



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0129072
(43) 공개일자 2019년11월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 233/88 (2006.01) A01N 47/30 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 233/88 (2013.01)
A01N 47/30 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7029443
(22) 출원일자(국제) 2018년03월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년10월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/021474
(87) 국제공개번호 WO 2018/169752
국제공개일자 2018년09월20일
(30) 우선권주장
62/471,464 2017년03월15일 미국(US)

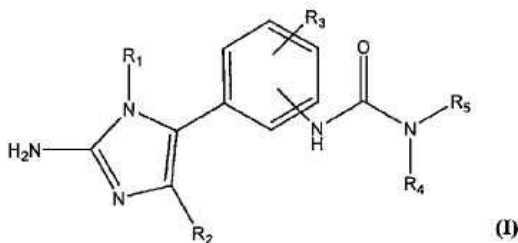
(71) 출원인
노쓰 캐롤라이나 스테이트 유니버시티
미합중국 노쓰 캐롤라이나주 27606, 랄레이, 세컨드 플로어, 메인 캠퍼스 드라이브 1021
애자일 사이언스 인크
미국 27606 노스캐롤라이나 폴리 스위트 150 바스티 드라이브 1791
(72) 발명자
메렌더, 크리스티안
미국 27603 노스 캐롤라이나, 폴리, 말 웨더스 로드 6625
정, 데이비드 켄달
미국 27713 노스 캐롤라이나, 더함, 펠햄 로드 5202
레예스, 사무엘 오노어
미국 27513 노스 캐롤라이나, 캐리, 레이크사이드 뷰 시티 3309
(74) 대리인
특허법인 피씨알

전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 미생물의 성장의 제어에 유용한 2-아미노이미다졸-페닐 유도체

(57) 요약

식 (I)의 2-아미노이미다졸-페닐 유도체가 제공되고:



상기 화합물은 미생물 성장을 제어하는 방법에 유용하고, 예를 들면, 상기 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 증가시키는 것에 의해 미생물 성장을 제어하는 방법에 유용하다. 이들 화합물을 포함하는 조성물, 이들 화합물을 포함하는 기기, 및 이들 화합물을 사용하는 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 405/12 (2013.01)

C07D 409/12 (2013.01)

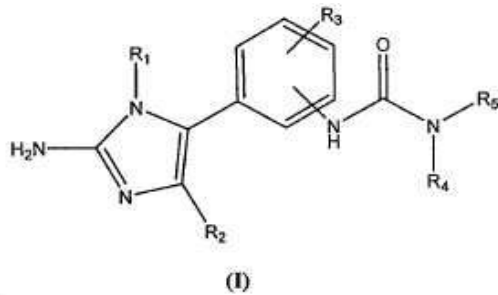
C07D 413/12 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)을 갖고:



식 중에서:

R₁은 H 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂는 H, 저급 알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

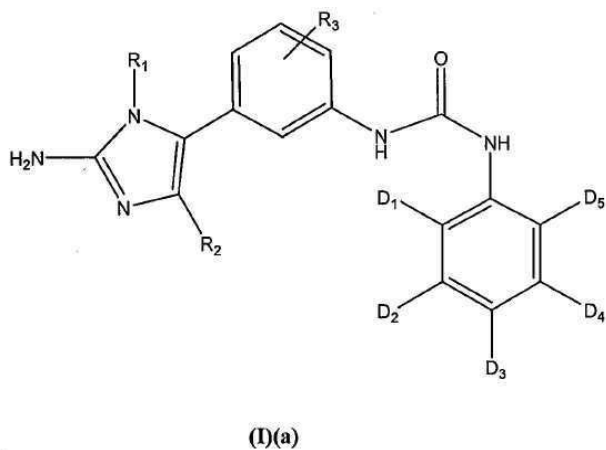
R₃은 H, 할로 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R₂ 및 R₃은 함께 융합된 고리를 형성하고; 및

R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구 약물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 (I)(a)를 갖고:



식 중에서:

R₁, R₂ 및 R₃은 상기에서 정의된 바와 동일하고,

D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅은 각각 독립적으로 H, 할로, 알킬(예를 들면, 저급 알킬), 아실, 알콕시(예를 들면, 메톡시 또는 에톡시), 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 아마이드, 니트로, 히드록실, 티올, 술폰, 술폰사이드, 니트릴, 니트로, 및 할로알킬 (예를 들면, 트리플루오로메틸(-CF₃)과 같은 플루오로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 D₁ 및 D₂, D₂ 및 D₃, D₃ 및 D₄, 또는 D₄ 및 D₅ 은 함께, 임의 선택적으로 치환된, 융합된 고리(예를 들면, 시클로헥산 또는 시클로헥센 융합된 고리)를 형성하는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구 약물.

청구항 3

제2항에 있어서, D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅ 중 하나 이상은 저급 알킬인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

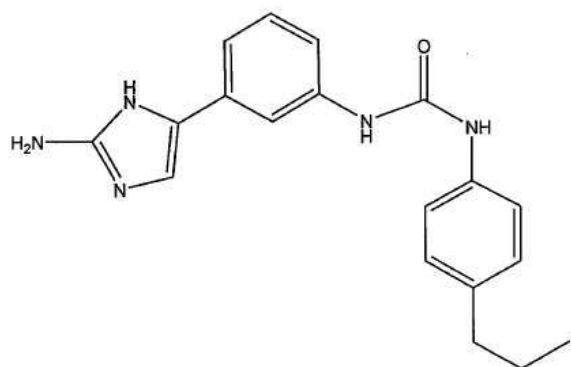
제2항에 있어서, D₃은 저급 알킬인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서, D₃은 n-프로필 또는 n-부틸인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 화합물은 식 (I)(a)(1)의 화합물인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



(I)(a)(1)

청구항 7

제2항에 있어서, D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅ 중 하나 이상은 헤테로아릴인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

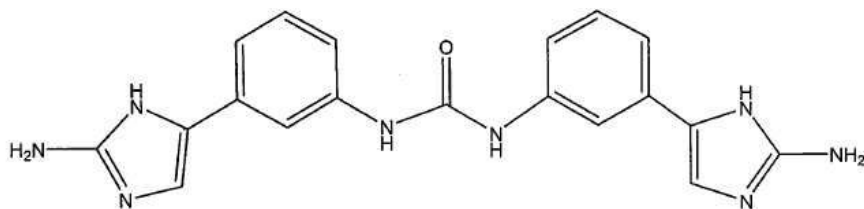
제2항에 있어서, D₂는 헤테로아릴인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제8항에 있어서, D₂는 2-아미노 이미다졸인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 화합물은 식 (I)(a)(2)의 화합물인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



(I)(a)(2)

청구항 11

제2항에 있어서, D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅ 중 하나 이상은 할로인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

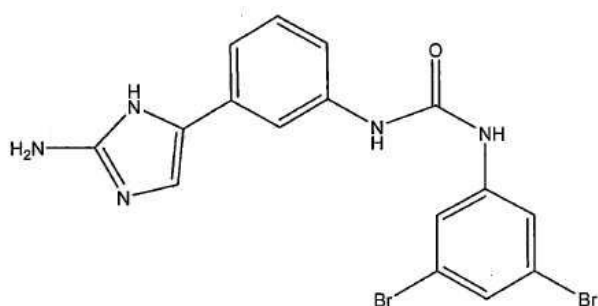
제2항에 있어서, D₂ 및 D₄는 각각 할로인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제12항에 있어서, D₂ 및 D₄는 각각 Br인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 화합물은 식 (I)(a)(3)의 화합물인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



(I)(a)(3)

청구항 15

제2항에 있어서,

D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅ 중 하나 이상은 할로이고; 그리고

D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅ 중 하나 이상은 할로알킬인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제15항에 있어서, D₃은 플루오로-알킬이고, D₄는 할로인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

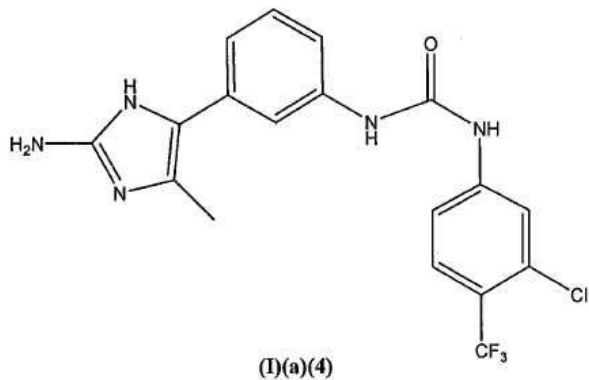
제16항에 있어서, D₃은 트리플루오로메틸이고, D₄는 Cl인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제17항에 있어서, R₂는 저급 알킬(예를 들면, 메틸, 에틸, 및 n-프로필)인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

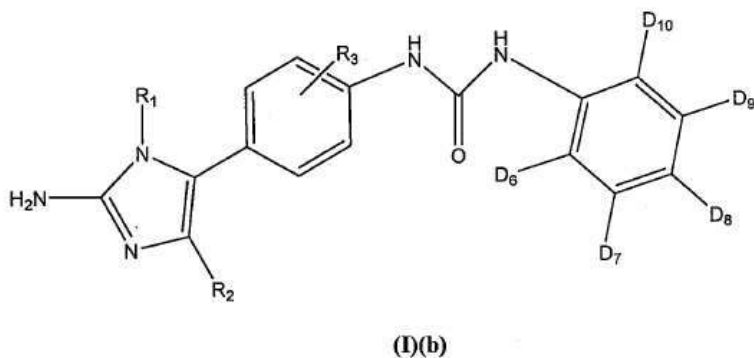
청구항 19

제18항에 있어서, 상기 화합물은 식 (I)(a)(4)의 화합물인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 20

제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 (I)(b)를 갖고:



식 중에서:

R_1 , R_2 및 R_3 은 상기에서 정의된 바와 동일하고,

D_6 , D_7 , D_8 , D_9 , 및 D_{10} 은 각각 독립적으로 H, 할로, 알킬, 아실, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 아마이드, 니트로, 히드록실, 티올, 술폰, 술폭시드, 니트릴, 니트로, 및 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸($-\text{CF}_3$)과 같은 플루오로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 D_6 및 D_7 , D_7 및 D_8 , D_8 및 D_9 , 또는 D_9 및 D_{10} 은 함께 융합된 고리를 형성하는 것인 화합물인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제20항에 있어서, D_6 , D_7 , D_8 , D_9 , 및 D_{10} 중 하나 이상은 헤테로아릴인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

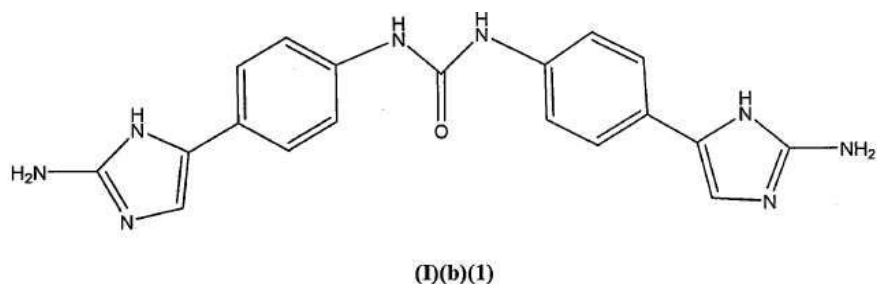
제21항에 있어서, D_8 는 헤테로아릴인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제22항에 있어서, D_8 는 2-아미노 이미다졸인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 화합물은 식 (I)(b)(1)의 화합물인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 25

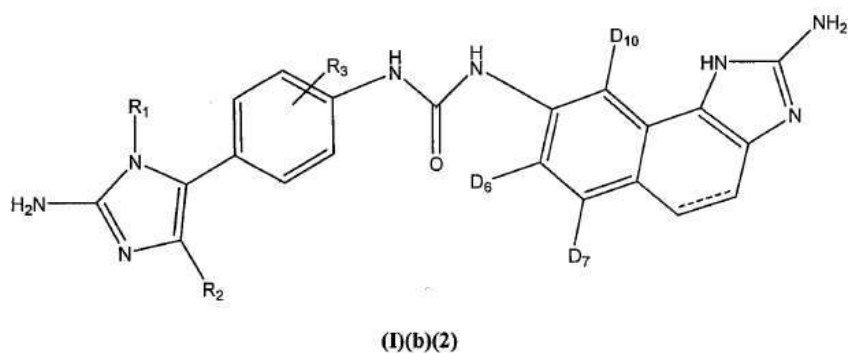
제20항에 있어서, D_8 및 D_9 은 함께, 임의 선택적으로 치환된, 융합된 고리를 형성하는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제25항에 있어서, D_8 및 D_9 은 임의 선택적으로 치환된, 시클로헥산 또는 시클로헥센 융합된 고리를 형성하는 것인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

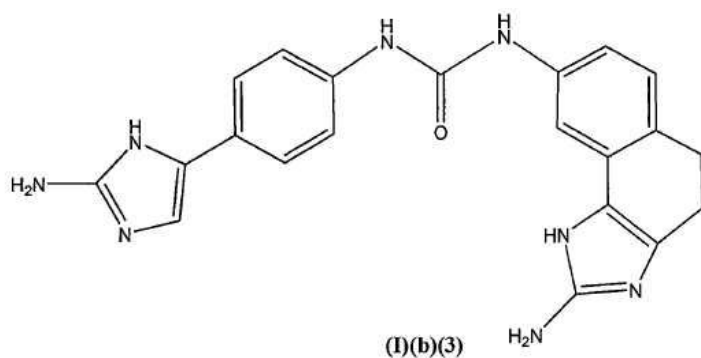
청구항 27

제26항에 있어서, 상기 화합물은 식 (I)(b)(2)의 화합물인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 28

제27항에 있어서, 상기 화합물은 식 (I)(b)(3)의 화합물인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 29

담체 및 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 포함하는 것인 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 조성물은 국소 용도로 제형화되는 것인 조성물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 조성물은 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일인 것인 조성물.

청구항 32

기재(substrate)에 공유 결합으로 커플링된 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 조성물.

청구항 33

- (a) 필름-형성 수지;
- (b) 상기 수지를 분산시키는 용매;
- (c) 1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량으로서, 상기 화합물의 유효량은 상기 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 높이는(예를 들면, 상기 항생제의 최소 억제 농도(MIC)를 감소시키는) 것인 유효량; 및
- (d) 임의 선택적으로, 적어도 1종의 안료를 포함하는, 코팅 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 화합물은 상기 수지에 공유 결합으로 커플링되는 것인 코팅 조성물.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 수지는 중합체 물질(polymeric material)을 포함하는 것인 코팅 조성물.

청구항 36

제33항의 코팅 조성물로 코팅된 기재.

청구항 37

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 높이는(예를 들면, 상기 항생제의 최소 억제 농도(MIC)를 줄이는) 유효량으로 기재와 접촉시키는 단계를 포함하는, 기재 상에서 미생물의 성장을 감소시키는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 미생물의 성장은 그람-음성 박테리아의 성장인 것인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 박테리아의 성장은 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 또는 에세리키아 콜라이(*Escherichia coli*)인 것인 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 박테리아의 성장은 아시네토박터 바우만니, 클렙시엘라 뉴모니아, 또는 에세리키아 콜라이의 카르바페넴(carbapenem) 내성 균주인 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 화합물과 배합하여 투여되는 항생제의 효과를 증가시키는(예를 들면, 상기 항생제의 최소 억제 농도(MIC)를 줄이는) 유효량으로 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 개체에서 박테리아의 감염을 치료하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 박테리아의 감염은 그람-음성 박테리아를 포함하는 것인 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 박테리아의 감염은 아시네토박터 바우만니, 클렙시엘라 뉴모니애, 또는 에세리키아 콜라이를 포함하는 것인 방법.

청구항 44

제41항에 있어서, 박테리아의 감염은 아시네토박터 바우만니, 클렙시엘라 뉴모니애, 또는 에세리키아 콜라이의 카르바페넴 내성 균주를 포함하는 것인 방법.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 살생물제(biocide)(예를 들면, 항생제)가 상기 화합물과 배합되어 상기 개체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 화합물은 상기 살생물제의 효과를 증가시키는 유효량으로 상기 개체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 47

의료 기기(medical device)로서,

(a) 의료 기기 기재;

(b) 상기 기재를 코팅하거나, 또는 상기 기재에 혼입된, 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 포함하고,

상기 화합물의 상기 유효량은 상기 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 증가시키는(예를 들면, 상기 항생제의 최소 억제 농도(MIC)를 줄이는) 것인 의료 기기.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 의료 기기 기재는 스텐트, 패스너(fastener), 포트, 카테터, 스캐폴드 및 이식물(graft)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 의료 기기.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 상기 화합물은 상기 기재에 공유 결합으로 커플링된 것인 의료 기기.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 국립 보건원(National Institutes of Health)에 의해 수여된 허가 번호 HHSN272201500010C 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 대한 일부 권리를 보유한다.

배경 기술

[0002] 바이오필름(biofilm)은 습하거나 침수된 다양한 기체 또는 표면에서 흔히 발견되는 복잡한 미생물 군집이다 (Musk et al., *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**, 2163; Donlan et al., *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, **15**, 167). 바이오필름은 주로 박테리아에 의해 채워지기는 하지만, 바이오필름은 또한 많은 다른 개별 유형의 미생물 예를 들어 박테리아, 고세균, 원생 동물 및 조류를 함유할 수 있다. 바이오필름의 형성은 소수의 자유 유영(플랑크톤 성) 박테리아가 단단한 표면에 부착되고, 적절한 신호에 반응하여, 박테리아 및 다른 유기체의 공동체 (community)로서 존재하는 복잡한 고착화된 미세집락(sessile microcolony)의 형성을 개시하는 발달 과정으로 생각될 수 있다. 바이오필름 내의 박테리아는 일반적으로 단백질, 다당류, 핵산 또는 이들 거대 분자의 조합으로 구성될 수 있는 매트릭스 내에 매립되어 있다. 매트릭스는 서식하는 유기체를 살균제(antiseptic), 살미생물제, 및 숙주 세포로부터 보호하는 바이오필름의 핵심적인 구조물이다. 바이오필름 내의 박테리아는 기존 항생제에 비하여 1000 배 이상 높은 내성이 있다고 추정되고 있다(Rasmussen et al., *Int. J. Med. Microbiol.*, 2006, **296**, 149).

[0003] 바이오필름은 전염병에서 중요한 역할을 한다. 바이오필름은 신체의 미생물 감염의 50-80%를 차지하며 이러한 감염 비용은 매년 10억 달러를 초과하는 것으로 추정된다. 예를 들어, 내재 의료 기기(indwelling medical device)의 지속적인 감염은 환자에게 심각한 문제로 남아 있는데, 왜냐하면 이러한 감염의 근절은 사실상 불가능하기 때문이다. 바이오필름이 연루되는 몇가지 질병에는 심내막염, 중이염, 만성 전립선염, 치주 질환, 만성 요로 감염 및 낭포성 섬유증이 포함된다. 바이오필름 개체군의 지속성은 살균제, 항생제 및 기타 항미생물성 화합물 또는 숙주 세포에 대한 고유의 무감각(insensitivity)과 관련이 있다.

[0004] 비-의학적 환경에서도 바이오필름의 해로운 영향이 또한 발견되고 있다. 예를 들어, 바이오필름은 운송 산업에서 주요 문제이다. 바이오필름은 선체의 부식을 형성하고 부식을 촉진하며 선체의 거칠기를 증가시켜 선박의 항력을 증가시켜 연료 비용을 증가시킨다.

[0005] 박테리아성 바이오필름에 의해 유발되는 광범위한 유해 효과를 고려할 때, 이들의 형성을 억제할 소분자를 개발하는 노력이 있었다(Musk et al., *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**, 2163). 기저 원리는 박테리아가 플랑크톤 상태로 유지될 수 있다면, 표적 표면에 부착되지 않거나 더 적은 용량의 살균제에 의해 사멸될 수 있다는 것이다.

[0006] 바이오필름에 의한 문제의 범위에도 불구하고, 바이오필름 형성을 억제하는 구조적 스캐폴드의 예는 드물다 (Musk et al., *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**, 2163). 알려진 몇가지 예는 박테리아가 퀴럼 감지(quorum sensing)에서 사용하는(Dong et al., *J. Microbiol.*, 2005, **43**, 101; Nealson et al., *J. Bacteriol.*, 1970, **104**, 313) 자연-발생 박테리아 신호 분자인 호모세린 락톤(Geske et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12762), 큰 조류(macroalga) 나도펑꼬리(*Delisea pulchra*)에서 분리된 브롬화된 푸라논(Hentzer et al., *Microbiology-Sgm*, 2002, **148**, 87), 및 식물 흑단(*Diospyros dendo*)으로부터 유래된 우르센 트리테르펜(ursene triterpene)(Hu et al., *J. Nat. Prod.*, 2006, **69**, 118)을 포함한다.

[0007] 보다 최근에, 바이오필름을 억제하거나 및/또는 미생물 성장을 제어하는 활성이 있는 2-아미노 이미다졸 유도체가 탐구되고 있다. 예를 들어, Melander et al. 등의 미국등록특허 7,906,544, 7,897,631, 8,840,912, 9,005,643, 9,295,257를 참조한다.

[0008] 박테리아는 외래 화학 물질의 손상을 극복할 수 있는 최고의 능력이 있다. 예를 들어, "최후의 항생제"인 반코마이신에 대한 내성이 더욱 널리 퍼지고 있으며, 반코마이신-내성 스탕필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)의 군주가 건강에 심각한 위협을 초래하고 있다. 다른 박테리아 군주가 반코마이신 내성을 발달시키는 것은 시간 문제일 뿐이고, 반코마이신이 수십년 동안 항생제 치료를 제공한 안전망을 더 이상 사용할 수 없게 될 것으로 예측되고 있다.

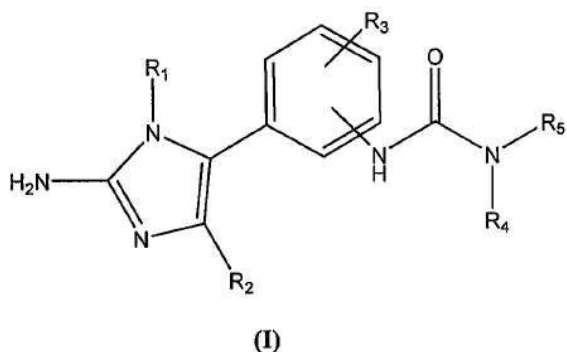
발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 그러므로, 바이오필름 성장을 억제하고 및/또는 미생물 성장을 제어하는데 유용하고, 특히 항생제의 효과를 높일 수 있는 화학 구조(chemical architecture)의 파악이 요구된다.

과제의 해결 수단

[0010] 활성 화합물이 본 명세서에서 제공되며, 이들 화합물은 예를 들면 박테리아의 성장의 조절에서 항생제 보조제 (antibiotic adjuvant)로서 유용하다. 하기 식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구 약물이 포함된다:



[0011] .

[0012] 상기에서:

[0013] R₁은 H 및 알킬(예를 들면, 저급 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

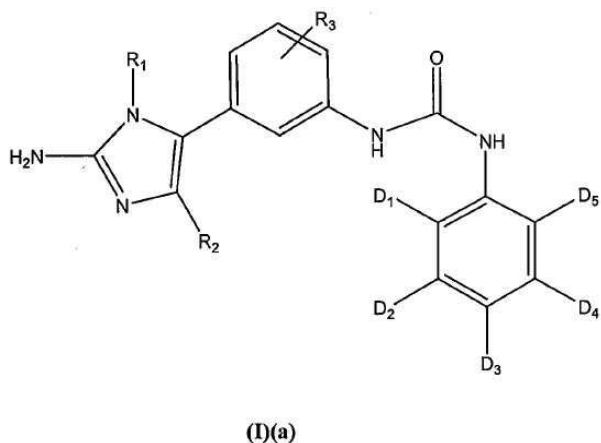
[0014] R₂는 H, 알킬(예를 들면, 저급 알킬), 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0015] R₃은 H, 할로, 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0016] 또는 R₂ 및 R₃은 함께 융합된 고리(fused ring)를 형성하고; 및

[0017] R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0018] 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(a)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구 약물이다:



[0019] .

[0020] 상기에서:

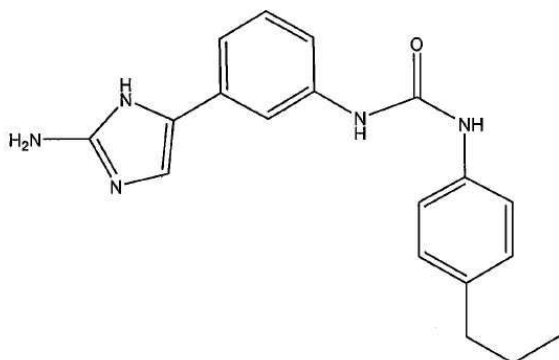
[0021] R₁, R₂ 및 R₃은 상기에서 정의된 바와 동일하고,

[0022] D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅은 H, 할로, 알킬(예를 들면, 저급 알킬), 아실, 알콕시 (예를 들면, 메톡시 또는 에톡시), 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 아마이드, 니트로, 히드록실, 티올, 술폰, 술폰사이드, 니트릴, 니트로, 및 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸(-CF₃)과 같은 플루오로알킬)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나,

[0023] 또는 D₁ 및 D₂, D₂ 및 D₃, D₃ 및 D₄, 또는 D₄ 및 D₅은 함께 융합된 고리 (예를 들면, 시클로헥산 또는 시클로헥센 융합된 고리)를 형성한다.

[0024]

식 (I)(a)의 일부 구체예에서, D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅ 중 적어도 하나는 저급 알킬이다. 일부 구체예에서, D₃은 저급 알킬(예를 들면, n-프로필 및 n-부틸)이다. 일부 구체예에서, D₃은 저급 알킬(예를 들면, n-프로필 및 n-부틸)이고, D₁, D₂, D₄, 및 D₅은 각각 H이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(a)(1)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

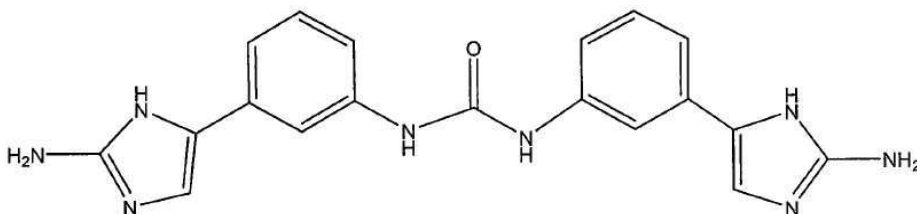


(I)(a)(1)

[0025]

[0026]

일부 구체예에서, D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅ 중 적어도 하나는 헤테로아릴이다. 일 구체예에서, D₂는 헤테로아릴(예를 들면, 이미다졸)이다. 식 (I)(a)의 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(a)(2)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

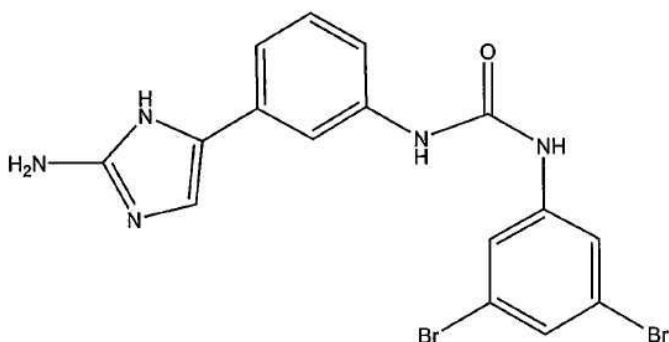


(I)(a)(2)

[0027]

[0028]

식 (I)(a)의 일부 구체예에서, D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅ 중 적어도 하나는 할로이다. 일부 구체예에서, D₂ 및 D₄는 각각 할로(예를 들면, Br)이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(a)(3) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

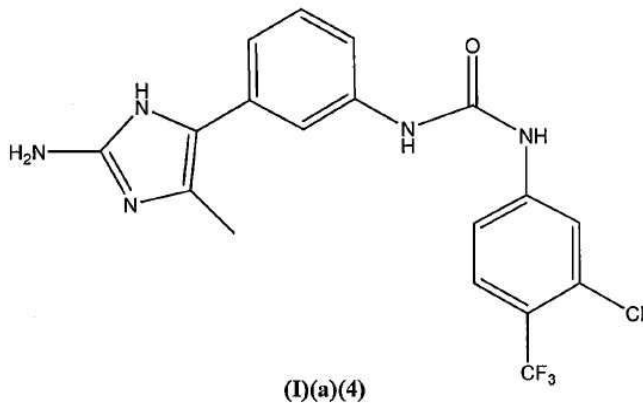


(I)(a)(3)

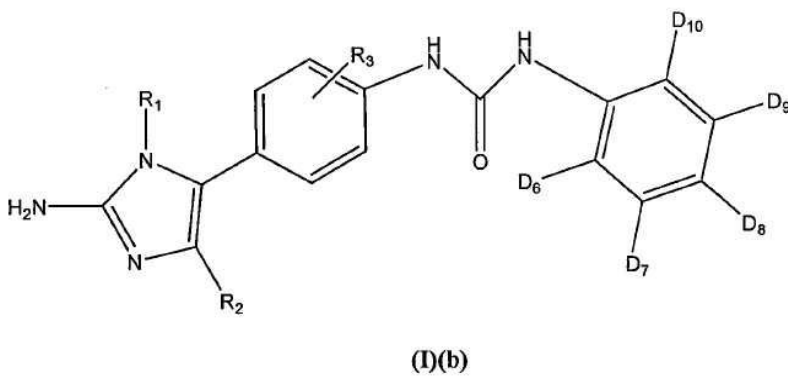
[0029]

[0030]

일부 구체예에서, D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅ 중 적어도 하나는 할로이고, D₁, D₂, D₃, D₄, 및 D₅ 중 적어도 하나는 할로알킬이다. 일부 구체예에서, D₃은 플루오로-알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸)이고, D₄는 할로(Cl)이다. 일부 구체예에서, R₂는 저급 알킬(예를 들면, 메틸, 에틸, 및 n-프로필)이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(a)(4) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(b) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구 약물이다:



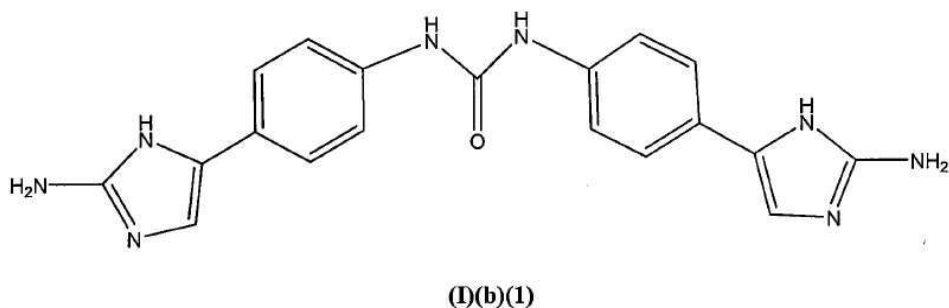
식 중에서:

R_1 , R_2 및 R_3 은 상기에서 정의된 바와 동일하고,

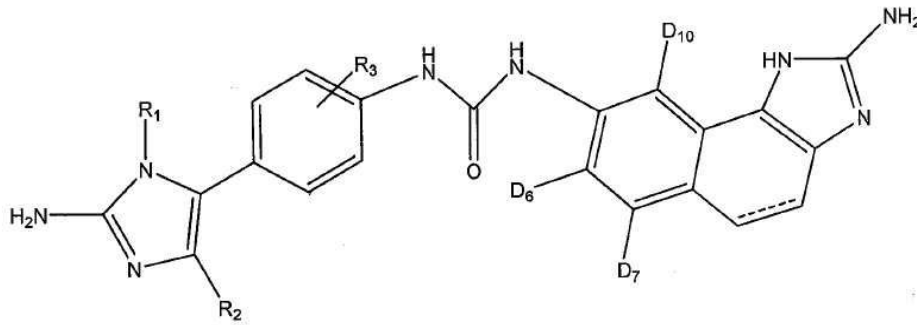
D_6 , D_7 , D_8 , D_9 , 및 D_{10} 은 각각 독립적으로 H, 할로, 알킬, 아실, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 아미드, 니트로, 히드록실, 티올, 술폰, 술폭시드, 니트릴, 니트로, 및 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸($-\text{CF}_3$)과 같은 플루오로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 D_6 및 D_7 , D_7 및 D_8 , D_8 및 D_9 , 또는 D_9 및 D_{10} 은 함께 융합된 고리를 형성한다.

식 (I)(b)의 일부 구체예에서, D_6 , D_7 , D_8 , D_9 , 및 D_{10} 중 적어도 하나는 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, D_8 는 헤테로아릴(예를 들면, 2-아미노 이미다졸)이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(b)(1) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

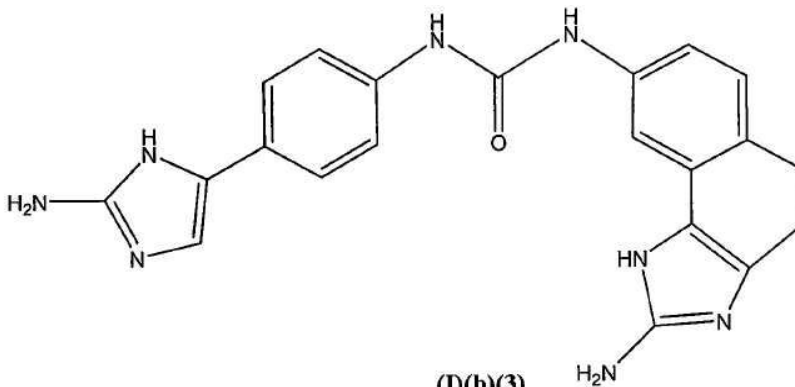


식 (I)(b)의 일부 구체예에서, D_8 및 D_9 는 함께, 임의의 선택적으로 치환된(optinally substituted), 융합된 고리(예를 들면, 사이클로헥센 융합된 고리)를 형성한다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(b)(2) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(I)(b)(2)

일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(b)(3) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(I)(b)(3)

담체 및 본 명세서에서 개시된 화합물의 유효량을 포함하는, 조성물이 제공된다. 화합물의 유효량은 상기 화합물과 배합하여 투여되는 항생제의 효과를 높일 수 있다. 본 명세서에서 개시된 화합물을 담체(예를 들면, 약학적으로 허용가능한 담체) 내에 포함하는 조성물이 또한 제공된다.

본 명세서에서 개시된 화합물이 기재(substrate)에 공유 결합에 의해 커플링된 조성물이 추가로 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 기재는 중합체 물질(polymeric material)을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 기재는 고체 지지체를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 기재는 배수관, 유약 세라믹(glaze ceramic), 도자기, 유리, 금속, 목재, 크롬(chrome), 플라스틱, 비닐, 및 Formica® 브랜드 라미네이트(The Diller Corporation, Cincinnati, Ohio)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 기재는 샤워 커튼 또는 라이너, 덮개(upholstery), 세탁물 및 카펫트를 포함한다.

(a) 필름 형성 수지; (b) 상기 수지를 분산시키는 용매; (c) 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 조성물의 유효량; 및 (d) 임의 선택적으로 적어도 1종의 안료를 포함하고, 상기 화합물의 유효량은 상기 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 높일 수 있는 것인 코팅 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 화합물은 수지에 공유 결합에 의해 커플링되어 있다. 일부 구체예에서, 상기 수지는 중합체 물질을 포함한다.

본 명세서에서 개시된 코팅 조성물이 코팅된 기재가 또한 제공된다. 일 구체예에서, 상기 기재는 중합체 물질을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 기재는 고체 지지체를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 기재는 배수관, 유약 세라믹, 도자기, 유리, 금속, 목재, 크롬, 플라스틱, 비닐, 및 Formica® 브랜드 라미네이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 기재는 샤워 커튼 또는 라이너, 덮개, 세탁물 및 카펫트를 포함한다.

기재 상에서 바이오필름 형성 및/또는 미생물의 성장을 제어하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에서 개시된 화합물 및/또는 조성물을 예를 들면 상기 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 높이는 유효량으로 상기 기재와 접촉시켜, 바이오필름 형성 및/또는 박테리아의 성장을 억제하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 기재는 배수관, 유약 세라믹, 도자기, 유리, 금속, 목재, 크롬, 플라스틱, 비닐, 및 Formica® 브랜드 라미네이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 바이오필름은 그람-음성 박테리아를 포함한다.

필요가 있는 개체에서 박테리아의 감염을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에서 개시된 화합물 및/또는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 화합물 및/또는 조성물은 상기 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 높이는 유효량으로 투여됨으로써 바이오필름을 억제하거나 또

는 상기 박테리아 감염의 증식을 억제하거나 또는 감염 중 박테리아 성분을 줄인다. 일부 구체예에서, 박테리아 감염은 1종 이상의 항생제에 대해 내성이 있다.

[0050] 또한, 의료 기기가 제공되며, 이것은 (a) 의료 기기 기재(medical device substrate); 및 (b) 상기 기재를 코팅하거나 또는 상기 기재에 혼입된(incorporated), 본 명세서에서 개시된 화합물의 유효량을 포함하고, 상기 화합물의 유효량은 상기 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 높일 수 있다. 일부 구체예에서, 의료 기기 기재는 스텐트, 패스너(fastener), 포트(port), 카테터, 스캐폴드 및 이식 재료(grafts)를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 상기 기재에 공유 결합에 의해 커플링되어 있다.

[0051] 치료 방법, 예를 들면 본 명세서에서 개시된 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 높이는 것에 의한, 예를 들면 바이오필름 및/또는 미생물의 성장을 제어하는 치료 방법에서 사용하기 위한 본 명세서에서 개시된 화합물 및/또는 조성물의 용도가 추가로 제공된다. 또한, 예를 들면, 본 명세서에서 개시된 화합물과 함께 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 높임으로써 박테리아 또는 다른 미생물 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에서, 본 명세서에서 개시된 화합물 및/또는 조성물의 용도가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

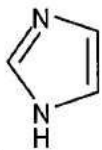
[0052] 본 발명은 하기에서 추가로 기술되어 있다. 이 특허 출원에서 언급된 모든 특허 참고문헌들은 본 명세서에서의 개시 내용과 일치하는 정도로 전체적으로 참고로 포함된다.

[0053] A. 정의

[0054] 하기 정의가 본 명세서에서 사용된다.

[0055] 본 명세서에서 사용되는 "활성 화합물(active compound)"은 하기에 제시된 섹션 B에서 기술되는 화합물(2-아미노이미다졸-페닐 유도체)의 다양한 구체예들을 지칭한다.

[0056] "이미다졸(imidazole)"은 통상적으로-알려진 구조를 지칭한다:



[0057]

[0058] "H"는 수소 원자를 지칭한다. "C"는 탄소 원자를 지칭한다. "N"은 질소 원자를 지칭한다. "O"는 산소 원자를 지칭한다. "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "히드록시(hydroxy)"는 -OH 모이 어티를 지칭한다. "Br"은 브롬 원자를 지칭한다. "Cl"은 염소 원자를 지칭한다. "I"는 요오드 원자를 지칭한다. "F"는 불소 원자를 지칭한다.

[0059] "아실기(acyl group)"는 R은 적절한 치환기 (예를 들면, 아세틸기, 프로피오닐기, 부티로일기, 벤조일기, 또는 알킬벤조일기)인 것인 -C(O)-R 기를 지칭한다.

[0060] 본 명세서에서 사용된 "알킬(alkyl)"은 1개 또는 2개 내지 10개 또는 20개 이상의 탄소 원자(예를 들면, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, 등)를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형의 탄화수소를 지칭한다. 일부 구체예에서, 알킬은 저급 알킬일 수 있다. "저급 알킬(lower alkyl)"은 1개 내지 3개, 또는 1개 내지 5개, 또는 1개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형의 알킬을 지칭한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0061] 당해 분야의 통상의 당업자에게 일반적으로 이해되고 있는 바와 같이, "포화(saturation)"는 원자(예를 들면, 탄소)의 모든 가용한 원자가 결합이 다른 원자에 결합된 상태를 지칭한다. 마찬가지로, "불포화(unsaturation)"는 모든 가용한 원자가 결합이 모두 다른 원자에 결합되어 있지는 않은 상태를 지칭하고; 이러한 화합물에서 추가적인 결합은 (일반적으로 탄소와의) 이중 결합 또는 삼중 결합의 형태를 취한다. 예를 들면, 사슬(예를 들면, 카르보닐)을 따라 존재하거나 또는 상기 사슬에 직접적으로 연결된 어떠한 이중 결합 또는 삼중 결합이 존재하지 않는 경우, 탄소 사슬은 "포화(saturated)"이고, 적어도 1종 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합이 사슬 (예를 들면, 카르보닐)을 따라 존재하거나 또는 상기 사슬에 직접적으로 연결된 경우, 탄소 사슬은 "불포화

(unsaturated)"이다. 추가적으로, 사슬의 포화도에 따라 치환기의 존재 또는 부존재는 상기 치환기가 결합하는 원자(예를 들면, 탄소) 또는 원자들의 원자가(valence) 요구에 따라 달라짐을 당해 분야의 당업자들은 이해할 것이다.

[0062] 본 명세서에서 사용된 "할로알킬(haloalkyl)"은 하나 이상의 수소 원자가 할로(예를 들면, F, Cl, Br 또는 I)로 치환되는 1개 또는 2개 내지 10개 또는 20개 이상의 탄소 원자(예를 들면, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, 등)를 포함하는 직쇄형 또는 분지쇄형의 탄화수소를 지칭한다. "할로알킬"의 대표적인 예는 플루오로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸(-CF₃))을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0063] 본 명세서에서 사용된 "알케닐(alkenyl)"은 2개 내지 10개 또는 20개 이상의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들면 2개의 수소의 대체에 의해 구조적으로 형성된, 적어도 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는, 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소를 지칭한다. "알케닐"의 대표적인 예는 에테닐, 2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 3-부테닐, 4-펜테닐, 5-헥세닐, 2-헵테닐, 2-메틸-1-헵테닐, 3-데케닐 및 그 균등물을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0064] 본 명세서에서 사용된 "알키닐(alkynyl)"은 2개 내지 10개 또는 20개 이상의 탄소 원자를 포함하고, 적어도 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는, 직쇄형 또는 분지쇄형의 탄화수소를 지칭한다. 알키닐의 대표적인 예는 아세틸레닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-펜티닐, 1-부티닐 및 그의 균등물을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0065] 본 명세서에서 사용된 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)"은 3개 내지 8개의 탄소 또는 그 이상을 포함하는 포화된 고리형 탄화수소를 지칭한다. 시클로알킬의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함하지만 이들에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 상기 고리는 브릿지형으로 되어, 폴리시클릭 고리계(polycyclic ring system)를 형성할 수 있다.

[0066] 본 명세서에서 사용된 "헤테로시클로(heterocyclo)"는 모노시클릭, 비시클릭, 또는 트리시클릭 고리계를 지칭한다. 모노시클릭 헤테로시클로 고리계는 O, N, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로 원자를 포함하는 임의의 5원 또는 6원 고리로 구체화된다. 5원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 가지며, 6원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 모노시클릭 고리계의 대표적인 예는 아제티딘, 아제핀, 아지리딘, 디아제핀, 1,3-디옥솔란, 디옥산, 디티안, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 옥사디아졸, 옥사디아졸린, 옥사디아졸리딘, 옥사졸, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 테트라진, 테트라졸, 티아디아졸, 티아디아졸린, 티아디아졸리딘, 티아졸, 티아졸린, 티아졸리딘, 티오펜, 티오모르폴린, 티오모르폴린 술폰, 술폭시드, 티오피란, 트리아진, 트리아졸, 트리티안, 및 그의 균등물을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 비시클릭 고리계(bicyclic ring system)는 본 명세서에서 정의된 아릴기, 본 명세서에서 정의된 시클로알킬기, 또는 본 명세서에서 정의된 또 다른 모노시클릭 고리계에 융합된 상술한 모노시클릭 고리계 중 어느 하나에 의해 예시된다. 비시클릭 고리계의 대표적인 예는 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 벤조티오펜, 벤즈옥사디아졸, 벤즈옥사졸, 벤조푸란, 벤조피란, 벤조티오피란, 벤조디옥신, 1,3-벤조디옥솔, 시놀린(cinnoline), 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 나프티리딘, 이소벤조푸란, 이소벤조티오펜, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 피라노피리딘, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 티오피라노피리딘, 및 그의 균등물을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0067] 본 명세서에서 사용된 "아릴(aryl)"은 1종 이상의 방향족 고리를 갖는 고리계를 지칭한다. 아릴의 대표적인 예는 아줄레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐, 테트라히드로나프틸, 및 그의 균등물을 포함한다. 본 발명의 아릴기는 알케닐, 알케닐옥시, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬술폰, 알킬술폰, 알킬티오, 알키닐, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시, 히드록시알킬, 메르캅토, 니트로, 술폰, 술폰, 술폰네이트, -NR'R" (식 중에서, R' 및 R"은 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬 및 포르밀로부터 독립적으로 선택된다), 및 -C(O)NR'R" (식 중에서 R' 및 R"은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 및 포르밀로부터 독립적으로 선택된다)로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0068] "헤테로아릴(heteroaryl)"은 1개 이상의 탄소 원자가 헤테로 원자 (예를 들면, N, O 또는 S)로 치환된 시클릭,

방향족 탄화수소를 의미한다. 헤테로아릴기가 1개보다 많은 헤테로 원자를 포함한다면, 헤테로 원자는 동일하거나 또는 다를 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티에닐, 푸릴, 피라지닐, 피롤릴, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐(chromenyl), 크산테닐(xanthenyl), 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 트리아졸릴, 피리다지닐, 인다졸릴, 퓨리닐, 퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐(naphthyridinyl), 퀴녹살리닐, 이소티아졸릴, 및 벤조[b]티에닐을 포함한다. 바람직한 헤테로아릴기는 5원 및 6원 고리이고, O, N, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함한다. 각각 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴기는 화학적으로 적당한(chemically feasible), 1개 내지 4개의 적절한 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 예를 들면, 헤테로원자 S는 =O로 도식될 수 있는 1개 또는 2개의 옥소기로 치환될 수 있다.

[0069] 본 명세서에서 사용된 "알콕시(alkoxy)"는 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 옥시기(oxy group)를 통해 모 분자 모이어티(parent molecular moiety)에 결합된, 본 명세서에서 정의된 알킬기를 지칭한다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, 터트-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 및 그의 균등물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0070] "아민(amine)" 또는 "아미노(amino)"는 $-NH_2$ 기를 의미하도록 의도된다.

[0071] 본 명세서에서 사용된 "아미드(amide)"는 질소 원자(N)에 연결된 카르보닐기($C=O$)를 갖는 유기 작용기, 또는 이 작용기를 포함하는 화합물을 의미하고, 일반적으로 하기와 같이 표시된다:

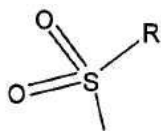


[0072]

[0073] 식 중에서, R 및 R'은 독립적으로 임의의 공유 결합으로 연결된 원자 또는 원자들이 될 수 있다.

[0074] "티올(thiol)" 또는 "메르캅토(mercapto)"는 $-SH$ 기 또는 그의 호변 이성질체(tatomer) $=S$ 를 나타낸다.

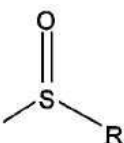
[0075] 본 명세서에서 사용된 "술폰(sulfone)"은 술폰릴 작용기를 지칭하고, 일반적으로 하기와 같이 표시된다:



[0076]

[0077] 상기에서, R은 임의의 공유 결합으로 연결된 원자 또는 원자들일 수 있다.

[0078] 본 명세서에서 사용된 "설폭시드(sulfoxide)"는 설폰릴 작용기를 지칭하고, 일반적으로 하기와 같이 표시된다:



[0079]

[0080] 상기에서, R은 임의의 공유 결합으로 연결된 원자 또는 원자들일 수 있다.

[0081] 본 명세서에서 사용된 용어 "옥소(oxo)"는 $=O$ 모이어티를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "옥시(oxy)"는 $-O-$ 모이어티를 지칭한다.

[0082] "니트로(nitro)"는 유기 화합물 작용기 $-NO_2$ 를 지칭한다.

[0083] "카르보닐(carbonyl)"은 산소 원자에 이중 결합된 탄소 원자($-C=O$)를 갖는 작용기이다. 본 명세서에서 사용된 "카르복시(carboxy)"는 $-CO_2H$ 또한 $-(C=O)-OH$ 로도 표기되는, $-COOH$ 작용기를 지칭한다.

[0084] 본 명세서에서 사용된 "아미노산 측쇄(amino acid sidechain)"는 자연적으로 발생하는 아미노산, 또는 그의 임의의 천연 또는 합성 동족체(homologue)와 관련되는 20개의 통상적으로 알려진 작용기 중 하나를 의미한다. "아

미노산(amino acid)"은 당해 분야에서 통상적으로 기술되는 바와 같이, 측쇄기 및 아미노기, 알파-탄소 원자, 및 카르복시기를 포함한다. 아미노산의 예는 글리신, 및 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 카르보닐, 카르복시 등과 같이, 본 명세서에서 기술된 적절한 치환기로 치환된 글리신, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 예를 들면, "히스티딘"은 단백질에서 천연적으로 발견되는 20개의 가장 일반적으로 알려진 아미노산 중 하나이다. 그것은 이미다졸 측쇄 치환기를 포함한다. 천연 아미노산 중 다른 예들은 리신, 아르기닌, 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 쓰레오닌, 티로신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 및 시스테인을 포함한다. 또한, "아미노산 측쇄" 및 "아미노산"의 정의에서 프롤린이 또한 포함되며, 이것은 아미노산의 정의에서는 일반적으로 포함되지만, 기술적으로는 이미노산이다. 본원 출원에서 사용될 때에는, 천연 L-아미노산 거울상 이성질체(enantiomer)와 비-천연 D-아미노산 거울상 이성질체 둘다 포함된다. 아미노산의 단일 문자 코드는 A (Ala), C (Cys), D (Asp), E (Glu), F (Phe), G (Gly), H (His), I (Ile), K (Lys), L (Leu), M (Met), N (Asn), P (Pro), Q (Gln), R (Arg), S (Ser), T (Thr), V (Val), W (Trp), 및 Y (Tyr)이다. "펩타이드(peptide)"는 대표적으로 아미드 결합을 통하여 서로 공유 결합으로 연결된 아미노산의 선형 사슬이며, 1개 또는 2개 내지 10개 또는 20개 이상의 아미노산을 포함하고, 이것은 또한 임의 선택적으로 치환되거나 및/또는 분지형으로 된다.

[0085] 본 명세서에서 사용되는 "융합된 고리(fused ring)"는 본 명세서에서 제공되는 식의 2개 치환기에 의해 형성될 수 있는 고리계(예를 들면, "시클로알킬," "시클로알케닐," "헤테로시클로," "아릴" 또는 "헤테로아릴")를 지칭한다. 2개 치환기 각각은 하기에서, 예를 들면 치환기 R₂ 및 R₃의 융합된 고리 I 또는 융합된 고리 II에 의해 예시된 바와 같이, 함께 고리계의 일 부분을 형성할 수 있다. 융합된 고리에 포함되는 탄소는 O, N, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자에 의해 치환될 수 있다. 존재하는 경우, 각각의 헤테로원자를 포함하는 융합된 고리계는 화학적으로 적당한, 1개 내지 4개의 적절한 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.



[0086]

[0087] "약학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 특정 화합물의 유리 산 및 염기의 생물학적 효과를 유지하고 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 의미하는 것으로 의도된다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술포이트(sulfite), 비술포이트, 포스페이트, 일수소포스페이트(monohydrogenphosphate), 이수소포스페이트(dihydrogenphosphate), 메타포스페이트(metaphosphate), 피로포스페이트, 클로라이드(chloride), 브로마이드(bromide), 요오다이드(iodide), 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트(propiolate), 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트(suberate), 세바케이트(sebacate), 푸마레이트, 말레이에이트, 부틴-1,4-디오에이트(butyne-1,4,-dionate), 헥신-1,6-디오에이트(hexyne-1,6-dionate), 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 크실렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 및 만델레이트를 포함한다.

[0088] "전구 약물(prodrug)"은 생리적 조건 하에 또는 용매 분해(solvolysis)에 의해 또는 대사에 의해 약학적으로 활성이 있는 특정 화합물로 전환되는 화합물을 의미하는 것으로 의도된다. 완전한 논의는 T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series 및 Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987에서 제공되며, 이들은 모두 그 전체로서 본 명세서에서 참조로 병합되어 있다.

[0089] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 헤테로시클로기, 아릴기,

헤테로아릴기, 알콕시기, 아민기, 아미드기, 티올기, 술폰기, 술폭시드기, 카르보닐기 및 카르복시기는 H, 할로, 히드록시, 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아미노, 아미드, 티올, 술폰, 술폭시드, 옥소, 옥시, 니트로, 니트릴, 카르보닐, 카르복시, 아미노산 측쇄, 아미노산 및 펩타이드 등으로부터 독립적으로 선택되는 치환기(예를 들면, 1회 내지 3회 또는 4회)로 임의 선택적으로 치환된다.

[0090] 당해 분야에서 이해되고 있는 바와 같이, 용어 "임의 선택적으로 치환된(optionally substituted)"은 특정 작용기가 비치환되거나 또는 1개 이상의 적절한 치환기로 치환되는 것을 포함한다. "치환된(substituted)" "치환기(substituent)"는 모 유기 분자에 있는 수소 원자의 위치를 차지하는 원자 또는 작용기이다.

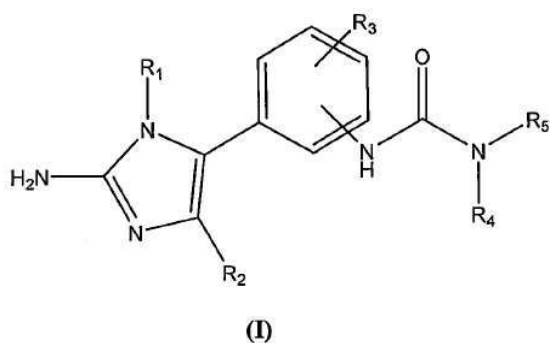
[0091] **B. 활성 화합물**

[0092] 본 발명의 활성 화합물이 하기에서 제공된다. 제공되는 일부 구체예에서, 활성 화합물은 2-아미노이미다졸-페닐 유도체이다. 본 명세서에서 기술되는 활성 화합물은 하기에서 표시되거나 또는 당해 분야의 숙련된 당업자에게 명백한 공지된 방법 또는 그의 변형에 따라 제조될 수 있다.

[0093] 당해 분야의 숙련된 당업자들에게 이해되는 바와 같이, 하기에서 개시된 다양한 식의 활성 화합물은 키랄 중심(chiral center), 예를 들면 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 (i) 활성 화합물의 라세믹 혼합물, 및 (ii) 활성 화합물의 거울상 이성질체 형태 둘다의 합성과 관련된다. 라세메이트를 거울상 이성질체로 분리하는 것은 당해 분야에서 공지된 방법에 따라 수행될 수 있다. 예를 들면, 라세메이트는 광학 활성 시약(optically active reagent)을 사용하여 부분 입체 이성질체 쌍으로 전환될 수 있고, 부분 입체 이성질체 쌍은 뒤이어 거울상 이성질체 형태로 분리될 수 있다.

[0094] 이중 결합 및 그의 균등물의 기하 이성질체가 또한 본 명세서에서 개시된 화합물에 존재할 수 있으며, 달리 명시되지 않는 한 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에 포함된다. 본 발명의 활성 화합물에는 또한 호변 이성질체(tautomer)(예를 들면, 이미다졸의 호변이성질체) 및 회전 이성질체(rotamer)가 포함된다. 3개 이상의 탄소 포함하는 본 명세서에서의 식으로 정의되는 모든 사슬은 달리 명시되지 않는 한 포화되거나 또는 불포화될 수 있다.

[0095] 활성 화합물은 식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구 약물을 포함한다:



[0096] 식 중에서:

[0097]

[0098] R₁은 H 및 알킬(예를 들면, 저급 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

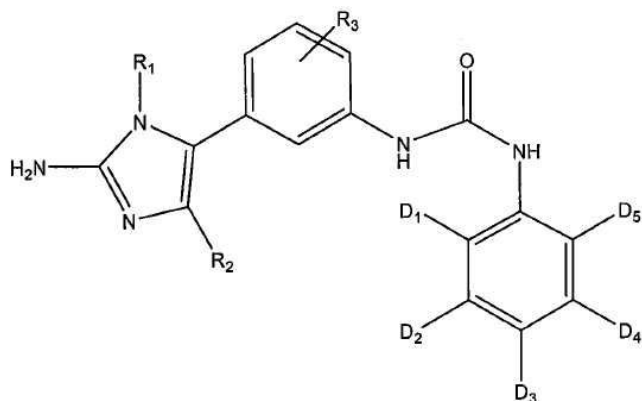
[0099] R₂는 H, 알킬(예를 들면, 저급 알킬), 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0100] R₃은 H, 할로 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0101] 또는 R₂ 및 R₃은 함께 융합된 고리를 형성하고;

[0102] R₄ 및 R₅은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0103] 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(a)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구 약물이다:



(I)(a)

[0104]

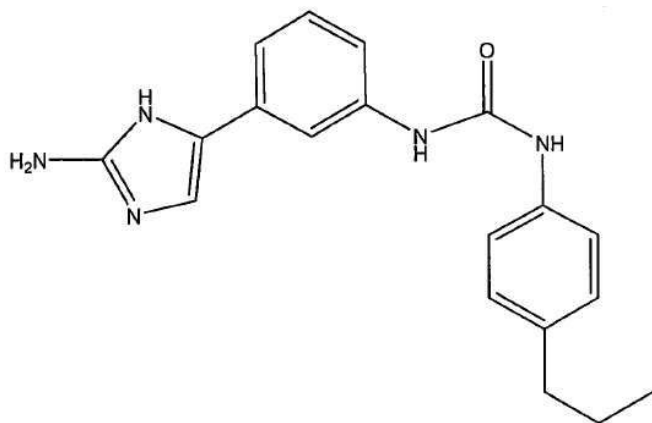
[0105] 식 중에서:

[0106] R_1 , R_2 및 R_3 은 상기에서 정의된 바와 같고, 그리고

[0107] D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , 및 D_5 는 H, 할로, 알킬(예를 들면, 저급 알킬), 아실, 알콕시 (예를 들면, 메톡시, 및 에톡시), 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 아미드, 니트로, 히드록실, 티올, 술폰, 술폰사이드, 니트릴, 니트로, 및 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸($-CF_3$)과 같은 플루오로알킬)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나,

[0108] 또는 D_1 및 D_2 , D_2 및 D_3 , D_3 및 D_4 , 또는 D_4 및 D_5 는 함께, 임의 선택적으로 치환되는, 융합된 고리(예를 들면, 시클로헥산 융합된 고리)를 형성한다.

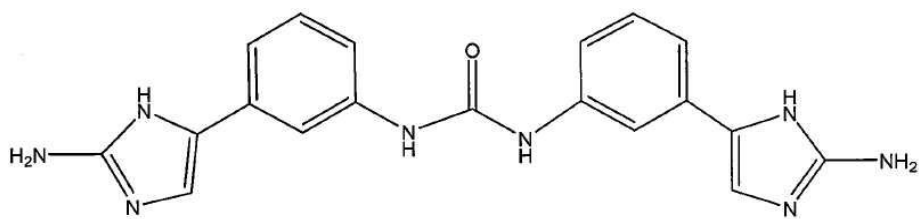
[0109] 일부 구체예에서, D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , 및 D_5 중 적어도 하나는 알킬(예를 들면, 저급 알킬)이다. 일부 구체예에서, D_3 은 알킬 (예를 들면, n-프로필 또는 n-부틸과 같은 저급 알킬)이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(a) (1)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(I)(a)(1)

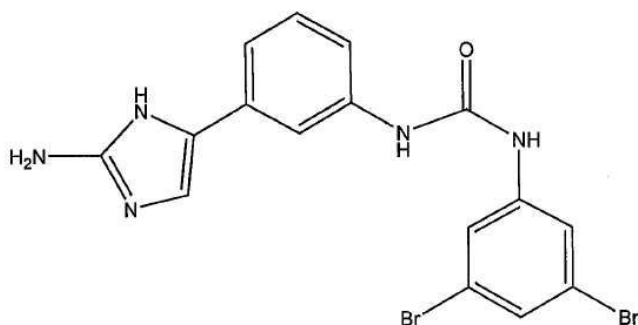
[0110]

[0111] 식 (I)(a)의 일부 구체예에서, D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , 및 D_5 중 적어도 하나는 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, D_2 는 헤테로아릴(예를 들면, 이미다졸)이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(a)(2)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



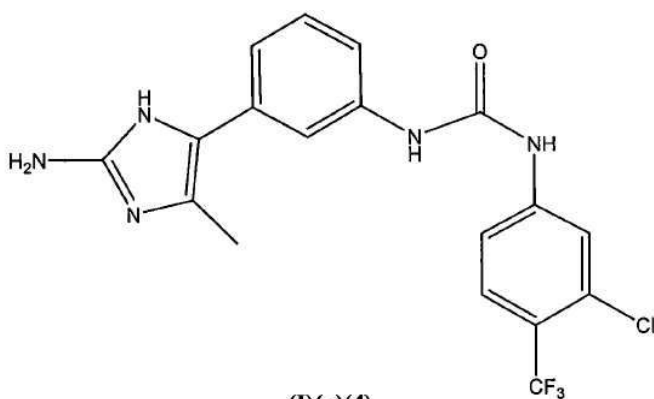
(I)(a)(2)

식 (I)(a)의 일 구체예에서, D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , 및 D_5 중 적어도 하나는 할로이다. 일 구체예에서, D_2 및 D_4 는 각각 할로(예를 들면, Br)이다. 일 구체예에서, 화합물은 식 (I)(a)(3)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



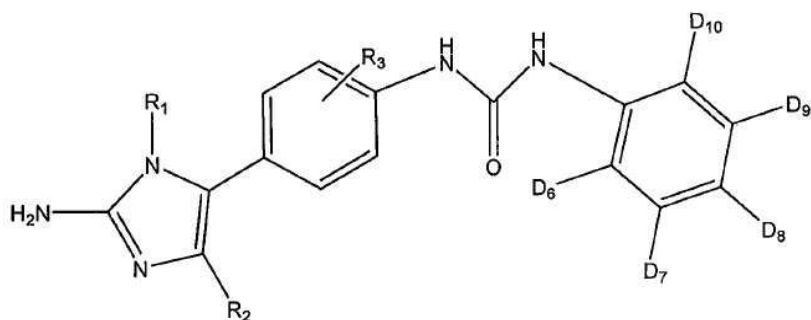
(I)(a)(3)

식 (I)(a)의 일부 구체예에서, D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , 및 D_5 중 적어도 하나는 할로이고, D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , 및 D_5 중 적어도 하나는 할로알킬이다. 일부 구체예에서, D_3 은 플루오로-알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸)이고, D_4 는 할로(예를 들면, Cl)이다. 일부 구체예에서, R_2 는 저급 알킬(예를 들면, 메틸, 에틸, 또는 n-프로필)이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(a)(4)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(I)(a)(4)

[0117] 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(b)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(I)(b)

[0118]

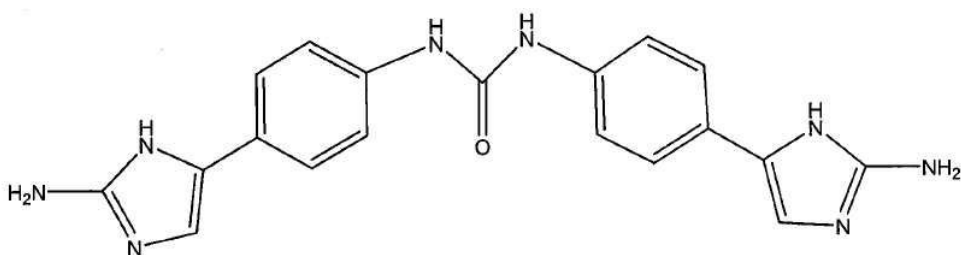
[0119] 식 중에서:

[0120] R₁, R₂ 및 R₃은 상기에서 정의된 바와 같고,

[0121] D₆, D₇, D₈, D₉, 및 D₁₀은 각각 독립적으로 H, 할로, 알킬, 아실, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 아마이드, 니트로, 히드록실, 티올, 술폰, 술폭시드, 니트릴, 니트로, 및 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸(-CF₃)과 같은 플루오로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0122] 또는 D₆ 및 D₇, D₇ 및 D₈, D₈ 및 D₉, 또는 D₉ 및 D₁₀은 함께 융합된 고리를 형성한다.

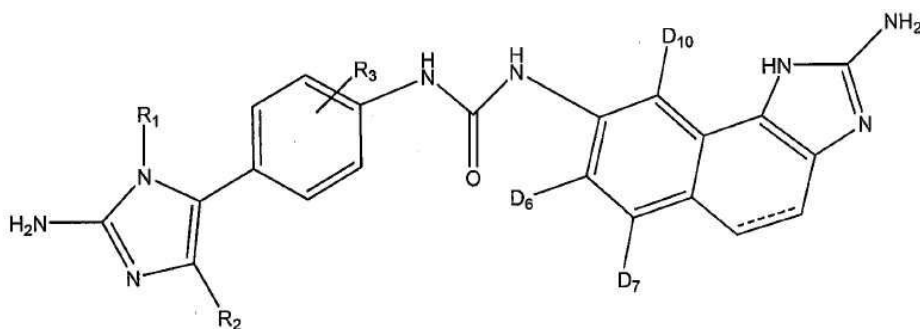
[0123] 식 (I)(b)의 일부 구체예에서, D₆, D₇, D₈, D₉, 및 D₁₀ 중 적어도 하나는 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, D₈는 헤테로아릴(예를 들면, 2-아미노 이미다졸)이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(b)(1)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(I)(b)(1)

[0124]

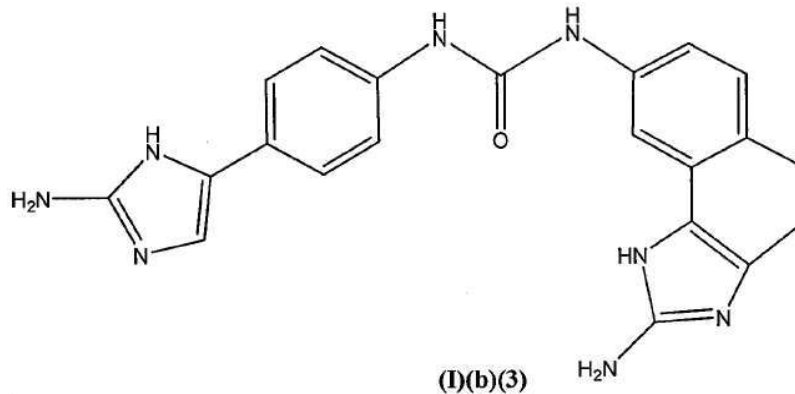
[0125] 일부 구체예에서, D₈ and D₉는 함께, 임의 선택적으로 치환되는, 융합된 고리 (예를 들면, 시클로헥산 융합된 고리)를 형성한다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(b)(2)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(I)(b)(2)

[0126]

[0127] 일부 구체예에서, 화합물은 식 (I)(b)(3)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0128]

[0129] **C. 조성물**

[0130] 일부 구체예에서, 담체 및 활성 화합물의 유효량을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 활성 화합물의 유효량은 상기 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 높일 수 있다.

[0131] 일부 구체예에서, 담체, 임의 선택적으로는 항생제, 및 활성 화합물의 유효량을 포함하는, 바이오필름 및/또는 박테리아 성장 억제 조성물이 제공된다. "바이오필름(biofilm)" 또는 "바이오필름들"은 기체에 부착된 미생물의 군집을 나타낸다. 미생물은 종종 보호성 및 점착성의 중합체 화합물 매트릭스를 배출한다. 이들은 종종 구조적 이질성, 유전적 다양성, 및 복잡한 공동체 상호 작용(complex community interaction)을 갖는다. "바이오필름 억제(biofilm inhibiting)", "바이오필름 감소(biofilm reducing)", "바이오필름 내성(biofilm resistant)", "바이오필름 제어(biofilm controlling)", 또는 "방오염성(antifouling)"은 바이오필름의 확립 또는 성장의 억제, 또는 기체에 부착되어 있거나 및/또는 성장하는 유기체의 양의 감소를 나타낸다. 본 명세서에서 사용된, "기체(substrate)"는 임의의 생물 또는 무생물 구조를 포함할 수 있다. 예를 들면, 바이오필름은 종종 수용액에 침지되거나 습한 공기에 노출된 합성 물질에서 자라지만, 액체 표면에 플로팅 매트(floating mat)로 형성될 수 있으며, 이 경우 미생물은 상호 간에 또는 바이오필름의 특징적인 점착성 매트릭스에 부착한다.

[0132] "박테리아 성장(bacterial growth)"을 억제, 감소, 또는 제어하는 것은 바이오필름 중에 있거나 또는 부유상태인(planktonic) 박테리아의 성장의 억제 및/또는 박테리아 개수의 감소를 의미한다.

[0133] 일부 구체예에서, 담체는 약학적으로 허용가능한 담체이다. 본 명세서에서 사용되는 "약학적으로 허용가능한 담체"는 본 발명의 활성 화합물과 배합될 때, 상기 화합물과 배합하여 투여되는 항생제의 효과를 높이는 그의 의도된 목적으로 활성 화합물의 적용 또는 투여를 용이하게 하는 담체를 의미한다. 활성 화합물은 투여를 위해 공지된 방법에 따라 약학적으로 허용가능한 담체 중에 제형화될 수 있다. 예를 들면, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy* (9th Ed. 1995)을 참조한다. 물론, 약학적으로 허용가능한 담체는 조성물 중 임의의 다른 성분과 혼화성이 있다는 의미에서 허용가능해야만 한다. 담체는 고체, 또는 액체, 또는 둘다일 수 있고, 바람직하게는 예를 들면 활성 화합물 0.01중량% 또는 0.5중량% 내지 95중량% 또는 99중량%를 포함할 수 있는 정제와 같은 단위-용량 조성물(unit-dose composition)로서 상기 화합물과 함께 제형화된다. 1종 이상의 활성 화합물이 본 발명의 조성물에 포함될 수 있고, 이것은 임의 선택적으로는 1종 이상의 부수적인 성분을 포함하여, 상기 성분들을 혼합하는 단계를 포함하는 약제학의 임의의 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0134] 일반적으로, 조성물은 활성 화합물을 액체 또는 미분된 고체 담체, 또는 이들 둘다와 균일하고 세심하게 혼합한 후 필요하다면 생성된 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 예를 들면, 정제는 선택적으로, 1종 이상의 보조 성분과 함께 활성 화합물을 함유하는 분말 또는 과립을 압착 또는 성형함으로써 제조될 수 있다. 압착 정제는 임의 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 및/또는 계면 활성제/분산제(들)와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 화합물을 적절한 기계 내에서 압착함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 결합체로 습윤된 분말화된 화합물을 적절한 기계 내에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0135] 본 발명의 조성물은, 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 치료대상 질환의 본질 및 중증도 및 사용되는 특정 화합물의 성질에 따라 달라질 것이지만, 경구, 직장, 국소, 구강(예를 들면, 설하), 질, 비경구(예를 들면, 피하, 근육내, 피내 또는 정맥내), 국소(즉, 피부 및 기도 표면을 포함하는 점막 표면 둘다) 및 경피 투여에 적절한 것을 포함한다. 비경구 투여 경로는 척수강 내 주사, 심실 내 주사 및 두개 내 주사(intracranial injection)를

포함한다.

- [0136] 경구 투여에 적합한 조성물은 캡슐, 교갑(cachet), 로젠지, 또는 정제와 같은 개별 단위로 제공될 수 있고, 이들 각각은 활성 화합물의 소정의 양(predetermined amount)을, 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전으로서 포함한다. 이러한 조성물은 활성 화합물과 적합한 담체(상기에서 언급된 바와 같은 1종 이상의 보조 성분을 함유할 수 있음)를 회합시키는 단계를 포함하는 임의의 적합한 약제학 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0137] 구강(설하) 투여에 적합한 조성물은 향미 베이스(base) 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트래거컨스 내에 활성 화합물을 포함하는 로젠지; 및 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 베이스에 상기 화합물을 포함하는 향정(pastille)을 포함한다.
- [0138] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은 활성 화합물의 멸균 수성 및 비 수성 주사 용액을 포함하고, 이들 제제는 바람직하게는 의도된 수용자의 혈액과 등장성이다. 이들 제제는 조성물을 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 용질을 함유할 수 있다. 수성 및 비수성 멸균 현탁액은 현탁제 및 증점제를 함유할 수 있다. 상기 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들면 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용하기 전에 즉시, 멸균 액체 담체, 예를 들어 식염수 또는 주사용 물의 투입만을 필요로 하는 동결-건조된(freeze-dried)(동결 건조된(lyophilized)) 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이미 기술된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0139] 예를 들면, 본 발명의 일 양태에서, 본 명세서에서 기술된 활성 화합물 또는 그의 염 또는 그의 전구 약물을 밀봉된 용기에 단위 투여 제형으로 포함하는, 주사용의 안정한 멸균 조성물이 제공된다. 화합물 또는 염은 적합한 약학적으로 허용가능한 담체와 재구성되어 개체로의 주사에 적합한 액상 조성물을 형성할 수 있는 동결 건조물의 형태로 제공된다. 단위 투여 제형은 통상적으로 화합물 또는 그의 염을 약 10 mg 내지 약 10 g으로 포함한다. 화합물 또는 그의 염이 실질적으로 물에 불용성일 때에는, 생리학적으로 허용되는 유화제가 수성 담체 내에서 상기 화합물 또는 그의 염을 유화시킬 수 있는 충분한 양으로 사용될 수 있다. 그러한 유용한 유화제 중 하나는 포스포타이드 콜린이다.
- [0140] 직장 투여에 적합한 조성물은 바람직하게는 단위 용량 좌제로 제공된다. 이들은 활성 화합물을 1종 이상의 통상적인 고체 담체, 예를 들면 코코아 버터와 혼합하고, 그 결과 얻은 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.
- [0141] 피부에 대한 국소 투여에 적합한 조성물은 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸, 또는 오일의 형태를 갖는다. 사용될 수 있는 담체는 바셀린 (petroleum jelly), 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알코올(예를 들면, 에탄올, 이소프로판올 등), 경피 증강제, 및 이들 중 2종 이상의 조합을 포함한다.
- [0142] 경피 투여에 적합한 조성물은 장기간 동안 수용자의 표피와 친밀한 접촉을 유지하는데 적합하도록 구성된 개별 패치로서 제공될 수 있다. 경피 투여에 적합한 조성물은 이온영동(iontophoresis)(예를 들면, *Pharmaceutical Research* **3** (6):318 (1986)을 참조한다)에 의해 또한 전달될 수 있고, 활성 화합물의 임의의 완충된 수용액의 형태를 취할 수 있다.
- [0143] 일부 구체예에서, 활성 화합물 및 살생물제를 포함하는 조성물이 또한 제공된다. 본 명세서에서 사용된 "살생물제(biocide)"는 살균제, 방부제, 또는 항생제로서, 미생물 (예를 들면, 박테리아, 진균 세포, 원생 생물 등)을 죽이거나 또는 그의 성장을 억제하는 능력이 있는 물질을 나타내며, 이 물질은 활성 화합물이 아니다; 섹션 B를 참조한다. 통상의 살생물제는 산화성 화학 물질 및 비-산화성 화학 물질을 포함한다. 산화성 살생물제의 예는 염소, 이산화 염소, 및 오존을 포함한다. 비-산화성 살생물제의 예는 4차 암모늄 화합물, 포르말데히드, 및 음이온성 및 비-음이온성 계면 제제(surface agent)를 포함한다. 염소는 수계 살균에 사용되는 가장 일반적인 살생물제이다. 클로르헥시딘(예를 들면, 클로르헥시딘 글루코네이트)은 구강 세정 및 피부 세정에서 방부제로 일반적으로 사용되는 살생물제이다. 요오드 제제는 또한 일반적으로 살균제로 사용된다.
- [0144] 본 명세서에서 사용되는 "항생제(antibiotic)"는 "살생물제"의 일 형태이다. 일반적인 항생제는 아미노글리코시드, 카바세펜(carbacephem)(예를 들면, 로라카베프(loracarbef)), 카바페넴(carbapenem), 세팔로스포린, 글리코펩타이드 (예를 들면, 테이코플라닌 및 반코마이신), 마크롤라이드(macrolide), 모노박탐(예를 들면, 아즈트레오남), 페니실린, 폴리펩타이드(예를 들면, 박시트라신(bacitracin), 콜리스틴, 폴리믹신 B), 퀴놀론, 술폰아미드, 테트라사이클린 등을 포함한다. 항생제는 미생물을 죽이거나 또는 미생물의 성장을 막음으로써 감염을 치료한다. 다수가 미생물의 세포벽 합성 또는 다른 필수 단백질 합성을 억제함으로써 작용한다.
- [0145] 아미노글리코시드는 에세리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 및 클렙시엘라 (*Klebsiella*), 특히, 슈도모나스 에어

로기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)와 같은 그람-음성 박테리아에 의해 유발되는 감염을 치료하는데 통상적으로 사용된다. 아미노글리코시드의 예는 아미카신, 겐타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸마이신(netilmicin), 스트렙토마이신, 토브라마이신, 및 파로모마이신(paromomycin)을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0146] 카바페넴은 광범위한 스펙트럼의 항생제이고, 에르타페넴(ertapenem), 도리페넴(doripenem), 이미페넴(imipenem)/실스타틴(cilastatin), 및 메로페넴(meropenem)을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0147] 세팔로스포린은 세파드록실(cefadroxil), 세파졸린(cefazolin), 세팔로틴(cefalotin)(cefalothin), 세팔렉신(cefalexin), 세파클로어(cefaclor), 세파만돌(cefamandole), 세폭시틴(cefoxitin), 세프프로질(cefprozil), 로라카베프, 세푸록심(cefuroxime), 세픽심(cefixime), 세프디니르(cefdinir), 세프디토렌(cefditoren), 세포페라존(cefoperazone), 세포탁심(cefotaxime), 세프포독심(cefpodoxime), 세프타지딤(ceftazidime), 세프티부텐(ceftibuten), 세프티족심(ceftizoxime), 세프트리아kson(ceftriaxone), 세페핍(cefepime), 세프피롬(cefprome), 및 세프트비프로(ceftobiprole)을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0148] 마크롤라이드는 아지트로마이신(azithromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 디리트로마이신(dirithromycin), 에리트로마이신(erythromycin), 록시트로마이신(roxithromycin), 트롤레안도마이신(troleandomycin), 텔리트로마이신(telithromycin) 및 스펙티노마이신(spectinomycin)을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0149] 페니실린은 아목실린(amoxicillin), 암피실린(ampicillin), 아즈로실린(azlocillin), 바캄피실린(bacampicillin), 카르베니실린(carbenicillin), 클록사실린(cloxacillin), 디클록사실린(dicloxacillin), 플루클록사실린(flucloxacillin), 메즐로실린(mezlocillin), 메티실린(meticillin), 나프실린(nafcillin), 옥사실린(oxacillin), 페니실린, 피페라실린(piperacillin) 및 티카르실린(ticarcillin)을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0150] 퀴놀론은 시프로플록사신(ciprofloxacin), 에녹사신(enoxacin), 가티플록사신(gatifloxacin), 게미플록사신(gemifloxacin), 레보플록사신(levofloxacin), 로메플록사신(lomefloxacin), 모시플록사신(moxifloxacin), 노르플록사신(norfloxacin), 오픈록사신(ofloxacin) 및 트로바플록사신(trovafloxacin)을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0151] 술폰아미드는 마페니드(mafenide), 프론토실(prontosil), 술폰아세타미드, 술폰메티졸(sulfamethizole), 술폰닐아미드(sulfanilamide), 술폰살라진(sulfasalazine), 술폰소자졸(sulfisoxazole), 트리메토프림(trimethoprim), 및 코-트리목사졸(co-trimoxazole)(트리메토프림-술폰메톡사졸(sulfamethoxazole))을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0152] 테트라사이클린은 데메클로사이클린(demeclocycline), 독시사이클린(doxycycline), 미노사이클린(minocycline), 옥시테트라사이클린(oxytetracycline) 및 테트라사이클린을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다.

[0153] 기타 항생제는 아르스페나민(arsphenamine), 클로람페니콜(chloramphenicol), 클린다마이신(clindamycin), 린코마이신(lincomycin), 에탐부톨(ethambutol), 포스포마이신(fosfomycin), 푸시딘산(fusidic acid), 푸라졸리돈(furazolidone), 이소니아지드(isoniazid), 리네졸리드(linezolid), 메트로니다졸(metronidazole), 무피로신(mupirocin), 니트로푸란토인(nitrofurantoin), 플라텐시마이신(platensimycin), 피라진아미드(pyrazinamide), 퀴누프리스틴(quinupristin)/달포프리스틴(dalfopristin), 리팜핀(rifampin)(리팜피신), 티니다졸(tinidazole) 등을 포함한다.

[0154] 일부 구체예에서, 활성 화합물을 포함하는 세치제 조성물에 제공된다. "세치제(dentifrice)"는 치아를 세척하는데 사용되는 물질이다. 이것은 예를 들면 페이스트 또는 분말의 형태일 수 있다. 통상적으로 알려진 세치제는 치약(toothpaste), 구강 청결제, 츄잉검, 치실, 및 치약(dental cream)을 포함한다. 세치제의 다른 예는 치약 분말, 구강 세정제, 트로키(troches), 치과 또는 치은 마사지 크림, 치과용 스트립(dental strip), 치과용 겔, 및 가글 정제(gargle tablet)를 포함한다. 치약 및 구강 청결제를 포함하는 세치제 조성물의 예는 미국등록특허 6,861,048 (Yu et al.); 6,231,836 (Takhtalian et al.); 및 6,331,291 (Glance et al.)에서 발견되며; 이들 각각은 전체로서 본 명세서에서 참고로 통합되어 있다.

[0155] 코팅 조성물이 또한 제공된다. 본 명세서에서 사용되는 "코팅(coating)"은 일반적으로 알려져 있다. 안료를 갖거나 또는 갖지 않는 임의의 다양한 유기 및 수성 코팅 조성물이 본 명세서에서 기술된 바와 같이 바이오필름을 억제하는 조성물을 함유하도록 변형될 수 있고, 미국등록특허 7,109,262, 6,964,989, 6,835,459, 6,677,035,

6,528,580, 6,235,812 등에 기술된 것을 포함하지만 이들에 제한되지 않으며, 이들 각각은 전체로서 본 명세서에서 통합되어 있다.

[0156] 일반적으로, 코팅은 필름-형성 수지, 상기 수지를 분산시키는 수성 또는 유기 용매; 및 임의의 선택적으로는 적어도 1종의 안료를 포함한다. 원하는 경우에는, 착색제, 이차 안료, 안정화제 및 그의 균등물과 같은 다른 성분이 포함될 수 있다. 그러나, 본 발명에서 사용하기 위하여, 조성물은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 1종 이상의 화합물을 추가로 포함하고, 이것은 용매 및/또는 수지에 의해 운반되거나(carried) 분산될 수 있어서, 상기 화합물은 코팅되는 물품의 기재 상에서 분산 또는 분포된다. 수지는 당업계에서 잘 알려져 있는 수단을 통한 공유 부착을 통해 화합물을 운반할 수 있다. 수지는 예를 들면 중합체 물질을 포함할 수 있다. 중합체 물질은 종종 공유 결합에 의해 연결된, 관련된 더 작은 반복 구조 단위로 제조된 큰 분자로 구성되는 물질이다. 중합체 물질의 통상의 예는 불포화 폴리에스테르 수지, 및 에폭시 수지이다.

[0157] 임의의 적합한 물품이 본 발명의 조성물로 전부 또는 일부가 코팅될 수 있다. 적절한 물품은 자동차 및 비행기(공기 역학 테스트를 위한 날개 및 프로펠러 표면과 같은 기재를 포함), 보트 선체(그의 내부 및 외부 표면을 포함), 압력 용기(그의 내부 및 외부 표면을 포함), 의료 임플란트, 풍차 등을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 상기 조성물로 물품을 코팅하는 것은 브러싱(brushing), 분무, 정전기 침착(electrostatic deposition), 딥 코팅(dip coating), 닥터 블레이딩(doctor blading) 등과 같은 임의의 적합한 수단에 의해 수행될 수 있다.

[0158] D. 사용 방법

[0159] 활성 화합물을 바이오필름 생성 및/또는 박테리아 성장을 억제하는 유효량으로, 예를 들면 상기 화합물과 배합되어 투여되는 항생제의 효과를 높여 바이오필름 및/또는 박테리아 성장을 제어하는 유효량으로 기재에 상기 활성 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 기재 상에 바이오필름 형성 및/또는 박테리아 성장을 제어하는 방법이 개시된다. 본 명세서에서 사용된 "기재(substrate)"는 바이오필름에서 통상적으로 발견되는 것과 같은 유기체가 살 수 있는 베이스(base)이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "기재"는 산업 또는 의료 환경에서 대상과 유체 사이에 인터페이스를 제공하거나 제공할 수 있어, 대상과 유체 사이에 적어도 간헐적인 접촉을 허용하는 임의의 기재를 지칭한다. 본 명세서에서 이해되고 있는 바와 같이, 기재는 또한, 추가적인 처리 없이 기계적인 구조가 미생물의 부착에 적합한 평면을 제공한다. 바이오필름 형성에 적합한 기재는 천연 또는 합성일 수 있고, 매끄럽거나 불규칙적일 수 있다. 기재와 접촉하는 유체는 정체되거나 유동할 수 있고, 상기 유체는 층류 또는 난류 또는 혼합 유동과 함께 간헐적으로 또는 연속적으로 유동할 수 있다. 바이오필름이 형성되는 기재는 산발적인 유체 접촉으로 때때로 건조될 수 있거나, 또는 완전한 침지를 포함하여 임의의 정도의 유체 노출을 가질 수 있다. 기재와의 유체 접촉은 에어로졸 또는 공수 유체 전달(air-borne fluid transmission)을 위한 다른 수단을 통해 이루어질 수 있다.

[0160] 건강에 영향을 미치는 바이오필름 형성은 인간 건강에 필수적인 기능, 예를 들면 영양, 위생 및 질병의 예방에 관련된 의료 환경에서 발견되는 기재 및 산업 또는 주거 환경에서의 기재를 포함하여 모든 건강-관련 환경에서의 기재를 포함할 수 있다. 의료 환경에서 발견되는 기재는 일회용 또는 반복 사용 목적이든 간에 다양한 기구 및 장치의 내면 및 외면을 포함한다. 예로는 의료 용도로 적합한 물품의 전체적인 스펙트럼을 포함하고, 이들은 메스(scalpel), 바늘, 가위, 및 침습적 수술, 치료 또는 진단 절차에 사용되는 기타 장치; 인공 혈관, 카테터, 및 환자, 인공 심장, 인공 신장, 정형 외과 핀, 플레이트 및 임플란트에 대한 유체의 제거 또는 전달을 위한 기타 장치를 포함하는 이식 가능한 장치(implantable medical device); 카테터 및 기타 튜브(비뇨기 및 담도 튜브, 기관 내 튜브(endotracheal tube), 말초 삽입 가능한 중앙 정맥 카테터, 투석 카테터, 장기 터널식 중앙 정맥 카테터(long term tunneled central venous catheter), 말초 정맥 카테터, 단기 중앙 정맥 카테터, 동맥 카테터, 폐 카테터, 스완-간즈 카테터(Swan-Ganz catheter), 비뇨기 카테터, 복막 카테터를 포함), 비뇨기 장치(장기 비뇨기 장치, 조직 결합 비뇨기 장치, 인공 비뇨기 괄약근, 비뇨기 확장기를 포함), 셌트(shunt)(심실 또는 동맥 정맥 셌트를 포함); 보철물(유방 보철물, 음경 보철물, 혈관 이식 보철물, 심장 판막, 인공 관절, 인공 후두, 치아 이식 임플란트를 포함), 혈관 카테터 포트, 상처 배수관, 뇌수종 셌트, 맥박 조정기(pacemaker) 및 이식 가능한 제세동기, 및 그의 균등물을 포함한다. 다른 예는 이들 분야의 전문가에게 쉽게 명백할 것이다. 의료 환경에서 발견되는 기재는 의료 환경에서 인력에 의해 착용 또는 운반되는, 의료 용품, 의료 기기의 내면 및 외면을 또한 포함한다. 이러한 기재는 의료 시술 또는 산소, 분무기 중 가용화된 약물 및 마취제의 투여를 포함하는 호흡기 치료에서 사용되는 의료 기구, 튜브 및 캐니스터를 제조하는데 사용되는 영역의 카운터 탑(counter top) 및 고정구를 포함할 수 있다. 장갑, 앞치마 및 안면 보호구와 같은 의료 환경에서 감염성 유기체에 대한 생물학적 장벽으로 사용되는 기재가 또한 포함된다. 생물학적 장벽에 일반적으로 사용되는 재료는 라텍

스-기반 또는 비-라텍스 기반(non-latex based)일 수 있다. 비닐은 일반적으로 비-라텍스 수술용 장갑의 재료로 사용된다. 다른 이러한 기재는 멸균인 것으로 의도되지 않는 의료 또는 치과 장비용 핸들 및 케이블을 포함할 수 있다. 추가적으로, 이러한 기재는 혈액 또는 체액 또는 다른 유해한 생체 물질이 일반적으로 접하는 영역에서 발견되는 튜브 및 다른 장치의 비 멸균성(non-sterile) 외부 기재를 포함할 수 있다.

[0161] 액체와 접촉하는 기재는 특히 바이오필름이 형성되기 쉽다. 그의 예로서, 환자에게 가슴 산소를 전달하기 위해 사용되는 저수조(reservoir) 및 튜브는 감염원에 의해 거주하는 바이오필름을 보유할 수 있다. 치과용 유닛 워터 라인인 유사하게 이들의 기재에 바이오필름을 보유할 수 있어, 치과에서 사용되는 에어로졸화된 물의 흐름을 지속적으로 오염시키는 저장소를 제공한다. 스프레이, 에어로졸 및 분무기(nebulizer)는 바이오필름 단편을 잠재적 숙주 또는 다른 환경 부위로 전파하는데 매우 효과적이다. 바이오필름 단편이 기재와 접촉하는 스프레이, 에어로졸 또는 분무기에 의해 운반될 수 있는 기재에서의 바이오필름 형성을 방지하는 것이 건강에 특히 중요하다.

[0162] 건강과 관련되는 기타 기재는 정수, 물 저장 및 물 전달에 관련된 물품 및 식품 가공에 관련되는 물품의 내면 및 외면을 포함한다. 건강과 관련되는 기재는 또한 영양, 위생, 또는 질병 예방을 제공하는 것과 관련되는 가정 용품의 내면 및 외면을 포함할 수 있다. 그의 예는 가정용 식품 가공 장비, 영유아 케어용 물질, 탐폰 및 변기 등을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "기재"는 또한 환자의 내이(inner ear)와 같은 생체 기재를 지칭한다.

[0163] 기재는 매끄럽거나 다공성, 연결 또는 경질일 수 있다. 기재는 배수관, 유약 세라믹, 도자기, 유리, 금속, 목재, 크롬, 플라스틱, 비닐, Formica® b브랜드 라미네이트, 또는 바이오필름이 형성되고 성장할 수 있는 수용액과 정기적으로 접촉할 수 있는 임의의 기타 물질을 포함할 수 있다. 기재는 샤워 커튼 또는 라이너, 실내 장식품, 세탁 및 카펫트와 같은 가정 용품에서 흔히 발견되는 기재일 수 있다.

[0164] 바이오필름 억제제 중요한 기재는 선체의 기재이다. 할로모나스 파시피카(*Halomonas pacifica*)와 같은 바이오필름은 선체의 기관의 부식을 촉진하고, 선체의 거칠기를 증가시켜, 선체의 항력을 증가시켜 연료 비용을 증가시킨다. 바이오필름은 또한 선체에 따개비와 같은 더 큰 살아있는 구조물의 부착을 촉진시킬 수 있다. 연료는 해상 운송 비용의 절반을 차지할 수 있으며, 바이오필름 형성으로 인한 연료 효율의 손실이 상당하다.

[0165] 바이오필름이 부착할 수 있는 기재는 전술한 바와 같이 바이오필름에 의해 유발된 만성 감염이 있는 인간의 경우에서와 같이 살아있는 유기체의 기재를 포함한다. 바이오필름은 또한 해산물 가공에 사용되는 것과 같은 식품 접촉 표면의 기재와 식품 자체에도 형성될 수 있다. 바이오필름 오염이 있을 수 있는 해산물 제품의 예는 굴을 포함한다. 생굴의 섭취로 인해 유발되는 인간 감염은 비브리오 패혈증(*Vibrio vulnificus*) 박테리아와 관련된다. 비브리오 박테리아는 물에서 조류 및 플랑크톤에 붙어 이 유기체를 섭취한 굴과 어류로 옮겨진다.

[0166] 바이오필름이 부착될 수 있는 기재 또는 기기의 다른 예는 미국등록특허 5,814,668 및 7,087,661; 미국공개특허 2006/0228384 및 2006/0018945에서 찾을 수 있고, 이들 각각은 전체로서 참조로 본 명세서에서 통합되어 있다.

[0167] 일부 구체예에서, 살생물제와 배합하여 활성 화합물을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 활성 화합물은 살생물제의 효과를 높이거나 유효량으로 투여되는 것인 살생물제(예를 들어, 항생제)의 효과를 높이는 방법이 개시된다.

[0168] 본 명세서에서 사용된, 활성 화합물 및/또는 살생물제를 "투여하는(administering)" 또는 "투여(administration)"는 개체(예를 들어, 미생물 감염의 치료가 필요한 인간 개체)에 제공하는 것뿐만 아니라 접촉하거나, 적용하거나 하는 등(예를 들어, 수용액과 접촉시키거나, 표면(예를 들어, 테이블, 기기 장치(instrumentation)등과 같은 병원 표면)과 접촉시키는 것)을 포함한다.

[0169] 살생물제와 배합하여 활성 화합물을 투여함으로써 살생물제(예를 들면 항생제)의 효과를 "높인다(enhancing)"는 것은 살생물제의 효과를 증가시켜, 미생물 사멸 및/또는 성장 억제가 활성 화합물이 없는 경우보다 활성 화합물과 배합하여 투여된 살생물제의 임의의 농도에서 더 높다는 것을 지칭한다. 일부 구체예에서, 박테리아 또는 다른 미생물은 살생물제의 효과에 "감작되어(sensitized)", 활성 화합물을 투여하기 전에 살생물제에 대해 내성이 있었던(예를 들어, 적용시 거의 또는 전혀 사멸되지 않거나, 또는 10%, 10%, 5%, 또는 1% 미만이 사멸됨) 박테리아 또는 다른 미생물이 활성 화합물을 투여시 또는 그 후에 그 살생물제에 취약하게 된다(예를 들어, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 이상이 사멸됨). 일부 구체예에서, 항생제와 배합하여 활성 화합물을 투여함으로써 항생제의 효과를 "높이는" 것은 항생제의 최소 억제 농도 (MIC)를 감소시키는 것을 지칭한다.

[0170] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 2종 이상의 화합물 (활성 화합물과 살생물제를 포함)을 "배합하여(in

combination)" 투여하는 것은 하나의 투여 또는 존재가 나머지의 생물학적 효과에 영향을 주도록 시간 상으로 충분히 가깝게 2개의 화합물이 투여되는 것을 의미한다. 2개 화합물은 동시에 (함께) 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0171] 화합물의 동시 투여는 투여 전에 화합물을 혼합하거나, 또는 시간상으로 동일한 시점에 그러나 상이한 해부학적 부위에서 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있거나, 또는 관찰된 결과가 화합물이 시간 상으로 동일한 시점에 투여될 때 얻을 수 있는 결과와 구별되지 않도록 충분히 근접한 시간으로 투여될 수 있다.

[0172] 화합물의 순차적인 투여는 예를 들어 살생물제의 투여 전 시간 상 어느 시점에서 활성 화합물을 투여함으로써, 활성 화합물의 선 투여가 살생물제의 효과(예를 들어, 사멸된 미생물의 비율 및/또는 미생물 증식의 둔화)를 높이도록 수행될 수 있다. 일 구체예에서, 활성 화합물은 살생물제의 최초 투여 전에 시간 상으로 어느 시점에서 투여된다. 대안적으로, 살생물제는 활성 화합물의 투여 전에 시간 상으로 어느 시점에서 투여될 수 있고, 임의 선택적으로 활성 화합물의 투여 이후에 시간 상으로 어느 시점에서 다시 투여될 수 있다.

[0173] 그람-음성 박테리아 또는 그람-양성 박테리아를 포함하는 것인 바이오필름 형성을 제어하는 방법이 또한 개시된다.

[0174] "그람-음성(Gram-negative)" 박테리아는 그람 염색 프로토콜에서 알코올 세척 후에 크리스탈 바이올렛(crystal violet) 염료를 유지하지 않는 박테리아인 반면에, "그람-양성(Gram-positive)" 박테리아는 그람 염색 프로토콜에서 알코올 세척 이후에 진한 청색 또는 보라색 색상으로 염색되는 박테리아이다. 이것은 박테리아 세포벽의 구조적 특성 때문이다. 그람-양성 박테리아는 세포벽 중 고함량의 펩티도글리칸 때문에 크리스탈 바이올렛 색상을 유지한다.

[0175] 그람-음성 박테리아는 아시네토박터(*Acinetobacter*), 에세리키아(*Escherichia*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 프로테우스(*Proteus*), 나이세리아(*Neisseria*), 헬리코박터(*Helicobacter*), 브루셀라(*Brucella*), 레지오넬라(*Legionella*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 프란시셀라(*Francisella*), 파스퇴렐라(*Pasteurella*), 예르시니아(*Yersinia*), 바르토넬라(*Bartonella*), 박테로이데스(*Bacteroides*), 스트렙토바실러스(*Streptobacillus*), 스피릴럼(*Spirillum*), 모락셀라(*Moraxella*), 시겔라(*Shigella*), 살모넬라(*Salmonella*), 비브리오(*Vibrio*), 및 헬리코박터(*Helicobacter*) 속의 박테리아를 포함할 수 있지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0176] 그람-양성 박테리아는 리스테리아(*Listeria*), 스탕필로코커스(*Staphylococcus*), 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 바실러스(*Bacillus*), 코리네박테리움(*Corynebacterium*), 엔테로코커스(*Enterococcus*), 펩토스트렙토코커스(*Peptostreptococcus*), 클로스트리디움(*Clostridium*) 속의 박테리아를 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0177] 그람-음성 박테리아 및 그람-양성 박테리아의 수개의 속과 종은 병원성이다. 본 발명의 활성 화합물에 의해 영향을 받는 박테리아의 속의 예는 아시네토박터, 에세리키아, 및 클렙시엘라를 포함하지만 이들에 제한되지 않는다. 본 발명의 활성 화합물에 의해 영향을 받는 바이오필름을 형성할 수 있는 박테리아 종의 예는 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 및 에세리키아 콜라이(*Escherichia coli*, 대장균)를 포함한다.

[0178] 본 명세서에서 개시된 화합물이 바이오필름을 제어하는데 유용할 수 있는 추가적인 박테리아는 악티노마이세스(*Actinomyces*), 프로피오니박테리움(*Propionibacterium*), 노카르디아(*Nocardia*) 및 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)를 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 악티노마이세스는 인간 및 동물에서 예를 들면 구강에서의 기회 감염균(opportunistic pathogen)을 포함하고 방선균증(예를 들면, 악티노마이세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*)에 의해 유발됨)을 유발할 수 있는 그람-음성 속이다. 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*)은 여드름 및 만성 안검염 및 내안구염(예를 들면, 안내 수술 후에)을 유발할 수 있는 그람-양성 종이다. 노카르디아는 예를 들면 천천히 진행되는 폐렴, 뇌염 등을 유발하는 기회 감염균 종을 포함하는 그람-양성 속이다. 스트렙토마이세스는 진균종(mycetoma)(예를 들면 스트렙토마이세스 소말리엔시스(*S. somaliensis*) 및 스트렙토마이세스 수다넨시스(*S. somaliensis*)에 의해 유발됨)과 같은 인간 감염에서 가끔 발견되는 그람-양성 속이다.

[0179] 필요로 하는 개체에서 만성 박테리아 감염을 치료하는 방법이 개시되며, 이 방법은 예를 들면, 상기 활성 화합물과 배합되어 투입되는 항생제의 효과를 높이는데 유효한 함량으로 활성 화합물을 개체에 투입함으로써, 상기 만성 박테리아 감염의 바이오필름 성분을 억제하거나, 감소시키거나, 또는 제거하는 것을 포함한다. 본 명세서

에서 사용된 "치료(treating)"는 질병에 걸린 환자에게 환자의 상태(예를 들면, 하나 이상의 증상)의 개선, 질병의 진행의 지연, 질병의 발병의 지연 등을 포함한, 유익을 제공하는 임의의 유형의 활성을 지칭한다. 본 발명은 주로 인간의 치료에 관련된 것이지만, 본 발명은 또한 수의학 목적 또는 축산 및 약물 선별 및 약물 개발 목적으로, 동물 개체, 구체적으로는 포유 동물 개체 (예를 들면, 마우스, 랫트, 개, 고양이, 토끼 및 말), 조류 개체 (예를 들면, 앵무새, 거위, 메추라기, 꿩), 가축 (예를 들면, 돼지, 양, 염소, 소, 닭, 칠면조, 오리, 타조, 에뮤(emu)), 파충류 및 양서류 개체에 또한 수행될 수 있다.

[0180] "만성 박테리아 감염(chronic bacterial infection)"은 장기간 또는 빈번한 재발의 박테리아 감염이다. 예를 들면, 만성 중이 감염 또는 중이염은 알레르기, 다발성 감염, 귀 외상(ear trauma) 또는 아데노이드의 부종으로 인하여 유스타키오관이 반복적으로 막힐 때 발생할 수 있다. "장기간(long duration)"의 정의는 특정 감염에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 만성 중이 감염의 경우에는 수주 내지 수개월 동안 지속될 수 있다. 기타 알려진 만성 박테리아 감염은 요로 감염 (가장 일반적으로는 대장균 및/또는 황색 포도상 구균(*Staphylococcus saprophyticus*)에 의해 발생됨), 위염 (가장 일반적으로는 헬리코박터 파일로리에 의해 발생됨), 호흡기 감염 (예를 들면, 슈도모나스 에이우로기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)에 의해 가장 일반적으로 발생, 낭포성 섬유증에 걸린 환자에서 통상적으로 발견됨), 방광염 (가장 일반적으로 대장균에 의해 유발됨), 신우 신염 (가장 일반적으로 프로테우스(*Proteus*) 중, 대장균 및/또는 슈도모나스 종에 의해 유발됨), 골수염 (스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)에 의해 가장 일반적으로 유발되나, 대장균에 의해서도 유발됨), 감염성 신장 결석(프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*)에 의해 유발될 수 있음), 세균성 심내막염, 부비동 감염을 포함한다. 돼지에 발생하는 일반적인 감염은 위축성 비염(보르데텔라 중, 예를 들면, 보르데텔라 브론키셉티카(*Bordatella bronchiseptica*), 보르데텔라 리니티스(*Bordatella rhinitis*)에 의해 유발됨)이다.

[0181] 중환자실에 특히 만연한(prevalent) 다양한 병원 감염은 아시네토박터 바우만니 (*Acinetobacter baumannii*) 및 아시네토박터 루오피 (*Acinetobacter lwoffii*)와 같은 아시네토박터 종과 관련이 있다. 아시네토박터 바우만니는 병원성 폐렴의 빈번한 원인이고 피부 및 상처 감염 및 균혈증을 유발할 수 있다. 아시네토박터 루오피는 뇌수막염을 유발한다. 아시네토박터 종은 다수의 항생제 종류에 대해 내성이 있다. CDC는 이라크와 아프가니스탄에서 군사 작전 중 부상당한 병사들 사이에 아시네토박터 바우만니를 포함하는 혈류 감염이 더 만연되고 있다고 보고하였다.

[0182] 추가적으로 본 명세서에서 기술된 화합물 또는 그의 농업적으로 허용가능한(agriculturally acceptable) 염의 농업 적용에서의 용도가 제공된다. 예를 들면 전체로서 참조로 본 명세서에 통합된, Melander et al.의 미국공개특허 2009/0143230를 참조한다. 예를 들면, 활성 화합물은 식물 또는 그의 부분에서의 미생물 감염(예를 들면, 박테리아 또는 곰팡이 감염)을 제어하거나, 억제하거나 또는 줄이기 위하여, 예를 들면, 항생제와 배합되어 적용될 수 있다.

[0183] E. 기기

[0184] 기재 및 유효량의 화합물을 포함하는 의료 기기가 또한 개시된다. 본 명세서에서 사용된 "의료 기기(medical device)"는 개체 내에 삽입되거나 또는 이식되거나 또는 개체의 표면에 적용되는 대상(object)이다. 의료 기기의 일반적인 예는 스텐트, 패스너(fastener), 포트(port), 카테터, 스캐폴드 및 이식편을 포함한다. "의료 기기 기재(medical device substrate)"는 인체 내에서는 정상적으로는 발견되지 않는, 금속, 세라믹, 중합체, 겔 및 유체를 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 생체적합성(biocompatible) 물질로 제조될 수 있다. 의료 기기를 제조하는데 유용한 중합체의 예는 실리콘, 고무, 라텍스, 플라스틱, 폴리안하이드라이드(polyanhydrides), 폴리에스테르, 폴리ortho에스테르(polyorthoester), 폴리아마이드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리우레탄, 폴리에틸렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리에틸렌테트라프탈레이트 등과 같은 이러한 중합체를 포함한다. 의료 기기는 또한 천연 물질을 사용하여 제조되거나 또는 천연 물질로 처리될 수 있다. 의료 기기는 인공적인 물질의 임의의 조합, 예를 들면 구성 요소의 특정 특징으로 인하여 선택된 조합을 포함할 수 있다. 의료 기기는 배치된 곳에서 단기 또는 장기 체류(residence)를 위해 의도될 수 있다. 고관절 임플란트(hip implant)는 예를 들면 수십년 동안 사용되도록 의도된다. 대조적으로, 조직 확장제(tissue expander)는 수개월 동안만 필요할 수 있고, 이후에는 제거된다.

[0185] 의료 기기의 일부 예는 미국등록특허 7,081,133(Chinn et al.); 6,562,295 (Neuberger); 및 6,387,363(Gruskin)에서 발견되며, 이들 각각은 그 전체로서 본 명세서에서 참조로 통합되어 있다.

[0186] F. 활성 화합물의 공유 결합에 의한 커플링(covalent coupling)

[0187] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 활성 화합물은 기재에 공유 결합에 의해 커플링된다. 기재의 예는 고체 지지체 및 중합체를 포함한다. 중합체, 대표적으로 유기 중합체는 용매(예를 들면, 상기 기술된 바와 같이 코팅 조성물을 형성하기 위하여) 등에 분산되거나 또는 용해된, 고체 형태, 액체 형태 등이 될 수 있다. 고체 지지체는 본 발명의 활성 화합물로 코팅되거나 또는 처리될, 전술된 기재의 예를 포함할 수 있다.

[0188] 공유 결합에 의한 커플링은 임의의 적절한 방법에 의해 수행될 수 있다. 본 발명의 활성 화합물은 알데히드 축합, 아민 결합, 아마이드 또는 펩타이드 결합, 탄소-탄소 결합, 또는 당해 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 적절한 방법을 통해 기재에 부착될 수 있다. 또한, 참조로서 본 명세서에서 통합된, Melander et al.의 미국공개특허 2008/0181923을 참조한다. 일 구체예에 따른 바람직한 방법은 아민 또는 아마이드 결합 형성이다. 이러한 반응 형태의 추가적인 예 및 설명은 참조로서 본 명세서에서 통합된, 미국등록특허 6,136,157(Lindeberg et al.) 및 미국등록특허 7,115,653 (Baxter et al.)에서 찾을 수 있다.

[0189] 다양한 커플링 반응이 본 발명의 활성 화합물을 기재에 공유 결합으로 연결시키는데 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 결합 반응의 예는 Miyama, Suzuki, Sonogashira, Heck, Stille, Negishi, Kumada, Wurtz, Ullmann, Cadiot-Chodkiewicz, Buchwald-Hartwig, 및 Grignard 반응을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다. 예를 들면, 할로겐화물(예를 들면, 브로모 또는 클로로)로 치환된 활성 화합물은 Heck 반응을 통해 기재에 커플링될 수 있다.

[0190] 본 발명의 일부 양태가 하기 비제한적인 실시예에서 보다 상세하게 기술된다.

[0191] 실시예 1: 화합물의 합성

[0192] 하기 화합물의 합성을 위하여, 대표적인 출발 물질은 2-브로모-(3'-니트로)-아세토펜이였으며, 이것은 상업적으로 입수되거나 또는 브로민 또는 N-브로모숙신이미드와 같은 다수의 일반적인 브로민화제(brominating agent) 중 어느 하나를 사용하여 케톤으로부터 제조될 수 있다(반응식 1).

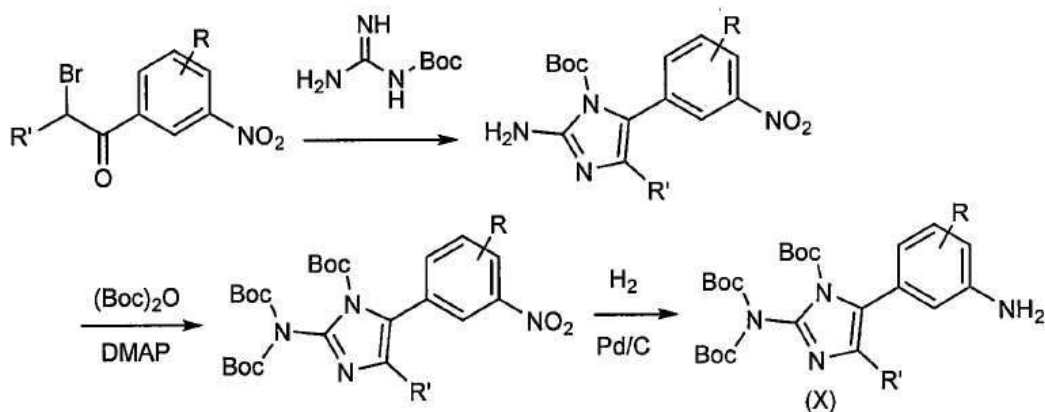
반응식 1



[0193]

[0194] 핵심 중간체(key intermediate) (X)의 생성은 출발 브로모아세토펜을 적절한 구아니딘 또는 구아니딘 등가물(guanidine equivalent)로 처리함으로써 수행될 수 있다. Boc-구아니딘과의 축합 반응은 모노보호된(monoprotected) 2-아미노이미다졸을 제공하고, 이것은 Boc-무수물 및 DMAP 처리에 의해 추가로 보호되었다. 촉매에 의한 수소화(catalytic hydrogenation) 조건을 이용한 니트리기의 환원은 목표로 하는 화합물을 제공했다(반응식 2).

반응식 2

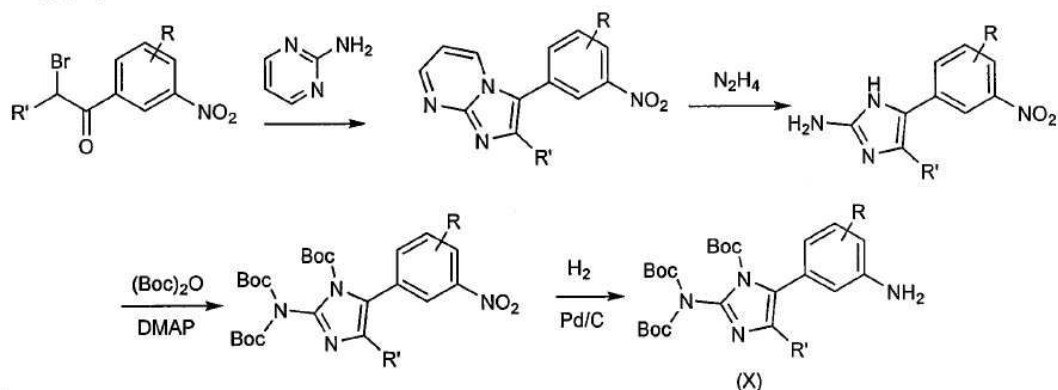


[0195]

[0196] 대안적으로, 브로모아세토펜은 2-아미노피리미딘과 축합되어, 이미다조[1,2-a]피리미딘을 제공할 수 있다. 이 화합물의 히드라진분해(hydrazinolysis)는 원하는 2-아미노이미다졸 유도체를 제공하며, 이는 Boc-무수물로 완

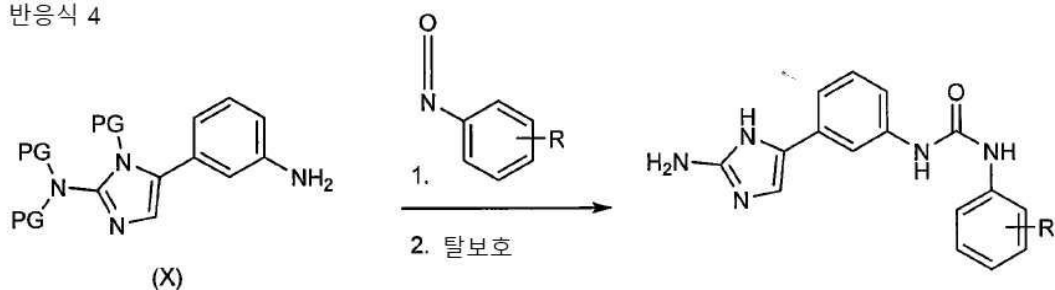
전히 보호되고, 그런 다음 니트로기가 촉매에 의한 수소화 조건 하에서 환원되어, 원하는 화합물을 제공했다(반응식 3).

반응식 3



합성은 핵심 중간체 (X)와 이소시아네이트를 축합하고 이후에 보호기의 탈보호에 의해 달성되거나(반응식 4),

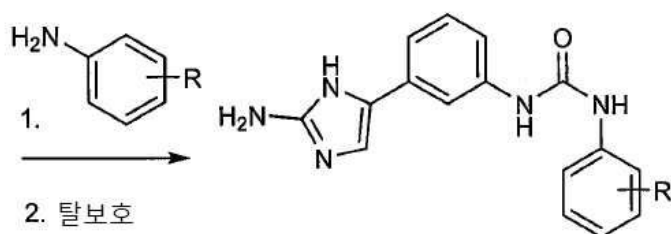
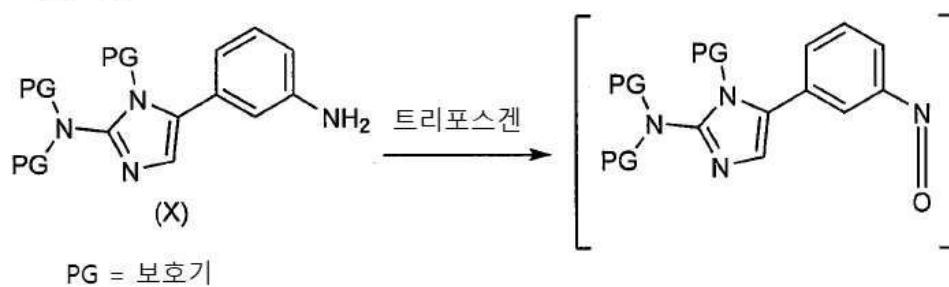
반응식 4



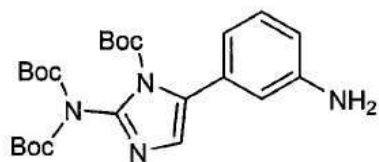
PG = 보호기

또는 트리포스겐과 같은 시약을 이용한 핵심 중간체 (X)의 이소시아네이트기의 *인-시투*(*in-situ*) 생성 및 뒤이은 아닐린과의 반응 및 보호기의 탈보호에 의해 달성되었다(반응식 5).

반응식 5

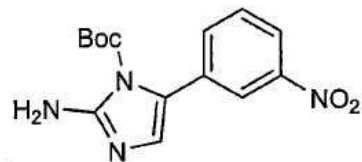


핵심 중간체 A의 합성: 5-(3-아미노페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐



[0203]

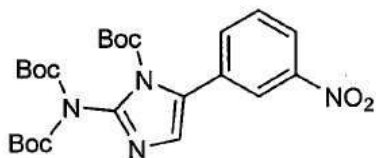
[0204] 단계 1: *tert*-부틸-2-아미노-5-(3-니트로페닐)-1*H*-이미다졸-1-카르복실레이트의 합성



[0205]

[0206] 2-브로모-3'-니트로아세트페논 (50g, 1당량)을 THF에 용해시켰다. 여기에 Boc-구아니딘 (65.2g, 2당량)을 첨가하고, 반응물을 출발 물질이 소진될 때까지(약 2시간) 56℃에서 교반시켰다. 반응물을 0℃까지 냉각시키고 1시간 동안 교반시켰다. 얻은 고체를 필터 상에 수집하고, THF로 세척하고, 그런 다음 디에틸 에테르로 2회 세척하고, 건조시켜, 연한 황색 분말로 원하는 물질을 제공하였다.

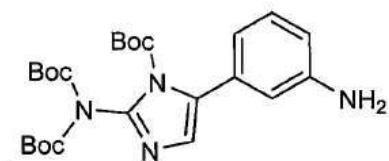
[0207] 단계 2: 5-(3-니트로페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐의 합성



[0208]

[0209] 단계 1로부터 얻은 생성물 (26.2g, 1당량)을 THF에 넣고, (Boc)₂O (56.3g, 3당량)으로 처리하였다. 그런 다음, 얻은 혼합물을 DMAP (2.1g, 0.2당량)로 처리하고, 40℃에서 밤새 교반시켰다. 그 결과 얻은 균일한 용액을 오일로 농축시켰다. 얻은 오일을 디에틸 에테르에 용해시키고 열을 이용하여 재농축시켜 초과량의 Boc-무수물을 승화시켰다. 얻은 잔류물을 디에틸 에테르에 넣어 결과적으로 침전물을 생성시켰다. 얻은 고체를 디에틸 에테르에 넣고 초음파 처리 및 스펙트럼으로 파쇄시켰다. 얻은 고체를 필터 상에 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 자연건조시켜, 황백색의 분말을 수득하였다. 이 분말을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 황백색의 분말을 수득하고, 이를 디에틸 에테르에서 배산시켰다(triturate). 고체를 필터 상에 수집하고, 자연건조시켜 원하는 물질이 백색 분말로 수득하였다.

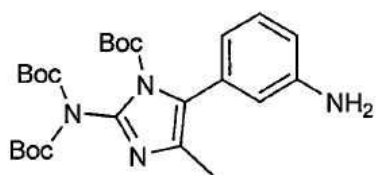
[0210] 단계 3: 5-(3-아미노페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐의 합성



[0211]

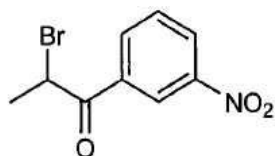
[0212] 단계 2로부터 얻은 생성물 (1질량부)을 MeOH에 용해시키고, 질소 대기 하에 두었다. 여기에 10% Pd/C (0.1질량부)를 첨가하고, 질소 대기는 수소 대기로 교체시켰다. 반응물은 출발 물질이 소진될 때까지(약 2시간) 실온(r.t.)에서 교반시켰다. 얻은 반응물을 동일 부피의 EtOAc로 희석하고; 10분 동안 교반하고, 그런 다음 셀라이트(Celite)를 통해 여과시켰다. 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시키고, 디에틸 에테르에 용해시켰다. 외부 열 없이, 용액을 부분 농축시킴으로써, 침전을 유도하였다. 얻은 혼합물을 실온(r.t.)에서 1시간 동안 교반시키고, 그런 다음 초음파 처리하고, 얻은 고체를 필터 상에서 수집하였다. 얻은 고체를 디에틸 에테르로 세척하고, 자연 건조시켜, 원하는 생성물을 황백색 고체로 수득하였다.

[0213] 핵심 중간체 B의 합성: 4-(3-아미노페닐)-5-메틸-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐



[0214]

[0215] 단계 1: 2-브로모-1-(3-니트로페닐)-프로판-1-온

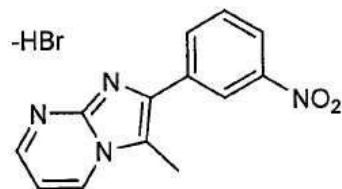


[0216]

[0217] THF에 1-(3-니트로페닐)-프로판-1-온 (1당량)을 용해시키고, 브롬 (1.1당량)을 적가 방식(dropwise fashion)으로 첨가하였다. TLC에 의해 출발 물질이 소진될 때까지 실온(r.t.)에서 교반시켰다. 얻은 반응물을 에테르로 희석하고, 얻은 유기물(organiсs)을 중탄산 나트륨의 희석 용액으로 세척하였다. 얻은 유기물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 건조된 염을 여과에 의해 제거하고, 얻은 여과액을 건조 상태가 될 때까지 농축하여, 표제의 화합물을 수득하였다.

[0218]

단계 2: 3-메틸-2-(3-니트로페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘 브롬화수소산 염

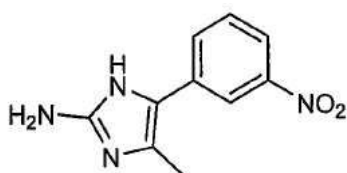


[0219]

[0220] 2-브로모-1-(3-니트로페닐)-프로판-1-온 (1.1당량)을 THF에 용해시켰다. 여기에, 2-아미노피리미딘 (2당량)을 첨가하고, 얻은 반응물을 5일 동안 65℃까지 가열시켰다. 실온(r.t.)까지 냉각시키고, 필터 상에서 고체를 수집하고, 얻은 고체를 THF로 세척하고, 자연 건조시켜, 표제 화합물을 황갈색(tan) 분말로 수득하였다.

[0221]

단계 3: 4-(3-니트로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-2-아민

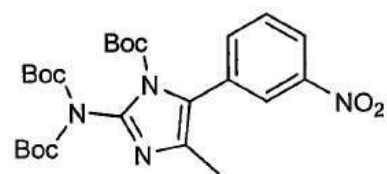


[0222]

[0223] EtOH에 3-메틸-2-(3-니트로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘 브롬화수소산염 (1당량)을 넣고, 히드라진 일수화물(hydrazine monohydrate) (7당량)을 첨가하였다. 얻은 반응물을 약한 환류 하에서 2시간 동안 가열하였다. 농축시켜 EtOH를 제거하고, 희석된 중탄산 나트륨 용액에 잔류물을 넣고, EtOAc로 추출하였다. 얻은 유기 추출물(organic extract)을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 건조된 염을 여과에 의해 제거하고, 얻은 여과액을 건조 상태가 될 때까지 농축시켰다. 얻은 잔류물을 DCM에서 배산시키고, 필터 상에서 고체를 수집하고 자연 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

[0224]

단계 4: 4-(3-니트로페닐)-5-메틸-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1H-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐

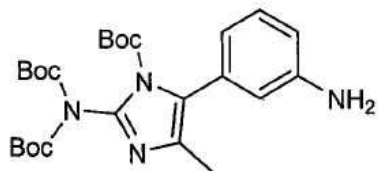


[0225]

[0226] 4-(3-니트로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-2-아민 (1당량)이 THF에서 용해되었으며, Boc-무수물 (4당량) 및 DMAP

(0.1당량)이 첨가되었다. 얻은 반응물은 실온(r.t.)에서 밤새 교반되었다. 얻은 반응물은 온수 배스 상에서 농축되어, 용매 및 초과량의 Boc-무수물이 제거되었다. 얻은 잔류물은 DCM에서 용해되었고, 실리카 겔 패드 상에 놓았다. 헥산 중 20% EtOAc로 목표로 하는 생성물이 용리되었다. 목표로 하는 분획은 건조 상태로 농축되어, 표제 화합물이 수득되었다.

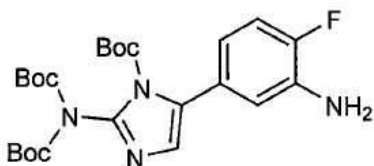
[0227] 단계 5: 4-(3-아미노페닐)-5-메틸-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐



[0228]

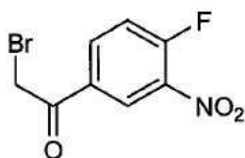
[0229] 4-(3-니트로페닐)-5-메틸-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐 (1질량부(1 mass))을 THF에 용해시키고, 질소 분위기 하에 방치하였다. 여기에 10% Pd/C (10질량%)를 첨가하고, 질소 대기를 수소 대기로 교체하였다. 반응물은 출발 물질이 소진될 때까지 실온(r.t.)에서 교반시켰다. 얻은 반응물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 황색 오일로 농축시키고, 디에틸 에테르와 헥센의 혼합물로 배산시켰다. 그 결과 얻은 고체를 필터 상에 수집하고 자연 건조시켜, 표제 화합물을 백색 분말로 제공되었다.

[0230] 핵심 중간체 C의 합성: 5-(3-아미노-4-플루오로페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐



[0231]

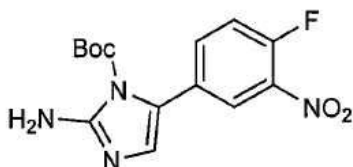
[0232] 단계 1: 2-브로모-1-(3-니트로-4-플루오로페닐)-에탄-1-온



[0233]

[0234] 1-(3-니트로-4-플루오로페닐)-에탄-1-온 (1당량)을 THF에 용해시키고, 브롬(1.1당량)을 적가 방식으로 첨가하였다. TLC에 의한 때 출발 물질이 소진될 때까지(약 2시간) 실온(r.t.)에서 교반시켰다. 얻은 반응물을 에테르로 희석하고, 얻은 유기물을 중탄산 나트륨의 희석 용액으로 세척하였다. 얻은 유기물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고; 건조되는 염(drying salt)을 여과에 의해 제거하고, 얻은 여과액은 건조 상태가 될 때까지 농축시켜, 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

[0235] 단계 2: *tert*-부틸-2-아미노-5-(3-니트로-4-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-1-카르복실레이트의 합성

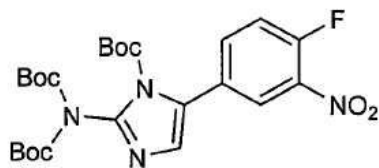


[0236]

[0237] 2-브로모-3'-니트로-4-플루오로아세트페논 (1당량)을 THF에 용해시켰다. 여기에, Boc-구아니딘 (2당량)을 첨가하고, 얻은 반응물을 출발 물질이 소진될 때까지(약 2시간) 56°C에서 교반시켰다. 얻은 반응물을 디에틸 에테르 및 물로 희석시켰다. 유기층을 수집하고; 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 건조되는 염을 여과에 의해 제거하였다. 얻은 여과액을 건조 상태로 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트에서 배산시켰다. 얻은 고체를 필터 상에서 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜, 원하는 화합물을 황-오렌지색(yellow-orange) 분말로 수득하였다.

다.

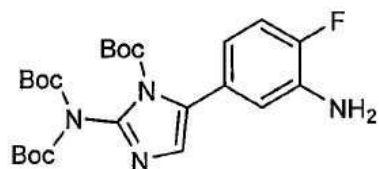
- [0238] 단계 3: 5-(3-니트로-4-플루오로페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐의 합성



[0239]

- [0240] *tert*-부틸-2-아미노-5-(3-니트로-4-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-1-카복실레이트 (1당량)를 THF에 용해시키고, (Boc)₂O (56.3g, 3당량)로 처리하였다. 그런 다음, 얻은 혼합물을 DMAP (2.1g, 0.2당량)로 처리하고, 실온(r.t.)에서 밤새 교반시켰다. 얻은 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 얻은 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물을 황색 오일로 수득하였다.

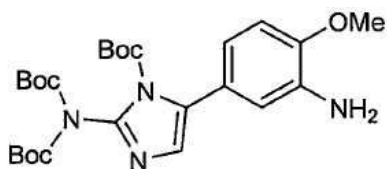
- [0241] 단계 4: 5-(3-아미노-4-플루오로페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐의 합성



[0242]

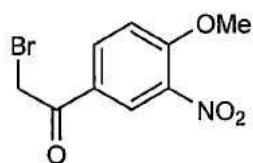
- [0243] 5-(3-니트로-4-플루오로페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐을 에틸 에세이트에 용해시키고, 질소 기체 하에서 방치하였다. 여기에 10% Pd/C (0.1질량부)를 첨가하고, 질소 대기를 수소 대기로 교체하였다. 반응물을 출발 물질이 소진될 때까지(약 2시간) 실온(r.t.)에서 교반시켰다. 얻은 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고 얻은 여과액을 건조 상태로 농축하고, 디에틸 에테르에 용해시키고 재농축시켰다. 얻은 잔류물을 최소량의 디에틸 에테르에 용해시키고 밤새 방치시켰다. 얻은 결정을 필터 상에 수집하여, 원하는 생성물을 황백색 고체로 제공하였다.

- [0244] **핵심 중간체 D의 합성:** 4-(3-아미노-4-메톡시페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐



[0245]

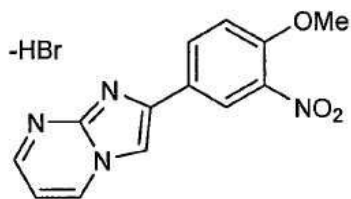
- [0246] 단계 1: 2-브로모-1-(3-니트로-4-메톡시페닐)-에탄-1-온



[0247]

- [0248] 1-(3-니트로-4-메톡시페닐)-에탄-1-온 (1당량)을 THF에 용해시키고, 브롬 (1.1당량)을 적가 방식으로 첨가하였다. TLC에 의한 출발 물질이 소진될 때까지(약 2시간), 실온(r.t.)에서 교반시켰다. 얻은 반응물을 에테르로 희석하고, 얻은 유기물을 중탄산 나트륨의 희석 용액으로 세척하였다. 얻은 유기물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 건조되는 염을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 건조 상태로 농축시켜, 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

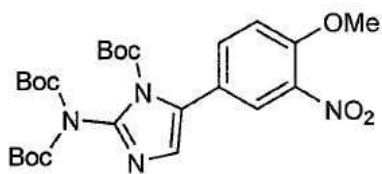
[0249] 단계 2: 2-(3-니트로-4-메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘 브롬화수소산 염



[0250]

[0251] 2-브로모-1-(3-니트로-4-메톡시페닐)-에탄-1-온 (1.1당량)을 THF에 용해시켰다. 여기에 2-아미노피리미딘 (2당량)을 첨가하고, 얻은 반응물을 전자렌지(microwave)에서 150℃에서 1시간 동안 가열시켰다. 그 결과 얻은 고체를 필터 상에 수집하고, 얻은 고체를 THF로 세척하고 자연 건조시켜, 표제 화합물을 황갈색 분말로 수득하였다.

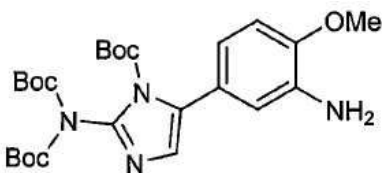
[0252] 단계 3: 4-(3-니트로-4-메톡시페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐



[0253]

[0254] 출발 물질 (1당량)을 EtOH에 넣고, 히드라진 일수화물 (7당량)을 첨가하였다. 얻은 반응물을 약한 환류로 2시간 동안 가열하였다. 얻은 반응물을 농축하여, 용매를 제거하고, 얻은 잔류물을 물에 취했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻은 추출액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고; 건조되는 염을 여과에 의해 제거하고, 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 얻은 잔류물을 THF에 용해시키고, Boc-무수물 (4당량) 및 DMAP (0.1당량)를 첨가하였다. 얻은 반응물을 실온 (r.t.)에서 밤새 교반시켰다. 얻은 반응물을 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 원하는(desired) 화합물을 수득하였다.

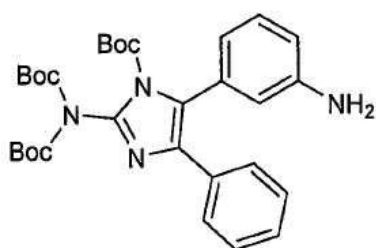
[0255] 단계 4: 4-(3-아미노-4-메톡시페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐



[0256]

[0257] 4-(3-니트로-4-메톡시페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐 (1질량부)을 THF에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 방치하였다. 여기에, 10% Pd/C (10질량%)를 첨가하고, 질소 대기를 수소 대기로 교체하였다. 반응물을 출발 물질이 소진될 때까지 실온(r.t.)에서 교반시켰다. 얻은 반응물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 제공하였다.

[0258] 합성 중간체 E의 합성: 4-(3-아미노페닐)-5-페닐-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐



[0259]

[0260] 단계 1: 4-(3-니트로페닐)-5-브로모-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐

닐



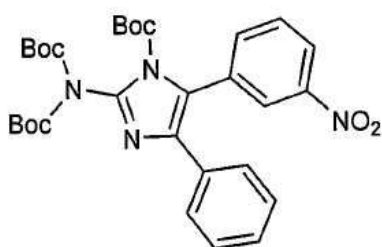
[0261]

[0262]

5-(3-니트로페닐)-2-(N,N-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐 (1당량, 앞서 기술된 바와 같이 제조됨)을 THF에 용해시키고, 고상의 탄산 나트륨 (2당량) 및 N-브로모숙신이미드 (2당량)를 첨가하였다. 얻은 반응물을 65℃에서 밤새 가열하였다. 실온 (r.t.)까지 냉각시키고, 얻은 반응물을 물로 희석하고, 5분 동안 강하게 교반시켰다. 얻은 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 유기층을 수집하였다. 얻은 유기물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고; 건조되는 물질(drying agent)을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 건조 상태로 농축시켜, 방치 시 고체화되는 황색 액체로 원하는 화합물을 수득하였다.

[0263]

단계 2: 4-(3-니트로페닐)-5-페닐-2-(N,N-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐



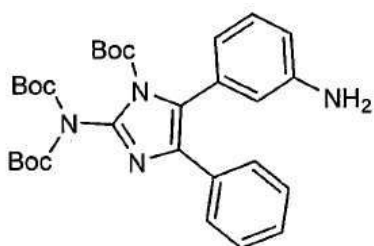
[0264]

[0265]

마이크로파 바이알(microwave vial) 내에, 4-(3-니트로페닐)-5-브로모-2-(N,N-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐 (1당량), 페닐보론산 (1.5당량), 탄산칼륨 (4당량) 및 디옥산 중 PdCl₂(dppf)₂ 디클로로메탄 착체 (0.2당량)를 합쳤다. 부피 기준 10% 물을 첨가하고, 얻은 혼합물을 1분 동안 초음파 처리하였다. 얻은 반응물을 마이크로파 반응기 내에서 10분 동안 140℃에서 가열하였다. 얻은 반응물을 물로 희석하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻은 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고; 유기층을 수집하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 건조되는 염은 여과에 의해 제거하고, 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 미정제된 물질을 THF에 용해시키고 Boc-무수물 (5당량) 및 DMAP (0.5당량)를 첨가하였다. 얻은 반응물을 실온 (r.t.)에서 밤새 교반시키고; 얻은 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 얻은 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 농축하여, 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

[0266]

단계 3: 4-(3-아미노페닐)-5-페닐-2-(N,N-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐



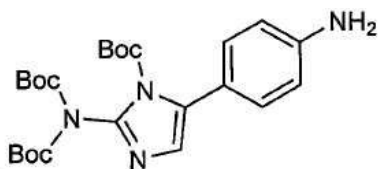
[0267]

[0268]

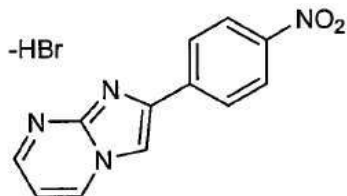
4-(3-니트로페닐)-5-페닐-2-(N,N-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐 (1질량 부)을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 방치하였다. 여기에, 10% Pd/C 20질량%를 첨가하였다. 질소 대기를 수소 대기로 교체하고, 얻은 반응물을 4시간 동안 45℃까지 교반하였다. 수소 대기를 질소 대기로 교체하고, 셀라이트를 통해 여과시키고; 필터를 에틸 아세테이트로 세척하고, 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 디에틸 에테르로부터 재농축시켜, 원하는 화합물을 황색 포말(foam)로 수득하였다.

[0269]

핵심 중간체 F의 합성: 5-(4-아미노페닐)-2-(N,N-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-3-*tert*-부톡시카르보닐

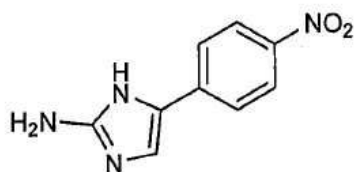


단계 1: 2-(4-니트로페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘 브롬화수소산 염



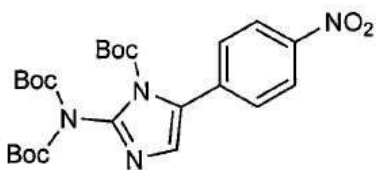
2-브로모-4'-니트로아세트페논 (1.1당량)을 CH_3CN 에 용해시켰다. 여기에, 2-아미노피리미딘 (1당량)을 첨가하고, 얻은 반응물을 실온 (rt)에서 균일하게 될 때까지 교반시켰다. DMAP (0.1당량)를 첨가하고, 약한 환류로 5시간 동안 가열하였다. 실온 (rt)까지 냉각시키고; 고체를 필터 상에 수집하고; 얻은 고체를 CH_3CN 으로 세척하고, 자연 건조시켜, 표제 화합물을 황갈색 분말로 수득하였다.

단계 2: 5-(4-니트로페닐)-1*H*-이미다졸-2-아민



EtOH 에 출발 물질 (1당량)을 취하고, 히드라진 일수화물 (7당량)을 첨가하였다. 얻은 반응물을 약한 환류로 6시간 동안 가열하였다. 실온 (rt)까지 냉각시키고, 얻은 고체를 필터 상에 수집하였다. 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시키고; 얻은 잔류물을 희석된 중탄산 나트륨 용액에 취하고, 에틸 아세테이트 중 5% 메탄올 용액으로 추출하였다. 수득된 유기 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고; 건조시키는 염을 여과에 의해 제거하고, 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 디에틸 에테르로 배산시키고; 얻은 고체를 필터 상에 수집하고, 이전에 수집된 고체와 합하여, 원하는 화합물을 제공하였다.

단계 3: 5-(4-니트로페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐



5-(4-니트로페닐)-1*H*-이미다졸-2-아민 (1당량)이 THF에서 용해되었고, Boc-무수물 (4당량) 및 DMAP (0.1당량)이 첨가되었다. 얻은 반응물은 실온 (rt)에서 밤새 교반되었다. 얻은 반응물은 온수 배스에서 농축되어 용매 및 초과량의 Boc-무수물 중 일부가 제거되었다. 얻은 잔류물은 실온 (rt)에서 밤새 방치되었고, 이후에 고체가 형성되었다. 얻은 잔류물은 헥산 중 6% THF 용액으로 과쇄되었다. 얻은 고체는 여과지에서 포집되었고 공기 중에서 건조되어, 표제 화합물이 황갈색 분말로 수득되었다.

[0280] 단계 4: 5-(4-아미노페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐

[0281]

[0282] 5-(4-니트로페닐)-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐 (1질량부)을 THF에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 방치하였다. 여기에, 10% Pd/C (10질량%)를 첨가하고, 질소 분위기를 수소 분위기로 교체하였다. 얻은 반응물을 출발 물질이 소진될 때까지 실온 (r.t.)에서 교반시켰다. 얻은 반응물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 건조 상태로 농축시키고, 디에틸 에테르에 용해시켰다. 얻은 용액을 외부 열 없이 부분적으로 농축시킴으로써 침전을 유도하였다. 얻은 혼합물을 실온 (r.t.)에서 1시간 동안 교반시키고, 그런 다음 초음파 처리하고, 얻은 고체를 필터 상에 수집하였다. 얻은 고체를 디에틸 에테르로 세척하고, 자연 건조시켜, 목표로 하는 생성물을 황백색 고체로 수득하였다.

[0283] 핵심 중간체 G 및 H의 합성:

[0284] 핵심 중간체 G: 8-아미노-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디히드로-1*H*-나프토[1,2-d]이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐

[0285]

[0286] 핵심 중간체 H: 8-아미노-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-나프토[1,2-d]이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐

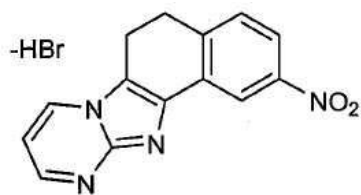
[0287]

[0288] 단계 1: 2-브로모-7-니트로-1-테트라론(tetralone)

[0289]

[0290] 7-니트로-1-테트라론 (1당량)을 THF에 용해시키고, 브롬 (1.1당량)을 첨가하였다. 실온 (r.t.)에서 약 2시간 동안 교반시켰다. 디에틸 에테르로 희석하고, 중탄산 나트륨 희석 용액으로 세척하였다. 유기물을 수집하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고; 건조시키는 물질을 여과에 의해 제거하고, 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 물질을 황갈색 분말로 수득하였다.

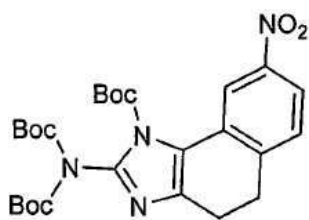
[0291] 단계 2: 2-니트로-5,6-디히드로나프토[1',2':4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘 브롬화수소산 염



[0292]

[0293] 2-브로모-7-니트로-1-테트라론 (1g, 3.7mmol) 및 2-아미노피리미딘 (1wt)을 CH₃CN에서 용해시켰다. 전자렌지에서 7시간 동안 145℃에서 가열시켰다. 초음파 처리하고, 그런 다음 실온 (r.t.)에서 1시간 동안 교반시켰다. 고체를 필터 상에 수집하고, CH₃CN으로 세척하였다. 자연 건조시켜, 표제 화합물을 진한 황색 분말로 수득하였다.

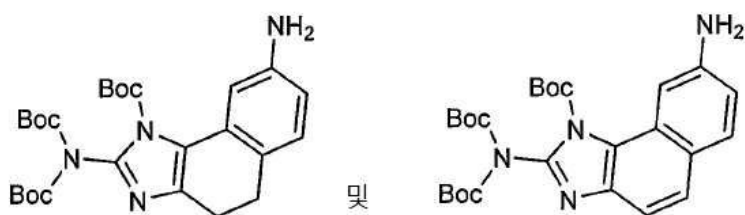
[0294] 단계 3: 8-니트로-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디히드로-1*H*-나프토[1,2-d]이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐



[0295]

[0296] 2-니트로-5,6-디히드로나프토[1',2':4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘 브롬화수소산 염 (1당량)을 EtOH에 취했다. 히드라진 일수화물 (7당량)을 첨가하고, 전자렌지에서 30분 동안 100℃에서 가열하였다. 농축시켜 EtOH를 제거하고, 얻은 잔류물을 물에 취했다. EtOAc로 추출하였다. 얻은 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고; 건조시키는 염을 여과에 의해 제거하고, 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 얻은 잔류물을 THF에 용해시키고, Boc₂O (4당량) 및 DMAP (1당량)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시켰다. 건조 상태로 농축시키고, 얻은 잔류물을 DCM에 취하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 분획을 건조 상태로 농축시키고, 얻은 잔류물을 디에틸 에테르에서 배산시켰다. 고체를 필터 상에 수집하여, 표제 화합물을 황색 분말로 수득하였다.

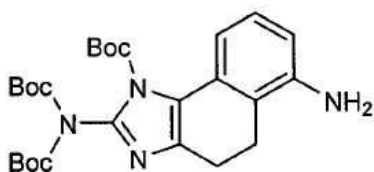
[0297] 단계 4: 8-아미노-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디히드로-1*H*-나프토[1,2-d]이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐 및 8-아미노-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1*H*-나프토[1,2-d]이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐



[0298]

[0299] 8-니트로-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디히드로-1*H*-나프토[1,2-d]이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐을 1:1 EtOAc/MeOH에 취했다(용해시키기 위하여 가열과 초음파가 사용됨). 얻은 용액을 질소 분위기 하에서 방치하고, 10% Pd/C (1질량부)를 첨가하였다. 질소 분위기를 수소로 교체하고, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 여과하여 Pd를 제거하고, 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 이것은 밝은 청색의 덜 극성인 스팟(spot)과 어두운 청색의 더 극성인 스팟을 초래하였다. 어두운 청색의 스팟은 핵심 중간체 G이다. 덜 극성인 밝은 청색의 스팟은 핵심 중간체 H이다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 Boc-보호된 이미다졸 질소의 구조 이성질체의 혼합물(regioisomeric mixture)로서 분리된, 화합물을 분리하였다.

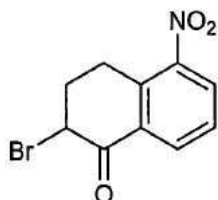
[0300] **핵심 중간체 J의 합성:** 6-아미노-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디히드로-1*H*-나프토[1,2-d]이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐



[0301]

[0302]

단계 1: 2-브로모-5-니트로-1-테트라론



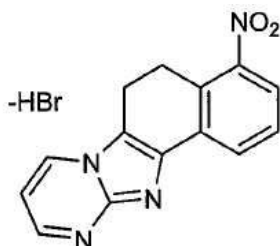
[0303]

[0304]

5-니트로-1-테트라론 (1당량)을 THF에 용해시키고 브롬 (1.1당량)을 첨가하였다. 실온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르로 희석하고, 중탄산 나트륨의 희석액으로 세척하였다. 유기물을 수집하고 황산 나트륨 상에서 건조시키고; 건조되는 물질을 여과에 의해 제거하고, 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 얻은 잔류물을 밤새 정치시켜 고체화되었다(solidify). 얻은 고체를 디에틸 에테르에 넣고, 고체를 유리 막대로 파쇄하였다. 그 결과 얻은 분말을 필터 상에 수집하여, 원하는 생성물을 황갈색 분말로 수득하였다.

[0305]

단계 2: 4-니트로-5,6-디히드로나프토[1',2':4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘 브롬화수소산 염



[0306]

[0307]

2-브로모-5-니트로-3,4-디히드로나프탈렌-1(2H)-온 (1g, 3.7mmol) 및 2-아미노피리미딘 (5당량)을 아세트니트릴에 용해시켰다. 전자렌지에서 3시간 동안 150℃에서 가열하였다. 얻은 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 얻은 고체를 필터 상에 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 자연 건조시켜, 표제 화합물을 황갈색 분말로 수득하였다.

[0308]

단계 3: 6-니트로-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디히드로-1*H*-나프토[1,2-d]이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐



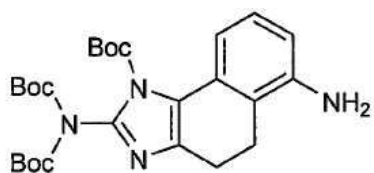
[0309]

[0310]

4-니트로-5,6-디히드로나프토[1',2':4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘 브롬화수소산 염 (1당량)을 EtOH에 취했다. 히드라진 일수화물 (7당량)을 첨가하고, 전자렌지에서 10분 동안 100℃에서 가열시켰다. 농축시켜 EtOH를 제거하고, 얻은 잔류물을 물에 취했다. EtOAc로 추출하였다. 얻은 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고; 건조되는 염을 여과에 의해 제거하고 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 얻은 잔류물을 THF에 용해시키고, Boc₂O (4당량) 및 DMAP (1당량)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시켰다. 건조 상태로 농축하고 얻은 잔류물을 DCM에 취하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 분획을 건조 상태로 농축하고, 얻은 잔류물을 디에틸 에테르에서 배산시켰다. 얻은 고체를 필터 상에 수집하여, 표제 화합물로 황색 분말을 수득하였다.

[0311]

단계 4: 6-아미노-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디히드로-1*H*-나프토[1,2-d]이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐



[0312]

[0313]

6-니트로-2-(*N,N*-비스-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디히드로-1*H*-나프토[1,2-*d*]이미다졸-1-*tert*-부톡시카르보닐을 1:1 EtOAc/MeOH에 취했다(용해시키기 위하여 가열과 초음파가 사용됨). 얻은 용액을 질소 분위기 하에서 방치하고, 10% Pd/C (1 질량부)를 첨가하였다. 질소 분위기를 수소로 교체하고, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 여과시켜 Pd를 제거하고, 얻은 여과액을 건조 상태로 농축시켰다. 얻은 잔류물을 크로마토그래피로 정제하고, 원하는 분획들을 농축시켜, 표제 화합물을 황백색 분말로 수득하였다.

[0314]

1-(3-(2-아미노-1*H*-이미다졸-5-일)페닐)-3-페닐우레아의 제조를 위한 일반적인 절차

[0315]

[0316]

방법 A: 핵심 중간체와 페닐 이소시아네이트로부터 제조

[0317]

핵심 중간체 (1당량)를 THF에 용해시키고, 페닐 이소시아네이트 (1.2당량)의 THF 용액을 첨가하였다. 핵심 중간체가 소진될 때까지 실온에서 교반하였다. 얻은 반응물을 농축시켜 THF를 제거하고, 잔류물을 DCM에 취했다. 동일 부피의 TFA를 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 건조 상태로 농축하고 DCM/MeOH으로부터 재농축시켰다. 얻은 잔류물은 적절한 용매에서 배산시키고, 얻은 고체를 필터 상에 수집하여, 원하는 생성물을 TFA 염으로 수득하였다. 배산(trituration)이 고체를 생성하지 않는 경우, 얻은 잔류물을 생성물을 용리시키기 위해 DCM/MeOH/NH₃혼합물을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 유리 염기로서 원하는 물질을 제공하였다.

[0318]

하기 화합물은 핵심 중간체 A 및 적절한 이소시아네이트로부터 제조되었다.

[0319]

화합물 13: 1-(3-(2-아미노-1*H*-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)우레아: ¹H NMR (d₆-DMSO): 12.65ppm (br s, 1H), 12.17ppm (br s, 1H), 9.24ppm (s, 1H), 9.10ppm (s, 1H), 7.89-7.77ppm (m, 2H), 7.50ppm (s, 2H), 7.42-7.22ppm (m, 5H)

[0320]

화합물 30: 1-(3-(2-아미노-1*H*-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-클로로페닐)우레아: ¹H NMR (d₆-DMSO): 12.72 ppm (br s, 1H), 12.16 ppm (br s, 1H), 9.16 ppm (s, 1H), 9.03 ppm (s, 1H), 7.79 ppm (s, 1H), 7.51 ppm (t, J=6 Hz, 4H), 7.40-7.20 (m, 6H)

[0321]

화합물 89: 1-(3-(2-아미노-1*H*-이미다졸-5-일)페닐)-3-헥실우레아: ¹H NMR (d₆-DMSO): 12.44 ppm (br s, 1H), 8.56 ppm (s, 1H), 7.72 ppm (s, 1H), 7.50 ppm (s, 2H), 7.34-7.09 ppm (m, 4H), 6.32 ppm (t, J=6 Hz, 1H), 3.08 ppm (dd, J=6, 12 Hz, 2H), 1.46-1.22 ppm (m, 8H), 0.87 ppm (t, J=6 Hz, 3H)

[0322]

화합물 1: 1-(3-(2-아미노-1*H*-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-부틸페닐)우레아: ¹H NMR (d₆-DMSO): 12.67ppm (br s, 1H), 12.10ppm (br s, 1H), 8.80ppm (s, 1H), 8.77ppm (s, 1H), 7.71ppm (s, 1H), 7.44ppm (s, 2H), 7.34-7.19ppm (m, 5H), 7.14ppm (d, J=6 Hz, 1H), 7.02ppm (d, J=9 Hz, 2H), 2.48-2.39ppm (m, 2H), 1.53-1.36ppm (m, 2H), 1.30-1.13ppm (m, 2H), 0.83ppm (t, J=9 Hz, 3H)

[0323]

화합물 3: 1-(3-(2-아미노-1*H*-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아: ¹H NMR (d₆-DMSO): 12.60ppm (br s, 1H), 12.15ppm (br s, 1H), 9.37ppm (s, 1H), 9.15ppm (s, 1H), 7.87ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.75ppm (s, 1H), 7.45ppm (m, 3H), 7.35-7.13ppm (m, 5H)

- [0324] **화합물 42:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-(tert-부틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9.22 ppm (s, 1H), 9.18 ppm (s, 1H), 7.66 ppm (s, 1H), 7.34-7.10 ppm (m, 12H), 1.18 ppm (s, 9H)
- [0325] **화합물 4:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.64ppm (br s, 1H), 12.07ppm (br s, 1H), 9.47ppm (s, 1H), 9.13ppm (s, 1H), 8.10ppm (s, 1H), 7.74ppm (s, 1H), 7.55ppm (s, 2H), 7.41ppm (s, 2H), 7.41-7.18ppm (m, 4H)
- [0326] **화합물 47:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-클로로-3-니트로페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.20 ppm (br s, 2H), 9.65 ppm (s, 1H), 9.25 ppm (s, 1H), 8.305 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.76 ppm (s, 1H), 7.65-7.50 ppm (m, 2H), 7.42 ppm (s, 2H), 7.35-7.15 ppm (m, 5H)
- [0327] **화합물 48:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-클로로-3-메틸페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.37 ppm (br s, 1H), 8.995 ppm (d, J=2 Hz, 2H), 7.74 ppm (t, J=3 Hz, 1H), 7.665 ppm (d, J=3 Hz, 2H), 7.41 ppm (s, 2H), 7.33-7.06 ppm (m, 6H), 2.18 ppm (s, 3H)
- [0328] **화합물 52:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,4-디메톡시페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.69 ppm (br s, 1H), 12.11 ppm (br s, 1H), 8.76 ppm (s, 1H), 8.71 ppm (s, 1H), 7.70 ppm (s, 1H), 7.44 ppm (s, 2H), 7.34-7.10 ppm (m, 5H), 6.81 ppm (d, J=3 Hz, 2H), 3.66 ppm (s, 3H), 3.62 ppm (s, 3H)
- [0329] **화합물 41:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,4-디메틸페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.63 ppm (br s, 1H), 12.11 ppm (br s, 1H), 8.72 ppm (d, J=36 Hz, 2H), 7.72 ppm (s, 1H), 7.43 ppm (s, 2H), 7.32-7.05 ppm (m, 6H), 6.945 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 2.12 ppm (s, 3H), 2.08 ppm (s, 3H)
- [0330] **화합물 53:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.57 ppm (br s, 1H), 12.11 ppm (br s, 1H), 8.80 ppm (s, 1H), 8.76 ppm (s, 1H), 7.69 ppm (s, 1H), 7.42 ppm (s, 2H), 7.32-7.07 ppm (m, 5H), 6.80-6.65 ppm (m, 2H), 5.89 ppm (s, 2H)
- [0331] **화합물 54:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13.03-11.40 ppm (br s, 2H), 8.73 ppm (s, 1H), 8.64 ppm (s, 1H), 7.69 ppm (s, 1H), 7.40 ppm (br s, 2H), 7.31-7.08 ppm (m, 4H), 7.02 ppm (s, 1H), 6.80-6.63 ppm (m, 2H), 4.12 ppm (m, 4H)
- [0332] **화합물 33:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,5-디클로로페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.36 ppm (br s, 2H), 9.46 ppm (s, 1H), 9.25 ppm (s, 1H), 7.76 ppm (s, 1H), 7.50 ppm (t, J=3 Hz, 2H), 7.43 ppm (s, 2H), 7.35-7.15 ppm (m, 4H), 7.11-7.07 ppm (m, 1H)
- [0333] **화합물 34:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,4-디브로모페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.62 ppm (br s, 1H), 12.11 ppm (br s, 1H), 9.30 ppm (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.02 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.75 ppm (s, 1H), 7.56 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 7.42 ppm (br s, 2H), 7.33-7.14 ppm (br s, 5H)
- [0334] **화합물 35:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.66 ppm (br s, 1H), 12.10 ppm (br s, 1H), 9.05 ppm (s, 1H), 8.97 ppm (s, 1H), 7.74 ppm (s, 1H), 7.67 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.43 ppm (br s, 2H), 7.31-7.09 ppm (m, 6H), 2.18 ppm (s, 3H)
- [0335] **화합물 36:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.37 ppm (br s, 2H), 9.22 ppm (s, 1H), 9.03 ppm (s, 1H), 7.91 ppm (s, 1H), 7.75 ppm (s, 1H), 7.44 ppm (s, 3H), 7.31-7.11 ppm (m, 5H), 2.31 ppm (s, 3H)
- [0336] **화합물 39:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-에틸페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.47 ppm (br s, 1H), 9.44 ppm (s, 1H), 9.38 ppm (s, 1H), 7.66 ppm (s, 1H), 7.38-7.09 ppm (m, 7H), 7.025 ppm (d, J=9

Hz, 3H), 2.48 ppm (q, J=6Hz, 2H), 1.08 ppm (t, J=6, 3H)

- [0337] **화합물 40:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-벤질페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.67 ppm (br s, 1H), 12.16 ppm (br s, 1H), 8.80 ppm (d, J=6 Hz, 2H), 7.70 ppm (s, 1H), 7.43 ppm (s, 2H), 7.35-7.02 ppm (m, 13H), 3.80 ppm (s, 2H)
- [0338] **화합물 43:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(2,4-디메틸페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.70 ppm (br s, 1H), 12.10 ppm (br s, 1H), 9.02 ppm (s, 1H), 7.92 ppm (s, 1H), 7.72 ppm (s, 1H), 7.57 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 7.45 ppm (br s, 2H), 7.32-7.11 ppm (m, 4H), 6.89 ppm (t, J=9 Hz, 2H), 2.16 ppm (s, 3H), 2.12 ppm (s, 3H)
- [0339] **화합물 44:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-메틸우레아(mesitylurea): ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.65 ppm (br s, 1H), 12.13 ppm (br s, 1H), 8.78 ppm (br s, 1H), 7.75 ppm (s, 1H), 7.67 ppm (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.30-7.06 ppm (m, 4H), 6.81 ppm (s, 2H), 2.15 ppm (br s, 3H), 2.09 ppm (br s, 6H)
- [0340] **화합물 45:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-플루오로-4-메틸페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.63 ppm (br s, 1H), 12.09 ppm (br s, 1H), 9.03 ppm (s, 1H), 8.92 ppm (s, 1H), 7.71 ppm (s, 1H), 7.55-6.80 ppm (m, 9H), 2.14 ppm (s, 3H)
- [0341] **화합물 46:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,4,5-트리플루오로페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.69 ppm (s, 1H), 12.10 ppm (s, 1H), 9.42 ppm (s, 1H), 9.20 ppm (s, 1H), 7.71 ppm (s, 1H), 7.45 ppm (s, 1H), 7.42-7.14 ppm (m, 7H)
- [0342] **화합물 25:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-부틸-2-메틸페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.68 ppm (br s, 1H), 12.08 ppm (br s, 1H), 9.02 ppm (s, 1H), 7.91 ppm (s, 1H), 7.71 ppm (s, 1H), 7.57 ppm (d, J=6 Hz, 1H), 7.44 ppm (br s, 2H), 7.32-7.10 ppm (m, 4H), 6.98-6.82 ppm (m, 2H), 5.27 ppm (br s, 2H), 2.44 ppm (t, J=9 Hz, 2H), 2.13 ppm (s, 3H), 1.45 ppm (m, 2H), 1.22 ppm (m, 2H), 0.81 ppm (t, J=9 Hz, 3H)
- [0343] **화합물 2:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-프로필페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.65ppm (br s, 1H), 12.07ppm (br s, 1H), 8.78ppm (s, 1H), 8.73ppm (s, 1H), 7.71ppm (s, 1H), 7.42ppm (s, 2H), 7.34-7.19ppm (m, 5H), 7.14ppm (d, J=6 Hz, 1H), 7.02ppm (d, J=9 Hz, 2H), 2.42ppm (t, J=9Hz, 2H), 1.48 ppm (m, 2H), 0.81ppm (t, J=9 Hz, 3H)
- [0344] **화합물 38:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(p-톨릴)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.68 ppm (s, 1H), 12.10 ppm (s, 1H), 8.79 ppm (d, J=18 Hz, 2H), 7.71 ppm (s, 1H), 7.44 ppm (s, 2H), 7.34-6.96 ppm (m, 8H), 2.17 ppm (s, 3H)
- [0345] **화합물 7:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,5-디브로모페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.55ppm (br s, 1H), 12.11ppm (br s, 1H), 9.33ppm (s, 1H), 9.16ppm (s, 1H), 7.76ppm (s, 1H), 7.67ppm (d, J=1 Hz, 2H), 7.40ppm (s, 2H), 7.35-7.23ppm (m, 3H), 7.19ppm (d, J=9 Hz, 2H)
- [0346] **화합물 90:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-시클로헥실우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.62 ppm (s, 1H), 12.06 ppm (s, 1H), 8.36 ppm (s, 1H), 7.63 ppm (s, 1H), 7.41 ppm (s, 2H), 7.32-7.02 ppm (m, 4H), 6.18 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 1.78-0.96 ppm (m, 11H)
- [0347] **화합물 15:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-브로모-3,5-디클로로페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.66ppm (br s, 1H), 12.09ppm (br s, 1H), 9.54ppm (s, 1H), 9.31ppm (s, 1H), 7.76ppm (s, 1H), 7.70ppm (s, 1H), 7.41ppm (d, J=15 Hz, 2H), 7.34-7.15ppm (m, 5H)
- [0348] **화합물 91:** (이 화합물은 동일 조건에서 이소티오시아네이트로부터 제조되었다) 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-

일)페닐)-3-(3,4-디클로로페닐)티오우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.67 ppm (br s, 1H), 12.11 ppm (br s, 1H), 10.10 ppm (s, 2H), 7.83 ppm (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56-7.45 ppm (m, 3H), 7.44-7.28 ppm (m, 4H), 7.23 ppm (dd, J=3, 9 Hz, 1H)

[0349] **화합물 32:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.60 ppm (s, 1H), 12.05 ppm (s, 1H), 9.67 ppm (s, 1H), 9.23 ppm (s, 1H), 8.09 ppm (s, 2H), 7.77 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.57 ppm (s, 1H), 7.39 ppm (s, 2H), 7.34-7.17 ppm (m, 4H)

[0350] **화합물 50:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-시아노페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.62 ppm (br s, 1H), 12.08 ppm (br s, 1H), 9.32 ppm (s, 1H), 9.11 ppm (s, 1H), 7.95 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.75 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.59 ppm (dd, J=3, 9 Hz, 1H), 7.53-7.11 ppm (m, 7H), 1.30 ppm (d, J=3 Hz, 1H)

[0351] **화합물 51:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-시아노페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.67 ppm (br s, 1H), 12.08 ppm (br s, 1H), 9.62 ppm (s, 1H), 9.51 ppm (s, 1H), 9.16 ppm (s, 1H), 7.72 ppm (s, 1H), 7.70-7.52 ppm (m, 4H), 7.43 ppm (br s, 2H), 7.35-7.15 ppm (m, 3H)

[0352] **화합물 23:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.66 ppm (br s, 1H), 12.08 ppm (br s, 1H), 9.37 ppm (s, 1H), 9.06 ppm (s, 1H), 7.74 ppm (s, 1H), 7.59 ppm (q, J=6, 9 Hz, 4H), 7.43 ppm (s, 2H), 7.34-7.15 ppm (m, 4H)

[0353] **화합물 24:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.65 ppm (br s, 1H), 12.08 ppm (br s, 1H), 9.32 ppm (s, 1H), 9.05 ppm (s, 1H), 8.01 ppm (s, 1H), 7.77 ppm (s, 1H), 7.53-7.36 ppm (m, 4H), 7.34-7.14 ppm (m, 5H)

[0354] **화합물 59:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(5-메틸-2-(트리플루오로메틸)푸란-3-일)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.49 ppm (br s, 2H), 9.20 ppm (s, 1H), 8.43 ppm (s, 1H), 7.66 ppm (s, 1H), 7.45 ppm (br s, 2H), 7.36-7.12 ppm (m, 4H), 6.81 ppm (s, 1H), 2.23 ppm (s, 3H)

[0355] **화합물 60:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.33 ppm (br s, 2H), 10.03 ppm (s, 1H), 9.55 ppm (s, 1H), 7.74 ppm (s, 1H), 7.50 ppm (s, 2H), 7.40 ppm (s, 2H), 7.34-7.14 ppm (m, 4H)

[0356] **화합물 49:** 메틸-4-(3-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)우레이도)벤조에이트: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.67 ppm (s, 1H), 12.10 ppm (s, 1H), 9.39 ppm (s, 1H), 9.09 ppm (s, 1H), 7.82 ppm (d, J=6 Hz, 2H), 7.75 ppm (s, 1H), 7.55 ppm (d, J=12 Hz, 2H), 7.43 ppm (s, 2H), 7.34-7.13 ppm (m, 4H), 3.74 ppm (s, 3H)

[0357] **화합물 55:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(벤조[b]티오펜-5-일)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.69 ppm, (s, 1H), 12.10 ppm (s, 1H), 9.00 ppm (s, 1H), 8.92 ppm (s, 1H), 8.06 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.79 ppm (t, J=9 Hz, 2H), 7.66 ppm (d, J=6 Hz, 1H) 7.44 ppm (br s, 2H), 7.34-7.20 ppm (m, 5H), 7.16 ppm (d, J=6 Hz, 1H)

[0358] **화합물 29:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.43 ppm (br s, 2H), 8.78 ppm (s, 1H), 8.70 ppm (s, 1H), 7.72 ppm (s, 1H), 7.41 ppm (s, 2H), 7.33 ppm (s, 1H), 7.31-7.00 ppm (m, 6H), 2.87-2.56 ppm (m, 4H), 2.00-1.82 ppm (m, 2H)

[0359] **화합물 31:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-페닐우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.66 ppm (br s, 1H), 12.12 ppm (br s, 1H), 8.88 ppm (d, J=3 Hz, 2H), 7.72 ppm (s, 1H), 7.55-7.12 ppm (m, 10H), 6.90 ppm (t, J=9 Hz, 1H)

[0360] **하기 화합물은 핵심 중간체 B와 적절한 이소시아네이트로부터 제조되었다:**

- [0361] **화합물 61:** 1-(3-(2-아미노-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.26 ppm (br s, 1H), 12.11 ppm (s, 1H), 9.29 ppm (s, 1H), 9.18 ppm (s, 1H), 7.82 ppm (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.64 ppm (s, 1H), 7.45 ppm (s, 1H), 7.42 ppm (s, 1H), 7.39-7.19 ppm (m, 4H), 6.99 ppm (d, $J=9$ Hz, 1H), 2.17 ppm (s, 3H)
- [0362] **화합물 62:** 1-(3-(2-아미노-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-클로로페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.30 ppm (s, 1H), 12.18 ppm (s, 1H), 9.10 ppm (d, $J=3$ Hz, 2H), 7.64 ppm (s, 1H), 7.53-7.21 ppm (m, 8H), 6.98 ppm (dd, $J=3$, 12.0 Hz, 1H), 2.16 ppm (s, 3H)
- [0363] **화합물 63:** 1-(3-(2-아미노-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.38 ppm (s, 1H), 12.19 ppm (s, 1H), 9.71 ppm (s, 1H), 8.62 ppm (s, 1H), 8.38 ppm (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.79 ppm (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.62 ppm (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.45-7.29 ppm (m, 4H), 7.25 ppm (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.03 ppm (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.17 ppm (s, 3H)
- [0364] **화합물 64:** 1-(3-(2-아미노-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.31 ppm (br s, 1H), 12.16 ppm (br s, 1H), 9.28 ppm (s, 1H), 9.19 ppm (s, 1H), 7.73 ppm (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.64 ppm (s, 1H), 7.42-7.19 ppm (m, 6H), 6.98 ppm (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.17 ppm (s, 3H)
- [0365] **화합물 65:** 1-(3-(2-아미노-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,5-디클로로페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.29 ppm (s, 1H), 12.17 ppm (s, 1H), 9.43 ppm (s, 1H), 9.38 ppm (s, 1H), 7.64 ppm (s, 1H), 7.47 ppm (d, $J=2.3$ Hz, 2H); 7.41-7.22 ppm (m, 3H), 7.07 ppm (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.00 ppm (dd, $J=2.3$, 7.7 Hz, 1H), 2.17 ppm (s, 3H)
- [0366] **하기 화합물은 핵심 중간체 C와 적절한 이소시아네이트로부터 제조되었다:**
- [0367] **화합물 79:** 1-(5-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.61 ppm (br s, 1H), 12.11 ppm (br s, 1H), 9.42 ppm (br s, 1H), 8.67 ppm (s, 1H), 8.21 ppm (dd, $J=3, 9$ Hz, 1H), 7.89 ppm (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.56-7.38 ppm (m, 3H), 7.34-7.15 ppm (m, 4H)
- [0368] **화합물 80:** 1-(5-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-부틸페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.65 ppm (br s, 1H), 12.10 ppm (br s, 1H), 8.99 ppm (s, 1H), 8.58 ppm (s, 1H), 8.28 ppm (d, $J=6$ Hz, 1H), 7.43 ppm (br s, 2H), 7.33-7.11 ppm (m, 5H), 7.03 ppm (d, $J=6$ Hz, 2H), 2.40 ppm (t, $J=6$ Hz, 2H), 1.45 ppm (m, 2H), 1.22 ppm (m, 2H), 0.81 ppm (t, $J=6$ Hz, 3H)
- [0369] **하기 화합물은 핵심 중간체 D와 적절한 이소시아네이트로부터 제조되었다:**
- [0370] **화합물 81:** 1-(5-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)-2-메톡시페닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.29 ppm (br s, 1H), 10.29 ppm (s, 1H), 8.53 ppm (s, 1H), 8.22 ppm (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.89 ppm (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.50-6.95 ppm (m, 7H), 3.80 ppm (s, 3H)
- [0371] **하기 화합물은 핵심 중간체 E와 적절한 이소시아네이트로부터 제조되었다:**
- [0372] **화합물 72:** 1-(3-(2-아미노-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.69 ppm (br s, 2H), 9.29 ppm (s, 1H), 9.18 ppm (s, 1H), 7.81 ppm (s, 1H), 7.51-7.15 ppm (m, 12H), 6.90 ppm (d, $J=9$ Hz, 1H)
- [0373] **화합물 73:** 1-(3-(2-아미노-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.69 ppm (br s, 2H), 9.55 ppm (s, 1H), 9.23 ppm (s, 1H), 8.98 ppm (s, 1H), 7.84 ppm (s, 1H), 7.66 ppm (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.56 ppm (s, 1H), 7.50-7.18 ppm (m, 8H), 6.92 ppm (d, $J=9$ Hz, 2H)
- [0374] **하기 화합물은 핵심 중간체 G와 적절한 이소시아네이트로부터 제조되었다:**

- [0375] **화합물 69:** 1-(2-아미노-4,5-디히드로-1H-나프토[1,2-d]이미다졸-8-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.67 ppm (s, 1H), 12.20 ppm (s, 1H), 9.23 ppm (s, 1H), 8.95 ppm (s, 1H), 7.88 ppm (t, J=3 Hz, 1H), 7.58 ppm (s, 1H), 7.51 ppm (s, 1H), 7.44 ppm (dd, J=3, 9 Hz, 2H), 7.28-7.20 ppm (m, 1H), 7.06 ppm (d, J=6 Hz, 1H), 6.97 ppm (d, J=6 Hz, 1H), 2.85 ppm (t, J=9 Hz, 2H), 2.62 ppm (t, J=9 Hz, 2H)
- [0376] **하기 화합물은 핵심 중간체 J와 적절한 이소시아네이트로부터 제조되었다:**
- [0377] **화합물 74:** 1-(2-아미노-4,5-디히드로-1H-나프토[1,2-d]이미다졸-6-일)-3-(3,4-디클로로페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.72 ppm (br s, 1H), 12.22 ppm (br s, 1H), 9.29 ppm (s, 1H), 8.32 ppm (s, 1H), 7.82 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.62 ppm (br s, 2H), 7.43 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 7.37 ppm (dd, J=3, 9 Hz, 1H), 7.24 ppm (dd, J=3, 9 Hz, 1H), 7.17 ppm (s, 1H), 7.13 ppm (t, J=6 Hz, 1H), 2.86 ppm (t, J=9 Hz, 2H) 2.67 ppm (t, J=9 Hz, 2H)
- [0378] **방법 B: 핵심 중간체와 아닐린으로부터 제조**
- [0379] 핵심 중간체 (1당량)를 DCM에 용해시키고, 탄산 나트륨 (1.3당량) 수용액을 동일 부피로 첨가하였다. 강한 교반을 개시하고, 그런 다음 트리포스젠 (0.3당량)의 DCM 용액을 첨가하고 2시간 동안 실온에서 교반시켰다. 아닐린 (1.1당량)을 DCM에 용해시키고, 수득된 반응 혼합물에 첨가하고; 교반 속도를 줄여 유기층과 수용액층 간에 분리가 되도록 하였으며, 필요하다면 추가로 2시간 또는 밤새 실온에서 교반시켰다. 유기층을 수집하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 수득된 여과액을 건조 상태까지 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, TFA를 동일 부피로 첨가하였다. 탈보호가 완료될 때까지 실온에서 교반시켰다. 건조 상태까지 농축시키고, 그런 다음 DCM/MeOH로부터 재농축시켰다. DCM으로부터 수회 재농축시키고, 그런 다음 얻은 잔류물을 적절한 용매 내에서 배산시켜(trituration), 원하는 생성물을 TFA 염으로 수득하였다. 배산(trituration)이 고체를 생성시키지 않는 경우, 잔류물을 DCM/MeOH/ NH_3 혼합물을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 용리시켜, 원하는 물질을 유리 염기로 수득하였다.
- [0380] **하기 화합물은 핵심 중간체 A 및 적절한 아닐린으로부터 제조되었다:**
- [0381] **화합물 56:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(5-클로로피리딘-2-일)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.73 ppm (br s, 1H), 12.12 ppm (br s, 1H), 9.92 ppm (s, 1H), 9.55 ppm (s, 1H), 8.25 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.80 ppm (dd, J=3, 9 Hz, 1H), 7.63 ppm (t, J=9 Hz, 2H), 7.47 ppm (br s, 2H), 7.40-7.13 ppm (m, 4H)
- [0382] **화합물 18:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.69ppm (br s, 1H), 12.11ppm (br s, 1H), 9.07ppm (s, 1H), 8.97ppm (s, 1H), 7.82ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.74ppm (s, 1H), 7.51-7.40ppm (m, 3H), 7.36-7.07ppm (m, 5H), 4.04ppm (q, J=6 Hz, 2H), (t, J=6 Hz, 3H)
- [0383] **화합물 19:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-브로모-4-프로필페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.64ppm (br s, 1H), 12.09ppm (br s, 1H), 9.02ppm (s, 1H), 8.95ppm (s, 1H), 7.84ppm (s, 1H), 7.75ppm (s, 1H), 7.43ppm (s, 2H), 7.34-7.10ppm (m, 6H), 2.52ppm (t, J=6 Hz, 2H), 1.48 ppm (m, 2H), 0.84ppm (t, J=6 Hz, 3H)
- [0384] **화합물 20:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-클로로-4-에톡시페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.64 ppm (br s, 1H), 12.09 ppm (br s, 1H), 8.89 ppm (d, J=3 Hz, 2H), 7.73 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.64 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.42 ppm (br s, 2H), 7.32-7.12 ppm (m, 5H), 7.04-6.95 ppm (m, 1H), 4.05-3.91 ppm (q, J=6Hz, 2H), 1.26 ppm (t, J=6 Hz, 3H)
- [0385] **화합물 21:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-클로로-4-프로폭시페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.62 ppm (br s, 1H), 12.08 ppm (br s, 1H), 8.87 ppm (br s, 1H), 7.74 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.63 ppm (d, J=3 Hz, 1H), 7.41 ppm (br s, 2H), 7.34-7.11 ppm (m, 6H), 7.00 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 3.88 ppm (t, J=9 ppm, 2H), 1.66 ppm (m, 2H), 0.92 ppm (t, J=9 ppm, 3H)

- [0386] **화합물 14:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-브로모-3-클로로페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.61ppm (s, 1H), 12.06ppm (s, 1H), 9.26ppm (s, 1H), 9.05ppm (s, 1H), 7.87ppm (s, 1H), 7.75ppm (s, 1H), 7.57ppm (d, J=9 Hz, 1H), 7.41ppm (s, 2H), 7.33-7.10ppm (m, 5H)
- [0387] **화합물 8:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.65ppm (s, 1H), 12.09ppm (s, 1H), 9.64ppm (s, 1H), 9.24ppm (s, 1H), 7.91ppm (s, 1H), 7.76ppm (s, 1H), 7.68ppm (d, J=12 Hz, 1H), 7.43ppm (s, 2H), 7.37-7.16ppm (m, 5H)
- [0388] **화합물 17:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-에톡시페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.63ppm (br s, 1H), 12.06ppm (br s, 1H), 8.74ppm (s, 1H), 8.63ppm (s, 1H), 7.70ppm (s, 1H), 7.42ppm (s, 2H), 7.32-7.08ppm (m, 6H), 6.78ppm (d, J=6 Hz, 2H), 3.89 ppm (q, J=6Hz, 2H), 1.20 ppm (t, J=6Hz, 3H)
- [0389] **화합물 16:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,4,5-트리클로로페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.63 ppm (br s, 1H), 12.08 ppm (br s, 1H), 9.50 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 9.28 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 7.75 ppm (s, 1H), 7.71 ppm (d, J=3 Hz, 2H), 7.42 ppm (br s, 2H), 7.34-7.12 ppm (m, 4H)
- [0390] **화합물 10:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.75ppm (s, 1H), 12.10ppm (s, 1H), 9.72ppm (s, 1H), 9.28 ppm (s, 1H), 7.80-7.65ppm (m, 2H), 7.60-7.10ppm (t, J=4 Hz, 1H), 7.45ppm (s, 2H), 7.37-7.15ppm (m, 5H)
- [0391] **화합물 11:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.65ppm (s, 1H), 12.05ppm (s, 1H), 9.58ppm (s, 1H), 9.18 ppm (s, 1H), 8.10 ppm (s, 1H), 7.78 ppm (s, 1H),), 7.68ppm (d, J=8 Hz, 1H), 7.50-7.35ppm (m, 3H), 7.35-7.15ppm (m, 4H)
- [0392] **화합물 9:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.25ppm (br s, 2H), 9.84ppm (s, 1H), 9.28ppm (s, 1H), 8.26ppm (s, 1H), 7.88ppm (d, J=4 Hz, 1H), 7.75ppm (s, 2H), 7.40ppm (s, 2H), 7.35-7.15ppm (m, 4H)
- [0393] **화합물 12:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(2,6-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.65ppm (br s, 1H), 12.05ppm (s, 1H), 9.88ppm (s, 1H), 9.38ppm (s, 1H), 7.73ppm (s, 1H), 7.55-7.15ppm (m, 8H)
- [0394] **화합물 57:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.67 ppm (br s, 1H), 12.08 ppm (br s, 1H), 9.61 ppm (s, 1H), 9.23 ppm (s, 1H), 8.70 ppm (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.12 ppm (dd, J=2.4, 9 Hz, 1H), 7.76 ppm (d, J=9 Hz, 2H), 7.43 ppm (br s, 2H), 7.36-7.14 ppm (m, 4H)
- [0395] **화합물 58:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(5,6-디클로로피리딘-3-일)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.41 ppm (br s, 1H), 10.33 ppm (s, 1H), 9.65 ppm (s, 1H), 8.32 ppm (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.23 ppm (d, J=2.4 Hz, 2H), 7.64 ppm (s, 1H), 7.52-6.91 ppm (m, 5H)
- [0396] **화합물 84:** 3-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-1-(3,4-디클로로페닐)-1-메틸우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.65 ppm (br s, 1H), 12.13 ppm (br s, 1H), 8.45 ppm (s, 1H), 7.65 ppm (s, 1H), 7.59 ppm (t, J=3 Hz, 1H), 7.55 ppm (s, 1H), 7.44 ppm (s, 2H), 7.31-7.14 ppm (m, 5H), 3.22 ppm (s, 3H)
- [0397] **화합물 28:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.32 ppm (br s, 2H), 8.75 ppm (s, 1H), 8.63 ppm (s, 1H), 7.73 ppm (s, 1H), 7.39 ppm (br s, 2H), 7.30-7.09 ppm (m, 4H), 7.05 ppm (dd, J=3, 6 Hz, 2H), 6.87 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 2.59 ppm (m, 4H), 1.64 ppm (m, 4H)

- [0398] **화합물 85:** 3-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-1-(3,4-디메틸페닐)-1-페닐우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.70 ppm (br s, 1H), 12.11 ppm (br s, 1H), 8.18 ppm (s, 1H), 7.66 (d, $J=18$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=18$ Hz, 2H), 7.40-7.05 ppm (m, 9H), 6.97 ppm (s, 1H), 6.91 (dd, $J=3$, 9 Hz, 1H), 2.15 ppm (s, 3H), 2.12 ppm (s, 3H)
- [0399] **화합물 26:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-클로로-4-모르폴리노페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.36 ppm (s, 2H), 8.93 ppm (s, 1H), 8.88 ppm (s, 1H), 7.73 ppm (s, 1H), 7.65 ppm (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.39 ppm (s, 2H), 7.33-7.01 ppm (m, 6H), 3.65 ppm (m, 4H), 2.83 ppm (m, 4H)
- [0400] **화합물 27:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-클로로-4-히드록시페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.65 ppm (br s, 1H), 12.09 ppm (br s, 1H), 9.71 ppm (s, 1H), 8.83 ppm (s, 1H), 8.74 ppm (s, 1H), 7.72 ppm (s, 1H), 7.55 ppm (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.42 ppm (br s, 2H), 7.36-7.09 ppm (m, 4H), 7.00 ppm (dd, $J=3$, 9 Hz, 1H), 6.81 ppm (d, $J=6$ Hz, 1H)
- [0401] **화합물 22:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-브로모-4-메틸페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.64 ppm (br s, 1H), 12.08 ppm (br s, 1H), 9.01 ppm (s, 1H), 8.95 ppm (s, 1H), 7.85 ppm (s, 1H), 7.75 ppm (s, 1H), 7.42 ppm (br s, 2H), 7.32-7.10 ppm (m, 6H), 2.20 ppm (s, 3H)
- [0402] **화합물 5:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-프로필-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.65 ppm (br s, 1H), 12.04 ppm (br s, 1H), 9.18 ppm (s, 1H), 8.98 ppm (s, 1H), 7.90 ppm (s, 1H), 7.75 ppm (s, 1H), 7.36-7.48 ppm (m, 3H), 7.14-7.33 ppm (m, 5H), 2.56 ppm (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.48 ppm (pent, $J=7\text{Hz}$, 2H), 0.86 ppm (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)
- [0403] **화합물 6:** 1-(4-알릴-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.62 ppm (br s, 1H), 12.06 ppm (br s, 1H), 9.23 ppm (s, 1H), 8.99 ppm (s, 1H), 7.94 ppm (s, 1H), 7.74 ppm (s, 1H), 7.38-7.50 ppm (m, 3H), 7.14-7.30 ppm (m, 5H), 5.85 ppm (m, 1H), 4.97 ppm (m, 2H), 3.37 ppm (m, 2H)
- [0404] **화합물 92:** 1,3-비스(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.76 ppm (s, 2H), 12.10 ppm (s, 2H), 9.58 ppm (s, 2H), 7.65 ppm (s, 2H), 7.40-7.12 ppm (m, 12H)
- [0405] **하기 화합물은 핵심 중간체 B 및 적절한 아닐린으로부터 제조되었다:**
- [0406] **화합물 66:** 1-(3-(2-아미노-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-프로필페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.30 (br s, 1H), 12.14 ppm (br s, 1H), 8.91 ppm (s, 1H), 8.76 ppm (s, 1H), 7.65 ppm (s, 1H), 7.41-7.17 ppm (m, 6H), 7.06-6.92 ppm (m, 3H), 3.29 ppm (t, $J=9\text{Hz}$, 2H), 2.18 ppm (s, 3H), 1.58-1.37 ppm (m, 2H), 0.80 ppm (t, $J=9$ Hz, 3H)
- [0407] **화합물 67:** 1-(3-(2-아미노-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,5-디브로모페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.26 ppm (br s, 1H), 12.13 ppm (br s, 1H), 9.37 ppm (s, 1H), 9.30 ppm (s, 1H), 7.65 ppm (t, $J=3$ Hz, 3H), 7.44-7.22 ppm (m, 5H), 7.01 ppm (dd, $J=3$, 9 Hz, 1H), 2.18 ppm (s, 3H)
- [0408] **화합물 68:** 1-(3-(2-아미노-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.28 ppm (br s, 1H), 12.15 ppm (br s, 1H), 9.77 ppm (s, 1H), 9.39 ppm (s, 1H), 7.87 ppm (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.68 ppm (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.46-7.24 ppm (m, 5H), 7.02 ppm (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.18 ppm (s, 3H)
- [0409] **화합물 75:** 1-(3-(2-아미노-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(3,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.31 ppm (br s, 1H), 12.15 ppm (br s, 1H), 9.90 ppm (s, 1H), 9.45 ppm (s, 1H), 8.19 ppm (s, 1H), 7.87 ppm (dd, $J=3$, 9 Hz, 2H), 7.66 ppm (s, 1H), 7.45-7.26 ppm (m, 4H), 7.03 ppm (dd, $J=3\text{Hz}$,

6Hz, 1H), 2.19 ppm (d, J=3 Hz, 3H)

[0410] **화합물 94:** 1,3-비스(3-(2-아미노-4-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.36 ppm (br s, 2H), 12.20 ppm (br s, 2H), 9.66 ppm (s, 2H), 7.58 ppm (s, 2H), 7.40-7.17 ppm (m, 8H), 7.07-6.96 ppm (m, 2H), 2.18 ppm (s, 6H)

[0411] **하기 화합물은 핵심 중간체 C 및 적절한 아nil린으로부터 제조되었다:**

[0412] **화합물 82:** 1-(5-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.22 ppm (br s, 1H), 10.59 ppm (s, 1H), 9.14 ppm (s, 1H), 8.22 ppm (d, J=6 Hz, 1H), 7.91 ppm (s, 1H), 7.68 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9 Hz, 1H), 7.37-7.08 ppm (m, 6H)

[0413] **하기 화합물은 핵심 중간체 G 및 적절한 아nil린으로부터 제조되었다:**

[0414] **화합물 70:** 1-(2-아미노-4,5-디히드로-1H-나프토[1,2-d]이미다졸-8-일)-3-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.44 ppm (br s, 2H), 9.50 ppm (s, 1H), 9.04 ppm (s, 1H), 7.92 ppm (s, 1H), 7.67 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 7.60 ppm (s, 1H), 7.49 ppm (br s, 2H), 7.40 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 7.09 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 6.99 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 2.86 ppm (t, J=6 Hz, 2H), 2.62 ppm (t, J=6 Hz, 2H)

[0415] **화합물 71:** 1-(2-아미노-4,5-디히드로-1H-나프토[1,2-d]이미다졸-8-일)-3-(3,5-디브로모페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.66 ppm (s, 1H), 12.19 ppm (s, 1H), 9.26 ppm (s, 1H), 9.02 ppm (s, 1H), 7.66 ppm (t, J=3 Hz, 2H), 7.60 ppm (s, 1H), 5.51 ppm (br s, 2H), 7.35-7.27 ppm (m, 1H), 7.07 ppm (d, J=3, 9 Hz, 1H), 6.99-6.92 ppm (m, 1H), 2.85 ppm (t, J=9 Hz, 2H), 2.62 ppm (t, J=9 Hz, 2H)

[0416] **하기 화합물은 핵심 중간체 F로부터 제조되었다:**

[0417] **화합물 93:** 1,3-비스(4-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.69 ppm (s, 2H), 11.95 ppm (s, 2H), 9.56 ppm (s, 2H), 7.47 ppm (dd, J=6, 18 Hz, 10H), 7.32 ppm (s, 2H), 7.19 ppm (s, 2H)

[0418] **하기 화합물은 핵심 중간체 A 및 핵심 중간체 F로부터 제조되었다:**

[0419] **화합물 95:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(4-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.71 ppm (s, 2H), 12.01 ppm (d, J=30 Hz, 2H), 9.65 ppm (s, 1H), 9.43 ppm (s, 1H), 7.68-7.00 ppm (m, 14H)

[0420] **하기 화합물은 핵심 중간체 A 및 핵심 중간체 G로부터 제조되었다:**

[0421] **화합물 96:** 1-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(2-아미노-4,5-디히드로-1H-나프토[1,2-d]이미다졸-8-일)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.76 ppm (s, 2H), 12.21 ppm (d, J=36 Hz, 2H), 8.92 ppm (d, J=24 Hz, 2H), 7.68-7.43 ppm (m, 6H), 7.37-7.02 ppm (m, 6H), 2.85 ppm (t, J=9 Hz, 2H), 2.62 ppm (t, J=9 Hz, 2H)

[0422] **하기 화합물은 핵심 중간체 F 및 핵심 중간체 G로부터 제조되었다:**

[0423] **화합물 97:** 1-(4-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(2-아미노-4,5-디히드로-1H-나프토[1,2-d]이미다졸-8-일)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.75 ppm (s, 2H), 12.25 ppm (s, 1H), 12.02 ppm (s, 1H), 9.06 ppm (s, 1H), 8.88 ppm (s, 1H), 7.59-7.41 ppm (m, 10H), 7.18 ppm (s, 1H), 7.06 ppm (s, 1H), 2.85 ppm (t, J=9 Hz, 2H), 2.62 ppm (t, J=9 Hz, 2H)

[0424] **하기 화합물은 핵심 중간체 F 및 핵심 중간체 H로부터 제조되었다:**

[0425] **화합물 98:** 1-(4-(2-아미노-1H-이미다졸-5-일)페닐)-3-(2-아미노-1H-나프토[1,2-d]이미다졸-8-일)우레아: ^1H NMR (d_6 -DMSO): 13.58 ppm (br s, 1H), 12.80 ppm (br s, 1H), 12.78 ppm (br s, 1H), 12.02 ppm (br s, 1H),

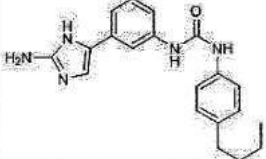
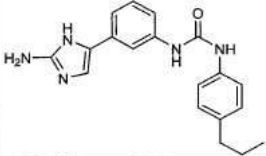
9.32 ppm (s, 1H), 9.25 ppm (s, 1H), 8.39 ppm (s, 1H), 8.15 ppm (br s, 2H), 7.88 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 7.63 ppm (d, J=9 Hz, 1H), 7.45-7.56 ppm (m, 5H), 7.36-7.40 ppm (m, 3H), 7.20 ppm (s, 1H)

[0426] 실시예 2: 화합물의 테스트

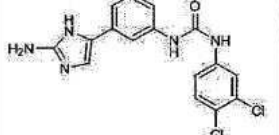
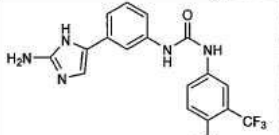
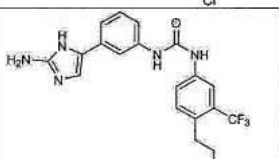
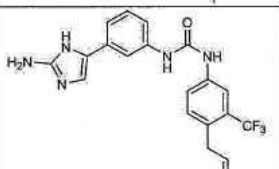
[0427] 2-아미노이미다졸 화합물의 존재 및 부재 시, 이미페넴(I); 메로페넴 (M); 및 도리페넴 (D)의 최소 억제 농도 (MIC: minimal inhibitory concentration)가 하기 표에 제공된다. MIC 분석에서 μM 로 사용되는 각각의 화합물의 농도는 괄호 안에 나타난다.

[0428] 표 1. 화합물의 첨가 후 최소 억제 농도 (MIC) 값

표 1

화합물	구조	MIC ($\mu\text{g/mL}$) (사용된 2-AI 화합물의 μM)											
		<i>A. baumannii</i> ATCC BAA-1605			<i>A. baumannii</i> ABS075			<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-2146			<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-1705		
		I	M	D	I	M	D	I	M	D	I	M	D
없는 경우		32	32	32	32	32	32	128	256	256	64	64	64
하기 화합물은 페닐 고리의 3번 위치에 우레아 작용기를 갖는 2-아미노-4-페닐 이미다졸 유도체이다. 이들 화합물은 우레아 중 중심에서 먼 쪽의 질소에 페닐 치환기를 갖는다. 이들 화합물의 활성은 하기 입증되는 바와 같이 말단 페닐기에 있는 치환 패턴에 따라 달라질 수 있다.													
1		2 (60) 8 (15) 16 (10)	2 (60) 6 (15) 16 (10)	1 (60) 8 (15) 8 (10)	4 (60) 4 (30) 8 (15)	1 (60) 2 (30) 8 (15)	0.5 (60) 2 (30) 8 (15)	128 (60)	128 (60)	64 (60)			
2		1 (30) 4 (15) 32 (5)	2 (30) 4 (15) 32 (5)	1 (30) 4 (15) 32 (5)	1 (60) 2 (30) 16 (15)	0.5 (60) 2 (30) 6 (15)	0.5 (60) 1 (30) 8 (15)	128 (60)	128 (60)	128 (60)	64 (60)	16 (60)	64 (60)

[0429]

3		8 (15) 16 (10)	4 (15) 16 (10)	6 (15) 8 (10)	4 (30) 8 (15)	2 (30) 4 (15)	1 (30) 6 (15)	128 (15)	256 (15)	256 (15)			
4		4 (7) 32 (4)	4 (7) 16 (4)	16 (7) 32 (4)	8 (7)	8 (7) 32 (4)	8 (7)	128 (7)	256 (7)	256 (7)			
5		16 (7)	16 (7)	16 (7)	16 (7)	16 (7)	16 (7)	64 (15)	64 (15)	32 (15)	64 (15)	32 (15)	64 (15)
6		32 (7)	16 (7)	16 (7)	16 (7)	16 (7)	8 (7)	256 (7)	256 (7)	256 (7)	64 (7)	64 (7)	64 (7)

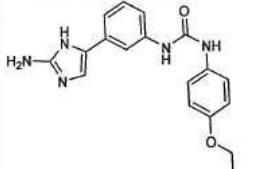
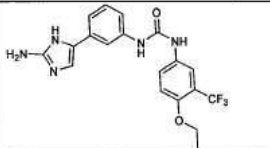
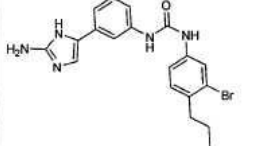
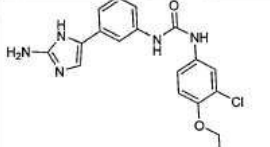
[0430]

7		2 (30) 8 (10)	2 (30) 8 (10)	4 (10)	2 (30) 4 (15) 4 (10) 16 (5)	1 (30) 2 (15) 4 (10) 16 (5)	1 (30) 2 (15) 4 (10) 8 (5)	32 (15)	32 (15)	32 (15)	32 (15)	16 (15)	24 (15)
8		3 (7) 8 (5)	6 (7) 16 (5)	4 (7) 16 (5)	12 (7) 16 (5)	8 (7) 12 (5)	6 (7) 16 (5)	64 (7) 128 (5)	96 (7) 256 (5)	128 (7) 256 (5)	32 (7) 64 (5)	24 (7) 64 (5)	64 (7) 64 (5)
9		4 (7) 16 (5)	4 (7) 16 (5)	4 (7) 16 (5)	4 (10) 32 (7)	4 (10) 16 (7)	4 (10) 16 (7)	128 (10) 128 (7)	128 (10) 128 (7)	256 (10) 256 (7)	64 (10)	32 (10) 64 (7)	32 (10)
10		16 (7)	8 (7)	8 (7)	16 (10) 16 (7)	8 (10) 16 (7)	8 (10) 16 (7)	128 (10) 128 (7)	256 (10) 256 (7)	256 (10) 256 (7)	64 (10)	64 (10) 64 (7)	64 (10)
11		16 (4)	16 (4)	8 (4)	8 (7)	4 (7)	8 (7)	32 (7)	64 (7)	128 (7)	32 (7)	16 (7)	16 (7)

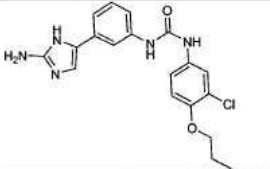
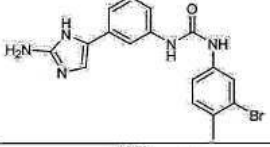
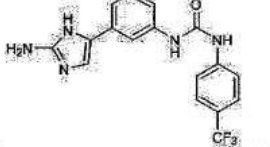
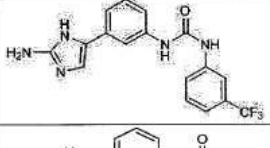
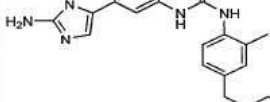
[0431]

12		8 (7)	8 (7)	8 (7)	4 (10) 32 (5)	4 (10) 32 (5)	4 (10) 32 (5)	128 (10)	256 (10)	256 (10)	64 (10)	64 (10) 64 (7)	64 (10)
13		4 (30) 12 (15)	8 (30) 8 (15)	8 (30) 8 (15)	4 (60) 8 (30) 16 (15)	3 (60) 8 (30)	2 (60) 8 (15)	128 (30)	256 (30)	256 (30)		64 (30)	
14		4 (15)	8 (15)	12 (15)	16 (15)	8 (15)	6 (15)				64 (7)	32 (7)	64 (7)
15		16 (30) 16 (15)	8 (60) 8 (30) 32 (15)	16 (30) 16 (15)	4 (60) 4 (30) 16 (15)	2 (60) 4 (30) 16 (15)	2 (60) 2 (30) 16 (15)	8 (60) 128 (30)	16 (60) 256 (30)	32 (60) 256 (30)	32 (60)	16 (60)	16 (60)
16		32 (60)	16 (60) 16 (30)	12 (60)	16 (60)	16 (60) 16 (30)	16 (60)	128 (60)	128 (60)	128 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)

[0432]

17		8 (60) 16 (30)	8 (60) 16 (30)	4 (60) 16 (30)	16 (60) 32 (30)	8 (60) 32 (30)	8 (60) 32 (30)				64 (60)	64 (60)	64 (60)
18		8 (30) 16 (15)	8 (30) 16 (15)	6 (30) 16 (15)	8 (30) 16 (15)	8 (30) 12 (15)	8 (30) 16 (15)	128 (25)	256 (25)	256 (25)	24 (60)	24 (60)	24 (60)
19		4 (30)	8 (30)	6 (30)	8 (60) 12 (30)	6 (60) 16 (30)	8 (60) 16 (30)	64 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (30)	64 (30)	64 (30)
20		6 (60)	4 (60)	3 (60)	8 (60)	4 (60)	6 (60)	128 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)	32 (60)	64 (60)

[0433]

21		6 (30)	8 (30)	4 (30)	3 (60) 12 (30)	1 (60) 8 (30)	2 (60) 8 (30)				64 (30)	64 (30)	64 (30)
22			4 (60)			2 (60)		64 (60)			16 (60)		
23		16 (15)	8 (15)	8 (15)	16 (15)	8 (15)	8 (15)	128 (30)	256 (30)	256 (30)	64 (30)	32 (30)	64 (30)
24		8 (15)	8 (15)	8 (15)	4 (30)	4 (30)	4 (30)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (30)	64 (30)	64 (30)
25		4 (30)	4 (30)	8 (30)	2 (60) 4 (30) 8 (15)	2 (60) 4 (30) 16 (15)	2 (60) 4 (30) 16 (15)	32 (60) 128 (30)	32 (60) 128 (30)	32 (60) 128 (30)	32 (60)	24 (60)	24 (60)

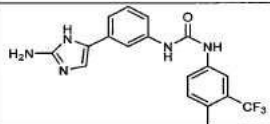
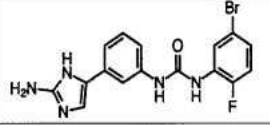
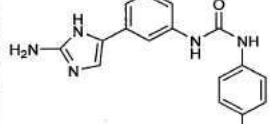
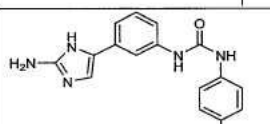
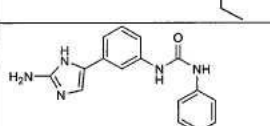
[0434]

26		16 (15)	8 (15)	8 (15)	16 (15)	8 (15)	8 (15)	128 (30)	256 (30)	256 (30)	64 (30)	64 (30)	64 (30)
27		16 (60)	16 (60)	16 (60)	8 (60)	8 (60)	8 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
28		16 (7)	16 (7)	16 (7)	8 (15) 32 (7)	4 (15) 16 (7)	4 (15) 8 (7)	128 (30)	64 (30)	128 (30)	64 (7)	64 (7)	64 (7)
29		16 (15)	8 (15)	8 (15)	4 (30) 16 (15)	2 (30) 8 (15)	4 (30) 8 (15)	128 (30)	256 (30)	256 (30)	64 (30)	64 (30)	64 (30)
30		16 (30)	16 (30)	16 (30)	16 (30)	8 (30)	4 (30)	128 (60)	128 (60)	256 (60)			

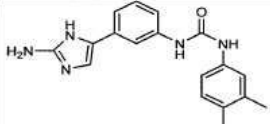
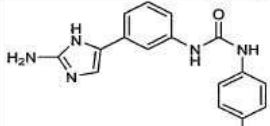
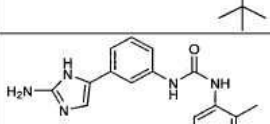
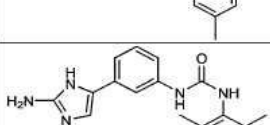
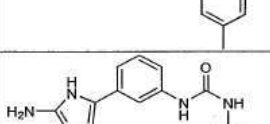
[0435]

31		32 (30)	32 (30)	32 (30)	8 (60)	16 (60)	8 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
32		16 (4)	32 (4)	32 (4)	32 (4)	32 (4)	16 (4)	64 (7)	128 (7)	256 (7)	64 (7)	32 (7)	64 (7)
33		4 (60) 4 (30) 8 (10)	4 (60) 4 (30) 8 (10)	2 (60) 4 (30) 8 (10)	4 (60) 4 (30) 4 (15) 8 (10)	4 (60) 4 (30) 4 (15) 8 (10)	2 (60) 4 (30) 4 (15) 8 (10)	128 (15) 128 (7)	128 (15) 256 (7)	128 (15) 256 (7)			
34		4 (15) 4 (10)	4 (15) 4 (10)	2 (15) 8 (10)	4 (15) 4 (10) 16 (7)	4 (15) 4 (10) 16 (7)	2 (15) 4 (10) 8 (7)	128 (15)	256 (15)	256 (15)			
35		4 (60) 4 (30) 8 (15)	4 (60) 4 (30) 16 (15)	4 (60) 4 (30) 16 (15)	2 (60) 8 (30) 16 (15)	2 (60) 4 (30) 12 (15)	1 (60) 4 (30) 12 (15)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			

[0436]

36		3 (15) 4 (10) 16 (5)	2 (15) 4 (10) 8 (5)	2 (15) 8 (10) 16 (5)	4 (15) 16 (10)	4 (15) 12 (10)	2 (15) 6 (10)	128 (15)	256 (15)	256 (15)			
37		4 (60)	2 (60) 8 (30)	4 (60)	4 (60)	4 (60)	2 (60)	128 (30)	256 (30)	256 (30)		64 (30)	
38					8 (60)	8 (60)	8 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
39			16 (30)		8 (60)	8 (60)	4 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
40		16 (15)	12 (15)	16 (15)	4 (60) 8 (30)	2 (60) 4 (30)	2 (60) 4 (30)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			

[0437]

41		2 (60) 8 (30)	1 (60) 8 (30)	1 (60) 4 (30)	2 (60) 8 (30) 32 (15)	2 (60) 8 (30) 32 (15)	1 (60) 8 (30) 16 (15)	128 (30)	256 (30)	256 (30)			
42			8 (15)		16 (15)	16 (15)	8 (15)	128 (30)	256 (30)	256 (30)			
43					8 (60)	16 (60) 16 (30)	8 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
44					32 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
45		16 (30)	8 (30)	8 (30)	4 (60) 8 (30)	4 (60) 8 (30)	2 (60) 8 (30)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			

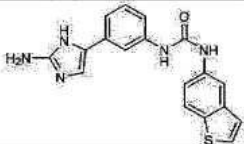
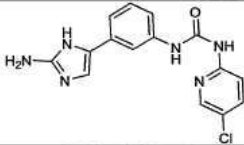
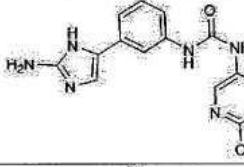
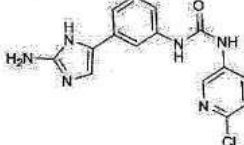
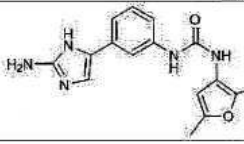
[0438]

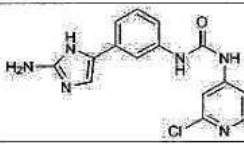
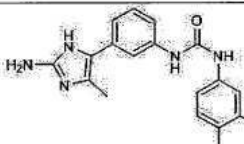
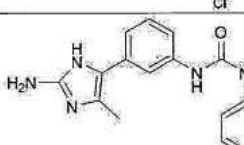
46			16 (15)		8 (15)	16 (15)	8 (15)	128 (15)	256 (15)	256 (15)			
47		4 (60) 12 (15)	4 (60) 8 (15)	2 (60) 16 (15)	2 (60) 8 (30) 16 (15)	2 (60) 8 (30) 16 (15)	2 (60) 4 (30) 16 (15)	128 (60)	128 (60)	128 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
48		4 (60)	4 (60)	2 (60)	4 (60) 4 (30) 16 (15)	4 (60) 4 (30) 32 (15)	2 (60) 4 (30) 16 (15)	128 (60)	128 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
49		32 (60)	32 (60)	32 (60)				128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
50		16 (60)	16 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)

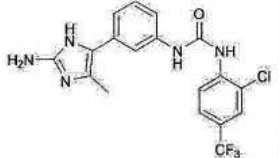
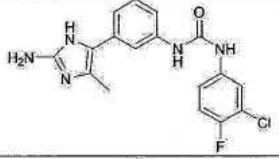
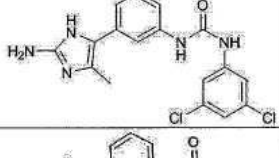
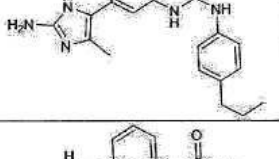
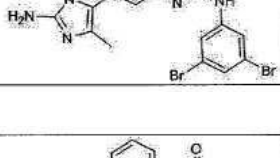
[0439]

51		32 (60)	16 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
52					32 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
53					32 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
54					16 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
<p>하기 화합물은 페닐 고리의 3번 위치에 우레아 작용기를 갖는 2-아미노-4-페닐 이미다졸 유도체이다. 이 화합물들은 우레아의 중심에서 먼쪽에 있는 질소에 헤테로시클함을 갖는다. 일 구체예에서, 이러한 형태의 치환은 활성에 유해할 수 있다.</p>													

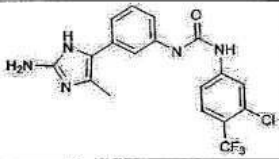
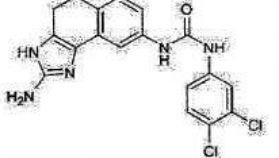
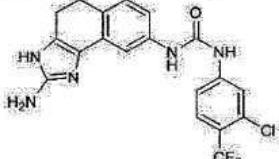
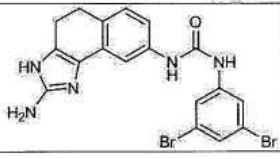
[0440]

55		2 (60) 8 (30)	2 (60) 4 (30)	2 (60) 4 (30)	4 (60) 8 (30)	2 (60) 8 (30)	2 (60) 4 (30)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	32 (60)
56		8 (60) 8 (30)	8 (60) 8 (30)	8 (30)	8 (30)	6 (30)	4 (30)	128 (60)	256 (60)	128 (60)			
57		4 (60) 8 (30)	4 (60) 8 (30)	2 (60) 8 (30)	4 (60) 16 (30)	2 (60) 16 (30)	2 (60) 16 (30)	128 (30)	256 (30)	256 (30)	64 (60)		
58		4 (60) 8 (30)	4 (60) 8 (30)	4 (60) 16 (30)	8 (60) 8 (30)	4 (60) 8 (30)	4 (60) 16 (30)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
59		8 (60)	8 (60)	8 (60)	16 (60)	8 (60)	8 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)

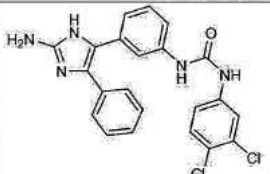
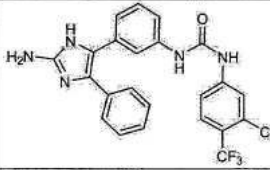
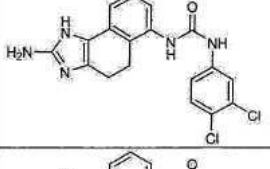
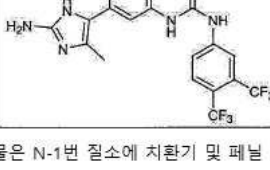
60		16 (60)	8 (60)	16 (60)	16 (60)	16 (60)	16 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
<p>하기 화합물은 4-페닐 고리의 3번 위치에 우레아 작용기를 갖는 2-아미노-4-페닐-5-치환된 이미다졸 유도체이다. 일 구체예에서, C-5번 치환기는 메틸, 페닐 또는 C-4번 페닐 고리에 브릿지된 에틸일 수 있다. 일 구체예에서, 이 에틸 브릿지는 C-4번 페닐 고리의 6번 위치에 결합될 수 있고, 그리고 이들 화합물은 통상적으로 활성이 있다. 일 구체예에서, 에틸 브릿지가 4-페닐 고리의 2번 위치에 결합될 때, 이들 화합물은 활성이 없을 수 있다.</p>													
61		8 (7)	8 (7)	4 (7)	8 (7)	16 (7)	8 (7)	128 (7)	128 (7)	128 (7)	32 (7)	64 (7)	64 (7)
62		8 (30) 16 (15)	4 (30) 32 (15)	4 (30) 32 (15)	8 (30) 16 (15)	4 (30) 8 (15)	4 (30) 8 (15)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			

63		4 (30) 16 (15)	4 (30) 32 (15)	16 (15)	8 (30) 16 (15)	16 (30) 16 (15)	8 (15)	128 (30)	128 (30)	128 (30)			
64		8 (15)	8 (15)	8 (15)	8 (15)	8 (15)	8 (15)	128 (30)	256 (30)	256 (30)	64 (30)	64 (30)	64 (30)
65		8 (30)	8 (30)	8 (30)	16 (30)	8 (30)	8 (30)	128 (30)	64 (30)	64 (30)	8 (30)	8 (30)	8 (30)
66		16 (7)	16 (7)	16 (7)	8 (7)	8 (7)	4 (7)	32 (30)	128 (30)	128 (30)	8 (30)	8 (30)	16 (30)
67		8 (15) 16 (7)	4 (15) 16 (7)	4 (15) 16 (7)	4 (30) 8 (7)	2 (30) 4 (7)	4 (30) 4 (7)	64 (7)	128 (7)	256 (7)	32 (7)	32 (7)	64 (7)

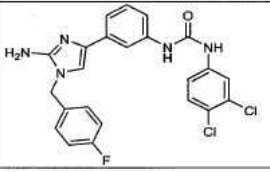
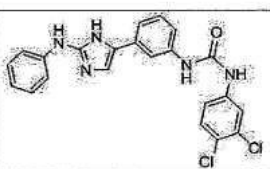
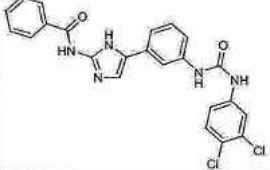
[0443]

68		4 (4) 32 (2)	4 (4) 32 (2)	4 (4) 32 (2)	8 (4) 16 (2)	4 (4) 32 (2)	4 (4) 16 (2)	32 (4) 128 (2)	64 (4) 128 (2)	64 (4) 256 (2)	16 (4) 32 (2)	16 (4) 32 (2)	16 (4) 64 (2)
69		4 (15)	4 (15)	4 (15)	8 (15)	8 (15)	8 (15)	32 (15)	32 (15)	32 (15)	16 (15)	16 (15)	32 (15)
70		8 (4)	8 (4)	8 (4)	8 (4)	8 (4)	16 (4)	128 (7)	128 (7)	128 (7)	32 (7)	32 (7)	64 (7)
71		8 (30)	16 (30)	16 (30)	4 (30)	4 (30)	8 (30)	16 (60)	32 (60)	32 (60)	16 (15)	8 (15)	16 (15)

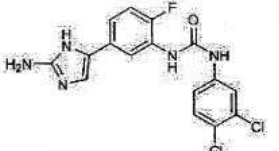
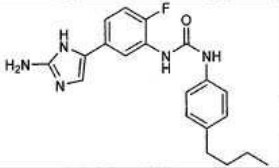
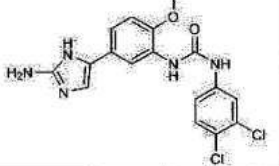
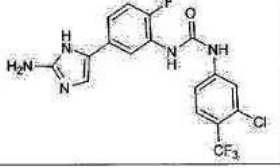
[0444]

72		16 (7)	8 (7)	8 (7)	4 (7)	8 (7)	4 (7)	16 (60)	32 (60)	32 (60)	16 (60)	16 (60)	16 (60)
73		16 (7)	8 (7)	8 (7)	16 (7)	8 (7)	8 (7)	64 (15)	256 (15)	128 (15)	64 (15)	64 (15)	64 (15)
74		16 (60)	16 (60)	16 (60)	16 (60)	16 (60)	16 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
75		8 (7)	8 (7)	8 (7)	8 (7)	8 (7)	8 (7)	16 (7)	16 (7)	16 (7)	16 (7)	8 (7)	16 (7)
하기 화합물은 N-1번 질소에 치환기 및 페닐 고리의 3번 위치에 우레아 작용기를 갖는 2-아미노-4-페닐 이미다졸 유도체이다													

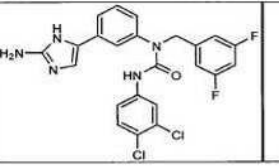
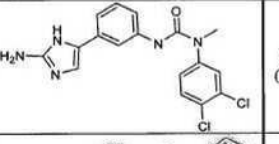
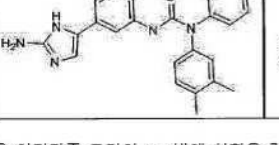
[0445]

76						32 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)		
하기 화합물은 페닐 고리의 3번 위치에 우레아 작용기 및 2번 위치에 있는 아미노기에 추가적인 치환을 갖는 2-아미노-4-페닐 이미다졸 유도체이다. 이들 화합물 모두 활성을 나타내지 않았다.													
77		32 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)
78		32 (60)	16 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)
하기 화합물은 페닐 고리의 3번 위치에 우레아 작용기 및 페닐 고리의 4번 위치에 추가적인 치환을 갖는 2-아미노-4-페닐 이미다졸 유도체이다.													

[0446]

79		16 (7)	16 (7)	16 (7)	8 (7)	16 (7)	8 (7)	128 (7)	256 (7)	128 (7)			
80		4 (7) 16 (4)	4 (7) 16 (4)	8 (7) 16 (4)	8 (7) 8 (4)	8 (7) 8 (4)	4 (7) 8 (4)	64 (15)	128 (15)	128 (15)	64 (15)	32 (15)	64 (15)
81		4 (60) 32 (15)	4 (60) 32 (15)	4 (60) 16 (15)	4 (60) 16 (15)	4 (60) 16 (15)	4 (60) 16 (15)	64 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
82		8 (15)	8 (15)	8 (15)	4 (15)	8 (15)	2 (15)	128 (15)	256 (15)	256 (15)	64 (7)	64 (7)	64 (7)

[0447]

<p>하기 화합물은 페닐 고리의 3번 위치에 우레아 작용기를 갖는 2-아미노-4-페닐 이미다졸 유도체이다. 우레아 중 중심에서 먼 쪽에 있는 질소는 페닐 고리를 가지며, 우레아 중 중심에서 가까운 쪽에 있는 질소는 벤질 치환기를 함유한다. 우레아 중 중심에서 가까운 쪽에 있는 질소에 있는 이러한 추가적인 치환기는 활성에 유해할 수 있다.</p>													
83					16 (60)	32 (60)	16 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
<p>하기 화합물은 페닐 고리의 3번 위치에 우레아 작용기를 갖는 2-아미노-4-페닐 이미다졸 유도체이다. 이들 우레아 중 중심에서 먼 쪽에 있는 질소(distal nitrogen)는 이치환되어 있다.</p>													
84		8 (60)	8 (60)	8 (60)	8 (60)	4 (60)	4 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
85		32 (7)	32 (7)	32 (7)	8 (15) 32 (7)	8 (15) 16 (7)	4 (15) 32 (7)	128 (15)	256 (15)	256 (15)	64 (15)	64 (15)	64 (15)
<p>하기 화합물은 이미다졸 고리의 N-1번에 치환을 갖는 2-아미노-5-페닐 이미다졸 유도체이다. 5-페닐 고리는 3번 위치에 우레아 작용기를 함유한다.</p>													

[0448]

86					16 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
87					16 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
88		4 (30)	2 (30)	4 (30)	4 (60) 8 (30)	4 (60) 8 (30)	2 (60) 4 (30)	128 (60)	128 (30)	128 (30)			

하기 화합물은 페닐 고리의 3번 위치에 우레아 작용기를 갖는 2-아미노-4-페닐 유도체이다. 이들 우레아는 우레아 중 중심에서 먼 쪽에 있는 질소에 지방족 치환을 함유한다. 이러한 제한된 데이터 세트로부터, 알킬 사슬이 시클릭 알칸보다 약간 더 활성이 있는 것으로 보인다.

89			4 (60)		8 (60)	8 (60)	2 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			
90					32 (60)	32 (60)	32 (60)	128 (60)	256 (60)	256 (60)			

[0449]

하기 화합물은 티우 오레아 중 중심에서 먼 쪽에 있는 질소에 치환된 페닐 고리를 갖는 2-아미노-4-페닐 티우오레아이다. 제한된 개수의 데이터로부터, 이들 화합물은 우레아 유도체보다는 약간 덜 활성이 있는 것으로 보인다.

91		8 (15)	16 (15)	8 (15)	8 (30) 16 (15)	4 (30) 8 (15)	4 (30) 8 (15)	128 (15)	256 (15)	256 (15)			
----	--	-----------	------------	-----------	-------------------------	------------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	--	--	--

이들 유도체는 2-아미노이미다조 관능기가 우레아 중 각각의 질소에 있는 우레아 화합물이다. 일부는 대칭이며 일부는 대칭이 아니다.

92		4 (10) 16 (7)	4 (10) 6 (7)	8 (10) 8 (7)	4 (15) 8 (10)	4 (15) 4 (10)	8 (15) 8 (10)	128 (30) 128 (10)	128 (30) 256 (10)	256 (30) 256 (10)	64 (30) 64 (10)	32 (30) 32 (10)	64 (30) 64 (10)
93		6 (15)	2 (30) 4 (15)	4 (15)	3 (30) 8 (15) 16 (5)	3 (30) 4 (15) 32 (5)	2 (30) 4 (15) 16 (5)	128 (60)	128 (60)	128 (60)	32 (60)	16 (60)	24 (60)
94		4 (15) 16 (10) 16 (7)	4 (15) 8 (10) 16 (7)	4 (15) 8 (10) 16 (7)	4 (15) 8 (10) 16 (7)	2 (15) 4 (10) 16 (7)	2 (15) 4 (10) 8 (7)	128 (60)	128 (60)	128 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)
95		1 (30) 8 (15) 16 (10)	2 (30) 8 (15) 16 (10)	2 (30) 6 (15) 8 (10)	3 (60) 4 (30) 8 (15) 8 (10)	2 (60) 2 (30) 4 (15) 8 (10)	2 (60) 3 (30) 4 (15) 8 (10)	64 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)	32 (60)	32 (60)

[0450]

96		2 (15) 4 (7)	4 (15) 4 (7)	2 (15) 4 (7)	2 (15) 8 (7)	2 (15) 4 (7)	2 (15) 4 (7)	128 (30)	256 (30)	128 (30)	64 (15)	32 (15)	64 (15)
97		8 (2)	4 (2)	2 (2)	4 (4) 16 (2)	2 (4) 16 (2)	2 (4) 8 (2)	64 (60)	128 (60)	128 (60)	64 (60)	32 (60)	32 (60)
98		8 (4)	4 (4)		4 (4)	4 (4)		128 (60)	256 (60)	256 (60)	64 (60)	64 (60)	64 (60)

[0451]

[0452]

실시예 2: 6개의 화합물을 메로페넴과 병용하여 질병 통제 센터(CDC)에서 얻은 *A. baumannii* (Ab), *K. pneumoniae* (Kp), 및 *E. coli*의 카바페넴 내성 균주에 대한 활성에 대해 평가하였다. AR# - CDC로부터 할당된 AR-BANK 번호.

[0453]

표 2. 화합물에 따른 MIC 값

표 2

화합물	구조	메로페넴의 최소 억제 농도 (μg/mL) (사용된 2-아미노 이미다졸 화합물의 μM)																
		Ab AR #33	Ab AR #35	Ab AR #36	Ab AR #37	Ab AR #45	Ab AR #52	Ab AR #56	Ab AR #63	Ab AR #70	Ab AR #83	Ab AR #88	Kp AR# 40	Kp AR #41	Kp AR #68	Kp AR #98	E. coli AR #48	E. coli AR #55
없는 경우		128	128	128	256	16	8	32	128	8	256	512	1024	64	512	128	256	256
2		32 (15)	16 (15)	4 (30)	64 (15)	1.5 (15)	1.5 (15)	8 (15)	8 (30)	2 (7)	96 (15)	128 (15)	1024 (64)	32 (64)	256 (32)	64 (64)	128 (64)	64 (64)
92		12 (15)	8 (30)	4 (15)	32 (15)	2 (7)	2 (2)	8 (15)	8 (7)	4 (2)	64 (15)	64 (15)	256 (60)	64 (60)	64 (30)	64 (60)	256 (7)	128 (15)
7		16 (15)	32 (30)	8 (7)	32 (7)	1 (15)	2 (4)	8 (15)	32 (4)	4 (2)	24 (15)	64 (15)	64 (15)	8 (15)	128 (7)	64 (7)	64 (15)	64 (15)
93		64 (7)	32 (15)	16 (15)	64 (7)	2 (7)	3 (4)	16 (15)	8 (15)	1 (7)	64 (15)	64 (7)	1024 (64)	8 (64)	32 (32)	32 (32)	16 (32)	128 (16)

[0454]

68		64 (4)	64 (4)	48 (4)	64 (4)	3 (4)	4 (4)	4 (4)	128 (2)	1 (4)	64 (4)	64 (4)	64 (7)	64 (4)	128 (7)	32 (7)	128 (4)	64 (4)
97		4 (16)	2 (8)	1 (8)	32 (8)	1 (8)	2 (2)	2 (8)	8 (8)	0.5 (8)	16 (8)	32 (16)	1024 (64)	16 (64)	64 (32)	32 (16)	128 (16)	256 (32)

[0455]

[0456]

전술한 내용은 본 발명의 예시이고, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 발명은 하기의 청구범위에 의해 정의되며, 청구범위와 균등한 것이 본 발명에 포함된다.