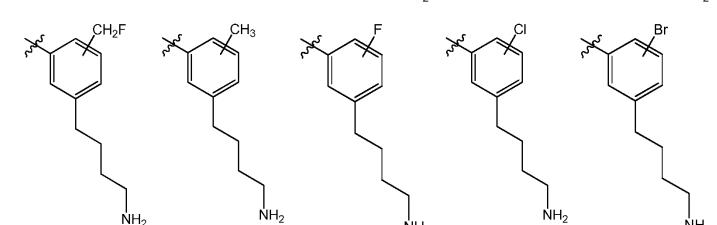
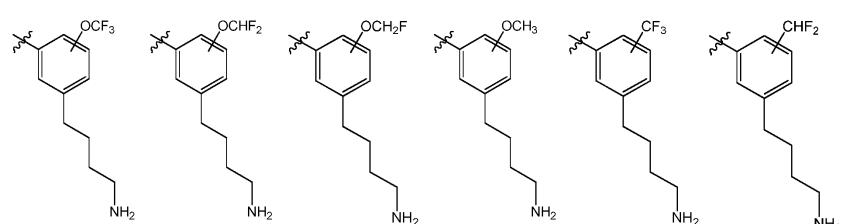
[0425] 상기 식에서,  $-G-H-J$ 는 수소,



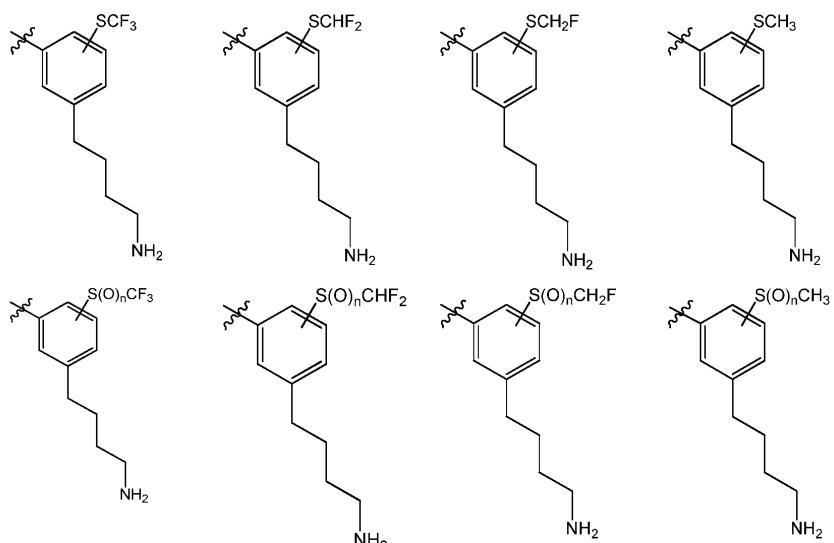
[0426]



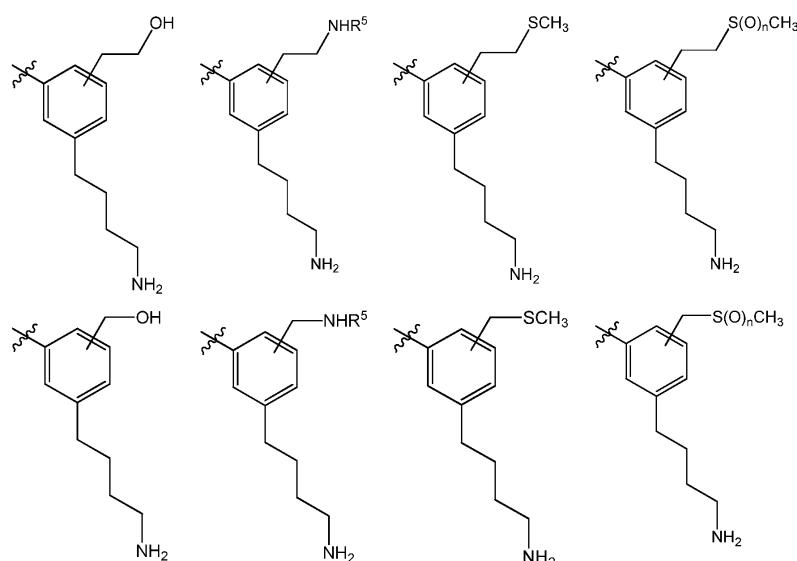
[0427]



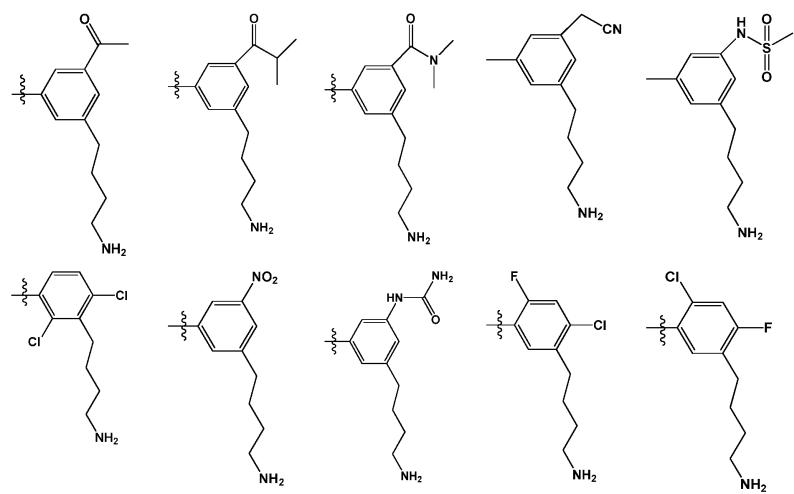
[0428]



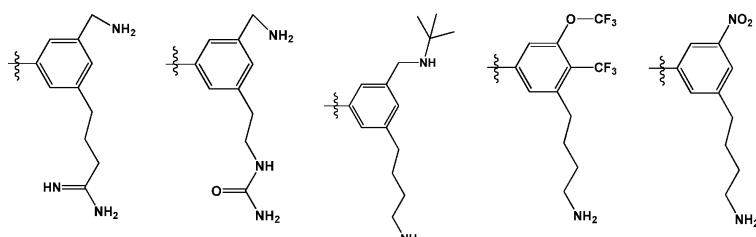
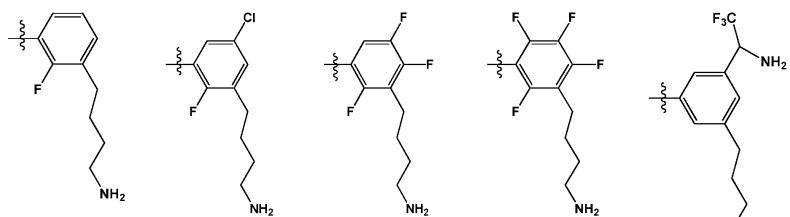
[0429]



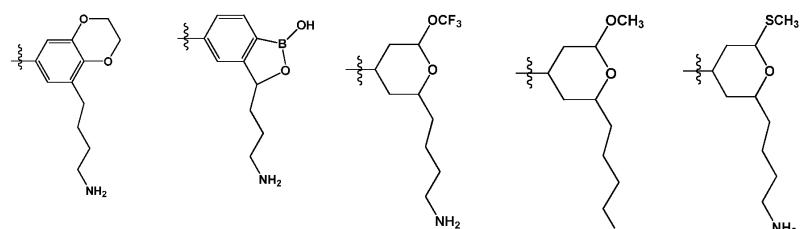
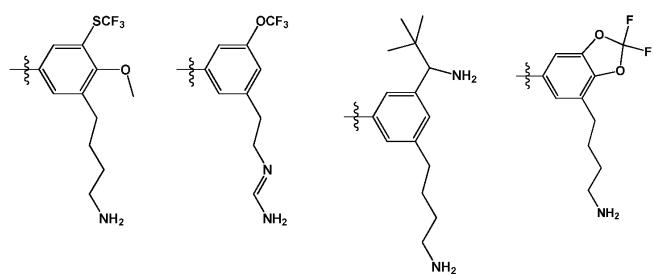
[0430]



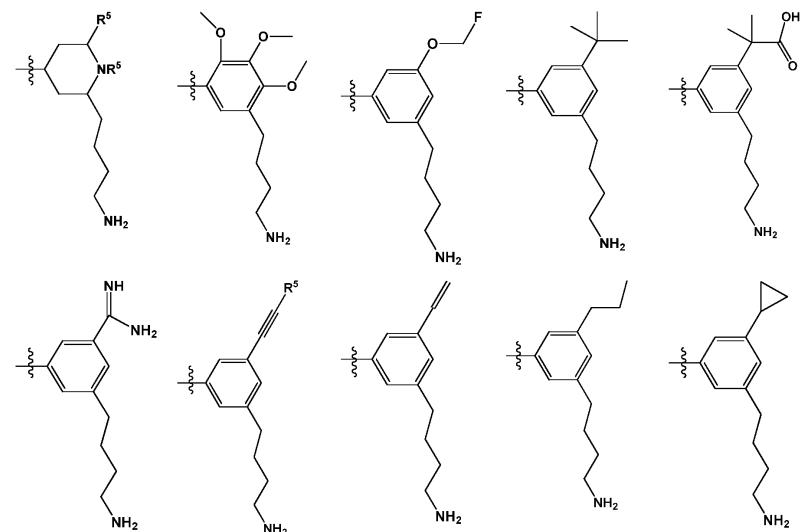
[0431]



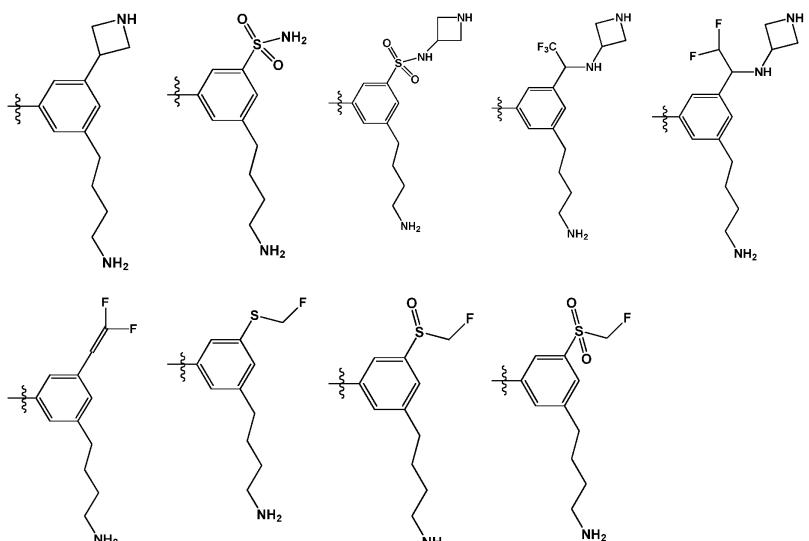
[0432]



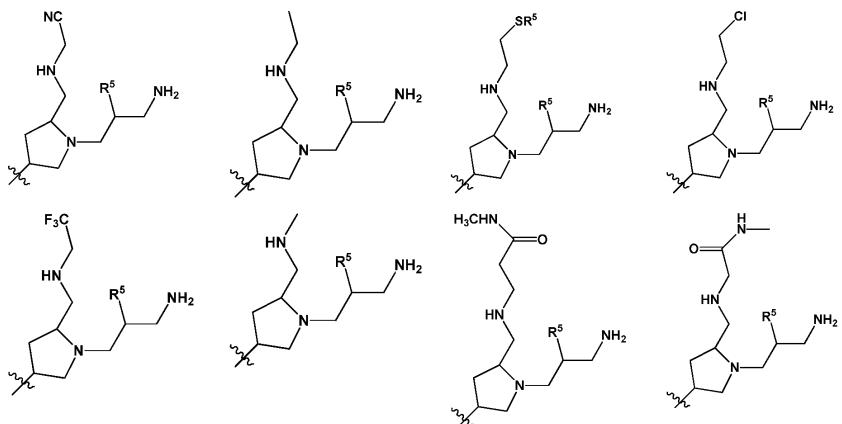
[0433]



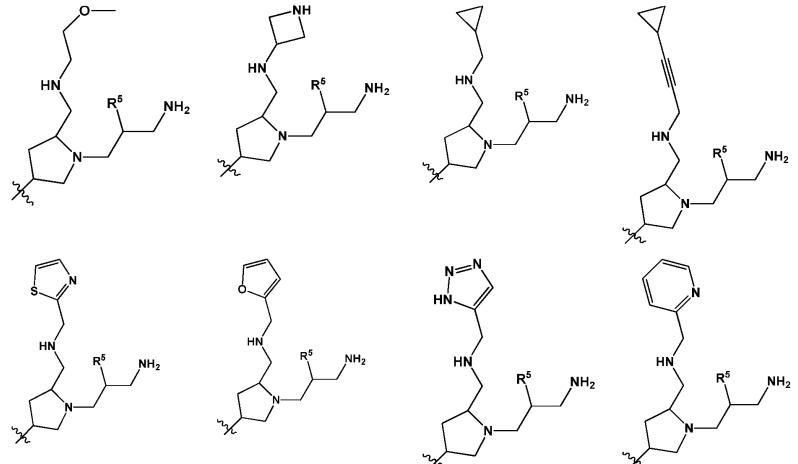
[0434]



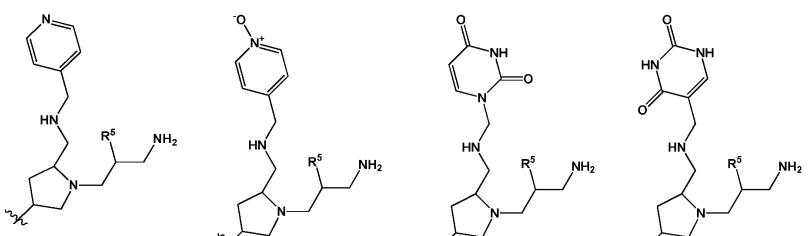
[0435]



[0436]



[0437]

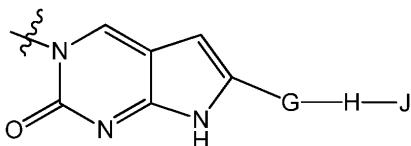


[0438]

[0439] 여기서, n은 0, 1, 또는 2이다.

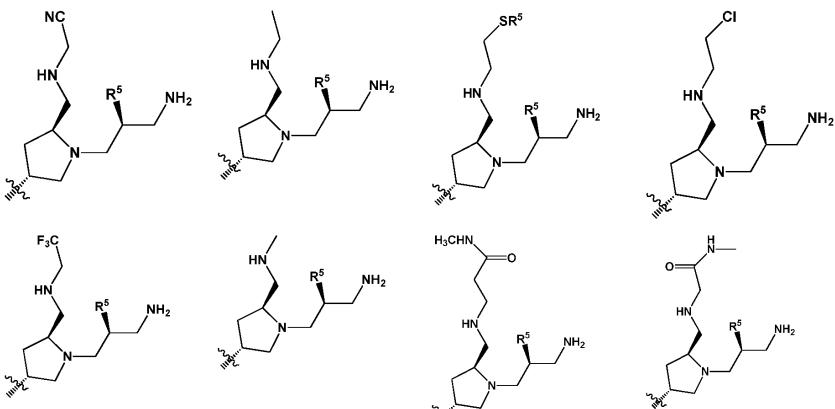
[0440]

일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

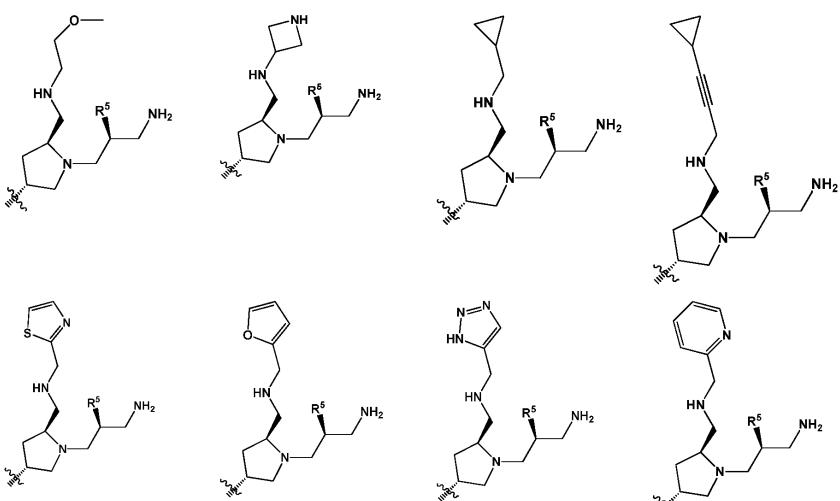


[0441]

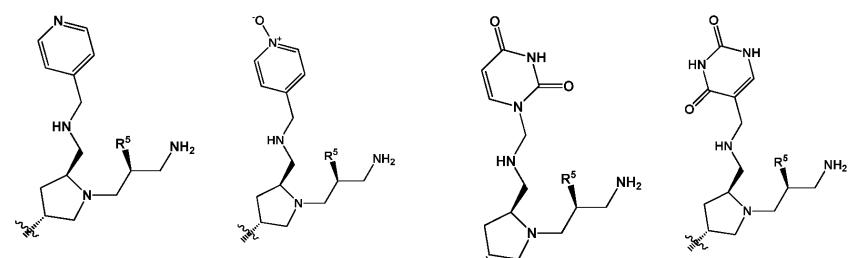
상기 식에서, -G-H-J는



[0443]



[0444]

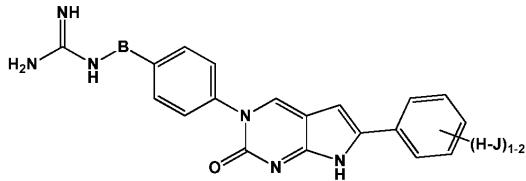


[0445]

에서 선택된다.

[0446]

일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:

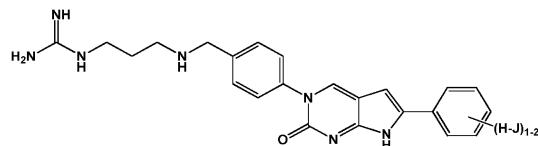


[0448]

[0449] 상기 식에서, B는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고, 이때 0-4개 탄소 원자가 NH로 임의 치환되고,

[0450] 각각의 -H-J는 독립적으로 CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 및 -(C<sub>1-8</sub>) 알킬-NH<sub>2</sub>에서 선택된다.

[0451] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다:



[0452]

[0453] 상기 식에서, 각각의 -H-J는 독립적으로 CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 및 -(C<sub>1-8</sub>) 알킬-NH<sub>2</sub>에서 선택된다.

[0454] 일부 구체예에서, 본 발명은 R<sup>5</sup>를 포함하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R<sup>5</sup>는 (a) 수소, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) -CF<sub>3</sub>, (g) -CN, (h) -N<sub>3</sub>, (i) -NO<sub>2</sub>, (j) -NH<sub>2</sub>, (k) -OR<sup>6</sup>, (l) -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, (m) -C<sub>1-8</sub> 알킬, (n) -C<sub>1-8</sub> 알케닐, (o) -C<sub>1-8</sub> 알키닐, (p) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환), (q) -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-(3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환), (r) -할로알킬, (s) -SR<sup>6</sup>, (t) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및 (u) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택되고; 대안적으로, 2개의 R<sup>5</sup>기는 함께 탄소환을 형성한다.

[0455]

[0455] 일부 구체예에서, 본 발명은 R<sup>6</sup>을 포함하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R<sup>6</sup>은 (a) 수소, (b) -C<sub>1-8</sub> 알킬 (또는 대안적으로 대안적으로 2개 R<sup>6</sup>기는 함께 탄소환을 형성), (c) -할로알킬, (d) -질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 복소환, 및 (e) -3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 탄소환에서 선택된다.

[0456]

[0456] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 W는 존재할 경우, O, NR<sup>1</sup>, NOR<sup>1</sup>, 또는 S이다.

[0457]

[0457] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 X---Y는 존재할 경우, 이 중 결합이고 X는 N이며 Y는 탄소 원자이다.

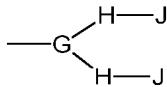
[0458]

[0458] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R<sup>5</sup>는 OR<sup>6</sup>이고, R<sup>6</sup>은 CF<sub>3</sub>이다.

[0459]

[0459] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R<sup>5</sup>는 CF<sub>3</sub>이다.

[0460] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서,



[0461] 여기서 -G-H-J는에서 선택되고, 이때 각각의 -H-J는 독립적으로 -O-CF<sub>3</sub> 및 -(C<sub>1-8</sub> 알킬)-NH<sub>2</sub>에서 선택된다.

[0462] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R<sup>4a</sup>는, 존재하는 경우, 수소이다.

[0463] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 Z는, 존재하는 경우, NR<sup>4</sup>이다.

[0464] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 R<sup>4</sup>는 수소이다.

[0465] 일부 구체예에서, 본 발명은 리보솜에 결합하는, 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다.

[0466] 일부 구체예에서, 본 발명은 리보솜에 결합하는, 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것으로서, 여기서 리보솜은 박테리아 리보솜이다.

[0467] 일부 구체예에서, 본 발명은 표 1의 임의의 화합물에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그에 관한 것이다.

[0468] 일부 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0469] 일부 구체예에서, 본 발명은 인간 또는 동물에서 질환 상태의 위험성을 치료 또는 경감하는 방법에 관한 것으로서 이 방법은 이러한 치료 또는 경감을 필요로 하는 인간 또는 동물에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0470] 일부 구체예에서, 본 발명은 인간 또는 동물에서 미생물 감염을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 인간 또는 동물에게 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0471] 일부 구체예에서, 본 발명은 인간 또는 동물에서 미생물 감염을 치료하기 위한 약물의 제조에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것이다.

[0472] 일부 구체예에서, 본 발명은 인간 또는 동물에게 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물에서 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키는 방법, 또는 인간 또는 동물에서 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방, 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서,

[0473] 여기서, 미생물 감염은 피부 감염, 그람 양성균 감염, 그람 음성균 감염, 병원성 폐렴, 지역사회 획득성 폐렴, 바이러스 감염후(post-viral) 폐렴, 병원 획득성 폐렴/인공호흡기(ventilator) 관련 폐렴, 기도 감염 예컨대 만성 기도 감염(CRTI), 급성 골반 감염, 합병성 피부 및 피부 구조 감염, 비합병성 피부 및 연조직 감염(uSSTI) 및 합병성 피부 및 연조직 감염을 포함하는 피부 및 연조직 감염(SSTI), 복부 감염, 합병성 복부내 감염, 요로 감염, 균혈증, 폐혈증, 심내막염, 방실계 션트 감염, 혈관 통로 감염(vascular access infection), 뇌수막염, 외과적 예방(surgical prophylaxis), 복막 감염, 골 감염, 관절 감염, 메티실린 내성 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 감염, 반코마이신 내성 엔테로코커스(*Enterococci*) 감염, 리네졸리드 내성 유기체 감염, 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*) 감염, 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*) 감염,

여시니아 페스티스(*Yersinia pestis*) 감염, 및 결핵으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0474] 일부 구체예에서, 본 발명은 인간 또는 동물에게 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물에서 합병성 복부내 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키는 방법, 또는 인간 또는 동물에서 합병성 복부내 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서,

[0475] 여기서 합병성 복부내 감염은 다수미생물 감염 예컨대 에스케리치아 콜라이(*Escherichia coli*), 클로스트리디움 클로-트리디오포름(*Clostridium clostridioforme*), 유박테리움 렌텀(*Eubacterium lentum*), 펩토스트렙토코커스 종(*Peptostreptococcus spp.*), 박테로이데스 프라질리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스 오바터스(*Bacteroides ovatus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 스트렙토코커스 안지노서스(*Streptococcus anginosus*), 스트렙토코커스 콘스텔라터스(*Streptococcus constellatus*), 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 또는 클로스트리디움 퍼프링겐스(*Clostridium perfringens*)로 인한 농양에서 선택된다.

[0476] 일부 구체예에서, 본 발명은 인간 또는 동물에게 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물에서 합병성 피부 및 피부 구조 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키는 방법, 또는 합병성 피부 및 피부 구조 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서,

[0477] 여기서 합병성 피부 및 피부 구조 감염은 스타필로코커스 아우레우스(메티실린 감수성 및 내성 단리주), 스트렙토코커스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 피오제네스(*Streptococcus pyogenes*), 에스케리치아 콜라이(*Escherichia coli*), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 박테로이데스 프라질리스(*Bacteroides fragilis*), 펩토스트렙토코커스 스페시스(*Peptostreptococcus species*), 포르피로모나스 아사카롤리티카(*Porphyromonas asaccharolytica*), 또는 프레보렐라 비비아(*Prevotella bivia*)로 인한 골수염없는 당뇨성 발 감염에서 선택된다.

[0478] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물에서 지역사회 획득성 폐렴의 위험성을 치료, 예방, 또는 경감시키기 위한 방법, 또는 지역사회 획득성 폐렴의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서,

[0479] 여기서 지역사회 획득성 폐렴은 동시 발생 균혈증을 갖는 사례를 포함한 스트렙토코커스 뉴모니아(페니실린 감수성 및 내성 단리주), 해모필러스 인플루엔자(베타-락타마아제 양성 단리주 포함), 모라셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*), 또는 비정형 박테리아 예컨대 마이코플라스미 종(*Mycoplasma spp.*)에 기인한다.

[0480] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물에서 합병성 요로 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키는 방법, 또는 합병성 요로 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서,

[0481] 여기서 합병성 요로 감염은 에스케리치아 콜라이(*Escherichia coli*)로 인한 신우신염, 동시발생 균혈증, 또는 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*)로 인한 신우신염에서 선택된다.

[0482] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는 급성 골반 감염의 위험성을 치료, 예방, 또는 경감시키는 방법, 또는 급성 골반 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서,

[0483] 여기서 급성 골반 감염(예를 들면, 산후 자궁근내막염, 폐혈성 유산 및 수술 후 부인과 감염 포함)은 스트렙토코커스 아갈락티아, 에스케리치아 콜라이, 박테로이데스 프라질리스, 포르피로모나스 아사카롤리티카, 펩토스트

렙토코커스 종, 또는 프레보텔라 비비아(*Prevotella bivia*)에 기인한다.

[0484] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물에서 병원 획득성 폐렴/인공호흡기 관련 폐렴의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키는 방법, 또는 병원 획득성 폐렴/인공호흡기 관련 폐렴의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서,

[0485] 여기서 병원 획득성 폐렴/인공호흡기 관련 폐렴은 스트렙토코커스 뉴모니아(페니실린 감수성 및 내성 단리주), 스타필로코커스 아우레우스(메티실린 감수성 및 내성 단리주), 크렙시엘라 뉴모니아, 슈도모나스 애루지노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 아시네토박터 종(*Acinetobacter spp.*), 스테노트로포모나스 말토필리아 (*Stenotrophomonas maltophilia*), 해모필러스 인플루엔자(베타-락타마아제 양성 단리주 포함), 또는 레지오넬라 뉴모필리아(*Legionella pneumophilia*)에 기인한다.

[0486] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물에서 호기성 또는 조건적 그람 양성 미생물로 인간 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키는 방법, 또는 호기성 또는 조건적 그람 양성 미생물로 인한 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서,

[0487] 여기서 호기성 또는 조건적 그람 양성 미생물은 스타필로코커스 아우레우스(메티실린 감수성 및 내성 단리주), 스트렙토코커스 뉴모니아(페니실린 감수성 및 내성 단리주), 엔테로코커스 종(반코마이신 감수성 및 내성 단리주), 스트렙토코커스 아갈락티아, 스트렙토코커스 피오제네스, 또는 스타필로코커스 에피터미디스 (*Staphylococcus epidermidis*)(메티실린 감수성 및 내성 단리주)에서 선택된다.

[0488] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물에서 호기성 및 조건적 그람 음성 미생물로 인한 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방, 또는 경감시키는 방법, 또는 호기성 또는 조건적 그람 음성 미생물로 인한 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서,

[0489] 여기서 호기성 및 조건적 그람 음성 미생물은 에스캐리치아 콜라이(ESBL 및 KPC 생성 단리주), 해모필러스 인플루엔자(베타-락타마아제 양성 단리주), 클렙시엘라 뉴모니아(ESBL 및 KPC 생성 단리주), 시트로박터 프룬디 (*Citrobacter freundii*), 엔테로박터 애로제네스(*Enterobacter aerogenes*), 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*), 모르가넬라 모르가니(*Morganella morganii*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 슈도모나스 애루지노사, 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*), 모라셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 시트로박터 코세리(*Citrobacter koseri*), 해포밀러스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*)(ESBL 및 KPC 생성 단리주), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 및 프로비덴시아 스튜아르티(*Providencia stuartii*)에서 선택된다.

[0490] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물에서 혐기성 미생물로 인한 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감하기 위한 방법, 또는 혐기성 미생물로 인한 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서,

[0491] 혐기성 미생물은 박테로이데스 프라질리스, 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스 오바터스(*Bacteroides ovatus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 클로스트리디움 클로스트리디오포름, 유박테리움 렌텀(*Eubacterium lenthum*), 펩토스트렙토코커스 종(*Peptostreptococcus species*), 포르피로모나스 아사카를리티카, 프레보텔라 비

비아, 박테로이데스 불가테스(*Bacteroides vulgatus*), 클로스트리디움 퍼프린젠스, 또는 푸소박테리움 종(*Fusobacterium spp.*)이다.

[0492] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 또는 IVa에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 유효량을 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물에서 미생물 감염의 위험성을 치료 또는 경감시키는 방법, 또는 미생물 감염의 위험성을 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그의 용도에 관한 것으로서, 여기서 미생물을 레지오넬라 뉴모필리아(*Legionella pneumophilia*)이다.

[0493] 일부 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그가 귀, 눈, 코, 경구, 비경구, 또는 국소 투여되는 방법 또는 용도에 관한 것이다.

[0494] 일부 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그를 합성하는 방법에 관한 것이다.

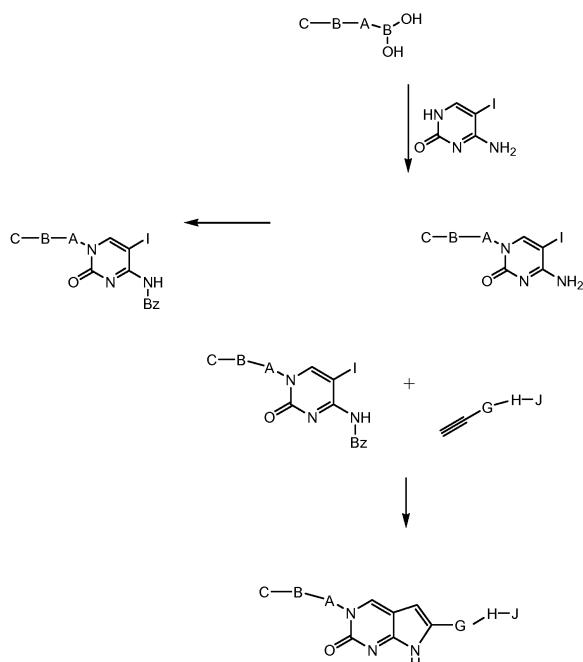
[0495] 일부 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 또는 프로드러그를 함유하는 의료 장치에 관한 것이다.

[0496] 일부 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 함유하는 의료 장치에 관한 것으로서, 여기서 장치는 스텐트이다.

### 3. 본 발명의 화합물의 합성

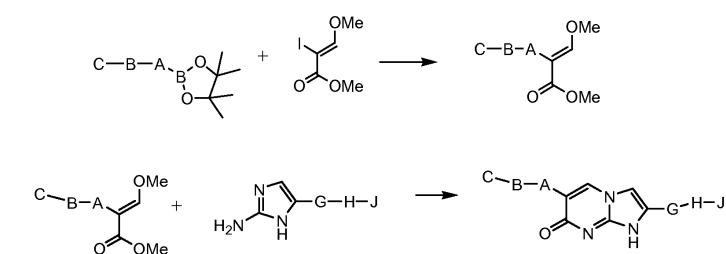
[0498] 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 이하 반응식 1a-5a는 본 발명의 화합물을 합성하는 일반적인 예시 경로를 도시한다. 보다 구체적인 화학적 내용은 실시예에 제공한다.

#### 반응식 1a - 피롤로시토신



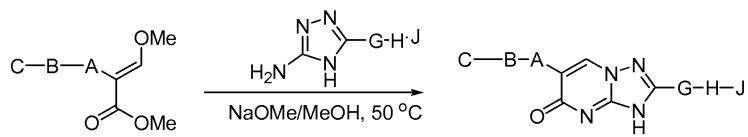
[0500]

#### 반응식 2a - 피롤로이소시토신

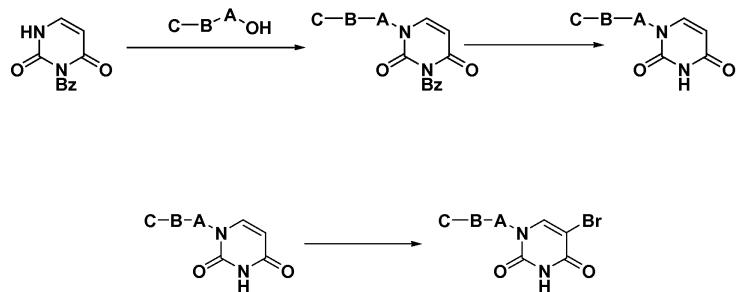


[0502]

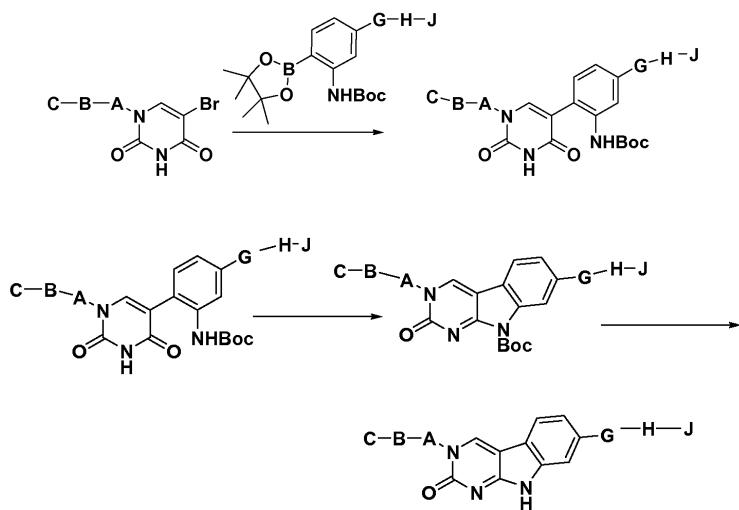
[0503]

반응식 3a - 트리아졸이소시토신

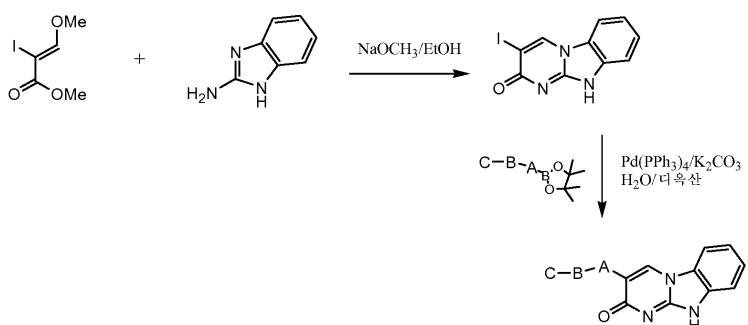
[0504]

반응식 4a - [6,5,6]-파롤로시토신

[0506]



[0507]

반응식 5a - [6,5,6]-파롤로이소시토신

[0509]

4. 본 발명의 화합물의 특징규명

[0510]

상기 기술된 방법으로 디자인, 선별, 및/또는 최적화된 화합물은 제조되면, 그 화합물이 생물학적 활성을 갖는지 여부를 결정하기 위해 당분야의 숙련가에게 공지된 다양한 분석법을 사용해 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 분자는 그들이 예상 활성, 결합 활성 및/또는 결합 특이성을 갖는지 여부를 결정하기 위해, 이하 기술된 분석법을 포함하나, 이에 제한되지 않는 통상의 분석법을 통해 특징규명될 수 있다.

[0512]

또한, 고수율 스크리닝법을 사용해 그러한 분석법을 이용한 분석을 가속화시킬 수 있다. 그 결과, 활성, 예를 들면, 항암, 항박테리아, 항진균, 항기생충 또는 항바이러스 활성제로서의 활성을 대해 본원에 기술된 분자를

신속하게 스크리닝할 수 있다. 또한, 당분야에 공지된 기술을 사용해 어떻게 화합물이 리보솜 또는 리보솜 서브유닛과 상호작용하는지 및/또는 단백질 합성의 조절제(예를 들면, 억제제)로서 유효한지 분석하는 것이 가능할 수 있다. 고수율 스크리닝을 수행하기 위한 일반적인 방법론은 예를 들면, 문헌[Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker]; 및 미국 특허 출원 제5,763,263호에 기술되어 있다. 고수율 분석법은 이하에 기술된 것을 포함하여 1 이상의 상이한 분석 기술을 사용할 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0513] (1) 표면 결합 연구. 다양한 결합 분석법이 그들 결합 활성에 대해 신규한 분자를 스크리닝하는데 유용할 수 있다. 한가지 접근법으로는 리보솜, 리보솜 서브유닛 또는 그의 단편에 대해 목적 분자의 결합 특성을 평가하는데 사용될 수 있는 표면 플라스몬 공명법(SPR)이 포함된다.

[0514] SPR 방법론은 양자-메카니컬 표면 플라스몬의 생성을 통해 실시간으로 2 이상의 거대분자간 상호작용을 측정한다. 하나의 장치(BIAcore Biosensor RTM from Pharmacia Biosensor, Piscataway, N.J.)가 사용자에 의해 조절될 수 있는 완충액 분획과 금막(일회용 바이오센서 "칩"으로서 제공됨) 사이 계면에 다색광의 접속광을 제공한다. 목적 분석물의 공유 고정을 위한 매트릭스를 제공하는 카르복실화된 텍스트란으로 구성된 100 nm 두께 "히드로겔"이 금막에 부착된다. 접속광이 금막의 자유 전자 구름과 상호작용시, 플라스몬 공명이 강화된다. 생성된 반사광은 최적으로 공명을 발생시키는 파장에서 분광적으로 격감된다. 반사된 다색광을 그 성분 파장으로 분리(프리즘에 의함)시키고, 격감된 주파수를 측정하여, BIAcore는 발생된 표면 플라스몬 공명의 거동을 정확하게 기록하는 광학 계면을 확립한다. 상기 기술된 바와 같이 디자인된 경우, 플라스몬 공명(따라서 격감 스펙트럼)은 소산장(대략 히드로겔 두께에 상응)에서의 질량에 감응성이다. 상호작용 쌍의 한 성분이 히드로겔에 고정되어, 상호작용 파트너가 완충액 구획을 통해 제공되면, 2개 성분간 상호작용은 소산장에서의 질량 축적 및 격감 스펙트럼의 측정시 플라스몬 공명의 상응하는 효과를 기준으로 실시간 측정할 수 있다. 이러한 시스템은 성분을 표지화할 필요없이 분자 상호작용을 신속하고 민감한 실시간 측정을 가능케 한다.

[0515] (2) 형광 편광. 형광 편광(FP)은 2개 분자간 연한 반응의  $IC_{50}$  및  $K_d$ 를 도출하기 위해 단백질-단백질, 단백질-리간드 또는 RNA-리간드 상호작용에 용이하게 적용될 수 있는 측정법이다. 이 방법에서 목적 분자 중 하나는 형광단이 접합된다. 이는 대체로 시스템 내 보다 작은 분자이다(이 경우, 목적 화합물). 리간드-프로브 접합체 및 리보솜, 리보솜 서브유닛 또는 그 단편을 함유하는 샘플 혼합물을 수직 편광된 광으로 여기된다. 형광단에 의해 광이 흡광되고, 짧은 시간 후에 재발광된다. 발광된 광의 편광도를 측정한다. 발광된 광의 편광은 몇몇 인자에 의존적이지만, 가장 중요한 것은 용액의 점도 및 형광단의 겉보기 분자량에 의존적이다. 적절한 제어시, 발광된 광의 편광도에서의 변화는 오직 형광단의 겉보기 분자량에서의 변화에 의존적이며, 형광단의 겉보기 분자량은 프로브-리간드 접합체가 용액 내에서 자유로운지 또는 수용체에 결합된 것인지 여부에 의존적이다. FP를 기반으로 하는 결합 분석법은 많은 중요한 장점을 가지며, 진정한 균질 평형 조건 하에서  $IC_{50}$  및  $K_d$ 의 측정, 분석 속도 및 자동화에 대한 편의, 및 탁한 혼탁액 및 채색 용액에서의 스크리닝 능력 등이 포함된다.

[0516] (3) 단백질 합성. 앞서 기술된 생화학적 분석법에 의한 특징규명이외에도, 목적 화합물이 리보솜 또는 리보솜 서브유닛의 기능적 활성의 조절제(예를 들면, 단백질 합성의 억제제)로서 특징될 수 있다는 것을 고려한다.

[0517] 또한, 보다 특이적인 단백질 합성 억제 분석법은 화합물을 전체 유기체, 조직, 장기, 소기관, 세포, 세포 또는 세포하 추출물, 또는 정제된 리보솜 조제물에 투여하고 예를 들면 단백질 합성을 억제하는 그 억제 상수( $IC_{50}$ )를 측정하는 것에 의해 약리학적 및 억제 특성을 관찰하는 것에 의해 수행된다.

[0518]  $^3\text{H}$  루신 또는  $^{35}\text{S}$  메티오닌의 도입, 또는 유사한 실험을 수행하여 단백질 합성 활성을 조사할 수 있다. 목적 분자의 존재 하에서 세포내 단백질 합성량 또는 그 속도에서의 변화는 그 분자가 단백질 합성의 조절제라는 것을 의미한다. 단백질 합성 속도 또는 양에서의 감소는 그 분자가 단백질 합성의 억제제라는 것을 의미한다.

[0519] (4) 항미생물 분석 및 다른 평가법. 또한 화합물은 세포 수준에서 항증식 또는 항감염 특성에 대해 분석될 수 있다. 예를 들면, 표적 유기체가 미생물인 경우, 목적 화합물의 활성은 화합물을 함유하는 배지 또는 화합물이 없는 배지에서 목적 미생물을 성장시켜 분석될 수 있다. 성장 억제는 그 분자가 단백질 합성 억제제로서 작용할 수 있다는 것을 의미한다. 보다 구체적으로, 박테리아 병원체에 대한 목적 화합물의 활성은 지정된 인간 병원체 균주의 성장을 억제하는 화합물을 능력에 의해 검증될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 박테리아 균주 패널을 집합시켜 일부는 규명된 내성 기전을 포함하는, 다양한 표적 병원체 종을 포함시킬 수 있다. 이러한 유기체 패널의 용도는 역가 및 스펙트럼뿐만 아니라 내성 기전을 배제하려는 관점에서 구조-활성 관계를 결정할 수 있게 한다.

- [0520] 최소 억제 농도(MIC)는 문헌[The Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI; 이전에 the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)]에 의해 개량된 프로토콜에 따라, 미세희석법, 대체로 100 마이크로리터의 최종 부피로의 미세희석법을 통해 측정된다. 문헌[CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. Wayne, PA: NCCLS; 2000]를 참조한다. 이 분석법은 CLSI에 의해 출판된 일반적인 방법론에 따라 마이크로타이터 트레이에서 수행될 수 있다. 문헌[CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition. CLSI Document M7-A7 [ISBN 1-56238-587-9] CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006)]을 참조한다.
- [0521] 화합물의 항미생물 및 다른 약물 특성은 다양한 생체내 포유동물 분석법, 예컨대 마우스 또는 래트 복막염 감염 모델, 피부 및 연조직 모델(흔히 대퇴부 모델이라고도 함), 또는 마우스 폐렴 모델에서 더욱 평가될 수 있다. 당분야의 숙련가에게 공지된 폐혈증 또는 장기 감염 모델이 존재한다. 이러한 효험 모델은 평과 프로세스의 일부로서 사용되고 인간에서 가능한 효능의 가이드로서 사용될 수 있다. 종료점은 박테리아 존재량 감소부터 치사율까지 다양할 수 있다. 후자의 종료점의 경우, 결과는 흔히  $PD_{50}$  값으로서 표현되거나, 또는 사망으로부터 50%의 동물을 보호하는 약물의 용량으로서 표현된다.
- [0522] 화합물의 약물-유사 특성을 더욱 평가하기 위해, 사이토크롬 P450 효소 및 II기 대사 효소의 억제 측정치를 또한 재조합 인간 효소 시스템 또는 보다 복잡한 시스템 예컨대 인간 간 마이크로솜을 이용하여 측정할 수 있다. 또한, 화합물은 또한 이들 대사 효소 활성의 기질로서 평가될 수 있다. 이러한 활성은 약물-약물 상호작용을 일으키거나 또는 유용한 항미생물 활성을 유지 또는 그러한 활성이 없는 대사산물을 생성하는 화합물의 가능성을 결정하는데 유용하다.
- [0523] 경구적으로 생체이용될 수 있는 화합물의 잠재성 평가치를 얻기 위해, 또한 가용성 및 Caco-2 분석을 수행할 수도 있다. 후자는 1 마이크론 멤브레인이 장착된 24웰 마이크로타이터 플레이트의 웰 내에서 보통 성장시킨 Caco-2 세포 단층을 통한 계대 및 약물 측정을 허용하는 인간 상피 유래 세포주이다. 자유 약물 농도가 단층의 측저면 상에서 측정될 수 있고, 장 단층을 통해 통과할 수 있는 약물의 양이 측정된다. 단층 강도 및 캡 연결부의 견고성을 보장하기 위한 적절한 제어가 요구된다. 이러한 동일 시스템을 사용하여 P-당단백질 매개 유입 추정치를 얻을 수 있다. P-당단백질은 편극 단층을 형성하는, 세포의 정접막에 위치하는 펌프이다. 이 펌프는 Caco-2 세포막을 통과하는 능동 또는 수동 흡수를 없애서, 그 결과 적은 약물이 장 상피층을 통과하게 된다. 이러한 결과는 흔히 가용성 측정과 함께 행해지고 이들 인자 둘 모두는 포유동물에서 경구 생체이용효율에 기여하는 것으로 알려져 있다. 전통적인 약동력학 실험을 이용하는 동물 및 궁극적으로 인간에서 경구 생체이용효율 측정은 절대 경구 생체이용효율을 결정하게 된다.
- [0524] 실험 결과는 또한 약물-유사 특성에 기여하는 물리-화학 매개변수를 예측하는데 도움을 주는 모델을 구축하는데 사용될 수 있다. 그러한 모델이 검증되면, 실험 방법론은 줄고, 모델 예측성에 대한 신뢰도가 증가한다.
- [0525] 5. 제제 및 투여
- [0526] 본 발명의 화합물은 예를 들면 박테리아 감염, 진균 감염, 바이러스 감염, 설사, 기생병, 및 암을 포함한 질병, 포유동물과 비포유동물을 포함한, 다양한 인간 또는 다른 동물의 예방이나 치료에 유용할 수 있다. 확인되면, 본 발명의 활성 분자는 사용전에 임의의 적절한 담체에 도입될 수 있음을 고려한다. 활성 분자의 용량, 투여 모드 및 적절한 담체의 사용은 의도하는 수용자 및 표적 유기체에 따라 좌우된다. 수의학 및 인간 의학 용도를 위한, 본 발명에 따른 화합물의 제제는 대체로 그러한 화합물을 약학적으로 허용되는 담체와 함께 포함한다.
- [0527] 담체(들)은 수용자에게 유해하지 않고 제제의 다른 성분과 상용성 면에서 "허용되는" 것이어야 한다. 이러한 관점에서, 약학적으로 허용되는 담체는 임의약학 투여에 적합한, 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아 및 항진균 활성제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함하고자 한다. 약학적으로 활성있는 물질을 위한 그러한 매질 및 활성제의 사용은 당분야에 공지이다. 임의의 통상적 매질 또는 활성제는 활성 화합물과 상용성이지 않은 것을 제외하고, 조성물에서의 그 용도가 고려된다. 보조적인 활성 화합물(당분야에 공지 및/또는 본 발명에 따라 동정 또는 디자인됨)이 또한 조성물에 도입될 수 있다. 제제는 편리하게 단위 제형으로 존재할 수 있고 제약/미생물학 분야에서 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 대체로, 일부 제제는 화합물을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 둘 모두와 혼합하고, 이후 필요하면 적합한 제제로 그 생성물을 성형시켜 제조된다.
- [0528] 본 발명의 약학 조성물은 그 목적 투여 경로에 적합하도록 제제화되어야 한다. 투여 경로는 경구, 귀, 눈, 코,

또는 비경구, 예를 들면 정맥내, 피부내, 흡입, 경피(국소), 경점막, 및 직장 투여를 포함한다. 비경구, 피부내, 또는 피하 적용을 위해 사용되는 용액 또는 혼탁액은 다음의 성분들을 포함할 수 있다: 멸균 희석제 예컨대 주사용 물, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린, 프로필렌글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 퀼레이팅제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장력 조절제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스, pH는 산이나 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다.

[0529] 경구 또는 비경구 투여에 유용한 용액은 제약 분야에 공지된 임의의 방법을 통해 제조될 수 있으며, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, (Gennaro, A., ed.), Mack Pub., (1990)]에 기술된 것을 참조한다. 비경구 투여용 제제는 또한 구강 투여용 글리코콜레이트, 직장 투여용 메톡시살리실레이트, 또는 질 투여용 시트르산을 포함할 수 있다. 비경구 조제물은 앰플, 1회용 시린지 또는 유리나 플라스틱으로 제조된 복수 용량 바이알에 동봉될 수 있다. 직장 투여용 죠제는 또한 약물을 비자극성 부형제 예컨대 코코아 버터, 다른 글리세리드, 또는 실온에서는 고체이고 체온에서는 액체인 다른 조성물과 혼합하여 제조될 수 있다. 제제는 또한 예를 들면 폴리알킬렌글리콜 예컨대 폴리에틸렌글리콜, 식물성 오일, 및 수소화 나프탈렌을 포함할 수 있다. 직접 투여용 제제는 글리세롤 및 다른 고점도 조성물을 포함할 수 있다. 이러한 약물에 유용할 수 있는 다른 비경구 담체에는 에틸렌비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투압 펌프, 이식성 주입계, 및 리포좀이 포함된다. 흡입 투여용 제제는 부형제로서, 예를 들면 락토스를 함유할 수 있거나, 또는 예를 들면 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 글리코콜레이트 및 데옥시콜레이트를 함유하는 수용액, 또는 점비액 형태로 투여되는 유성액, 또는 코내에 적용되는 젤일 수 있다. 직장 전달을 위해 정체 관장이 또한 사용될 수 있다.

[0530] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 각각 사전결정된 약물을의 양을 함유하는, 개별 단위 예컨대 캡슐, 젤라틴 캡슐, 샤ퟘ, 정제, 트로키, 또는 로젠지; 분말 또는 과립 조성물; 수성액 또는 비수성액 중 용액 또는 혼탁액; 또는 수중유 에멀션 또는 유중수 에멀션 형태일 수 있다. 약물은 또한 볼러스, 연약 또는 페이스트 형태로 투여될 수 있다. 정제는 경우에 따라 1 이상의 보조 성분과 함께 약물을 압착 또는 몰딩시켜 제조될 수 있다. 압착 정제는 적절한 기계에서, 경우에 따라 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성 또는 분산제와 혼합된, 자유 유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립 형태의 약물을 압착시켜 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 적절한 기계에서, 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 적절한 담체 및 분말화 약물의 혼합물을 몰딩시켜 제조될 수 있다.

[0531] 경구 조성물은 대체로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구 치료 투여 목적을 위해, 활성 화합물을 부형제와 함께 도입될 수 있다. 구강청결제로서 사용하기 위한 유체 담체를 이용해 제조된 경구 조성물은 유체 담체 중 화합물을 포함하고 경구에 적용되어 획소리를 내고 뺏어내거나 또는 삼켜지게 된다. 약학적으로 적합한 결합제, 및/또는 보강제 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 임의의 이하 성분, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정 세룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스; 봉해제 예컨대 알긴산, 프리모겔, 또는 옥수수전분; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스; 유동화제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 유기 풍미제.

[0532] 주사용으로 적합한 약학 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적절한 담체는 생리적 염수, 정제균성 물, Cremophor ELTM(BASF, Parsippany, NJ) 또는 인산 완충 염수(PBS)를 포함한다. 제조 및 보관 조건 하에서 안정 해야 하고 미생물 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 및 액상 폴리에틸렌글리콜), 및 이의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들면, 코팅 예컨대 레시틴을 사용하는 것에 의해, 분산 물의 경우에는 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지된다. 많은 경우, 등장 화제, 예컨대 당, 다가알콜 예컨대 만니톨, 솔비톨 또는 염화나트륨이 조성물에 포함되는 것이 바람직하다. 주사용 조성물의 장기간 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 활성제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 첨가시킴으로서 이루어질 수 있다.

[0533] 멸균 주사용액은 상기 열거된 성분 중 1 또는 그 조합과 적절한 용매 중 필요량의 활성 화합물을 도입하고, 필요한 경우 여과 멸균을 후속하여 제조될 수 있다. 대체로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 성분 중에서 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 도입하여 제조된다. 멸균 주사용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 이전에 멸균여과된 그 용액으로부터 임의 추가적인 목적 성분이 더해진 활성 성분의 분말이 생성되는 진공 건조법 및 냉동 건조법을 포함한다.

- [0534] 관절내 투여에 적합한 제제는 미세결정형, 예를 들면 수성 미세결정 혼탁액 형태일 수 있는 약물의 멀균 수성 조제물 형태일 수 있다. 리포좀 제제 또는 생분해성 중합체 시스템이 또한 관절 내 및 눈 투여 둘 모두를 위한 약물을 준비하는데 사용될 수 있다.
- [0535] 눈 치료를 포함하여, 국소 투여에 적합한 제제는 액체 또는 반액체 조제물 예컨대 도찰제, 로션, 젤, 도포제, 수중유 또는 유중수 에멀션 예컨대 크림, 연고 또는 페이스트; 또는 용액 또는 혼탁액 예컨대 점적액을 포함한다. 피부 표면에 국소 투여를 위한 제제는 약물을 피부학적으로 허용되는 담체 예컨대 로션, 크림, 연고 또는 비누로 분산시켜 제조된다. 국소 도포하고 제거를 억제하기 위해 피부 상에 막이나 층을 형성할 수 있는 담체가 특히 유용하다. 내부 조직 표면에 국소 도포를 위해, 활성제는 액체 조직 접착제 또는 조직 표면에 접착을 강화시키는 것으로 알려진 다른 물질에 분산될 수 있다. 예를 들면, 히드록시프로필셀룰로스 또는 피브리노겐/트롬빈 용액을 사용하는 것이 유리하다. 대안적으로, 조직 코팅 용액, 예컨대 펙틴-함유 제제가 사용될 수 있다.
- [0536] 흡입 치료를 위해, 스프레이로 분배되는 분말 흡입(자가추진 또는 스프레이 제제)은 네뷸라이저이거나 또는 오토마이저가 사용될 수 있다. 이러한 제제는 분말 흡입 장치 또는 자가 추진 분말-분배 제제로부터 폐 투여를 위한 미분 형태일 수 있다. 자가 추진 용액 및 스프레이 제제의 경우, 원하는 스프레이 특징(즉, 원하는 입자 크기를 갖는 스프레이를 생성할 수 있는 특징)을 갖는 밸브의 선택에 의해 또는 제어된 입자 크기의 혼탁 분말로서 활성 성분을 유입시켜서 그 효과를 달성할 수 있다. 흡입 투여를 위해, 화합물은 또한 적절한 추진제, 예를 들면 가스 예컨대 이산화탄소를 함유하는 가압 용기 또는 분배기, 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이 형태로 전달될 수 있다.
- [0537] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 투파하려는 장벽에 적합한 침투제가 제제에 사용된다. 그러한 침투제는 대체로 당분야에 공지이며, 예를 들면, 경점막 투여를 위해, 세제 및 담즙산염이 포함된다. 경점막 투여는 코 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 수행될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 대체로 당분야에서 공지된 바와 같이 연고, 셀브, 젤 또는 크림으로 제제화된다.
- [0538] 활성 화합물은 체내로부터의 빠른 제거로부터 화합물을 보호하게 되는 담체와 함께 제조될 수 있는데, 예컨대 임플란트 및 미세캡슐화 전달 시스템을 포함한 제어 방출형 제제로 제제화될 수 있다. 생분해성, 생적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리언하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 그러한 제제의 제조 방법은 당분야의 숙련가에게 공지이다. 리포좀 혼탁액이 또한 약학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 당분야의 숙련가에게 공지된 방법, 예를 들면, 미국 특허 제4,522,811호에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0539] 경구 또는 비경구 조성물은 투여 용이성 및 용량 균일성을 위해 단위 용량 제형으로 제제화될 수 있다. 단위 용량 제형은 치료하려는 피험체를 위해 통합된 용량으로서 적합화된 물리적으로 분리된 단위를 의미하며; 각 단위는 필요한 약학 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 사전결정된 양을 함유한다. 본 발명의 단위 용량 제형에 대한 상세사항은 활성 화합물의 고유한 특징 및 얻고자하는 특정 치료 효과, 및 개체의 치료를 위해 그러한 활성 화합물을 배합하는데 있어 당분야의 내재된 제한에 직접적으로 의존적이고 그에 따라 지시된다. 또한, 투여는 볼러스의 주기적 주사에 의할수 있거나, 또는 외부 저장고(예를 들면, 정맥내 백)로부터의 정맥내, 근육내, 또는 복강내 투여를 통해 보다 연속적으로 이루어 질 수 있다.
- [0540] 조직 표면에 접착을 원하는 경우 조성물은 피브리노겐-트롬빈 조성물 또는 다른 생부착제에 분산된 약물을 포함할 수 있다. 또한 화합물은 페인팅되거나, 분무되거나 아니면 원하는 조직 표면에 도포될 수 있다. 대안적으로, 약물은 예를 들면, 치료 유효량, 예컨대 원하는 효과를 유도하기에 충분한 시간 동안 표적 조직에 약물의 농도를 제공하는 양으로, 인간 또는 다른 포유동물에 귀, 눈, 코, 비경구 또는 경구 투여되도록 제제화될 수 있다.
- [0541] 활성 화합물이 이식 시술의 일부로서 사용되는 경우, 도너로부터 조직 또는 장기의 제거 전에 이식되려는 생조직 또는 장기에 제공될 수 있다. 화합물은 도너 숙주에게 제공될 수 있다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 도너로부터 분리되어지면, 장기 또는 생조직은 활성 화합물을 함유하는 보존 용액에 위치될 수 있다. 모든 경우에서, 활성 화합물은 조직에 주사함으로써, 원하는 조직에 직접 투여되거나, 또는 예를 들면 본원에 기술 및/또는 당분야에 공지된 임의의 방법과 제제를 사용해, 귀, 눈, 코, 경구 또는 비경구 투여에 의해 전신으로 제공될 수 있다. 약물이 장기 또는 조직 보존 용액의 일부로서 포함되는 경우, 임의의 시판 보존 용액을 사용하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들면, 당분야에 공지된 유용한 용액은 콜린스 용액, 위스콘신 용액, 벨저 용액, 유로콜린스 용액 및 젖산화 링거 용액을 포함한다.

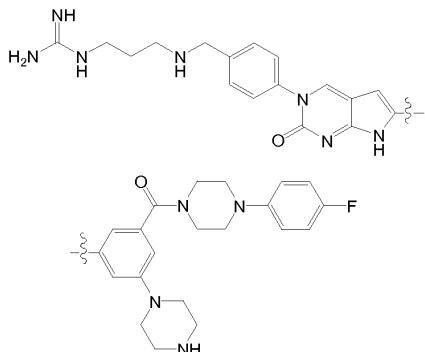
- [0542] 본 발명의 화합물은 조직과 접촉하도록 위치된 의료 장치에 화합물을 도포하여 조직과에 직접 투여될 수 있다. 의료 장치의 예로는 스텐트가 있으며, 이는 본 발명의 1 이상의 화합물을 함유하거나 또는 그로 코팅된다.
- [0543] 예를 들면, 활성 화합물은 혈관 손상 부위에서 스텐트에 적용될 수 있다. 스텐트는 제약 분야에 공지된 임의 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Fattori, R. and Piva, T., "Drug Eluting Stents in Vascular Intervention," Lancet, 2003, 361, 247-249; Morice, M. C., "A New Era in the Treatment of Coronary Disease?" European Heart Journal, 2003, 24, 209-211; and Toutouzas, K. et al., "Sirolimus-Eluting Stents: A Review of Experimental and Clinical Findings," Z. Kardiol., 2002, 91(3), 49-57]을 참조한다. 스텐트는 스테인레스 강이나 다른 생체적합성 금속으로 제작되거나 또는 생체적합성 중합체로 제조될 수 있다. 활성 화합물은 스텐트 표면에 연결되고, 삽입되어 스텐트 상에 코팅된 중합체 물질로부터 방출되거나, 또는 스텐트를 코팅하거나 걸쳐있는 담체에 의해 둘러쌓여져 그로부터 방출될 수 있다. 스텐트는 스텐트에 인접한 조직에 단일 또는 복수 활성 화합물을 투여하는데 사용될 수 있다.
- [0544] 본원에 기술된 방법으로 확인 또는 디자인된 활성 화합물은 질환을 치료(예방적으로 또는 치료적으로)하기 위해 개체에 투여될 수 있다. 그러한 치료와 함께, 계놈약학(즉, 개체의 유전형과 외래 화합물이나 약물에 대한 개체의 반응간 관련성 연구)이 고려될 수 있다. 치료제 물질대사 치아는 약리학적 활성 약물의 용량 및 혈중 농도관 관련성 변화에 의해 심각한 독성이나 치료 실패를 초래할 수 있다. 따라서, 담당의 또는 임상의는 약물을 사용하는 치료의 치료 계획 및/또는 용량을 맞추는 것뿐만 아니라 약물 투여를 결정하는데 있어 관련 계놈약학 연구에서 얻어진 적용 지식을 고려할 수 있다.
- [0545] 포유동물에서의 박테리아 감염을 치료, 또는 방지하기 위한 치료적 용도에서, 화합물 또는 이의 약학 조성물은 항미생물 효과가 있는 치료를 겪게되는 동물에서 활성 성분의 농도, 즉, 양 또는 혈중 수준 또는 조직내 수준을 획득하고 유지하는 용량으로 귀, 눈, 코, 경구, 비경구 및/또는 국소 투여된다. 대체로, 활성 성분의 유효 용량은 약 0.1 내지 약 100, 보다 바람직하게는 약 1.0 내지 약 50 mg/kg-체중/일의 범위이다. 투여되는 양은 치료하려는 질환 또는 정후의 유형 및 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 전달되는 화합물의 상대적 생물학적 효능, 약물의 제제, 제제 내 부형제의 존재 및 유형, 투여 경로 등과 같은 변수에 따라 좌우된다. 또한, 투여되는 초기 용량은 우려하는 혈중 수준이나 조직 수준을 신속하게 얻기위해 보다 높은 수준 이상으로 증가시키거나, 또는 초기 용량은 최적 농도보다 적을 수 있고 1일 용량은 특정 상황에 따라서 치료 과정 동안 점진적으로 증가될 수 있다. 필요하다면, 1일 용량은 또한 투여를 위한 복수 용량, 예를 들면 1일 2회 내지 4회로 나눠질 수 있다.
- [0546] 인간 및 다른 포유동물에서의 다양한 질환 상태 또는 병태는 네센스 또는 미스센스 돌연변이에 의해 야기되거나 또는 매개된다고 알려져 있다. 그러한 돌연변이는 예를 들면, 단백질 합성, 폴딩, 트래킹 및/또는 기능에 악영향을 주어 질환 상태 또는 병태를 야기하거나 매개한다. 질환 또는 병태의 주목할만한 비율이 네센스 또는 미스센스 돌연변이로 인해 일어나는 것으로 여겨지는 질환 상태 또는 병태의 예로는 혈우병(인자 VIII 유전자), 신경섬유종증(NF1 및 NF2 유전자), 망막색소변성증(인간 USH2A 유전자), 수포성 피부 질환 예컨대 수포성 양진성 표피박리증(COL7A1 유전자), 낭포성 섬유증(낭포성 섬유증 경막 조절자 유전자), 유방 및 난소 암(BRCA1 및 BRCA2 유전자), 뒤센 근이영양증(디스트로핀 유전자), 결장암(미스맷치 복구 유전자, 주로 MLH1 및 MSH2에), 및 리소솜 저장 질환 예컨대 니만-페크 질환(산 스판고미엘리나아제 유전자)이 포함된다. 예를 들어, 문헌[Sanders CR, Myers JK. Disease-related misassembly of membrane proteins. Annu Rev Biophys Biomol Struct. 2004;33:25-51; National Center for Biotechnology Information (U.S.) [Genes and disease](#) Bethesda, MD : NCBI, NLM ID: [101138560](#); and Rasko, Istvan; Downes, C S [Genes in medicine : molecular biology and human genetic disorders](#) 1st ed. London ; New York : Chapman & Hall, 1995. NLM ID: 9502404]을 참조한다. 본 발명의 화합물은 이러한 네센스 또는 미스센스 돌연변이에 의해 야기되거나 또는 매개되는 질환 상태의 치료 또는 예방을 필요로하는 포유동물에게 그러한 질환 상태에 관여되는 네센스 또는 미스센스 돌연변이를 억제하기 위한 본 발명의 유효량을 투여하는 것에 의해 네센스 또는 미스센스 돌연변이에 의해 야기되거나 또는 매개되는 포유동물에서의 질환 상태를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.
- [0547] 6. 실시예
- [0548] 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 Bruker Avance 300 또는 Avance 500 분광계에서 획득하거나, 또는 일부 경우에 GE-Nicolet 300 분광계에서 획득한다. 공통 반응 용매는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 등급이거나 또는 미국 화학회(ACS) 등급이며, 달리 표시하지 않으면 제조사로부터 입수된 대로 무수물이다. "크로마토그래피" 또는 "실리카 겔에 의해 정제된"은 달리 언급하지 않으면 실리카 겔을 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피(EM Merck,

Silica Gel 60, 230-400 메쉬)를 의미한다.

[0549] 본 발명의 화합물은 즉시 특정 상황에 적합화된 공지의 화학 별법을 사용해 제조될 수 있다.

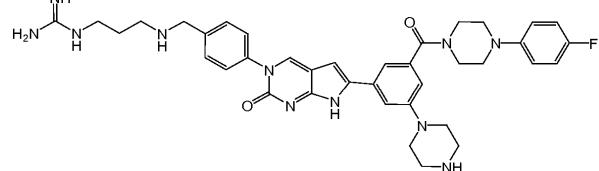
[0550] 이하 실시예의 합성에 대한 실험 상세설명에서 사용되는 일부 용어는 다음과 같이 정의된다: h 또는 hr = 시간(들); min = 분(들); mol = 몰(들); mmol = 밀리몰(들); M = 몰농도(molar);  $\mu\text{M}$  = 마이크로몰농도; g = 그램(들);  $\mu\text{g}$  = 마이크로그램(들); rt = 실온; L = 리터(들); mL = 밀리리터(들);  $\text{Et}_2\text{O}$  = 디에틸 에테르; THF = 테트라히드로퓨란; DMSO = 디메틸 셀록시드; EtOAc = 에틸 아세테이트;  $\text{Et}_3\text{N}$  = 트리에탄올아민;  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  또는 DIPEA = 디이소프로필에틸아민;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 염화메틸렌;  $\text{CHCl}_3$  = 클로로포름;  $\text{CDCl}_3$  = 중수소함유 클로로포름;  $\text{CCl}_4$  = 사염화탄소; MeOH = 메탄올;  $\text{CD}_3\text{OD}$  = 중수소함유 메탄올; EtOH = 에탄올; DMF = 디메틸포름아미드; BOC = *t*-부톡시카르보닐; CBZ = 벤질옥시카르보닐; TBS = *t*-부틸디메틸실릴; TBSCl = *t*-부틸디메틸실릴 클로라이드; TFA = 트리플루오로아세트산; DBU = 디아자비시클로운데센; TBDPSCl = *t*-부틸디페닐클로로실란; Hunig 염기 = *N,N*-디소프로필에틸아민; DMAP = 4-디메틸아미노파리딘; CuI = 구리(I) 요오다이드; MsCl = 메탄설포닐클로라이드;  $\text{NaN}_3$  = 나트륨 아자이드;  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  = 황산나트륨;  $\text{NaHCO}_3$  = 중탄산나트륨; NaOH = 수산화나트륨;  $\text{MgSO}_4$  = 황산마그네슘;  $\text{K}_2\text{CO}_3$  = 탄산칼륨; KOH = 수산화칼륨;  $\text{NH}_4\text{OH}$  = 수산화암모늄;  $\text{NH}_4\text{Cl}$  = 염화암모늄;  $\text{SiO}_2$  = 실리카; Pd-C = 탄소상 팔라듐; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = 대클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II).

[0551] 본 발명에 따라 합성된 예시적인 화합물은 하기 표 1에 열거하였다. 굵은 결합이나 점선 결합은 키랄 중심에서의 특정 입체화학을 나타내려고 도시한 것인데 반해, 물결 결합은 치환체가 양쪽의 배향으로 존재할 수 있거나 또는 화합물이 그 혼합물이라는 것을 의미한다. 관심 보존 공간에서, 일부 화합물의 화학 구조는 각각 물결선이 교차된 결합으로 표시된 2개의 연결점을 갖는 2개 부분으로 분할됨을 알 수 있을 것이다. 예를 들면, 아래 2개 부분으로 도시된, 화합물 755은



[0552]

[0553] 그러나, 아래의 완전한 화학식 구조에 상응한다.



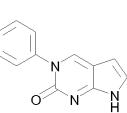
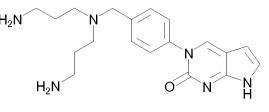
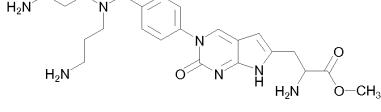
[0554]

[0555] 본 발명의 화합물은 염, 에스테르, 및 프로드러그로서 제조, 제제화, 및 전달될 수 있다. 편의를 위해, 화합물은 대체로 특정 염, 에스테르, 또는 프로드러그 형태를 나타내지 않고 도시된다.

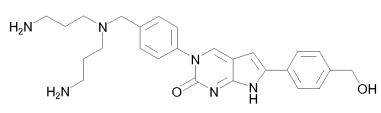
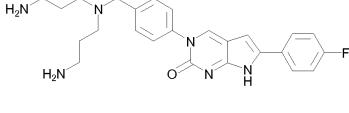
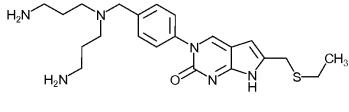
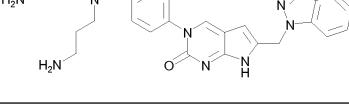
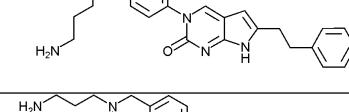
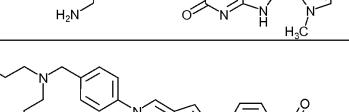
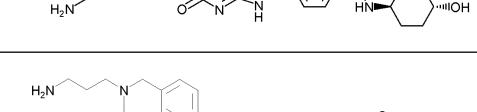
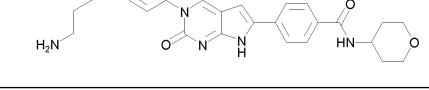
[0556]

본 발명의 화합물은 하기 표 1에 도시하였다. LCMS(액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼) 데이터가 입수가능한 경우에 제공된다. 데이터가 입수가능하지 않은 경우에는 "NA"로 표시한다. LCMS 데이터는 달리 표시한 경우를 제외하고는, [M + H]<sup>+</sup>의 형태로, m/z에 대한 방식을 사용해 제공한다.

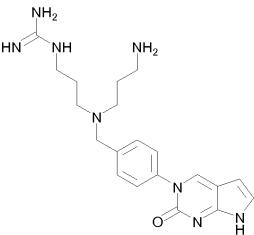
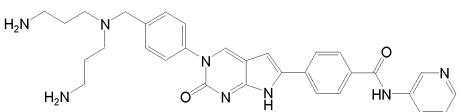
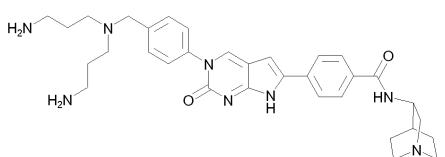
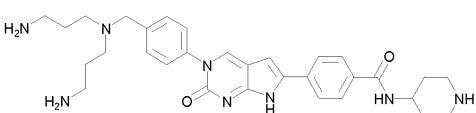
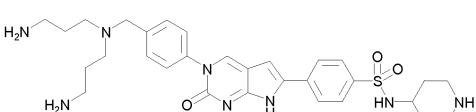
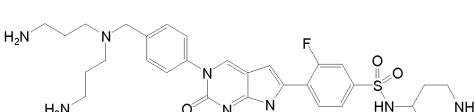
**표 1**

화합물 번호	구조	LCMS
142		241.00
154		355.10
169		456.20

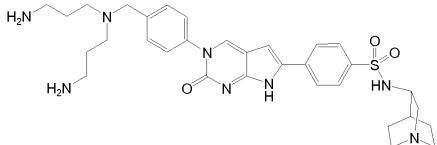
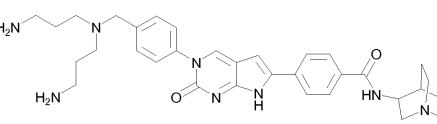
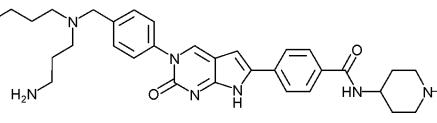
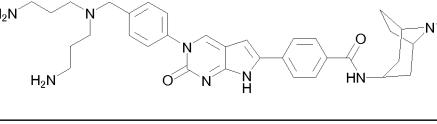
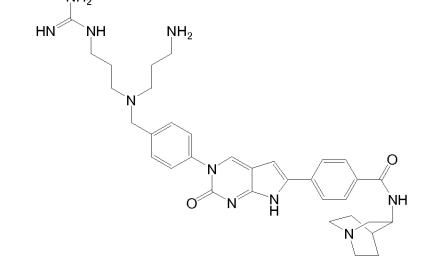
[0557]

179		461.30
180		449.20
181		486.10
182		486.10
183		459.20
184		435.00
192		572.30
193		558.30

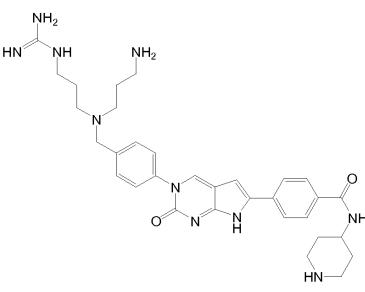
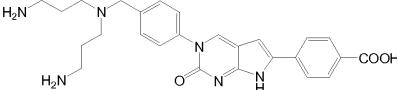
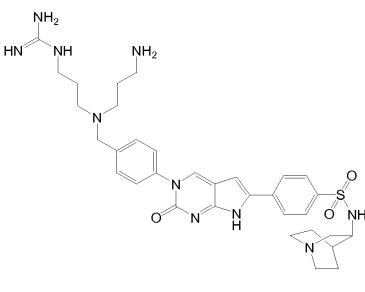
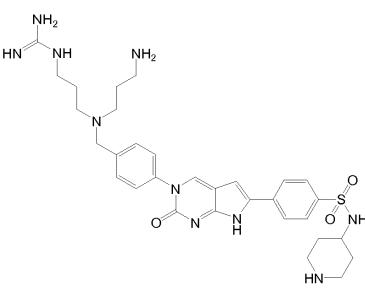
[0558]

194		397.20
195		551.30
196		583.30
197		557.30
198		593.20
200		611.30

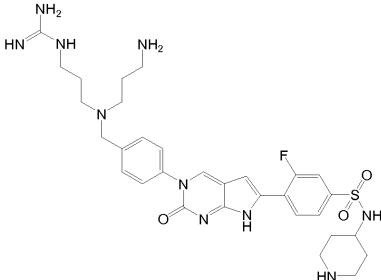
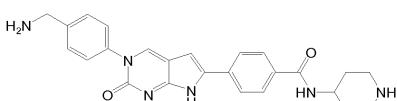
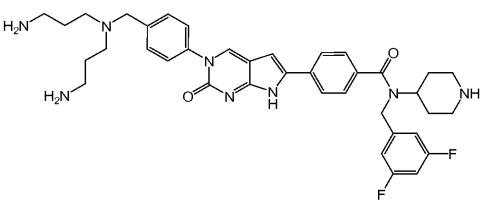
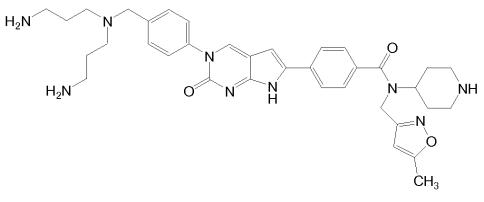
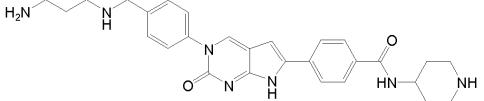
[0559]

201		619.40
203		583.10
204		571.30
206		597.70
216		625.30

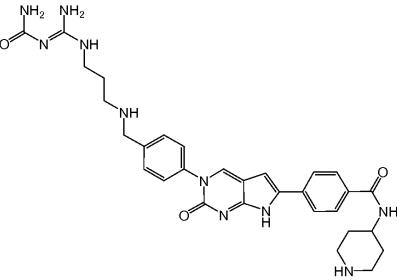
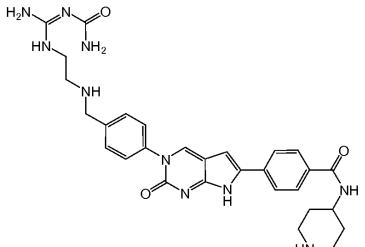
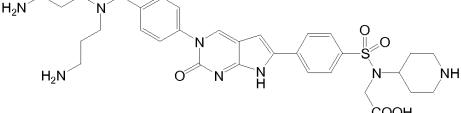
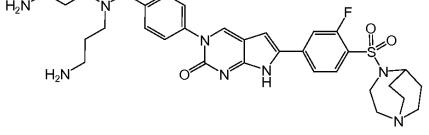
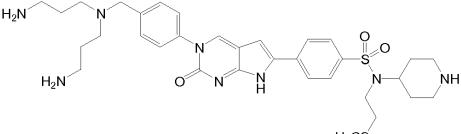
[0560]

217		559.30
218		475.20
219		661.40
220		635.50

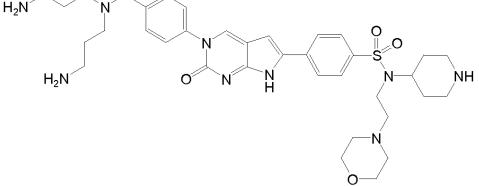
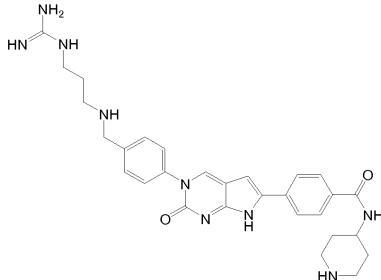
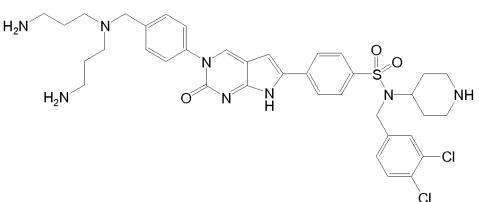
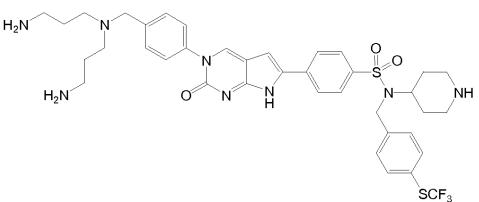
[0561]

221		653.30
224		443.80
225		683.40
226		652.49
227		501.20

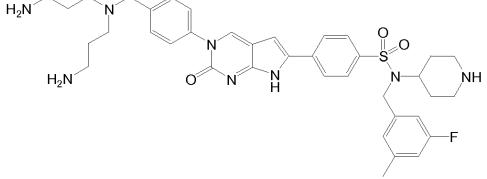
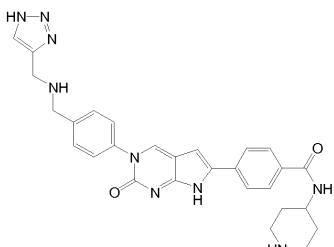
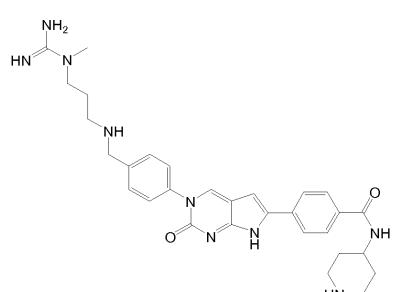
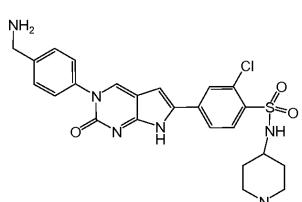
[0562]

228		585.30
229		572.40
230		651.70
231		637.30
232		667.60

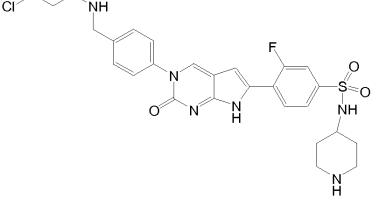
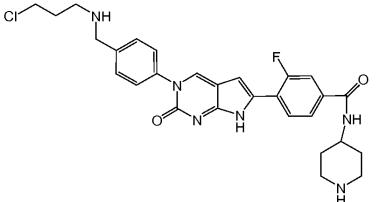
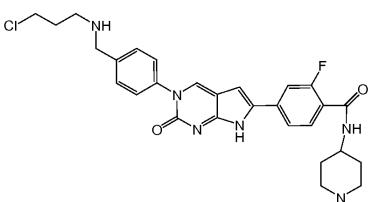
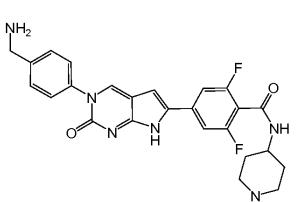
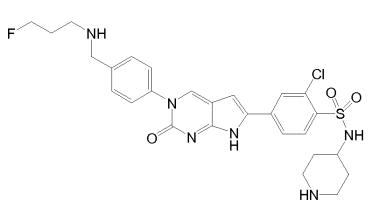
[0563]

233		706.60
234		542.40
235		753.70
236		783.50

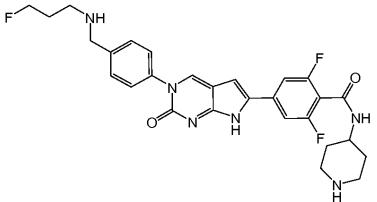
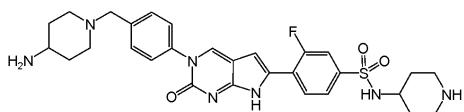
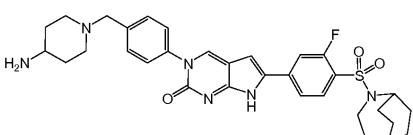
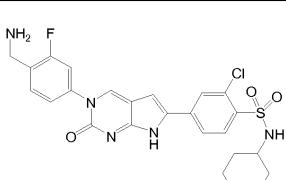
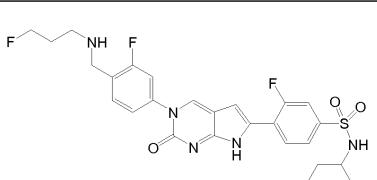
[0564]

237		715.60
240		524.40
241		556.40
245		513.10

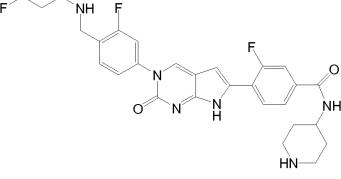
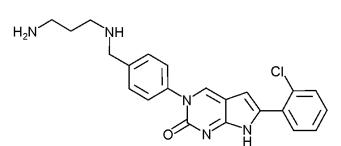
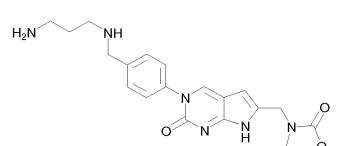
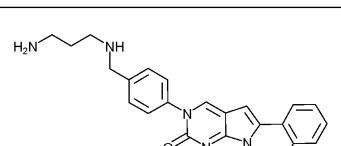
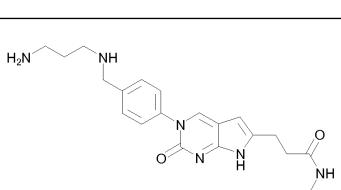
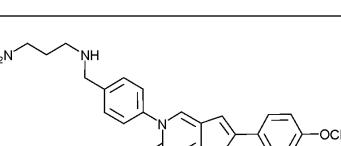
[0565]

250		573.30
253		537.60
254		537.30
258		479.20
261		573.40

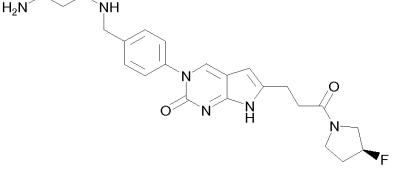
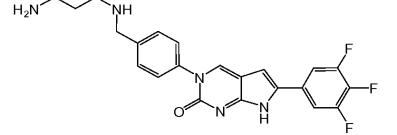
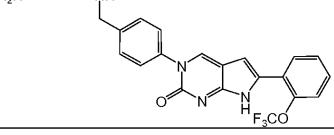
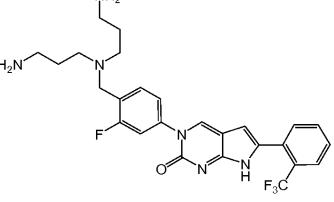
[0566]

262		539.30
263		580.70
264		606.40
272		531.30
279		575.30

[0567]

280		539.30
288		408.20
289		397.20
292		442.20
293		411.20
296		458.20

[0568]

298		441.20
306		428.20
309		458.20
310		428.20
318		517.30

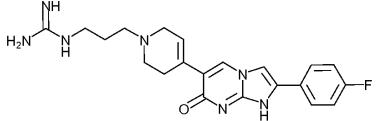
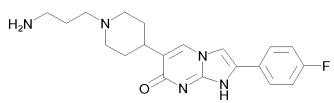
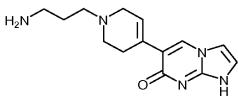
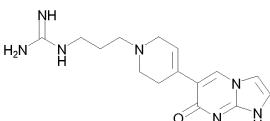
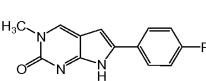
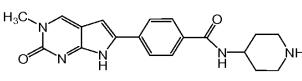
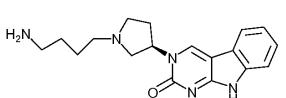
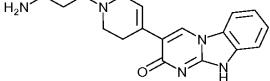
[0569]

333		533.30
335		348.10
498		320.00
506		391.90
507		504.00
508		396.00
511		382.00

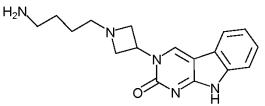
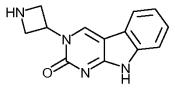
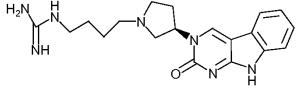
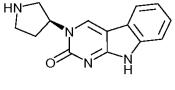
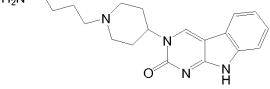
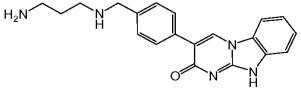
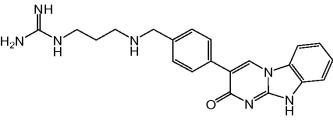
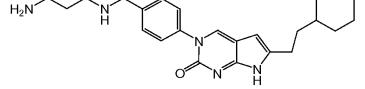
[0570]

542		326.20
559		370.10
560		384.00
561		298.90
562		368.00
563		297.00
564		339.70
565		368.00

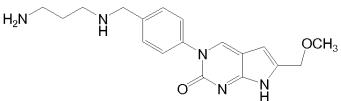
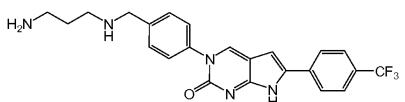
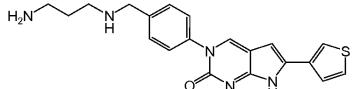
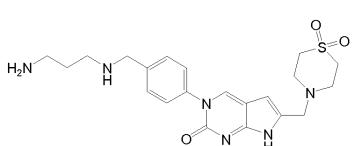
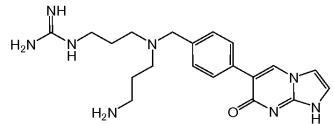
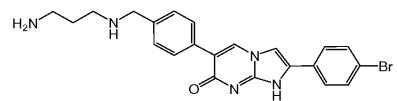
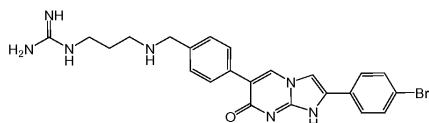
[0571]

566		410.10
567		370.90
571		274.00
572		315.90
580		243.80
581		352.00
586		325.90
587		323.90

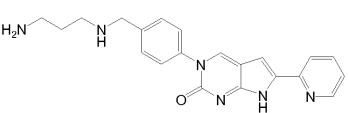
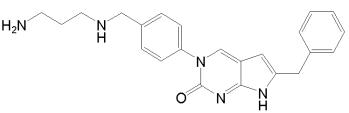
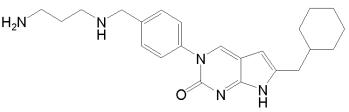
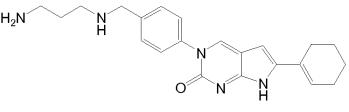
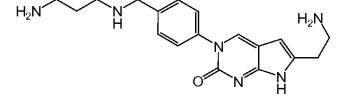
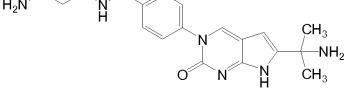
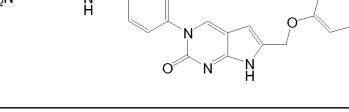
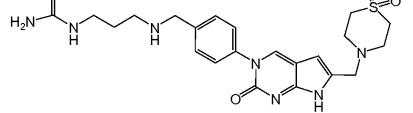
[0572]

590		312.00
591		241.00
596		368.00
597		254.80
600		340.00
601		348.10
602		391.00
609		408.00

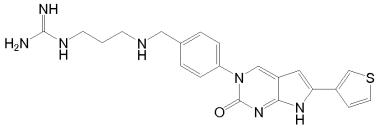
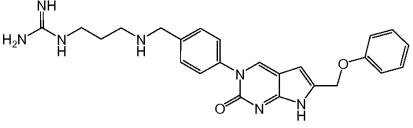
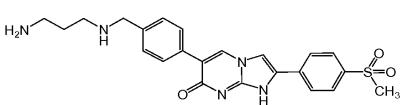
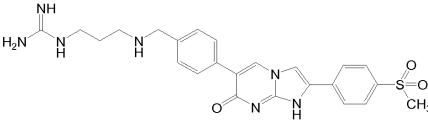
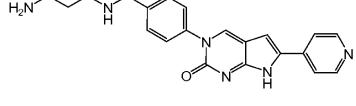
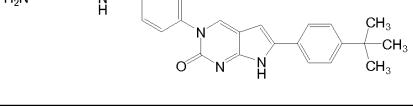
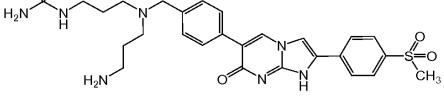
[0573]

610		342.00
611		442.00
612		380.00
613		445.00
616		396.70
617		454.00
618		496.00

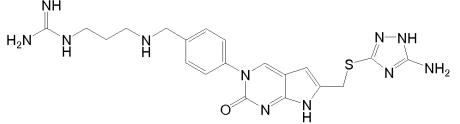
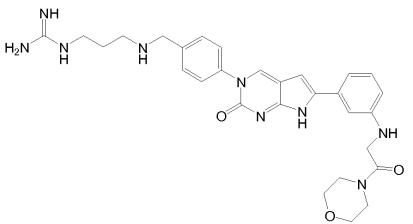
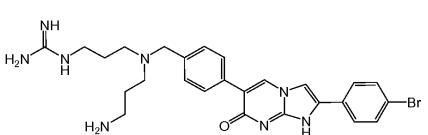
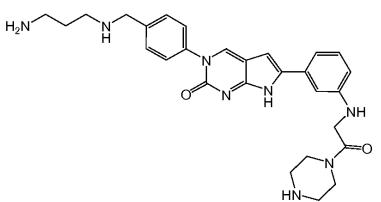
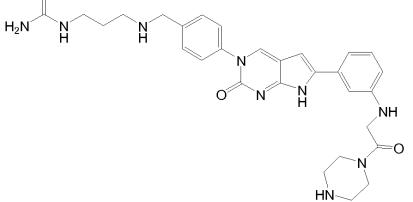
[0574]

620		375.00
621		387.90
622		394.00
623		378.00
624		341.00
625		355.00
626		404.00
628		487.00

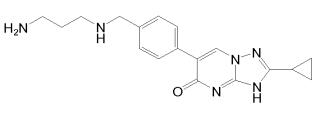
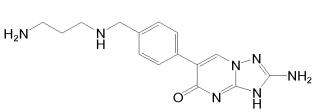
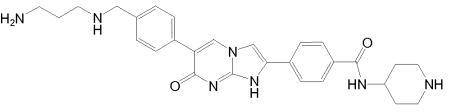
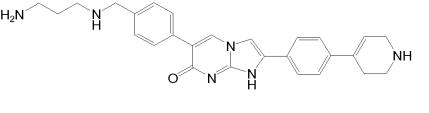
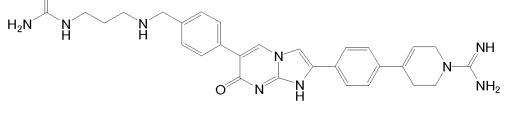
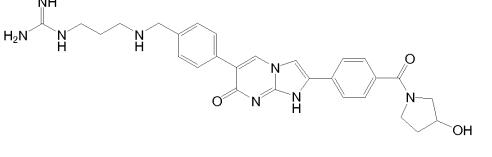
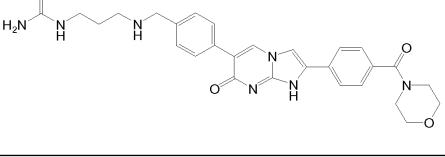
[0575]

629		422.00
630		446.00
631		452.00
632		494.10
633		375.00
634		N/A
635		551.10

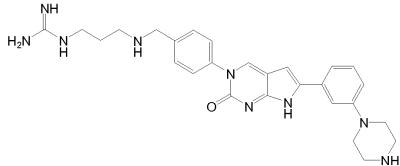
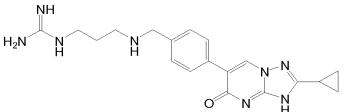
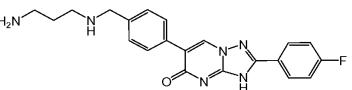
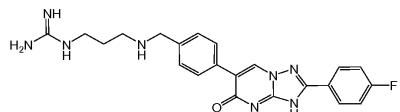
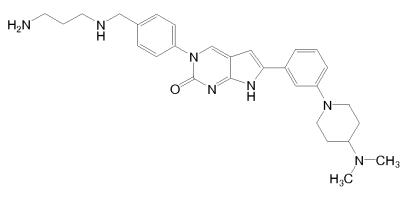
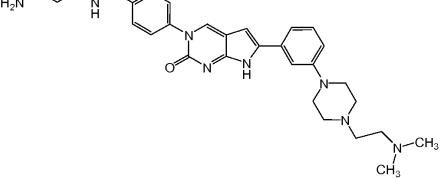
[0576]

636		468.00
637		558.00
640		N/A
644		515.00
645		557.00

[0577]

646		338.90
647		314.00
648		500.00
649		455.00
650		539.20
653		529.20
654		529.10

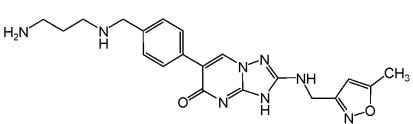
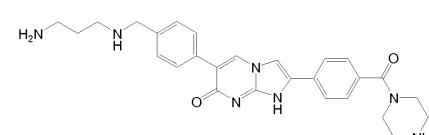
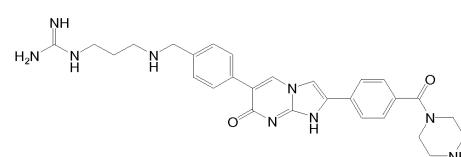
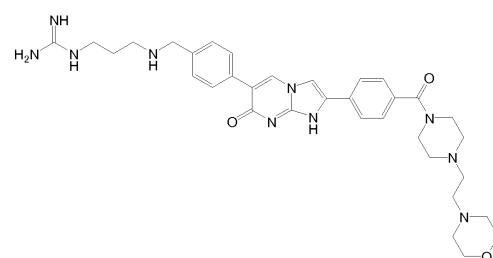
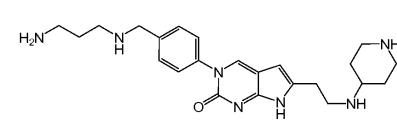
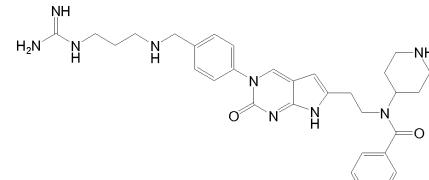
[0578]

655		500.00
661		381.00
662		393.00
663		435.50
665		500.2
666		543.00

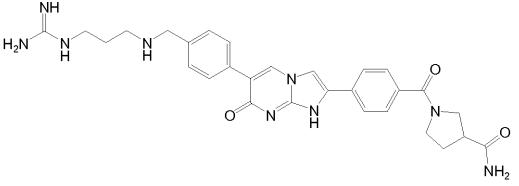
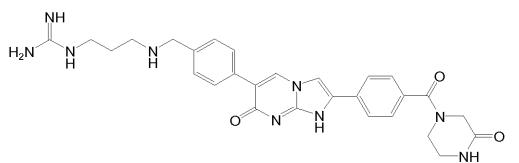
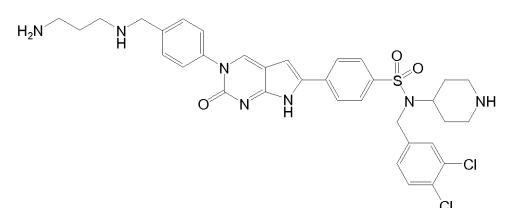
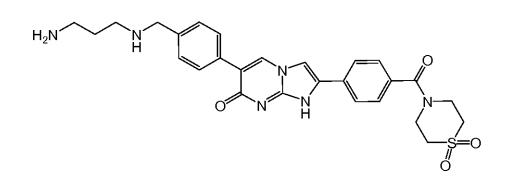
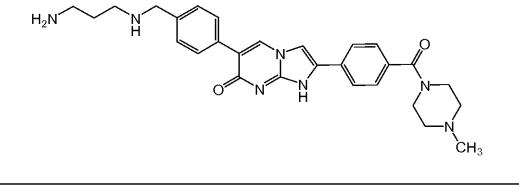
[0579]

668		489.10
670		622.30
673		531.10
677		472.00
678		514.00

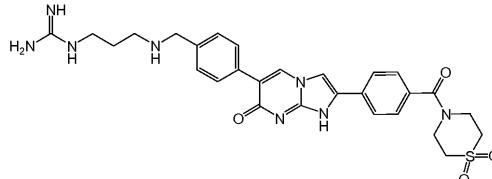
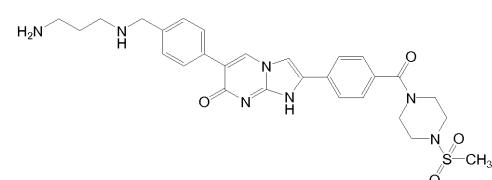
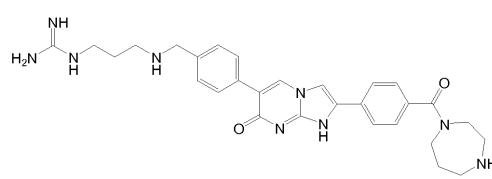
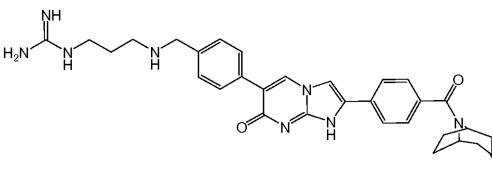
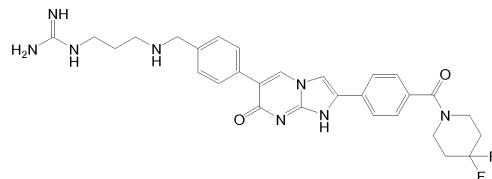
[0580]

679		409.10
682		486.10
683		528.00
684		641.30
687		424.00
688		570.00

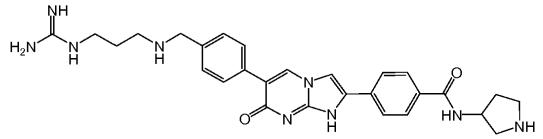
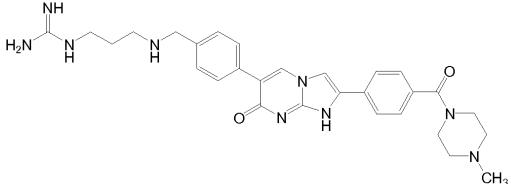
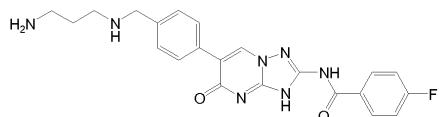
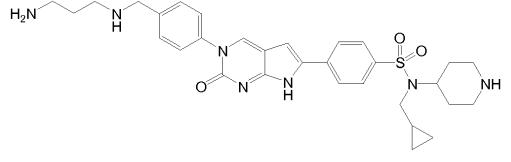
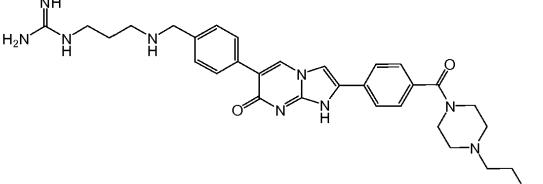
[0581]

692		556.10
693		542.10
697		694.10
698		N/A
699		N/A

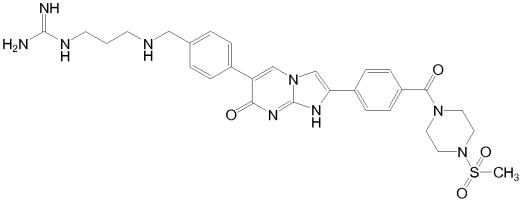
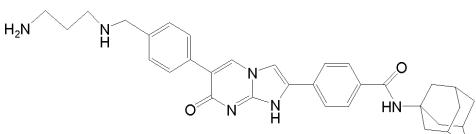
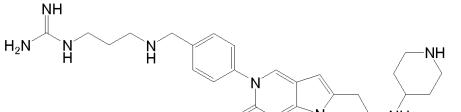
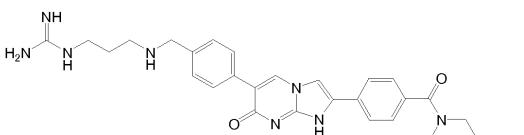
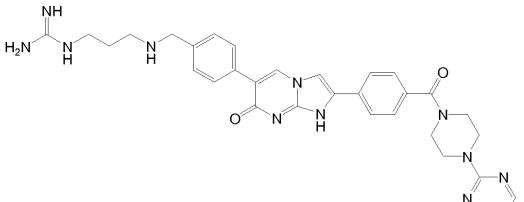
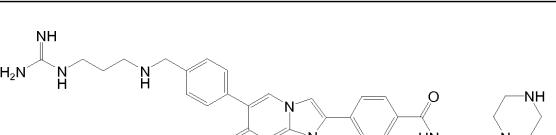
[0582]

700		577.10
701		564.10
702		543.10
703		567.20
704		563.20

[0583]

705		528.10
706		542.30
709		436.00
711		590.10
713		572.30

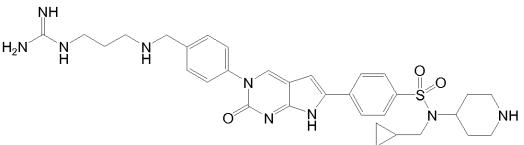
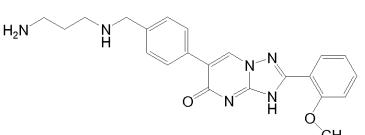
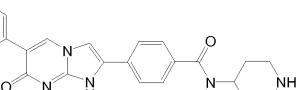
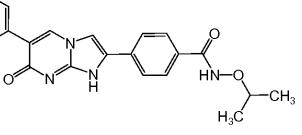
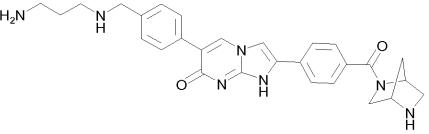
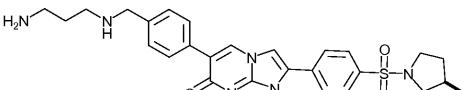
[0584]

716		606.20
717		551.20
719		466.00
720		517.10
721		606.30
722		585.20

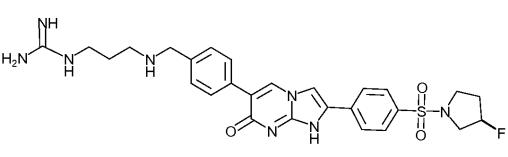
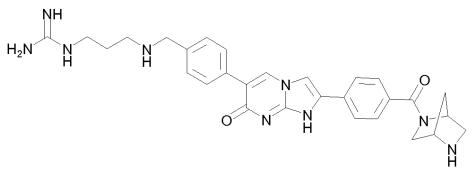
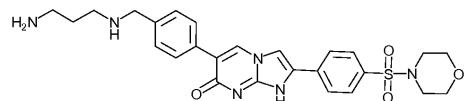
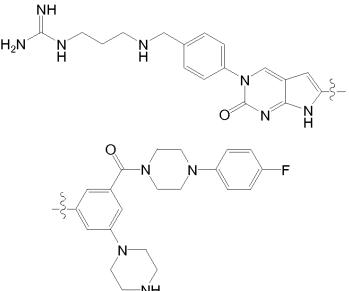
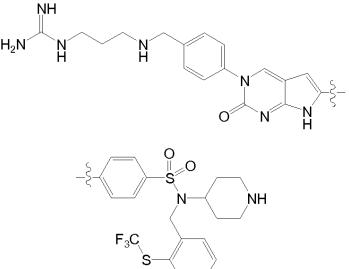
[0585]

723		502.20
724		593.30
725		736.20
726		620.20
727		662.30

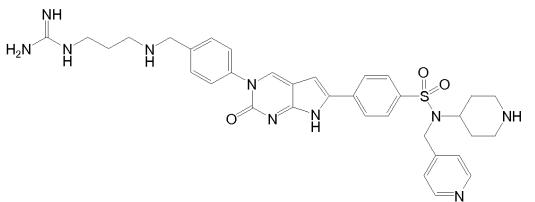
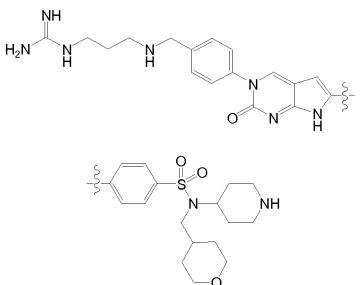
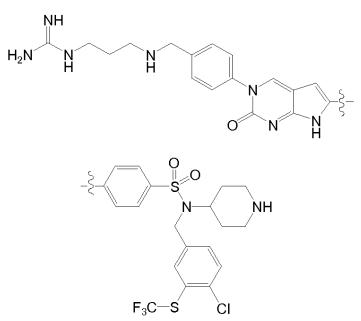
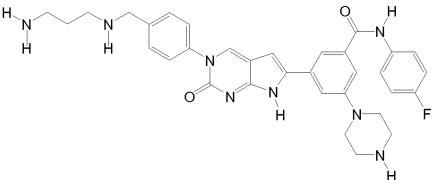
[0586]

728		632.30
734		404.80
736		556.10
737		517.20
742		498.20
743		525.10

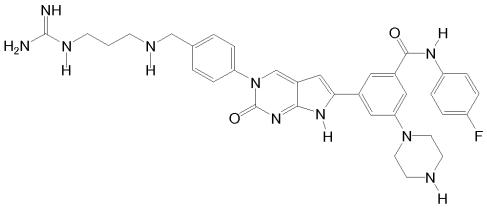
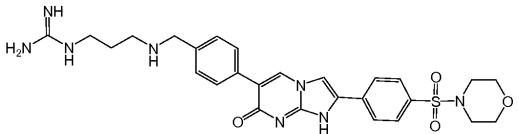
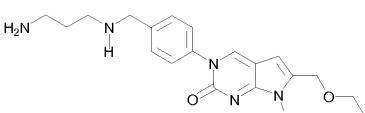
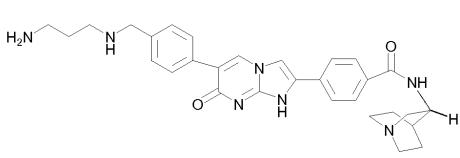
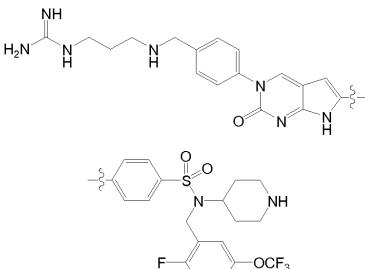
[0587]

744		567.20
745		540.20
746		523.10
755		706.50
756		768.00

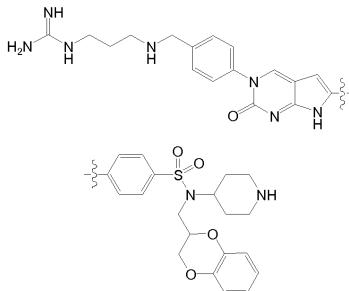
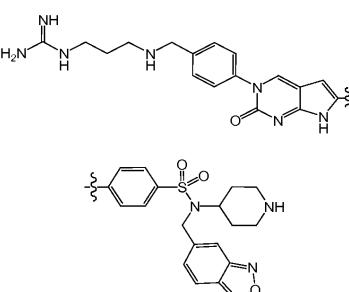
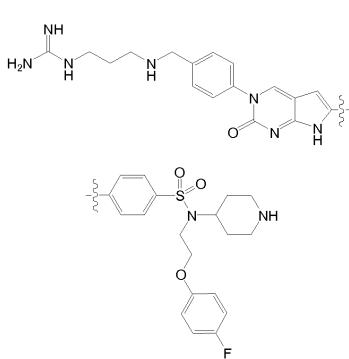
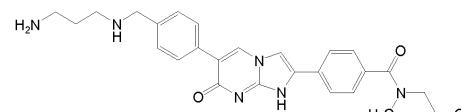
[0588]

757		669.00
758		676.00
759		802.00
760		595.30

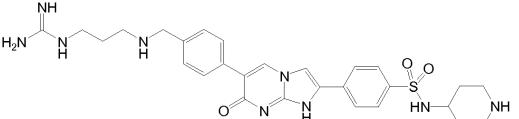
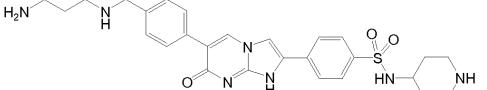
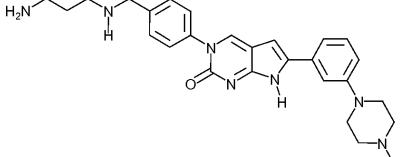
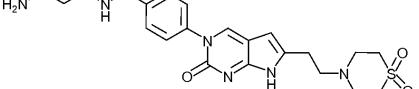
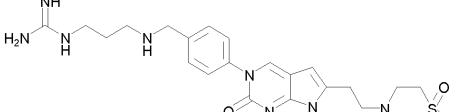
[0589]

761		637.30
762		565.20
764		356.00
766		527.30
767		770.00

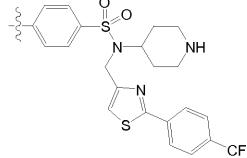
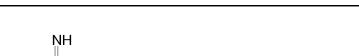
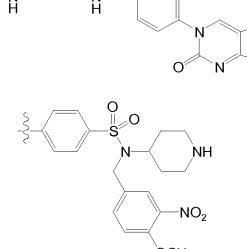
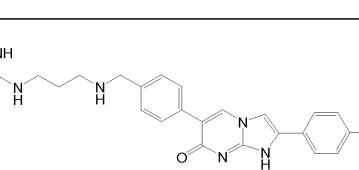
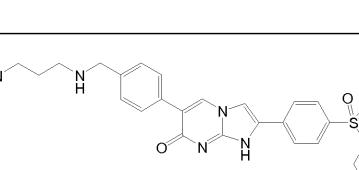
[0590]

768		726.00
769		710.00
770		716.00
771		475.20

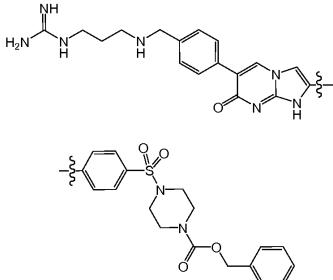
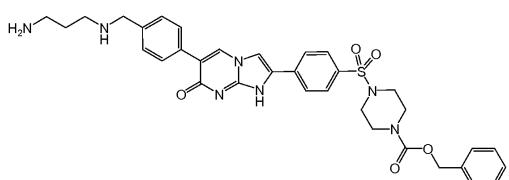
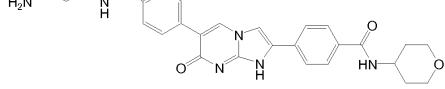
[0591]

772		578.30
773		536.20
775		458.20
778		569.40
784		459.00
785		501.00

[0592]

786	 	819.00
787	 	743.00
788		564.20
789		522.00

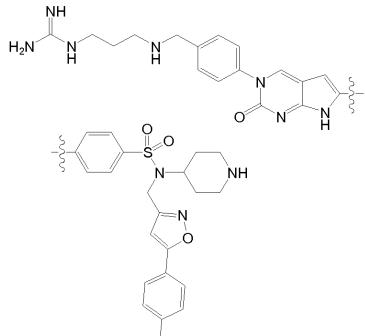
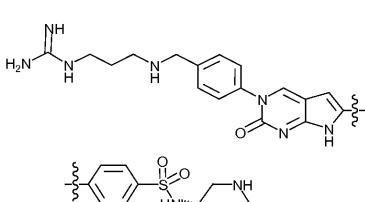
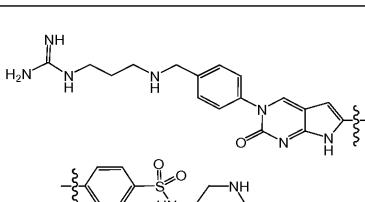
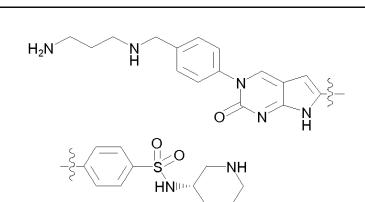
[0593]

790		698.30
791		656.30
796		529.00
797		571.00
799		502.20

[0594]

800	 	544.30
801	 	697.00
802	 	680.00

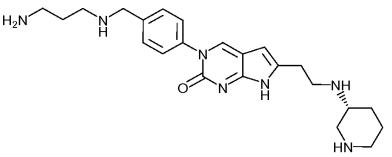
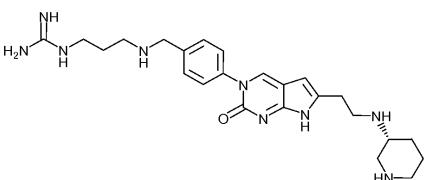
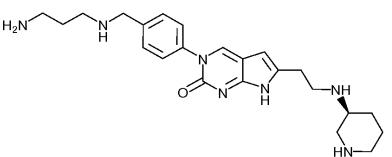
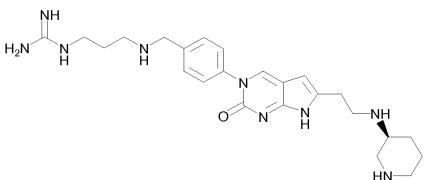
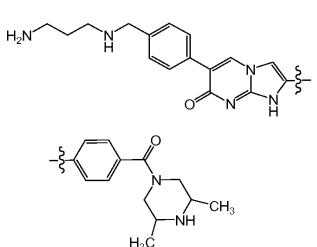
[0595]

803		769.00
804		N/A
805		N/A
806		N/A

[0596]

807	 	N/A
808	 	542.30
809	 	523.20
810		453.00
813		497.10

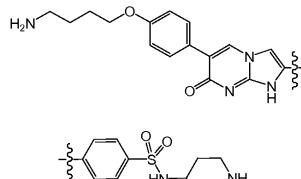
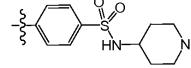
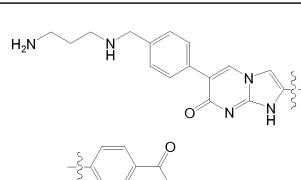
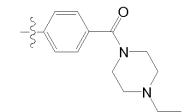
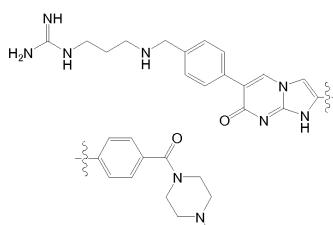
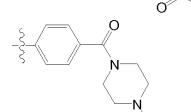
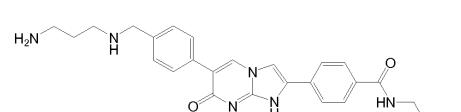
[0597]

814		424.00
815		466.00
816		424.00
817		466.00
819		514.30

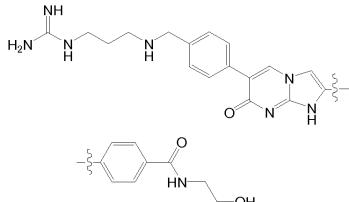
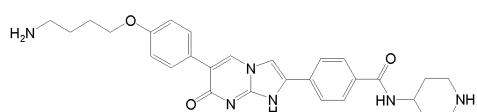
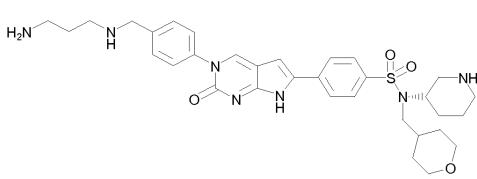
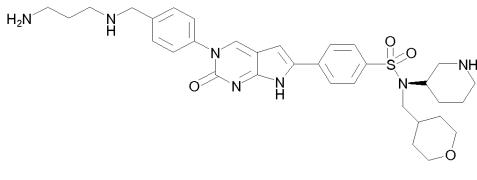
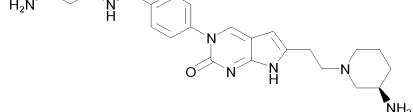
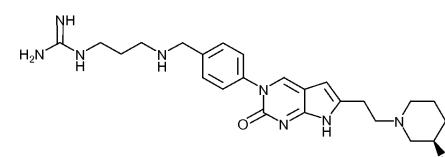
[0598]

820		556.30
821		500.20
822		542.30
823		536.10

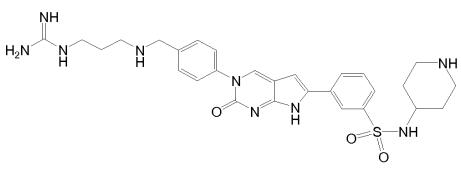
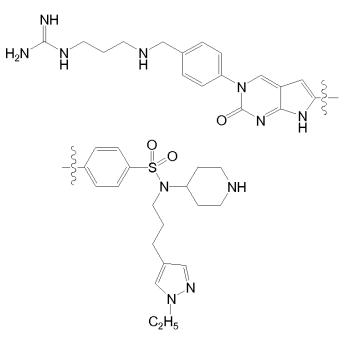
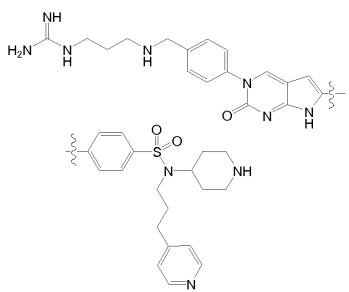
[0599]

824	 	N/A
825	 	532.20
826	 	574.30
827		461.20

[0600]

828		503.10
829		501.40
830		634.30
831		634.30
834		438.00
835		480.00

[0601]

836		578.30
837		714.00
838		697.00

[0602]

839		703.00
840		688.00
841		750.00

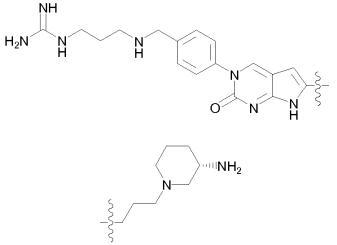
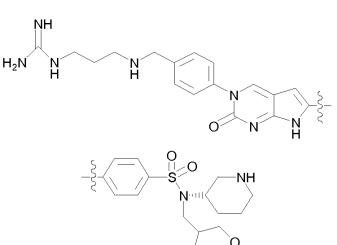
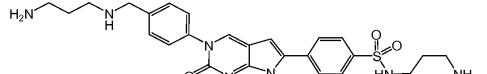
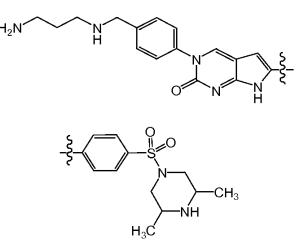
[0603]

842		645.00
843		663.00
844		676.40
845		676.40

[0604]

846		636.30
847		487.20
848		585.30
849		438.00

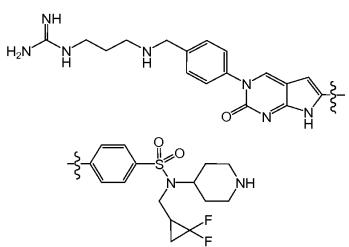
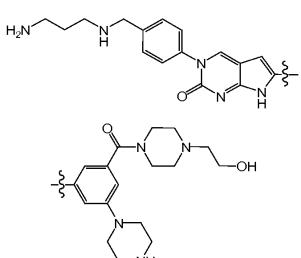
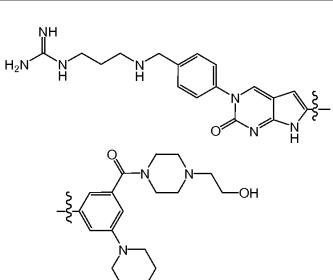
[0605]

850		480.00
851		678.40
852		536.20
853		550.30

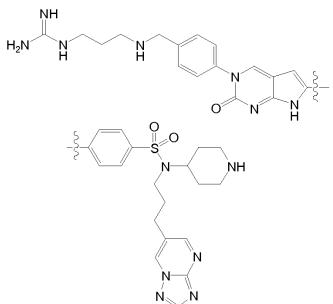
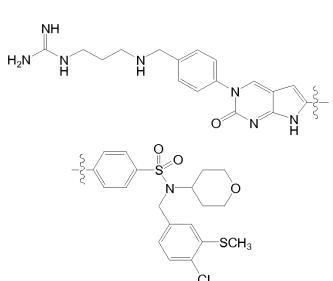
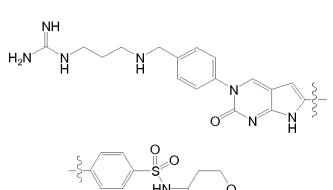
[0606]

854		770.00
855		753.00
856		687.00

[0607]

857		668.00
860		614.00
861		656.00

[0608]

862		738.00
863		803.00
864		579.00

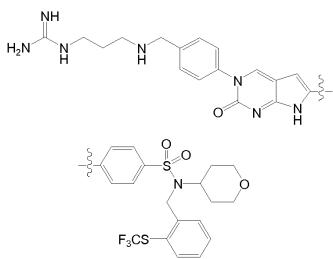
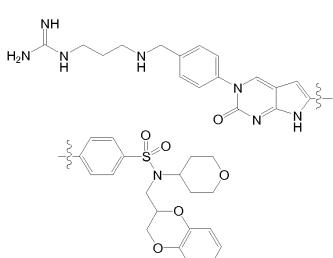
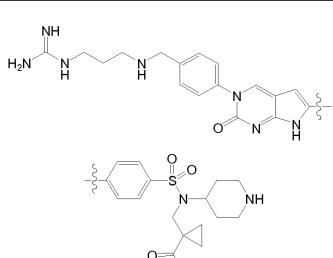
[0609]

865		768.00
866		709.00
867		447.30
871		578.30

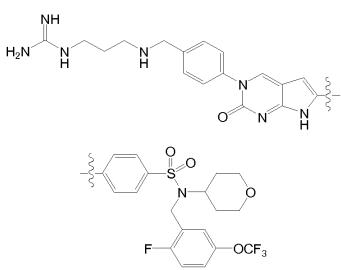
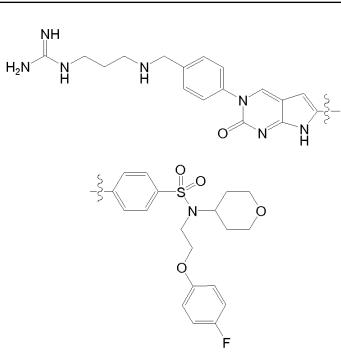
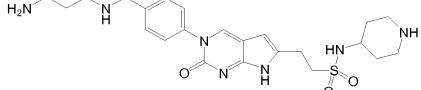
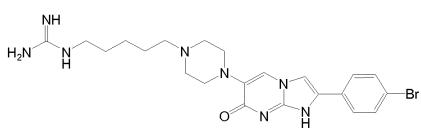
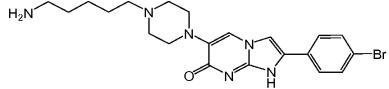
[0610]

872		592.20
873		516.30
874		619.00
875		661.00

[0611]

876		769.00
877		727.00
878		704.00

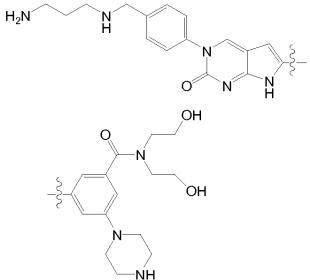
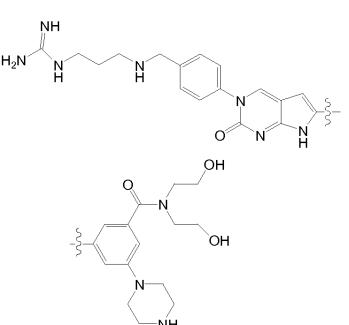
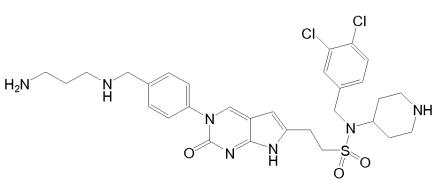
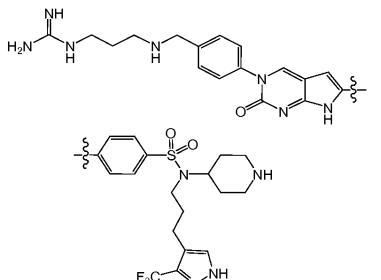
[0612]

879		771.00
880		717.00
881		488.10
882		501.10
883		461.10

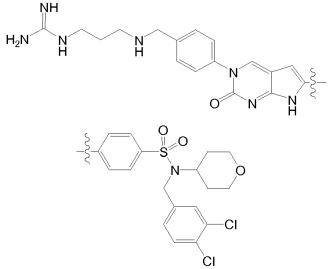
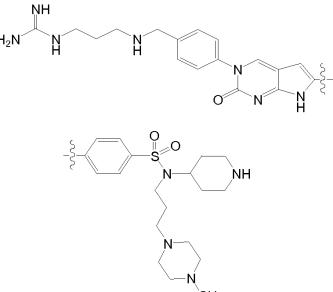
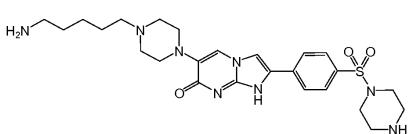
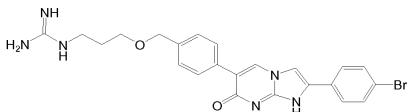
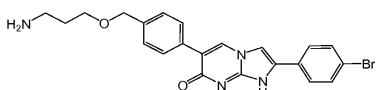
[0613]

884		376.90
885		493.10
886		453.20
887		501.30
892		550.17
893		592.30

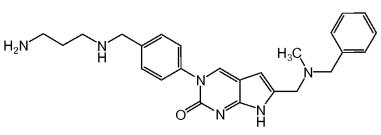
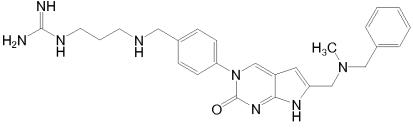
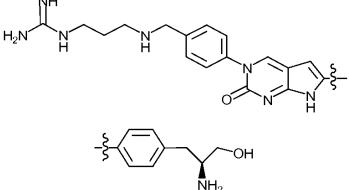
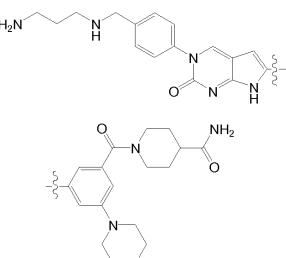
[0614]

894		589.00
895		631.00
896		646.30
897		754.00

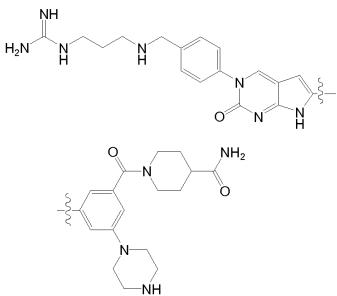
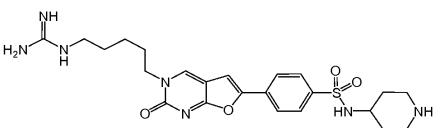
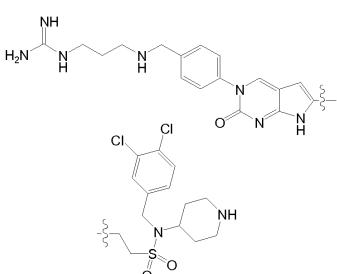
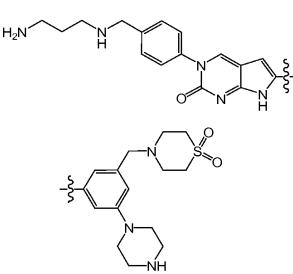
[0615]

898		737.00
899		718.00
900		529.40
901		497.10
902		455.00

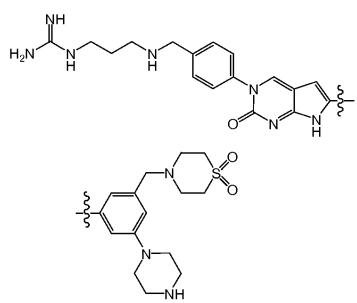
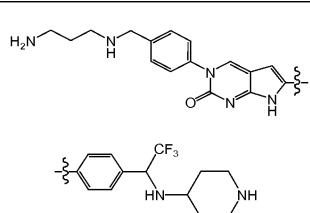
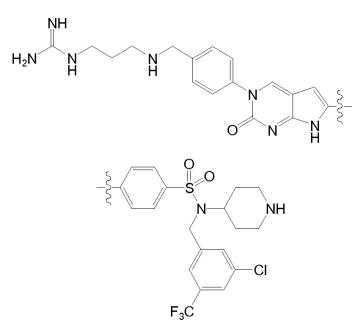
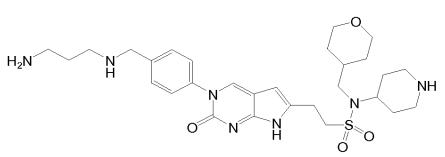
[0616]

905		431.20
906		473.20
907		489.20
910		612.00

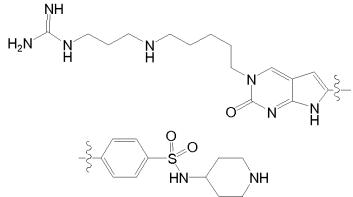
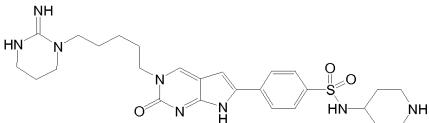
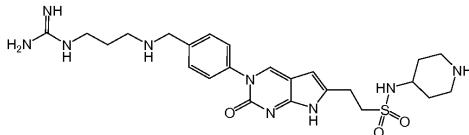
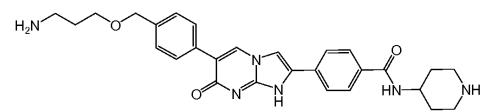
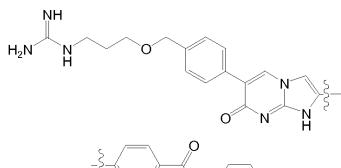
[0617]

911		654.00
912		502.20
913		688.20
914		605.00

[0618]

915		647.00
918		554.30
922		770.00
923		586.30

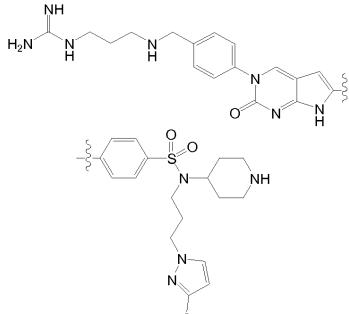
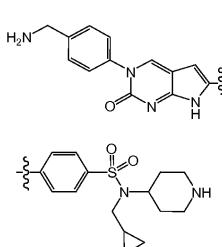
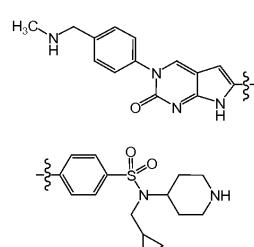
[0619]

924		558.30
925		541.20
926		530.30
927		501.00
928		543.30

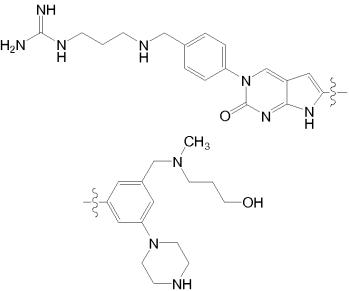
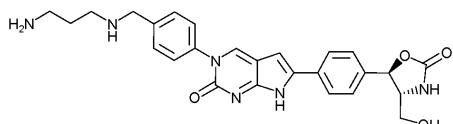
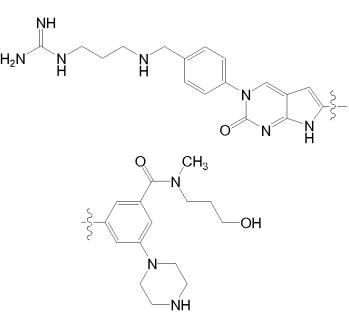
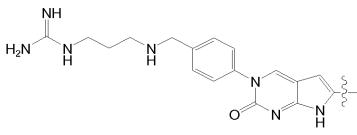
[0620]

930		628.40
931	 	487.30
932		529.30
933		651.00

[0621]

934		754.00
935		533.00
936		547.00

[0622]

937		601.00
939		488.80
940		615.00
943		624.73

[0623]

944		596.40
945		637.00
946		589.00
947		603.00

[0624]

948		604.00
949		731.00
951		648.00
952		498.20

[0625]

957		665.40
958		662.00
959		618.00

[0626]

960	 	679.00
961	 	611.00
962	 	625.00

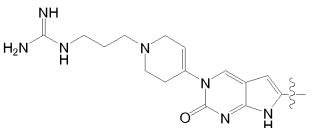
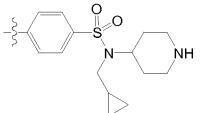
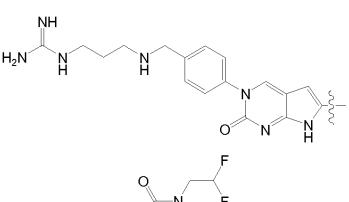
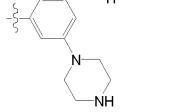
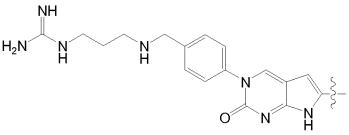
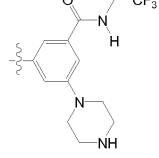
[0627]

963		665.00
964		662.40
965		477.20

[0628]

966		712.00
967		664.00
968		641.00

[0629]

969	 	608.00
970	 	607.00
971	 	625.00

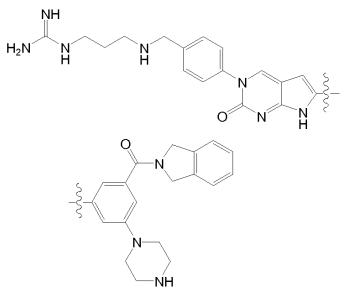
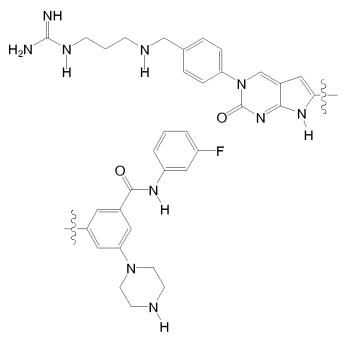
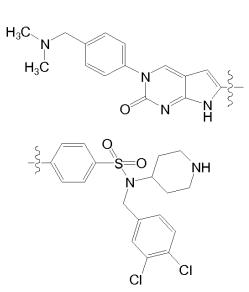
[0630]

974		543.10
975		528.20
977		546.70

[0631]

978		655.40
979		736.40
980		636.60

[0632]

981		645.00
982		637.00
983		665.00

[0633]

984		702.00
985		627.00
986		766.00

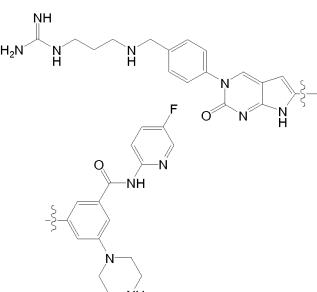
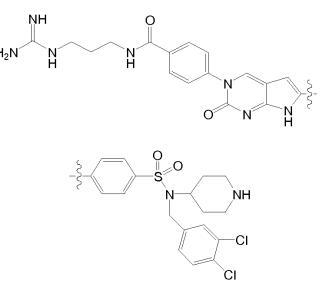
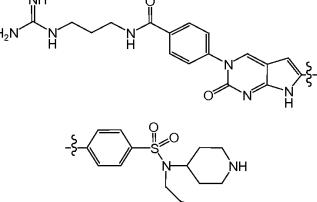
[0634]

987		632.00
988		767.00
989		647.00

[0635]

990		648.10
991		627.40
992		666.50

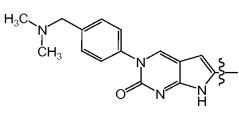
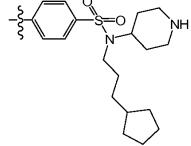
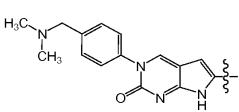
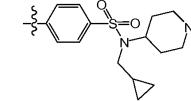
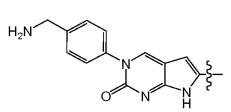
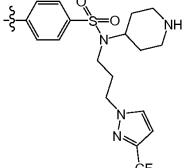
[0636]

994		638.40
995		752.00
996		646.40

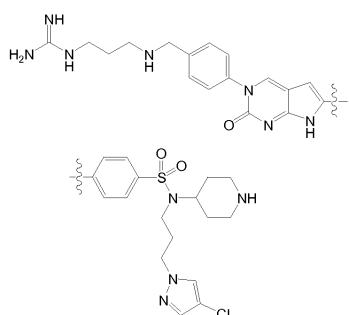
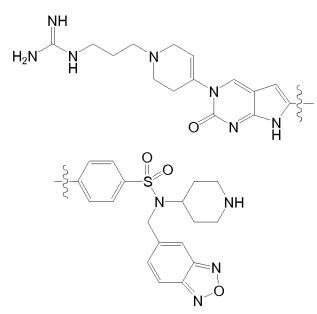
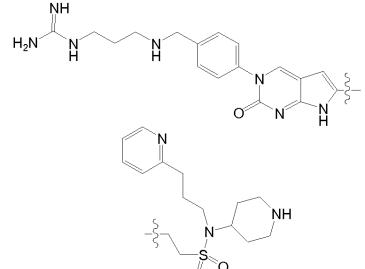
[0637]

997		603.00
998		745.00
999		655.00

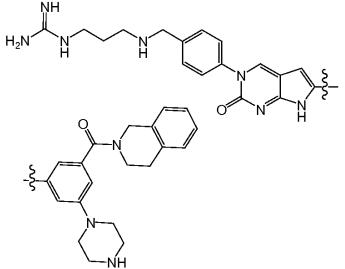
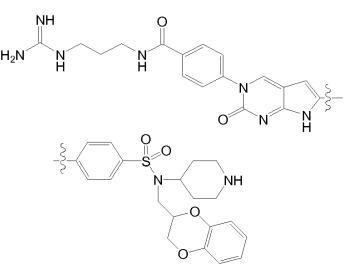
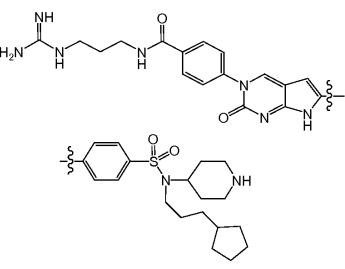
[0638]

1000	 	617.00
1001	 	561.00
1002	 	655.00

[0639]

1003		720.00
1004		686.00
1005		649.60

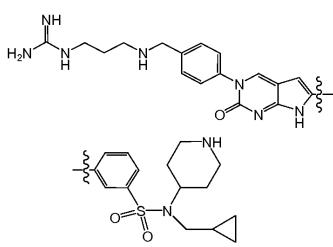
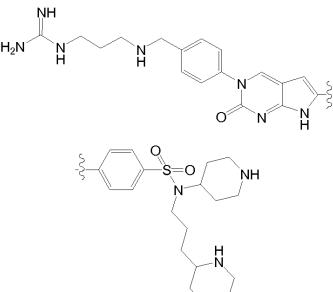
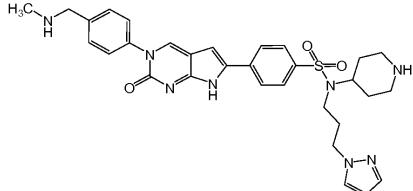
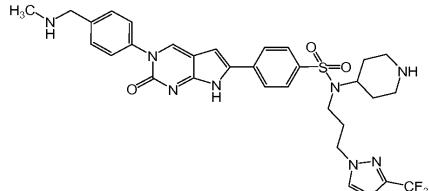
[0640]

1009		659.00
1010		740.40
1011		702.00

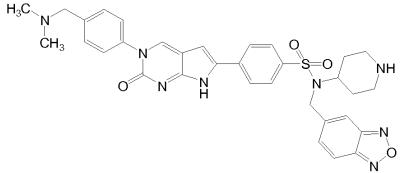
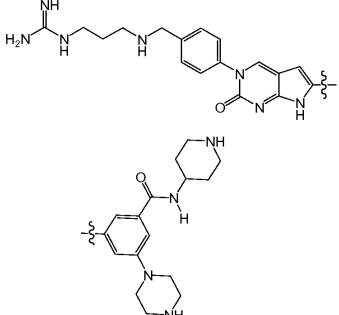
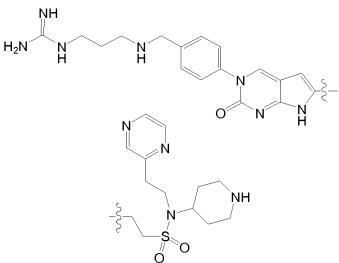
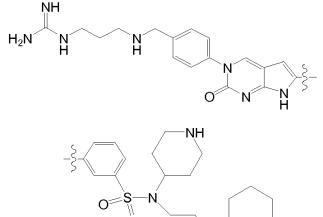
[0641]

1012		718.50
1013		680.50
1015		646.30
1017		717.40

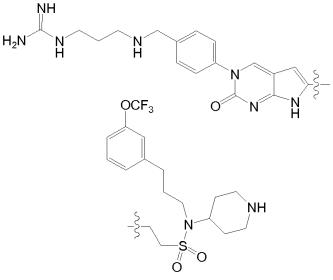
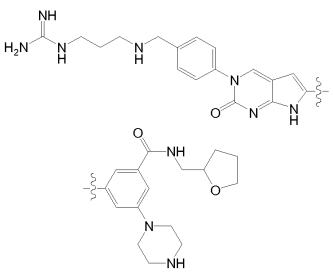
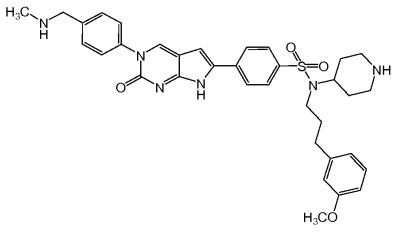
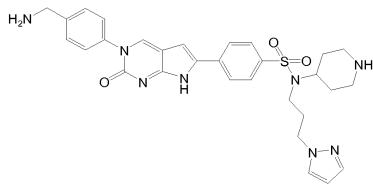
[0642]

1018		632.40
1019		703.00
1020		601.00
1021		669.00

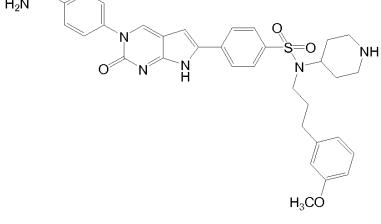
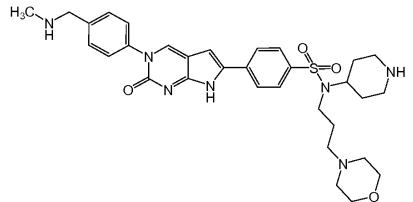
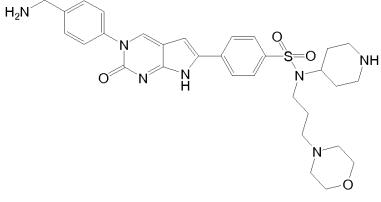
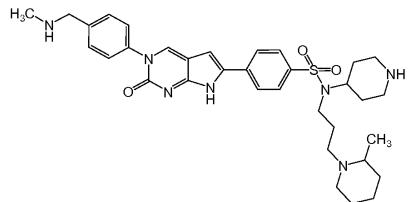
[0643]

1022		639.00
1023		626.00
1024		636.40
1027		703.40

[0644]

1028		732.30
1029		627.40
1034		641.00
1035		587.00

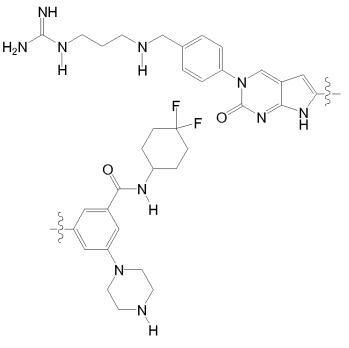
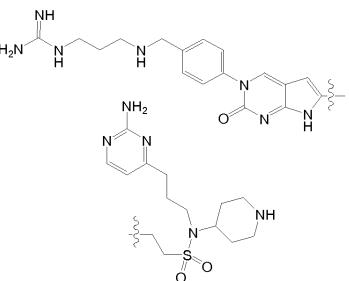
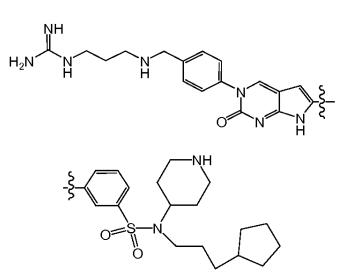
[0645]

1036		627.00
1037		620.00
1038		606.00
1039		632.00

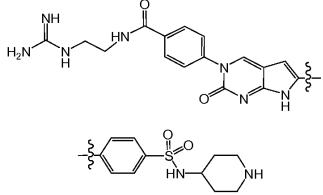
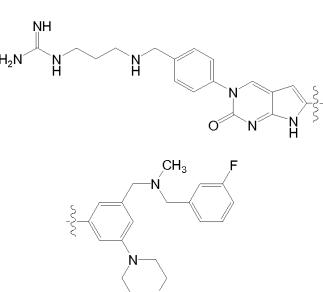
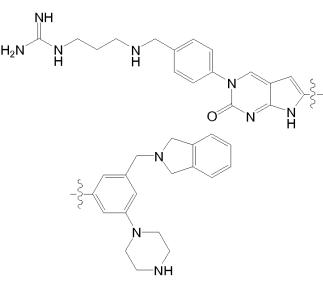
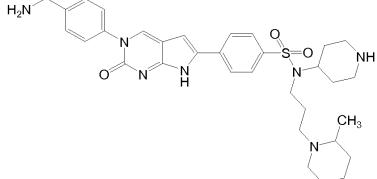
[0646]

1040		611.00
1043		641.30
1044		651.40

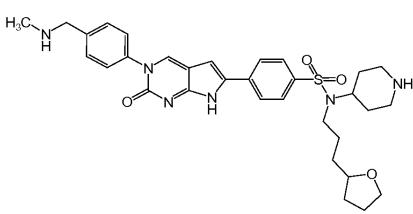
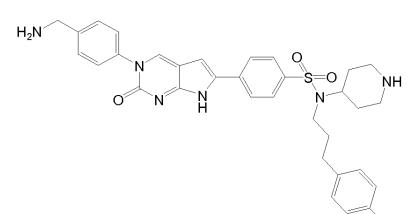
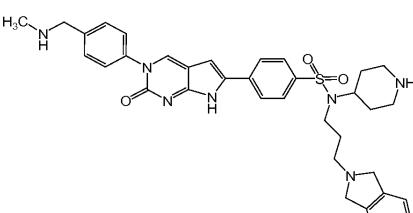
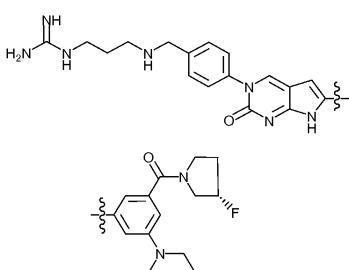
[0647]

1045		661.30
1046		665.30
1047		688.40

[0648]

1048		578.30
1049		651.40
1050		631.00
1051		618.00

[0649]

1052		605.00
1053		615.00
1054		652.00
1057		615.30

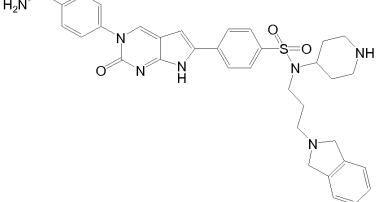
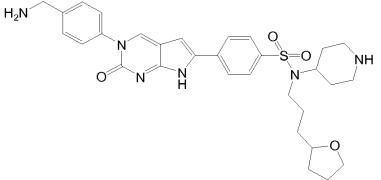
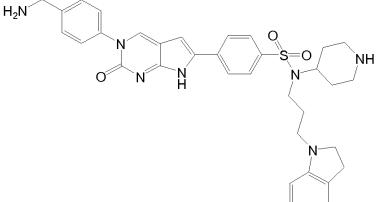
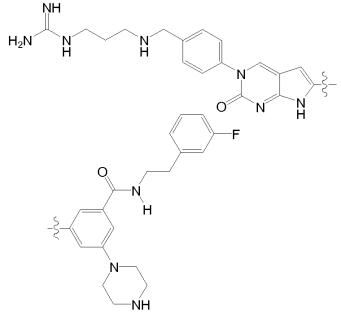
[0650]

1059		530.30
1060		623.00
1061		694.30

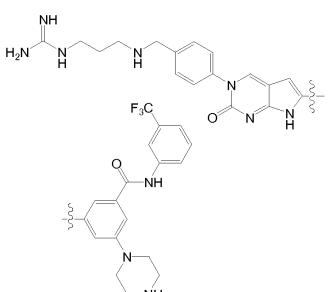
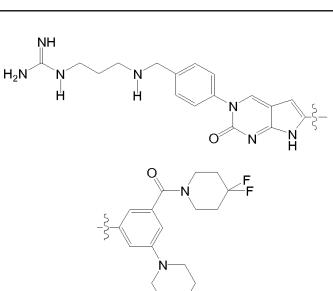
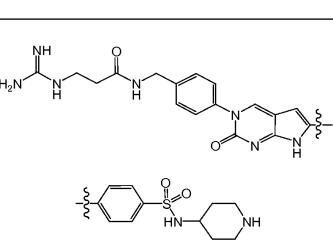
[0651]

1062		629.00
1063		652.00
1064		627.00

[0652]

1065		638.00
1066		591.00
1067		638.00
1068		665.40

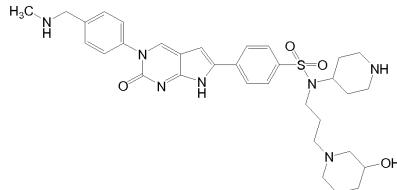
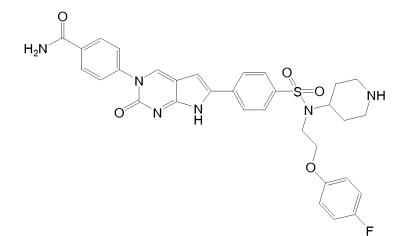
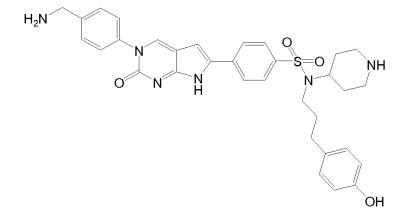
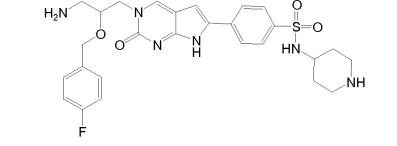
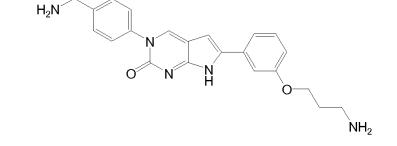
[0653]

1069		687.00
1074		647.30
1075		592.20

[0654]

1076		710.40
1077		689.40
1078		649.40

[0655]

1079		634.00
1080		631.00
1081		613.00
1085		555.10
1087		390.10

[0656]

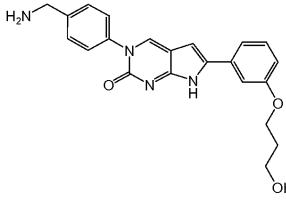
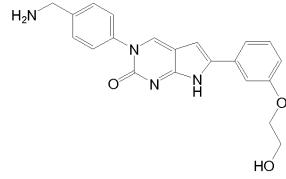
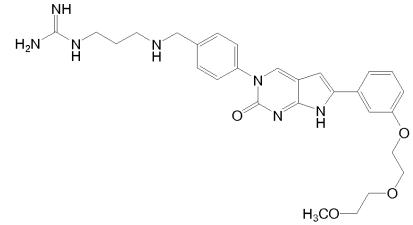
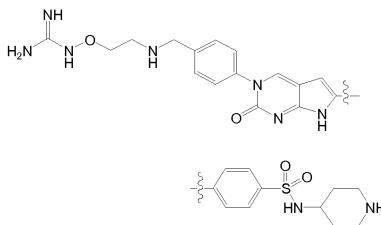
[0657]

1092	 	620.00
1093		730.00
1094		435.00

[0658]

1095		657.40
1097		654.30
1098		650.30

[0659]

1099		391.00
1100		377.00
1101		534.00
1102		580.30

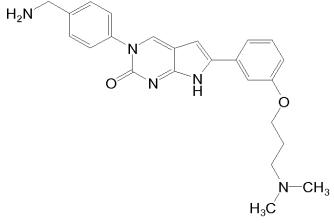
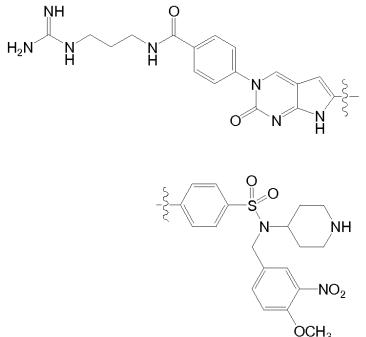
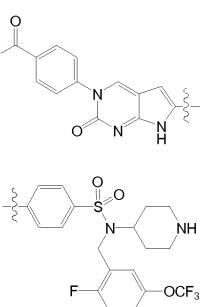
[0660]

1103		628.20
1104		564.30
1105		391.00
1106		390.10
1107		459.00

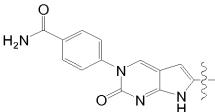
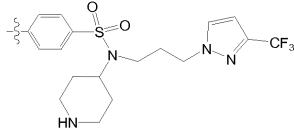
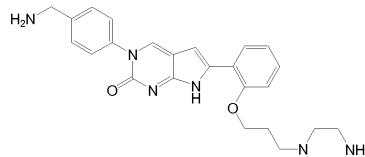
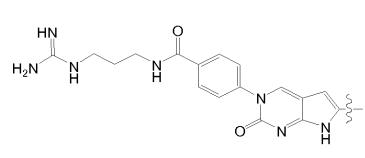
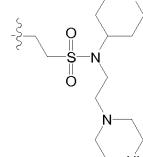
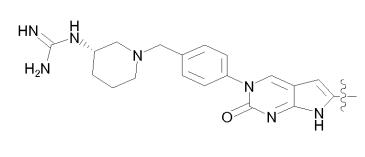
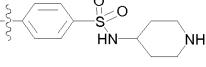
[0661]

1108		532.20
1109		515.10
1110		490.10
1111		404.10
1112		380.40

[0662]

1113		418.00
1114		757.00
1115		685.00

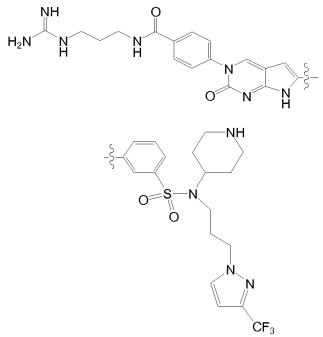
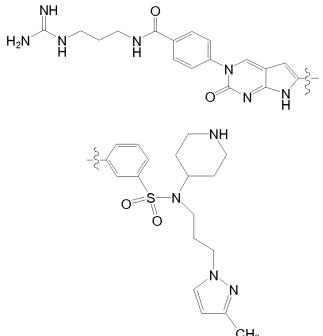
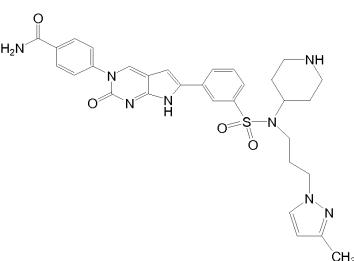
[0663]

1116	 	669.00
1117		459.00
1118	 	656.30
1119	 	604.30

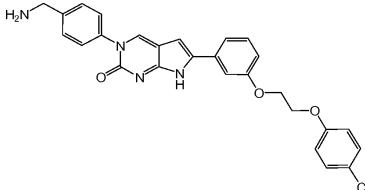
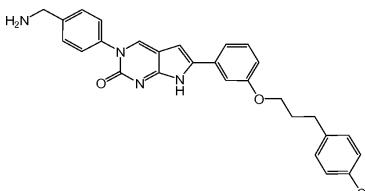
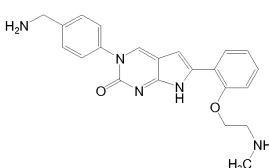
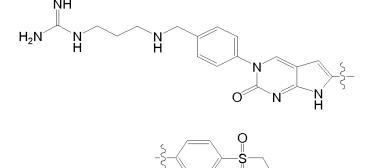
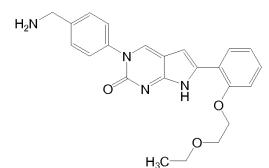
[0664]

1120		562.20
1121		405.00
1122		550.30
1123		617.00

[0665]

1124		768.00
1125		714.00
1126		615.00

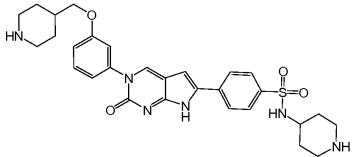
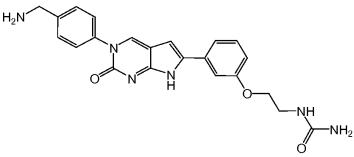
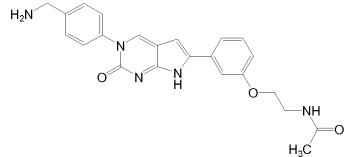
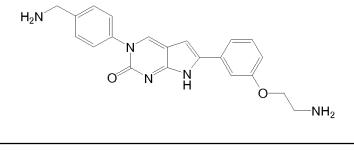
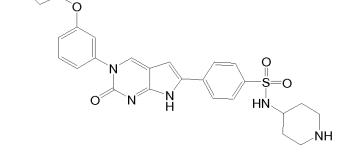
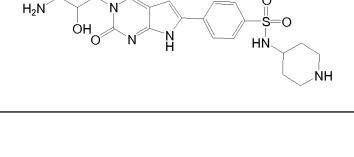
[0666]

1127		487.00
1128		485.10
1129		390.10
1130		523.10
1131		405.00

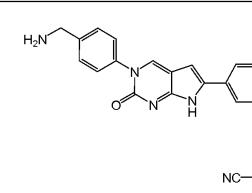
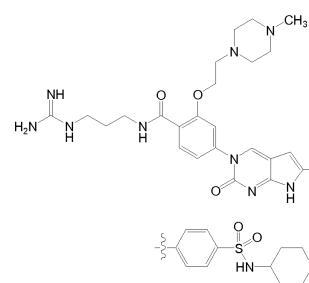
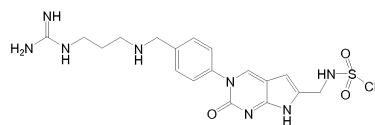
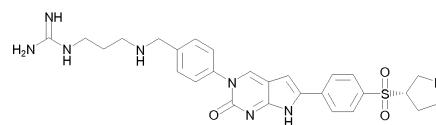
[0667]

1132		614.20
1136		552.10
1137		594.20
1138		590.20
1139		448.20
1140		352.00

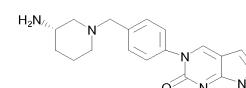
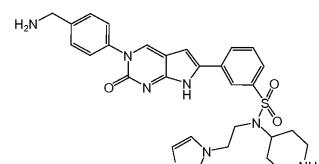
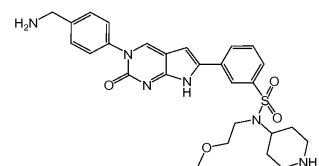
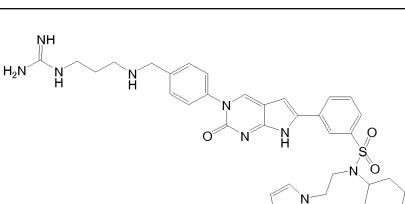
[0668]

1141		563.10
1142		419.00
1143		418.10
1144		376.20
1148		535.10
1149		447.00

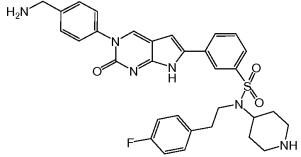
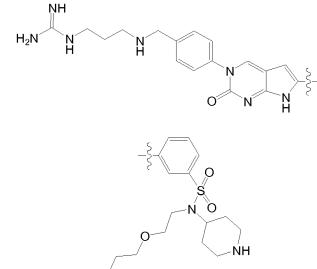
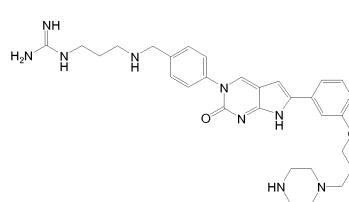
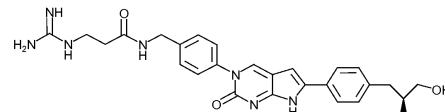
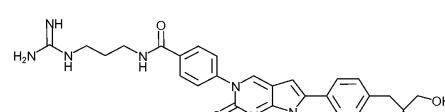
[0669]

1150		417.00
1151		400.00
1152		734.40
1153		447.10
1154		549.10

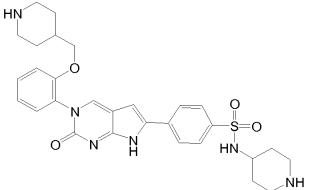
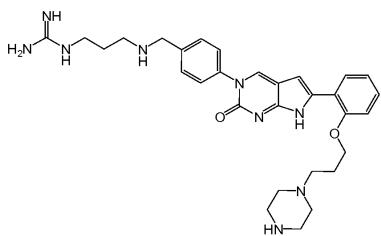
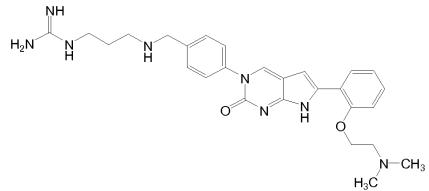
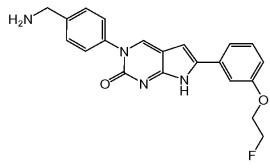
[0670]

1155		366.00
1156		324.10
1157		573.00
1158		581.00
1159		NA

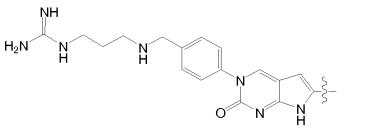
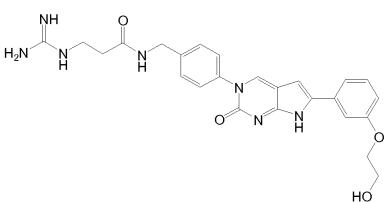
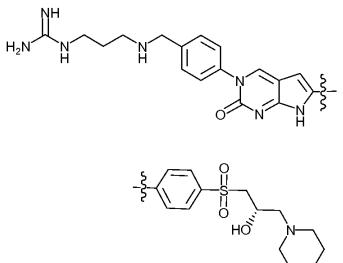
[0671]

1160		601.00
1161		680.00
1162		558.00
1163		503.20
1164		503.20

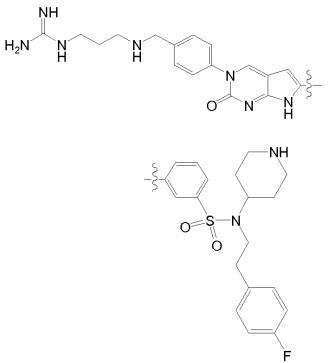
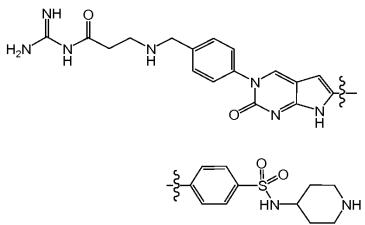
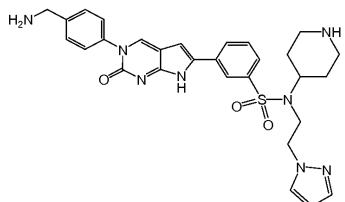
[0672]

1165		563.10
1166		558.00
1167		503.20
1168		379.00

[0673]

1169		512.20
1170		490.20
1171		621.30

[0674]

1172		700.00
1173		NA
1174		573.00

[0675]

1175		762.00
1176		672.00
1177		695.10

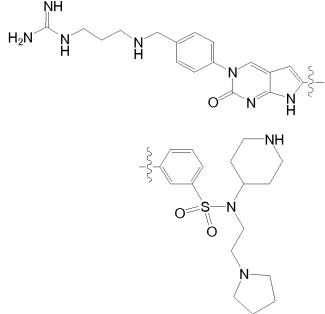
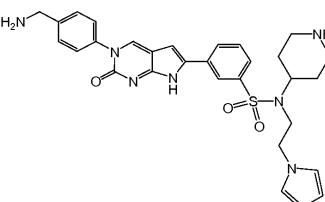
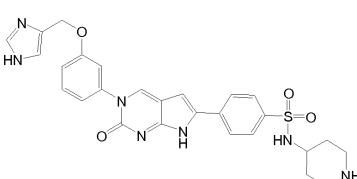
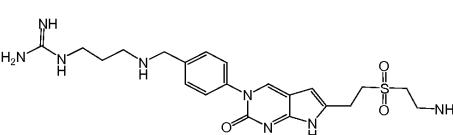
[0676]

1178	 	681.20
1179	 	489.20
1180		563.10
1181		517.30

[0677]

1182		599.00
1183		576.00
1184		628.00
1185		727.00

[0678]

1186		675.00
1187		572.00
1188		546.10
1189		475.10

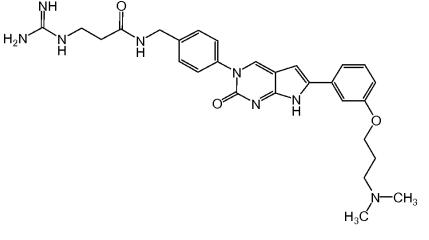
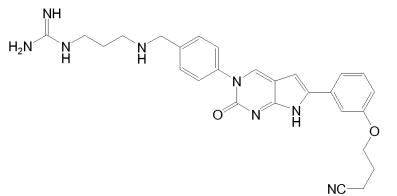
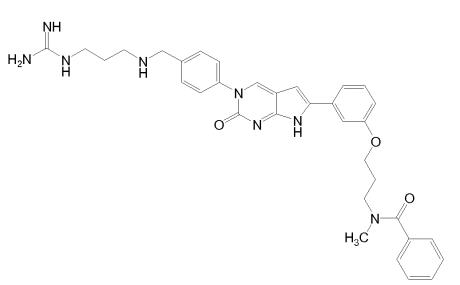
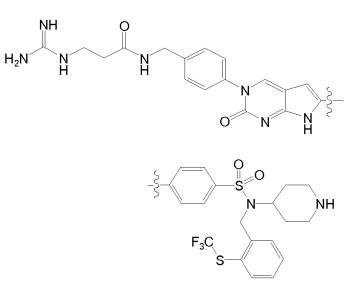
[0679]

1190		711.20
1191		516.00
1194		677.20
1195		659.30

[0680]

1196		730.20
1199		528.00
1200		429.00
1201		715.40

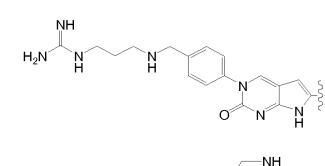
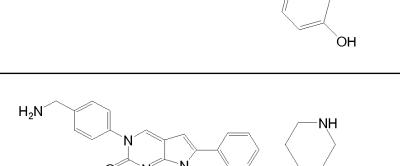
[0681]

1202		531.40
1203		499.00
1204		607.30
1205		782.30

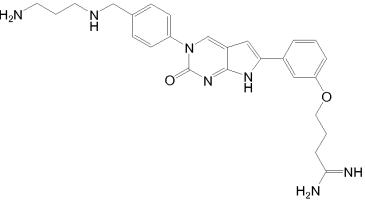
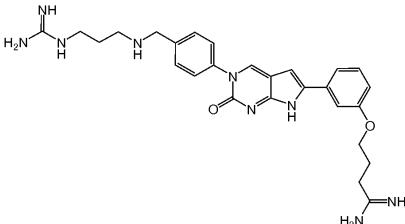
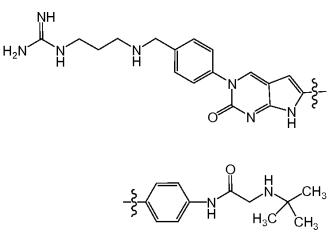
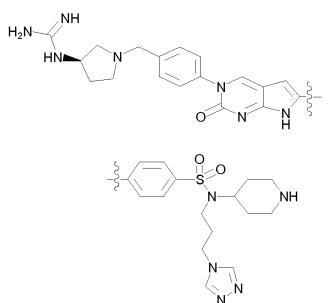
[0682]

1206		688.40
1207		730.30
1208		466.00
1209		572.10

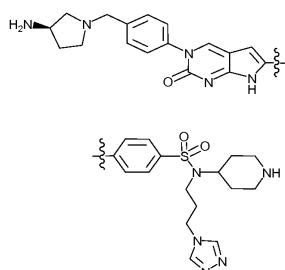
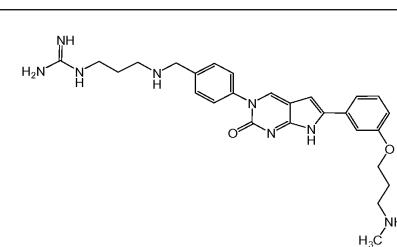
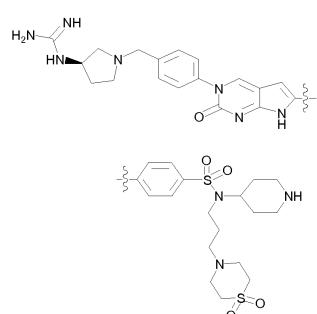
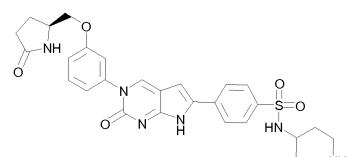
[0683]

1210		423.10
1211		465.20
1214		698.00
1215		613.00

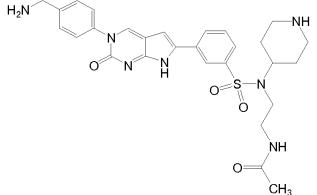
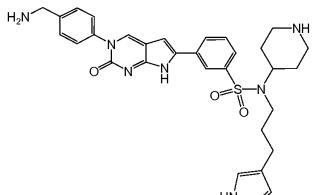
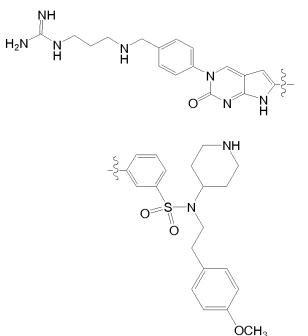
[0684]

1216		474.00
1217		516.00
1218		544.10
1219		699.30

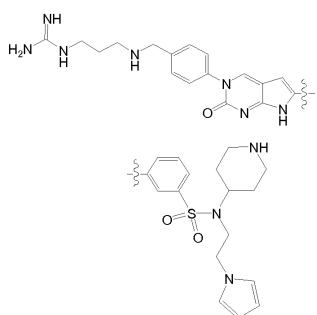
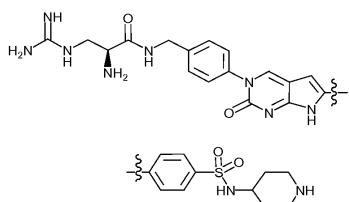
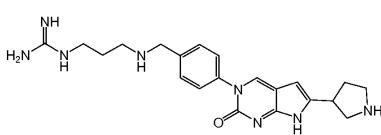
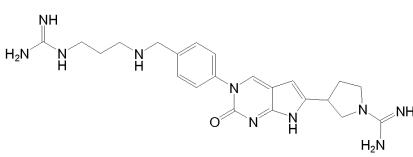
[0685]

1220		657.30
1221		503.20
1222		765.30
1223		563.10

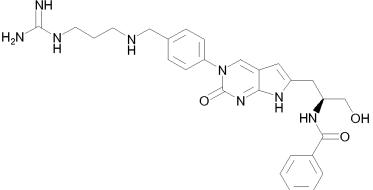
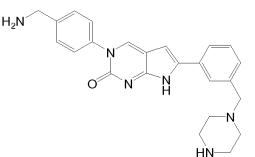
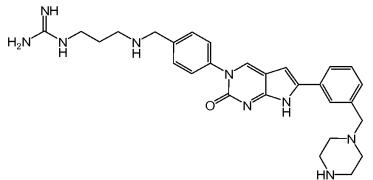
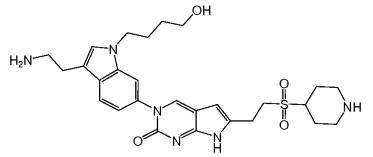
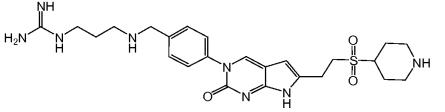
[0686]

1224		564.00
1225		587.00
1226		712.00

[0687]

1227		671.00
1228		607.20
1229		409.10
1230		451.00

[0688]

1231		517.10
1232		415.00
1233		514.00
1239		541.10
1240		515.30

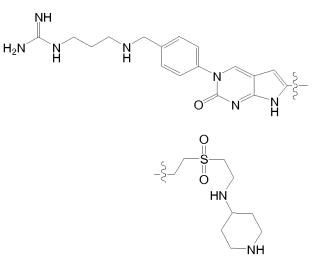
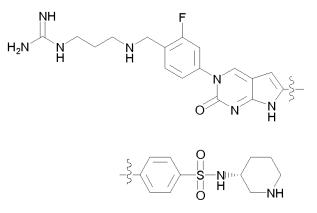
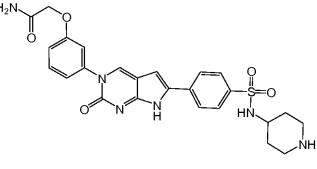
[0689]

1241		663.10
1242		579.10
1243		663.00
1245		455.10

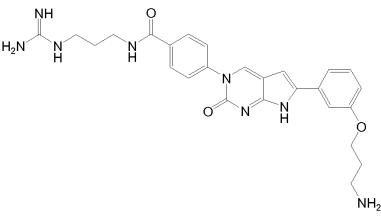
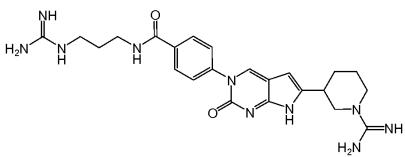
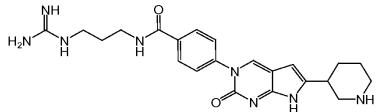
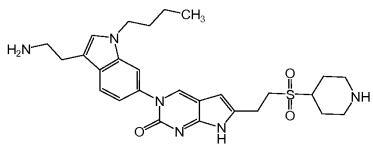
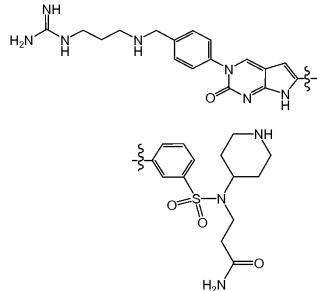
[0690]

1246		413.20
1247		608.10
1248		588.00
1249		550.00
1250		643.00

[0691]

1251		558.20
1252		596.00
1253		523.10
1254		528.00

[0692]

1255		503.10
1256		479.10
1257		437.10
1258		525.10
1259		649.00

[0693]

1260		657.00
1261		634.00
1262		687.00
1263		507.00

[0694]

1264		592.50
1265		580.30
1266		455.10
1267		455.10
1268		564.40

[0695]

1272		608.60
1273		519.30
1274		593.00
1275		621.00

[0696]

1276		632.00
1277		579.00
1278		469.00
1279		592.00

[0697]

1280	 	503.00
1281		558.70
1282		482.80
1284		635.00

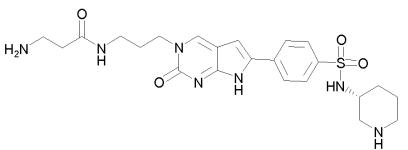
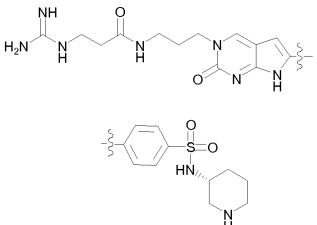
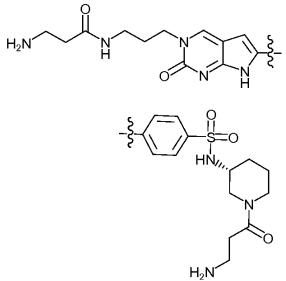
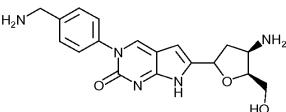
[0698]

1285		620.00
1286		680.10
1287		501.90
1288		544.10

[0699]

1289		531.10
1290		570.60
1292		606.00
1293		620.00

[0700]

1298		502.30
1299		544.30
1300		573.00
1301		355.10

[0701]

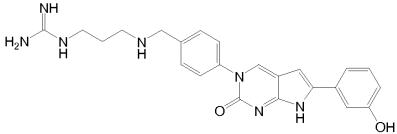
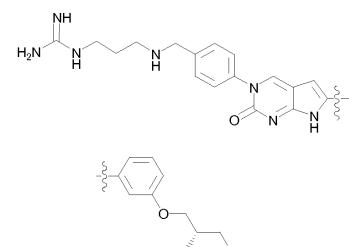
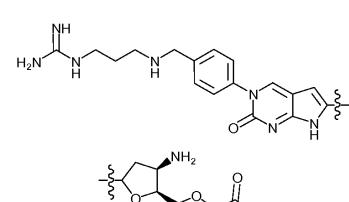
[0702]

1316		491.1
1324		590.2
1325		594.3
1326		578.4

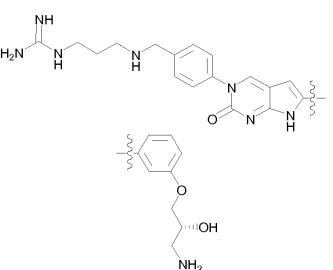
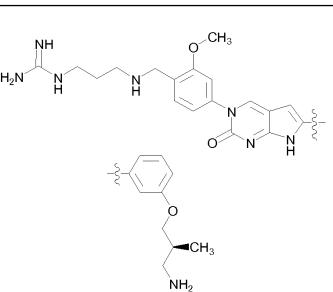
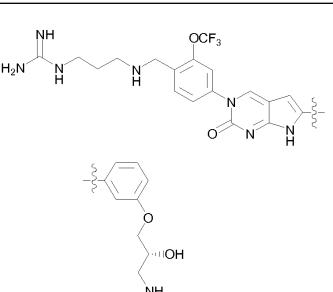
[0703]

1327		517.2
1328		547.5
1329		425.8
1330		606

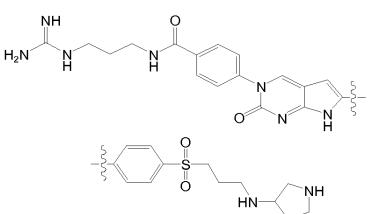
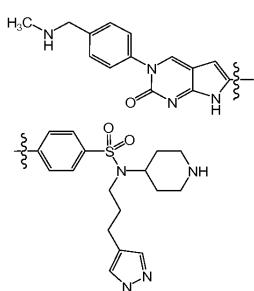
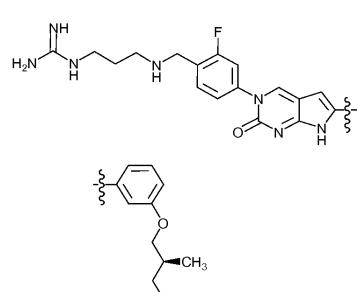
[0704]

1334		432.1
1335		466.8
1336		503.0
1342		512.4

[0705]

1343		505.8
1344		533.6
1349		535.3

[0706]

1350		620
1351		601
1352		521.00

[0707]

1359		502.8
1360		505.8
1361		535.4

[0708]

1365		535.1
1366		523.1
1367		525.00

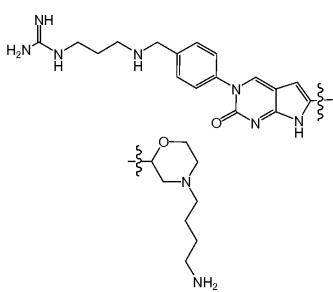
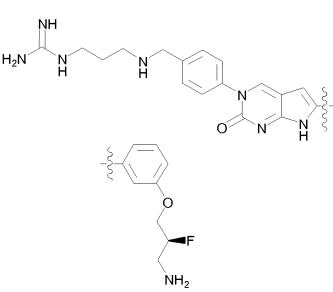
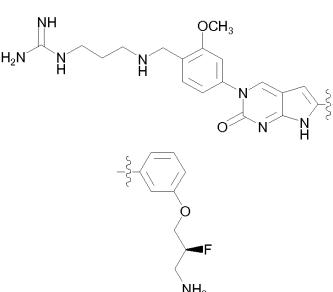
[0709]

1371		535.4
1372		507.00
1373		536.9

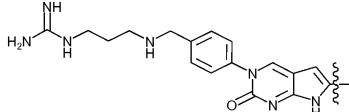
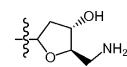
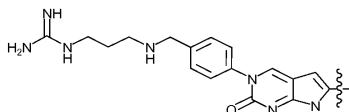
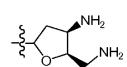
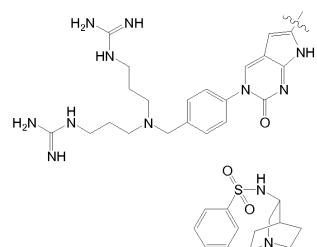
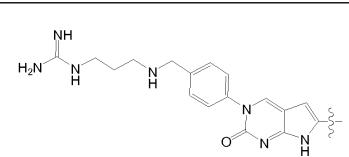
[0710]

1374		525.00
1379		502.2
1380		487.6

[0711]

1381		496.3
1390		507.3
1391		N/A

[0712]

1392	 	455.3
1393	 	455.3
1397		704.2
1398	 	438.00

[0713]

1399		519.1
1400		519.7
1404		525.00

[0714]

1405	 	505.2
1406	 	508.3
1408	 	452.00

[0715]

1410		517.3
1411		498.4
1412		514.8
1413		514.4

[0716]

1414		503.2
1415		618.1
1416		566.3
1417		608.6

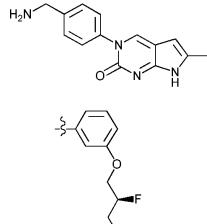
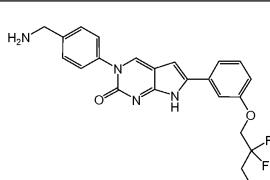
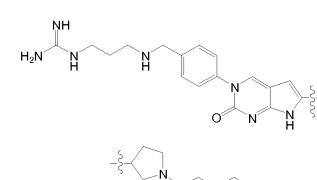
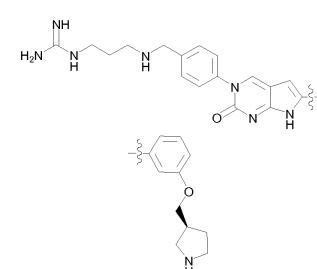
[0717]

1418		501.00
1422		496.4
1423		515.00
1428		420.00

[0718]

1431		568.2
1432		610.1
1433		501.1
1434		529.0

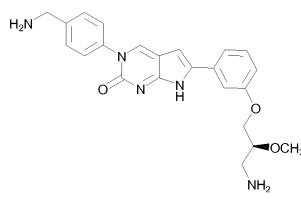
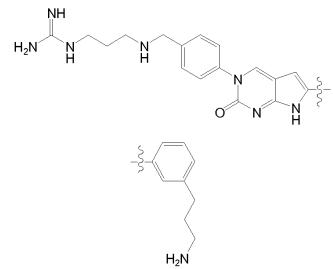
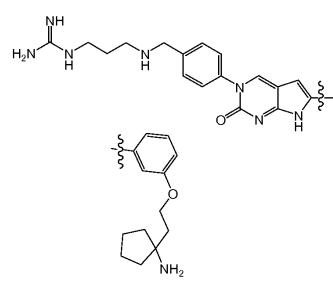
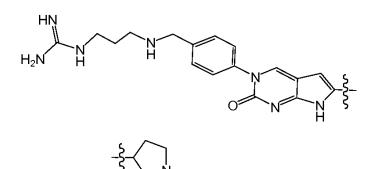
[0719]

1435		408.00
1436		426.00
1437		480.3
1438		515.3

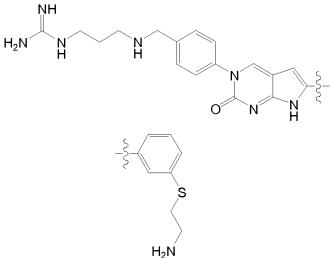
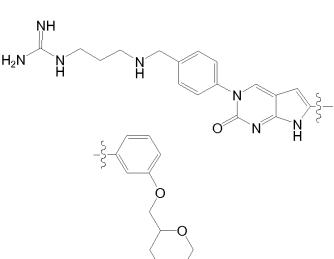
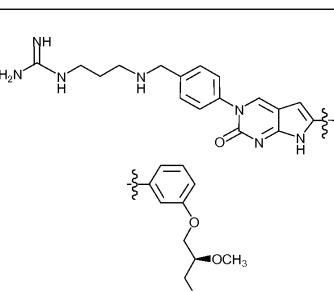
[0720]

1439	 	503.2
1440		503.2
1442		505.8
1443		408.00

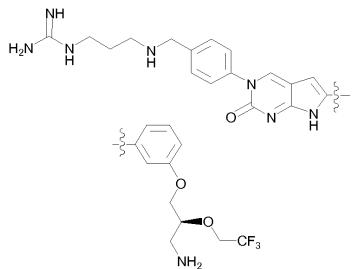
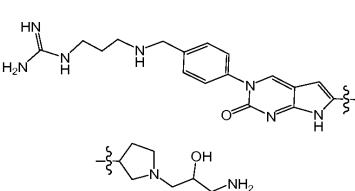
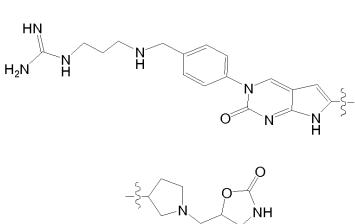
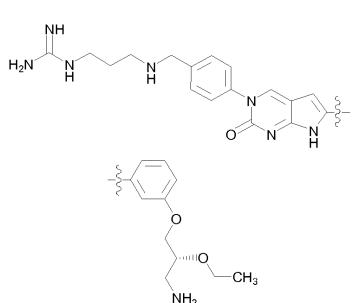
[0721]

1444		419.5
1446		473.5
1447		543.6
1448		466.2

[0722]

1451		491.5
1452		531.00
1453		518.7

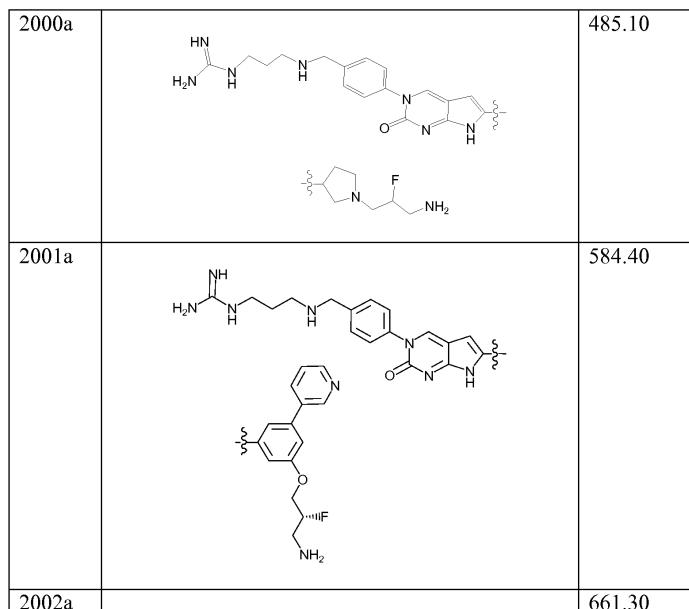
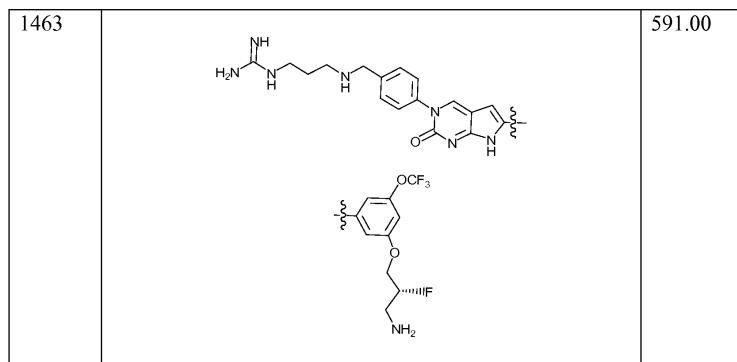
[0723]

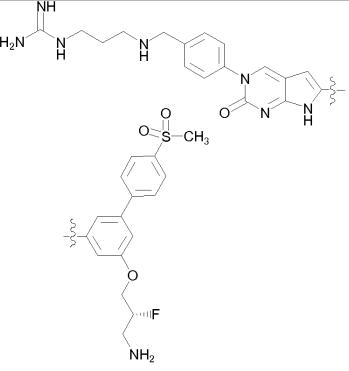
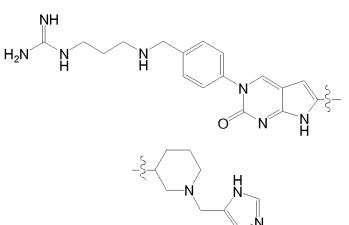
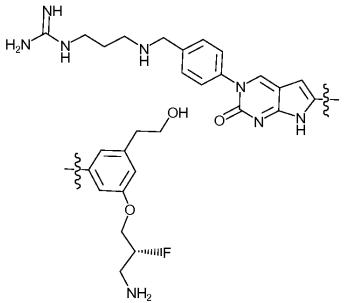
1455		587.00
1456		482.1
1457		508.2
1458		533.7

[0724]

1459	 	549.7
1460	 	537.1
1461	 	534.7
1462	 	550.7

[0725]

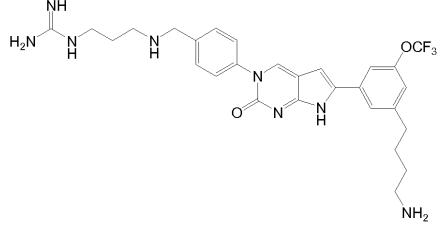
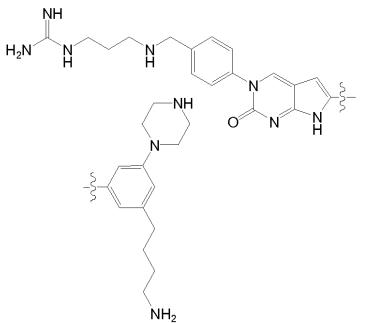
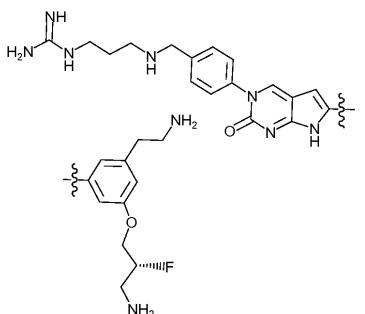


		
2003a		503.0
2004a		551.00
2005a		591.60

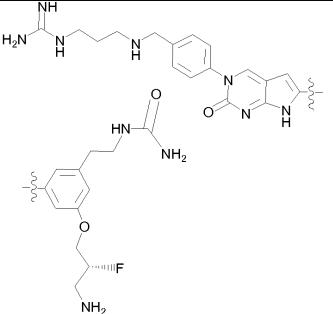
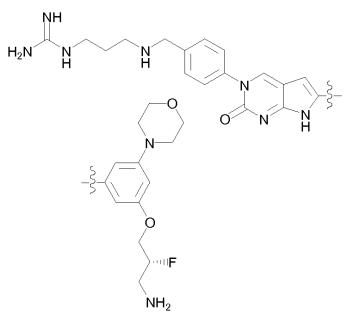
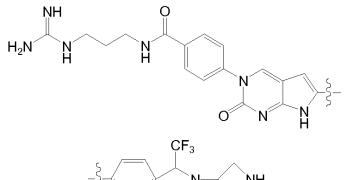
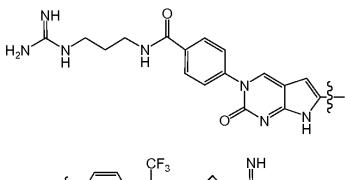
[0727]

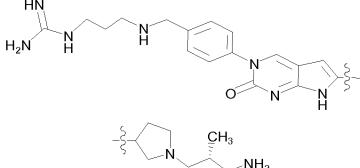
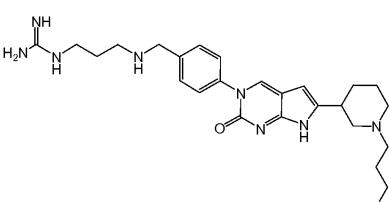
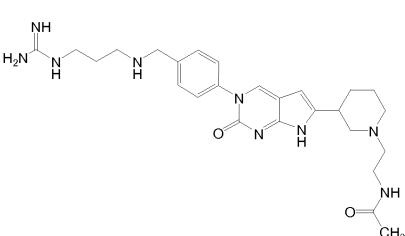
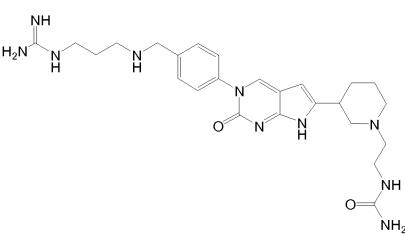
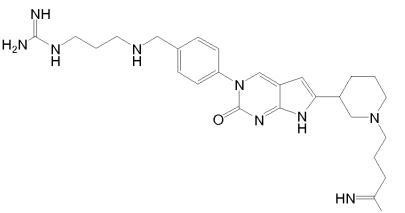
2006a		592.60
2007a		538.1
2008a		480.20
2009a		571.12

[0728]

		
2010a		571.40
2011a		550.00
2012a		593.00

[0729]

		
2013a		592.30
2014a		582.80
2015a		624.30
[0730]	2016a	480.30

		
2017a		482.9
2018a		508.3
2019a		509.0
2020a		507.4

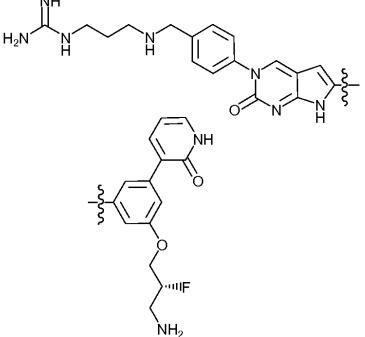
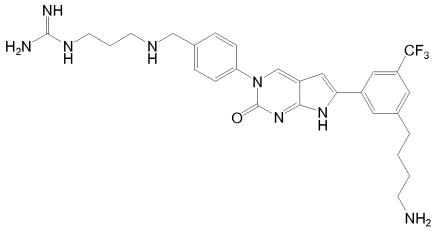
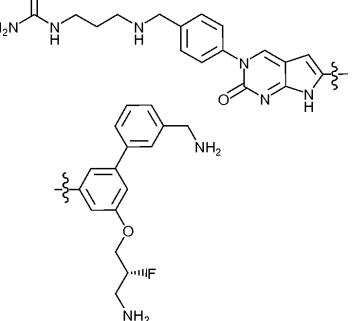
[0731]

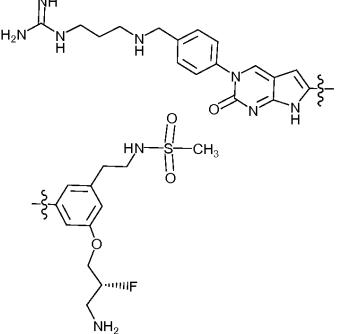
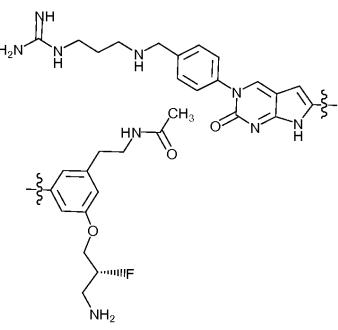
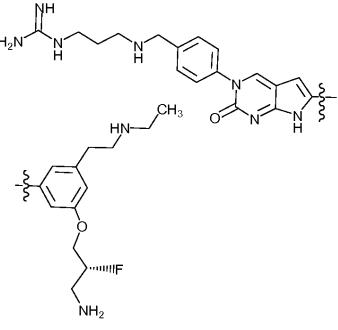
2021a		522.1
2022a		502.9
2023a		600.40 [M+ Na 23]
2024a		610.10

[0732]

2025a		556.10
2026a		495.20
2027a		628.30
2028a		600.30

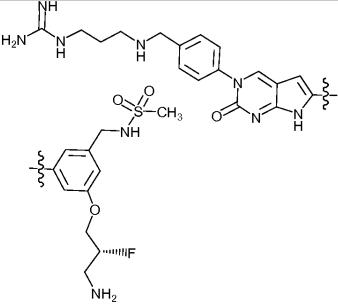
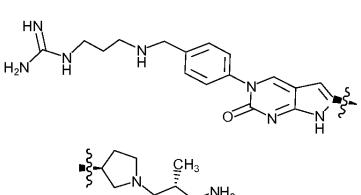
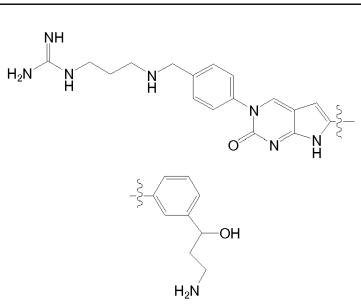
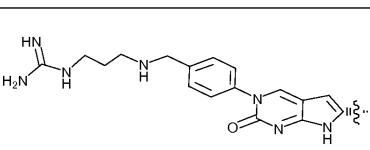
[0733]

		
2029a		555.30
2030a		612.30
[0734]	2031a	628.00

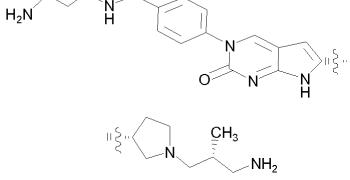
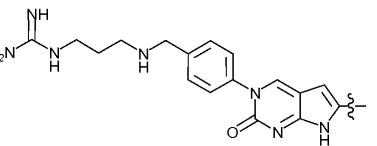
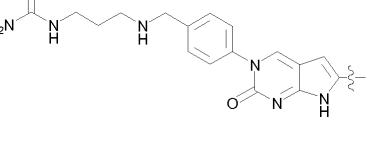
		
2032a		592.50
2033a		578.00
2034a		569.10

[0735]

	<chem>N#Cc1ccccc1NCCCNCC(=O)c2ccc(cc2)N3C(=O)N4Cc5ccccc5C(F)(F)C(F)(F)C4N3Cc6ccc(cc6)N7Cc8ccccc8C(F)(F)C(F)(F)C7N</chem>	
2035a	<chem>N#Cc1ccccc1NCCCNCC(=O)c2ccc(cc2)N3C(=O)N4Cc5ccccc5C(F)(F)C(F)(F)C4N3Cc6ccc(cc6)OCCN7Cc8ccccc8C(F)(F)C(F)(F)C7N</chem>	609.50
2036a	<chem>N#Cc1ccccc1NCCCNCC(=O)c2ccc(cc2)N3C(=O)N4Cc5ccccc5C(F)(F)C(F)(F)C4N3Cc6ccc(cc6)OCCN7Cc8ccccc8C(F)(F)C(F)(F)C7N</chem>	551.4
[0736]	2037a	614.3

		
2038a		480.30
2039a		498.80
2040a		480.2
2041a		437.3

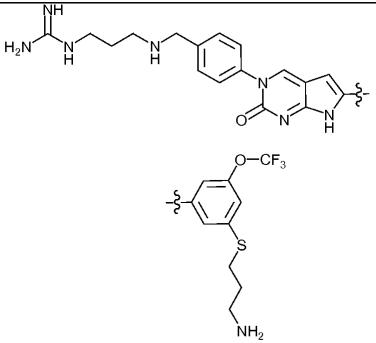
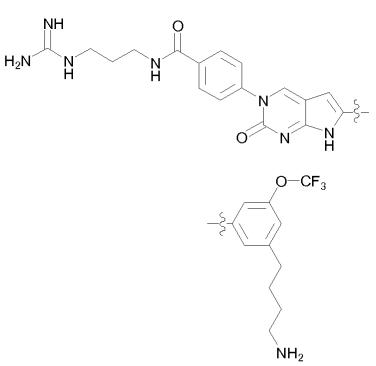
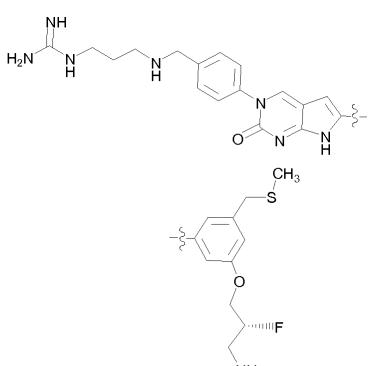
[0737]

		
2042a		480.0
2043a		511.0
2044a		550.0

[0738]

2045a		569.5
2046a		587.0
2047a		589.4

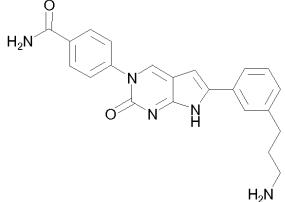
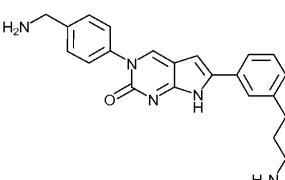
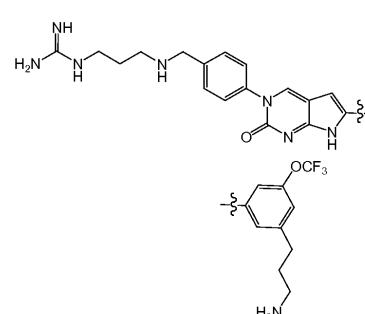
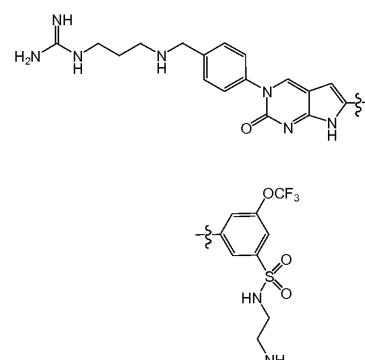
[0739]

		
2048a		585.6
2049a		568.2
[0740]	2050a	537.6

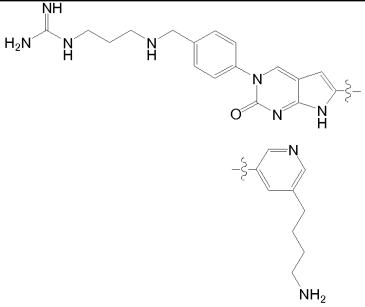
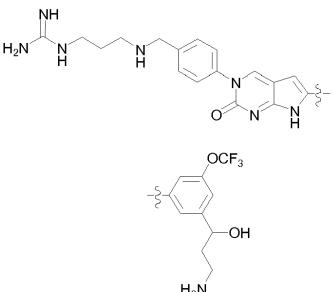
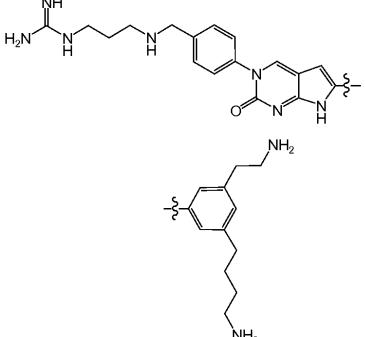
2051a		535.7
2052a		621.3
2053a		531.0

[0741]

2054a		603.0
2055a		619.0
[0742]	2056a	388.6

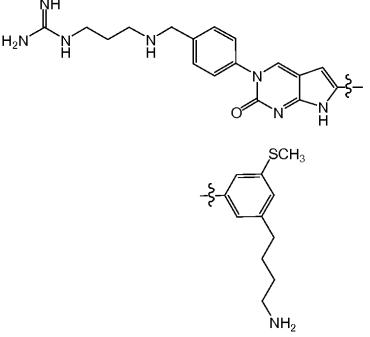
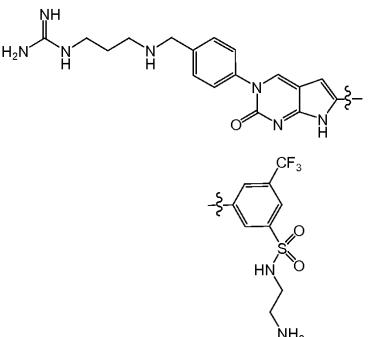
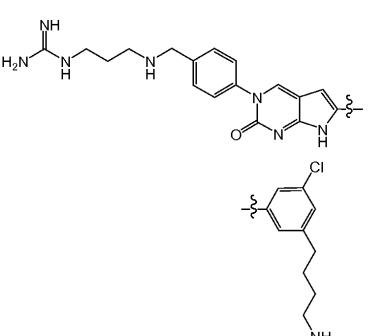
		
2057a		374.6
2058a		557.1
2059a		622.1
2060a		488.3

[0743]

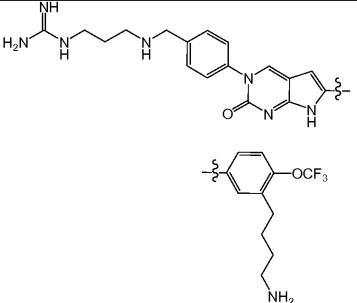
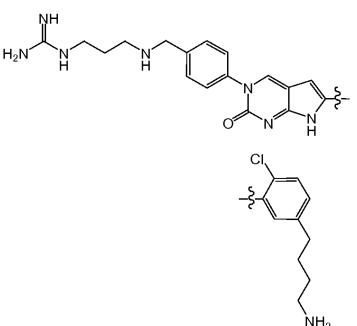
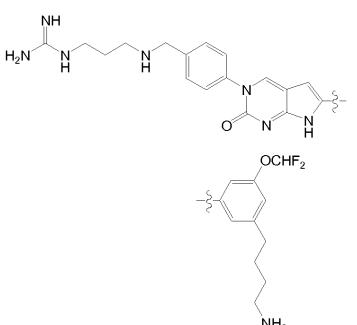
		
2061a		573.3
2062a		530.2
2063a		416.3

[0744]

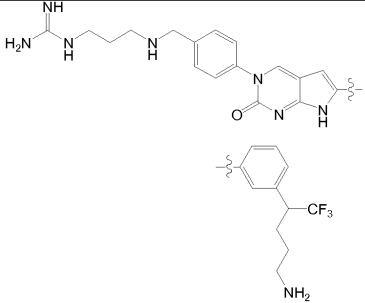
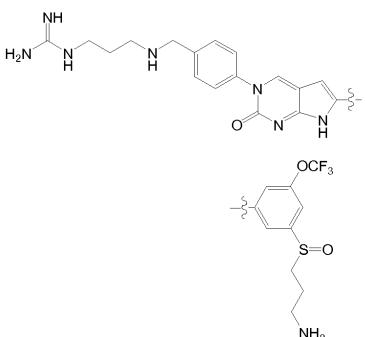
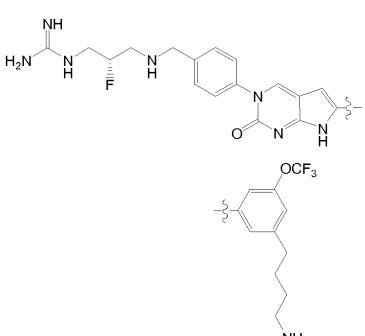
2064a		516.3
2065a		517.3
[0745]	2066a	533.2

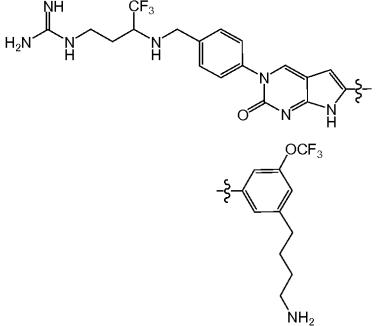
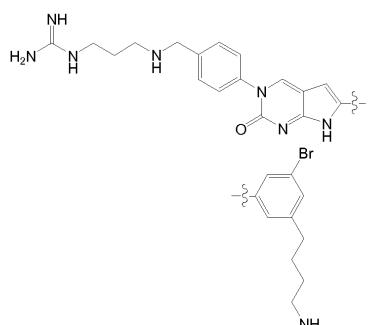
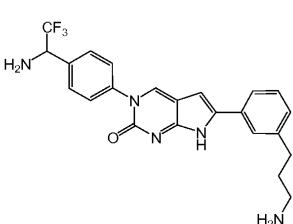
		
2067a		606.3
2068a		521.3
[0746]	2069a	530.0

2070a		572.3
2071a		505.3
[0747]	2072a	571.3

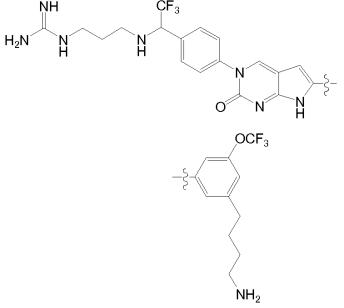
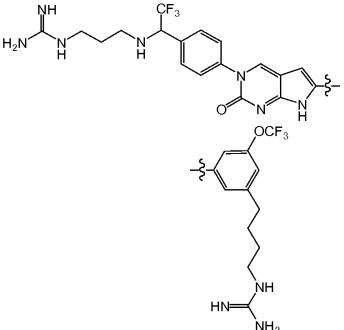
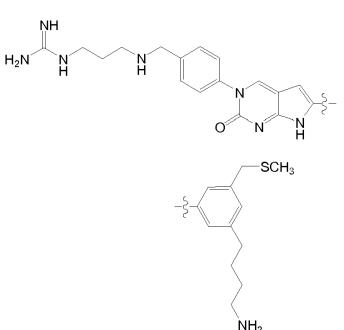
		
2073a		521.3
2074a		553.3
2075a		555.1

[0748]

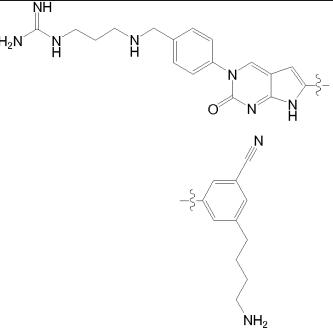
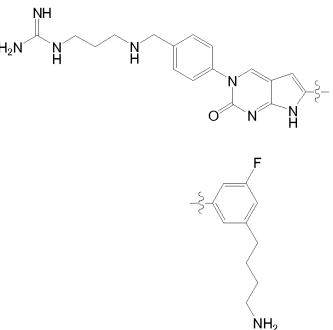
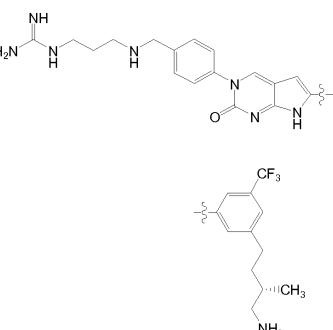
		
2076a		605.1
2077a		589.1
[0749]	2078a	639.1

		
2079a		567.0
2080a		442.1

[0750]	2081a	639.2
--------	-------	-------

		
2082a		681.1
2083a		547.1
2084a		512.1

[0751]

		
2085a		505.1
2086a		569.1
2087a		537.1

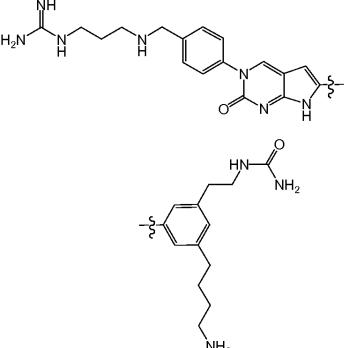
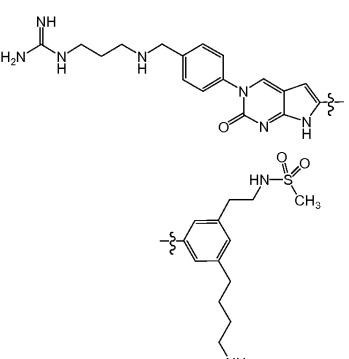
[0752]

2088a	 	579.1
2089a	 	521.2
2090a		594.2

[0753]

2091a		505.2
2092a		566.1
[0754]	2093a	521.1

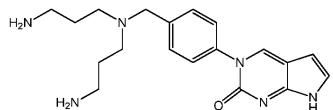
2094a		621.1
2095a		621.2
[0755]	2096a	574.1

		
2097a		608.2

[0756]

[0757]

추가 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 구조를 갖는 화합물을 포함하지 않는다:



[0758]

[0759]

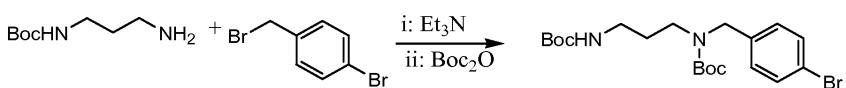
본 발명의 화합물은 당분야의 숙련가에게 공지된 합성 화학 기술을 이용해 제조될 수 있다.

[0760]

실시예

[0761]

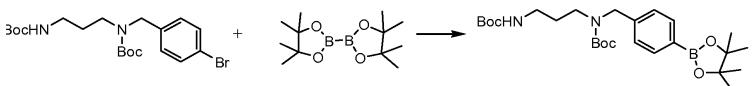
### 실시예 1 - 화합물 682의 합성



[0762]

[0763]

{3-[*(4*-브로모-벤질)-*tert*-부톡시카르보닐-아미노]-프로필}-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르: 툴루엔(50 mL) 중 1-브로모-4-브로모메틸-벤젠(17.79 g, 71.17 mmol)의 용액을 툴루엔(200 mL) 중 3-아미노-프로필)-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르(16.1 g, 92.51 mmol), 트리에탄올아민(29.6 mL, 213.5 mmol)의 혼합물에 30 분간 80°C에서 점착하였다. 얻어진 혼합물을 추가 2 h 동안 80°C에서 가열한 후 0°C로 냉각시켰다. 디-*tert*-부틸 피로카보네이트(23.5 g, 107.80 mmol)를 0°C에서 부가하였다. 2 h 이후, 혼합물을 rt로 승온시키고 밤새 교반한 후, EtOAc(500 mL)로 희석하고, 물(300 mL), 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 농축하고 플래시 크로마토그래피(헵탄 중 10%-25% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 목적 생성물을 얻었다(16.15 g, 51%).  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (br, 2H), 5.16 (br.s, 0.5H), 4.62 (br.s, 0.5H), 4.34 (br, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.43 (br.s, 18H).

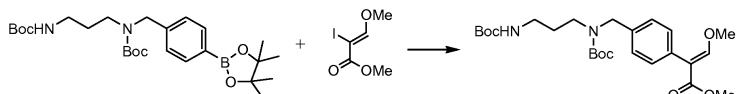


[0764]

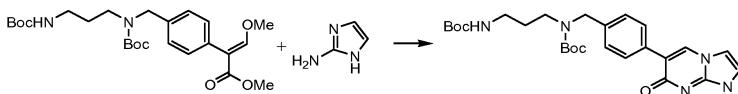
[0765]

(3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로필)-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보를란-2-일)-벤질]-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르: {3-[*(4*-브로모-벤질)-*tert*-부ток시카르보닐-아미노]-프로필}-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르

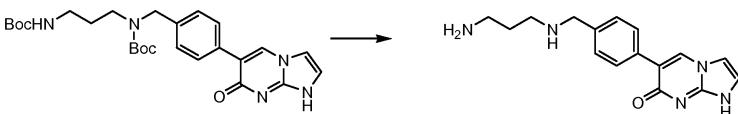
(16.15 g, 36.46 mmol), 비스피나콜레이트 보로네이트(10.20, 40.11 mmol), KOAc(10.72 g, 109.38 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0)(2.03 g, 1.82 mmol) 및 DMF(80 mL)의 혼합물을 아루곤 분위기 하에서 16 h 동안 80°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고, 물(300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 농축하고 플래시 크로마토그래피(헵탄 중 10%-30% EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 목적 생성물을 얻었다(14.15 g, 80%). <sup>1</sup>NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (br.s, 2H), 5.16 (br.s, 0.5H), 4.62 (br.s, 0.5H), 4.40 (br, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.43 (br.s, 18H), 1.34 (s, 12H).



**[0767] 2-(4-{[tert-부톡시카르보닐-(3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로필)-아미노]-메틸}-페닐)-3-메톡시-아크릴산 메틸 에스테르:** (3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로필)-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤질]-카르bam산 tert-부틸 에스테르(6.00g, 12.25 mmol), 2-요오도-3-메톡시-아크릴산 메틸 에스테르(4.45 g, 18.38 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(7.79 g, 36.75 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0)(0.68 g, 0.61 mmol), 디옥산(60 mL) 및 물(12 mL)의 혼합물을 탈가스화하고 아루곤 분위기 하에서 20 h 동안 80°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고, 물(300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 농축하고 플래시 크로마토그래피(헵탄 중 0%-30% EtOAc)로 정제하여 갈색 오일로서 원하는 생성물을 얻었다(5.35 g, 91%). <sup>1</sup>NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (br.d, 2H), 5.20 (br.s, 0.5H), 4.62 (br.s, 0.5H), 4.39 (br, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (br.d, 9H), 1.43 (s, 9H). LCMS (EI) m/z: 501 (M+Na<sup>+</sup>).

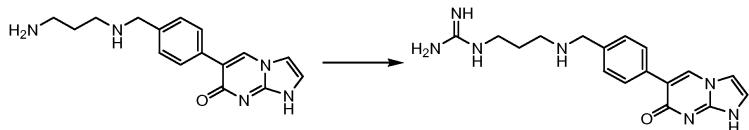


**[0769] (3-{tert-부톡시카르보닐-[4-(7-옥소-1,7-디히드로-이미다조[1,2-a]파리미딘-6-일)-벤질]-아미노}-프로필)-카르bam산 tert-부틸 에스테르:** 2-(4-{[tert-부톡시카르보닐-(3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로필)-아미노]-메틸}-페닐)-3-메톡시-아크릴산 메틸 에스테르(97 mg, 0.2 mmol), 1*H*-이미다조1-2-일아민 설페이트(29 mg, 0.223 mmol) 및 에탄올(10 mL)의 혼합물에 메톡시드나트륨의 용액(0.5 mL, 메탄올 중 0.5 M, 0.25 mmol)을 부가하였다. 얻어진 혼합물을 18 h 동안 환류시키고, 추가 0.5 mL의 메톡시드나트륨(메탄올 중 0.5 M, 0.5 mmol)을 부가하였으며 20 h 동안 계속 환류시켰다. 반응물을 농축하고 EtOAc(30 mL)로 희석하였으며, 물(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하였다. EtOAc 용액을 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 백색 고체로서 목적 생성물을 얻었다(48 mg, 48%). <sup>1</sup>NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.40 (s, 1H), 7.59 (br.s, 2H), 7.29 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (br.d, 9H), 1.42 (s, 9H). LCMS (EI) m/z: 498.1 (M+H<sup>+</sup>).



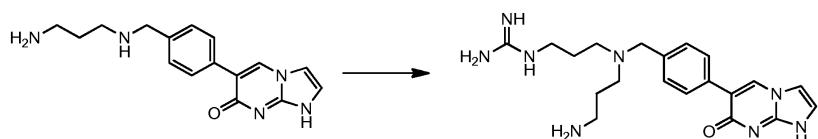
**[0771] 6-{4-[(3-아미노-프로필아미노)-메틸}-페닐]-1*H*-이미다조[1,2-a]파리미딘-7-온 히드로클로라이드 염(화합물 563의 히드로클로라이드 염):** {(3-{tert-부톡시카르보닐-[4-(7-옥소-1,7-디히드로-이미다조[1,2-a]파리미딘-6-일)-벤질]-아미노}-프로필)-카르bam산 tert-부틸 에스테르(48 mg, 0.097 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)에 용해시키고, TFA(1 mL)를 부가하고 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 3 mL의 0.6 N HCl 및 2 mL의 아세토니트릴을 부가하였으며, 0.5 h 동안 교반하고, ca. 3 mL로 농축시켰으며 동결건조하여 표제 화합물을 얻었다(35 mg, 100%). <sup>1</sup>NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J =

8.2 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.23 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H). LCMS (EI) m/z: 297.1 (M+H<sup>+</sup>).



[0772]

**N-{3-[4-(7-옥소-1,7-디히드로-이미다조[1,2-a]파리미딘-6-일)-벤질아미노]-프로필}-구아니딘 히드로클로라이드 염(화합물 564의 히드로클로라이드 염):** 화합물 563(26 mg, 0.07 mmol), Hunig 염기(90 mg, 0.70 mmol) 및 DMF(10 mL)의 혼합물에 N,N-비스-Boc-1-구아닐파라졸(22 mg, 0.07 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 물(30 mL)로 회석한 후, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 용액을 농축하고 PTLC(메탄올 중 2 N NH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:4)로 정제하여 백색 고체로서 구안딜레이트화된 생성물(30 mg, 80%)을 얻고 3 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고 1 mL의 TFA를 부가하였다. 얻어진 혼합물을 밤새 교반하고 농축시켰다. 3 mL의 0.6 N HCl 및 2 mL의 아세토니트릴을 부가하고 0.5 h 동안 교반하였으며, ca. 3 mL로 농축하고 동결건조하여 표제 화합물을 얻었다(20 mg, 100%). <sup>1</sup>NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8.41 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.96 (m, 2H). LCMS (EI) m/z: 339.7 (M+H<sup>+</sup>).



[0774]

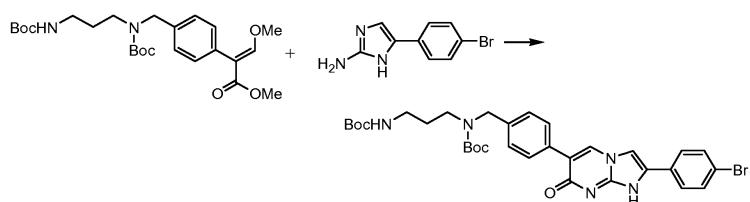
**N-(3-{(4-아미노-부틸)-[4-(7-옥소-1,7-디히드로-이미다조[1,2-a]파리미딘-6-일)-벤질]-아미노}-프로필)-구아니딘 히드로클로라이드 염(화합물 616의 히드로클로라이드 염):** 화합물 563(26 mg, 0.07 mmol), Hunig 염기(90 mg, 0.70 mmol) 및 DMF(10 mL)의 혼합물에 N,N-비스-Boc-1-구아닐파라졸(22 mg, 0.07 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고 물(30 mL)로 회석하였으며, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 용액을 농축하고 PTLC(메탄올 중 2 N NH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:4)로 정제하여 백색 고체로서 구안딜레이트화된 생성물을 얻었다(30 mg, 80%).

[0776]

구안딜레이트화된 화합물(27 mg, 0.05 mmol), (3-옥소-프로필)-카르밤산 tert-부틸 에스테르(9 mg, 0.05 mmol), 아세트산(6 mg, 0.1 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)의 혼합물을 30분간 실온에서 교반한 후 나트륨 시아노보로하이드리드(13 mg, 0.2 mmol)를 부가하였다. 얻어진 혼합물을 밤새 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 mL)로 회석한 후, 포화된 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 용액을 농축하고 PTLC(메탄올 중 2 N NH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:9)로 정제하여 백색 고체로서 목적 3차 아민을 얻었다(13 mg, 37%).

[0777]

3차 아민 생성물(13 mg, 0.0187 mmol)을 3 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해하고 1 mL의 TFA를 부가하였다. 얻어진 혼합물을 밤새 교반하고 농축하였다. 3 mL의 0.6 N HCl 및 2 mL의 아세토니트릴을 부가하고 0.5 h 동안 교반한 후, ca. 3 mL로 농축하고 동결건조하여 표제 화합물을 얻었다(9.4 mg, 100%). <sup>1</sup>NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.99 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (br.s, 4H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.36(m, 6H), 3.05 (m, 2H), 2.22(m, 2H), 2.09 (m, 2H). LCMS (EI) m/z: 396.9 (M+H<sup>+</sup>).



[0778]

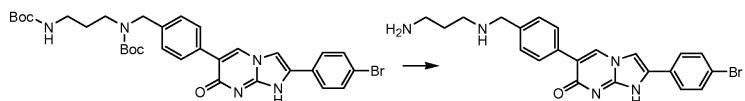
**{4-[2-(4-브로모-페닐)-7-옥소-1,7-디히드로-이미다조[1,2-a]파리미딘-6-일]-벤질}-(3-tert-부톡시카르보닐아**

## 미노-프로필)-카르bam산

## tert-부틸

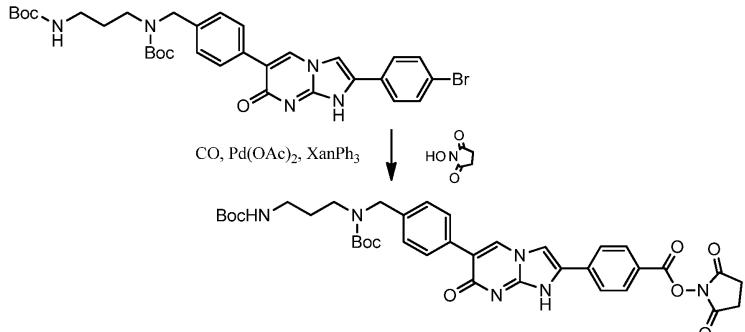
## 에스테르:

2-(4-{[tert-부톡시카르보닐-(3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로필)-아미노]-메틸}-페닐)-3-메톡시-아크릴산 메틸 에스테르(5.70 g, 11.92 mmol), 5-(4-브로모-페닐)-1*H*-이미다조1-2-일아민(2.84g, 11.92 mmol) 및 에탄올(60 mL)의 혼합물에 메톡시드나트륨 용액(12 mL, 메탄올 중 0.5 M, 6 mmol)을 부가하였다. 얻어진 혼합물을 18 h 동안 환류시키고, 추가 12 mL의 메톡시드나트륨(메탄올 중 0.5 M, 6 mmol)을 부가하였고 20 h 동안 계속 환류하였다. 반응물을 농축하고 EtOAc(300 mL)로 희석하였으며 물(200 mL), 염수(200 mL)로 세척하였다. EtOAc 용액을 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄 중 0%-8% 메탄올)로 정제하여 갈색 고체로서 목적 생성물을 얻었다(4.05 g, 52%).  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.96 (s, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.25 (br.s, 0.5H), 4.70 (br.s, 0.5H), 4.44 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.52 (br.d, 9H), 1.44 (s, 9H). LCMS (EI) m/z: 654 (M+H<sup>+</sup>).



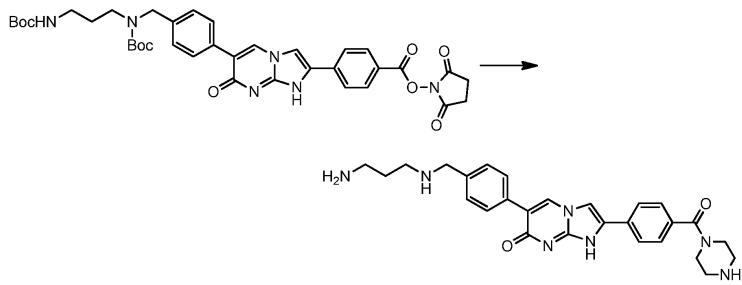
[0780]

6-{4-[((3-아미노-프로필아미노)-메틸)-페닐]-2-(4-브로모-페닐)-1*H*-이미다조[1,2-a]파리미딘-7-온 히드로클로라이드 염(화합물 617의 히드로클로라이드 염): {4-[2-(4-브로모-페닐)-7-옥소-1,7-디히드로-이미다조[1,2-a]파리미딘-6-일]-벤질}-(3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로필)-카르bam산 tert-부틸 에스테르(100 mg, 0.153 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)에 용해시키고, TFA(1 mL)를 부가하였으며 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 3 mL의 0.6 N HCl 및 2 mL의 아세토니트릴을 부가하고 0.5 h 동안 교반하고, ca. 3 mL로 농축시켰으며 동결건조하여 표제 화합물을 얻었다(80 mg, 100%).  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.75 (m, 8H), 4.30 (s, 2H), 3.32 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 3.09 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.17 (m, 2H). LCMS (EI) m/z: 454 (M+H<sup>+</sup>).



[0782]

4-[6-(4-{[tert-부톡시카르보닐-(3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로필)-아미노]-메틸}-페닐)-7-옥소-1,7-디히드로-이미다조[1,2-a]파리미딘-2-일]-벤조산 2,5-디옥소-페리를린-1-일 에스테르: 밀봉 튜브 내 {4-[2-(4-브로모-페닐)-7-옥소-1,7-디히드로-이미다조[1,2-a]파리미딘-6-일]-벤질}-(3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로필)-카르bam산 tert-부틸 에스테르(1.50 g, 2.3 mmol), 히드록시숙실이미드(0.40 g, 3.45 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐(67 mg, 0.115 mmol), 아세트산팔라듐(26 mg, 0.115 mmol), 트리에탄올아민(700 mg, 6.9 mmol) 및 DMSO (3 mL)의 혼합물을 탈가스화시키고 일산화탄소(20 psi)로 재충전시켰다. 반응 혼합물을 80°C에서 16 h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL x 3)로 추출하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 용액을 농축시키고 플래시 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 갈색 고체로서 활성화 에스테르를 얻었다(1.0 g, 61%).  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 5.25 (br.s, 0.5H), 4.69 (br.s, 0.5H), 4.45 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.92 (s, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.52 (br.d, 9H), 1.44 (s, 9H). LCMS (EI) m/z: 715 (M+H<sup>+</sup>).



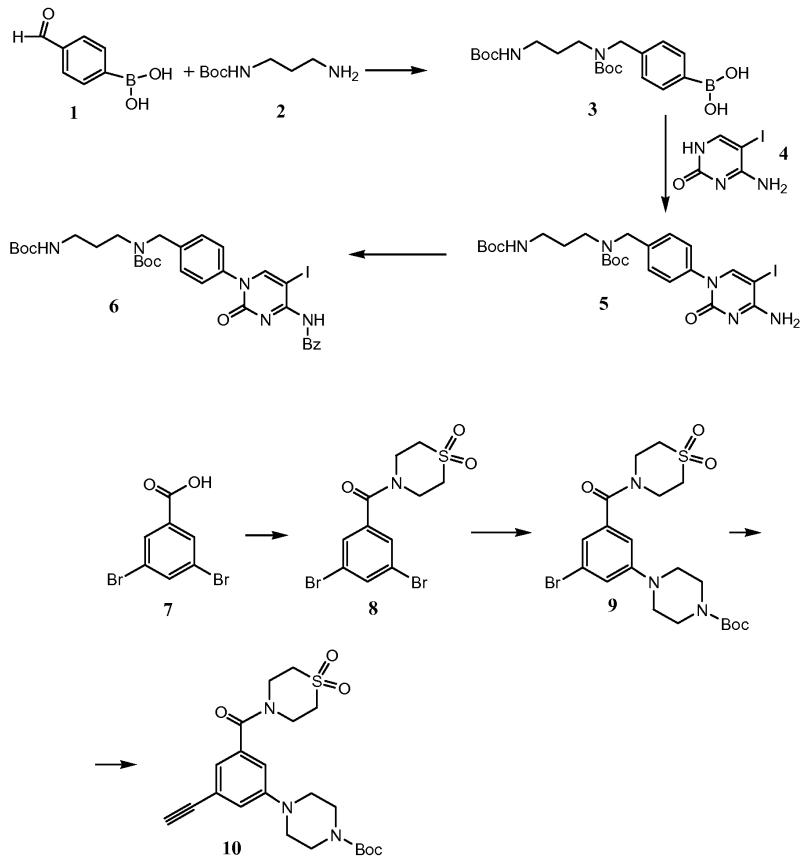
[0784]

[0785] 6-{4-[*(3-아미노-프로필아미노)-메틸*]-페닐}-2-[4-(페페라진-1-카르보닐)-페닐]-1*H*-이미다조[1,2-a]페리미딘-7-온 히드로클로라이드 염(682의 히드로클로라이드 염): 4-[6-(4-{[*tert*-부톡시]카르보닐-(3-*tert*-부톡시)카르보닐아미노-프로필}-아미노)-메틸]-페닐)-7-옥소-1,7-디히드로-이미다조[1,2-a]페리미딘-2-일]-벤조산 2,5-디옥소-페롤리딘-1-일 에스테르, 1-boc-프리페라진(229 mg, 1.23 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고, 농축시켰으며 플래시 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0~10% 메탄올)로 정제하여 백색 고체로서 목적 아미드를 얻었다(330 mg, 76%), <sup>1</sup>NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 5.35 (br.s, 0.5H), 4.95 (br.s, 0.5H), 4.44 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.44 (m, 6H), 3.20 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.52 (br.d, 9H), 1.48 (s, 9H). LCMS (EI) m/z: 786 (M+H<sup>+</sup>).

[0786]

아미드 생성물(330 mg)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)에 용해시키고, TFA(1 mL)를 부가하고 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 4 mL의 0.6 N HCl 및 4 mL의 아세토니트릴을 부가하였으며 0.5 h 동안 교반하고, ca. 5 mL로 농축시키고 동결건조하여 표제 화합물을 얻었다(250 mg, 100%). <sup>1</sup>NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.90 (br.s, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.17 (m, 2H). LCMS (EI) m/z: 486.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0787]

실시예 2 - 피롤로시토신의 합성

[0788]

화합물 3의 합성:

[0789]

화합물 2(65.0 g, 373 mmol)를 에탄올(150 mL)에 용해시켰다. 플라스크를 아르곤으로 페징하였다. 화합물 1(55.93 g, 373 mmol)을 이어 부가하고 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 부가 칼대기를 통해 20분 동안, 0°C에서 톨루엔(150 mL) 중 NaBH<sub>4</sub>(14.18 g, 373 mmol)의 혼탁액에 부가하였다. 얼음조를 분리하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 1 N HCl(750 mL)를 용액에 부가하고, 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(205.9 g, 1.49 mol), Boc<sub>2</sub>O(81.41 g, 373 mmol), 및 THF(200 mL)를 용액에 부가하고, 실온에서 23 h 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc 및 1:1 염수/H<sub>2</sub>O로 분류하였다. 수층을 EtOAc(2 x 300 mL)로 세척하였다. 배합된 유기층을 염수(500 mL)로 세척하였고; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰으며; 여과 및 농축시켰다. 미정제 생성물은 3 부분으로, 콤비 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여, 백색 고체로서 생성물을 얻었다(119.43 g, 78 %); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (bs, 18H), 1.63 (m, 2H), 2.95–3.30 (m, 4H), 4.45 (m, 2H), 5.93 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.78 (d: 8Hz, 1H), 8.19 (d: 8Hz, 1H).

[0790]

화합물 5의 합성:

[0791]

화합물 3(42.28 g, 103.5 mmol) 및 화합물 4(24.54 g, 103.5 mmol)의 혼합물에 MeOH(3 L) 및 H<sub>2</sub>O(750 mL)를 부가하였다. 혼합물을 강하게 대기 중에, 실온에서, 30분간 교반하였다. Cu(OAc)<sub>2</sub>?H<sub>2</sub>O(20.67g, 103.5 mmol)를 부가한 후 이어 TMEDA(18.63 mL, 124.3 mmol)를 부가하였다. 용액을 대기 중에, 실온에서 5 h 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 용액을 0.7 L로 농축시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(700 mL) 및 NH<sub>4</sub>Cl로 포화된 20% NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O(500 mL)로 분류하였다. 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500 mL, 200 mL)로 세척하였다. 배합된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. 미정제 생성물을 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> B: 15:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2 N NH<sub>3</sub>/MeOH, 0–100% B 85분간(2개 330 g 컬럼). 그 결과 백색 고체로서 생성물을 얻었다(35.52 g, 58 %); LCMS (ESI): *m/e* 600 (M+H)<sup>+</sup>.

[0793]

화합물 6의 합성:

[0794]

화합물 5(10.0 g, 16.68 mmol)를 THF(40 mL)에 용해시켰다. 플라스크를 아르곤으로 페징하였다. 피리딘(40 mL)을 부가한 후 BzCl(3.10 mL, 26.69 mmol)을 부가하였다. 용액을 아르곤 분위기 하에 실온에서 3 h 동안 교반하였다. MeOH(4 mL)를 부가하고, 혼합물을 실온에서 10분간 교반한 후, EtOAc(200 mL), 햅탄(100 mL), 및 5% KHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O(200 mL)로 분류하였다. 수중을 EtOAc(100 mL, 50 mL)로 세척하였다. 배합된 유기층을 5% KHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O(300 mL)로 세척하고; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고; 여과 및 농축하였다. 미정제 생성물을 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 0-100% EtOAc/헵탄, 55분간.(330 g 컬럼). 회백색 분말로서 생성물을 얻었다 (9.81 g, 84%); LCMS (ESI): *m/e* 704 (M+H)<sup>+</sup>.

[0795]

화합물 8의 합성:

[0796]

3,5-디브로모벤조산 7(3.35 g, 11.97 mmol)을 DMF(30 mL)에 용해시켰다. TBTU(5.38 g, 16.76 mmol)를 부가하고 용액을 아르곤 하에서 5분간 22°C에서 교반하였다. 디이소프로필에틸 아민(4.95 mL, 29.92 mmol)을 부가하고, 바로 티아피페라진 S,S-디옥시드(2.26 g, 16.76 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 22°C에서 24 h 동안 교반한 후, EtOAc(200 mL) 및 3% KHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O(300 mL)로 분류하였다. 유기층을 H<sub>2</sub>O(200 mL)와, 이어 염수(100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과 및 농축시켰다. 미정제 생성물은 3% (2.5M NH<sub>3</sub>/MeOH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용해 실리카 겔(200 g) 상에서 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 그 결과 고체로서 화합물 8(1.72 g; 36%)을 얻었다: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.10-3.30 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 7.75 (d: 2.0 Hz, 2H), 7.97 (t: 2.0Hz, 1H).

[0797]

화합물 9의 합성:

[0798]

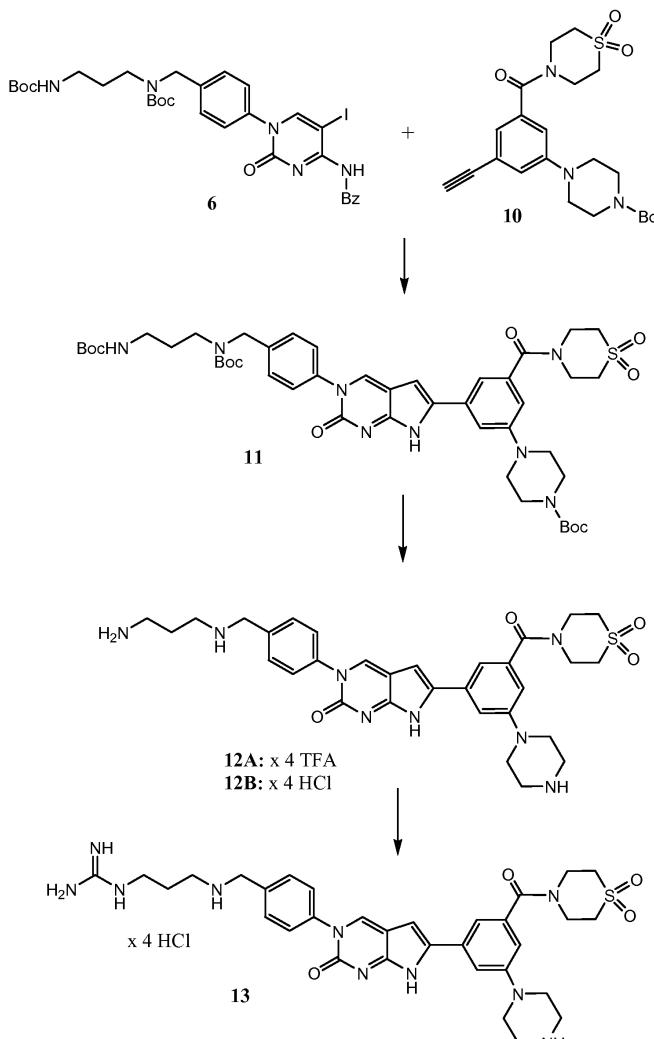
화합물 8(1.72 g, 4.33 mmol), N-Boc-페페라진(931 mg, 5.0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.26 g, 9.1 mmol), CuI(83 mg, 0.43 mmol), 및 L-프롤린(100 mg, 0.87 mmol)을 디메틸 살포시드(15 mL)에 혼탁시켰다. 혼합물을 아르곤으로 페징한 후, 아르곤 하에 85°C에서 20 h 동안 교반하였다. 대기 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(150 mL)과 EtOAc(200 mL)로 분류하고, 유기층을 물(100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켰다. 2%(2.5M NH<sub>3</sub>/MeOH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용해 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피를 통해 미정제 생성물을 정제하였다. 그 결과 고체로서 화합물 9(0.65 g; 30%)를 얻었다; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) 미정제 생성물 was purified by 플래시 크로마토그래피 on silica gel (200 g) δ 1.42 (s, 9H), 3.12-3.28 (m, 8H), 3.44 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 7.02 (bs, 2H), 7.17 (bs, 1H).

[0799]

화합물 10의 합성:

[0800]

화합물 9(0.63 g, 1.25 mmol)를 THF(10 mL)에 용해시켰다. 용액을 압력 용기에 넣고, 아르곤으로 페징한 후, CuI(60 mg, 0.313 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(145 mg, 0.125 mmol), Et<sub>3</sub>N(1.40 mL, 10 mmol), 및 트리메틸실릴 아세틸렌(0.353 mL, 2.5 mmol)을 부가하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 45-50°C에서 교반하였다. 3 h 후, 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 농축시킨 후, 70% EtOAc-30% 헵탄을 사용해 실리카 겔(120 g) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 반고체(1.2 g)를 얻어 MeOH(70 mL)에 용해시켰다. 용액을 아르곤으로 페징하고, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0 g)를 부가하고, 혼합물을 아르곤 하에, 45°C에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 여과, 농축시키고, 75% EtOAc-25% 헵탄을 사용해 실리카 겔(120 g) 상에서 플래시 크로마토그래피하여 정제하였다. 그 결과 백색, 고체 발포체로서 화합물 10(0.425 g, 76%)을 얻었다; LCMS (ESI): *m/e* 448 (M+H)<sup>+</sup>.



[0801]

화합물 11의 합성:

화합물 6(669 mg, 0.95 mmol) 및 화합물 10(425 mg, 0.95 mmol)을 압력 용기에 넣고, 무수 DMF(15 mL)를 부가하였다. 용액을 아르곤으로 퍼짐한 후, CuI(46 mg, 0.24 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(110 mg, 0.095 mmol), 및 Et<sub>3</sub>N(1.06 mL, 7.6 mmol)를 부가하였고, 용기를 밀봉한 후, 혼합물을 22°C에서 15분간 교반하였다. 이후, 온도를 80~85°C로 상승시키고, 혼합물을 14 h 동안 교반하였다. 대기 온도로 냉각시키고, MeOH(10 mL)를 부가하였으며, 용기를 밀봉하고, 혼합물을 90°C에서 3 h 동안 교반하였다. 대기 온도로 냉각후, 혼합물을 sat. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O(250 mL) 및 EtOAc(200 mL)로 분류하였다. 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 후, 여과 및 농축시켰다. 미정제 생성물을 5%(2.5M NH<sub>3</sub>/MeOH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용해 실리카 젤(150 g) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 노란색 고체로서 화합물 11(490 mg; 56%)을 얻었다; LCMS (ESI): *m/e* 920 (M+H)<sup>+</sup>.

[0804]

화합물 12A 및 12B의 합성:

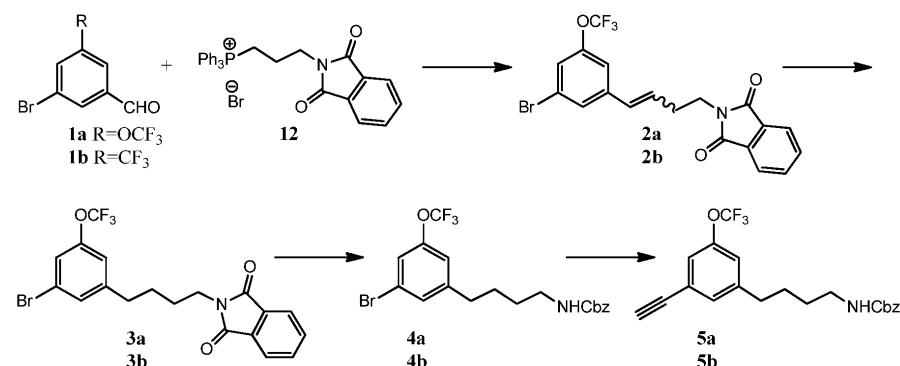
화합물 11(490 mg, 0.533 mmol)은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)로 용해시키고, 트리플루오로아세트산(20 mL)을 부가하였으며, 혼합물을 22°C에서 40분간 교반하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL)을 부가하고, 혼합물을 점성 오일로 진공 농축시켰다. 물(3 mL) 및 EtOH(70 mL)를 부가하고, 혼합물을 농축시키고, 미정제 화합물 12A를 고체 잔류물로서 얻었다. 이 잔류물을 [(10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O)+0.15%TFA](40 mL)에 용해시켰다. 분취액(10 mL)을 Dynamax 41.4 mm, C-18 prep HPLC Unit(guard +column) 상에 주입하고, 40분 간, 10%-55%(MeOH/H<sub>2</sub>O + 0.15% TFA)의 용매 구배로 용리하였다. 순수 분획을 배합하고, EtOH로 농축시키고, 건조시켰다. 이 샘플을 1 N HCl/H<sub>2</sub>O(5 mL) 및 EtOH(70 mL)로 처리하고, 농축시켰다. 이 작업을 반복하였다; 이렇게 얻은 고체를 H<sub>2</sub>O-MeCN(4:1)로 부터 동결건조하여 노란색

분말로서 화합물 **12B**(78 mg)을 얻었다; LCMS (ESI): *m/e* 619 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### [0806] 화합물 13의 합성:

[0807] 상기 기술된, 용매 혼합물 [(10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O)+0.15%TFA] 중 화합물 **12A**의 용액(30 mL, 0.40 mmol)을 점성 오일로, EtOH를 사용해 농축시켰다. 이 샘플을 DMF(10 mL) 및 디이소프로필에틸 아민(0.53 mL, 3.20 mmol)의 혼합물에 용해시켰다. N,N'-비스-Boc-1-구아닐파라졸(149 mg, 0.48 mmol)을 부가하고, 혼합물을 22°C에서, 15 h 동안 교반하였다. EtOH(80 mL)를 부가하고, 혼합물을 점성 오일로 진공 농축시켰고(<1 mm Hg, 45°C), 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 mL) 및 트리플루오로아세트산(30 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 22°C에서, 2 h 동안 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70 mL)를 부가하였고, 용액을 농축시켰으며, 잔류물을 MeOH(30 mL)에 용해시키고 Amberslyst A26(OH) 수지(10 g)로 처리하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반하고, 여과물을 반고체로 농축시켰다. 이 샘플을 분취용 HPLC: Dynamax 41.4 mm, C-18 prep HPLC Unit(guard +column)로 정제하였고, 40분간 10%-55%(MeOH/H<sub>2</sub>O + 0.15% TFA)의 용매 구배로 용리하였다. 순수 분획을 배합하고 EtOH를 사용해 건조 농축시켰다. 이 샘플을 1 N HCl/H<sub>2</sub>O(5 mL) 및 EtOH(70 mL)로 처리하고, 농축시켰다. 이 작업을 반복하였다; 이렇게 얻은 고체를 H<sub>2</sub>O-MeCN(4:1)로부터 동결건조하고, 노란색 고체로서 화합물 **13**(122 mg)을 얻었다; LCMS (ESI): *m/e* 661 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### [0808] 실시예 3 - 화합물 2009a("a" 시리즈) 및 2029a("b" 시리즈)의 합성



[0809]

#### [0810] 2a 및 2b의 합성:

[0811] 툴루엔(50 mL) 중 포스포늄 염 **12**(5.24 g, 9.88 mmol), **1a**(또는 **1b**)(2.65 g, 9.88 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.36 g, 9.88 mmol), 및 18-크라운-6(촉매량)의 혼합물을 아르곤 하에서 밤새 환류 가열하였다. 완료시, 혼합물을 rt로 냉각시키고 물을 부가하였다. 수층을 에틸 아세테이트(3 x 75 mL)로 추출하고 배합 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(2:1 헵탄/에틸 아세테이트)로 정제하였다. 화합물 **2a**를 *E* 및 *Z* 이성질체의 혼합물로서 깨끗하게 단리하였다(3.78 g, 87% 수율).

#### [0812] 3a 및 3b의 합성:

[0813] 에틸아세테이트 중 프탈이미드 **2a**(3.78 g, 8.58 mmol)(또는 **2b**)를 함유하는 플라스크에 10% Pd/C(0.76 g, 20% w/w)를 부가하였다. 이 플라스크를 진공화시키고 별룬 어셈블리를 통해 수소를 충전시켰다. 내용물이 아르곤으로 폐징되는 45분 간 rt에서의 교반을 계속하였다. 셀라이트를 통해 혼합물을 여과한 후, 용매를 증발시켜 정량적 수율로 원하는 생성물 **3a**를 얻었다(3.77 g).

#### [0814] 4a 및 4b의 합성:

[0815] 스크류캡 압력 휴브에서, **3a**(3.70 g, 8.37 mmol)(또는 **3b**)를 무수 에탄올에 용해시켰다. 히드라진 일수화물(1.62 mL, 33.5 mmol)을 용액에 부가하고 열을 65°C에서 8 h 시간 동안 가하였다. rt로 냉각 후, 슬러리를 여과하여 백색 고체 부산물을 제거하고 얻어진 용액을 농축 건조시켰다. 물을 부가하고 수층을 3회 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기물을 이어 물 및 염수로 세척하고 NaSO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 용매를 증발시켜 투명한, 무색 오일(2.32 g, 89% 수율)이 얻어졌고 이를 디클로로메탄(75 mL)에 재용해시키고 0°C에서 벤질 클로로포르메이트(1.27 mL, 8.94 mmol) 및 트리에탄올아민(2.07 mL, 14.9 mmol)으로 처리하였다. 1시간 교반 후, 물을 부가하고 유기층을 모으고, NaSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(2:1 헵탄/에

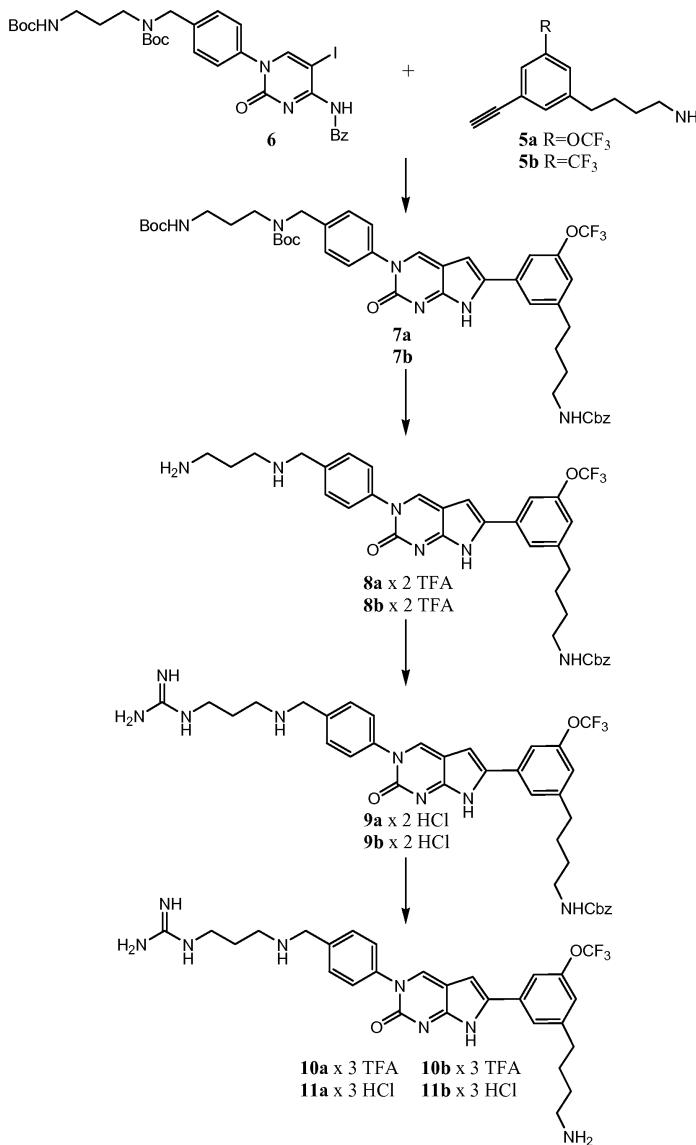
틸 아세테이트)에 의한 미정제 잔류물 정제를 통해 점성 오일로서 **4a**를 얻었다(3.06 g, 92% 수율)

[0816]

### 5a 및 5b의 합성:

[0817]

화합물 **5a**(및 **5b**)는 알킬 **10**의 합성에 대해 사용되는 동일한 2단계 소노가시라-탈보호 순서를 통해 제조하였다. 1.5 g의 **4a**에서 출발하여, 원하는 생성물을 53% 수율(0.69 g)로 얻었다.



[0818]

### 7a 및 7b의 합성:

[0819]

피롤로시토신 **7a**(및 **7b**)는 **11**의 합성에 대해 상기 기술된 바와 같은 과정에 따라 공통 중간체 **6** 및 알킬 **5a**(및 **5b**, 각각)의 커플링으로 제조하였다. 690 mg의 **5a**로부터 출발하여, 오렌지-갈색 고체로서 1.23 g의 원하는 화합물을 얻었다(81%); LCMS (ESI) m/e 863.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0820]

### 8a 및 8b의 합성:

[0821]

**7a**(0.60 g, 0.69 mmol)(및 **7b**)의 Boc-탈보호화는 **12A**(변리사 메모: 가출원 번호)의 제조에 기술된 바와 같이 트리플루오로아세트산을 사용해 수행하였다. 대안적으로, 이러한 변형은 출발 물질을 50°C(2 h)에서 8 mL의 6 N HCl 및 무수 EtOH(30 mL)로 처리하여 수행하였다. 용매 증발 후, 미정제 잔류물(각각의 접근에서)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI) m/e 663.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0822]

### 9a 및 9b의 합성:

[0823]

구아닌딘 형성은 출발 물질 **8a**(~0.48 g, 0.65 mmol)(및 **8b**)이 MeOH-물 용액보다는 미정제유 또는 반고체로서 사

용되는 것을 제외하고는 화합물 13(변리사 메모: 가출원 번호)을 제조하는데 사용된 프로토콜에 따라 수행하였다. Boc 기의 제거는 35 mL의 무수 에탄올 중 보호된 구아닌 중간체를 용해시킨 후, 10 mL의 6 N HCl을 부가하여 촉진시켰다. 용액을 70°C로 3 h 동안 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 농축시키고 추가 무수 에탄올을 공비 혼합하여 더욱 건조시켰다. 황갈색 고체를 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

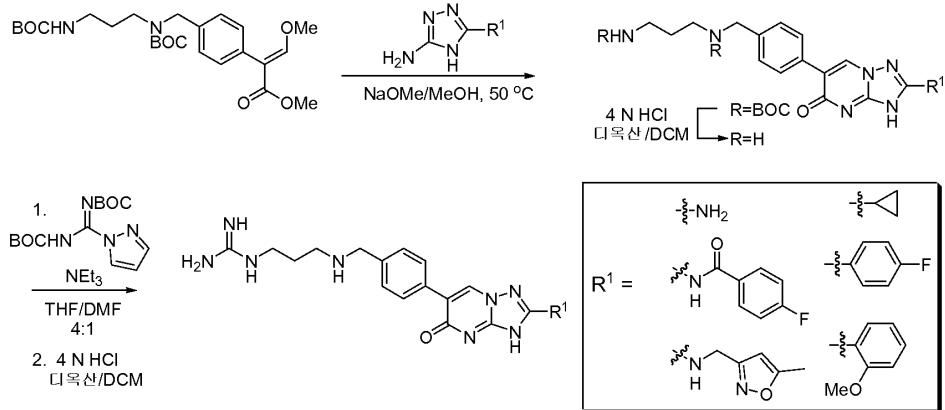
#### [0825] 11a 및 11b의 합성:

아르곤 하에서, 구아닌 9a(또는 9b)을 30 mL의 트리플루오로아세트산에 용해시켰다. 티오아니솔(0.5 mL)을 점적하고 용액을 rt에서 3-4 h 동안 교반하였다. 완료시, 용매를 증발시켜 오일 또는 반고체를 얻었다. 디에틸에테르를 부가하고 대부분의 잔류 티오아니솔을 함유하는 액체층을 디켄팅하였다. 미정제물 10a을 [(20% MeOH-90% H<sub>2</sub>O)+0.15%TFA](20 mL)에 용해시켰다. 분취액(10 mL)을 Dynamax 41.4 mm, C-18 prep HPLC Unit(guard+column)에 주입하여, 10%-65%(MeOH/H<sub>2</sub>O + 0.15% TFA)의 용매 구배로, 45분간 용리하였다. 순수한 분획을 배합하고 EtOH를 사용해 농축 건조시켰다. 이 샘플을 1 N HCl/H<sub>2</sub>O(5 mL) 및 EtOH(70 mL)로 처리하고, 농축하였다. 이 작업을 반복하였고; 이렇게 얻은 고체를 H<sub>2</sub>O-MeCN(4:1)로부터 동결건조하여 노란색 분말로서 화합물 11a를 얻었다 (171 mg); LCMS (ESI) m/e 571.2 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.50-1.61 (m, 4H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.56 (bs, 2H), 2.87 (bs, 2H), 3.08 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.20 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.7, 2H), 7.57 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H)

[0827] 11b에 대한 데이타: LCMS (ESI) m/e 555.3 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.33-1.46 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.44-2.47 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.84 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

#### [0828] 실시예 4 - 트리아졸로파리미디논의 합성

반응식 1. [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-5-온의 제조에 사용되는 합성 경로



[0829]

#### [0830] 대표예:

[0831] 6-{4-[(3-아미노-프로필아미노)-메틸]-페닐}-2-(4-플루오로-페닐)-3H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-5-온.

10 mL의 메탄올 중 2-(4-{{tert-부톡시카르보닐-(3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로필)-아미노}-메틸}-페닐)-3-메톡시-아크릴산 메틸 에스테르(1.13 g, 2.16 mmol)에 5-(4-플루오로페닐)-3-아미노-1,2,4-트리아졸(0.50 g, 2.81 mmol)을 부가하였다. 메탄올(5.6 mL, 2.81 mmol) 중 메톡시드나트륨의 0.5 M 용액을 점적하고 오렌지색 혼합물을 점진적으로 50°C로 가열하고, 밤새 유지시켰다. 완료 시, 메탄올을 진공 제거하고 잔류물을 100 mL의 디클로로메탄 및 100 mL의 물로 분류하였다. 유기층을 모으고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 오렌지-노란색 침전물로 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 상에 적재하고 다음과 같이 용리시켰다: 100:0 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH를 사용해 40 mL/분으로 5분; 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH를 사용해 40 mL/분에서 15분; 90:10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH를 사용해 40 mL/분에서 15분, 이 시점에서 원하는 생성물을 컬럼에서 회수하였다. 용매의 증발로 연노란색 침전물이 얻어졌고 이를 에테르로 분말화시켜 백색 고체를 560 mg 얻었다(44% 수율). BOC-보호기의 제거는 이후 10 mL의 디클로로메탄에 고체를 용해시킨 후, 3 mL의 트리플루오로아세트산을 부가하여 수행하였다. 실온에서 1 h 후, 완전한 전환이 관

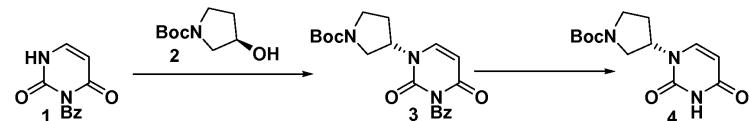
찰되었다. 디클로로에탄(10 mL) 부가 후, 휘발물을 감압 하에 제거하였다. HCl 염의 형성은 대략 3 mL의 aq. 1 N HCl을 부가하고 이후 물을 증발시켜 촉진시켰다. 동결건조(aq. 1 N HCl/아세토니트릴)하여 백색 분말로서 원하는 생성물 396 mg(BOC-보호된 화합물로부터 90%)을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  1.99–2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>),  $\delta$  2.90–3.02 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>),  $\delta$  4.17 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>Ar),  $\delta$  7.38 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, Ar),  $\delta$  7.66 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, Ar),  $\delta$  7.76 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, Ar),  $\delta$  8.07–8.12 (m, 3H, Ar, NH),  $\delta$  8.99 (s, 1H, CH=C),  $\delta$  9.54 (bs, 2H, NH),  $\delta$  13.4 (bs, 1H, NH); LCMS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  393.0 (MH<sup>+</sup>).

[0832]

**N-(3-{4-[2-(4-플루오로-페닐)-5-옥소-3,5-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리미딘-6-일]-벤질아미노}-프로필)-구아니딘.** DMF/THF(5:1, 5.4 mL)에 혼탁된 HCl 염(250 mg, 0.54 mmol)에 트리에탄올아민(0.301 mL, 2.16 mmol)을 부가하였다. *N,N'*-비스-BOC-1-구아닐페라졸(167 mg, 0.54 mmol)을 이어 용액에 부가하고 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 5 h 후, 용매는 톨루엔/EtOH과 공비혼합하여 증발시켰다(소량의 DMF 잔류). 미정제 물질을 디클로로메탄과 물로 분류하였다. 총을 분리하고 수총을 2회 추가 디클로로메탄으로 추출하였다. 배합된 유기물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하였고, 농축하여 미정제 혼합물로서 오일을 얻었다. 정제는 분취용 TLC(2000  $\mu\text{m}$  플레이트, 10% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)를 통해 수행하였고, 용매 제거후, 백색 고체가 얻어졌다. 디아민의 탈보호화 및 HCl 염의 형성은 상기 기술된 바대로 수행하여 동결건조 후 145 mg(53% 수율)이 얻어졌다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  1.86–1.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>),  $\delta$  2.89–2.95 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>),  $\delta$  3.20–3.27 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>),  $\delta$  4.19 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>Ar),  $\delta$  7.35 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, Ar),  $\delta$  7.63 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, Ar),  $\delta$  7.68 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, Ar),  $\delta$  8.07–8.12 (m, 2H, Ar),  $\delta$  8.99 (s, 1H, CH=C),  $\delta$  9.35 (bs, 2H, NH),  $\delta$  13.4 (bs, 1H, NH); LCMS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  435.3 (MH<sup>+</sup>).

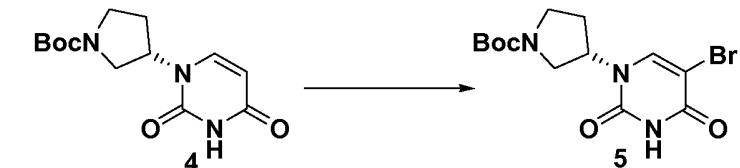
[0833]

### 실시예 5 - 화합물 562의 합성



[0834]

**3-(2,4-디옥소-3,4-디히드로-2*H*-페리미딘-1-일)-페롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(4):** 테트라하이드로퓨란 중 1(1 g, 5.3 mmol) 및 2(1.26 g, 5.87 mmol)의 혼탁액에, DIAD(1.16 mL, 5.87 mmol)를 점적하고 밤새 대기 온도에서 교반하였다. 투명한 용액을 감압 하에 진한 액체로 농축시켰다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피(50–60% 에틸 아세테이트-헵坦s)로 정제하여 순수한 3을 얻었다. LCMS (EI)  $m/z$  408.1 (M+Na<sup>+</sup>).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.94 (2H, d), 7.67 (1H, t), 7.50 (2H, t), 7.27 (1H, d), 5.87 (1H, d), 5.14 (1H, m), 3.78 (1H, dd), 3.54 (3H, m), 2.34 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.49 (9H, s). 2 N NH<sub>3</sub>-MeOH(30mL) 중 3(2 g)의 용액을 대기 온도에서 밤새 교반하였다. 용액을 감압 하에 증발시키고 이렇게 얻은 미정제 혼합물을 실리카 겔 상에서 플래스 크로마토그래피(70–100% 에틸 아세테이트-디클로로메탄)를 통해 정제하여 백색 고체로서 순수한 4를 얻었다. LCMS (EI)  $m/z$  281.1 (M+H)<sup>+</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.41 (1H, bs), 7.18 (1H, d), 5.78 (1H, d), 5.17 (1H, m), 3.76 (1H, dd), 3.52 (3H, m), 2.33 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.48 (9H, s).

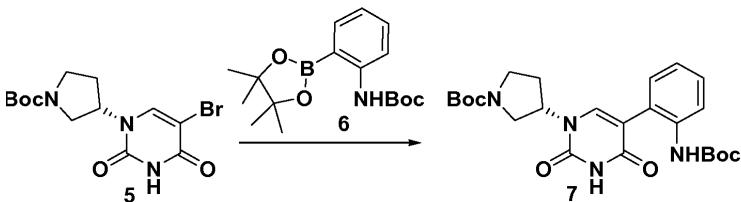


[0836]

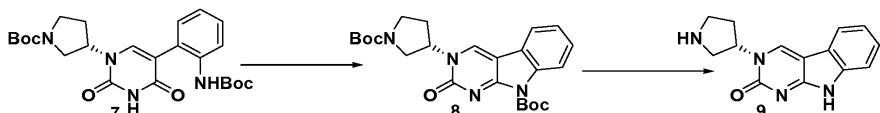
**3-(5-브로모-2, 4-디옥소-3,4-디히드로-2*H*-페리미딘-1-일)-페롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(5).** 4(0.6 g, 2.13 mmol) 및 N-브로모모숙신이미드(0.456 g, 2.56 mmol)의 혼합물에 DMF(15 mL)를 부가하고 대기 온도에서 3–4 h 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트(50mL) 및 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(40mL)로 분류하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고(3x50mL), 건조(무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 및 감압 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플

래시 크로마토그래피(70% 에틸 아세테이트-디클로로메탄)를 통해 정제하여 순수한 5를 얻었다.

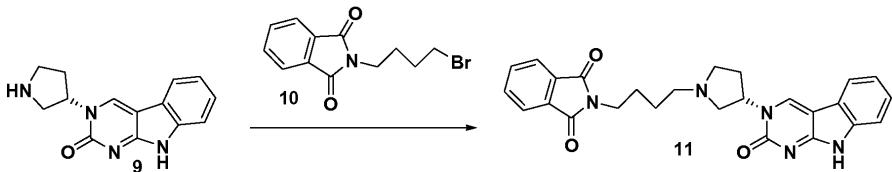
[0838]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.08 (1H, bs), 7.43 (1H, s), 5.14 (1H, m), 3.78 (1H, dd), 3.53 (3H, m), 2.35 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.49 (9H, s).



[0839] [0840] 3-{5-(2-*tert*-부톡시카르보닐아민-페닐)-2-, 4-디옥소-3-, 4-디히드로-2*H*-파리미딘-1-일}-파롤리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(7). 5(0.515 g, 1.43 mmol), 6(0.547 g, 1.72 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.165 g, 10 mol%) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.592 g, 4.29 mmol)의 혼합물에 디옥산(8 mL) 및 물(2 mL)을 부가하였다. 혼탁액을 진공 하에 아르곤으로 퍼징하고 밀봉 투브에 90°C에서 가열하였다. 15 h 후, 용액을 농축하고 에틸 아세테이트(50 mL) 및 염수(30 mL)로 분류하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고(2x30mL), 건조(무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 증발시키고, 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(50-70% 에틸 아세테이트-디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물 7을 얻었다. LCMS (EI)  $m/z$  495.1 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.28 (1H, b), 7.75 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.28 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.05 (1H, d), 5.23 (1H, m), 5.11 (1H, dd), 3.45 (3H, m), 2.35 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.45 (9H, s).



[0841] [0842] 3-파롤리딘-3-일-3,9-디히드로-1,3,9-트리아자-플루오렌-2-온(9). 7(0.3 g, 0.635 mmol) 및 2-메시틸렌설포닐 클로라이드(0.278 g, 1.27 mmol)의 혼합물에 디클로로메탄(5 mL)을 부가하고 이후 트리에틸아민(0.176 mL, 1.27 mmol)과 *N,N* 디메틸아미노 파리딘(0.039 g, 0.312 mmol)을 부가하였다. 이 반응 용액을 불활성 분위기 하에서 3 h 동안 교반한 후 DBU(0.191 mL, 1.27 mmol)를 부가하고 대기 온도에서 밤새 교반하였다. 냉수로 켄칭하고 에틸 아세테이트(50 mL) 및 염수(30 mL)로 분류하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하였고(3x30mL), 건조(무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 감압 증발시켰다. 이렇게 얻은 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(70% 에틸 아세테이트-디클로로메탄)로 정제하여 8을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.11 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.27 (1H, t), 5.44 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.60 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.25 (1H, m), 1.73 (9H, s), 1.51 (9H, m). 디클로로메탄(10 mL) 중 8(0.2 g)의 용액을 TFA(3 mL)로 처리하고 대기 온도에서 2 h 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 증발시키고 전공 건조하여 9를 얻었다. LCMS (EI)  $m/z$  276.3 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>. 9의 TFA 염을 후속 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

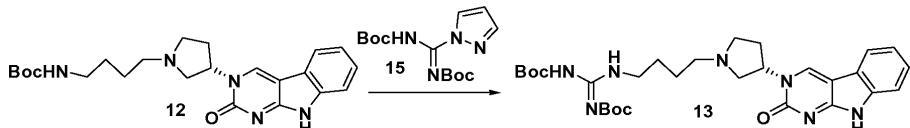


[0843] [0844] 2-{4-[3-(2-옥소-2,9-디히드로-1,3,9-트리아자-플루오렌-3-일)-파롤리딘-1-일]-이소인돌-1,3-디온(11): 9의 TFA 염은  $\text{CH}_3\text{CN}$ (10 mL) 중 트리에틸아민(0.245 mL, 1.762 mmol)으로 중화시키고 브로마이드 10(0.148 g, 0.528 mmol)로 처리하였으며 대기 온도에서 교반하였다. 3일 후, 용액을 농축시키고 미정제 물질을 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 11(0.08g)을 얻었다. LCMS (EI)  $m/z$  456.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.



[0845]

**{4-[3-(2-옥소-2,9-디히드로-1,3,9-트리아자-플루오렌-3-일)-페롤리딘-1-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (12):** 에탄올(8 mL) 중 11(0.08 g, 0.176 mmol)의 용액에 과량의 히드라진(0.1 mL)을 부가하고 대기 온도에서 3 h 동안 교반한 후, 추가 3 h 동안 50°C로 가열하였다. 용액을 농축시키고 테트라히드로퓨란(3 mL) 및 물(3 mL)에 용해시켰다. 다음으로,  $\text{Boc}_2\text{O}$ (0.384 g, 1.76 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (.1g, 0.7 mmol)를 부가하고 대기 온도에서 밤새 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고 에틸 아세테이트(30 mL) 및 염수(30 mL)로 분류하였다. 유기층을 분리하고 수층을 다시 에틸 아세테이트(4x10 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 함께 배합하고, 건조(무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과 및 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 12를 얻었다. LCMS (EI)  $m/z$  426 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.93 (1H, s), 7.71 (2H, dd), 7.38 (1H, t), 7.20 (1H, t), 5.67 (1H, bt), 4.75 (1H, m), 3.29 (1H, t), 3.20 (2H, d), 3.10 (1H, d), 2.60 (4H, m), 2.23 (1H, q), 1.90 (1H, m), 1.62 (4H, bs), 1.43 (9H, s).



[0847]

**구아니딘 중간체 13:** TFA(1 mL)를 디클로로탄(4 mL) 중 12(40 mg)의 용액에 부가하고 1 h 동안 대기 온도에서 교반하였다. 용액을 감압 증발시키고 디클로로메탄(3x3 mL)과 공동증발시켰다. 이 TFA 염을 0.6 N HC1(2 mL)로 처리하였다. 2 h 이후, 이 용액을 동결건조하였다. LCMS (EI)  $m/z$  325.8 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.65 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.28 (1H, t), 7.22 (1H, t), 5.15 (1H, m), 4.05 (1H, d), 4.01 (1H, t), 3.60 (1H, t), 3.30 (3H, m), 3.00 (2H, t), 2.98 (1H, m), 2.54 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.72 (2H, m). 히드로클로라이드 염(0.03 g, 0.0753 mmol) 및 (*tert*-부톡시카르보닐이미노-페라졸-1-일-메틸)-카르밤산 *tert*-부틸 에스테르, 15(0.035 g, 0.113 mmol)의 혼합물에 DMF(2 mL)를 부가한 후 Hunig 염기(0.131 mL, 0.753 mmol)를 부가하였다 용액을 대기 온도에서 2 h 동안 교반한 후 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수(3x20 mL)로 세척하고, 건조(무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과 및 감압 증발시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 백색 고체로서 13(30 mg)을 얻었다. LCMS (EI)  $m/z$  568.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.97 (1H, s), 8.41 (1H, bt), 7.67 (2H, dd), 7.36 (1H, t), 7.18 (1H, t), 5.67 (1H, m), 3.51 (2H, q), 3.32 (1H, q), 3.15 (1H, d), 2.63 (4H, m), 2.10 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.70 (4H, m), 1.48 (9H, s), 1.47 (9H, s).

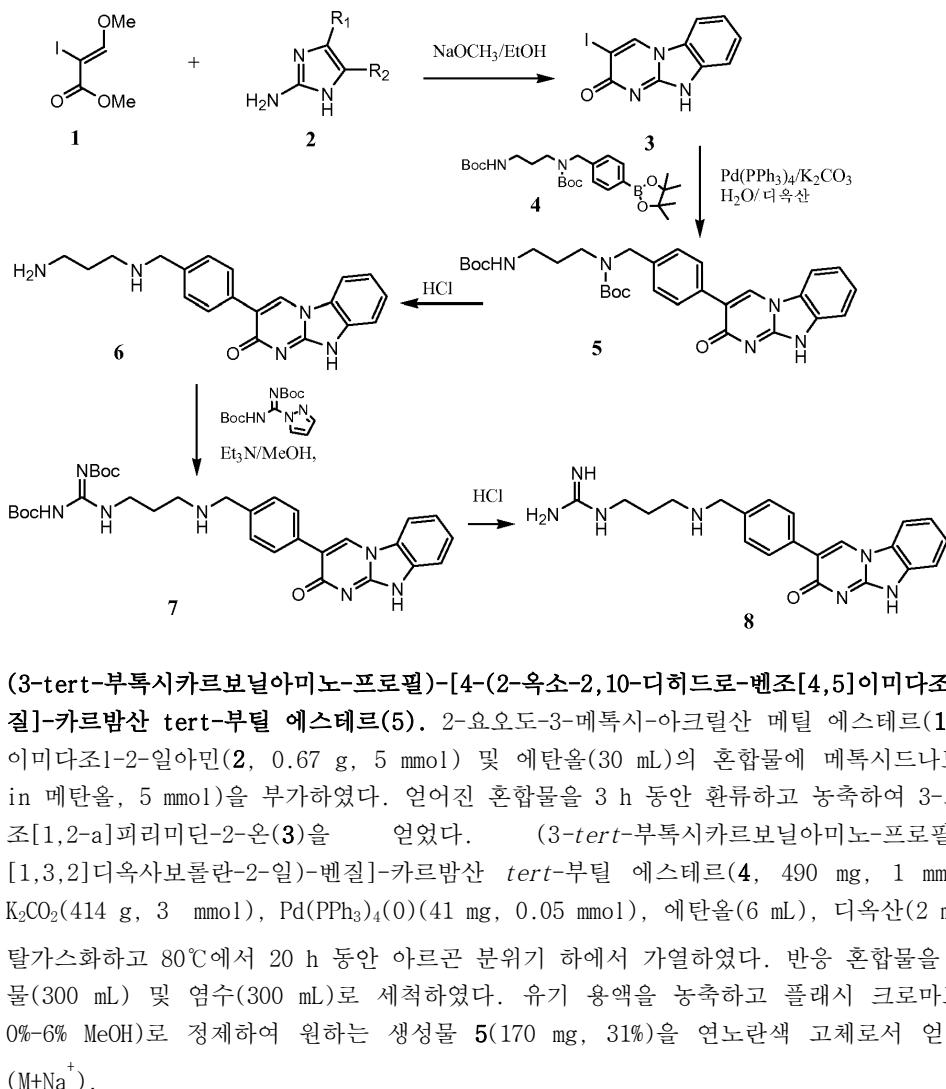


[0849]

***N*{4-[3-(2-옥소-2,9-디히드로-1,3,9-트리아자-플루오렌-3-일)-페롤리딘-1-일]-부틸}-구아니딘 (14):** 디클로로메탄(4 mL) 중 화합물 13(0.028 g)의 혼합물에 TFA(2 mL)를 부가하고 3 h 동안 대기 온도에서 교반하였다. 용액을 농축하고 디클로로메탄(3x4 mL)으로 공동증발시킨 후, 진공 건조하고 0.6 N HC1(2 mL)에 용해시키고 동결건조하여 히드로클로라이드 염으로서 순수한 14(0.028 g)를 얻었다. LCMS (EI)  $m/z$  368.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.67 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.29 (1H, t), 7.20 (1H, t), 5.14 (1H, m), 4.14 (1H, d), 3.93 (1H, t), 3.50 (1H, t), 3.24 (2H, m), 3.16 (2H, t), 2.70 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.65 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.57 (2H, m).

[0851]

### 실시예 6 - 화합물 602의 합성



[0852]

[0853]

(3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로필)-[4-(2-옥소-2,10-디히드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]페리미딘-3-일)-벤질]-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르(5). 2-요오도-3-메톡시-아크릴산 메틸 에스테르(1, 1.21 g, 5 mmol), 1H-벤조이미다조1-2-일아민(2, 0.67 g, 5 mmol) 및 에탄올(30 mL)의 혼합물을 메톡시드나트륨의 용액(10 mL, 0.5 M in 메탄올, 5 mmol)을 부가하였다. 얻어진 혼합물을 3 h 동안 환류하고 농축하여 3-요오도-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]페리미딘-2-온(3)을 얻었다. (3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로필)-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보를란-2-일)-벤질]-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르(4, 490 mg, 1 mmol), 3(311 mg, 1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(414 g, 3 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0)(41 mg, 0.05 mmol), 에탄올(6 mL), 디옥산(2 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물을 탈가스화하고 80°C에서 20 h 동안 아르곤 분위기 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고, 물(300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 농축하고 플래시 크로마토그래피(메탄클로라이드 중 0%-6% MeOH)로 정제하여 원하는 생성물 5(170 mg, 31%)을 연노란색 고체로서 얻었다. LCMS (EI) m/z: 570 (M+Na<sup>+</sup>).

[0854]

3-(4-[3-(3-아미노-프로필아미노)-메틸]-페닐)-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]페리미딘-2-온 히드로클로라이드 염(601): 화합물 5(170 mg, 0.31 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)에 용해시키고, TFA(1 mL)를 부가하고 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 3 mL의 0.6 N HCl 및 2 mL의 아세토니트릴을 부가하였으며, 0.5 h 동안 교반하고, ca. 3 mL로 농축하고 동결건조하여 표제 화합물을 얻었다(150 mg, 100%). <sup>1</sup>NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (m, 2H). LCMS (EI) m/z: 348.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0855]

N-[3-[4-(2-옥소-2,10-디히드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]파리미딘-3-일)-벤질아미노]-프로필]-구아닌 히드로클로라이드 염(602): RX-6817(110 mg, 0.16 mmol), Hunig 염기(720 mg, 5.8 mmol) 및 아세토니트릴(10 mL)의 혼합물에 *N,N*-비스-Boc-1-구아닐파리졸(50 mg, 0.16 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 물(30 mL)로 희석한 후, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 용액을 농축시키고 플래시 크로마토그래피(메탄올 중 2 N NH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-10%)로 정제하여 백색 고체로서 구안딜레이트화 생성물 7(60 mg)을 얻고 이를 3 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고 1 mL의 TFA를 부가하였다. 얻어진 혼합물을 밤새 교반하고 농축시켰다. 3 mL의 0.6 N HCl 및 2 mL의 아세토니트릴을 부가하였고 0.5 h 동안 교반하고, ca. 3 mL로 농축시키고 동결건조하여 표제 화합물(40 mg)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.41 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H),

3.31 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 (m, 2H). LCMS (EI) m/z: 390.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### [0856] 실시예 7 - 항미생물 활성

본 발명의 화합물을 항미생물 활성에 대해 테스트하였다. 이를 데이터는 표 2에 나타내었다. 최소 억제 농도 (MIC)를 결정하기 위한 표준 미세희석 분석법을 사용해 에스케리치아 콜리아 균주 ATCC25922에 대해 화합물을 처리하였다. 데이터에서 "+"는 화합물의 MIC 값이 16 µg/mL 또는 그 이하인 것을 의미하고 "-"는 화합물의 MIC 값이 16 µg/mL 보다 높은 것을 의미한다. "N/A"는 데이터를 입수할 수 없었음을 의미한다. 화합물이 다른 박테리아 유기체에 대해 평가될 수 있고 에스케리치아 콜라이에 대한 활성 데이터 결과는 예시적인 것이며 본 발명의 범주를 한정하려는 의도가 없다는 것을 당분야의 숙련가는 이해하게 될 것이다. 본 발명의 화합물은 수집하고자 하는 효능 활성에 의존적으로 다른 미생물 범위에 대해 분석될 수 있다. 또한, "+", "-", 및 "N/A" 표시 및 16 µg/mL의 컷오프 값 선택도 역시 예시적인 것이며 본 발명의 범주를 한정하려는 것이 아니다. 예를 들면, "--"는 화합물이 필수적으로 활성 또는 활용성이 결여된 것을 의미하려는 것이 아니라, 표시된 미생물에 대한 그 MIC 값이 16 µg/mL 보다 높다는 것이다.

#### 표 2

화합물 번호	이.콜라이 ATCC25922 MIC
142	-
152	-
154	-
169	-
179	-
180	-
181	-
182	-
183	-
184	+
192	-
193	-
194	+
195	-
196	+
197	+
198	+
200	+
201	+
203	+
204	+
206	+
216	+
217	+
218	-
219	+
220	+
221	+
224	+
225	+
226	-
227	+
228	+
229	+
230	-
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+

#### [0858]

화합물 번호	αL.콜라이 ATCC25922 MIC
237	+
240	-
241	+
245	-
250	-
253	-
254	-
258	+
261	-
262	-
263	+
264	-
272	-
279	-
280	-
288	-
289	-
292	-
293	-
296	-
298	-
306	-
309	-
310	-
318	-
333	-
335	-
498	-
506	-
507	+
508	-
511	-
542	-
559	-
560	-
561	-
562	-
563	-
564	+
565	-
566	-
567	-
571	-

[0859]

화합물 번호	이.콜라이 ATCC25922 MIC
572	-
580	-
581	-
586	-
587	-
590	-
591	-
596	-
597	-
600	-
601	-
602	+
609	-
610	-
611	-
612	-
613	-
616	+
617	-
618	-
620	-
621	-
622	-
623	-
624	+
625	-
626	-
628	-
629	+
630	-
631	-
632	-
633	-
634	+
635	+
636	-
637	-
640	+
644	+
645	+
646	-
647	-
648	+

[0860]

화합물 번호	o].콜라이 ATCC25922 MIC
649	+
650	+
653	-
654	-
655	+
661	-
662	-
663	-
665	+
666	-
668	-
670	-
673	-
677	+
678	+
679	-
682	+
683	+
684	-
687	+
688	+
692	-
693	+
697	+
698	-
699	-
700	-
701	-
702	+
703	-
704	-
705	+
706	+
709	-
711	+
713	+
716	-
717	-
719	+
720	+
721	-
722	+
723	-

[0861]

화합물 번호	o].콜라이 ATCC25922 MIC
724	+
725	+
726	+
727	+
728	+
734	-
736	+
737	-
742	+
743	-
744	-
745	+
746	-
755	+
756	+
757	+
758	+
759	+
760	+
761	+
762	-
764	-
766	+
767	+
768	+
769	+
770	+
771	+
772	+
773	+
775	+
778	+
784	-
785	-
786	+
787	+
788	+
789	+
790	+
791	-
796	+
797	+
799	-

[0862]

화합물 번호	oJ.콜라이 ATCC25922 MIC
800	-
801	+
802	+
803	+
804	+
805	+
806	+
807	+
808	+
809	-
810	-
813	-
814	+
815	+
816	+
817	+
819	+
820	+
821	+
822	+
823	+
824	-
825	-
826	-
827	-
828	+
829	-
830	-
831	+
834	+
835	+
836	+
837	+
838	+
839	+
840	+
841	+
842	+
843	+
844	+
845	+
846	+
847	-

[0863]

화합물 번호	이 . 콜라이 ATCC25922 MIC
848	+
849	+
850	+
851	+
852	+
853	+
854	+
855	+
856	+
857	+
860	-
861	-
862	+
863	-
864	-
865	+
866	+
867	+
871	+
872	+
873	+
874	-
875	+
876	-
877	-
878	+
879	+
880	-
881	+
882	-
883	-
884	-
885	-
886	-
887	-
892	+
893	+
894	-
895	+
896	-
897	+
898	-
899	+

[0864]

화합물 번호	이.콜라이 ATCC25922 MIC
900	-
901	-
902	-
905	-
906	-
907	+
910	-
911	-
912	-
913	+
914	-
915	+
918	+
922	+
923	+
924	+
925	-
926	+
927	-
928	+
930	+
931	-
932	-
933	-
934	+
935	-
936	-
937	+
939	-
940	+
943	+
944	+
945	-
946	-
947	-
948	-
949	+
951	-
952	-
957	+
958	+
959	-
960	+

[0865]

화합물 번호	이.콜라이 ATCC25922 MIC
961	-
962	-
963	+
964	-
965	-
966	+
967	+
968	-
969	+
970	+
971	+
974	-
975	-
977	+
978	+
979	+
980	+
981	+
982	+
983	-
984	+
985	-
986	-
987	-
988	+
989	+
990	+
991	+
992	+
994	+
995	+
996	+
997	+
998	+
999	-
1000	-
1001	-
1002	-
1003	+
1004	+
1005	+
1009	+
1010	+

[0866]

화합물 번호	이.콜라이 ATCC25922 MIC
1011	+
1012	+
1013	+
1015	+
1017	+
1018	+

1019	+
1020	-
1021	-
1022	-
1023	+
1024	+
1027	+
1028	+
1029	+
1034	-
1035	-
1036	-
1037	-
1038	-
1039	-
1040	+
1043	+
1044	+
1045	+
1046	+
1047	+
1048	+
1049	+
1050	+
1051	-
1052	-
1053	-
1054	-
1057	+
1059	+
1060	+
1061	+
1062	-
1063	-
1064	-

[0867]

1065	-
1066	-
1067	-
1068	+
1069	+
1074	+
1075	+
1076	+
1077	+
1078	-
1079	-
1080	-
1081	-
1085	-
1087	-
1088	-
1089	-
1090	+
1091	-
1092	-
1093	+
1094	-
1095	-
1097	-
1098	-
1099	-
1100	-
1101	-
1102	+
1103	+
1104	+
1105	-
1106	-
1107	-
1108	+
1109	-
1110	-
1111	-
1112	-
1113	-
1114	+
1115	-
1116	-
1117	-
1118	+

[0868]

1119	+
1120	-
1121	-
1122	+
1123	-
1124	-
1125	-
1126	-
1127	-
1128	-
1129	-
1130	+
1131	-
1132	-
1136	-
1137	-
1138	+
1139	-
1140	-
1141	-
1142	-
1143	-
1144	-
1148	-
1149	-
1150	-
1151	-
1152	-
1153	-
1154	+
1155	-
1156	-
1157	-
1158	-
1159	+
1160	-
1161	+
1162	+
1163	+
1164	+
1165	-
1166	-
1167	-
1168	-
1169	-

[0869]

1170	-
1171	+
1172	+
1173	-
1174	-
1175	+
1176	+
1177	-
1178	+
1179	+
1180	+
1181	+
1182	-
1183	-
1184	-
1185	+
1186	+
1187	-
1188	-
1189	+
1190	-
1191	-
1194	-
1195	-
1196	-
1199	+
1200	-
1201	+
1202	-
1203	-
1204	-
1205	-
1206	-
1207	-
1208	-
1209	-
1210	+
1211	+
1214	+
1215	-
1216	+
1217	+
1218	+
1219	-
1220	-

[0870]

1221	+
1222	-
1223	-
1224	-
1225	-
1226	+
1227	+
1228	+
1229	+
1230	+
1231	-
1232	-
1233	+
1239	-
1240	+
1241	-
1242	+
1243	+
1245	+
1246	+
1247	+
1248	-
1249	-
1250	-
1251	+
1252	+
1253	-
1254	-
1255	+
1256	+
1257	-
1258	-
1259	+
1260	-
1261	+
1262	-
1263	+
1264	+
1265	-
1266	+
1267	+
1268	+
1272	+
1273	+
1274	-

[0871]

1275	+
1276	+
1277	-
1278	-
1279	+
1280	+
1281	+
1282	-
1284	-
1285	+

1286	+
1287	-
1288	-
1289	-
1290	+
1292	+
1293	+
1298	-
1299	-
1300	-
1301	-
1306	+
1307	-
1309	+
1310	+
1316	+
1324	-
1325	+
1326	+
1327	+
1328	+
1329	-
1330	+
1334	+
1335	+
1336	+
1342	-
1343	+
1344	+
1349	+
1350	+
1351	-
1352	+

[0872]

1359	+
1360	+
1361	+
1365	+
1366	+
1367	+
1371	-
1372	+
1373	+
1374	+
1379	+
1380	+
1381	+
1390	+
1391	+
1392	+
1393	+
1397	+
1398	+
1399	+
1400	+
1404	-
1405	+
1406	+
1408	-
1410	+
1411	+
1412	+
1413	+
1414	+
1415	+
1416	+
1417	+
1418	+
1422	+
1423	+
1428	-
1431	+
1432	+
1433	+
1434	+
1435	-
1436	-
1437	+
1438	+

[0873]

1439	+
1440	+
1442	+
1443	-
1444	-
1446	+
1447	+
1448	+
1451	+
1452	+
1453	+
1455	+
1456	+
1457	-
1458	+
1459	+
1460	+
1461	+
1462	+
1463	+

2000a	+
2001a	-
2002a	-
2003a	-
2004a	-
2005a	+
2006a	+
2007a	+
2008a	+
2009a	+
2010a	+
2011a	+
2012a	-
2013a	+
2014a	+
2015a	+
2016a	+
2017a	+
2018a	+
2019a	+
2020a	+
2021a	-
2022a	-

[0874]

2023a	-
2024a	+
2025a	+
2026a	+
2027a	+
2028a	-
2029a	+
2030a	+
2031a	-
2032a	-
2033a	+
2034a	+
2035a	-
2036a	+
2037a	-
2038a	+
2039a	+
2040a	+
2041a	+
2042a	+
2043a	+
2044a	+
2045a	+
2046a	+
2047a	+
2048a	+
2049a	+
2050a	+
2051a	+
2052a	+
2053a	+
2054a	+
2055a	+
2056a	-
2057a	-
2058a	+
2059a	+
2060a	+
2061a	+
2062a	+
2063a	-
2064a	+

[0875]	2065a	+
--------	-------	---

2066a	+
2067a	+
2068a	+
2069a	+
2070a	+
2071a	+
2072a	+
2073a	+
2074a	+
2075a	+
2076a	+
2077a	+
2078a	+
2079a	+
2080a	-
2081a	+
2082a	+
2083a	+
2084a	+
2085a	+

2086a	+
2087a	+
2088a	+
2089a	+
2090a	+
2091a	+
2092a	+
2093a	+

[0876]

**참조문헌 편입**

[0877] 본원에서 인용된 각각의 특허 문헌 및 과학 문헌의 전체 내용을 모든 목적을 위해 참조하여 편입시킨다.

**균등률**

[0878] 본 발명은 본 발명의 범주 또는 필수 특징을 벗어나지 않고 다른 특정한 형태로 구현될 수 있다. 전술한 구체예들은 따라서 본원에 기술된 발명을 한정하려는 것이기 보다는 예시적인 모든 면으로 고려되어야 한다. 따라서 본 발명의 범주는 전술된 설명에 의해서라기 보다는 첨부된 청구항에 의해 명시되며, 청구항의 등가 범위 및 의미 내에 속하는 모든 변화를 본원에 포함시키고자 한다.