(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0161962
(43) 공개일자 2023년11월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/365 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/365 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7031684
(22) 출원일자(국제) 2022년03월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/021467
(87) 국제공개번호 WO 2022/204231
국제공개일자 2022년09월29일
(30) 우선권주장
63/166,309 2021년03월26일 미국(US)

(71) 출원인
퍼듀 리서치 파운데이션
미국, 인디애나 47906, 웨스트 라파예트 파운드리 드라이브 101
(72) 발명자
라마찬드란, 파딘자레매드혼 브이.
미국, 인디애나 47906, 웨스트 라파예트 라그레인지 스트리트 473
셀림, 모하메드
미국, 버지니아 24060, 블랙스버그 데어필드 드라이브 1102
(74) 대리인
정영수

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **나이세리아 고노르호애의 치료 방법 및 재료**

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*)에 의해 유발되는 감염을 포함하여, 다양한 감염 대상체를 치료하기 위한 새로운 항생제로서의 일련의 화합물을 개시한다. 특히, 이들 화합물은 α-메틸렌 및 α-아미노메틸 락톤, 락탐, 이미노락톤 및 이미노락탐, 티오락톤, 티오노락톤, 티오락탐 및 티오노락탐을 포함한다. 이러한 감염을 치료하기 위한 약학 조성물 및 방법은 본 발명의 범위 내에 있다.

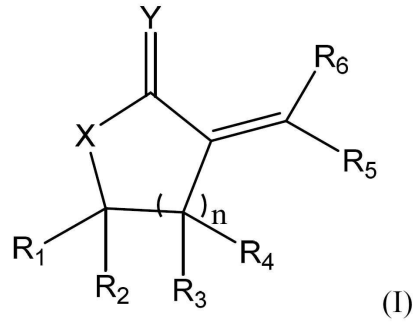
(52) CPC특허분류
A61P 31/04 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료 유효량의 하나 이상의 하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 감염 환자를 치료하는 방법:



(I)

여기서, X = O, NH, NR, S; Y = O, NH, NR, S; n = 1, 2, 3, 4; 및

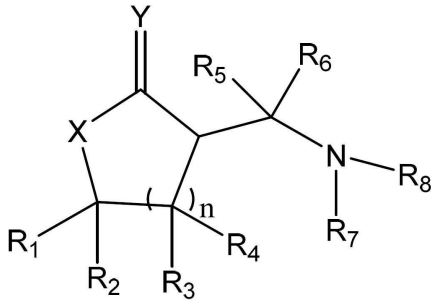
R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환됨.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 감염은 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*)에 의해 유발되는 방법.

청구항 3

치료 유효량의 하나 이상의 하기 화학식(II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 감염 환자를 치료하는 방법:



(II)

여기서, X = O, NH, NR, S; Y = O, NH, NR, S; n = 1, 2, 3, 4;

R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 및

R_7-R_8은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐 또는 아릴

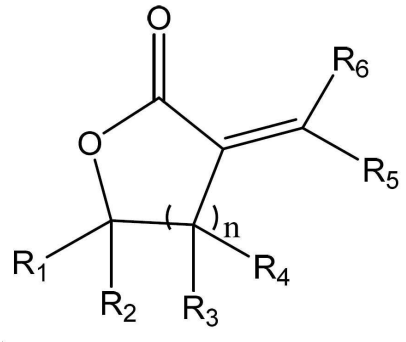
알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 R_7-R_8은 하나 이상의 헤테로원자가 있거나 없는 고리 시스템의 일부임.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 감염은 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*)에 의해 유발되는 방법.

청구항 5

치료 유효량의 하나 이상의 하기 화학식(III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 감염 환자를 치료하는 방법:



(III)

여기서, n = 1, 2, 3, 4; 및

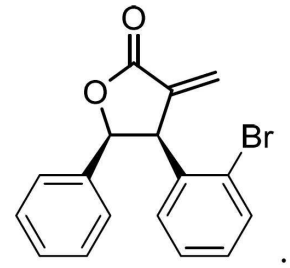
R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환됨.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 감염은 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*)에 의해 유발되는 방법.

청구항 7

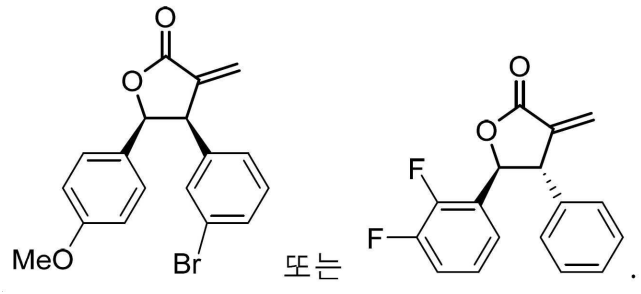
제5항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 방법:



.

청구항 8

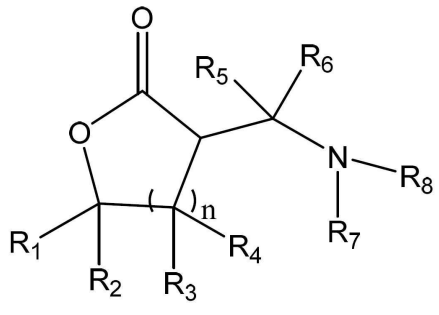
제5항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 방법:



.

청구항 9

치료 유효량의 하나 이상의 하기 화학식(IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 감염 환자를 치료하는 방법:



(IV)

여기서, n = 1, 2, 3, 4;

R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 및

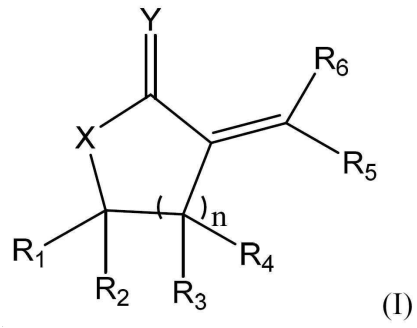
R_7-R_8은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 R_7-R_8은 하나 이상의 헤테로원자가 있거나 없는 고리 시스템의 일부임.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 감염은 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*)에 의해 유발되는 방법.

청구항 11

하기 화학식(I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 감염 환자 치료용 화합물:



(I)

여기서, X = O, NH, NR, S; Y = O, NH, NR, S; n = 1, 2, 3, 4; 및

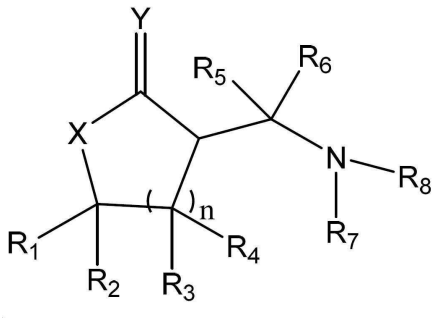
R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환됨.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 감염은 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*)에 의해 유발되는 화합물.

청구항 13

하기 화학식(II) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 감염 환자 치료용 화합물:



(II)

여기서, X = O, NH, NR, S; Y = O, NH, NR, S; n = 1, 2, 3, 4;

R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 및

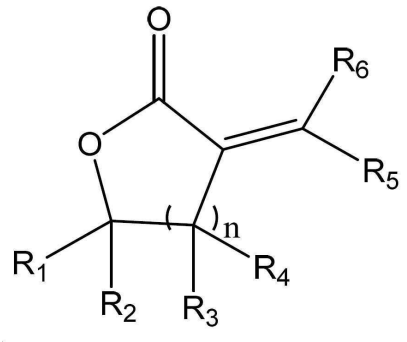
R_7-R_8은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 R_7-R_8은 하나 이상의 헤테로원자가 있거나 없는 고리 시스템의 일부임.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 감염은 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*)에 의해 유발되는 화합물.

청구항 15

하기 화학식(III) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 감염 환자 치료용 화합물:



(III)

여기서, n = 1, 2, 3, 4; 및

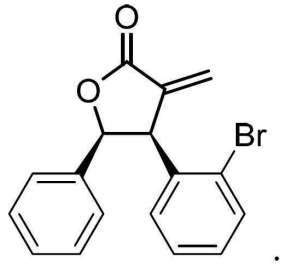
R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환됨.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 감염은 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*)에 의해 유발되는 화합물.

청구항 17

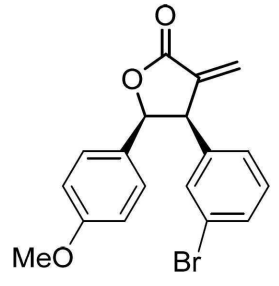
제15항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



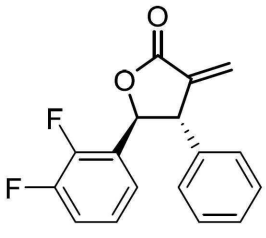
.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



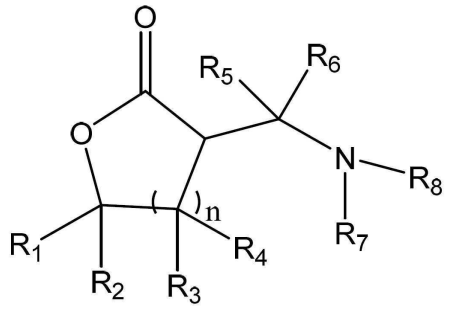
또는



.

청구항 19

하기 화학식(IV) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 감염 환자 치료용 화합물:



(IV)

여기서, n = 1, 2, 3, 4;

R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 및

R_7-R_8은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 R_7-R_8은 하나 이상의 헤테로원자가 있거나 없는 고리 시스템의 일부임.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 감염은 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*)에 의해 유발되는 화합물.

청구항 21

하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체와 함께, 제11항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 22

하나 이상의 희석제, 부형제 또는 담체와 함께, 제11항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물의 나노입자를 포함하는 약학 조성물.

청구항 23

대상체의 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*) 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 제11항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 24

제11항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 특정 이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 3월 26일에 출원된 미국 가특허 출원 제63/166,309호의 우선권 이익을 주장하며, 이들 내용은

그 전부가 본 개시내용에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명은 일반적으로 세균 감염 환자의 치료를 위한 화합물 및 방법에 관한 것으로서, 특히 나이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*)에 의해 유발되는 감염을 치료하기 위한 α-메틸렌 및 α-아미노메틸 락톤, 락탐, 이미노락톤 및 이미노락탐, 티오락톤, 티오놀락톤, 티오락탐 및 티오노락탐에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 본 섹션에서는 본 개시내용의 보다 나은 이해를 용이하게 하는 데 도움이 될 수 있는 측면을 소개한다. 따라서, 이러한 기재내용은 이러한 관점에서 읽어야 하며, 무엇이 선행 기술인지 아닌지에 대한 인정으로 이해되어서는 안 된다.

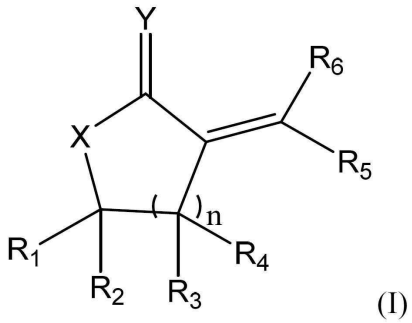
[0005] 성병(STI)인 임질은 전 세계적으로 주목할 만하고 긴급한 공중 보건 문제가 되었다[1]. 매년 약 7,800만 명이 임질에 감염된다. 거의 80년 동안, 임질은 항균제를 사용하여 성공적으로 치료/통제되었다[2]. 임질의 원인이 되는 세균인 나이세리아 고노르호애(임균)는 통제할 수 없는 슈퍼버그로 진화하고 있다. 감염 치료에 사용되는 설폰아미드, 페니실린, 초기 세팔로스포린, 테트라사이클린, 마크로라이드, 플루오로퀴놀론 등과 같은 대부분의 항균제에 내성을 갖는 나이세리아 고노르호애(N. gonorrhoeae) 균주(strain)의 높은 유병률이 최근에 나타났다. 미국 보건복지부 질병통제예방센터(CDC)는 임질을 3가지 우선순위 레벨(즉, 긴급, 심각, 우려) 중에서 3개의 긴급 세균 위협 중 하나로 지정했다[3]. 또한, 영국과 캐나다의 유사한 항균제 내성(AMR) 우선순위 목록에도 포함되어 있다. 주요 제약사들은 수익성이 없다는 이유로 항생제 연구사업을 계속 포기하고 있어, 상황은 더욱 악화되고 있다[4]. 새로운 항균제 약물을 찾는 것이 CDC의 최우선 과제이지만, 임질에 대해 승인된 항생제는 많지 않다. 예측에 의하면, 예방조치가 취해지지 않는다면, 항균제-내성 임균은 머지않아 공중보건 위기가 되어, 이미 급증하는 의료비에 큰 부담이 될 것이다. 저렴하고 안전한 새로운 종류의 임질 치료제가 절실히 필요하다. 부작용이 거의 없거나 또는 전혀 없이 임질을 치료하기 위해 향상된 효능을 갖춘, 선택적이고 비용 효율적인 항생제를 개발해야 할 절실한 필요성이 여전히 남아 있다.

발명의 내용

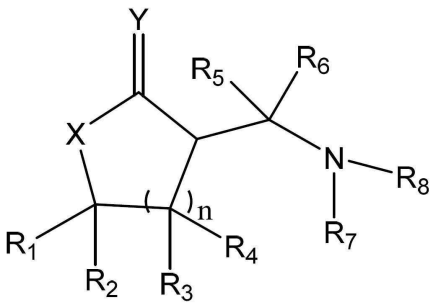
해결하려는 과제

과제의 해결 수단

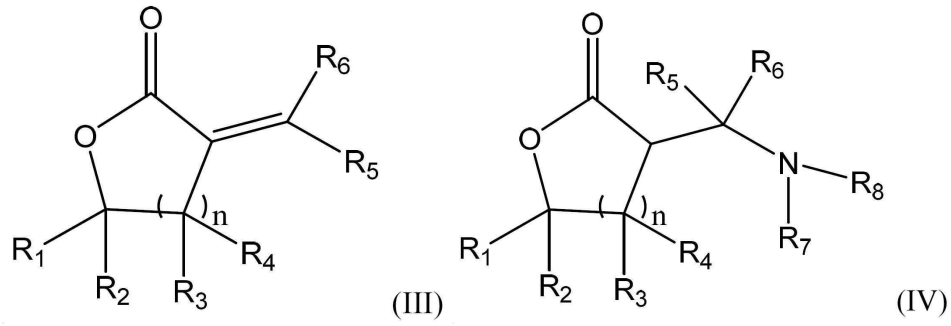
[0006] 본 발명은 일반적으로 감염성 질환의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0007] 

(I)



(II)

[0008] 

[0009] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0010] 여기서, X = O, NH, NR, S; Y = O, NH, NR, S; n = 1, 2, 3, 4; 일반 화학식에서, R_1-R_6은 동일하거나 상이하며, 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록실 기, 및 임의의 수의 탄소(1-30) 원자를 함유하는 임의의 다른 선형, 분지형 또는 환형(cyclic) 지방족 기일 수 있다. 이러한 기에는 산소, 황 또는 질소와 같은 하나 이상의 헤테로원자가 포함될 수 있다. 대표적인 기는 또한 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴(예를 들어, 오르토- 및/또는 메타- 및/또는 파라-치환된 페닐), 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이들에 제한되지는 않는다. 대표적인 치환에는 알콕시, 알킬티오, 할로, 히드록실, 페녹시, 아릴옥시, 시아노, 이소시아노, 카르보닐, 카르복실, 아미노, 아미도, 술포닐, 치환된 헤테로시클릭 등이 포함되지만, 이들에 제한되지는 않는다. 아미노 메틸 기(R_7 및 R_8)는 독립적으로 수소 원자, 및 임의의 다른 선형, 분지형 또는 환형 지방족 기 또는 아릴 또는 헤테로아릴 기 또는 치환된 아릴 기일 수 있다. R_7 및 R_8은 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘 등과 같이 2개 이상의 탄소를 포함하는 고리의 일부일 수 있다. 이러한 고리는 모르폴린, 티오모르폴린에서 각각 발견되는 N 또는 S 등과 같은 다른 헤테로원자를 포함할 수 있다. 이러한 화합물은 나이세리아 고노르호애에 의해 유발되는 감염 치료에 특히 유용하다.

[0011] 일부 다른 실시예에서, 본 발명은 대상체의 감염을 치료하기 위한 약제 제조에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0012] 일부 다른 실시예에서, 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체와 함께, 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

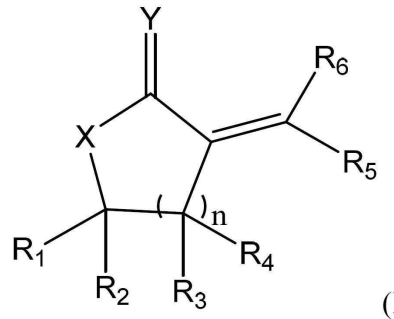
[0013] 본 발명의 이들 및 기타 특징, 측면 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 청구범위를 참조하면 보다 더 잘 이해될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 개시내용의 개념이 본 명세서의 설명에서 상세히 예시되고 설명되지만, 설명의 결과는 예시적인 것으로 간주되어야 하며 성격상 제한이 아닌 것으로 간주되어야 한다. 단지 예시적인 실시예만이 도시되고 설명되었으며, 본 개시내용의 기술적 사상 내에 있는 모든 변경 및 수정이 바람직하게는 보호되어야 한다는 것을 이해해야 한다.

[0015] 본 발명은 일반적으로 감염성 질환의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 이러한 질병을 치료하기 위한 약학 조성물 및 방법은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0016] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 감염 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다:



(I)

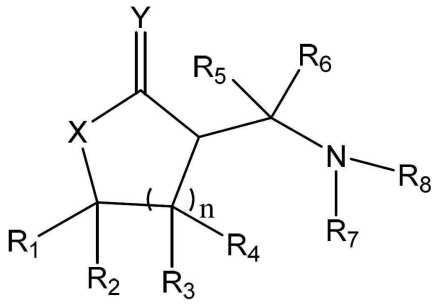
[0017]

[0018] 여기서, X = O, NH, NR, S; Y = O, NH, NR, S; n = 1, 2, 3, 4; 및

[0019] R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환됨.

[0020] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 감염 환자를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 감염은 나이세리아 고노르호애에 의해 유발된다.

[0021] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 하기 화학식(II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 감염 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다:



(II)

[0022]

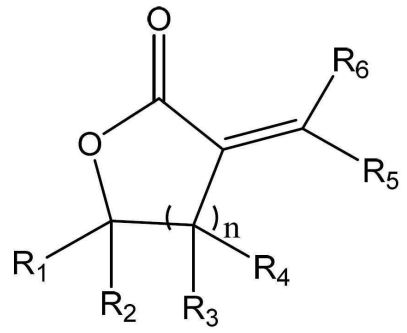
[0023] 여기서, X = O, NH, NR, S; Y = O, NH, NR, S; n = 1, 2, 3, 4;

[0024] R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 및

[0025] R_7-R_8은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 R_7-R_8은 하나 이상의 헤테로원자가 있거나 없는 고리 시스템의 일부임.

[0026] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 화학식(II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 감염 환자를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 감염은 나이세리아 고노르호애에 의해 유발된다.

[0027] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 하기 화학식(III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 감염 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다:



(III)

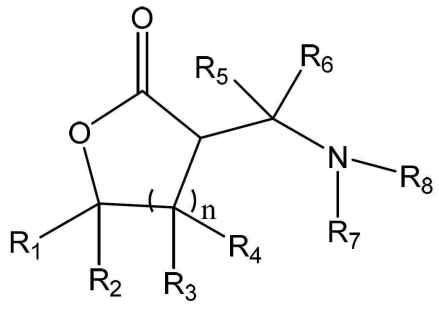
[0028]

[0029] 여기서, n = 1, 2, 3, 4; 및

[0030] R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환됨.

[0031] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 화학식(III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 감염 환자를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 감염은 나이세리아 고노르호애에 의해 유발된다.

[0032] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 하기 화학식(IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 감염 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다:



(IV)

[0033]

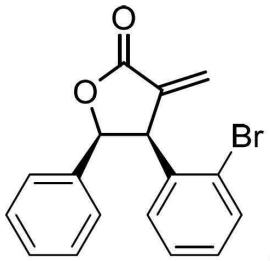
[0034] 여기서, n = 1, 2, 3, 4;

[0035] R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 및

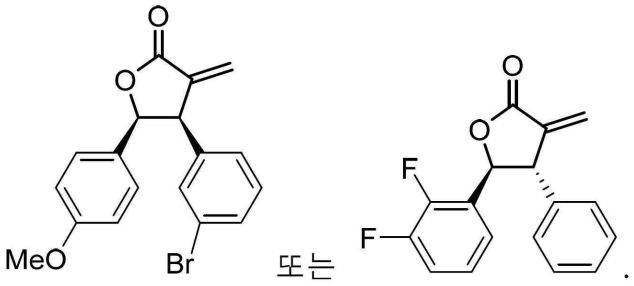
[0036] R_7-R_8은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 R_7-R_8은 하나 이상의 헤테로원자가 있거나 없는 고리 시스템의 일부임.

[0037] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 화학식(IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 해당 감염으로부터 구제가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 감염 환자를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 감염은 나이세리아 고노르호애에 의해 유발된다.

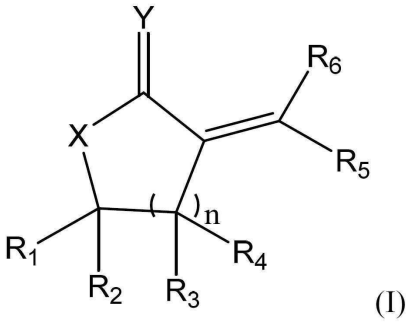
[0038] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하기 화학식의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 감염 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0039] 

[0040] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하기 화학식의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 감염 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0041] 

[0042] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 하기 화학식(I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 감염 환자 치료용 화합물에 관한 것이다:

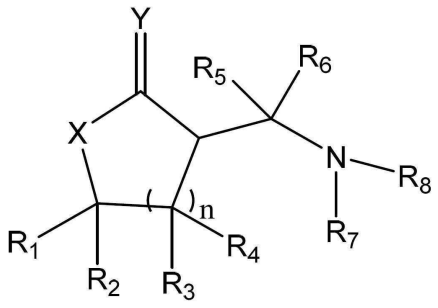
[0043] 

(I)

[0044] 여기서, X = O, NH, NR, S; Y = O, NH, NR, S; n = 1, 2, 3, 4; 및

[0045] R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환됨.

[0046] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 하기 화학식(II) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 감염 환자 치료용 화합물에 관한 것이다:

[0047] 

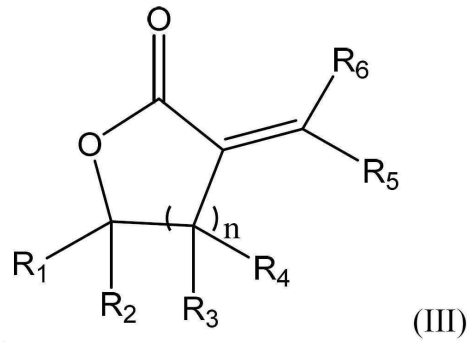
(II)

[0048] 여기서, X = O, NH, NR, S; Y = O, NH, NR, S; n = 1, 2, 3, 4;

[0049] R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 및

[0050] R_7-R_8은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 R_7-R_8은 하나 이상의 헤테로원자가 있거나 없는 고리 시스템의 일부임.

[0051] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 하기 화학식(III) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 감염 환자 치료용 화합물에 관한 것이다:

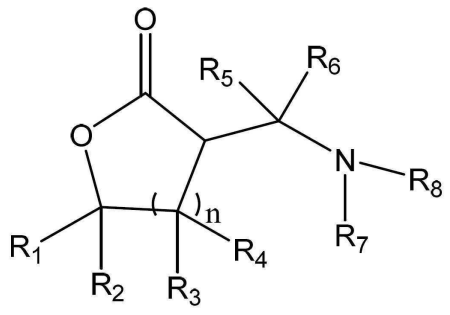
[0052] 

(III)

[0053] 여기서, n = 1, 2, 3, 4; 및

[0054] R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환됨.

[0055] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 하기 화학식(IV) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 감염 환자 치료용 화합물에 관한 것이다:

[0056] 

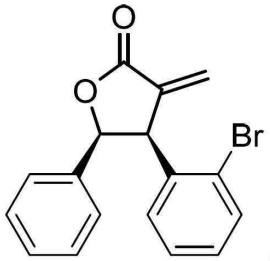
(IV)

[0057] 여기서, n = 1, 2, 3, 4;

[0058] R_1-R_6은 수소, 할로겐, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 및

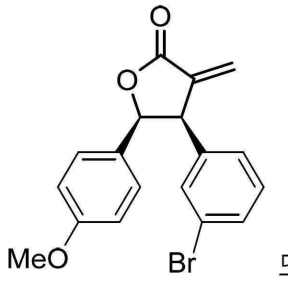
[0059] R_7-R_8은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알케닐, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐 또는 아릴알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 R_7-R_8은 하나 이상의 헤테로원자가 있거나 없는 고리 시스템의 일부임.

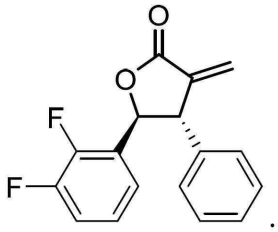
[0060] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하기 화학식 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 감염 환자 치료용 화합물에 관한 것이다:

[0061] 

.

[0062] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 치료 유효량의 하기 화학식 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 감염 환자 치료용 화합물에 관한 것이다:

[0063] 

또는 

.

[0064] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체와 함께, 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0065] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 하나 이상의 희석제, 부형제 또는 담체와 함께, 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물의 나노입자를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0066] 일부 예시적인 실시예에서, 본 발명은 대상체의 나이세리아 고노르호애 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 제11항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

[0067] 일부 다른 실시예에서, 본 발명은 대상체의 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0068] 본 명세서에 사용된 다음 용어 및 문구는 아래에 설명된 의미를 갖는다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0069] 본 개시내용에서, "약"이라는 용어는 예를 들어, 명시된 값 또는 명시된 범위 한계의 10% 이내, 5% 이내, 또는 1% 이내와 같이, 값 또는 범위의 가변성 정도를 허용할 수 있다. 본 개시내용에서, "실질적으로"라는 용어는 예를 들어, 명시된 값 또는 명시된 범위 한계의 90% 이내, 95%, 99%, 99.5%, 99.9%, 99.99% 이내, 또는 적어도 약 99.999% 또는 그 이상과 같이, 값 또는 범위의 가변성 정도를 허용할 수 있다.

[0070] 본 문서에서, "a", "an" 또는 "the"라는 용어는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한, 하나 또는 하나 이상을 포함하는 데 사용된다. "또는"이라는 용어는 달리 명시하지 않는 한 비배타적인 "또는"을 지칭하는 데 사용된다. 또한, 달리 정의되지 않은 본 명세서에 사용된 어법 또는 용어는 단지 설명을 위한 것이지 제한을 위한 것이 아니라는 것이 이해되어야 한다. 섹션 제목의 사용은 문서 읽기를 돕기 위한 것이며, 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 또한, 섹션 제목과 관련된 정보는 해당 특정 섹션의 내부 또는 외부에서 발생할 수 있다. 또한, 본 문서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 문서는 마치 개별적으로 참조로 포함된 것처럼, 그 전체 내용이 참조로 여기에 포함된다. 본 문서와 참조로 포함된 문서 사이에 일관성 없는 사용법이 있는 경우, 본 문서에 포함된 참조의 사용법은 본 문서의 사용법을 보완하는 것으로 간주되어야 하다. 양립할 수 없는 불일치의 경우, 본 문서의 사용법이 사용된다.

[0071] 본 명세서에 사용된 "치환된"이라는 용어는 내부에 함유된 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 비-수소 원자로 대체된 작용기를 의미한다. 본 명세서에 사용된 "작용기" 또는 "치환기"라는 용어는 분자에 치환될 수 있거

나 치환되는 기를 지칭한다. 치환기 또는 작용기의 예는 할로겐(예를 들어, F, Cl, Br 및 I); 히드록실 기, 알콕시 기, 아릴옥시 기, 아랄킬옥시 기, 옥소(카르보닐) 기, 카복실 기(예를 들어, 카복실산, 카복실레이트 및 카복실레이트 에스테르 포함)와 같은 기 내의 산소 원자; 티올기, 알킬 및 아릴 설파이드 기, 설폭사이드 기, 설폰 기, 설포닐 기, 및 설폰아미드 기와 같은 기 내의 황 원자; 아민, 아지드, 히드록실아민, 시아노, 니트로 기, N-산화물, 히드라지드 및 에나민과 같은 기 내의 질소 원자; 및 다양한 기 내의 다른 헤테로원자를 포함하지만, 이들에 제한되지는 않는다.

[0072] 본 명세서에 사용된 "알킬"이라는 용어는 1 내지 약 20개의 탄소 원자(C_1-C_{20}), 1 내지 12개의 탄소 원자(C_1-C_{12}), 1 내지 8개의 탄소 원자(C_1-C_8), 또는 일부 실시예에서는 1 내지 6개의 탄소 원자(C_1-C_6)를 갖는 치환된 또는 비치환된 직쇄 및 분지형 알킬 기 및 시클로알킬 기를 지칭한다. 직쇄 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 및 n-옥틸 기와 같은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것이 포함된다. 분지형 알킬 기의 예에는 이소프로필, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, 이소펜틸 및 2,2-디메틸프로필 기가 포함되지만, 이들에 제한되지는 않는다. 본 명세서에 사용된 "알킬"이라는 용어는 n-알킬, 이소알킬 및 안테이소알킬 기뿐만 아니라 기타 분지쇄 형태의 알킬을 포함한다.

[0073] 대표적인 치환된 알킬 기는 본 명세서에 나열된 임의의 기, 예를 들어 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 알콕시 및 할로겐 기로 1회 이상 치환될 수 있다.

[0074] 본 명세서에 사용된 "알케닐"이라는 용어는 2 내지 20개의 탄소 원자(C_2-C_{20}), 2 내지 12개의 탄소 원자(C_2-C_{12}), 2 내지 8개의 탄소 원자(C_2-C_8), 또는 일부 실시예에서는 2 내지 4개의 탄소 원자(C_2-C_4), 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 치환된 또는 비치환된 직쇄 및 분지형 2가 알케닐 및 시클로알케닐 기를 지칭한다. 직쇄 알케닐 기의 예에는 -CH=CH-, $-CH=CHCH_2-$ 등과 같이 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것들이 포함된다. 분지형 알케닐 기의 예에는 $-CH=C(CH_3)-$ 등이 포함되지만, 이들에 제한되지는 않는다.

[0075] 알키닐 기는 삼중 결합된 탄소에 결합된 수소 원자가 알킨 분자로부터 제거될 때 형성되는 탄소 원자 상에 부착(attachment)의 개방 지점을 포함하는 단편이다. 본 명세서에 사용된 "히드록시알킬"이라는 용어는 적어도 하나의 히드록실(-OH) 기로 치환된, 본 명세서에 정의된 알킬 기를 지칭한다.

[0076] 본 명세서에 사용된 "시클로알킬"이라는 용어는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸 기(이들에 제한되지는 않음)와 같은 치환 또는 비치환된 환형 알킬 기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 시클로알킬 기는 3 내지 약 8-12개의 고리 구성원을 가질 수 있는 반면, 다른 실시예에서 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 4, 5, 6 또는 7의 범위이다. 일부 실시예에서, 시클로알킬 기는 3개 내지 6개의 탄소 원자(C_3-C_6)를 가질 수 있다. 시클로알킬 기는 노르보르닐, 아다만틸, 보르닐, 캄페닐, 이소캄페닐 및 카레닐 기(이들에 제한되지는 않음)과 같은 다환식(polycyclic) 시클로알킬 기, 및 데칼리닐 등(이들에 제한되지는 않음)과 같은 융합된 고리를 추가로 포함한다.

[0077] 본 명세서에 사용된 "아실"이라는 용어는 기가 카르보닐 탄소 원자를 통해 결합된 카르보닐 모이어티(moiety)를 함유하는 기를 지칭한다. 카르보닐 탄소 원자는 또한 치환 또는 비치환된 알킬, 아릴, 아랄킬 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 기 등의 일부일 수 있는 또 다른 탄소 원자에 결합된다. 카르보닐 탄소 원자가 수소에 결합된 특별한 경우에, 기는 "포르밀" 기, 즉 그 용어가 본 명세서에서 정의된 아실 기이다. 아실 기는 카르보닐 기에 결합된 0 내지 약 12-40, 6-10, 1-5 또는 2-5개의 추가 탄소 원자를 포함할 수 있다. 아크릴로일 기는 아실 기의 예이다. 아실 기는 본 명세서의 의미 내에서 헤테로원자를 포함할 수도 있다. 니코티노일 기(피리딜-3-카르보닐)는 본 명세서의 의미 내에서 아실 기의 예이다. 다른 예에는 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸, 피리딜아세틸, 신나모일 및 아크릴로일 기 등이 포함된다. 카르보닐 탄소 원자에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기가 할로겐을 포함하는 경우, 해당 기를 "할로아실" 기라고 용어 지칭한다. 예를 들어, 트리플루오로아세틸 기가 있다.

[0078] 본 명세서에 사용된 "아릴"이라는 용어는 고리에 헤테로원자를 함유하지 않는 치환 또는 비치환된 환형 방향족 탄화수소를 지칭한다. 따라서, 아릴 기는 페닐, 아줄레닐, 헵탈레닐, 비페닐, 인다세닐, 플루오레닐, 페난트레닐, 트리페닐레닐, 피레닐, 나프타세닐, 크리세닐, 비페닐레닐, 안트라세닐 및 나프틸 기를 포함하지만, 이들에 제한되지는 않는다. 일부 실시예에서, 아릴 기는 기의 고리 부분에 약 6 내지 약 14개의 탄소(C_6-C_{14}) 또는 6 내지 10개의 탄소 원자(C_6-C_{10})를 함유한다. 아릴 기는 본 명세서에 정의된 바와 같이, 비치환되거나 치환될 수 있

다. 대표적인 치환된 아릴 기는 일-치환되거나 1회 이상 치환될 수 있으며, 이는 예를 들어, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환된 페닐 또는 2 내지 8 치환된 나프틸 기를 포함하지만, 이들에 제한되지는 않는다. 이는 본 명세서에 나열된 것과 같은 탄소 또는 비-탄소 기로 대체될 수 있다.

[0079] 본 명세서에 사용된 "아랄킬" 및 "아릴알킬"이라는 용어는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본 명세서에 정의된 아릴 기에 대한 결합으로 대체되는, 본 명세서에 정의된 알킬 기를 지칭한다. 대표적인 아랄킬 기에는 4-에틸-인다닐과 같은 융합된 (시클로알킬아릴)알킬 기 및 벤질 및 페닐에틸 기가 포함된다. 아르알케닐 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본 명세서에 정의된 아릴 기에 대한 결합으로 대체되는, 본 명세서에 정의된 알케닐 기이다.

[0080] 본 명세서에 사용된 "헤테로시클릴"이라는 용어는 3개 이상의 고리 구성원(이 중 하나 이상은 이들에 제한되지 않지만, B, N, O 및 S와 같은 헤테로원자이다)을 함유하는 치환 또는 비치환된 방향족 및 비-방향족 고리 화합물을 지칭한다. 따라서, 헤테로시클릴은 시클로헤테로알킬, 또는 헤테로아릴, 또는 다환식인 경우, 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시예에서, 헤테로시클릴 기는 3 내지 약 20개의 고리 구성원을 포함하는 반면, 다른 이러한 기는 3 내지 약 15개의 고리 구성원을 갖는다. 일부 실시예에서, 헤테로시클릴 기는 3 내지 8개의 탄소 원자(C_3-C_8), 3 내지 6개의 탄소 원자(C_3-C_6) 또는 6 내지 8개의 탄소 원자(C_6-C_8)를 포함하는 헤테로시클릴 기를 포함한다.

[0081] 헤테로아릴 고리는 헤테로시클릴 기의 일 실시예이다. "헤테로시클릴 기"라는 문구에는 융합된 방향족 및 비-방향족 기를 포함하는 융합된 고리 종이 포함된다. 대표적인 헤테로시클릴 기는 피롤리디닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 크로마닐, 인돌리노닐, 이소인돌리노닐, 푸라닐, 피롤리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 티오페닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸리닐 및 벤지미다졸리닐 기를 포함하지만, 이들에 제한되지는 않는다.

[0082] 본 명세서에 사용된 "헤테로시클릴알킬"이라는 용어는 본 명세서에 정의된 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본 명세서에 정의된 헤테로시클릴 기에 대한 결합으로 대체되는, 본 명세서에 정의된 알킬 기를 지칭한다. 대표적인 헤테로시클릴알킬 기는 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, 테트라히드로푸란-2-일 메틸 및 인돌-2-일 프로필을 포함하지만, 이들에 제한되지는 않는다.

[0083] 본 명세서에 사용된 "헤테로아릴알킬"은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본 명세서에 정의된 헤테로아릴 기에 대한 결합으로 대체된 본 명세서에 정의된 알킬 기를 의미한다.

[0084] 본 명세서에 사용된 "알콕시"라는 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같이, 시클로알킬 기를 포함하는 알킬 기에 연결된 산소 원자를 지칭한다. 선형 알콕시 기의 예에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등이 포함되지만, 이들에 제한되지는 않는다. 분지형 알콕시의 예에는 이소프로폭시, sec-부톡시, tert-부톡시, 이소펜틸옥시, 이소헥실옥시 등이 포함되지만, 이들에 제한되지는 않는다. 환형 알콕시의 예에는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시 등이 포함되지만, 이들에 제한되지는 않는다. 알콕시 기는 이중 또는 삼중 결합을 추가로 포함할 수 있고, 헤테로원자를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 알릴옥시 기는 본 명세서의 의미 내에서 알콕시 기이다. 메톡시에톡시 기는 또한 구조의 2개의 인접한 원자가 그것과 함께 치환된다는 맥락에서 메틸렌디옥시 기와 마찬가지로, 본 명세서의 의미 내에서 알콕시 기이다.

[0085] 본 명세서에 사용된 "아민"이라는 용어는 예를 들어, 화학식 $N(기)_3$을 갖는 1차, 2차 및 3차 아민을 지칭하며, 여기서 각각의 기는 알킬, 아릴 등과 같이 독립적으로 H 또는 비-H일 수 있다. 아민에는 $R\text{-}NH_2$, 예를 들어 알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민; R_2NH(여기서, 각각의 R은 독립적으로 선택됨), 예를 들어 디알킬아민, 디아릴아민, 아랄킬아민, 헤테로시클릴아민 등; 및 R3N(여기서, 각각의 R은 독립적으로 선택됨), 예를 들어 트리알킬아민, 디알킬아릴아민, 알킬디아릴아민, 트리아릴아민 등이 있다. "아민"이라는 용어는 또한 본 명세서에서 사용된 암모늄 이온을 포함한다.

[0086] 본 명세서에 사용된 "아미노 기"라는 용어는 $-NH_2$, -NHR, $-NR_2$, $-NR_3^+$ 형태의 치환기를 의미하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 선택되고, 양성자화(protonated)될 수 없는 $-NR_3^+$를 제외하고는, 각각의 양성자화된 형태를 지칭한다. 따라서, 아미노 기로 치환된 모든 화합물은 아민으로 볼 수 있다. 본 명세서의 의미 내에서 "아미노 기"는 1차, 2차, 3차 또는 4차 아미노 기일 수 있다. "알킬아미노" 기에는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 및 트리

알킬아미노 기가 포함된다.

[0087] 본 명세서에 사용된 "할로", "할로겐" 또는 "할라이드" 기라는 용어는 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 지칭한다.

[0088] 본 명세서에 사용된 "할로알킬" 기라는 용어는 모노-할로 알킬 기, 모든 할로 원자가 동일하거나 상이할 수 있는 폴리-할로 알킬 기, 및 모든 수소 원자가 플루오로와 같은 할로겐 원자로 대체된 퍼-할로(per-halo) 알킬 기를 포함한다. 할로알킬의 예에는 트리플루오로메틸, 1,1-디클로로에틸, 1,2-디클로로에틸, 1,3-디브로모-3,3-디플루오로프로필, 퍼플루오로부틸, $-CF(CH_3)_2$ 등이 포함된다.

[0089] 본 명세서에 사용된 "선택적으로 치환된" 또는 "선택적인 치환기"라는 용어는 해당 기가 비치환되거나 지정된 치환기 중 하나 이상으로 치환됨을 지칭한다. 해당 기가 2개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. "독립적으로", "독립적으로 존재한다" 및 "~로부터 독립적으로 선택된다"라는 용어를 사용하는 경우, 해당 기가 동일하거나 상이할 수 있음을 의미한다. 본 명세서에 정의된 특정 용어는 구조에서 두 번 이상 나타날 수 있으며, 이러한 경우 각각의 용어는 서로 독립적으로 정의될 것이다.

[0090] 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있거나, 그렇지 않으면 다중 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 일 실시예에서, 본 명세서에 기재된 발명은 임의의 특정한 입체화학적 요구사항에 제한되지 않으며, 이를 포함하는 화합물, 조성물, 방법, 용도 및 약제는 광학적으로 순수할 수 있거나, 라세미체 및 거울상이성질체의 다른 혼합물, 부분입체이성질체의 다른 혼합물 등을 포함하는 다양한 입체이성질체 혼합물일 수 있음을 이해해야 한다. 이러한 입체이성질체의 혼합물은 하나 이상의 상이한 키랄 중심에서 입체화학적 배열의 혼합물을 포함하면서, 하나 이상의 키랄 중심에서 단일 입체화학적 배열을 포함할 수 있다는 것도 이해해야 한다.

[0091] 유사하게, 본 명세서에 기재된 화합물은 시스, 트랜스 이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, E 및 Z 이중 결합과 같은 기하학적 중심을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 본 명세서에 기재된 발명은 임의의 특정 기하 이성질체 요건에 제한되지 않으며, 이를 포함하는 화합물, 조성물, 방법, 용도 및 약제는 순수하거나, 또는 임의의 다양한 기하 이성질체 혼합물일 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 이러한 이성질체의 혼합물은 하나 이상의 상이한 이중 결합 및 키랄 탄소에서는 기하학적 구조의 혼합물을 포함하면서, 하나 이상의 이중 결합 및 키랄 탄소에서 단일 배열을 포함할 수 있다는 것도 이해해야 한다.

[0092] 본 명세서에 사용된 "염" 및 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 모 화합물이 이들의 산 또는 염기 염을 생성함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예에는 아민과 같은 염기성 기의 무기산염 또는 유기산염; 및 카르복실산과 같은 산성 기의 알칼리 또는 유기 염이 있지만, 이들에 제한되지는 않는다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 무-독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 무-독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 무-독성 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 설팜산, 인산 및 질산과 같은 무기산; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 젖산, 말산, 타르타르산, 구연산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산 등과 같은 유기산으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0093] 약학적으로 허용가능한 염은 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 어떤 경우에는, 이러한 염은 이들 화합물의 유리산 또는 염기 형태를, 물 또는 유기 용매, 또는 이 둘의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985에서 찾아볼 수 있으며, 그 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0094] "용매화물"이라는 용어는 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 추가로 포함하는 화합물 또는 이의 염을 의미한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.

[0095] "전구약물"은 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내) 하에서 가수분해, 산화 또는 다른 방법으로 반응하여, 활성 화합물, 특히 본 발명의 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예에는 생가수분해성 아미드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카바메이트, 생가수분해성 탄산염, 생가수분해성 우레이드, 및 생가수분해성 인산염 유사체와 같은 생가수분해성 모이어티를 포함하는, 본 발명의 화합물의 유도체 및 대사산물이 포함되지만, 이들에 제한되지는 않는다. 카르복실 작용기를 갖는 화합물의 특정 전구약물은 카르복실산

의 저급 알킬 에스테르이다. 카복실레이트 에스테르는 분자에 존재하는 임의의 카복실산 모이어티를 에스테르화함으로써 편리하게 형성된다. 전구약물은 일반적으로 문헌[Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 및 Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH)]에 기재된 것과 같이, 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0096] 추가로, 상기 및 다음의 각각의 실시예에서, 화학식은 화합물의 모든 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고 나타낼 뿐만 아니라, 화합물 화학식의 임의의 모든 수화물 및/또는 용매화물, 또는 이들의 염도 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 히드록시, 아미노 기 등과 같은 특정 작용기는 화합물의 다양한 물리적 형태에서, 물 및/또는 다양한 용매와 복합체 및/또는 배위 화합물을 형성하는 것으로 이해되어야 하다. 따라서, 상기 화학식은 다양한 수화물 및/또는 용매화물을 포함하고 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 상기 및 다음의 각각의 실시예에서, 화학식은 각각의 가능한 이성질체, 예를 들어 입체이성질체 및 기하 이성질체를 개별적으로 및 임의의 모든 가능한 혼합물로 포함하고 나타내는 것으로 또한 이해되어야 한다. 상기 및 다음의 각각의 실시예에서, 화학식은 화합물의 임의의 모든 결정질 형태, 부분 결정질 형태, 및 비-결정질 및/또는 무정형 형태를 포함하고 나타내는 것으로 또한 이해되어야 한다.

[0097] "약학적으로 허용가능한 담체"라는 용어는 당업계에 알려져 있으며, 임의의 대상 조성물 또는 그 구성요소를 운반하거나 이송하는 데 관여하는, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 지칭한다. 각각의 담체는 대상 조성물 및 그 구성요소와 양립할 수 있고 환자에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 약학적으로 허용가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 유당, 포도당 및 수크로스와 같은 당; (2) 옥수수 전분, 감자 전분과 같은 전분; (3) 셀룰로오스 및 그 유도체, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 한천; (14) 수산화마그네슘, 수산화알루미늄과 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 무발열원(pyrogen-free) 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 제약 제제에 사용되는 기타 무-독성 호환 물질.

[0098] 본 명세서에 사용된 "투여하는"이라는 용어는 경구(po), 정맥내(iv), 근육내(im), 피하(sc), 경피, 흡입, 협측, 안구(ocular), 설하, 질, 직장 등(이들에 제한되지는 않음)을 포함하여, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물을 환자에게 도입하는 모든 수단을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 통상적인 무독성 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 단위 제형 및/또는 제제로 투여될 수 있다.

[0099] 경구 투여를 위한 예시적인 형식에는 정제, 캡슐, 엘릭서, 시럽 등이 포함된다. 비경구 투여를 위한 예시적인 경로에는 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막외, 요도내, 흉골내, 근육내 및 피하뿐만 아니라, 당업계에서 인정하는 비경구 투여의 임의의 다른 경로가 포함된다.

[0100] 비경구 투여의 예시적인 수단에는 바늘(미세바늘 포함) 주사기, 바늘 없는 주사기 및 주입 기술뿐만 아니라, 당업계에서 인정하는 임의의 다른 비경구 투여 수단이 포함된다. 비경구 제제는 일반적으로 염, 탄수화물 및 완충제(바람직하게는, 약 3 내지 약 9 범위의 pH)와 같은 부형제를 함유할 수 있는 수용액이지만, 일부 용도의 경우, 멸균 무발열원 물과 같은 적합한 비히클과 함께 사용될 수 있도록, 멸균 비-수성 용액 또는 건조 형태로서 더 적합하게 제제화될 수 있다. 예를 들어, 동결건조에 의한 멸균 조건 하의 비경구 제제의 제조는 당업자에게 잘 알려진 표준 약학 기술을 사용하여 용이하게 달성될 수 있다. 화합물의 비경구 투여는 식염수 형태로 또는 리포솜에 혼입된 화합물과 함께, 예시적으로 수행된다. 화합물 자체가 용해될 만큼 충분한 가용성(soluble)이 없는 경우, 에탄올과 같은 가용화제를 적용할 수 있다.

[0101] 청구된 조합물의 각 화합물의 투여량은 투여 방법, 치료할 질환, 질환의 중증도, 질환을 치료할 것인지 예방할 것인지 여부, 연령, 체중 및 치료를 받을 사람의 건강을 비롯한 여러 요인에 따라 달라진다. 또한, 특정 환자에 대한 약물유전체학(약동학, 약역학 또는 치료 효능 프로파일에 대한 유전자형의 영향) 정보는 사용되는 투여량에 영향을 미칠 수 있다.

[0102] 본 명세서에 기재된 방법에서, 공동-투여의 개별 성분, 또는 조합은 임의의 적합한 수단에 의해 일제히, 동시에, 순차적으로, 개별적으로, 또는 단일 제약 제제로 투여될 수 있음을 이해해야 한다. 공동-투여되는 화합물 또는 조성물이 별도의 제형으로 투여되는 경우, 각 화합물에 대해 1일 투여되는 투여량의 수는 동일하거나 상이할 수 있다. 화합물 또는 조성물은 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 화합물 또는 조성

물은 분할 형태 또는 단일 형태로 동시에, 치료 과정 동안 동일하거나 상이한 시간에, 동시 또는 교번(alternating) 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0103] 본 명세서에 사용된 "치료 유효량"이라는 용어는 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의가 추구하는 조직 시스템, 동물 또는 인간에서, 치료 중인 질병 또는 장애의 증상 완화를 포함하는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 지칭한다. 일 측면에서, 치료 유효량은 임의의 의학적 치료에 적용할 수 있는 합리적인 이익/위험 비율로 질병 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화할 수 있는 양이다. 그러나, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 수 있음을 이해해야 하다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 치료 유효 투여량 레벨은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강상태, 성별 및 식이요법: 투여 시간, 투여 경로 및 사용된 특정 화합물의 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 숙련된 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에게 잘 알려진 요인을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.

[0104] 투여 경로에 따라, 약 1μg/kg 내지 약 1g/kg 범위에 속하는 투여량을 포함하는 광범위한 허용가능 투여량이 본 명세서에서 고려된다. 투여량은 단일 또는 분할될 수 있으며, q.d.(하루에 한 번), b.i.d.(하루에 두 번), t.i.d.(하루에 세 번) 또는 격일로, 일주일에 한 번, 한 달에 한 번, 분기에 한 번 등을 포함하여, 다양한 프로토콜에 따라 투여될 수 있다. 이들 각각의 경우에, 본 명세서에 기재된 치료 유효량은 투여 인스턴스에 대응하거나, 또는 대안적으로 투여 프로토콜에 의해 결정된 바와 같은 총 일일, 주간, 월간 또는 분기별 투여량에 대응하는 것으로 이해된다.

[0105] 본 명세서에 기재된 예시적 투여량 및 투여 프로토콜에 더하여, 본 명세서에 기재된 화합물 중 어느 하나 또는 혼합물의 유효량은 공지 기술을 사용하여 담당 진단의 또는 의사에 의해, 및/또는 유사한 상황에서 얻은 결과를 관찰함으로써, 결정될 수 있음을 이해해야 한다. 유효량 또는 투여량을 결정할 때, 담당 진단의 또는 의사는 인간을 포함한 포유동물의 종, 크기, 연령, 일반적인 건강상태, 관련된 특정 질병 또는 장애, 질병 또는 장애의 정도 또는 관련 정도 또는 중증도, 개별 환자의 반응, 투여된 특정 화합물, 투여 방식, 투여된 제제의 생체이용률 특성, 선택된 투여량 요법, 병용 약물의 사용 및 기타 관련 상황을 포함하지만, 이들에 제한되지는 않는 다양한 요인을 고려해야 한다.

[0106] "환자"라는 용어는 인간 및 반려 동물(개 및 고양이 등) 및 가축 동물과 같은 비-인간 동물을 포함한다. 가축 동물은 식량 생산을 위해 사육되는 동물이다. 치료할 환자는 바람직하게는 포유동물, 특히 인간이다.

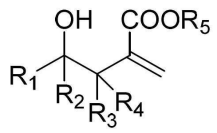
[0107] 임질에 대한 제약 연구 및 개발 파이프라인은 상대적으로 빈약하며, 임상 개발의 다양한 단계에 있는 새로운 후보 약물은 단지 하기의 3개뿐이다[5]: 최근 제3상 임상시험이 완료된 솔리트로마이신(Cempra Inc. 제작); 제2상 임상시험이 완료된 졸리플로다신(Entasis Therapeutics); 및 제2상 임상시험이 또한 완료된 제포티다신(GlaxoSmithKline).

[0108] 다수의 자연 발생 화학예방제 및 세포보호제는 친전자성 α,β-불포화 카르보닐 기를 함유한다(도 4, 원표시됨)[13]. 세스퀴테르펜 락톤과 같은 알파-메틸렌 감마-부티로락톤(AMGBL)을 함유하는 자연 발생 화합물은 이들의 항암 특성으로 인해 연구자들의 관심을 끌어왔다[14]. 파르테놀라이드(Parthenolide)는 최근 상당한 관심을 끌고 있는 락톤의 일 예이다[15]. 디메틸아민으로 파르테놀라이드를 아민화하여 쉽게 접근할 수 있는 디메틸아미노파르테놀라이드(DMAPT)는 생체-활성 AMGBL 파테놀라이드로 탈아민화되는 것으로 여겨진다[16]. 최근 Crooks 및 동료들은 일련의 아미노파르테놀라이드의 제조 및 항암 특성을 보고했다[17]. 합성 AMGBL 및 α-아미노메틸-γ-부티로락톤(AAGBL)도 강력한 항암 특성을 갖는 것으로 나타났다[18]. 그러나, 천연 AMGBL을 항균제로 검토한 보고는 거의 없고, 합성 AMGBL을 검토한 보고도 전혀 없다[19, 20].

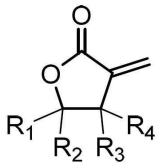
[0109] 본 발명은 α-메틸렌락톤 및 α-알킬아미노락톤, 특히 γ-락톤의 합성이 세균 감염 치료를 위한 신규한 부류의 분자를 제공할 것이라는 기대에 기초한다.

[0110] 본 발명은 β,γ-이치환 α-메틸렌-γ-히드록시 에스테르(AMGHE, A), β,γ-이치환 α-메틸렌락톤(AMGBL, B) 및 β,γ-이치환-α-아미노메틸락톤(AAMLA, C), 락탐, 티오락톤, 티오노락톤, 티오락탐, 이미노락톤 및 이미노락탐의 용도에 관한 것이며, 이는 아래 도시된 일반 구조식을 가지며 성병인 임질 치료에 사용된다.

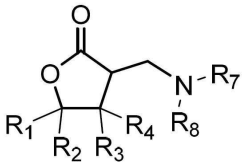
[0111] 현재, 본 발명은 임질 치료를 위한 효과적이고 선택적이며 강력한 약물 후보로서, α- 및 β-이치환 α-메틸렌-γ-히드록시 에스테르(AMGHE), α-메틸렌-β- 또는 γ- 또는 β,γ-치환-γ-락톤(AMGBL) 및 α-아미노메틸-β- 또는 γ- 또는 β,γ-치환-γ-락톤(AAMLA)에 특히 주력하고 있다.



알파-메틸렌-감마-
히드록시 에스테르
(AMGHE, **A**)



알파-메틸렌-감마-
부티로락톤
(AMGBL, **B**)

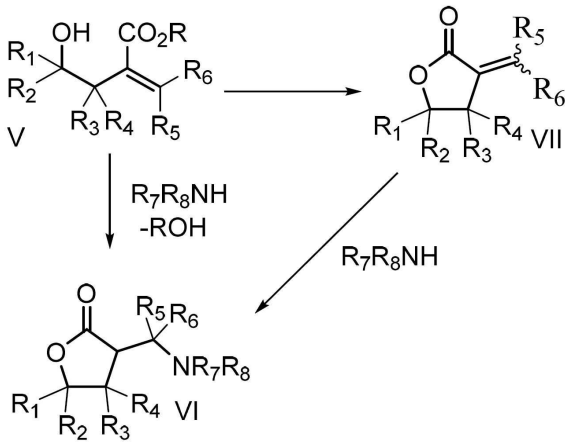


알파-아미노메틸-
감마-부티로락톤
(AAMLA, **C**)

[0112]

[0113] 일반 구조식 V의 일련의 γ-히드록시-α-메틸렌 에스테르를 공개된 절차에 따라 제조하였다[21-25]. 앞서 설명한 바와 같이, 이들은 대응 AMGBL(일반 구조식 VII)로 변환되었다. 화학식 VII의 분자는 기재된 바와 같이 대응하는 α-아미노메틸락톤(일반 구조식 VI)으로 변환되었다[26]. 화학식 V의 분자는 이전에 기재된 바와 같이, 분자 VI으로 직접 변환되었다[27].

[0114] 합성은 반응식 1로 도시된다.

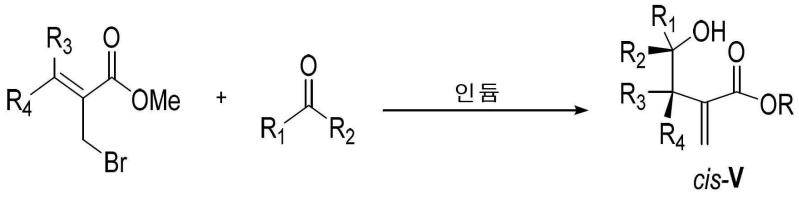


[0115]

[0116] 반응식 1

[0117] 화학식 V, VI 및 VII의 화합물의 합성을 위한 대표적인 절차가 하기에 제공된다.

[0118] 1. 시스-γ-히드록시에스테르(화합물 화학식 V)의 제조를 위한 일반적인 절차[21].

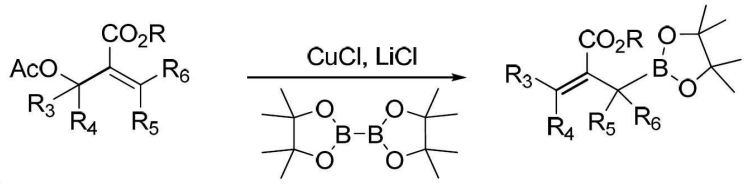


[0119]

[0120] 적절한 알데히드 또는 케톤(1.5 당량)을 THF와 물의 혼합물 중의 알킬 브로모메타크릴레이트(1.0 당량) 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 빠르게 교반하고, 인듐 분말(1.2 당량)을 일 부분으로 첨가하였다. TLC 분석에 의해 반응이 완료되었다고 판단될 때까지, 현탁액을 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분할하고(patitioned), 유기층을 제거하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트를 사용하여, 수성 층으로부터 1회 더 추출하였다. 합해진 유기층을 물, 그 다음 염수로 세척한 후, Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 원하는 시스-γ-히드록시에스테르를 수득하였다.

[0121] 2. 트랜스-락톤(화합물 화학식 VII)의 제조를 위한 일반적인 절차.

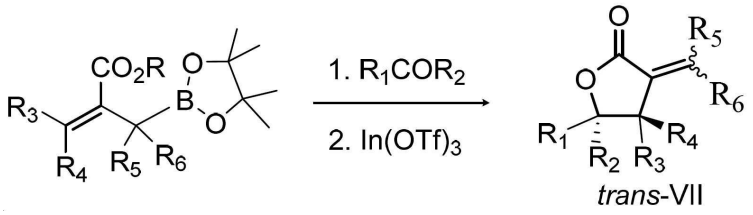
[0122] (i) '크로틸' 보로네이트의 제조를 위한 일반적인 절차[22].



[0123]

[0124] DMF에 용해된 CuCl(1.3 당량)과 LiCl(1.3 당량)의 혼합물을 N2하에 25℃에서 1시간 동안 교반하고, DMF에 용해된 디보로네이트(비스(피나콜라토)디보론)(1.3 당량)을 반응 혼합물에 첨가하였다. KOAc(1.3 당량)를 반응 혼합물에 첨가한 후, 이어서 DMF에 용해된 알릴성 아세테이트(1.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3-5시간 동안 추가로 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 에테르로 추출하였다. 합해진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 진공하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 크로틸보로네이트를 수득하였다.

[0125] (ii) 트랜스-락톤 제조를 위한 일반적인 절차[23].

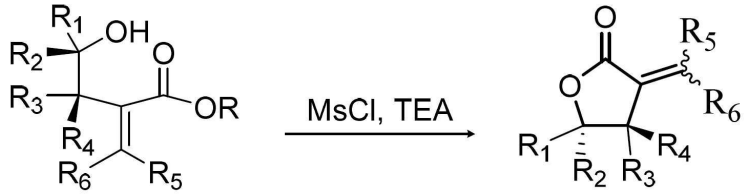


trans-VII

[0126]

[0127] 크로틸보로네이트(1 당량)를 톨루엔에 용해시키고, 알데히드(1.2 당량)를 첨가하였다. ^{11}B NMR 분광계로 모니터링하면서 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 8-12시간 동안 환류시켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 20% $In(OTf)_3$를 20% 알데히드와 함께 첨가하고, 2-4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 생성물을 에테르(3X5mL)로 추출하였다. 합해진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 트랜스-락톤을 수득하였다.

[0128] 3. 트랜스-락톤(화합물 화학식 VII)의 제조를 위한 대체 절차[24].

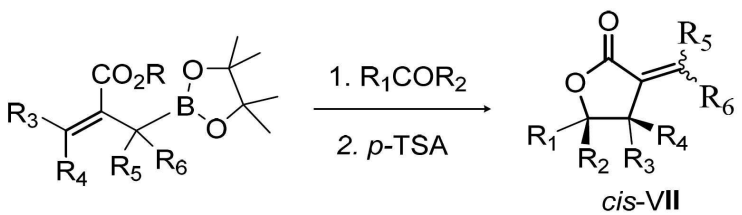


cis-V *trans*-VII

[0129]

[0130] 트리에틸아민(1.1 당량)을 디클로로메탄(DCM) 중 γ-히드록시에스테르(1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드(1.1 당량)를 적가하고, TLC 분석에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 황산암모늄으로 켄칭한 후, DCM으로 추출하였다. 합해진 유기층을 진공에서 농축한 후, 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 트랜스-락톤을 수득하였다.

[0131] 4. 시스-락톤(화합물 화학식 VII)의 일반적인 제조 절차 [25].



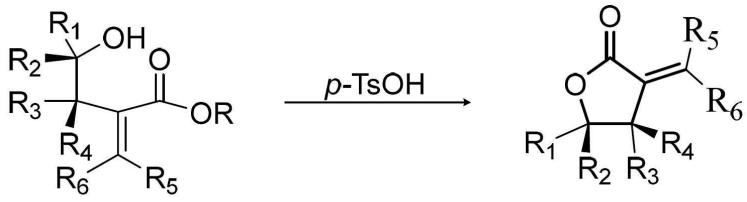
cis-VII

[0132]

[0133] 크로틸보로네이트(1 당량)를 톨루엔에 용해시키고, 알데히드(1.2 당량)를 첨가하였다. ^{11}B NMR 분광계로 모니터링하면서 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 8-12시간 동안 환류시켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로

냉각시키고, 20% 알데히드와 함께 20% p-TSA를 첨가하고, 4-5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 생성물을 에테르로 추출하였다. 합해진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 시스-락톤을 수득하였다.

[0134] 5. 시스-락톤의 제조를 위한 대안적 절차[20].

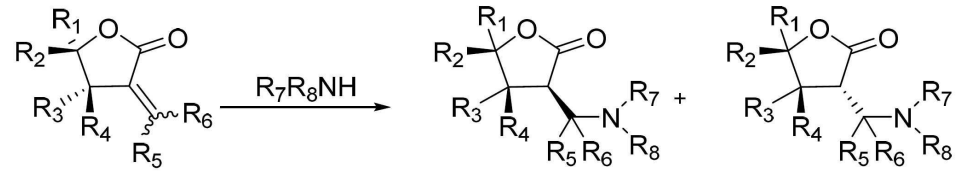


cis-V cis-VII

[0135]

[0136] DCM 중의 시스-γ-히드록시에스테르(1.0 당량)의 용액에, p-톨루엔술폰산(0.1 당량)을 첨가하였다. TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지, 용액을 교반하였다. 물과 디클로로메탄 사이에 분할한 후, 유기층을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 시스-락톤을 수득하였다.

[0137] 6. VII에 대한 접합체 첨가를 통한 아미노락톤(화합물 화학식 VI)의 제조를 위한 일반적인 절차[26].

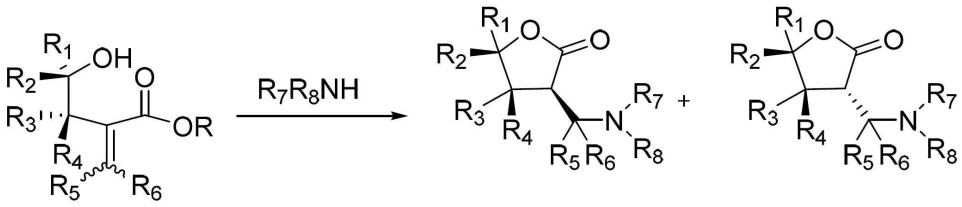


cis-VII cis,cis-VI cis,trans-VI

[0138]

[0139] DCM 중의 시스-α-메틸렌락톤(1.0 당량)의 용액에, N,N-디알킬아민(3.0 당량)을 실온에서 일 부분으로 첨가하였다. TLC 분석에 의해 반응이 완료된 것으로 판단될 때까지, 용액을 빠르게 교반하였다. 조 혼합물을 진공에서 직접 농축하여, 용매 및 과잉의 아민을 제거하였다. 필요한 경우, 조 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 아민 첨가제로 정제하여, 원하는 아미노락톤을 수득하였다.

[0140] 7. 아미노락톤화를 위한 일반적인 절차. γ-히드록시에스테르(화합물 화학식 V)로부터 아미노락톤(화합물 화학식 VI)의 직접 합성[27].



cis-V cis,cis-VI cis,trans-VI

[0141]

[0142] 디클로로메탄 중의 시스-γ-히드록시에스테르(1.0 당량)의 용액에, N,N-디알킬아민(3.0 당량)을 실온에서 일 부분으로 첨가하였다. TLC 분석에 의해 반응이 완료된 것으로 판단될 때까지, 용액을 빠르게 교반하였다. 조 혼합물을 진공에서 직접 농축하여, 용매 및 과잉의 아민을 제거하였다. 필요한 경우, 조 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 아민 첨가제로 정제하여, 원하는 아미노락톤을 수득하였다.

[0143] **생물학적 검정**

[0144] 본 발명은 세포 주기를 정지시키거나 세포 사멸을 유발함으로써, 나이세리아 고노르호애 세균 세포 성장을 제어하는 방법을 제공하다. 본 발명은 일반 구조식 I, II, III 또는 IV를 갖는 화합물, 또는 이의 유기 또는 무기염, 용매화물 또는 수화물을 사용하여, 세포를 치료하는 것을 포함한다.

[0145] 분자는 시험관내 세포로만 테스트되었지만, 본 발명은 생체내 세포, 즉 나이세리아 고노르호애로 고통받는 인간/동물에 적용될 수 있다.

[0146] 표 1은 본 출원에 개시된 125개 화합물의 상세한 구조를 보여준다. 임상적으로 관련된 나이세리아 고노르호애

분리주(isolate) 191에 대한 화합물 #1-125의 초기 스크리닝(표 2 및 3).

[0147] 표 2. 나이세리아 고노르호애 분리주 191에 대해 테스트한 125개 화합물 및 대조군 약물의 항균 활성(최소 억제 농도, MIC)

화합물#	MIC	화합물#	MIC	화합물#	MIC	화합물#	MIC
1	16	**20**	32	**39**	16	**60**	8
2	32	**21**	16	**40**	16	**61**	>128
3	1	**22**	8	**41**	32	**62**	32
4	4	**23**	32	**42**	32	**63**	>128
5	16	**24**	32	**43**	16	**64**	64
6	128	**25**	>128	**44**	64	**65**	>128
7	32	**26**	>128	**45**	32	**66**	32
8	32	**27**	32	**46**	32	**67**	64
9	>128	**28**	32	**47**	128	**68**	32
10	8	**29**	32	**49**	64	**69**	>128
11	8	**30**	128	**50**	32	**70**	8
12	64	**31**	16	**51**	>128	**71**	32
13	32	**32**	32	**52**	>128	**72**	8
14	>128	**33**	32	**53**	1	**74**	8
15	>128	**34**	>128	**54**	64	**75**	32
16	>128	**35**	>128	**55**	8	**76**	64
17	128	**36**	128	**56**	>128	**77**	32
18	128	**37**	32	**57**	>128	**78**	16
19	<128	**38**	16	**59**	16	**79**	16

[0148]

[0149] 표 2. 나이세리아 고노르호애 분리주 191에 대해 테스트한 125개 화합물 및 대조군 약물의 항균 활성(최소 억제 농도, MIC)(계속됨)

화합물#	MIC	화합물#	MIC	화합물#	MIC
80	>128	**99**	32	**120**	128
81	128	**100**	>128	**121**	64
82	128	**101**	>128	**122**	32
83	128	**102**	32	**123**	64
84	128	**103**	16	**124**	32
85	32	**104**	32	**125**	32
86	128	**105**	16	**세픽심**	0.06
87	32	**106**	>128	**아지트로마이신**	>128
88	32	**107**	64	**테트라시클린**	1
89	32	**108**	>128		
90	8	**110**	8		
91	>128	**111**	32		
92	>128	**112**	>128		
93	128	**113**	32		
94	32	**114**	>128		
95	>128	**115**	32		
96	>128	**116**	>128		
97	8	**117**	32		
98	64	**118**	128		

[0150]

[0151] 표 3: 나이세리아 고노르호애 균주 패널에 대해 초기에 스크리닝된 활성 화합물 및 대조군 약물[아지트로마이신(Azithromycin), 세픽심(Cefixime) 및 테트라시클린(Tetracycline)]의 최소 억제 농도(MIC(μg/mL)).

화합물/대조군 항생제	나이세리아 고노르호애 194	나이세리아 고노르호애 172	나이세리아 고노르호애 188	나이세리아 고노르호애 178	나이세리아 고노르호애 175	나이세리아 고노르호애 171	나이세리아 고노르호애 170	나이세리아 고노르호애 169	나이세리아 고노르호애 167	나이세리아 고노르호애 166	나이세리아 고노르호애 165	나이세리아 고노르호애 202	나이세리아 고노르호애 214
3	1	1	4	2	4	4	1	1	1	2	8	1	1
4	8	16	4	8	4	8	8	8	2	4	16	16	8
10	4	4	8	4	4	1	1	4	4	1	4	8	8
11	8	4	16	16	16	8	16	8	16	2	16	8	8
53	0.5	0. 5	0. 5	0.25	1	1	0.5	0.25	1	2	1	1	1
55	8	16	8	16	4	16	16	16	4	16	16	4	4
60	4	4	8	16	4	8	8	16	8	4	16	8	4
70	8	8	8	32	16	16	32	32	8	8	32	16	16
72	8	16	16	32	16	16	32	16	16	32	32	16	16
74	8	16	8	16	16	16	16	16	16	32	32	16	8
90	4	8	16	16	8	4	4	8	8	8	16	4	4
97	4	4	4	8	8	16	4	16	8	8	32	8	4
110	4	8	8	16	16	8	4	4	4	16	16	4	4
아지트로마이신	1	>128	2	1	16	0.25	1	1	16	2	1	32	0.5
세픽심	1	0.06	0.25	0.25	0.03	0.25	0.25	0.25	0.06	0.5	0.25	0.03	0.25
테트라시클린	1	1	2	16	1	2	4	4	1	2	8	1	4

[0152]

[0153] 테스트된 화합물 및 대조군 약물[아지트로마이신(Azithromycin), 세픽심(Cefixime) 및 테트라시클린(Tetracycline)(항생제)]의 최소 억제 농도(MIC)는 임상적으로 관련된 나이세리아 고노르호애 균주에 대해 약간의 수정을 가한 이전 보고서[15]에 설명된 바와 같이, 배양액(broth) 미세희석 방법을 사용하여 결정되었다. 효모 추출물, 네오펩톤, 헤마틴, 피리독살 및 NAD가 보충된 브루셀라 배양액에서 균주를 5% CO2 존재 하에 37℃에서 24시간 동안 성장시켰다. 그 다음, 효모 추출물, 네오펩톤, 헤마틴, 피리독살 및 NAD가 보충된 브루셀라 배양액에 세균을 희석하여, 약 1 x 106 CFU/mL의 세균 농도를 달성하였다. 화합물 및 대조군 약물을 96-웰 플레이트의 첫 번째 줄에 첨가하고, 세균을 함유한 배지로 연속 희석하였다. 그 다음, 플레이트를 5% CO2 존재 하에 37° C에서 24시간 동안 호기적으로 배양하였다. 표 2에 보고된 MIC는 세균의 시각적 성장을 완전히 억제할 수 있는 화합물 및 대조군 약물의 MIC이다.

[0154] 다음으로, 우리는 그들의 활성을 평가하기 위해 임상 나이세리아 고노르호애 균주 패널에 대해 가장 강력한 화합물을 테스트하였고, 그 결과는 표 3에 도시되어 있다.

[0155] **결과 분석:** 화합물 53은 나이세리아 고노르호애 균주 패널에 대해 0.25 내지 2 μg/mL 범위의 MIC 값으로 가장 강력한 활성을 나타내었고; 화합물 3 및 10은 나이세리아 고노르호애 균주에 대해 1 내지 8 μg/mL 범위의 MIC 값으로 중간 정도의 활성을 나타내었고; 화합물 53, 3 및 10은 테스트된 균주 중에서 가장 강력한 활성을 나타내는 가장 유망하고 흥미로운 화합물이다.

[0156] 당업자는 위에서 설명된 특정 실시예에 대해 수많은 수정이 이루어질 수 있다는 것을 인식할 것이다. 상기 실시예는 설명된 특정 제한 사항으로 제한되어서는 안 된다. 다른 실시예가 가능할 수도 있다.

[0157] 본 방법 및 조성물의 범위는 다음의 청구범위에 의해 정의되는 것으로 의도된다. 그러나, 본 개시내용은 그 기술적 사상이나 범위를 벗어나지 않으면서, 구체적으로 설명되고 예시된 것과 다르게 실시될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 당업자는 본 명세서에 설명된 실시예에 대한 다양한 대안이 하기 청구범위에 정의된 기술적 사상

및 범위를 벗어나지 않으면서, 청구범위를 실시하는데 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0158] **참고문헌:**

[0159] 1. Unemo, M.; Shaferb, W. M. Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. Clin. Microbio. Rev. **2014**, *27*, 587.

[0160] 2. Centers for Disease Control and Prevention: STD Surveillance **2017**. https://www.cdc.gov/std/stats17/default.htm

[0161] 3. CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States, **2013**. Centers for Disease Control and Prevention. p. 1-114. 2013.

[0162] 4. Editorial, Wanted: a reward for antibiotic development. Nat Biotechnol, **2018**. 36(7): p. 555.

[0163] 5. WHO news release. https://www.who.int/news-room/detail/07-07-2017-antibiotic-resistant-gonorrhoea-on-the-rise-new-drugs-needed

[0164] 6. Kim, K. H.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Lee, K. Y.; Lee, J-E; Kim, J. N.Expedient One-Pot Synthesis of γ-Hydroxybutenolides Starting from Baylis-Hillman Adducts: Lactonization, Isomerization, and Aerobic Oxidation of α-Methylene-γ-hydroxyester; *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1012.

[0165] 7. Ishiyama, T.; Ahiko, T-A.; Miyaura, N. Acceleration Effect of Lewis Acid in Allylboration of Aldehydes: Catalytic, Regiospecific, Diastereospecific, and Enantioselective Synthesis of Homoallyl Alcohols. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 12414.

[0166] 8. Ramachandran, P. V.; Garner, G.; Pratihar, D.Synthesis of (E)- and (Z)-α-Alkylidene-γ-aryl-γ-butyrolactones via Alkenylalumination of Oxiranes *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4753.

[0167] 9. Park, B. R.; Kim, K. H.; Kim, J. N. An efficient synthesis of α-methylene-γ-butyrolactones from Baylis-Hillman adducts via an In-mediated Barbier reaction and stereoselective lactonization under MeSO2Cl/Et3N conditions. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 6568.

[0168] 10. Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. Dramatic Rate Enhancement with Preservation of Stereospecificity in the First Metal-Catalyzed Additions of Allylboronates. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 11586.

[0169] 11. Neelakantan, S.; Nasim, S.; Guzman, M. I.; Jordan, C. T.; Crooks, P. A.Aminoparthnolides as novel anti-leukemic agents: Discovery of the NF-B inhibitor, DMAPT (LC-1). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4346-4349.

[0170] 12. Nasim, S.; Crooks, P. A. Antileukemic activity of aminoparthnolide analogs. *Bioorg.Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3870-3873.

[0171] 13. Ramachandran, P. V.; Nicponski, D. R. Nair, H. N. G.; Gagare, P. D.; Helppi, M.; Schmidt, C. M.; Yip-Schneider, M. T., Synthetic α-(aminomethyl)-γ-butyrolactones and their anti-pancreatic cancer activities. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 6911-6914

[0172] 14. Ramachandran, P. V.; Nicponski, D. R., Diastereoselective Synthesis of α-(Aminomethyl)-γ-Butyrolactones via a Catalyst-free Aminolactonization. Chem. Commun. 2014, 50, 15216-15219.

[0173] 15. Geers T.; Donabedian A. Comparison of broth microdilution and agar dilution for susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1989, p. 233.

[0174] 16. Neelakantan, S.; Nasim, S.; Guzman, M. I.; Jordan, C. T.; Crooks, P. A.Aminoparthnolides as novel anti-leukemic agents: Discovery of the NF-B inhibitor, DMAPT (LC-1). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4346-4349.

[0175] 17. Nasim, S.; Crooks, P. A. Antileukemic activity of aminoparthnolide analogs. *Bioorg.Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3870-3873.

[0176] 18. Ramachandran PV, Pratihar D, Nair HN, Walters M, Smith S, Yip-Schneider MT, Wu H, Schmidt CM. Tailored -methylene--butyrolactones and their effects on growth supression in pancreatic carcinoma

cells. *Bioorg.Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6620-23.

[0177] 19. Blakeman, J. P., Atkinson, P., Antimicrobial properties and possible role in host-pathogen interactions of parthenolide, a sesquiterpene lactone isolated from glands of Chrysanthemum parfhenium. Physiological Plant Pathology, 1979, 15, 183-192.

[0178] 20. Park, B.K., Nakagawa, M., Hirota, A., Nakayama, M. Methylenolactocin, a novel antitumor antibiotic from *penicillium sp.*J. Antibiotics. **1988**, 41 (6): 751-758.

[0179] 21. Kim, K. H.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Lee, K. Y.; Lee, J-E; Kim, J. N.Expedient One-Pot Synthesis of γ-Hydroxybutenolides Starting from Baylis-Hillman Adducts: Lactonization, Isomerization, and Aerobic Oxidation of α-Methylene-γ-hydroxyester; *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1012.

[0180] 22. Ishiyama, T.; Ahiko, T-A.; Miyaura, N. Acceleration Effect of Lewis Acid in Allylboration of Aldehydes: Catalytic, Regiospecific, Diastereospecific, and Enantioselective Synthesis of Homoallyl Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414.

[0181] 23. Ramachandran, P. V.; Garner, G.; Pratihar, D.Synthesis of (E)- and (Z)-α-Alkylidene-η-aryl-η-butyrolactones via Alkenylalumination of Oxiranes *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4753.

[0182] 24. Park, B. R.; Kim, K. H.; Kim, J. N. An efficient synthesis of α-methylene-γ-butyrolactones from Baylis-Hillman adducts via an In-mediated Barbier reaction and stereoselective lactonization under MeSO2Cl/Et3N conditions. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6568.

[0183] 25. Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. Dramatic Rate Enhancement with Preservation of Stereospecificity in the First Metal-Catalyzed Additions of Allylboronates. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11586.

[0184] 26. Ramachandran, P. V.; Nicponski, D. R. Nair, H. N. G.; Gagare, P. D.; Helppi, M.; Schmidt, C. M.; Yip-Schneider, M. T., Synthetic α-(aminomethyl)-γ-butyrolactones and their anti-pancreatic cancer activities. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 6911-6914

[0185] 27. Ramachandran, P. V.; Nicponski, D. R., Diastereoselective Synthesis of α-(Aminomethyl)-γ-Butyrolactones via a Catalyst-free Aminolactonization. Chem. Commun. 2014, 50, 15216-15219.