



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0084200
(43) 공개일자 2017년07월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/422 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/422 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7015770
(22) 출원일자(국제) 2015년11월16일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년06월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/060851
(87) 국제공개번호 WO 2016/077818
국제공개일자 2016년05월19일
- (30) 우선권주장
62/080,212 2014년11월14일 미국(US)

- (71) 출원인
멜린타 테라퓨틱스, 인크.
미국 06511 코네티컷주 뉴 헤이븐 스위트 301 조지 스트리트 300
- (72) 발명자
더퍼, 에린, 엠.
미국 06417 코네티컷주 딥 리버 리버 로드 349
- (74) 대리인
양영준, 김영

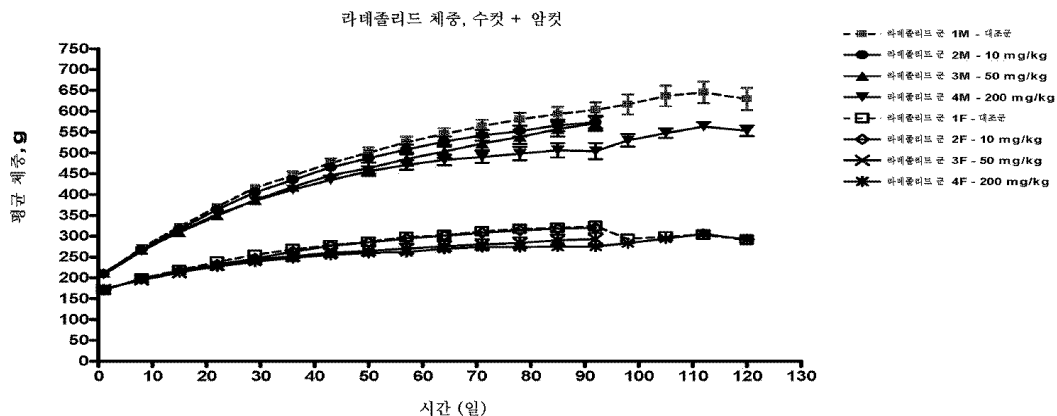
전체 청구항 수 : 총 83 항

(54) 발명의 명칭 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법

(57) 요약

본 발명은 안전하고 유효한 양의 옥사졸리디논 항생제 화합물이 국소로 적용된 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/0014 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/06 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

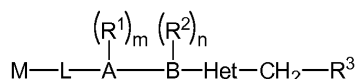
A61K 9/4866 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 가르드네렐라 바기날리스(*Gardnerella vaginalis*), 또는 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법.



여기서

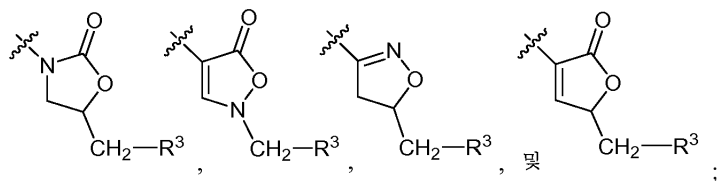
A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

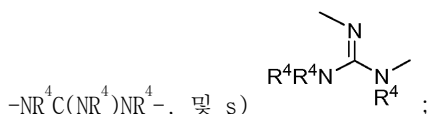
여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-X-, j) M-X-X-L², 및 k) M-L¹-X-X-L², 여기서

X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) -O-, b) -NR⁴-, c) -N(O)-, d) -N(OR⁴)-, e) -S(O)_p-, f) -SO₂NR⁴-, g) -NR⁴SO₂-, h) -NR⁴-N=, i) =N-NR⁴-, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR⁴-NR⁴-, o) -NR⁴C(O)O-, p) -OC(O)NR⁴-, q) -NR⁴C(O)NR⁴- r)



L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) $-OR^4$, b) $-NR^4R^4$, c) $-C(O)R^4$, d) $-C(O)OR^4$, e) $-OC(O)R^4$, f) $-C(O)NR^4R^4$, g) $-NR^4C(O)R^4$, h) $-OC(O)NR^4R^4$, i) $-NR^4C(O)OR^4$, j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, k) $-C(S)R^4$, l) $-C(S)OR^4$, m) $-OC(S)R^4$, n) $-C(S)NR^4R^4$, o) $-NR^4C(S)R^4$, p) $-OC(S)NR^4R^4$, q) $-NR^4C(S)OR^4$, r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, t) $-S(O)_pR^4$, u) $-SO_2NR^4R^4$, 및 v) R^4 ;

R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=O$, f) $=S$, g) $=NR^6$, h) $=NOR^6$, i) $=N-NR^6R^6$, j) $-CF_3$, k) $-OR^6$, l) $-CN$, m) $-NO_2$, n) $-NR^6R^6$, o) $-C(O)R^6$, p) $-C(O)OR^6$, q) $-OC(O)R^6$, r) $-C(O)NR^6R^6$, s) $-NR^6C(O)R^6$, t) $-OC(O)NR^6R^6$, u) $-NR^6C(O)OR^6$, v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, w) $-C(S)R^6$, x) $-C(S)OR^6$, y) $-OC(S)R^6$, z) $-C(S)NR^6R^6$, aa) $-NR^6C(S)R^6$, bb)

$-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$, cc) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$, dd) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$, ee) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$, ff) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$, gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$, 및 hh) R^6 ;

R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) = NR^8 , h) = NOR^8 , i) = $\text{N}-\text{NR}^8\text{R}^8$, j) $-\text{CF}_3$, k) $-\text{OR}^8$, l) $-\text{CN}$, m) $-\text{NO}_2$, n) $-\text{NR}^8\text{R}^8$, o) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, p) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, q) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, s) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, t) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, u) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, v) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^8$, z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, aa) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, cc) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, dd) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, ee) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^8$, ff) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$, gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$, hh) C_{1-6} 알킬, ii) C_{2-6} 알케닐, jj) C_{2-6} 알키닐, kk) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 치환되고: R^8 , F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$, 및 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$;

R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_3$;

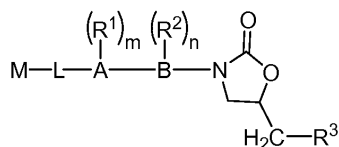
m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

청구항 2

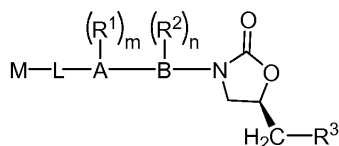
제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구약물인 방법.



여기서 A, B, L, M, R^1 , R^2 , R^3 , m, 및 n은 제1항에 기재된 바와 같이 정의된다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구약물인 방법.



여기서 A, B, L, M, R^1 , R^2 , R^3 , m, 및 n은 제1항 또는 제2항에 기재된 바와 같이 정의된다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고;

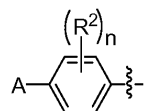
B가 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m이 0, 1, 또는 2이고;

n이 0, 1, 또는 2인 방법.

청구항 5

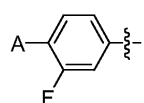
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, A-B가 하기인 방법.



여기서 A, R^2 , 및 n은 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같이 정의된다.

청구항 6

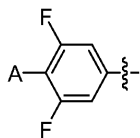
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A-B가 하기인 방법.



여기서 A는 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같이 정의된다.

청구항 7

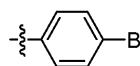
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A-B가 하기인 방법.



여기서 A는 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같이 정의된다.

청구항 8

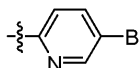
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A-B가 하기인 방법.



여기서 B는 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같이 정의된다.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A-B가 하기인 방법.



여기서 B는 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같이 정의된다.

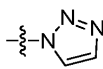
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 -NHC(O)R⁴인 방법.

청구항 11

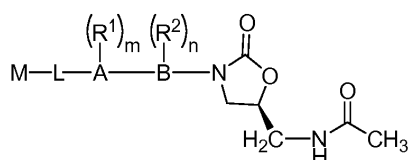
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 -CH₃인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 인 방법.

청구항 13

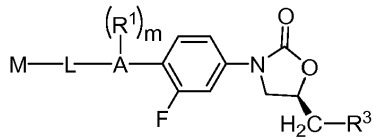
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구약물인 방법.



여기서 A, B, L, M, R¹, R², m, 및 n은 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같이 정의된다.

청구항 14

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구약물인 방법.



여기서 A, L, M, R¹, R³, 및 m은 제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같이 정의된다.

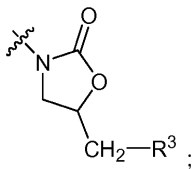
청구항 15

제1항 내지 제8항 및 제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 페닐이고;

B가 페닐이고;

Het-CH₂-R³이 하기이고;



M이 1개 이상의 R⁵ 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;

M-L이 M-L¹-X-L²이고, 여기서

X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) -NR⁴-, b) -SO₂NR⁴-,

L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

R¹이, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

R²가, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

R³이 -NR⁴C(O)R⁴이고;

R⁴가, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C₁₋₆ 알킬;

R^5 가, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) $-CF_3$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^6R^6$, k) $-C(O)R^6$, l) $-C(O)NR^6R^6$, m) $-S(O)_pR^6$, 및 n) R^6 ;

R^6 이, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l) $-C(O)OR^8$;

R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;

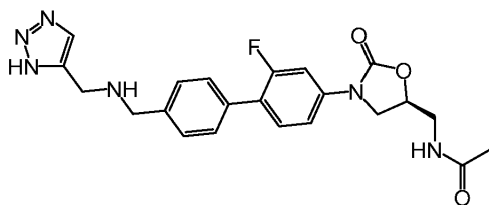
m이 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n이 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p가, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2인 방법.

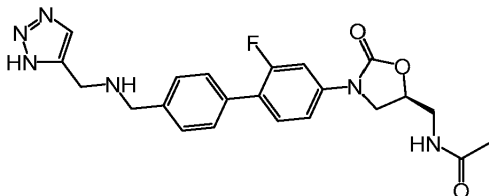
청구항 16

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물인 방법.



청구항 17

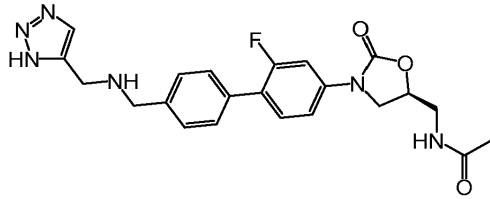
제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖고:



여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 18

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법.



청구항 19

제18항에 있어서, 화합물이 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레레이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 환자에서 치료되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 환자에서 예방되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 피부 감염의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 가르드넬라 바기날리스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 심상성 여드름, 장미증, 농가진, 외이도염, 박테리아 결막염, 및 박테리아성 질증으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 심상성 여드름인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 박테리아성 질증인 방법.

청구항 29

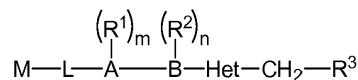
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 경구로, 비경구로, 또는 국소로 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 국소로 투여되는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 1종 이상의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는 국소 제제로 투여되는 것인 방법.



여기서

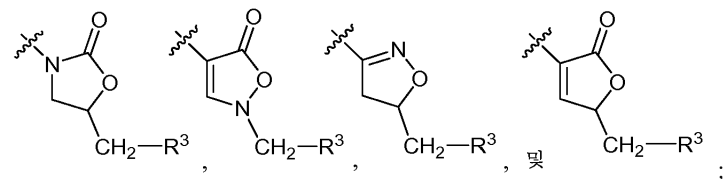
A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

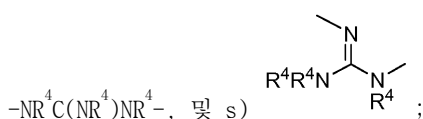
여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-X-, j) M-X-X-L², 및 k) M-L¹-X-X-L², 여기서

X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) -O-, b) -NR⁴-, c) -N(O)-, d) -N(OR⁴)-, e) -S(O)_p-, f) -SO₂NR⁴-, g) -NR⁴SO₂-, h) -NR⁴-N=, i) =N-NR⁴-, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR⁴-NR⁴-, o) -NR⁴C(O)O-, p) -OC(O)NR⁴-, q) -NR⁴C(O)NR⁴- r)



L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

R¹은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) -CF₃, f) -OR⁴, g) -CN, h) -NO₂, i) -NR⁴R⁴, j) -C(O)R⁴, k) -C(O)OR⁴, l) -OC(O)R⁴, m) -C(O)NR⁴R⁴, n) -NR⁴C(O)R⁴, o) -OC(O)NR⁴R⁴, p) -NR⁴C(O)OR⁴, q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, r) -C(S)R⁴, s) -C(S)OR⁴, t) -OC(S)R⁴, u) -C(S)NR⁴R⁴, v) -NR⁴C(S)R⁴, w) -OC(S)NR⁴R⁴, x) -NR⁴C(S)OR⁴, y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴, z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴, aa) -S(O)_pR⁴, bb) -SO₂NR⁴R⁴, 및 cc) R⁴;

R²는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) -CF₃, f) -OR⁴, g) -CN, h) -NO₂, i) -NR⁴R⁴, j) -C(O)R⁴, k) -C(O)OR⁴, l) -OC(O)R⁴, m) -C(O)NR⁴R⁴, n) -NR⁴C(O)R⁴, o) -OC(O)NR⁴R⁴, p) -NR⁴C(O)OR⁴, q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, r) -C(S)R⁴, s) -C(S)OR⁴, t) -OC(S)R⁴, u) -C(S)NR⁴R⁴, v) -NR⁴C(S)R⁴, w) -OC(S)NR⁴R⁴, x) -NR⁴C(S)OR⁴, y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴, z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴, aa) -S(O)_pR⁴, bb) -SO₂NR⁴R⁴, 및 cc) R⁴;

R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) -OR⁴, b) -NR⁴R⁴, c) -C(O)R⁴, d) -C(O)OR⁴, e) -OC(O)R⁴, f) -C(O)NR⁴R⁴, g) -NR⁴C(O)R⁴, h) -OC(O)NR⁴R⁴, i) -NR⁴C(O)OR⁴, j) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, k) -C(S)R⁴, l) -C(S)OR⁴, m) -OC(S)R⁴, n) -C(S)NR⁴R⁴, o) -NR⁴C(S)R⁴, p) -OC(S)NR⁴R⁴, q) -NR⁴C(S)OR⁴, r) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴, s) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴, t) -S(O)_pR⁴, u) -SO₂NR⁴R⁴, 및 v) R⁴;

R⁴는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

R⁵는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁶, h) =NOR⁶, i) =N-NR⁶R⁶, j) -CF₃, k) -OR⁶, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁶R⁶, o) -C(O)R⁶, p) -C(O)OR⁶, q) -OC(O)R⁶, r) -C(O)NR⁶R⁶, s) -NR⁶C(O)R⁶, t) -OC(O)NR⁶R⁶, u)

$-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, v) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$, w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^6$, x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$, y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^6$, z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$, aa) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{R}^6$, bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$, cc) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$, dd) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$, ee) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$, ff) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$, gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$, 및 hh) R^6 ;

R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) = NR^8 , h) = NOR^8 , i) = $\text{N}-\text{NR}^8\text{R}^8$, j) $-\text{CF}_3$, k) $-\text{OR}^8$, l) $-\text{CN}$, m) $-\text{NO}_2$, n) $-\text{NR}^8\text{R}^8$, o) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, p) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, q) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, s) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, t) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, u) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, v) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^8$, z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, aa) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, cc) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, dd) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, ee) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^8$, ff) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$, gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$, hh) C_{1-6} 알킬, ii) C_{2-6} 알케닐, jj) C_{2-6} 알키닐, kk) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머기로 치환되고: R^8 , F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$, 및 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$;

R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머기로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_3$;

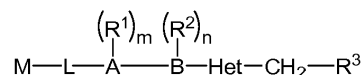
m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

청구항 32

1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 1종 이상의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한 국소 제제.



여기서

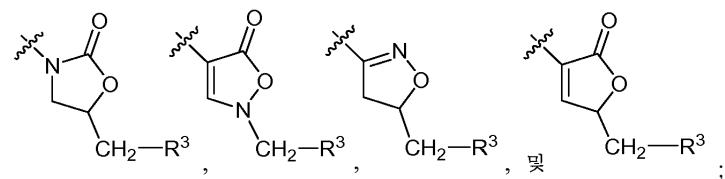
A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

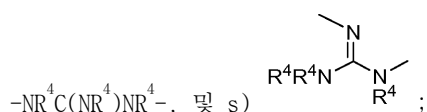
여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-X-, j) M-X-X-L², 및 k) M-L¹-X-X-L², 여기서

X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) -O-, b) -NR⁴-, c) -N(O)-, d) -N(OR⁴)-, e) -S(O)_p-, f) -SO₂NR⁴-, g) -NR⁴SO₂-, h) -NR⁴-N=, i) =N-NR⁴-, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR⁴-NR⁴-, o) -NR⁴C(O)O-, p) -OC(O)NR⁴-, q) -NR⁴C(O)NR⁴- r)



L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) $-OR^4$, b) $-NR^4R^4$, c) $-C(O)R^4$, d) $-C(O)OR^4$, e) $-OC(O)R^4$, f) $-C(O)NR^4R^4$, g) $-NR^4C(O)R^4$, h) $-OC(O)NR^4R^4$, i) $-NR^4C(O)OR^4$, j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, k) $-C(S)R^4$, l) $-C(S)OR^4$, m) $-OC(S)R^4$, n) $-C(S)NR^4R^4$, o) $-NR^4C(S)R^4$, p) $-OC(S)NR^4R^4$, q) $-NR^4C(S)OR^4$, r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, t) $-S(O)_pR^4$, u) $-SO_2NR^4R^4$, 및 v) R^4 ;

R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=O$, f) $=S$, g) $=NR^6$, h) $=NOR^6$, i) $=N-NR^6R^6$, j) $-CF_3$, k) $-OR^6$, l) $-CN$, m) $-NO_2$, n) $-NR^6R^6$, o) $-C(O)R^6$, p) $-C(O)OR^6$, q) $-OC(O)R^6$, r) $-C(O)NR^6R^6$, s) $-NR^6C(O)R^6$, t) $-OC(O)NR^6R^6$, u) $-NR^6C(O)OR^6$, v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, w) $-C(S)R^6$, x) $-C(S)OR^6$, y) $-OC(S)R^6$, z) $-C(S)NR^6R^6$, aa) $-NR^6C(S)R^6$, bb)

$-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$, cc) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$, dd) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$, ee) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$, ff) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$, gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$, 및 hh) R^6 ;

R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) = NR^8 , h) = NOR^8 , i) = $\text{N}-\text{NR}^8\text{R}^8$, j) $-\text{CF}_3$, k) $-\text{OR}^8$, l) $-\text{CN}$, m) $-\text{NO}_2$, n) $-\text{NR}^8\text{R}^8$, o) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, p) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, q) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, s) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, t) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, u) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, v) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^8$, z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, aa) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, cc) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, dd) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, ee) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^8$, ff) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$, gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$, hh) C_{1-6} 알킬, ii) C_{2-6} 알케닐, jj) C_{2-6} 알키닐, kk) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 치환되고: R^8 , F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$, 및 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$;

R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_3$;

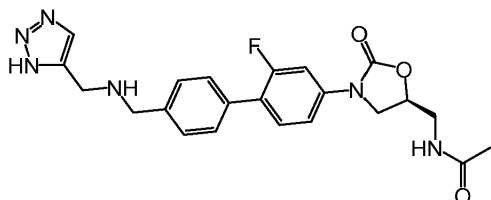
m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

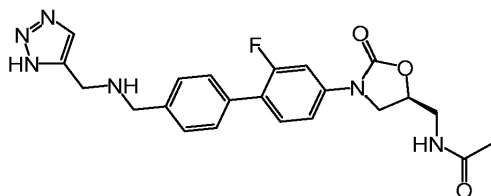
청구항 33

제32항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물인 국소 제제.



청구항 34

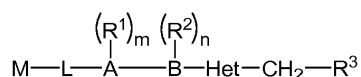
제32항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖고:



여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인 국소 제제.

청구항 35

1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 1종 이상의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스탕필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한 국소 제제.

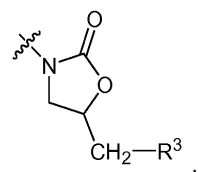


여기서

A는 페닐이고;

B는 페닐이고;

Het-CH₂-R³은 하기이고:



M은 1개 이상의 R⁵ 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;

$M-L$ 은 $M-L^1-X-L^2$ 이고, 여기서

X 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) $-NR^4-$, b) $-SO_2NR^4-$,

L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

R^3 은 $-NR^4C(O)R^4$ 이고;

R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬;

R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) $-CF_3$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^6R^6$, k) $-C(O)R^6$, l) $-C(O)NR^6R^6$, m) $-S(O)_pR^6$, 및 n) R^6 ;

R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l) $-C(O)OR^8$;

R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;

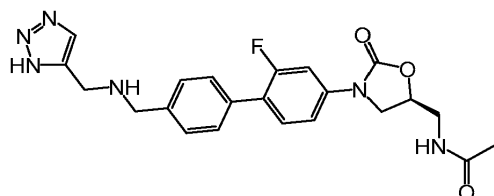
m 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

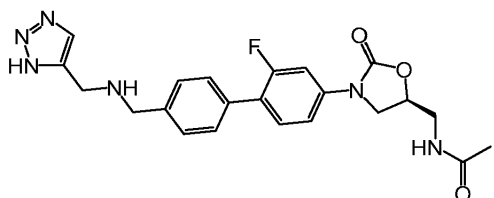
청구항 36

제35항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물인 국소 제제.



청구항 37

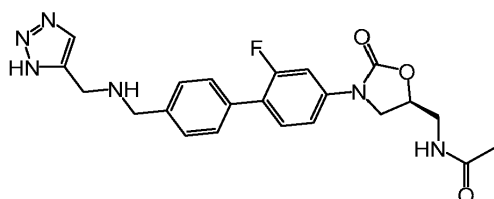
제35항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖고:



여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인 국소 제제.

청구항 38

1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한 국소 제제.



청구항 39

제38항에 있어서, 화합물이 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인 국소 제제.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 국소 제제의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하는 방법인 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 예방하는 방법인 방법.

청구항 43

제40항에 있어서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염의 위험을 감소시키는 방법인 방법.

청구항 44

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 것인 방법.

청구항 45

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 것인 방법.

청구항 46

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 가르드넬라 바기날리스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 것인 방법.

청구항 47

제40항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 심상성 여드름, 장미증, 농가진, 외이도염, 박테리아 결막염, 및 박테리아성 질증으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 48

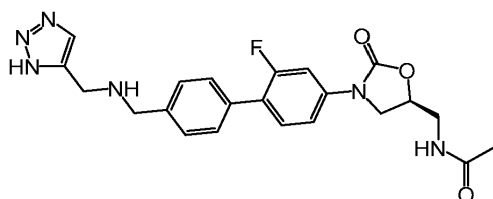
제40항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 심상성 여드름인 방법.

청구항 49

제40항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 박테리아성 질증인 방법.

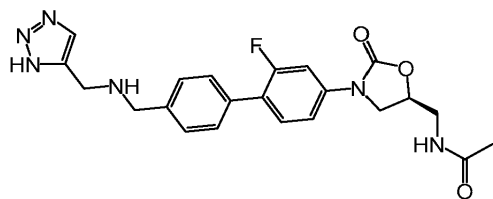
청구항 50

제40항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물인 방법.



청구항 51

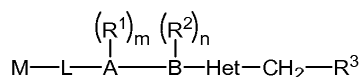
제40항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖고:



여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로콜로라이드, 락테이트, 말레이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 52

환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도.



여기서

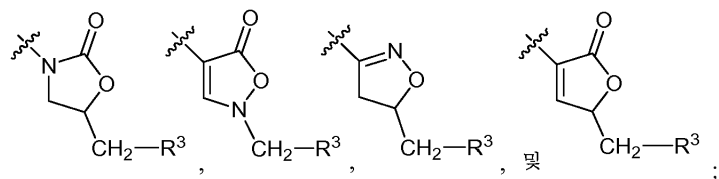
A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) $M-X$, b) $M-L^1$, c) $M-L^1-X$, d) $M-X-L^2$, e) $M-L^1-X-L^2$, f) $M-X-L^1-X-L^2$, g) $M-L^1-X-L^2-X$, h) $M-X-X-$, i) $M-L^1-X-X-$, j) $M-X-X-L^2$, 및 k) $M-L^1-X-X-L^2$, 여기서

X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) $-O-$, b) $-NR^4-$, c) $-N(O)-$, d) $-N(OR^4)-$, e) $-S(O)_n-$, f) $-SO_2NR^4-$, g) $-NR^4SO_2-$, h) $-NR^4-N=$, i) $=N-NR^4-$.

j) $-O-N=$, k) $=N-O-$, l) $-N=$, m) $=N-$, n) $-NR^4-NR^4-$, o) $-NR^4C(O)O-$, p) $-OC(O)NR^4-$, q) $-NR^4C(O)NR^4-$ r)

$-NR^4C(NR^4)NR^4-$, 및 s)

$$\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{R}^4\text{R}^4\text{N} \quad \text{N} \quad \text{---} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$$

L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) $-OR^4$, b) $-NR^4R^4$, c) $-C(O)R^4$, d) $-C(O)OR^4$, e) $-OC(O)R^4$, f) $-C(O)NR^4R^4$, g) $-NR^4C(O)R^4$, h) $-OC(O)NR^4R^4$, i) $-NR^4C(O)OR^4$, j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, k) $-C(S)R^4$, l) $-C(S)OR^4$, m) $-OC(S)R^4$, n) $-C(S)NR^4R^4$, o) $-NR^4C(S)R^4$, p) $-OC(S)NR^4R^4$, q) $-NR^4C(S)OR^4$, r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, t) $-S(O)_pR^4$, u) $-SO_2NR^4R^4$, 및 v) R^4 ;

R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁶, h) =NOR⁶, i) =N-NR⁶R⁶, j) -CF₃, k) -OR⁶, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁶R⁶, o) -C(O)R⁶, p) -C(O)OR⁶, q) -OC(O)R⁶, r) -C(O)NR⁶R⁶, s) -NR⁶C(O)R⁶, t) -OC(O)NR⁶R⁶, u) -NR⁶C(O)OR⁶, v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶, w) -C(S)R⁶, x) -C(S)OR⁶, y) -OC(S)R⁶, z) -C(S)NR⁶R⁶, aa) -NR⁶C(S)R⁶, bb) -OC(S)NR⁶R⁶, cc) -NR⁶C(S)OR⁶, dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶, ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶, ff) -S(O)_pR⁶, gg) -SO₂NR⁶R⁶, 및 hh) R⁶;

R⁶은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ 알킬, ii) C₂₋₆ 알케닐, jj) C₂₋₆ 알키닐, kk) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고:

R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸, 및 -S(O)_pR⁸;

R⁸은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-

C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알킬닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이티프로 치환되고: F, Cl, Br, I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -SH, -SCH₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, 및 -S(O)_pCH₃;

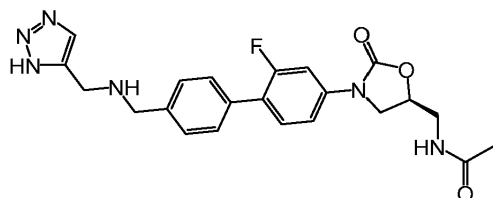
m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다,

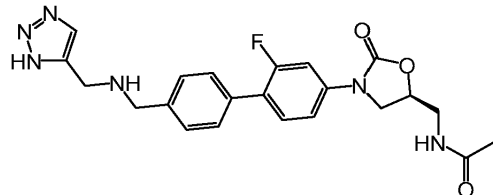
청구항 53

제52항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물인 용도.



청구항 54

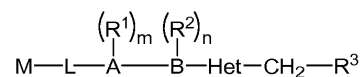
제52항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖고:



여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레이이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인 용도.

청구항 55

환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도.

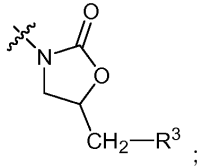


여기서

A는 페닐이고;

B는 페닐이고;

Het-CH₂-R³은 하기이고:



M은 1개 이상의 R^5 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;

M-L은 $M-L^1-X-L^2$ 이고, 여기서

X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) $-NR^4-$, b) $-SO_2NR^4-$,

L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

R^3 은 $-NR^4C(O)R^4$ 이고;

R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬;

R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=O$, f) $=S$, g) $-CF_3$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^6R^6$, k) $-C(O)R^6$, l) $-C(O)NR^6R^6$, m) $-S(O)_pR^6$, 및 n) R^6 ;

R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l)

$-C(O)OR^8$;

R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;

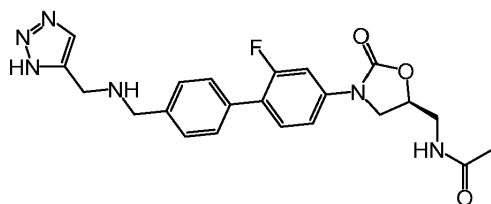
m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

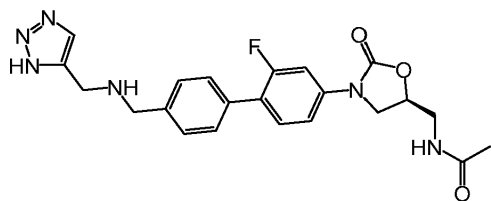
청구항 56

제55항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물인 용도.



청구항 57

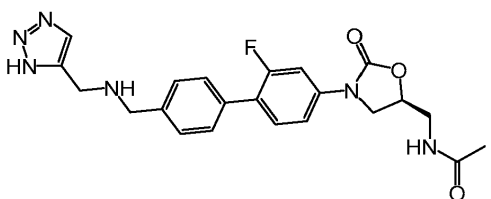
제55항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖고:



여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인 용도.

청구항 58

환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도.



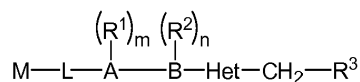
청구항 59

제58항에 있어서, 화합물이 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트

트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인, 화합물의 용도.

청구항 60

환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한, 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도.



여기서

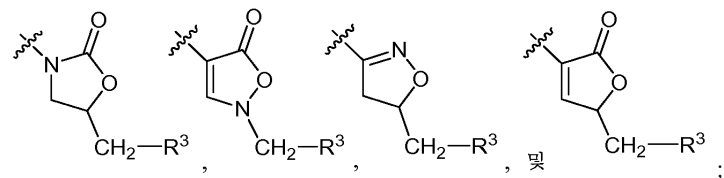
A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

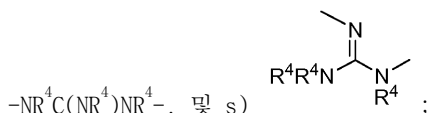
여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-X-, j) M-X-X-L², 및 k) M-L¹-X-X-L², 여기서

X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) -O-, b) -NR⁴-, c) -N(O)-, d) -N(OR⁴)-, e) -S(O)_p-, f) -SO₂NR⁴-, g) -NR⁴SO₂-, h) -NR⁴-N=, i) =N-NR⁴-, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR⁴-NR⁴-, o) -NR⁴C(O)O-, p) -OC(O)NR⁴-, q) -NR⁴C(O)NR⁴- r)



L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) $-OR^4$, b) $-NR^4R^4$, c) $-C(O)R^4$, d) $-C(O)OR^4$, e) $-OC(O)R^4$, f) $-C(O)NR^4R^4$, g) $-NR^4C(O)R^4$, h) $-OC(O)NR^4R^4$, i) $-NR^4C(O)OR^4$, j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, k) $-C(S)R^4$, l) $-C(S)OR^4$, m) $-OC(S)R^4$, n) $-C(S)NR^4R^4$, o) $-NR^4C(S)R^4$, p) $-OC(S)NR^4R^4$, q) $-NR^4C(S)OR^4$, r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, t) $-S(O)_pR^4$, u) $-SO_2NR^4R^4$, 및 v) R^4 ;

R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=O$, f) $=S$, g) $=NR^6$, h) $=NOR^6$, i) $=N-NR^6R^6$, j) $-CF_3$, k) $-OR^6$, l) $-CN$, m) $-NO_2$, n) $-NR^6R^6$, o) $-C(O)R^6$, p) $-C(O)OR^6$, q) $-OC(O)R^6$, r) $-C(O)NR^6R^6$, s) $-NR^6C(O)R^6$, t) $-OC(O)NR^6R^6$, u) $-NR^6C(O)OR^6$, v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, w) $-C(S)R^6$, x) $-C(S)OR^6$, y) $-OC(S)R^6$, z) $-C(S)NR^6R^6$, aa) $-NR^6C(S)R^6$, bb) $-OC(S)NR^6R^6$, cc) $-NR^6C(S)OR^6$, dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$, ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$, ff) $-S(O)_pR^6$, gg) $-SO_2NR^6R^6$, 및 hh) R^6 ;

R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) $-C(O)R^8$, p) $-C(O)OR^8$, q) $-OC(O)R^8$, r) $-C(O)NR^8R^8$, s) $-NR^8C(O)R^8$, t) $-OC(O)NR^8R^8$, u) $-NR^8C(O)OR^8$, v) $-NR^8C(O)NR^8R^8$, w) $-C(S)R^8$, x) $-C(S)OR^8$, y) $-OC(S)R^8$, z) $-C(S)NR^8R^8$, aa) $-NR^8C(S)R^8$, bb) $-OC(S)NR^8R^8$, cc) $-NR^8C(S)OR^8$, dd) $-NR^8C(S)NR^8R^8$, ee) $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$, ff) $-S(O)_pR^8$, gg) $-SO_2NR^8R^8$, hh) C_{1-6} 알킬, ii) C_{2-6} 알케닐, jj) C_{2-6} 알키닐, kk) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: R^8 , F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-OC(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-C(S)R^8$, $-C(S)OR^8$, $-OC(S)R^8$, $-C(S)NR^8R^8$, $-NR^8C(S)R^8$, $-OC(S)NR^8R^8$, $-NR^8C(S)OR^8$, $-NR^8C(S)NR^8R^8$, $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$, $-SO_2NR^8R^8$, 및 $-S(O)_pR^8$;

R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -SH, -SCH₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, 및 $-S(O)_pCH_3$;

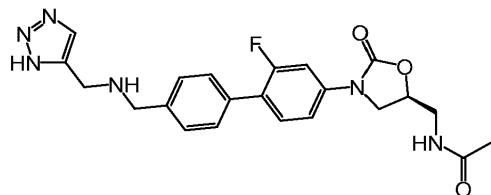
m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

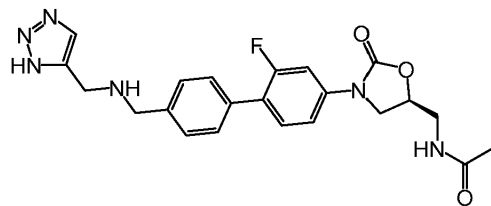
청구항 61

제60항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물인 용도.



청구항 62

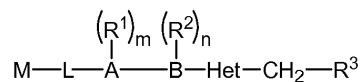
제60항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖고:



여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인 용도.

청구항 63

환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한, 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도.

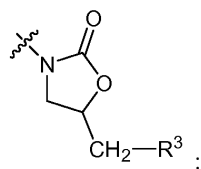


여기서

A는 페닐이고;

B는 페닐이고;

Het-CH₂-R³은 하기와 같고:



M은 1개 이상의 R⁵ 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;

M-L은 M-L¹-X-L²이고, 여기서

X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) -NR⁴-, b) -SO₂NR⁴-,

L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

R^3 은 $-NR^4C(O)R^4$ 이고;

R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬;

R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) $-CF_3$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^6R^6$, k) $-C(O)R^6$, l) $-C(O)NR^6R^6$, m) $-S(O)_pR^6$, 및 n) R^6 ;

R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l) $-C(O)OR^8$;

R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;

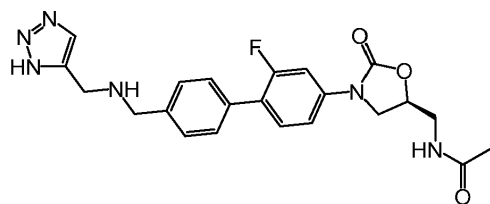
m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

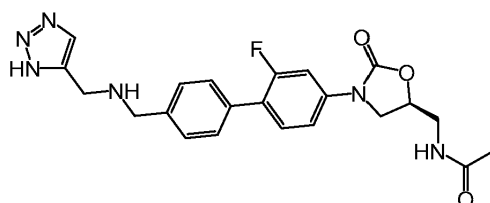
청구항 64

제63항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물인 용도.



청구항 65

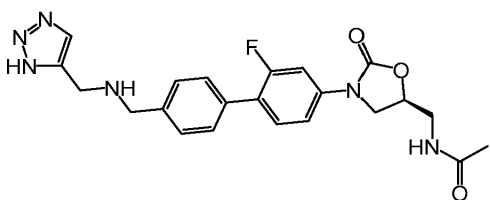
제63항에 있어서, 화합물이 하기 화학식을 갖고:



여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인 용도.

청구항 66

환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한, 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도.



청구항 67

제66항에 있어서, 화합물이 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염인, 화합물의 용도.

청구항 68

제52항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도.

청구항 69

제52항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도.

청구항 70

제52항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염의 위험을 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도.

청구항 71

제52항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 것인 용도.

청구항 72

제52항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 것인 용도.

청구항 73

제52항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 가르드넬라 바기날리스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 것인 용도.

청구항 74

제52항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 심상성 여드름, 장미증, 농가진, 외이도염, 박테리아 결막염, 및 박테리아성 질증으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 75

제52항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 심상성 여드름인 용도.

청구항 76

제52항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 감염이 박테리아성 질증인 용도.

청구항 77

제52항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 의약이 경구로, 비경구로, 또는 국소로 투여되는 것인 용도.

청구항 78

제52항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 의약이 국소로 투여되는 것인 용도.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 포유동물 또는 가축인 방법, 용도 또는 조성물.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 인간인 방법, 용도 또는 조성물.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 1일 1회 또는 1일 2회 투여되는 것인 방법, 용도 또는 조성물.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 1일 1회 투여되는 것인 방법, 용도 또는 조성물.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 1일 2회 투여되는 것인 방법, 용도 또는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2014년 11월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 62/080,212의 우선권의 이익을 주장하고, 그의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 안전하고 유효한 양의 항생제 화합물을 투여하여 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 가르드네렐라 바기날리스(*Gardnerella vaginalis*), 또는 스탕필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 여드름은 면포, 구진, 농포, 염증성 결절, 표재성 고름이 찬 낭, 및 극단적인 경우, 부비동 형성 및 깊은 염증, 때때로 화농성 낭과 연관되는 것을 특징으로 하는 흔한 염증성 모피지선 질환이다.
- [0006] 여드름의 발병기전은 복잡적이다. 호르몬, 각화, 피지, 및 박테리아 사이의 상호작용이 어느 정도 질환의 진행 및 중증도를 결정한다. 여드름은 통상적으로 안드로겐의 증가가 모피지선의 크기 및 활성의 증가를 일으키는 시기인 사춘기 때에 시작된다. 가장 이른 미시적 변화는 여포내 과다각화증이며, 이는 모피지선 여포의 제약으로 이어져 결과적으로 피지, 케라틴, 및 미생물, 특히 프로피오니박테리움 아크네스로 구성된 면포가 형성된다. 프로피오니박테리움 아크네스로부터의 리파제는 피지에서 트리글리세리드를 분해하여 유리 지방산 (FFA)을 형성하고, 이것이 여포 벽을 자극한다. 피지 분비물의 잔류 및 여포의 확장이 낭 형성으로 이어질 수 있다. 조직으로 내용물을 방출하는 여포의 파열은 염증 반응을 유도하며, 이러한 반응은 심한 경우에는 치유 후에 반흔이 형성된다.
- [0007] 여드름은 사춘기 동안 나타나고, 성장이 멈추었을 때 통상적으로는 자발적으로 사라지는 경향이 있다. 때때로 이것은 보다 높은 연령의 성인에게서 여전히 발견되기도 한다. 얼굴, 등 및 어깨가 영향을 받는 주요 부위이다. 특히 얼굴에서, 심한 경우는 고통을 받고 있는 사람에게 상당한 심리적 부담을 주는 중대한 외관손상을 발생시키는 변화를 일으킬 수 있다.
- [0008] 몇해에 걸쳐, 여드름의 치료 또는 예방을 위한 다수의 조성물이 개발되었다. 예를 들어, 여드름은 다양한 로션, 살브, 등의 국소 적용에 의해, 또는 예를 들어 황, 레조르시놀, 살리실산, 벤조일 퍼옥시드, 비타민 A 산, 레티노산, 항생제, 에컨대 에리트로마이신, 등의 국제화된 치료에 의해 치료될 수 있다. 여드름은 또한 항생제 및 트레티노인을 사용하여 경구로 치료되어 왔다. 그러나, 현행 치료의 유효성, 신뢰성, 및 편의성은 항상 환자 기대를 만족시키지 못하였다.
- [0009] 살리실산은 각질세포의 세포간 응집의 감소를 일으키는 것으로 여겨지는 장기-공지된 항여드름 활성 성분이다 (문헌 [C. Huber et al., Arch. Derm. Res. 257, pp. 293-297, 1977] 참조). 또한 살리실산은 기존의 각질전을 용해시킬 뿐만 아니라 새로운 각질전의 형성을 방지함으로써 작용하는 것으로 가정되었다. 그의 피부 이익이 가장 잘 발휘되도록 하기 위해, 이상적인 항여드름 조성물은 피부를 통한 및 일반 순환계로의 침투는 보다 적게 하면서 각질층에 최적 농도의 살리실산이 전달되어 유지되도록 해야 한다. 또한, 반복되는 적용이 수반되는 치료 요법에 대한 사용자에 의한 순응도가 중요하다. 그러나, 살리실산은 다소 건조하고 자극적인 경향이 있고, 종종 박리를 유발하며, 이로 인해 개체는 살리실산 제품을 최적 이익을 얻기 위해 필요한만큼 빈번하게 및 풍부하게 사용하는 것을 삼가하게 된다. 따라서 현행 살리실산 조성물에 대한 사용자 순응도는 이상적이지 않다.
- [0010] 벤조일 퍼옥시드는 피부 병변, 예컨대 여드름의 국소 치료에서 각질용해제 및 항박테리아제로서 사용되어 왔다. 예를 들어, 문헌 [Levine et al., Ohio State Med. J., 65, 492 (1969)]; 미국 특허 번호 3,535,422 (Cox et al., 1970년 10월 20일 허여); 영국 특허 출원 번호 1,185,685 (피셔(Fisher), 1970년 3월 25일 공개); 1,163,004 (스티펠 레보러토리스, 인크.(Stiefel Laboratories, Inc.), 1969년 9월 4일 공개); 및 1,407,937 (스티펠 레보러토리스, 인크., 1975년 10월 1일 공개)을 참조한다. 피부 병변 요법을 위한 벤조일 퍼옥시드의 국소 적용은 의학 문헌에 상세하게 설명되어 있다. 문헌 [Brogdne et al., Drugs, 4, 417 (1974); Poole et al., Arch Derm., 102, 400 (1972); Eaglstein, Arch Derm., 97, 527 (1968); Pace, Can. Med. Assoc. J.,

93,252 (1965); Vasarinsh, Arch. Derm., 98, 183 (1968); Mysliborski et al., AFP, 15, 86 (1977); Nare, Br. J. Clin. Prac, 29, 63 (1975); Fulton et al., Arch. Derm., 1, 10, 83 (1974); 및 Wilkinson et al., Can. Med. Assoc. J., 95, 28 (1966)]을 참조한다.

[0011] 벤조일 퍼옥시드는 여드름, 지루, 및 다른 상태로부터의 피부 병변의 유용한 국소 치료일 수 있으나, 이는 접촉 자극의 바람직하지 않은 부작용을 갖는다. 벤조일 퍼옥시드 요법과 연관된 자극은 또한 이전 단락에 인용된 의학 문헌에 상세하게 기재되어 있다. 추가적으로, 벤조일 퍼옥시드에 의해 유발된 발적은 초기에 여드름 상태의 개선을 감지하는 환자의 능력을 손상시킬 수 있다. 따라서, 일부 환자는 자극 문제로 인해 벤조일 퍼옥시드 요법의 이익을 거부한다. 여드름의 치료에 사용되는 경우, 벤조일 퍼옥시드는 건조, 박리, 발적 증가 및 세균총 감소를 발생시킨다.

[0012] 다른 작용제, 예컨대 레티노산이 여드름의 치료에 사용된다. 그러나, 레티노산은 국소로 적용되는 경우에 매우 건조하고 자극적일 수 있으며, 피부의 구조에 유해한 영향을 미칠 수 있다. 또한, 레티노산은 경구로 투여될 수 있다. 그러나, 레티노산은 기형을 발생시킬 수 있고, 다른 바람직하지 않은 부작용을 갖는다.

[0013] 항생제, 예컨대 에리트로마이신, 클린다마이신, 테트라시클린 및 베타 락탐이 또한 여드름의 치료에서 경구로 및 국소로 둘 다 사용되어 왔다. 그러나, 일반적으로 대부분의 항생제의 사용시 문제가 되는 바와 같이, 박테리아에 대한 내성이 생겨 근본적인 상태를 치료하기 더 어렵게 만들 수 있다. 여드름에 관련된 프로피오니박테리움 아크네스, 스태필로코쿠스 아우레우스, 프로피오니박테리움 그라눌로숨(*Propionibacterium granulosum*), 가르드네렐라 바기날리스 및 다른 박테리아의 내성 균주가 출현하기 시작하였다. 예를 들어 문헌 [Eady E.A., et al.]을 참조한다. 피부에 대한 벤조일 퍼옥시드 및 에리트로마이신의 조합을 사용한 여드름 치료의 영향은 에리트로마이신-내성 프로피오니박테리아를 발생시키는 것이다. 문헌 [Br. J. Dermatol. 1996; 134:107-113; McLean, N. W.; McGroarty, J. A. Appl. Environ. Microbiol. 1996, 62(3), 1089-1092; Nagaraja, P. Indian J. Med. Microbiol. 2008, 26(2), 155-157; Tomusiak, A. et al. Ginekol. Pol. 2011, 82(12), 900-904; Eschenbach, D. A. Clin. Infectious Dis. 2007, 44(2), 220-221]. 게다가, 박테리아의 내성 균주를 포함한 박테리아는 또한 추가의 합병증, 예컨대 피부 감염, 눈 감염, 골 및 관절 감염, 중추 신경계 감염 및 심내막염을 일으킬 수 있다. 따라서, 여드름을 위한 항생제 치료에서, 내성 박테리아에 대해서도 유용한 유효 치료를 갖는 것이 매우 바람직할 것이다. 문헌 [Tan, A.W. and Tan, H.H., "Acne vulgaris,: a review of antibiotic therapy", Expert Opin. Pharmacother., 2005 Mar 6(3), 409-418; Oprica, C. et al., "European surveillance study on the antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes", Clinical Microbiology and Infection, Volume 11, Number 3, March 2005, pp. 204-312; 및 Goldstein, E., et al., "Comparative In Vitro Activities of retapamulin (SB-275833) against 141 Clinical isolates of propionibacterium spp., Including 117 P. acnes Isolates", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Jan. 2006, p. 379-381, vol. 50, no. 1]을 참조한다.

[0014] 상기로부터, 그리고 특히 박테리아의 내성 균주의 발생의 관점에서, 프로피오니박테리움 아크네스, 스태필로코쿠스 아우레우스 또는 가르드네렐라 바기날리스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 안전하고, 효과적이며 편리한 방안에 대한 지속적인 요구가 존재하는 것으로 보인다.

[0015] 박테리아성 질증 (BV)은 생식 연령의 여성에서 가장 흔한 질 질환 중 하나이다. BV는 정상적인 질 미생물의 불균형에 기인하므로, 자궁내 장치의 사용, 질 세정제의 사용, 및 새로운 성 파트너를 포함한 여러 위험 요인이 존재한다. 가르드네렐라 바기날리스는 BV의 원인 물질이다. BV는 배뇨시 작열감, 및 비릿한 냄새가 나는 백색 또는 회색 분비물이 나타날 수 있다. 추가적으로, BV는 HIV/AIDS를 포함한 성 전염성 질환에 걸릴 위험을 증가시킬 수 있다. 현행 항생제를 사용한 BV의 치료는 높은 실패율 및 재발률을 갖는다. 따라서, BV를 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 안전하고, 효과적이며 편리한 대안의 존재가 중요하다.

[0016] 본 발명은 안전하고 유효한 양의 항생제 화합물, 예를 들어, 국소로 적용되는 옥사졸리딘은 화합물을 투여하여 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염을 치료하고, 예방하고, 그의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.

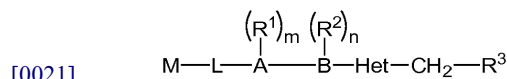
발명의 내용

[0017] 본 발명은 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염의 치료, 예방, 또는 그의 위험의 감소를 필요로 하는 환자에게 안전하고 유효한 양의 항생제 화합물, 예를 들어 옥사졸리디논 화합물을 투여하여, 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0018] 본 발명은 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염의 치료, 예방, 또는 그의 위험의 감소를 필요로 하는 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다. 예를 들어, 사용하기 위한 화합물은 안전하고 유효한 양으로 투여된다. 화합물은 예를 들어 옥사졸리디논 화합물일 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명은 본 발명에 유용한 제제를 제공하고, 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염을 국소적으로 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 유용한 의약의 제조에 있어서의 항생제 화합물의 용도를 제공한다.

[0020] 한 측면에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다.



[0022] 여기서

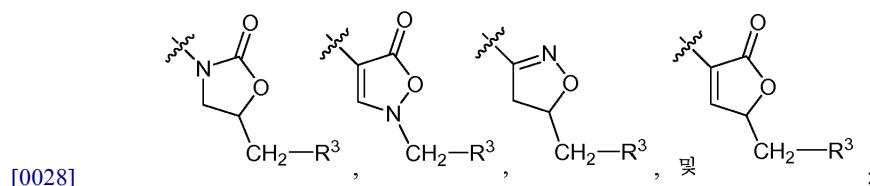
[0023] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0024] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0025] B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0026] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0027] Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0029] M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0030] a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

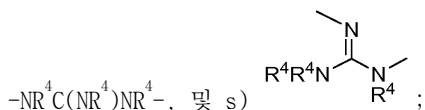
[0031] 여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0032] M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0033] a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-X-, j) M-X-X-L², 및 k) M-L¹-X-X-L², 여기서

[0034] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0035] a) O^- , b) NR^4 -, c) $\text{N}(\text{O})^-$, d) $\text{N}(\text{OR}^4)^-$, e) $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}^-$, f) SO_2NR^4 -, g) NR^4SO_2 -, h) $\text{NR}^4\text{N}=\text{}$, i) $\text{N}=\text{NR}^4$ -,
j) $\text{O}=\text{N}=\text{}$, k) $\text{N}=\text{O}^-$, l) $\text{N}=\text{}$, m) $\text{N}=\text{}$, n) NR^4NR^4 -, o) $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, p) $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4$ -, q) $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ - r)



[0036] L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0037] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0038] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0039] L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0040] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0041] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0042] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0043] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-\text{CF}_3$, f) $-\text{OR}^4$, g) $-\text{CN}$, h) $-\text{NO}_2$, i) $-\text{NR}^4\text{R}^4$, j) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, l) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, n) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, o) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, p) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, r) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, s) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, t) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$, u) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, v) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, w) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, x) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, y) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, z) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, aa) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, bb) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, cc) R^4 ;

[0044] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0045] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-\text{CF}_3$, f) $-\text{OR}^4$, g) $-\text{CN}$, h) $-\text{NO}_2$, i) $-\text{NR}^4\text{R}^4$, j) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, l) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, n) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, o) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, p) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, r) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, s) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, t) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$, u) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, v) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, w) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, x) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, y) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, z) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, aa) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^4$, bb) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, 및 cc) R^4 ;

[0046] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0047] a) $-\text{OR}^4$, b) $-\text{NR}^4\text{R}^4$, c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, e) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, g) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, h) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, i) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, j) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, k) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, l) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, m) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$, n) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, o) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, p) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, r) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, s) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, t) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^4$, u) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, 및 v) R^4 ;

[0048] R⁴는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0049] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클.

는 방향족 헤테로사이클,

[0050] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0051] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0052] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁶, h) =NOR⁶, i) =N-NR⁶R⁶, j) -CF₃, k) -OR⁶, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁶R⁶, o) -C(O)R⁶, p) -C(O)OR⁶, q) -OC(O)R⁶, r) -C(O)NR⁶R⁶, s) -NR⁶C(O)R⁶, t) -OC(O)NR⁶R⁶, u) -NR⁶C(O)OR⁶, v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶, w) -C(S)R⁶, x) -C(S)OR⁶, y) -OC(S)R⁶, z) -C(S)NR⁶R⁶, aa) -NR⁶C(S)R⁶, bb) -OC(S)NR⁶R⁶, cc) -NR⁶C(S)OR⁶, dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶, ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶, ff) -S(O)_pR⁶, gg) -SO₂NR⁶R⁶, 및 hh) R^6 ;

[0053] R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0054] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0055] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

[0056] R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0057] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ 알킬, ii) C₂₋₆ 알케닐, jj) C₂₋₆ 알키닐, kk) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0058] 여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 치환되고: R^8 , F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸, 및 -S(O)_pR⁸;

[0059] R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0060] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클,

테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

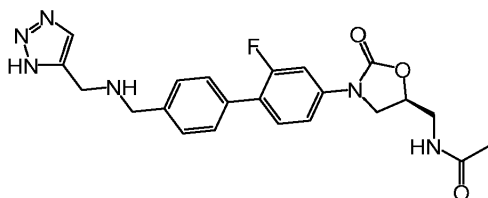
[0061] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -SH, -SCH₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, 및 -S(O)_pCH₃;

[0062] m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0063] n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

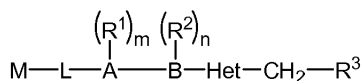
[0064] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0065] 또 다른 측면에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다.



[0066]

[0067] 또 다른 측면에서, 1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 1종 이상의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한 국소 제제가 본원에 개시된다.



[0068]

[0069] 여기서

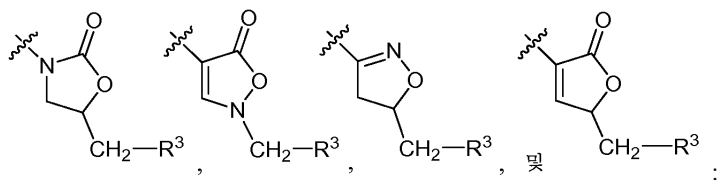
[0070] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0071] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0072] B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0073] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0074] Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0075]

[0076] M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0077] a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

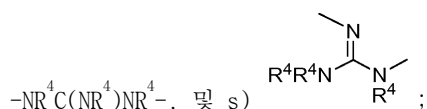
[0078] 여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0079] M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0080] a) M-X, b) $M-L^1$, c) $M-L^1-X$, d) $M-X-L^2$, e) $M-L^1-X-L^2$, f) $M-X-L^1-X-L^2$, g) $M-L^1-X-L^2-X$, h) $M-X-X^-$, i) $M-L^1-X-X^-$, j) $M-X-X-L^2$, 및 k) $M-L^1-X-X-L^2$, 여기서

[0081] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0082] a) $-O-$, b) $-NR^4-$, c) $-N(O)-$, d) $-N(OR^4)-$, e) $-S(O)_p-$, f) $-SO_2NR^4-$, g) $-NR^4SO_2-$, h) $-NR^4-N=$, i) $=N-NR^4-$, j) $-O-N=$, k) $=N-O-$, l) $-N=$, m) $=N-$, n) $-NR^4-NR^4-$, o) $-NR^4C(O)O-$, p) $-OC(O)NR^4-$, q) $-NR^4C(O)NR^4-$, r)



[0083] L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0084] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0085] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0086] L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0087] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0088] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0089] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0090] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

[0091] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0092] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

[0093] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0094] a) $-OR^4$, b) $-NR^4R^4$, c) $-C(O)R^4$, d) $-C(O)OR^4$, e) $-OC(O)R^4$, f) $-C(O)NR^4R^4$, g) $-NR^4C(O)R^4$, h) $-OC(O)NR^4R^4$, i) $-NR^4C(O)OR^4$, j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, k) $-C(S)R^4$, l) $-C(S)OR^4$, m) $-OC(S)R^4$, n) $-C(S)NR^4R^4$, o) $-NR^4C(S)R^4$, p) $-OC(S)NR^4R^4$, q) $-NR^4C(S)OR^4$, r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, t) $-S(O)_pR^4$, u) $-SO_2NR^4R^4$, 및 v) R^4 ;

[0095] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0096] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f)

질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0097] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0098] R⁵는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0099] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁶, h) =NOR⁶, i) =N-NR⁶R⁶, j) -CF₃, k) -OR⁶, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁶R⁶, o) -C(O)R⁶, p) -C(O)OR⁶, q) -OC(O)R⁶, r) -C(O)NR⁶R⁶, s) -NR⁶C(O)R⁶, t) -OC(O)NR⁶R⁶, u) -NR⁶C(O)OR⁶, v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶, w) -C(S)R⁶, x) -C(S)OR⁶, y) -OC(S)R⁶, z) -C(S)NR⁶R⁶, aa) -NR⁶C(S)R⁶, bb) -OC(S)NR⁶R⁶, cc) -NR⁶C(S)OR⁶, dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶, ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶, ff) -S(O)_pR⁶, gg) -SO₂NR⁶R⁶, 및 hh) R⁶;

[0100] R⁶은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0101] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

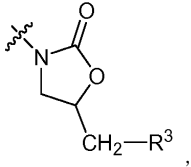
[0102] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁷ 기로 치환되고;

[0103] R⁷은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

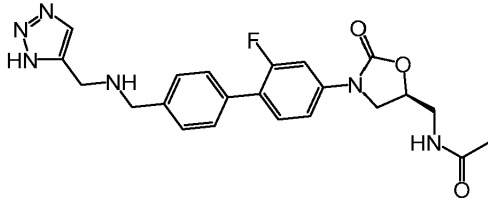
[0104] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ 알킬, ii) C₂₋₆ 알케닐, jj) C₂₋₆ 알키닐, kk) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0105] 여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머기로 치환되고: R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸, 및 -S(O)_pR⁸;

- [0106] R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0107] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알킬닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알킬닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알킬닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,
- [0108] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-SH$, $-SCH_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, 및 $-S(O)_pCH_3$;
- [0109] m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0110] n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0111] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.
- [0112] 또 다른 측면에서, 1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 1종 이상의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스탕필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한 국소 제제가 본원에 개시된다.
- [0113]
$$M-L-A-B-Het-CH_2-R^3$$

$$\begin{array}{c} (R^1)_m \quad (R^2)_n \\ | \quad | \\ A \quad B \end{array}$$
- [0114] 여기서
- [0115] A는 페닐이고;
- [0116] B는 페닐이고;
- [0117] $Het-CH_2-R^3$ 은 하기와 같고:
- [0118] 
- [0119] M은 1개 이상의 R^5 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;
- [0120] $M-L$ 은 $M-L^1-X-L^2$ 이고, 여기서
- [0121] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0122] a) $-NR^4-$, b) $-SO_2NR^4-$,
- [0123] L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0124] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알킬닐,

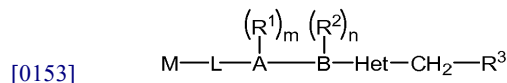
- [0125] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;
- [0126] L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0127] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,
- [0128] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;
- [0129] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0130] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;
- [0131] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0132] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;
- [0133] R^3 은 $-NR^4C(O)R^4$ 이고;
- [0134] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0135] a) H, b) C_{1-6} 알킬;
- [0136] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0137] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) $-CF_3$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^6R^6$, k) $-C(O)R^6$, l) $-C(O)NR^6R^6$, m) $-S(O)_pR^6$, 및 n) R^6 ;
- [0138] R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0139] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,
- [0140] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;
- [0141] R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0142] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l) $-C(O)OR^8$;
- [0143] R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0144] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,
- [0145] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머기로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;
- [0146] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0147] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0148] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.
- [0149] 또 다른 측면에서, 1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한 국소 제제가 본원에 개시된다.



[0150]

[0151] 또 다른 측면에서, 제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 국소 제제의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다.

[0152] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.



[0154] 여기서

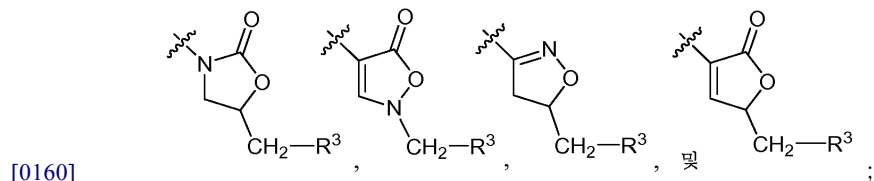
[0155] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0156] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0157] B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0158] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0159] Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0161] M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0162] a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

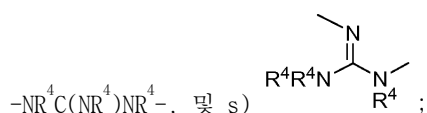
[0163] 여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0164] M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0165] a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-X-, j) M-X-X-L², 및 k) M-L¹-X-X-L², 여기서

[0166] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0167] a) -O-, b) -NR⁴-, c) -N(O)-, d) -N(OR⁴)-, e) -S(O)_p-, f) -SO₂NR⁴-, g) -NR⁴SO₂-, h) -NR⁴-N=, i) =N-NR⁴-, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR⁴-NR⁴-, o) -NR⁴C(O)O-, p) -OC(O)NR⁴-, q) -NR⁴C(O)NR⁴- r)



[0168] L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0169] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0170] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0171] L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0172] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0173] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0174] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0175] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-\text{CF}_3$, f) $-\text{OR}^4$, g) $-\text{CN}$, h) $-\text{NO}_2$, i) $-\text{NR}^4\text{R}^4$, j) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, l) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, n) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, o) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, p) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, r) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, s) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, t) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$, u) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, v) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, w) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, x) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, y) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, z) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, aa) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$, bb) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, 및 cc) R^4 ;

[0176] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0177] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-\text{CF}_3$, f) $-\text{OR}^4$, g) $-\text{CN}$, h) $-\text{NO}_2$, i) $-\text{NR}^4\text{R}^4$, j) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, l) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, n) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, o) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, p) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, r) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, s) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, t) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$, u) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, v) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, w) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, x) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, y) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, z) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, aa) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$, bb) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, 및 cc) R^4 ;

[0178] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0179] a) $-\text{OR}^4$, b) $-\text{NR}^4\text{R}^4$, c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, e) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, g) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, h) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, i) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, j) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, k) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, l) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, m) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$, n) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, o) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, p) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, r) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, s) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, t) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$, u) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, 및 v) R^4 ;

[0180] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0181] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0182] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0183] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0184] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁶, h) =NOR⁶, i) =N-NR⁶R⁶, j) -CF₃, k) -OR⁶, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁶R⁶, o) -C(O)R⁶, p) -C(O)OR⁶, q) -OC(O)R⁶, r) -C(O)NR⁶R⁶, s) -NR⁶C(O)R⁶, t) -OC(O)NR⁶R⁶, u) -NR⁶C(O)OR⁶, v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶, w) -C(S)R⁶, x) -C(S)OR⁶, y) -OC(S)R⁶, z) -C(S)NR⁶R⁶, aa) -NR⁶C(S)R⁶, bb) -OC(S)NR⁶R⁶, cc) -NR⁶C(S)OR⁶, dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶, ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶, ff) -S(O)_pR⁶, gg) -SO₂NR⁶R⁶, 및 hh) R⁶;

[0185] R⁶은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0186] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0187] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁷ 기로 치환되고;

[0188] R⁷은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0189] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ 알킬, ii) C₂₋₆ 알케닐, jj) C₂₋₆ 알키닐, kk) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0190] 여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸, 및 -S(O)_pR⁸;

[0191] R⁸은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0192] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또

는 방향족 헤테로사이클,

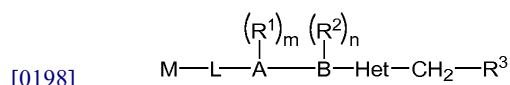
[0193] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_3$;

[0194] m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0195] n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0196] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0197] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 의학의 제조에 있어서의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.

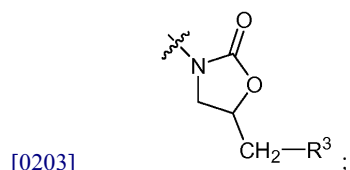


[0199] 여기서

[0200] A는 페닐이고;

[0201] B는 페닐이고;

[0202] $\text{Het}-\text{CH}_2-\text{R}^3$ 은 하기와 같고:



[0204] M은 1개 이상의 R^5 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;

[0205] $\text{M}-\text{L}$ 은 $\text{M}-\text{L}^1-\text{X}-\text{L}^2$ 이고,

[0206] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0207] a) $-\text{NR}^4-$, b) $-\text{SO}_2\text{NR}^4-$,

[0208] L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0209] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0210] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0211] L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

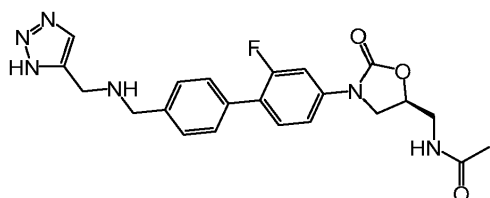
[0212] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0213] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

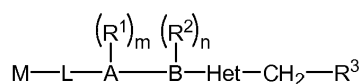
[0214] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0215] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

- [0216] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0217] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;
- [0218] R^3 은 $-NR^4C(O)R^4$ 이고;
- [0219] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0220] a) H, b) C_{1-6} 알킬;
- [0221] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [0222] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) $-CF_3$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^6R^6$, k) $-C(O)R^6$, l) $-C(O)NR^6R^6$, m) $-S(O)_pR^6$, 및 n) R^6 ;
- [0223] R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0224] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,
- [0225] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;
- [0226] R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0227] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l) $-C(O)OR^8$;
- [0228] R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0229] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,
- [0230] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;
- [0231] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0232] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0233] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.
- [0234] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.



- [0235]
- [0236] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.



[0237]

여기서

[0238]

A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0239]

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0240]

B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

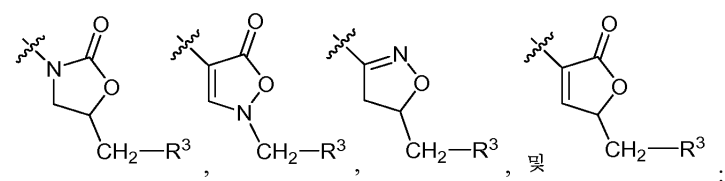
[0241]

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0242]

Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0243]



[0244]

M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0245]

a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

[0246]

여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0247]

M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0248]

a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-X-, j) M-X-X-L², 및 k) M-L¹-X-X-L², 여기서

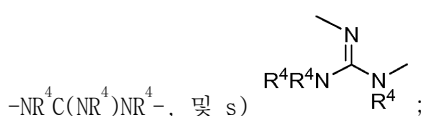
[0249]

X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0250]

a) -O-, b) -NR⁴-, c) -N(O)-, d) -N(OR⁴)-, e) -S(O)_p-, f) -SO₂NR⁴-, g) -NR⁴SO₂-, h) -NR⁴-N=, i) =N-NR⁴-, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR⁴-NR⁴-, o) -NR⁴C(O)O-, p) -OC(O)NR⁴-, q) -NR⁴C(O)NR⁴- r)

[0251]



L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0252]

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0253]

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0254]

L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0255]

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0256]

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0257]

R¹은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0258]

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) -CF₃, f) -OR⁴, g) -CN, h) -NO₂, i) -NR⁴R⁴, j) -C(O)R⁴, k) -C(O)OR⁴, l)

[0259]

$-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

[0260] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0261] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

[0262] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0263] a) $-OR^4$, b) $-NR^4R^4$, c) $-C(O)R^4$, d) $-C(O)OR^4$, e) $-OC(O)R^4$, f) $-C(O)NR^4R^4$, g) $-NR^4C(O)R^4$, h) $-OC(O)NR^4R^4$, i) $-NR^4C(O)OR^4$, j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, k) $-C(S)R^4$, l) $-C(S)OR^4$, m) $-OC(S)R^4$, n) $-C(S)NR^4R^4$, o) $-NR^4C(S)R^4$, p) $-OC(S)NR^4R^4$, q) $-NR^4C(S)OR^4$, r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, t) $-S(O)_pR^4$, u) $-SO_2NR^4R^4$, 및 v) R^4 ;

[0264] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0265] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알킬닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알킬닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알킬닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0266] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0267] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0268] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=O$, f) $=S$, g) $=NR^6$, h) $=NOR^6$, i) $=N-NR^6R^6$, j) $-CF_3$, k) $-OR^6$, l) $-CN$, m) $-NO_2$, n) $-NR^6R^6$, o) $-C(O)R^6$, p) $-C(O)OR^6$, q) $-OC(O)R^6$, r) $-C(O)NR^6R^6$, s) $-NR^6C(O)R^6$, t) $-OC(O)NR^6R^6$, u) $-NR^6C(O)OR^6$, v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, w) $-C(S)R^6$, x) $-C(S)OR^6$, y) $-OC(S)R^6$, z) $-C(S)NR^6R^6$, aa) $-NR^6C(S)R^6$, bb) $-OC(S)NR^6R^6$, cc) $-NR^6C(S)OR^6$, dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$, ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$, ff) $-S(O)_pR^6$, gg) $-SO_2NR^6R^6$, 및 hh) R^6 ;

[0269] R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0270] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알킬닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알킬닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-$

C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0271] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁷ 기로 치환되고;

[0272] R⁷은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0273] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ 알킬, ii) C₂₋₆ 알케닐, jj) C₂₋₆ 알키닐, kk) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0274] 여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸, 및 -S(O)_pR⁸;

[0275] R⁸은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0276] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

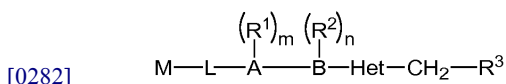
[0277] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -SH, -SCH₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, 및 -S(O)_pCH₃;

[0278] m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0279] n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0280] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0281] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.

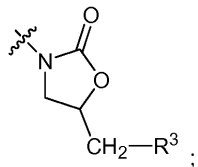


[0283] 여기서

[0284] A는 페닐이고;

[0285] B는 페닐이고;

[0286] $\text{Het-CH}_2\text{-R}^3$ 은 하기와 같고:



[0287] $\text{CH}_2\text{-R}^3$;

[0288] M은 1개 이상의 R^5 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;

[0289] M-L은 $\text{M-L}^1\text{-X-L}^2$ 이고, 여기서

[0290] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0291] a) $\text{-NR}^4\text{-}$, b) $\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{-}$,

[0292] L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0293] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0294] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0295] L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0296] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0297] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0298] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0299] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

[0300] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0301] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

[0302] R^3 은 $\text{-NR}^4\text{C(O)R}^4$ 이고;

[0303] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0304] a) H, b) C_{1-6} 알킬;

[0305] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0306] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) -CF_3 , h) -CN , i) -NO_2 , j) $\text{-NR}^6\text{R}^6$, k) -C(O)R^6 , l) $\text{-C(O)NR}^6\text{R}^6$, m) $\text{-S(O)}_p\text{R}^6$, 및 n) R^6 ;

[0307] R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0308] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

[0309] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

[0310] R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0311] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l) $-C(O)OR^8$;

[0312] R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0313] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

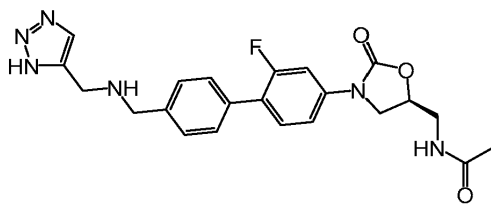
[0314] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;

[0315] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0316] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0317] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0318] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스탕필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.



[0319]

[0320] 본 발명의 상기내용 및 다른 측면 및 실시양태는 하기 상세한 설명 및 청구범위를 참조하여 보다 자세히 이해될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0321] 도 1. 시간 경과에 따른 평균 체중에 의해 나타나는 바와 같은, 장기 래트 연구에서의 라데졸리드 안전성을 보여준다.

도 2. 시간 경과에 따른 평균 체중에 의해 나타나는 바와 같은, 장기 래트 연구에서의 리네졸리드 안전성을 보여준다.

도 3. 라데졸리드로 처리된 경우의 시간 경과에 따른 낭 내의 박테리아 적재를 보여준다.

도 4. 라데졸리드로 처리된 경우의 시간 경과에 따른 낭 및 혈장 내의 라데졸리드 수준을 보여준다.

도 5. 방법 1에 따라 수행된 2-단계 용해 시험의 결과를 보여준다. 라데졸리드 제제의 용해는 pH 4.0에서의 완충제 중에서 0-30분 동안, 이어서 pH 5.4에서의 완충제로 전달한 후 30-90분 동안 시험하였다.

도 6. 방법 2에 따라 수행된 2-단계 용해 시험의 결과를 보여준다. 라데졸리드 제제의 용해는 pH 4.0에서의 완충제 중에서 0-30분 동안, 이어서 pH 6.5에서의 완충제로 전달한 후 30-90분 동안 시험하였다.

도 7. 방법 3에 따라 수행된 2-단계 용해 시험의 결과를 보여준다. 라데졸리드 제제의 용해는 pH 4.0에서의 완충제 중에서 0-30분 동안, 이어서 pH 6.5에서의 완충제로 전달한 후 30-90분 동안 시험하였다. 두 완충제는 0.9% NaCl을 포함하였다. 0.9% NaCl의 존재 하의 2-단계 용해를 사용하여 공통 이온 효과를 모의하였다.

도 8. 방법 4에 따라 수행된 2-단계 용해 시험의 결과를 보여준다. 라데졸리드 제제의 용해는 NaCl을 함유하는 pH 4에서의 완충제 중에서 0-30분 동안, 이어서 담즙 염, 계면활성제 및 KCl을 함유하는 pH 6.5에서의 완충제로

전달하여 30-90분 동안 시험하였다.

도 9. 비글 개 (n=3)에서의 라테줄리드 제제의 약동학적 프로파일을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0322] 본 발명은 안전하고 유효한 양의 항생제, 즉 항미생물 화합물, 예컨대 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 옥사졸리디논 화합물에 의해 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0323] 1. 정의
- [0324] 본원에 사용된 용어 "환자"는 여드름 또는 모피지선 장애를 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법을 필요로 할 것으로 간주될 인간 또는 동물 (동물의 경우, 보다 전형적으로 포유동물) 대상체를 의미한다.
- [0325] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험비에 부합하는 화합물, 물질, 조성물, 담체, 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0326] 본원에 사용된 용어 "치료"는 환자 또는 대상체에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 이미 존재하는 여드름 발생 또는 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 다른 바람직하지 않은 다른 피부 감염을 치유하는 것을 의미한다.
- [0327] 본원에 사용된 용어 "예방"은 환자 또는 대상체에서 여드름 발생 또는 다른 바람직하지 않은 모피지선 장애를, 특히 환자 또는 대상체가 이에 걸리기 쉬운 경우, 완전하게 또는 거의 완전하게 발생하지 못하게 하는 것을 의미한다. 예방은 또한 억제, 즉 여드름 발생 또는 다른 바람직하지 않은 모피지선 장애의 정지, 및 완화 또는 개선, 즉 여드름 발생 또는 모피지선 장애의 퇴화 유발을 포함할 수 있다.
- [0328] 본원에 사용된 용어 "위험의 감소"는 여드름 발생 또는 다른 바람직하지 않은 모피지선 장애를, 특히 환자 또는 대상체에서 이들이 발생하기 쉬운 경우에, 이들이 발생할 가능성 또는 확률을 저하시키는 것을 의미한다.
- [0329] 본원에 사용된 용어 "제약 유효량"은 단독으로, 또는 여드름 또는 모피지선 장애의 치료, 예방, 또는 그의 위험의 감소에 유용한 다른 활성 성분과 조합하여 투여될 때 효과적인 본 발명의 화합물 또는 화합물의 조합의 양을 지칭한다. 예를 들면, 제약 유효량은 생물학적 활성, 예를 들면 여드름 또는 다른 바람직하지 않은 모피지선 장애에 대한 활성을 도출하기에 충분한 수용자 환자 또는 대상체에게 주어진 제제 또는 의료 장치에 존재하는 화합물의 양을 지칭한다. 화합물의 조합은 임의적으로 상승작용적 조합이다. 예를 들어 문헌 [Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984)]에 의해 기재된 바와 같은 상승작용은, 조합으로 투여될 때의 화합물의 효과가 단일 작용제로서 단독으로 투여될 때의 화합물의 상가적 효과보다 더 큰 경우에 발생한다. 일반적으로, 상승작용적 효과는 화합물의 준최적 농도에서 가장 명백하게 증명된다. 상승작용은 보다 낮은 세포독성, 증가된 항증식 및/또는 항감염 효과, 또는 개별 성분과 비교되는 조합의 일부 다른 유의한 효과의 관점에서 존재할 수 있다.
- [0330] 용어 "예방 유효량"은 여드름 발생 또는 다른 바람직하지 않은 모피지선 장애의 예방 또는 그의 위험의 감소를 위해 투여된 본 발명의 화합물 또는 화합물들의 유효량을 의미한다. 다시 말해서, 방지 또는 예방적 효과를 제공하기 위해 투여될 수 있는 양이다.
- [0331] 본원에 사용된 "국소 적용" 및 "국소 투여"는 본 발명의 화합물을 환자의 외부 피부, 두피, 모발, 털, 깃털, 비늘, 셀, 눈 또는 귀 상에, 예를 들어 손 또는 어플리케이터, 예컨대 와이프, 롤러 또는 스프레이를 사용하여 상기 화합물 또는 화합물들을 직접 놓거나 도포하여 환자의 피부에 적용하는 것을 의미한다.
- [0332] 본원에 사용된 "피부과용으로 허용되는"은 용어가 기재하고 있는 성분이 과도한 독성, 비상용성, 불안정성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 조직 (예를 들면, 피부 또는 모발)과의 접촉에 사용하기 적합하다는 것을 의미한다.
- [0333] 본 발명에 유용한 항생제 화합물과 관련하여, 하기 용어가 적용될 수 있으나, 보다 구체적인 정의가 또한 본원

에 지칭되고 본원에 참조로 포함된 참고문헌에서 주어진다. 것에 유의하여야 한다.

- [0334] 본원에 기재된 화학적 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 예컨대 라세미 형태의 분할에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 어떻게 광학 활성 형태를 제조하는지가 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기타 이성질체가 또한 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 이러한 모든 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기타 이성질체는 기재되어 있고, 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로 분리될 수 있다. 특정한 입체화학 또는 이성질체 형태가 달리 구체적으로 지시되지 않는 한, 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미체 및 기타 이성질체 형태의 구조가 의도된다. 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용된 모든 공정 및 그 안에서 제조된 중간체는 적절한 경우에 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 제시되거나 기재된 화합물의 모든 호변이성질체가 또한 적절한 경우에 본 발명의 일부인 것으로 간주된다.
- [0335] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시되는 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 어떤 원자를 통해 결합되는지를 나타내지 않고 치환기가 열거된 경우, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합이 허용되지만, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.
- [0336] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 모 화합물이 변형된 것인 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 미네랄 또는 유기 산 염, 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상의 비독성 염은 2-아세토ksi 벤조산, 2-히드록시에탄 술폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 술폰산, 벤조산, 이탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디술폰산, 에탄 술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레조르신산, 히드라 밤산, 브로민화수소산, 염산, 아이오딘화수소산, 히드록시말레산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토 비온산, 라우릴 술폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 술폰산, 나프실산, 질산, 옥살산, 판산, 판토텐산, 페닐아 세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 숙신산, 술폰산, 술폰산, 황산, 탄닌산, 타르타르산, 툴루엔 술폰산, 및 통상 발생하는 아민 산, 예를 들어 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택된 무기 및 유기산으로부터 유래된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0337] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이여티를 함유하는 모 화합 물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용 매, 또는 둘의 혼합물 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로 비-수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990)]에서 찾아볼 수 있다. 예를 들어, 염은 본 발명의 지방족 아민-함유, 히드록실아민-함유, 및 이민-함유 화합물의 히드로클로라이드 및 아세테이트 염을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.
- [0338] 추가적으로, 본 발명의 화합물, 예를 들어 화합물의 염은 수화 또는 비수화 (무수) 형태로, 또는 다른 용매 분 자와의 용매화물로서 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적 예는 1수화물, 2수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 포함한다.
- [0339] 본 발명의 화합물은 또한 에스테르, 예를 들어 제약상 허용되는 에스테르로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 화 합물 중의 카르복실산 관능기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들어, 메틸, 에틸 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다. 또한, 화합물 중의 알콜 기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들어, 아세테이트, 프로피오네이트, 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다.
- [0340] 본 발명의 화합물은 또한 전구약물, 예를 들어 제약상 허용되는 전구약물로서 제조될 수 있다. 전구약물이 수 많은 바람직한 제약 품질 (예를 들어, 용해도, 생체이용률, 제조특성 등)을 증진시키는 것으로 공지되어 있기 때문에, 본 발명의 화합물은 전구약물 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 청구된 화합물의 전 구약물, 이를 전달하는 방법, 및 이를 함유하는 조성물을 포괄하는 것으로 의도된다. "전구약물"은 이러한 전 구약물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 생체내에서 본 발명의 활성 모 약물을 방출하는 임의의 공유 결 합된 담체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 전구약물은 화합물에 존재하는 관능기를 개질시켜 제조하는

데, 이러한 방식에서 개질은 통상의 조작법에 의해 또는 생체내에서 모 화합물로 절단된다. 전구약물은 히드록시, 아미노 또는 술포히드릴 기가 임의의 기에 결합되어 있는 본 발명의 화합물을 포함하며, 본 발명의 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에, 이는 절단되어 각각 유리 히드록실, 유리 아미노 또는 유리 술포히드릴 기를 형성한다. 전구약물의 예는 본 발명의 화합물 내의 알콜 및 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0341] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터의 단리, 적절한 경우 반응 혼합물로부터의 정제, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다.
- [0342] 본원에 사용된 "피부 감염"은 심상성 여드름, 장미증, 농가진, 외이도염, 박테리아 결막염, 및 박테리아성 질증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0343] 본원에 사용된 "여드름의 치료"는 호르몬의 작용 및 피지선 및 모낭 상의 다른 물질로부터 초래되고, 전형적으로 피부에 모공 막힘 및 염증성 또는 비-염증성 병변의 형성으로 이어지는 장애의 존재 또는 징후의 완화, 감소, 예방, 개선 또는 제거를 지칭한다. 특히, 이는 결점, 병변, 또는 뾰루지, 출현전 뾰루지, 블랙헤드 및/또는 화이트헤드의 치료 또는 예방과 관련된다.
- [0344] 본원에 사용된 "박테리아성 질증의 치료"는 질에서 가르드넬라 바기날리스의 작용으로부터 초래되는 장애의 존재 또는 징후의 완화, 감소, 예방, 개선 또는 제거를 지칭한다.
- [0345] 명세서에서, 문맥상 달리 명백하게 지시되지 않는 한 단수형은 또한 복수형을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 흔히 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 상충하는 경우, 본 명세서에 따를 것이다.
- [0346] 본원에 사용된 모든 백분율 및 비는, 달리 나타내지 않는 한, 중량 기준이다.
- [0347] 본 발명의 설명 전반에 걸쳐, 조성물이 특정한 성분을 갖거나, 포함하거나 또는 구성된 것으로 기재된 경우에, 조성물은 또한 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 것으로 고려된다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정한 공정 단계를 갖거나, 포함하거나 또는 구성된 것으로 기재되어 있는 경우에, 공정은 또한 언급된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어진다. 또한, 단계들의 순서나 특정 작업을 수행하기 위한 순서는 본 발명이 작동하도록 유지되는 한 중요하지는 않은 것으로 이해하여야 한다. 또한, 2개 이상의 단계 또는 작업을 동시에 수행할 수 있다.
- [0348] 2. 본 발명의 방법
- [0349] 본 발명은 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 안전하고 유효한 양의 항생제를 사용하여 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0350] 본 발명은 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염의 예방을 필요로 하는 환자에서 안전하고 유효한 양의 항생제 화합물을 사용하여 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0351] 본 발명은 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염의 위험의 감소를 필요로 하는 환자에서 안전한 예방 유효량 항생제 화합물을 사용하여 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 피부 감염의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0352] 상기 논의된 바와 같이, 여드름 및 다른 피부 감염은 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개될 수 있다. 본 발명의 항생제 화합물은 이들 미생물 감염 및 연관된 여드름 또는 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 다른 피부 감염의 위험을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 유용한 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 방법은 인간이든지 또는 동물이든지 환자에게 유용하게 적용될 수 있다.
- [0353] 상기 논의된 바와 같이, 박테리아성 질증은 가르드넬라 바기날리스에 의해 유발되거나 또는 매개될 수 있다.

본 발명의 항생제 화합물은 가르드넬라 바기날리스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 박테리아성 질환을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 유용한 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 방법은 인간이든지 또는 동물이든지 환자에게 유용하게 적용될 수 있다.

[0354] 본 발명의 방법의 실시에서, 효과를 제공하기 위해 사용된 화합물의 조직 수준, 또는 때때로 환자 또는 대상체에서의 혈액 수준은 충분한 시간 간격을 위한 적절한 수준을 갖는 것이 바람직하다. 또한, 종종 한정된 양의 시간이 이러한 혈액 또는 조직 수준을 달성하는데 소요되기 때문에, 화합물은 일부 적절한 시간에 투여되는 것이 중요하다. 화합물의 투여에 적절한 시간은 화합물 및 그의 제제의 약동학적 프로파일, 투여 경로, 투여 완료에 필요한 시간, 환자 특징, 바람직한 임상 결과 등에 따라 달라질 것이다.

[0355] 본 발명의 방법에 사용된 화합물은 일반적으로 피부, 모발, 털, 깃털, 귀 또는 눈에의 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는 국소 투여에 의해 환자 또는 대상체에게 제공된다.

[0356] 3. 본 발명에 유용한 항생제 화합물

[0357] 본원에 유용한 항생제, 즉 항미생물성 화합물 또는 항생제는 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 여드름 및 다른 바람직하지 않은 피부 감염을 유발 또는 매개하거나 또는 이에 관여하는 박테리아에 대해 특히 유효한 것, 및 이러한 박테리아의 내성 균주에 특히 유효한 것이다.

[0358] 광범위한 항생제 화합물은 본 발명의 방법, 조성물 및 용도에 사용될 수 있다. 이들 항생제 화합물은 다양한 생화학적 또는 생체물리학적 메커니즘에 의해 그의 치료 효과를 제공할 수 있다. 본 발명에 유용한 항생제 화합물은 리보솜 RNA, 예를 들어 박테리아 리보솜 RNA에 결합하거나 이를 조정하는 것을 포함할 수 있다. 또한 본 발명에 또한 유용한 항생제 화합물은 큰 리보솜 서브유닛, 예를 들어 박테리아 유기체의 큰 리보솜 서브유닛에 결합하거나 이를 조정하는 것을 포함할 수 있다. 본원에 유용한 항생제 화합물의 비제한적 클래스는 옥사졸리디논 항생제 및 항생제를 포함한다. 옥사졸리디논 항생제는 옥사졸리디논 고리를 갖는 것을 특징으로 한다. 항생제는 마크로시클릭 고리, 전형적으로 13-16-원 마크로시클릭 고리, 보다 전형적으로 14-15-원 마크로시클릭 고리를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0359] 본 발명에 유용한 항생제 화합물은 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 항생제 화합물 중 어느 하나를 합성하기 위한 방법을 추가로 제공한다. 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 1종 이상의 항생제 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명은 이들 제약 조성물을 제조하는 방법을 추가로 제공한다.

[0360] 본원에 유용한 항생제 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체, 및 그의 전구약물의 비제한적 예는 하기 표 1에 개시되어 있으며 본원에 참조로 포함된다.

표 1				
본 발명의 항생제 화합물을 개시하는 참고문헌				
PCT 공개 번호, 미국 특허 또는 공개 번호, 또는 미국 출원 번호	출원인 또는 양수인	발명의 명칭	공개일 또는 허여일	국제 출원일 또는 미국 출원일
WO 2004/029066	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.(Rib-X Pharmaceuticals, Inc.)	이관능성 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법{Bifunctional Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using Same}	2004 년 4 월 8 일	2003 년 9 월 25 일
WO 2004/078770	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	이관능성 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법{Bifunctional Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using the Same}	2004 년 9 월 16 일	2004 년 3 월 5 일
WO 2007/025284	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	트리아졸 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법{Triazole Compounds and Methods of Making and Using the Same}	2007 년 3 월 1 일	2006 년 8 월 24 일
WO 2007/025098	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	트리아졸 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법{Triazole Compounds and Methods of Making and Using the Same}	2007 년 3 월 1 일	2006 년 8 월 24 일
WO 2007/025089	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	트리아졸 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법{Triazole Compounds and Methods of Making and Using the Same}	2007 년 3 월 1 일	2006 년 8 월 24 일

[0361]

WO 2006/133397	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	트리아졸의 합성 방법{Process for the Synthesis of Triazoles}	2006 년 12 월 14 일	2006 년 6 월 8 일
7,148,219 B2	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	비아릴 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법{Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same}	2006 년 12 월 12 일	2005 년 4 월 29 일
7,129,259, B2 및 2007 년 3 월 6 일자의 그의 정정 증명서	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	할로겐화 비아릴 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법{Halogenated Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using the Same}	2006 년 10 월 31 일	2004 년 12 월 1 일
7,091,196 B2	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	이관능성 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법{Bifunctional Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using Same}	2006 년 8 월 15 일	2003 년 9 월 25 일
6,969,726 B2 및 2007 년 2 월 27 일자의 그의 정정 증명서	멜린타 테라퓨틱스, 인크.(Melinta Therapeutics, Inc.)	비아릴 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법{Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same}	2005 년 11 월 29 일	2004 년 6 월 2 일

[0362]

US 2005/0043317 A1	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	비아릴 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법 {Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same}	2005 년 2 월 24 일	2004 년 6 월 2 일
US 2005/0203147 A1	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	비아릴 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법 {Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same}	2005 년 9 월 15 일	2004 년 6 월 2 일
US 2005/0153971 A1	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	할로젠화 비아릴 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법 {Halogenated Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same}	2005 년 7 월 14 일	2004 년 12 월 1 일
WO 2005/019211	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	비아릴 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법 {Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same}	2005 년 3 월 3 일	2004 년 6 월 2 일
WO 2006/022794	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	비아릴 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법 {Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same}	2006 년 3 월 2 일	2004 년 12 월 1 일

[0363]

WO 2005/061468	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	할로겐화 비아릴 헤테로시클릭 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법 {Halogenated Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same}	2005 년 7 월 7 일	2004 년 12 월 1 일
WO 2005/070904	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	술폰아미드 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법 {Sulfonamide Compounds and Methods of Making and Using The Same}	2005 년 8 월 4 일	2004 년 6 월 2 일
WO 2005/012270	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	비아릴 헤테로시클릭 아미드, 아미드, 및 황-함유 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법 {Biaryl Heterocyclic Amides, Amides, and Sulfur- Containing Compounds and Methods of Making and Using the Same}	2005 년 2 월 10 일	2004 년 7 월 28 일
WO 2005/012271	Rib-X 파마슈티칼스, 인크.	비아릴 옥사졸리디논의 합성 방법 {Process for the Synthesis of Biaryl Oxazolidinones}	2005 년 2 월 10 일	2004 년 7 월 28 일
US 6,559,303 B1	파마시아 & 업존 컴퍼니 (Pharmacia & Upjohn Company)	리네졸리드-결정 형태 II {Linezolid -Crystal Form II}	2003 년 5 월 6 일	2002 년 5 월 23 일

[0364]

US 5,688,792	파마시아 & 업존 컴퍼니	치환된 옥사진 및 티아진 옥사졸리디논 항미생물제{Substituted Oxazine and Thiazine Oxazolidinone Antimicrobials}	1997 년 11 월 18 일	§ 371 일자 1996 년 3 월 5 일
US 5,654,435	파마시아 & 업존 컴퍼니	치환된 아릴페닐옥사졸리디논{Substituted Arylphenyloxazolidinones}	1997 년 8 월 5 일	1995 년 6 월 6 일
WO 2001/094342	동 아 팜. 컴퍼니 리미티드(Dong A Pharm. Co., Ltd.)	신규 옥사졸리디논 유도체 및 그의 제조 방법{Novel Oxazolidinone Derivatives and a Process for the Preparation Thereof}	2001 년 12 월 13 일	2001 년 5 월 18 일
WO 01/081350	아스트라제네카 AB(AstraZeneca AB) 및 아스트라제네카 UK 리미티드(AstraZeneca UK Limited)	항생제 활성을 갖는 옥사졸리디논 유도체{Oxazolidinone Derivatives with Antibiotic Activity}	2001 년 11 월 1 일	2001 년 4 월 23 일
US 6,133,284	와쿠나가 파마슈티칼 컴퍼니 리미티드(Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.)	피리돈 카르복실산 유도체 또는 그의 염, 및 이를 그의 유효 성분으로서 함유하는 항박테리아제{Pyridone Carboxylic Acid Derivatives or their Salts, and Antibacterial Agents Containing the Same as Their	2000 년 10 월 17 일	1999 년 6 월 10 일

[0365]

		Effective Components}		
US 5,998,436 및 2002 년 12 월 17 일자의 그의 정정 증명서	와쿠나가 파마슈티칼 컴퍼니 리미티드	피리돈 카르복실산 유도체 또는 그의 염 및 이를 활성 성분으로서 포함하는 항박테리아제 {Pyridone Carboxylic Acid Derivatives or their Salts and Antibacterial Agent Comprising the Same as the Active Ingredient}	1999 년 12 월 7 일	PCT 출원 1996 년 9 월 20 일
US 6,156,903	와쿠나가 파마슈티칼 컴퍼니 리미티드	피리돈 카르복실산 유도체 또는 그의 염, 및 이를 그의 유효 성분으로서 함유하는 항박테리아제 {Pyridone Carboxylic Acid Derivatives or their Salts, and Antibacterial Agents Containing the Same as Their Effective Components}	2000 년 12 월 5 일	1999 년 6 월 10 일
WO 1997/11068	와쿠나가 파마슈티칼 컴퍼니 리미티드	신규 피리돈 카르복실산 유도체 또는 그의 염 및 이를 활성 성분으로서 포함하는 항박테리아제 {Novel Pyridone Carboxylic Acid Derivatives or their Salts and Antibacterial Agent Comprising the Same as the Active Ingredient}	1997 년 3 월 27 일	1996 년 9 월 20 일

[0366]

WO 2006/015194	에보트 레보리토리즈(A bbott Laboratories)	피리돈 카르복실산 항박테리아제의 제조{Preparation of Pyridone Carboxylic Acid Antibacterials}	2006 년 2 월 9 일	2005 년 7 월 29 일
WO 2006/042034	에보트 레보리토리즈	약물의 염 및 그의 결정 형태{Salt and Crystalline Forms Thereof of a Drug}	2006 년 4 월 20 일	2005 년 10 월 9 일
WO 2006/110815	에보트 레보리토리즈	난용성 약물에 대한 개선된 용해 프로파일을 갖는 제약 조성물{Pharmaceutical Compositions Having Improved Dissolution Profiles for Poorly Soluble Drugs}	2006 년 10 월 19 일	2006 년 4 월 11 일

[0367]

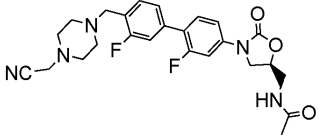
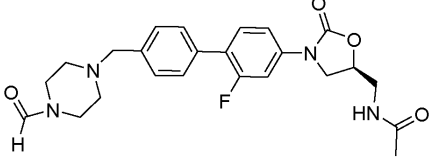
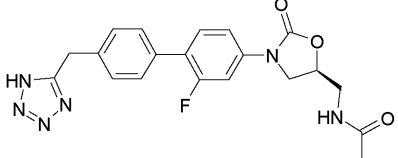
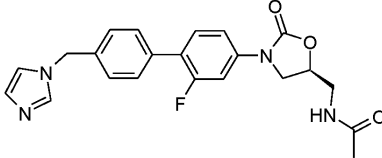
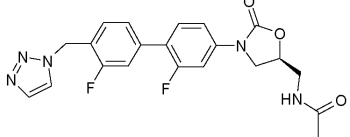
[0368]

본 발명에 따른 예시적인 화합물 또는 그의 제약상, 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구약물은 에스. 아우레우스에 대한 그의 최소 억제 농도 (MIC) ($\mu\text{g/mL}$)와 표 2에 열거된다.

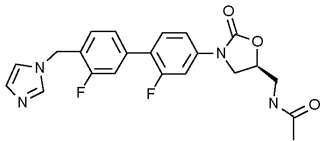
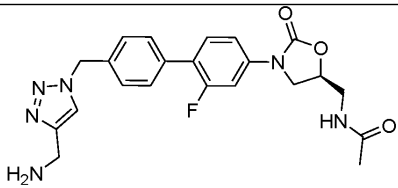
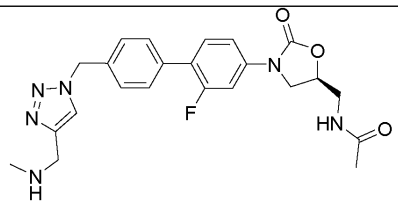
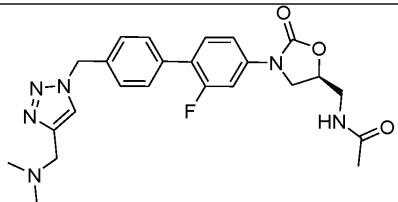
[0369] 표 2

화합물 번호	구조	MIC
1001		2
	N-{3-[2-(플루오로-4'-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1002		2
	N-{3-[2-(플루오로-4'-(2-이미다졸-1-일-에틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1003		2
	2-(4-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-피페라진-1-일)-아세트아미드	
1004		2
	N-{3-[4'-(4-시아노메틸-피페라진-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

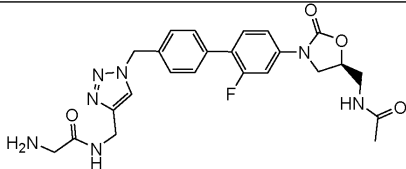
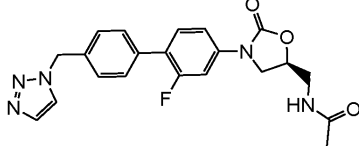
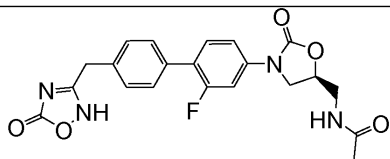
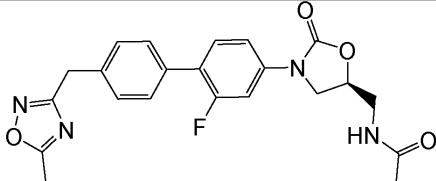
[0370]

1005		2
	N-{3-[4'-(4-시아노메틸-피페라진-1-일메틸)-2,3'-디플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1006		0.5
	N-{3-[2-플루오로-4'-(4-포르밀-피페라진-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1007		8
	N-{3-[2-플루오로-4'-(1H-테트라졸-5-(S)-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1008		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-이미다졸-1-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1009		0.25
	N-[3-(2,3'-디플루오로-4'-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸-비페닐-	

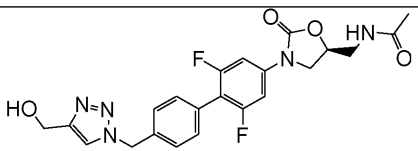
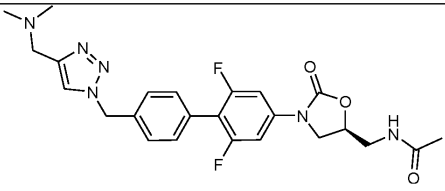
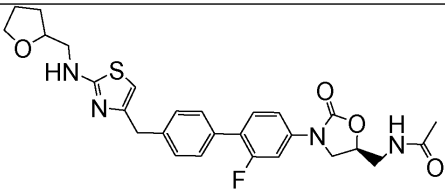
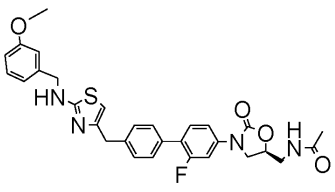
[0371]

	4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1010		1
	N-[3-(2,3'-difluoro-4'-imidazol-1-ylmethyl)-biphenyl-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ylmethyl]-아세트아미드	
1011		1
	N-[3-[4'-(4-아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1012		2
	N-[3-[2-플루오로-4'-(4-메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1013		4
	N-[3-[4'-(4-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

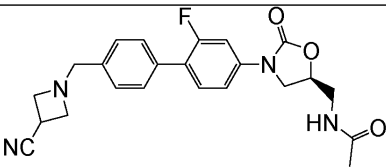
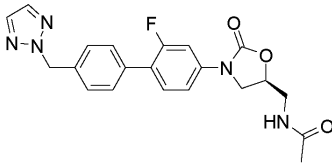
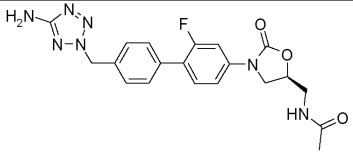
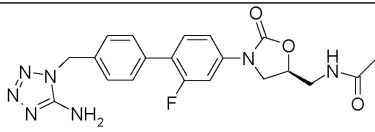
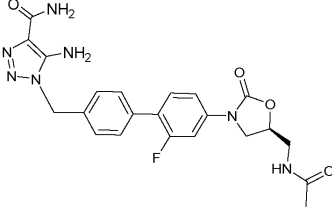
[0372]

1014		8
	N-(1-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-2-아미노-아세트아미드	
1015		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1016		4
	N-{3-[2-플루오로-4'-(5-(S)-옥소-2,5-(S)-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1017		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(5-(S)-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

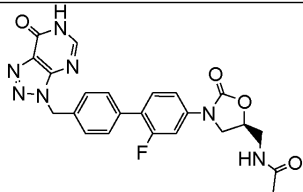
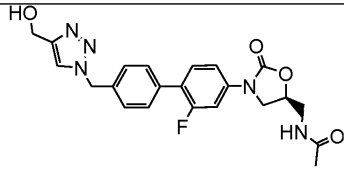
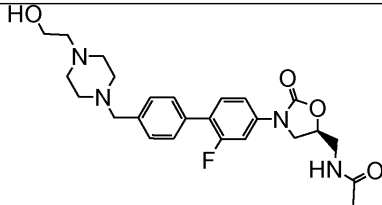
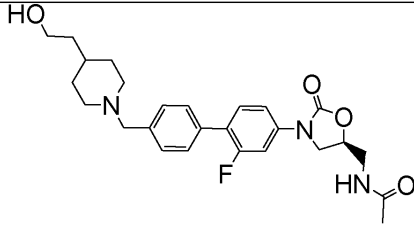
[0373]

1018		1
	N-{3-[2,6-디플루오로-4'-(4-히드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1019		2
	N-{3-[4'-(4-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸)-2,6-디플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1020		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-[(테트라히드로-푸란-2-일메틸)-아미노]-티아졸-4-일메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1021		1
	N-(3-{2-플루오로-4'-[2-(3-메톡시-벤질아미노)-티아졸-4-일메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

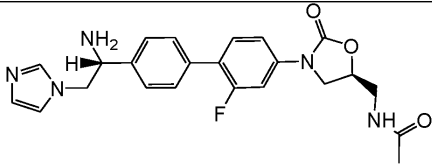
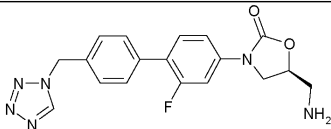
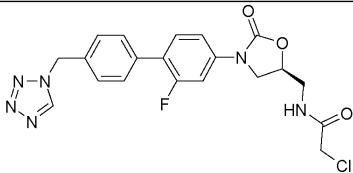
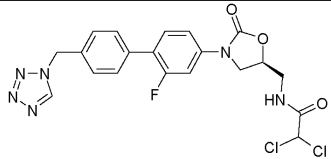
[0374]

1022		0.25
	N-{3-[4'-(3-시아노-아제티딘-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1023		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-[1,2,3]트리아졸-2-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1024		0.25
	N-{3-[4'-(5-아미노-테트라졸-2-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1025		0.5
	N-{3-[4'-(5-아미노-테트라졸-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1026		2
	1-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-	

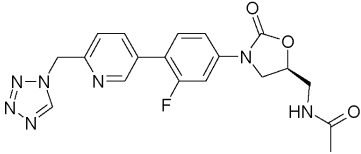
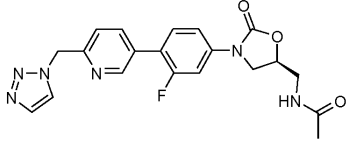
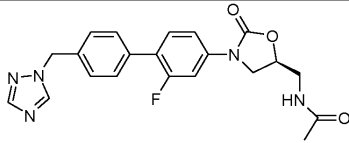
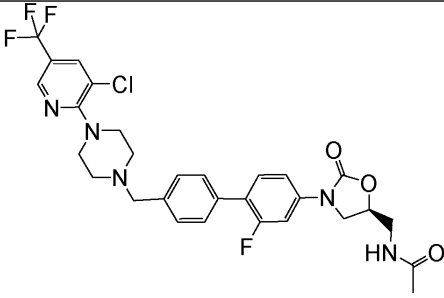
[0375]

	2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-5-아미노-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 아미드	
1027		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(7-옥소-6,7-디히드로-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1028		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(4-히드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1029		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1030		2

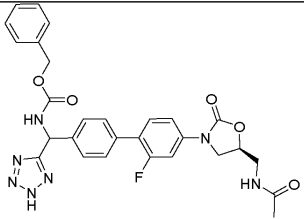
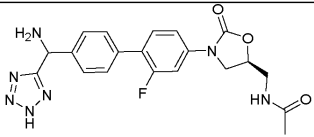
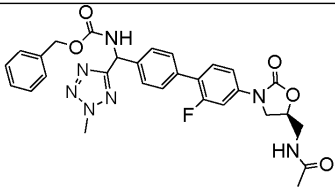
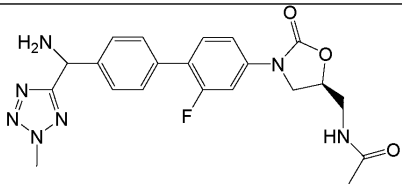
[0376]

	N-(3-{2-플루오로-4'-[4-(2-히드록시-에틸)-피페리딘-1-일메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1031		8
	N-{3-[4'-(R)-(1-아미노-2-이미다졸-1-일-에틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1032		32
	5-(S)-아미노메틸-3-(2-플루오로-4'-테트라졸-1-일메틸-비페닐-4-일)-옥사졸리딘-2-온	
1033		0.25
	2-클로로-N-[3-(2-플루오로-4'-테트라졸-1-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1034		0.5
	2,2-디클로로-N-[3-(2-플루오로-4'-테트라졸-1-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

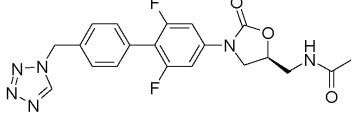
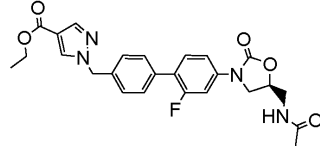
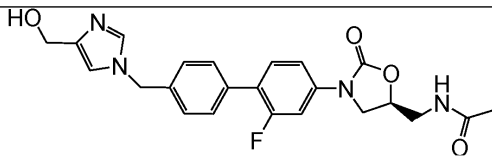
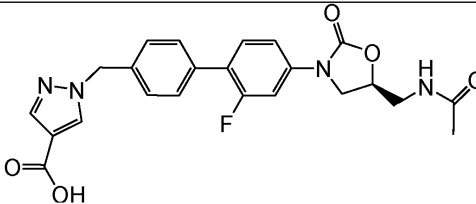
[0377]

1035		0.5
	N-{3-[3-플루오로-4-(6-테트라졸-1-일메틸-피리딘-3-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1036		1
	N-{3-[3-플루오로-4-(6-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸-피리딘-3-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1037		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1038		128
	N-(3-{4'-[4-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

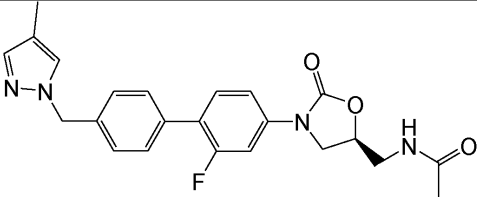
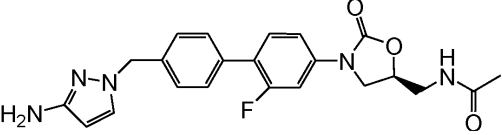
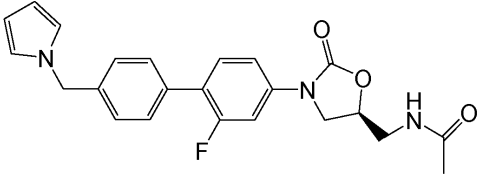
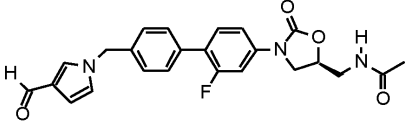
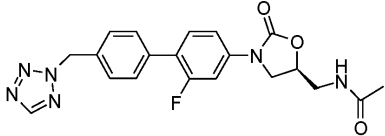
[0378]

1039		128
	[4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일]-(2H-테트라졸-5-(R/S)-일)-메틸-카르바산 벤질 에스테르	
1040		128
	N-(3-{4'-[아미노-(2H-테트라졸-5-(R/S)-일)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1041		1
	[4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일]-(2-메틸-2H-테트라졸-5-(R/S)-일)-메틸-카르바산 벤질 에스테르	
1042		64
	N-(3-{4'-[아미노-(2-메틸-2H-테트라졸-5-(R/S)-일)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

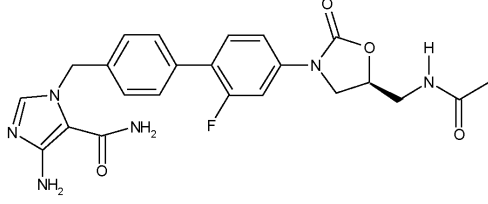
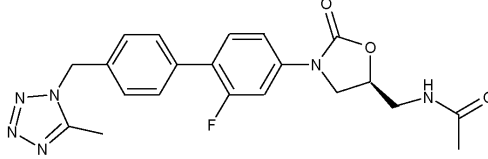
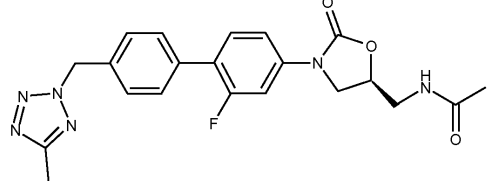
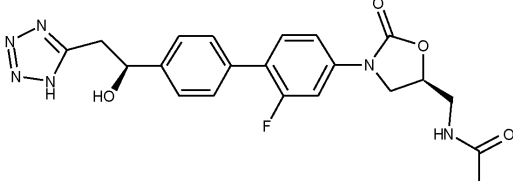
[0379]

	N-[3-(2-플루오로-4'-테트라졸-1-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1048		1
	N-[3-(2,6-디플루오로-4'-테트라졸-1-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1049		0.5
	1-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르	
1050		2
	N-{3-[2-플루오로-4'-(4-히드록시메틸-이미다졸-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1051		1
	1-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-1H-피라졸-4-카르복실산	

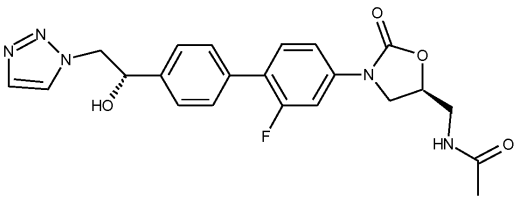
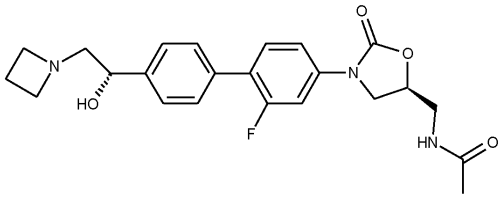
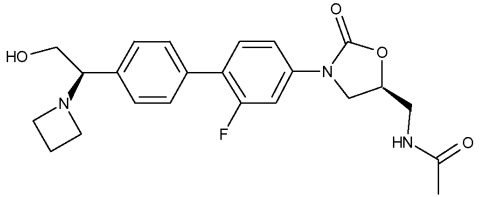
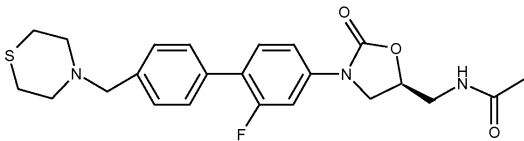
[0381]

1052		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(4-메틸-피라졸-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1053		1
	N-{3-[4'-(3-아미노-피라졸-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1054		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-피롤-1-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1055		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(3-포름일-피롤-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1056		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-테트라졸-2-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

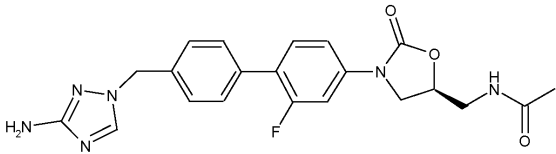
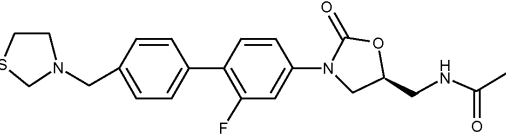
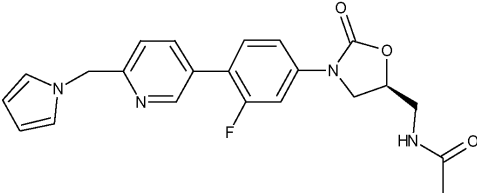
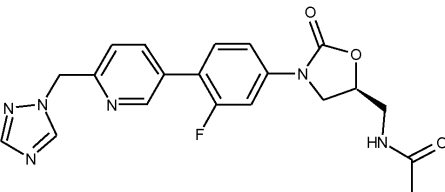
[0382]

1057		1
	3-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-5-아미노-3H-이미다졸-4-카르복실산 아마이드	
1058		0.5
	N-{3-[2-플루오로-4'-(5-메틸-테트라졸-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1059		0.5
	N-{3-[2-플루오로-4'-(5-메틸-테트라졸-2-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1060		64
	N-(3-{2-플루오로-4'-[1-(R)-히드록시-2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

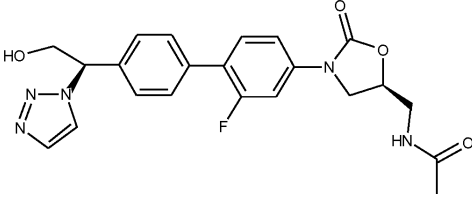
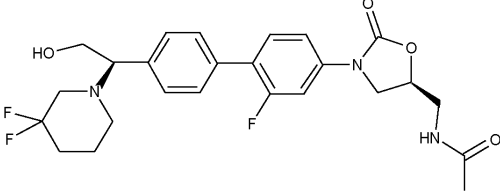
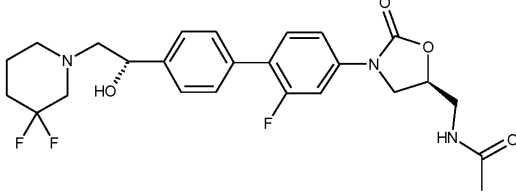
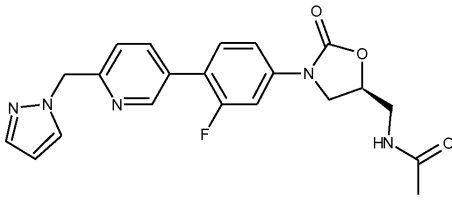
[0383]

1061		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(1-(S)-히드록시-2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1062		8
	N-{3-[4'-(2-아제티딘-1-일-1-(S)-히드록시-에틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1063		8
	N-{3-[4'-(1-(R)-아제티딘-1-일-2-히드록시-에틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1064		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-티오모르폴린-4-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

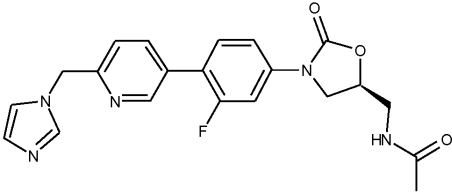
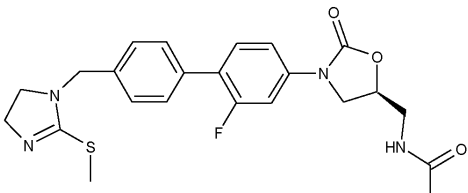
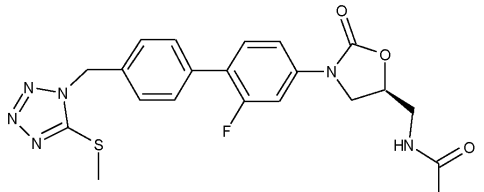
[0384]

1069		1
	N-{3-[4'-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1070		
	N-{3-[2-(2-플루오로-4'-티아졸리딘-3-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1071		0.25
	N-{3-[3-플루오로-4-(6-피롤-1-일메틸-피리딘-3-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1072		1
	N-{3-[3-플루오로-4-(6-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸-피리딘-3-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

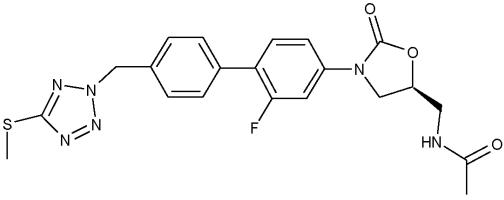
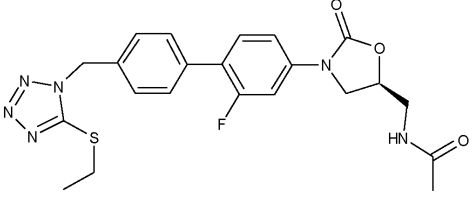
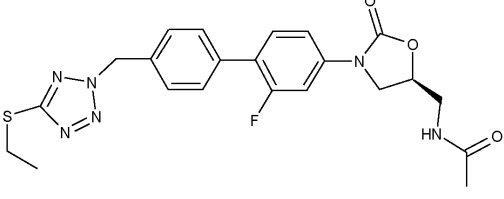
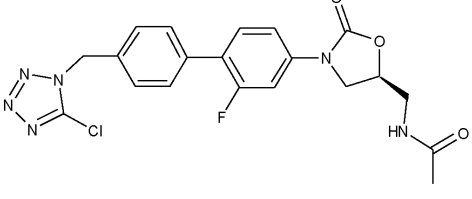
[0386]

1073		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(2-히드록시-1-(R)-[1,2,3]트리아졸-1-일-에틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1074		4
	N-(3-{4'-[1-(R)-(3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-2-히드록시-에틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1075		2
	N-(3-{4'-[2-(3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-1-(S)-히드록시-에틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1076		1

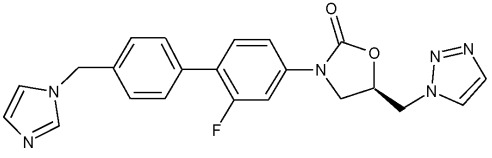
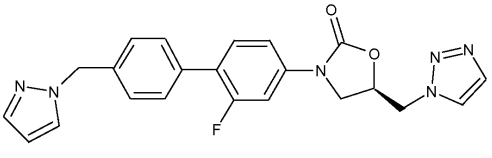
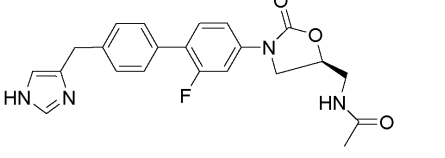
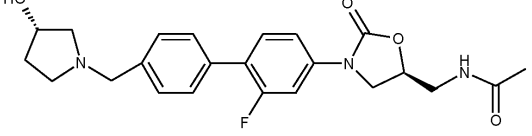
[0387]

	N-{3-[3-플루오로-4-(6-피라졸-1-일메틸-피리딘-3-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1077		4
	N-{3-[3-플루오로-4-(6-이미다졸-1-일메틸-피리딘-3-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1078		2
	N-{3-[2-플루오로-4'-(2-메틸술폰아닐-4,5-디히드로-이미다졸-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1079		2
	N-{3-[2-플루오로-4'-(5-메틸술폰아닐-테트라졸-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

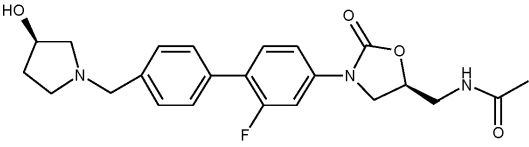
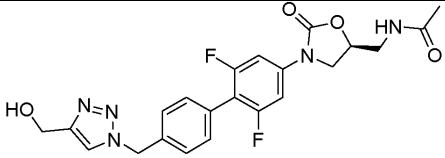
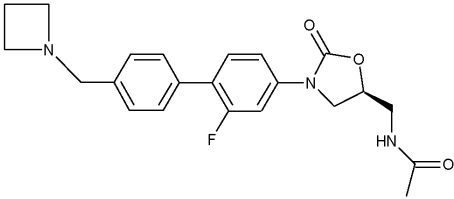
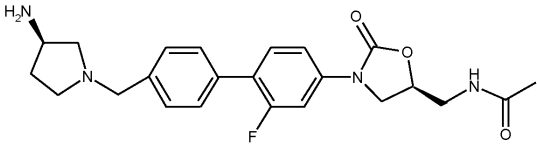
[0388]

1080		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(5-메틸술폰닐-테트라졸-2-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1081		2
	N-{3-[4'-(5-에틸술폰닐-테트라졸-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1082		0.5
	N-{3-[4'-(5-에틸술폰닐-테트라졸-2-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1083		0.5

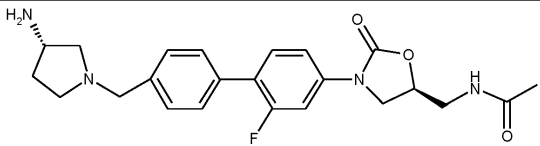
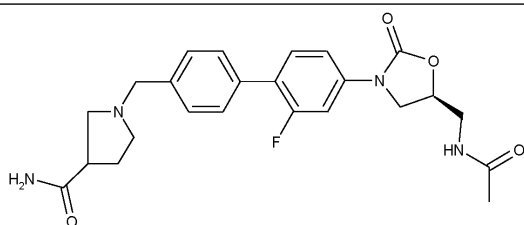
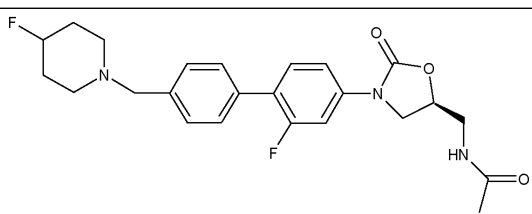
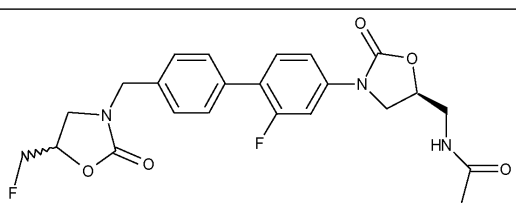
[0389]

	N-{3-[4'-(5-클로로-테트라졸-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1084		0.25
	3-(2-플루오로-4'-이미다졸-1-일메틸-비페닐-4-일)-5-(R)-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸-옥사졸리딘-2-온	
1085		0.5
	3-(2-플루오로-4'-피라졸-1-일메틸-비페닐-4-일)-5-(R)-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸-옥사졸리딘-2-온	
1086		0.5
	N-{3-[2-플루오로-4'-(1H-이미다졸-4-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1087		4
	N-{3-[2-플루오로-4'-(3-(S)-히드록시-피롤리딘-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

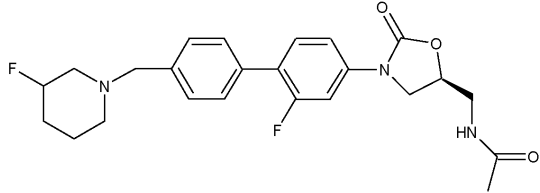
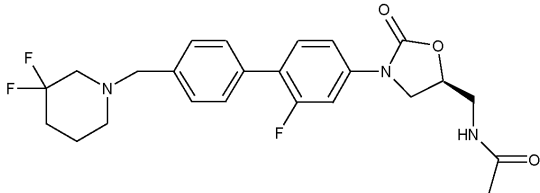
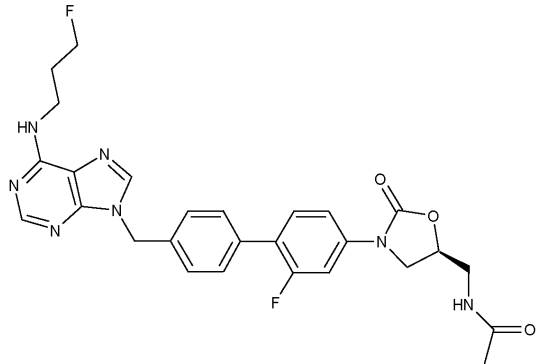
[0390]

1088		4
	N-{3-[2-플루오로-4'-(3-(R)-히드록시-피롤리딘-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1089		1
	N-{3-[2,6-디플루오로-4'-(4-히드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1090		2
	N-[3-(4'-아제티딘-1-일메틸-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1091		2
	N-{3-[4'-(3-(R)-아미노-피롤리딘-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

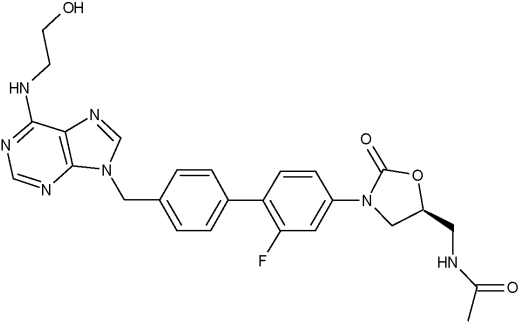
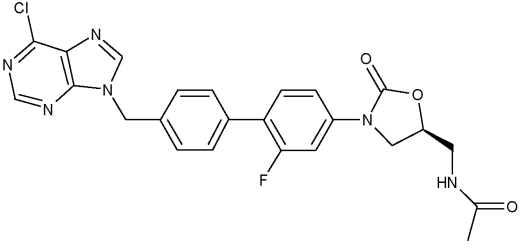
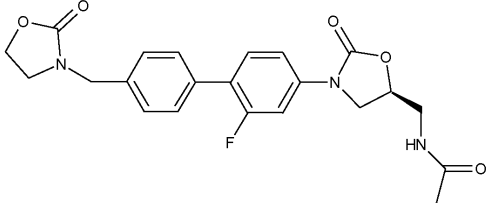
[0391]

1092		4
	N-{3-[4'-(3-(S)-아미노-피롤리딘-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1093		2
	1-{4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-피롤리딘-3-(R/S)-카르복실산 아미드	
1094		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(4-플루오로-피페리딘-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1095		0.5

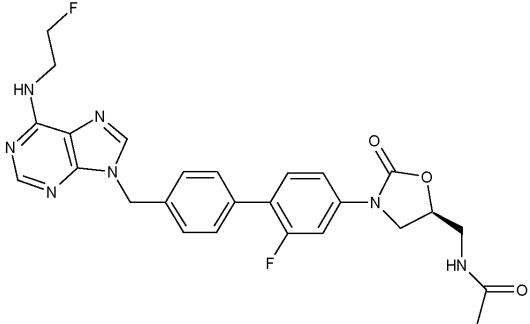
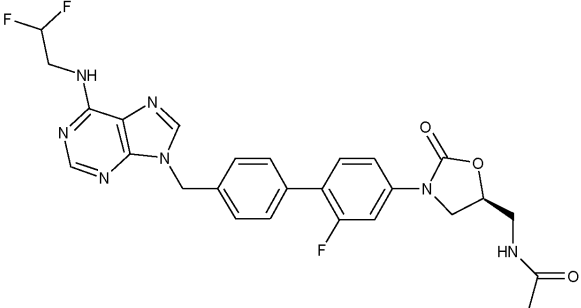
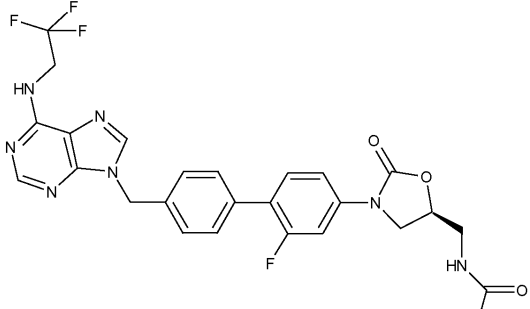
[0392]

	N-{3-[2-플루오로-4'-(5-플루오로메틸-2-옥소-옥사졸리딘-3-(R/S)일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1096		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(3-(R/S)-플루오로-피페리딘-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1097		2
	N-{3-[4'-(3,3-디플루오로-피페리딘-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1098		2

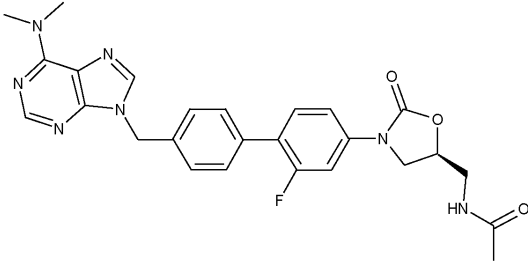
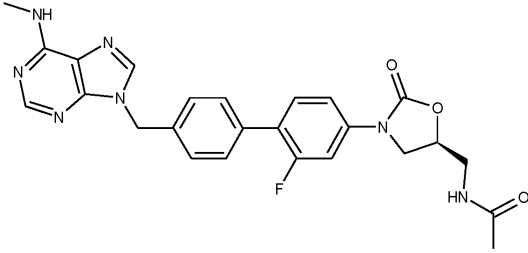
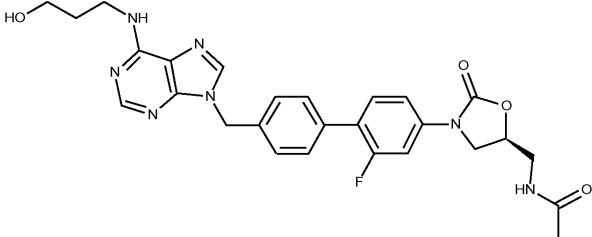
[0393]

	N-(3-{2-플루오로-4'-[6-(3-플루오로-프로필아미노)-퓨린-9-일메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1099		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[6-(2-히드록시-에틸아미노)-퓨린-9-일메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1100		1
	N-{3-[4'-(6-클로로-퓨린-9-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1101		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(2-옥소-옥사졸리딘-3-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

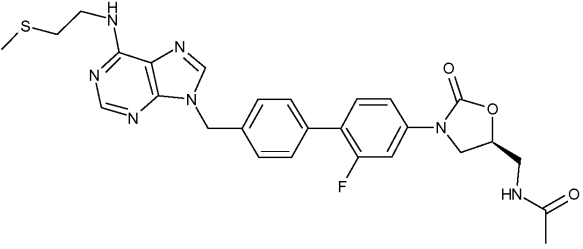
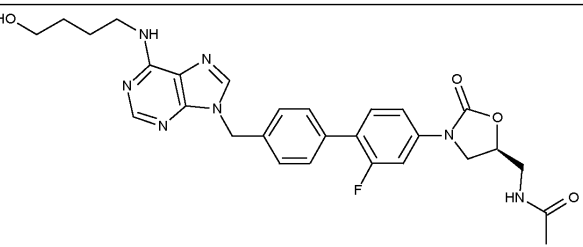
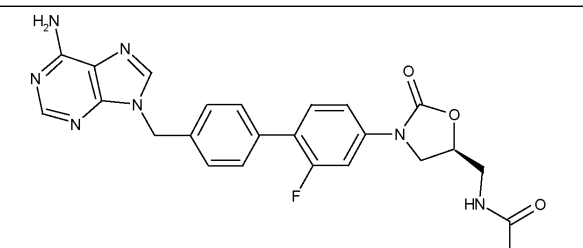
[0394]

1102		1
	N-(3-{2-플루오로-4'-[6-(2-플루오로-에틸아미노)-퓨린-9-일메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1103		1
	N-(3-{4'-[6-(2,2-디플루오로-에틸아미노)-퓨린-9-일메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1104		1

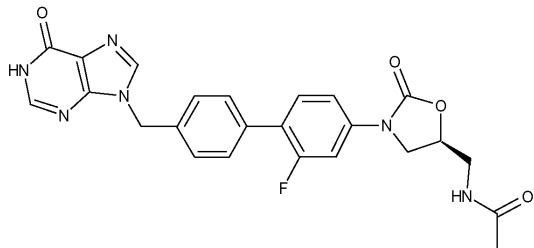
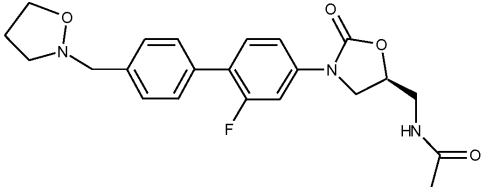
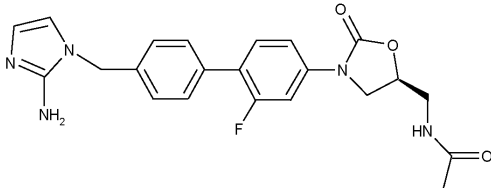
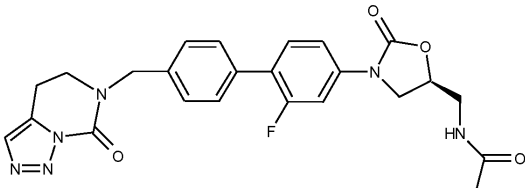
[0395]

	N-(3-{2-플루오로-4'-[6-(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)- 퓨린-9-일메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)- 일메틸)-아세트아미드	
1105		1
	N-{3-[4'-(6-디메틸아미노-퓨린-9-일메틸)-2-플루오로- 비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}- 아세트아미드	
1106		1
	N-(3-[2-플루오로-4'-(6-메틸아미노-퓨린-9-일메틸)-비페닐- 4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1107		2

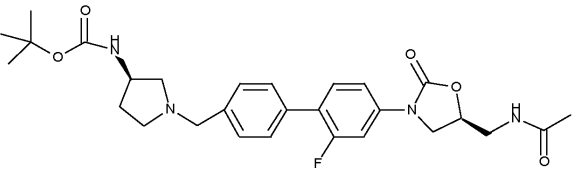
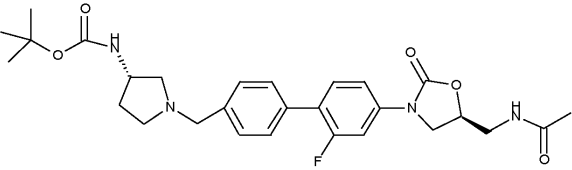
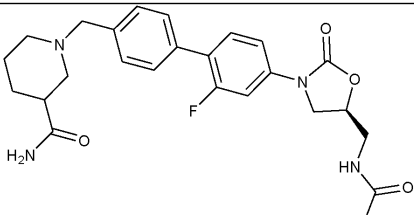
[0396]

	N-(3-{2-플루오로-4'-[6-(3-히드록시-프로필아미노)-퓨린-9-일메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1108		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[6-(2-메틸술폰과닐-에틸아미노)-퓨린-9-일메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1109		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[6-(4-히드록시-부틸아미노)-퓨린-9-일메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
1110		1
	N-{3-[4'-(6-아미노-퓨린-9-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

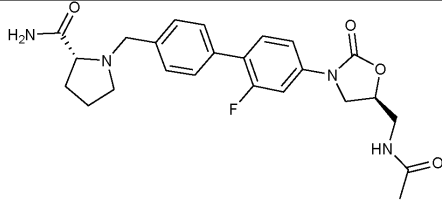
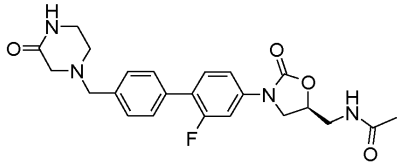
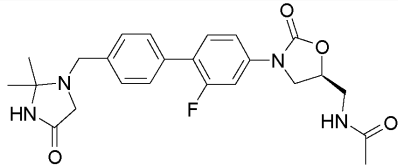
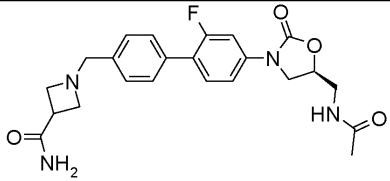
[0397]

1111		2
	N-{3-[2-플루오로-4'-(6-옥소-1,6-디히드로-퓨린-9-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1112		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-이속사졸리딘-2-일메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1113		2
	N-[3-[4'-(2-아미노-이미다졸-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
1114		
	N-{3-[2-플루오로-4'-(7-옥소-4,5-디히드로-	

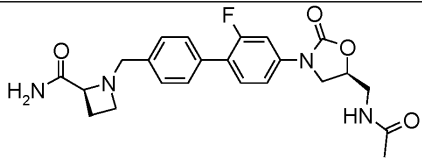
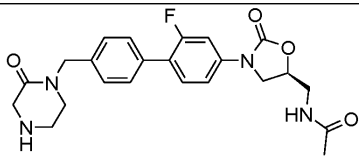
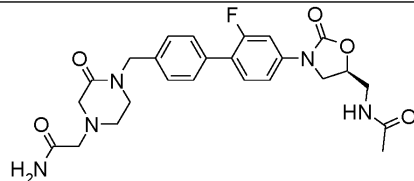
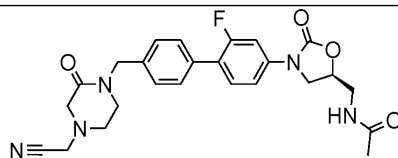
[0398]

	N-{3-[2-플루오로-4'-(2-히드록시-1-(R)-모르폴린-4-일-에틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1119		
	(1-{4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-피롤리딘-3-(R)-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르	
1120		
	(1-{4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-피롤리딘-3-(S)-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르	
1121		
	1-{4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-피페리딘-3-(R/S)-카르복실산 아미드	

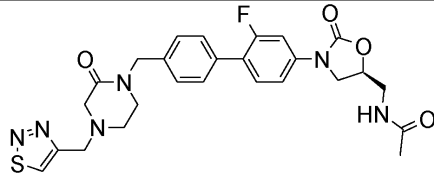
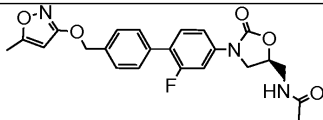
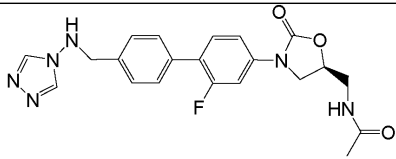
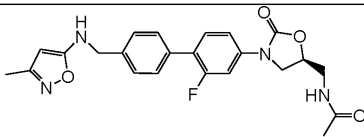
[0400]

1122		
	1-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-피롤리딘-2-(S)-카르복실산 아마이드	
1123		
	N-{3-[2-플루오로-4'-(3-옥소-피페라진-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1124		
	N-{3-[4'-(2,2-디메틸-4-옥소-이미다졸리딘-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1125		
	1-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아제티딘-3-(R/S)-카르복실산 아마이드	

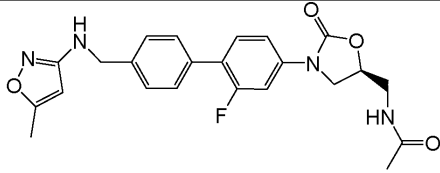
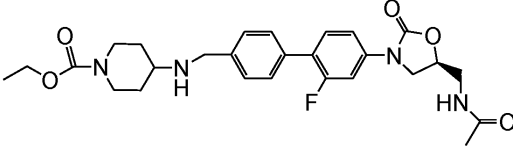
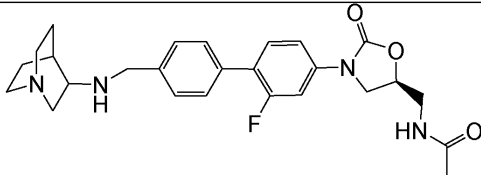
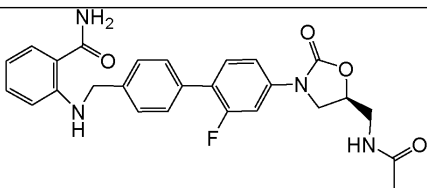
[0401]

1126		
	1-{4'-[5-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아제티딘-2-카르복실산 아마이드	
1127		
	N-{3-[2-플루오로-4'-(2-옥소-피페라진-1-일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
1128		
	2-(4-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-3-옥소-피페라진-1-일)-아세트아미드	
1129		
	N-{3-[4'-(4-시아노메틸-2-옥소-피페라진-1-일메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

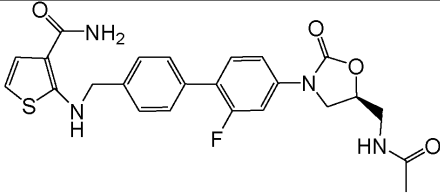
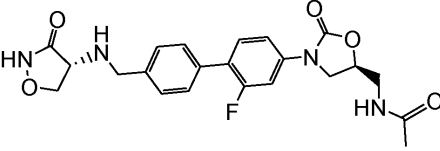
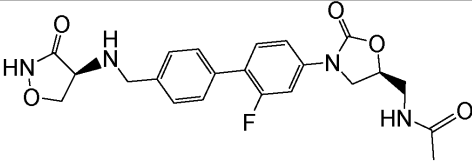
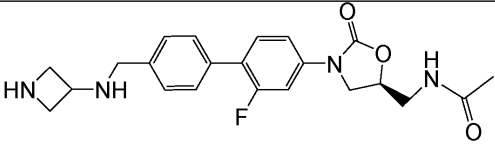
[0402]

1130		
	N-{3-[2-플루오로-4'-(2-옥소-4-[1,2,3]티아디아졸-4-일메틸)-피페라진-1-일메틸]-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2001		
	N-{3-[2-플루오로-4'-(5-메틸-이속사졸-3-일옥시메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2002		
	N-{3-[2-플루오로-4'-(1,2,4]트리아졸-4-일아미노메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2003		
	N-(3-{2-플루오로-4'-(3-메틸-이속사졸-5-일아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

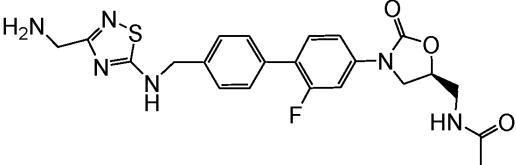
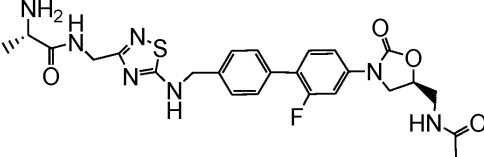
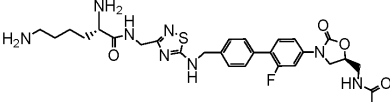
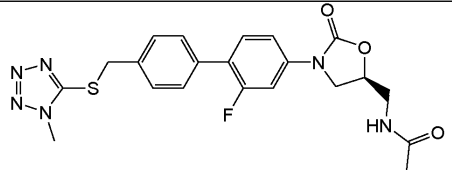
[0403]

2004		
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(5-메틸-이속사졸-3-일아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2005		
	4-({4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르	
2006		
	N-(3-{4'-[(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2007		
	2-({4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-벤즈아미드	

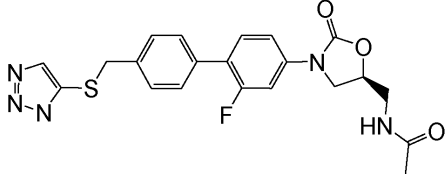
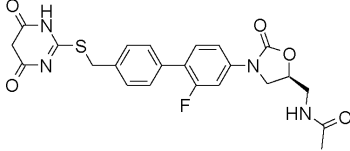
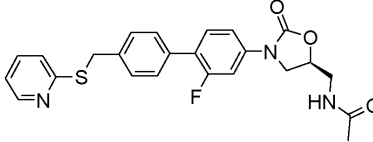
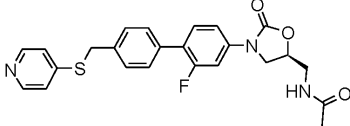
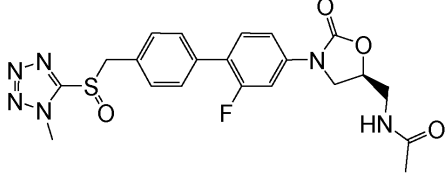
[0404]

2008		
	2-({4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-티오펜-3-카르복실산 아마이드	
2009		
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(3-옥소-이속사졸리딘-4-(R)-일아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2010		
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(3-옥소-이속사졸리딘-4-(S)-일아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2011		8
	N-{3-[4'-(아제티딘-3-(R/S)-일아미노메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

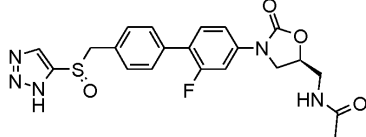
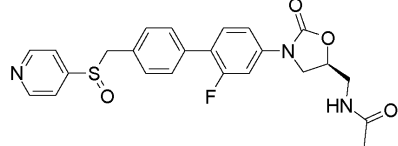
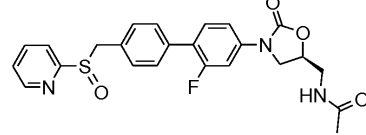
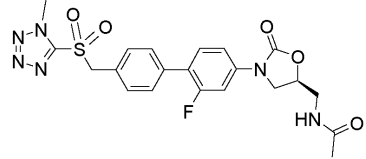
[0405]

2012		1
	N-(3-{4'-[(3-아미노메틸-[1,2,4]티아디아졸-5-일아미노)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2013		1
	N-[5-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-[1,2,4]티아디아졸-3-일메틸]-2-(S)-아미노-프로피온아미드	
2014		2
	2,6-디아미노-헥산산 [5-({4'-[5-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-[1,2,4]티아디아졸-3-일메틸]-아미드	
2015		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

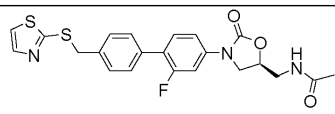
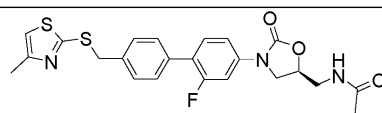
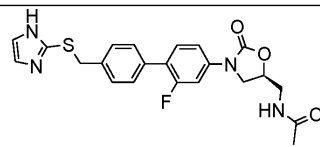
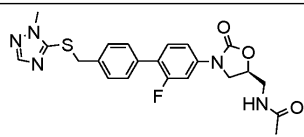
[0406]

2016		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2017		16
	N-{3-[4'-(4,6-디옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피리미딘-2-일술폰닐메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2018		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(피리딘-2-일술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2019		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(피리딘-4-일술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2020		0.25

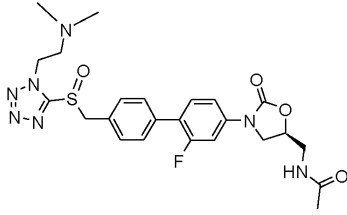
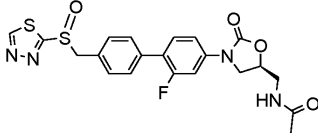
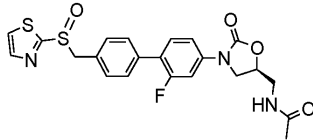
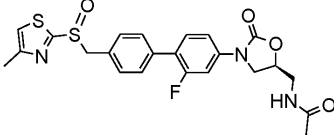
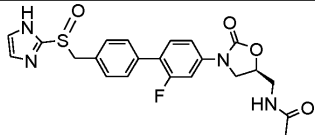
[0407]

	N-{3-[2-플루오로-4'-(1-메틸-1H-테트라졸-5-술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2021		2
	N-{3-[2-플루오로-4'-(3H-[1,2,3]트리아졸-4-술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2022		2
	N-{3-[2-플루오로-4'-(피리딘-4-술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2023		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(피리딘-2-술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2024		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(1-메틸-1H-테트라졸-5-술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

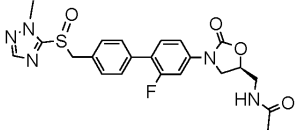
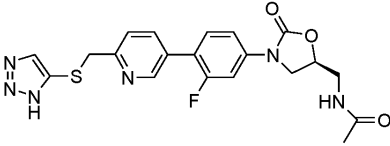
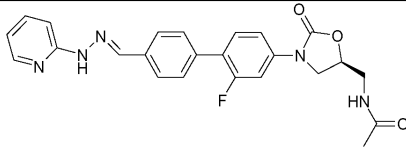
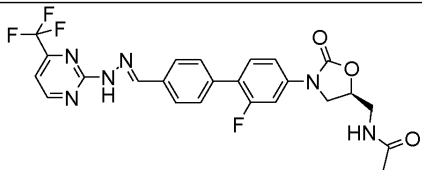
[0408]

	N-{3-[2-플루오로-4'-([1,3,4]티아디아졸-2-일술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2030		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(티아졸-2-일술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2031		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(4-메틸-티아졸-2-일술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2032		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(1H-이미다졸-2-일술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2033		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

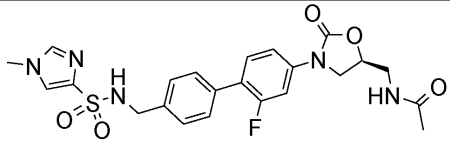
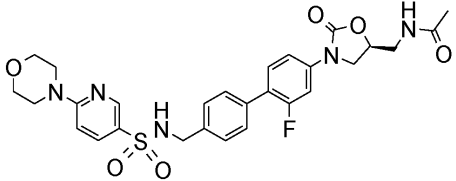
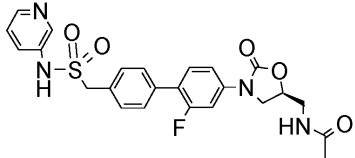
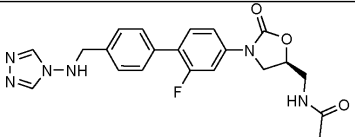
[0410]

2034		2
	N-{3-[2-플루오로-4'-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2035		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-([1,3,4]티아디아졸-2-술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2036		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(티아졸-2-술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2037		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(4-메틸-티아졸-2-술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2038		2

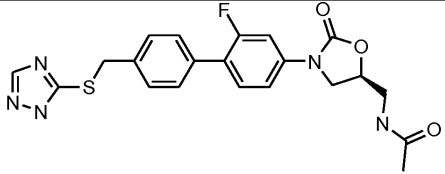
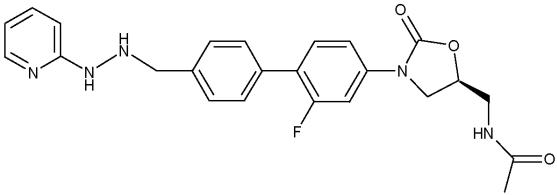
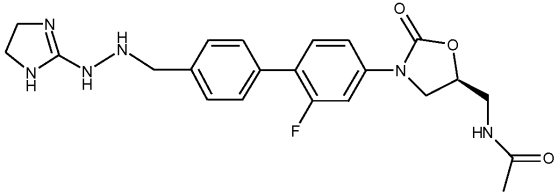
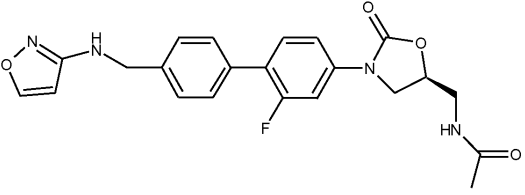
[0411]

	N-{3-[2-플루오로-4'-(1H-이미다졸-2-술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2039		2
	N-{3-[2-플루오로-4'-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-술폰닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2040		0.25
	N-(3-{3-플루오로-4-[6-(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일)술폰닐메틸]-피리딘-3-일}-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2041		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(피리딘-2-일-히드라조노메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2042		128
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(4-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일)-히드라조노메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

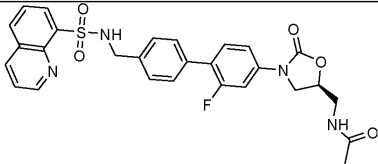
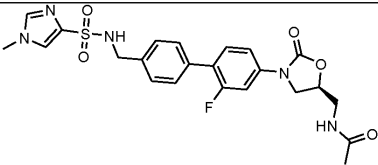
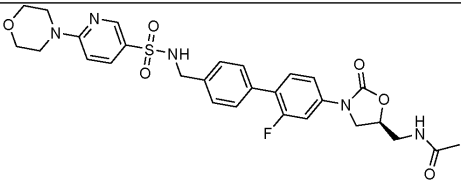
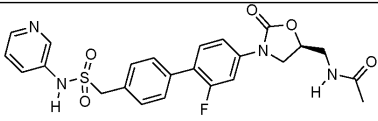
[0412]

2043		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)술포닐아미노]-메틸}-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2044		128
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)술포닐아미노]-메틸}-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2045		2
	N-{3-[2-플루오로-4'-[(피리딘-3-일)술포닐아미노]-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2046		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-[(1,2,4)트리아졸-4-일아미노]-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

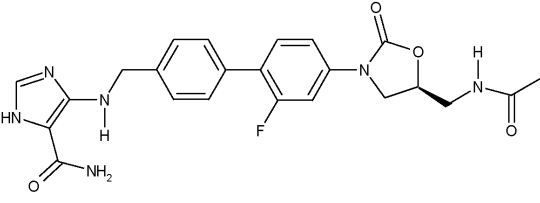
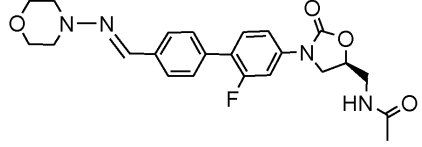
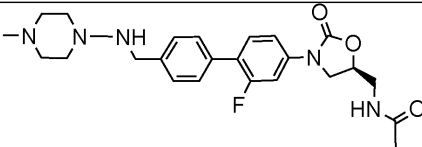
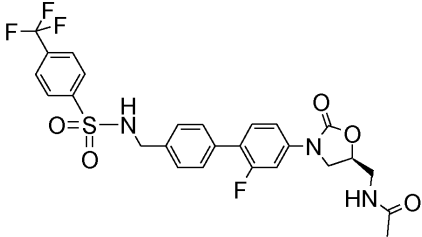
[0413]

2047		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(2H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2048		0.5
	N-{3-[2-플루오로-4'-(N'-피리딘-2-일-히드라지노메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2049		2
	N-(3-{4'-(N'-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-히드라지노메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2050		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(이소자졸-3-일아미노메틸)-비페닐-4-	

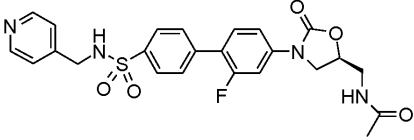
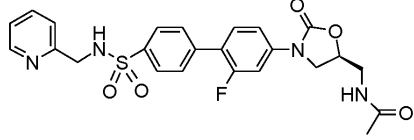
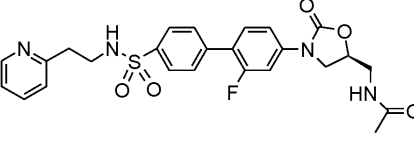
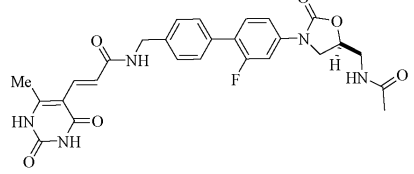
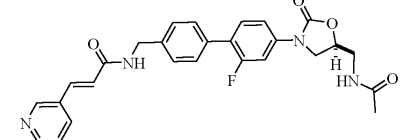
[0414]

	일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2051		4
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(퀴놀린-8-술폰닐아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2052		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-술폰닐아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2053		128
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-술폰닐아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2054		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-피리딘-3-일술폰파모일메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

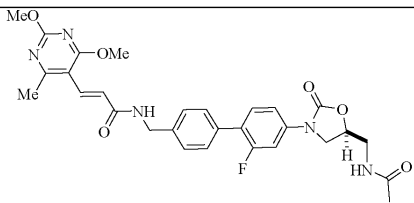
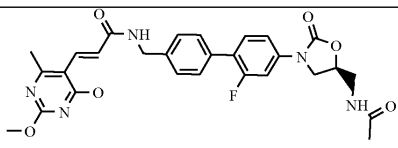
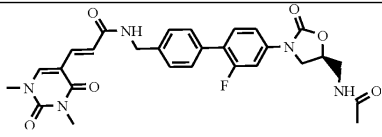
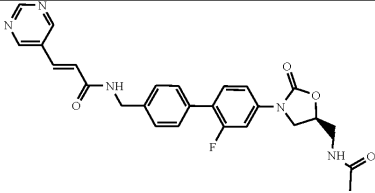
[0415]

2055		4
	5-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-3H-이미다졸-4-카르복실산 아마이드	
2056		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(모르폴린-4-일이미노메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
2057		1
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(4-메틸-피페라진-1-일아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
2058		32
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(4-트리플루오로메틸-벤젠술포닐아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

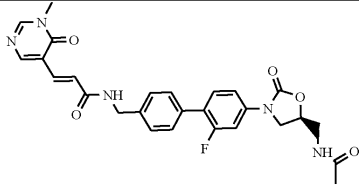
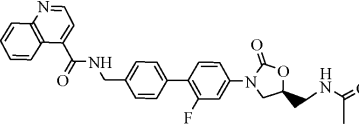
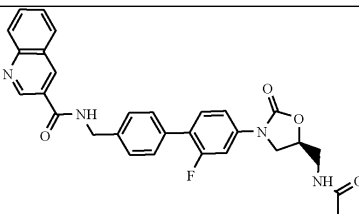
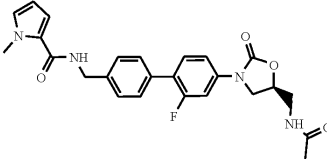
[0416]

	아세트아미드	
3005		2
	N-{3-{2-[4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-yl}-2-phenyl-4-yl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-yl)-acetamide	
3006		16
	N-{3-{2-[4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-yl}-2-phenyl-4-yl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-yl)-acetamide	
3007		1
	N-{3-{2-[4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-yl}-2-phenyl-4-yl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-yl)-acetamide	
4001		0.25
	N-{4'-[5-(S)-(acetilamino)-methyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-3-yl]-2'-fluoro-4-ylmethyl}-3-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-acrylamide	
4002		4

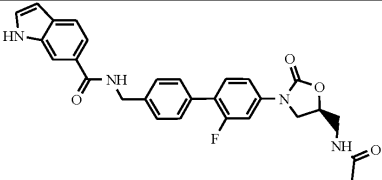
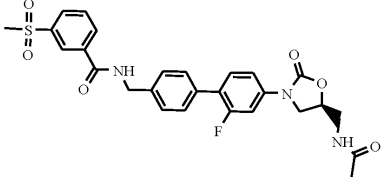
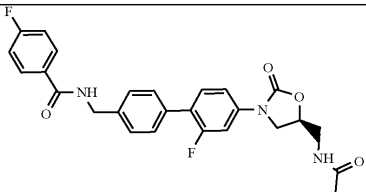
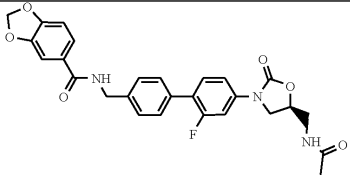
[0418]

	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-3-피리딘-3-일-아크릴아미드	
4003		128
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-3-(2,4-디메톡시-6-메틸-피리미딘-5-일)-아크릴아미드	
4004		2
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-3-(4-히드록시-2-메톡시-6-메틸-피리미딘-5-일)-아크릴아미드	
4005		2
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-3-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-피리미딘-5-일)-아크릴아미드	
4006		8
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-3-피리미딘-5-일-아크릴아미드	

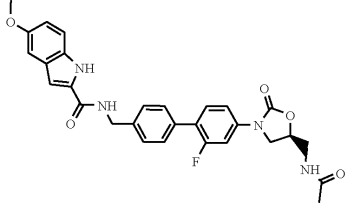
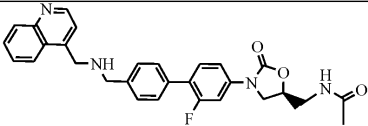
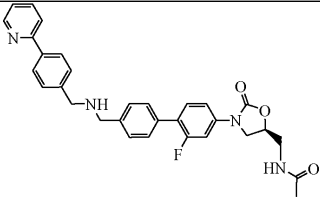
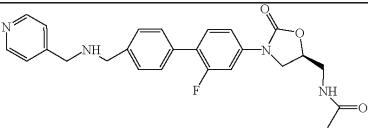
[0419]

4007		1
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-3-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-5-일)-아크릴아미드	
4008		1
	퀴놀린-4-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	
4009		32
	퀴놀린-3-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	
4010		1
	1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	

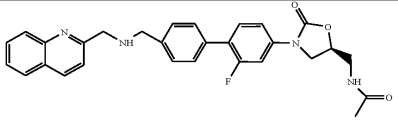
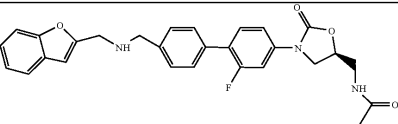
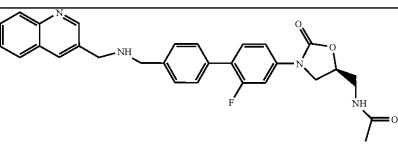
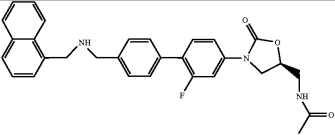
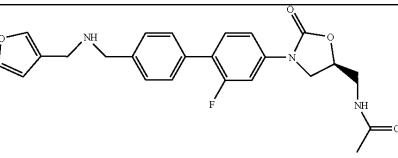
[0420]

4011		1
	1H-인돌-6-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	
4012		4
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-3-메탄술포닐-벤즈아미드	
4013		8
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-4-플루오로-벤즈아미드	
4014		4
	벤조[1,3]디옥솔-5-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	

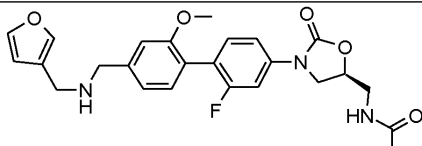
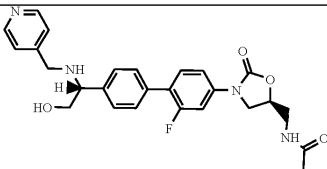
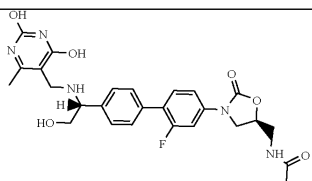
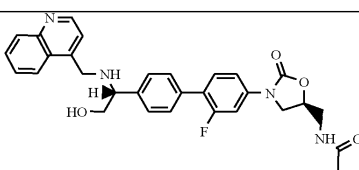
[0421]

4015		4
	5-메톡시-1H-인돌-2-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	
4016		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(퀴놀린-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4017		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(4-피리딘-2-일-벤질아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4018		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

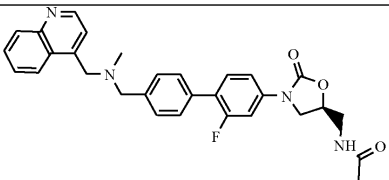
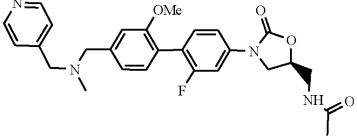
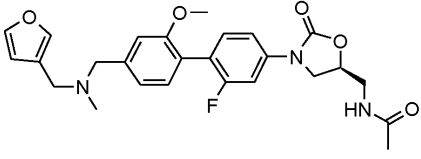
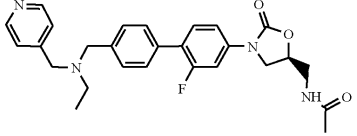
[0422]

4019		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(퀴놀린-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4020		2
	N-[3-(4'-{[(벤조푸란-2-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4021		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(퀴놀린-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4022		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4023		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(푸란-3-일메틸)-아미노]-메틸}-	

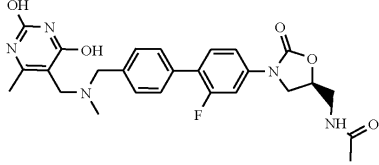
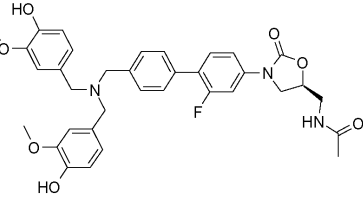
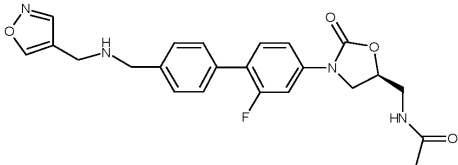
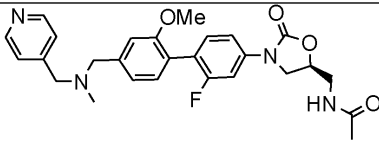
[0423]

4028		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(푸란-3-일메틸)-아미노]-메틸}-2'-메톡시-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4029		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-히드록시-1-(R)-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4030		64
	N-[3-(4'-{1-(R)-[(2,4-디히드록시-6-메틸-피리미딘-5-일메틸)-아미노]-2-히드록시-에틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4031		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-히드록시-1-(R)-[(퀴놀린-4-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

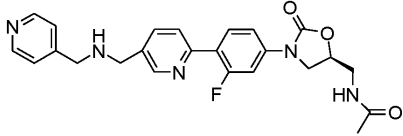
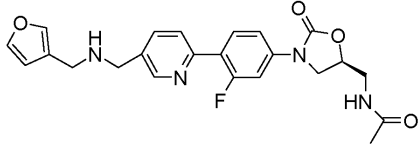
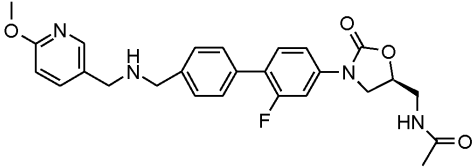
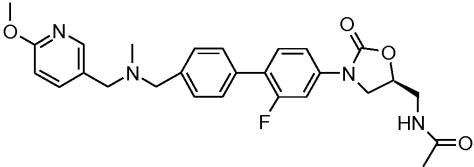
[0425]

4032		1
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(메틸-퀴놀린-4-일메틸-아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4033		8
	N-(3-{2-플루오로-2'-메톡시-4'-[(메틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4034		32
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(푸란-3-일메틸-메틸-아미노)-메틸]-2'-메톡시-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4035		2
	N-(3-{4'-[(에틸-피리딘-4-일메틸-아미노)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

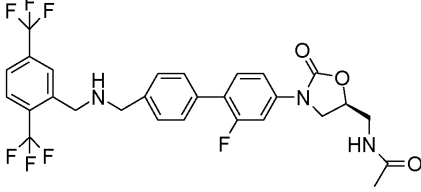
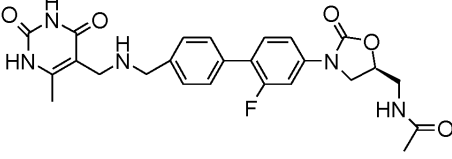
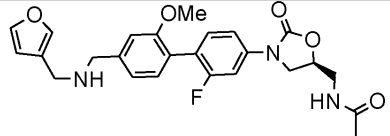
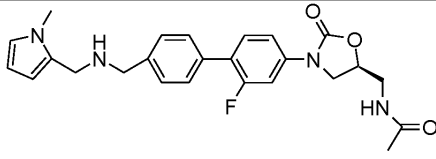
[0426]

4036		4
	N-[3-(4'-{[(2,4-디히드록시-6-메틸-피리미딘-5-일메틸)-메틸-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4037		2
	N-[3-(4'-{[비스-(4-히드록시-3-메톡시-벤질)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4038		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(이속사졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4039		8
	N-(3-{2-플루오로-2'-메톡시-4'-[(메틸-피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

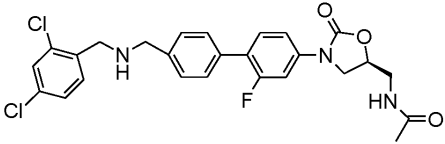
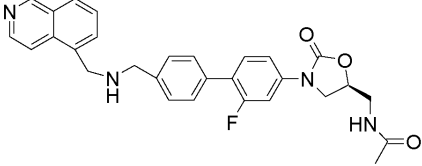
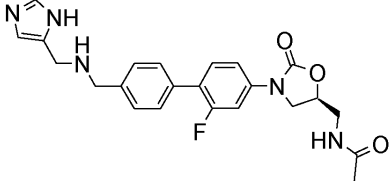
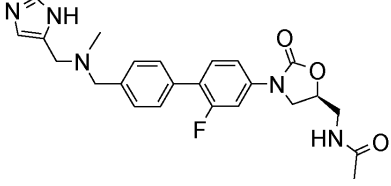
[0427]

	메틸}-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-메틸-아미드	
4052		64
	N-{3-[3-플루오로-4-(5-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-피리딘-2-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
4053		4
	N-{3-[3-플루오로-4-(5-{[(푸란-3-일메틸)-아미노]-메틸}-피리딘-2-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
4054		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4055		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-메틸-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-아세트아미드	

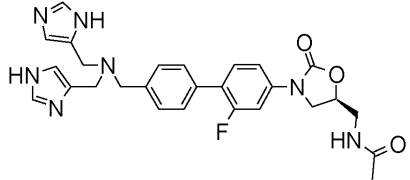
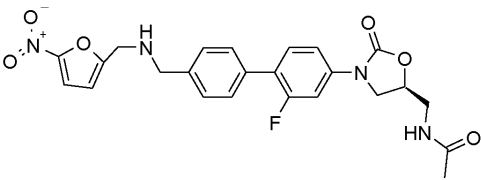
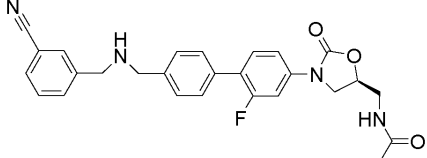
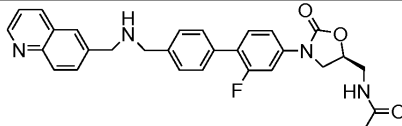
[0431]

	일메틸]-아세트아미드	
4056		2
	N-(3-{4'-[(2,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4057		16
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(6-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-피리미딘-5-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4058		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(푸란-3-일메틸)-아미노]-메틸}-2'-메톡시-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4059		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1-메틸-1H-피롤-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

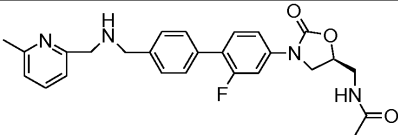
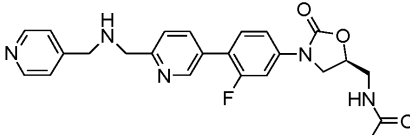
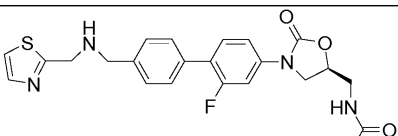
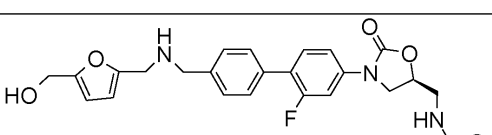
[0432]

4064		2
	N-(3-{4'-[(2,4-디클로로-벤질아미노)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4065		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(이소클로린-5-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4066		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(3H-이미다졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4067		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(3H-이미다졸-4-일메틸)-메틸-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

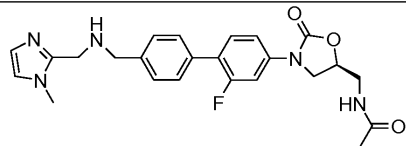
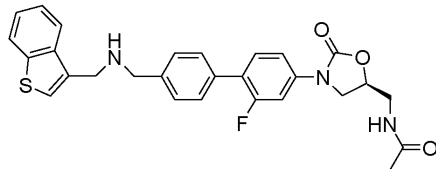
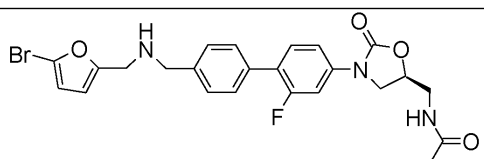
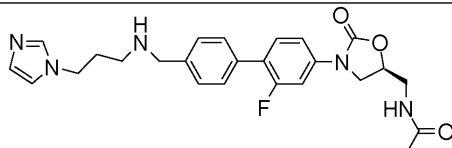
[0434]

4068		128
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1H-이미다졸-4-일메틸)-(3H-이미다졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4069		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-니트로-푸란-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4070		1
	N-(3-{4'-[(3-시아노-벤질아미노)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4071		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(퀴놀린-6-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

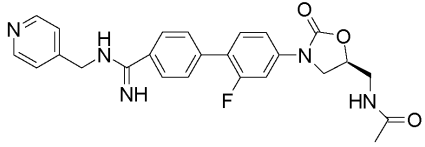
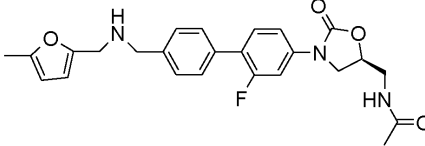
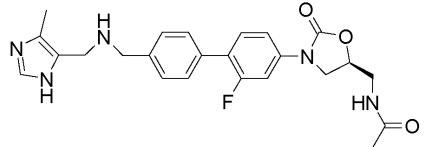
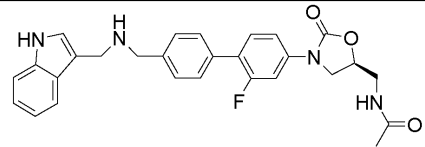
[0435]

4072		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(6-메틸-피리딘-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4073		2
	N-[3-[3-플루오로-4-(6-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-피리딘-3-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4074		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(thiazol-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4075		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-히드록시메틸-푸란-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

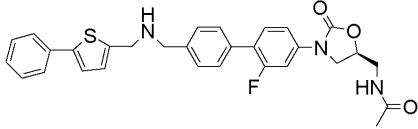
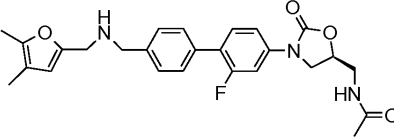
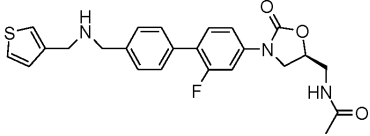
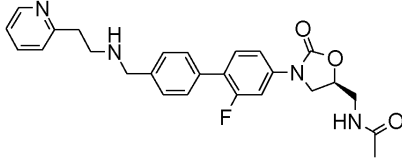
[0436]

4076		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4077		16
	N-[3-(4'-{[(벤조[b]티오펜-3-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4078		2
	N-[3-(4'-{[(5-브로모-푸란-2-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4079		32
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(3-이미다졸-1-일-프로필아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

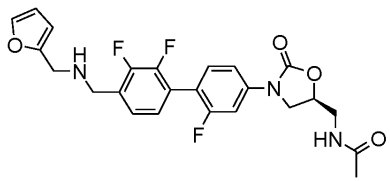
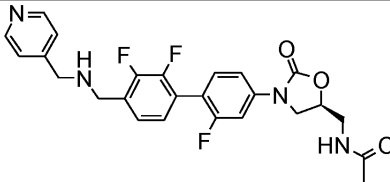
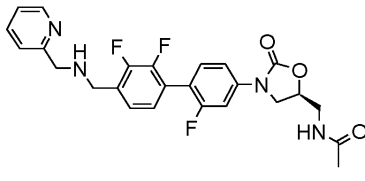
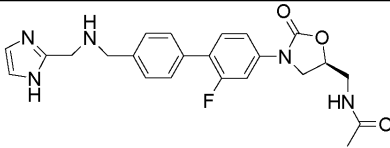
[0437]

4080		128
	N-[3-(2-플루오로-4'-((N-피리딘-4-일메틸)-카르바미도일)-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4081		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-메틸-푸란-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4082		32
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-메틸-3H-이미다졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4083		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1H-인돌-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

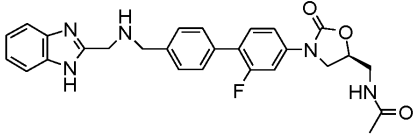
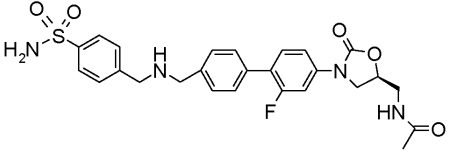
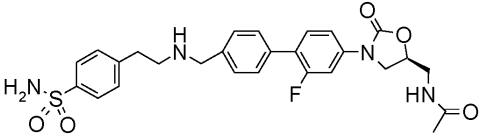
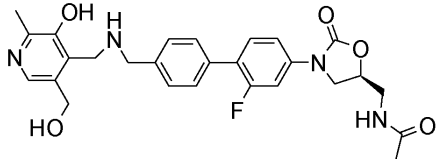
[0438]

4084		128
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-페닐-티오펜-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4085		4
	N-[3-(4'-{[(4,5-디메틸-푸란-2-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4086		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(티오펜-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4087		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-피리딘-2-일-에틸아미노)-메틸]-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

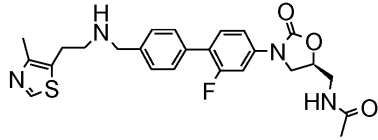
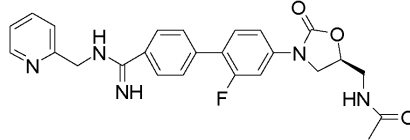
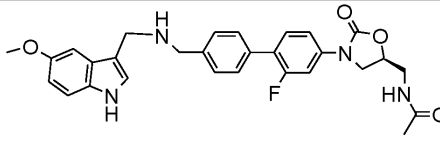
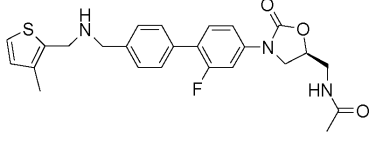
[0439]

4088		2
	N-[2-옥소-3-(2,2',3'-트리플루오로-4'-{[(푸란-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4089		2
	N-[2-옥소-3-(2,2',3'-트리플루오로-4'-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4090		4
	N-[2-옥소-3-(2,2',3'-트리플루오로-4'-{[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4091		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1H-이미다졸-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

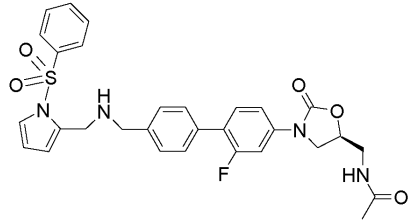
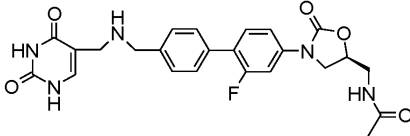
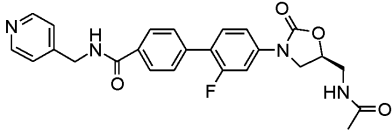
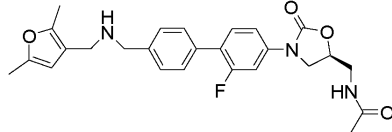
[0440]

4092		4
	N-[3-(4'-{[(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4093		8
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(4-술포모일-벤질아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4094		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(4-술포모일-페닐)-에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4095		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(3-히드록시-5-히드록시메틸-2-메틸-피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

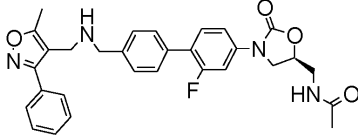
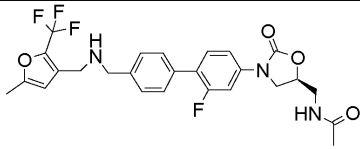
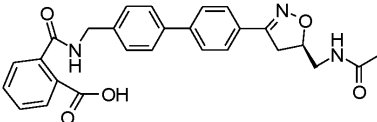
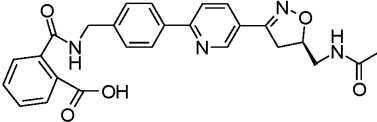
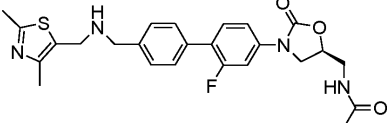
[0441]

4096		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(4-메틸-티아졸-5-일)-에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4097		16
	N-[3-(2-플루오로-4'-{(N-피리딘-2-일메틸)-카르바미도일}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4098		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-메톡시-1H-인돌-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4099		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(3-메틸-티오펜-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

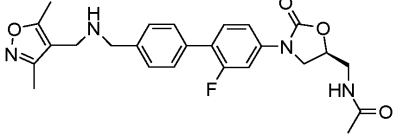
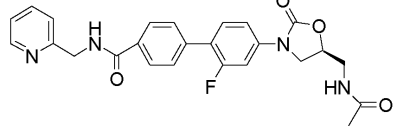
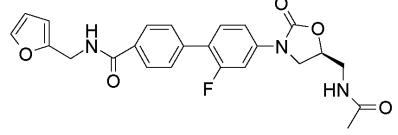
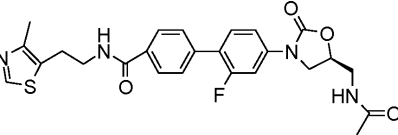
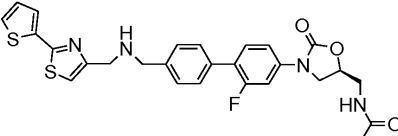
[0442]

4100		4
	N-[3-(4'-{[(1-벤젠술폰닐-1H-피롤-2-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4101		1
	N-[3-(4'-{[(2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-피리미딘-5-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4102		2
	4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드	
4103		8
	N-[3-(4'-{[(2,5-디메틸-푸란-3-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

[0443]

4104		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-메틸-3-페닐-1H-테트라졸-4-일)메틸]-아미노}-메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-2-페닐아세트아미드	
4105		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-메틸-2-트리플루오로메틸-푸란-3-일)메틸]-아미노}-메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-2-페닐아세트아미드	
4106		128
	N-[4'-[5-(R)-(아세틸아미노-메틸)-4,5-디히드로-1H-테트라졸-3-일]-비페닐-4-일]메틸]-프탈아미드산	
4107		128
	N-(4-{5-[5-(R)-(아세틸아미노-메틸)-4,5-(S)-디히드로-1H-테트라졸-3-일]-피리딘-2-일}-벤질)-프탈아미드산	
4108		4
	N-[3-(4'-{[(2,4-디메틸-5-페닐-1,3,4-티아졸-5-일)메틸]-아미노}-메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-2-페닐아세트아미드	

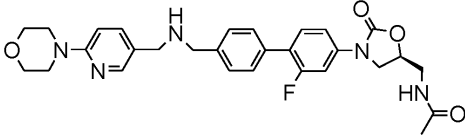
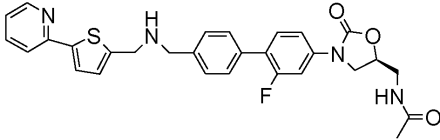
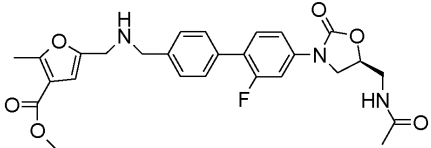
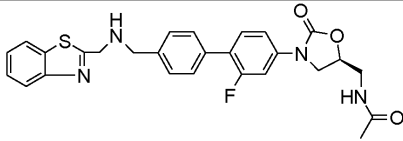
[0444]

	아세트아미드	
4109		1
	N-[3-(4-((3,5-디메틸-이속사졸-4-일메틸)-아미노)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4110		0.25
	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드	
4111		2
	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산 (푸란-2-일메틸)-아미드	
4112		0.25
	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산 [2-(4-메틸-티아졸-5-일)-에틸]-아미드	
4113		0.25

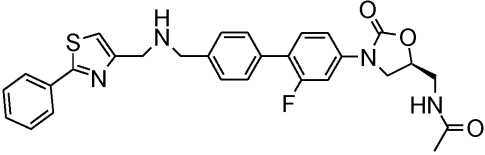
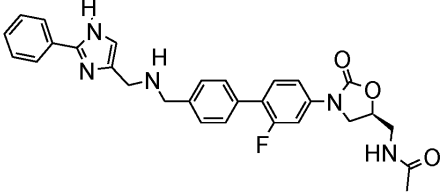
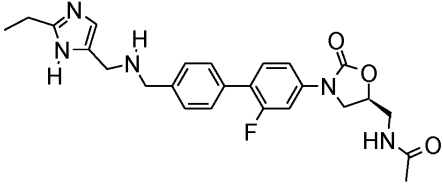
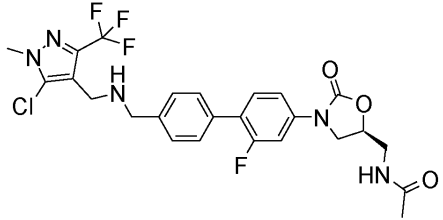
[0445]

	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-티오펜-2-일-티아졸-4-일메틸)- 아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)- 일메틸]-아세트아미드	
4114	 A chemical structure showing a central biphenyl system. The left phenyl ring has a fluoro substituent at the para position relative to the biphenyl axis. The right phenyl ring is substituted at its para position with a 2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl group. At the other para position of the right ring, there is a (2-thienyl-2-imidazolylmethyl)amino group.	16
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)- 에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)- 일메틸]-아세트아미드	
4115	 A chemical structure similar to 4114, but instead of a thienylimidazolyl group, it features a (2-oxoimidazolidin-1-ylethyl)amino group attached to the para position of the right phenyl ring.	0.5
	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'- 플루오로-비페닐-4-카르복실산 (2-피리딘-2-일-에틸)- 아미드	
4116	 A chemical structure featuring a biphenyl core. The left phenyl ring has a fluoro substituent at the para position. The right phenyl ring is substituted at its para position with a (2-pyridinylethyl)carbamoyl group. At the other para position of the right ring, there is a [5-(S)-(acetaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl] group.	1
	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'- 플루오로-비페닐-4-카르복실산 [2-(3H-이미다졸-4-일)- 에틸]-아미드	
4117	 A chemical structure similar to 4116, but the pyridine ring is replaced by a 3H-imidazole ring, which is part of a (2-(3H-imidazol-4-yl)ethyl)carbamoyl group.	8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-모르폴린-4-일-피리딘-3-일메틸)- 아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)- 일메틸]-아세트아미드	

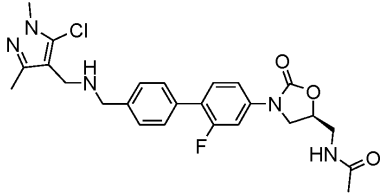
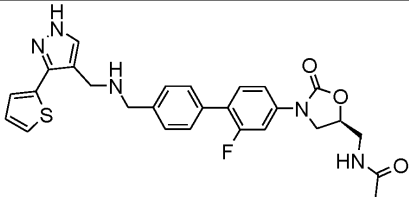
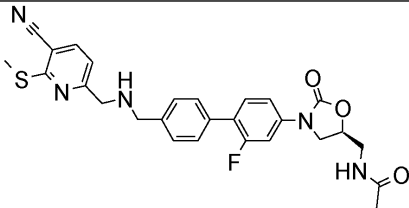
[0446]

4118		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4119		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-피리딘-2-일-티오펜-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4120		1
	5-[(4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-메틸]-2-메틸-푸란-3-카르복실산 메틸 에스테르	
4121		0.5
	N-[3-(4'-{[(벤조티아졸-2-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

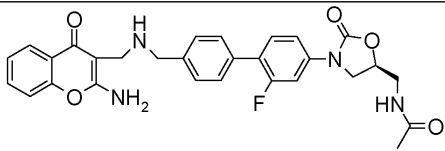
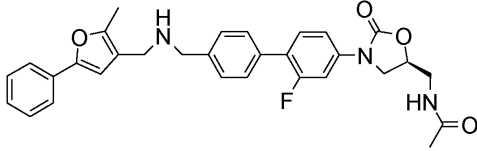
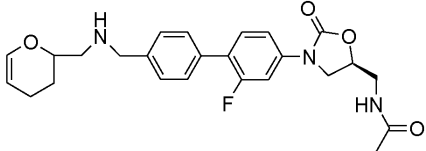
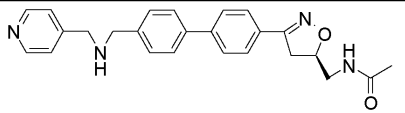
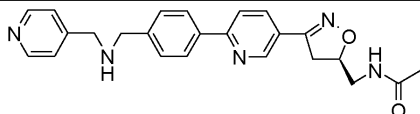
[0447]

4122		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-페닐-티아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4123		16
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-페닐-1H-이미다졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4124		16
	N-[3-(4'-{[(2-에틸-3H-이미다졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4125		0.5
	N-[3-(4'-{[(5-클로로-1-메틸-3-트리플루오로메틸-1H-	

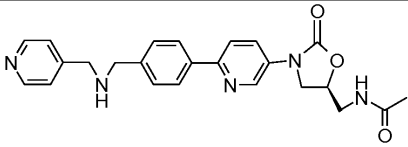
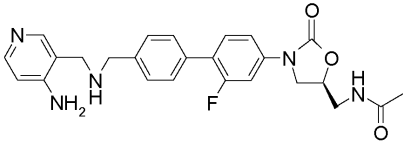
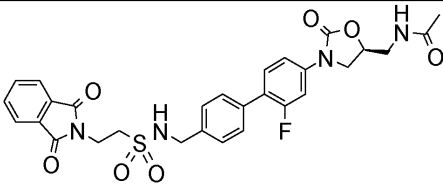
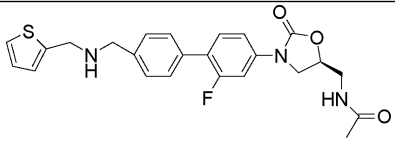
[0448]

	피라졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)- 2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4126		0.5
	N-[3-(4'-{[(5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일메틸)- 아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소- 옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4127		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(3-티오펜-2-일-1H-피라졸-4-일메틸)- 아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)- 일메틸]-아세트아미드	
4128		0.5
	N-[3-(4'-{[(5-시아노-6-메틸술폰피리딘-2-일메틸)- 아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소- 옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

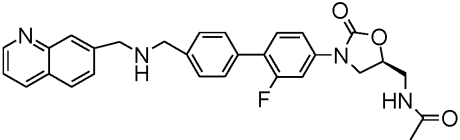
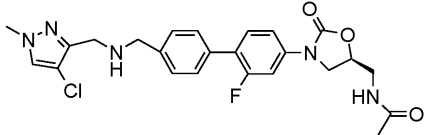
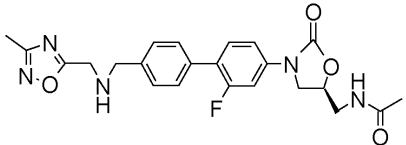
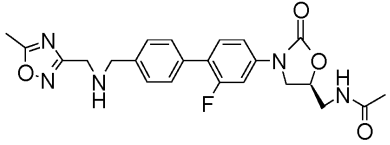
[0449]

4129		4
	N-[3-(4'-{[(2-아미노-4-옥소-4H-크로멘-3-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4130		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-메틸-5-페닐-푸란-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4131		1
	N-[3-(4'-{[(3,4-디히드로-2H-피란-2-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4132		4
	N-[3-(4'-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-4,5-디히드로-이소자졸-5-(R)-일메틸]-아세트아미드	
4133		128
	N-[3-[6-(4'-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-페닐)-피리딘-2-일]-이소자졸-5-(R)-일메틸]-아세트아미드	

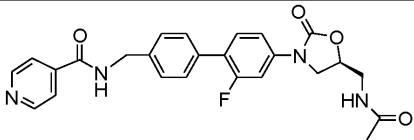
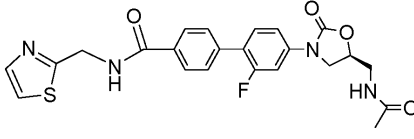
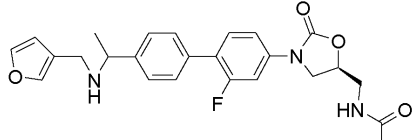
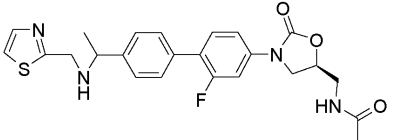
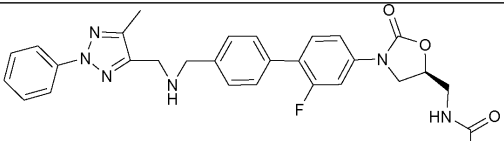
[0450]

	피리딘-3-일]-4,5-디히드로-이속사졸-5-(R)-일메틸}- 아세트아미드	
4134		16
	N-{2-옥소-3-[6-(4-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}- 페닐)-피리딘-3-일]-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}- 아세트아미드	
4135		4
	N-[3-(4'-{[(4-아미노-피리딘-3-일메틸)-아미노]-메틸}-2- 플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]- 아세트아미드	
4136		8
	N-[3-(4'-{[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)- 에탄술포닐아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소- 옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4137		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(티오펜-2-일메틸)-아미노]-메틸}- 비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]- 아세트아미드	

[0451]

4138		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(퀴놀린-7-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4139		2
	N-[3-(4'-{[(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4140		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4141		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

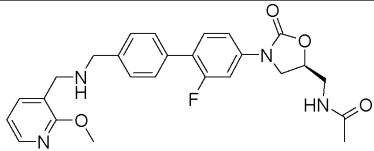
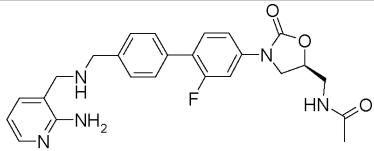
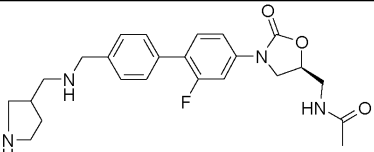
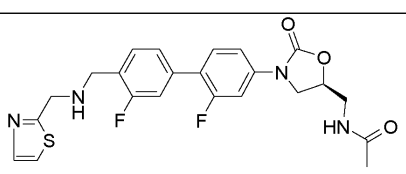
[0452]

4142		2
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-이소니코틴아미드	
4143		1
	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산 (티아졸-2-일메틸)-아미드	
4144		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{1-(R/S)-[(푸란-3-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4145		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{1-(R/S)-[(티아졸-2-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4146		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-메틸-2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-일)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

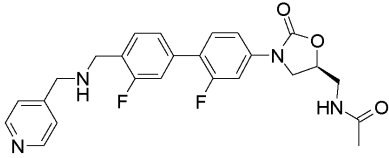
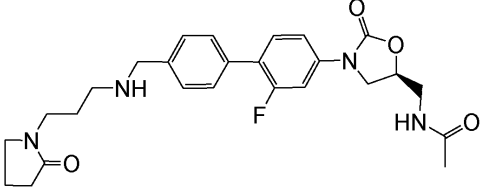
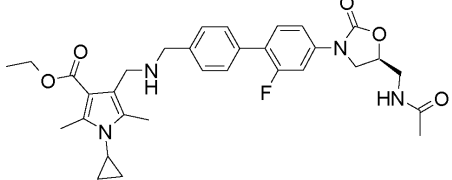
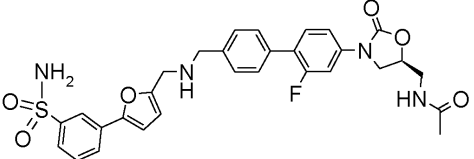
[0453]

	일메틸]-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4147		4
	N-[3-{2-플루오로-4'-[(4-피콜-1-일-벤질아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4148		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[3-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)-프로필아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4149		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4150		16
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(R/S)-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

[0454]

4151		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-메톡시-피리딘-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4152		2
	N-[3-(4'-{[(2-아미노-피리딘-3-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4153		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(피리딘-3-(R/S)-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4154		1
	N-[3-(2,3'-디플루오로-4'-{[(티아졸-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

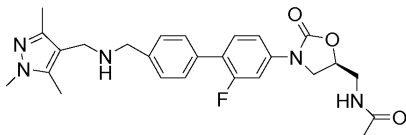
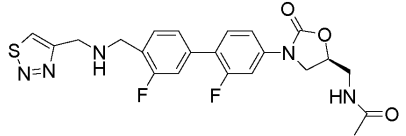
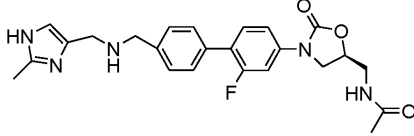
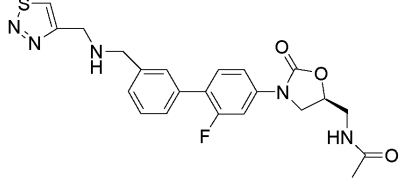
[0455]

4155		2
	N-[3-(2,3'-difluoro-4'-{[(4-methyl-5-oxo-1,3-dioxolane-2-ylideneamino)-methyl]-phenyl}-2-oxo-oxazolidin-5-yl)-pyridin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl)-acetamide	
4156		16
	N-[3-(2-fluoro-4'-{[3-(2-oxo-1,3-dioxolane-1-yl)-propylamino]-methyl}-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-yl]-acetamide	
4157		8
	4-[(4'-[5-(S)-(acetamido-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluoro-phenyl)-amino]-methyl-1-cyclopropyl-2,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate ethyl ester	
4158		2

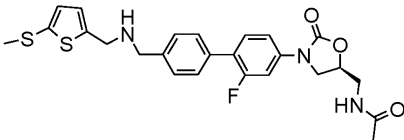
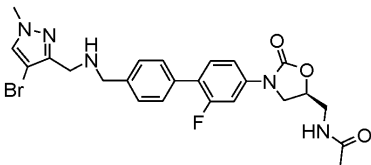
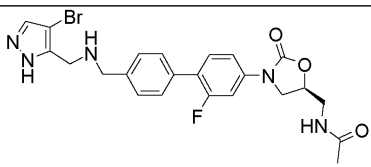
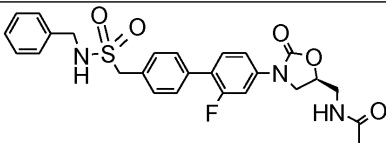
[0456]

	N-{3-[2-플루오로-4'-{[5-(3-술포모일-페닐)-푸란-2-일메틸]-아미노}-메틸]-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
4159		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[1-피리딘-4-(R/S)-일-에틸아미노]-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4160		8
	N-(3-{2-플루오로-4'-[1-(R/S)-(1-피리딘-4-(R/S)-일-에틸아미노)-에틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4161		2
	N-[3-(4'-{[(5-에틸-푸란-2-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4162		2
	N-[3-(4'-{[(5-에틸-티오펜-2-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

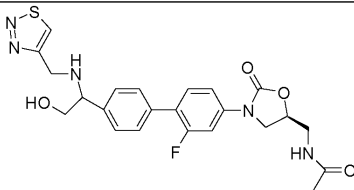
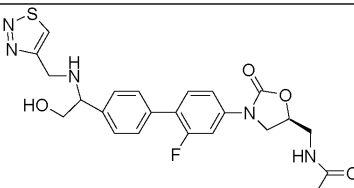
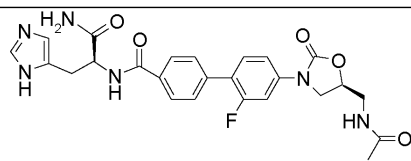
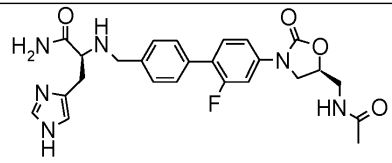
[0457]

4163		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아세트아미드	
4164		1
	N-[3-(2,3'-디플루오로-4'-{[(1,2,3)티아디아졸-4-일메틸]-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4165		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-메틸-1H-이미다졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4166		8
	N-[3-(2-플루오로-3'-{[(1,2,3)티아디아졸-4-일메틸]-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

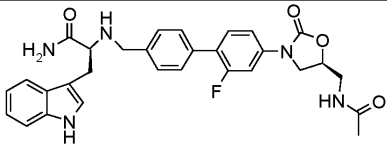
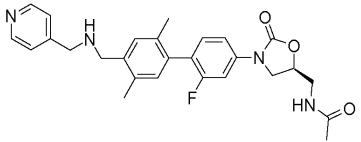
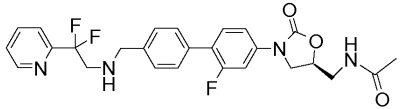
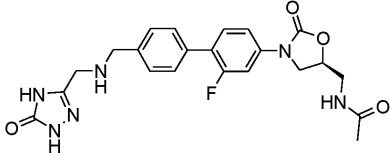
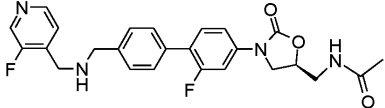
[0458]

4167		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-[[5-(메틸술폰과닐-티오펜-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4168		2
	N-[3-(4'-[[4(브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일메틸)-아미노]-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4169		2
	N-[3-(4'-[[4(브로모-2H-피라졸-3-일메틸)-아미노]-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4170		128
	N-{3-[4'-(벤질술폰과모일-메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

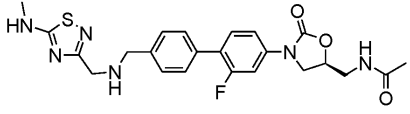
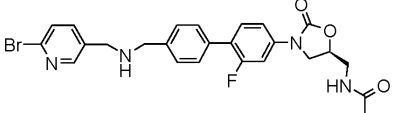
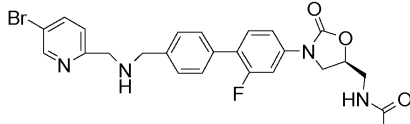
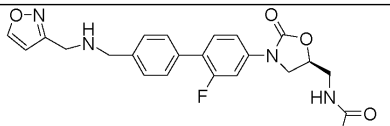
[0459]

4171		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-히드록시-1-[[[1,2,3]티아디아졸-4-(R/S)-일메틸]-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4172		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-히드록시-1-[[[1,2,3]티아디아졸-4-(R/S)-일메틸]-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4173		32
	4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산 [1-카르바모일-2-(S)-(3H-이미다졸-4-일)-에틸]-아미드	
4174		
	2-({4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-3-(S)-(1H-이미다졸-4-일)-프로피온아미드	

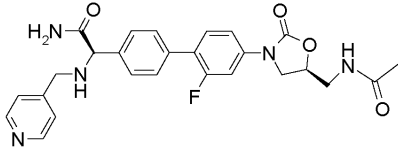
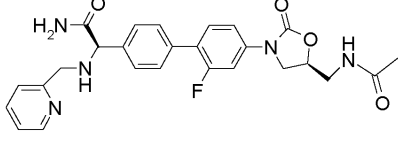
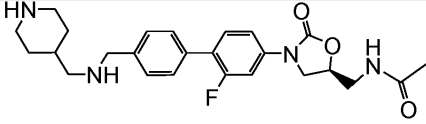
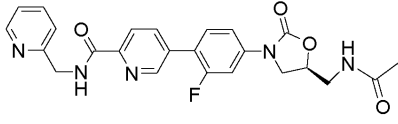
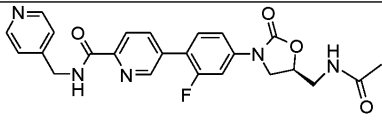
[0460]

4175		2
	2-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-3-(S)-(1H-인돌-3-일)-프로피온아미드	
4176		128
	N-[3-(2-플루오로-2',5'-디메틸-4'-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4177		4
	N-(3-{4'-[(2,2-디플루오로-2-피리딘-2-일-에틸아미노)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4178		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-(S)-옥소-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4179		2

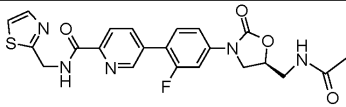
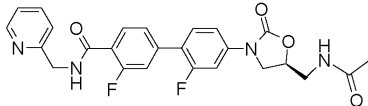
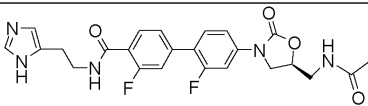
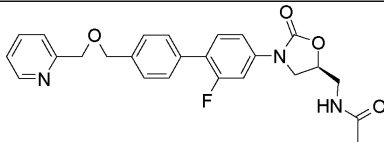
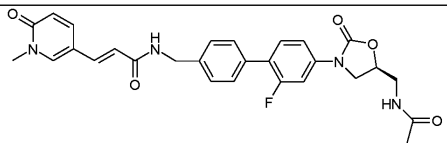
[0461]

	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(3-플루오로-피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4180		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-메틸아미노-[1,2,4]티아디아졸-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4181		1
	N-[3-(4'-{[(6-브로모-피리딘-3-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4182		2
	N-[3-(4'-{[(5-브로모-피리딘-2-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4183		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(이속사졸-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

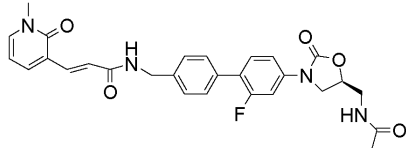
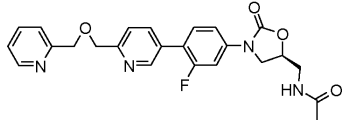
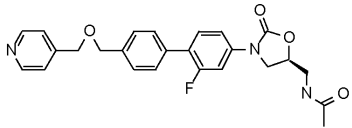
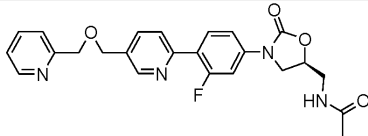
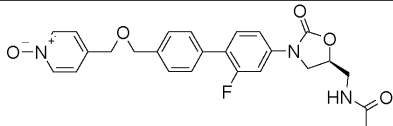
[0462]

4184		16
	2-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일}-2-(R)-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-아세트아미드	
4185		16
	2-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일}-2-(R)-[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-아세트아미드	
4186		64
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(피페리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4187		1
	5-{4-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2-플루오로-페닐}-피리딘-2-카복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드	
4188		1
	5-{4-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-	

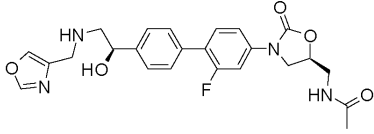
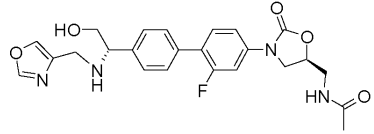
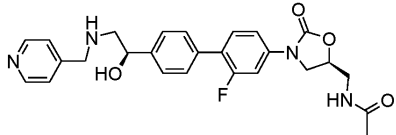
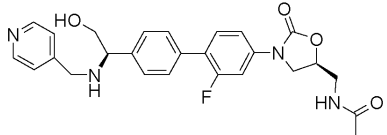
[0463]

	2-플루오로-페닐}-피리딘-2-카르복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드	
4189		1
	5-{4-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2-플루오로-페닐}-피리딘-2-카르복실산 (티아졸-2-일메틸)-아미드	
4190		1
	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-3,2'-디플루오로-비페닐-4-카르복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드	
4191		1
	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-3,2'-디플루오로-비페닐-4-카르복실산 [2-(3H-이미다졸-4-일)-에틸]-아미드	
4192		1
	N-{3-[2-플루오로-4'-(피리딘-2-일메톡시메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
4193		8
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-3,2'-디플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

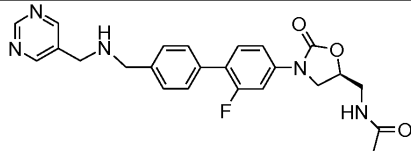
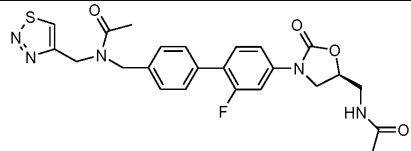
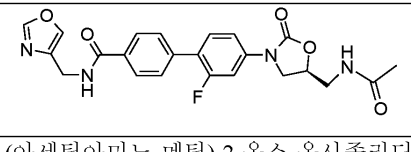
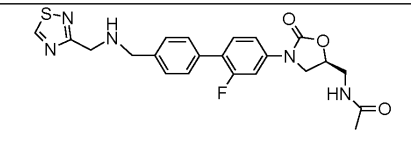
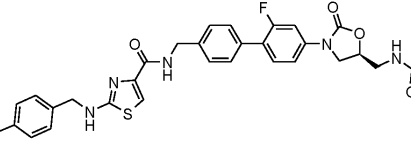
[0464]

	2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-3-(1-메틸-6-옥소-1,6- 디히드로-피리딘-3-일)-아크릴아미드	
4194		2
4195		1
4196		1
4197		4
4198		2

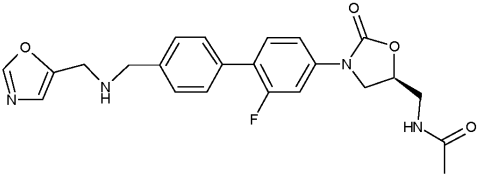
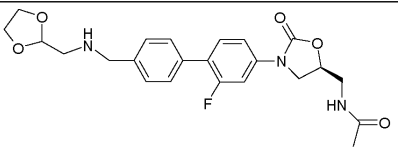
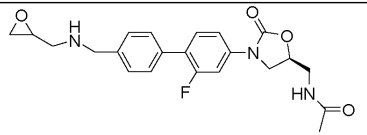
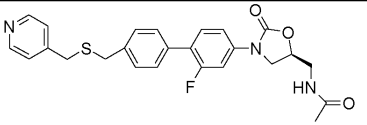
[0465]

	N-{3-[2-플루오로-4'-(1-옥시-피리딘-4-일메톡시메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
4199		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{1-(R)-히드록시-2-[(옥사졸-4-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4200		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-히드록시-1-(S)-[(옥사졸-4-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4201		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{1-(R)-히드록시-2-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4202		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-히드록시-1-(R)-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

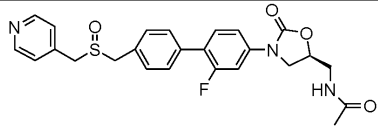
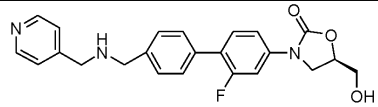
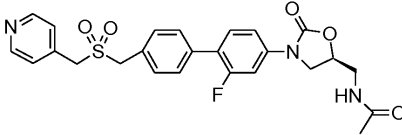
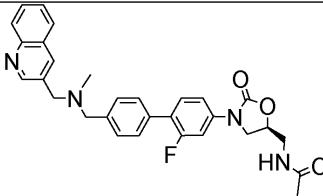
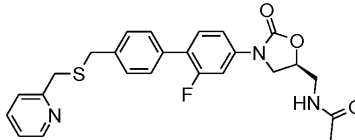
[0466]

4203		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(피리미딘-5-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4204		2
	N-(3-[4'-[(아세틸-[1,2,3]티아디아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4205		1
	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산 (옥사졸-4-일메틸)-아미드	
4206		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1,2,4)티아디아졸-3-일메틸]-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4207		2

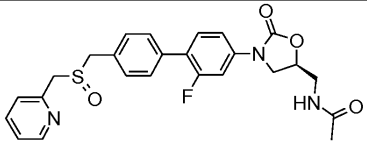
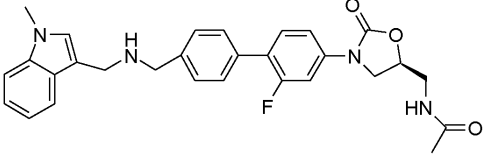
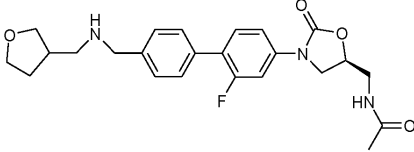
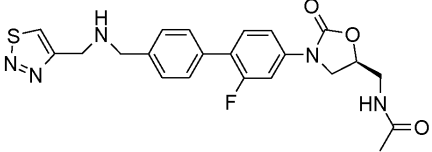
[0467]

	2-(4-클로로-벤질아미노)-티아졸-4-카르복실산 {4'-[5-(S)- (아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로- 비페닐-4-일메틸}-아미드	
4208		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(옥사졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}- 비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]- 아세트아미드	
4209		0.5
	N-[3-(4'-{[(1,3)디옥솔란-2-일메틸]-아미노}-메틸)-2- 플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]- 아세트아미드	
4210		4
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(옥시라닐메틸)-아미노]-메틸}-비페닐- 4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4211		0.25
	N-{3-[2-플루오로-4'-(피리딘-4-일메틸술팜닐메틸)-비페닐- 4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

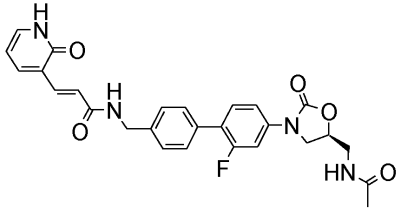
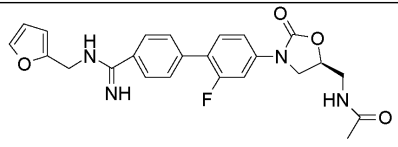
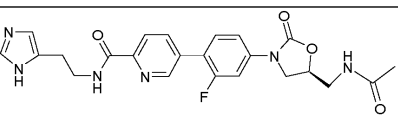
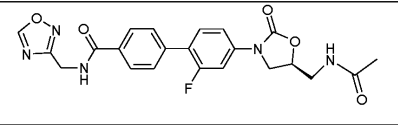
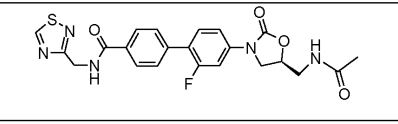
[0468]

4212		0.25
	N-{3-[2-(4-(4-(2-oxo-2-phenyl-1,3-dioxolan-5-yl)-4-oxo-1,3-dihydroisoxazol-5-yl)-4-phenyl)-2-pyridyl]-2-phenyl}-4-ethyl-5-(S)-1-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-5-yl}-acetamide	
4213		4
	3-(2-(4-(4-((4-ethyl-5-(R)-1-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-2-yl)-2-oxo-1,3-dihydroisoxazol-5-yl)-4-phenyl)-2-pyridyl)-2-phenyl)-4-ethyl-5-(R)-1-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-5-yl}-acetamide	
4214		1
	N-{3-[2-(4-(4-(2-oxo-2-phenyl-1,3-dioxolan-5-yl)-4-oxo-1,3-dihydroisoxazol-5-yl)-4-phenyl)-2-pyridyl]-2-phenyl}-4-ethyl-5-(S)-1-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-5-yl}-acetamide	
4215		0.25
	N-(3-{2-(4-(4-((4-ethyl-5-(S)-1-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-2-yl)-2-oxo-1,3-dihydroisoxazol-5-yl)-4-phenyl)-2-pyridyl)-2-phenyl}-4-ethyl-5-(S)-1-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-5-yl}-acetamide	
4216		0.5
	N-{3-[2-(4-(4-(2-oxo-2-phenyl-1,3-dioxolan-5-yl)-4-oxo-1,3-dihydroisoxazol-5-yl)-4-phenyl)-2-pyridyl]-2-phenyl}-4-ethyl-5-(S)-1-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-5-yl}-acetamide	

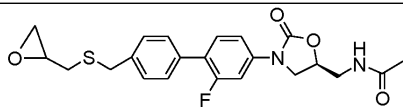
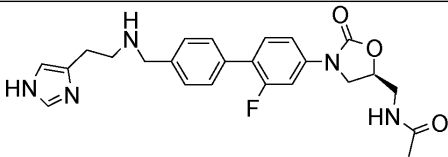
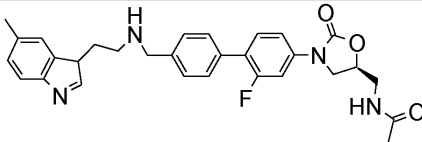
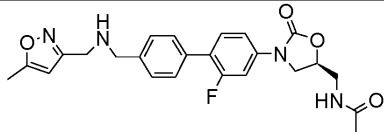
[0469]

4217		1
	N-[3-[2-플루오로-4'-(피리딘-2-일메탄술폰피닐메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4218		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1-메틸-1H-인돌-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4219		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(테트라히드로-푸란-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4220		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(테트라히드로-푸란-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

[0470]

4221		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(티오펜-2-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4222		16
	N-[3-[2-플루오로-4'-(N-푸란-2-일메틸-카르바미도일)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4223		2
	5-{4-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2-플루오로-비페닐}-피리딘-2-카르복실산 [2-(3H-이미다졸-4-일)-에틸]-아미드	
4224		0.5
	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산 ([1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-아미드	
4225		1

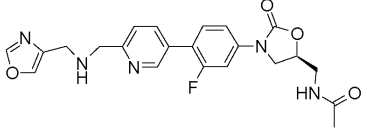
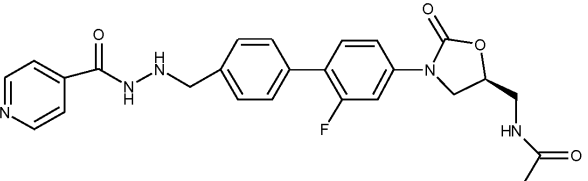
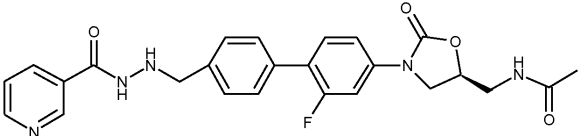
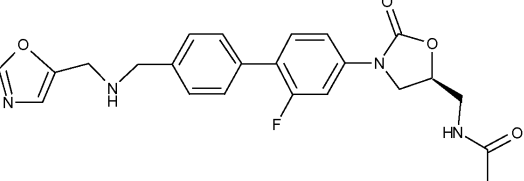
[0471]

	4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-카르복실산 ([1,2,4]티아디아졸-3-일메틸)-아미드	
4226		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-옥시라닐메틸술폰과닐메틸-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4227		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4228		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(5-메틸-3H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4229		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-메틸-이속사졸-3-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

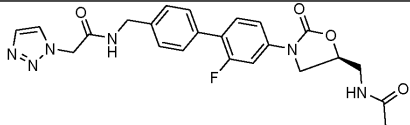
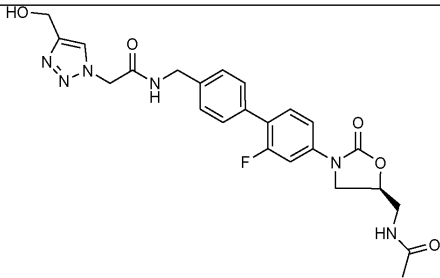
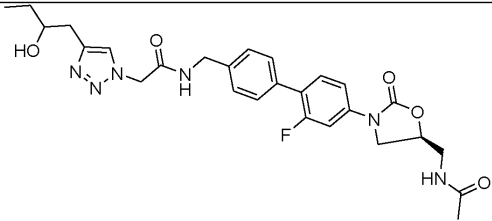
[0472]

4230		32
	3-(2-플루오로-4'-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-5-(R)-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸-옥사졸리딘-2-온	
4231		32
	3-(2-플루오로-4'-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-5-(R)-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일술폰닐메틸)-옥사졸리딘-2-온	
4232		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{1-(R/S)-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4233		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-아미노}-메틸)-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4234		2

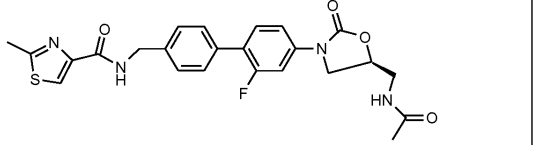
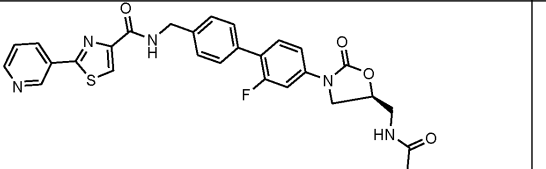
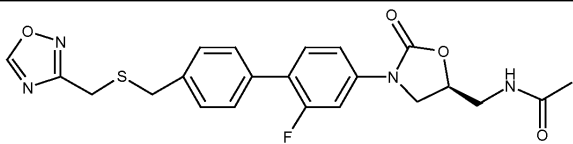
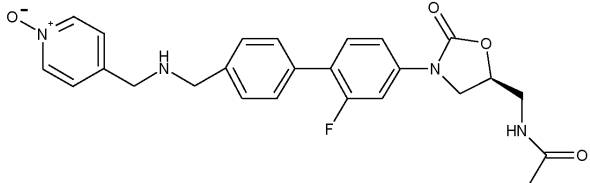
[0473]

	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(옥사졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4235		2
	N-{3-[3-플루오로-4-(6-{[(옥사졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-피리딘-3-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
4236		0.25
	N-(3-{2-플루오로-4'-[N'-(피리딘-4-카르보닐)-히드라지노메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4237		0.25
	N-(3-{2-플루오로-4'-[N'-(피리딘-3-카르보닐)-히드라지노메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4238		1

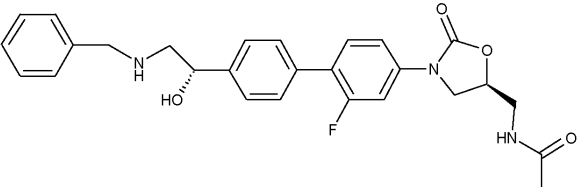
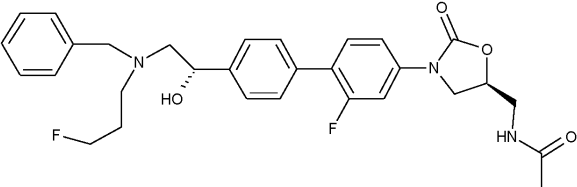
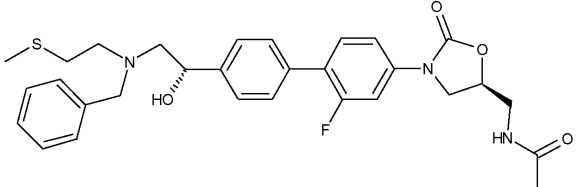
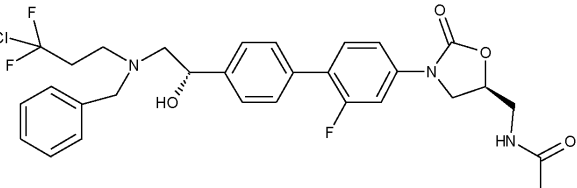
[0474]

	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(옥사졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4239		2
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-2-[1,2,3]트리아졸-1-일-아세트아미드	
4240		16
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-2-(4-히드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-아세트아미드	
4241		4
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-2-[4-(2-히드록시-부틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-아세트아미드	

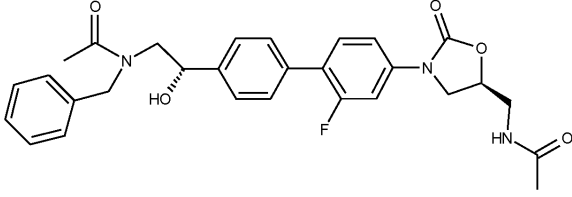
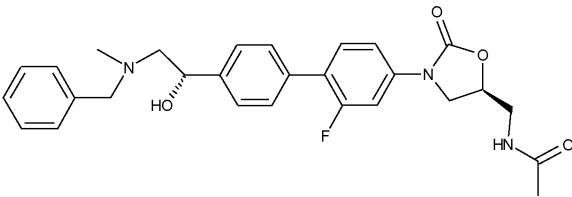
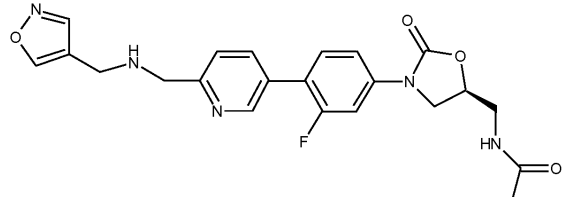
[0475]

4242		2
	2-메틸-티아졸-4-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노- 메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4- 일메틸}-아מיד	
4243		4
	2-메틸-티아졸-4-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노- 메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4- 일메틸}-아מיד	
4244		0.5
	N-{3-[2-플루오로-4'-{[(1,2,4)옥사디아졸-3- 일메틸술팜에닐메틸]-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)- 일메틸}-아세트아미드	
4245		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1-옥시-피리딘-4-일메틸)-아미노]- 메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]- 아세트아미드	

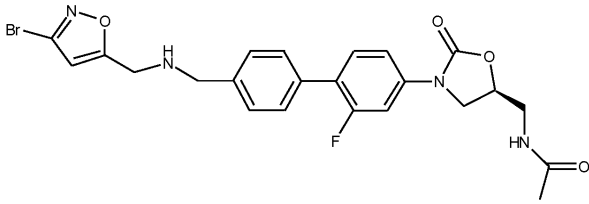
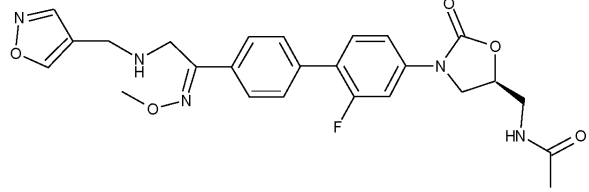
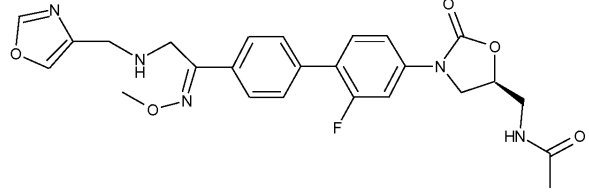
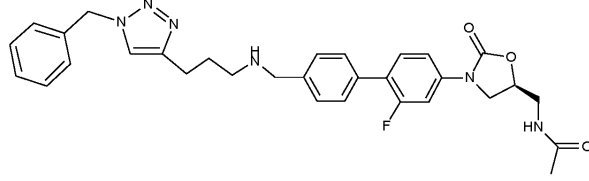
[0476]

4246		4
	N-{3-[4'-(2-벤질아미노-1-(S)-히드록시-에틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
4247		8
	N-[3-(4'-{2-[벤질-(3-플루오로-프로필)-아미노]-1-(S)-히드록시-에틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4248		4
	N-[3-(4'-{2-[벤질-(2-메틸술폰에틸)-아미노]-1-(S)-히드록시-에틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4249		8

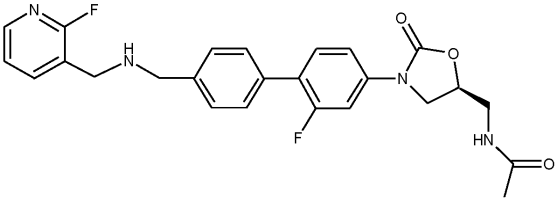
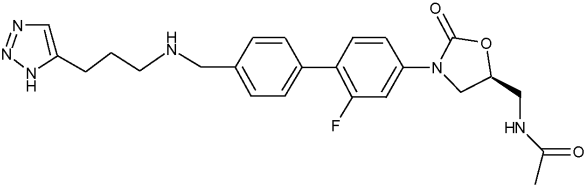
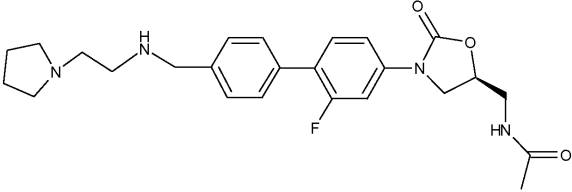
[0477]

	N-[3-(4'-{2-[벤질-(3-클로로-3,3-디플루오로-프로필)-아미노]-1-(S)-히드록시-에틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4250		2
	N-(2-{4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일}-2-(S)-히드록시-에틸)-N-벤질-아세트아미드	
4251		2
	N-(3-{4'-[2-(벤질-메틸-아미노)-1-(S)-히드록시-에틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4252		2
	N-{3-[3-플루오로-4-(6-{[(이속사졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-피리딘-3-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	

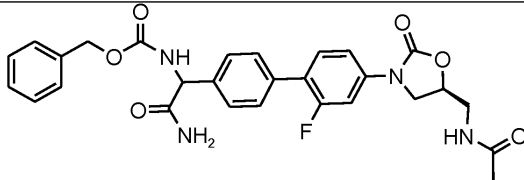
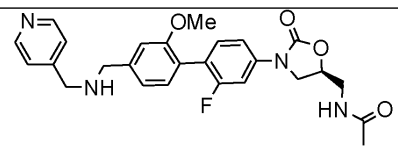
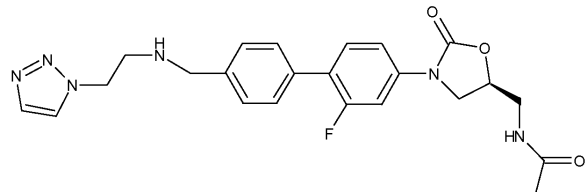
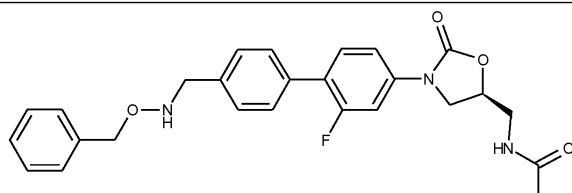
[0478]

4253		0.5
	N-[3-(4'-{[(3-브로모-이속사졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4254		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-[(이속사졸-4-일메틸)-아미노]-1-메톡시이미노-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4255		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{1-메톡시이미노-2-[(옥사졸-4-일메틸)-아미노]-에틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4256		4
	N-[3-(4'-{[3-(1-벤질-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일)]-아미노}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

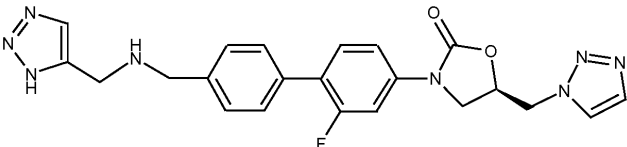
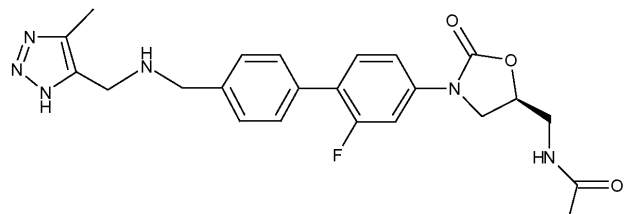
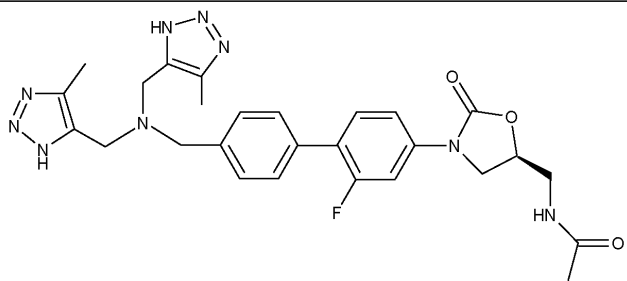
[0479]

	프로필아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소- 옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4257		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-플루오로-피리딘-3-일메틸)- 아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)- 일메틸]-아세트아미드	
4258		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[3-(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일)- 프로필아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5- (S)-일메틸]-아세트아미드	
4259		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-메틸]- 비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)- 아세트아미드	

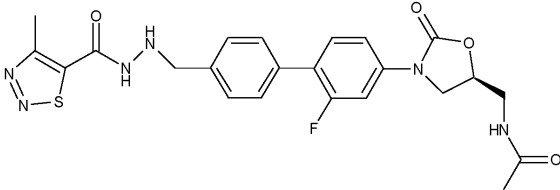
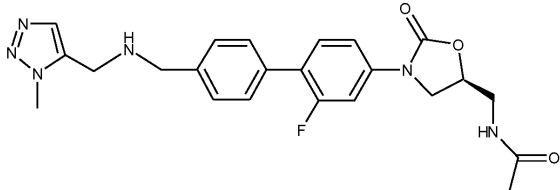
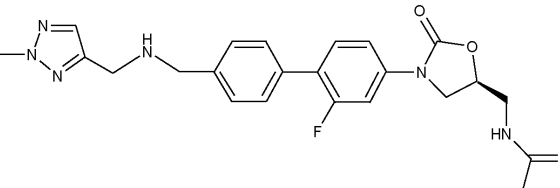
[0480]

4260		4
	N-[3-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-2-옥소- 옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-3-(5-피리미딘-2-일-피리딘-2-일)- 프로피온아미드	
4261		8
	N-[3-(2-플루오로-2'-메톡시-4'-{[(피리딘-4-일메틸)-아미노]- 메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]- 아세트아미드	
4262		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-[(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에틸아미노)- 메틸]-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]- 아세트아미드	
4263		2
	N-[3-(4'-(벤질옥시아미노-메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일)- 2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

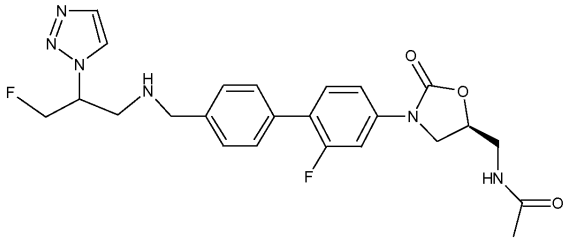
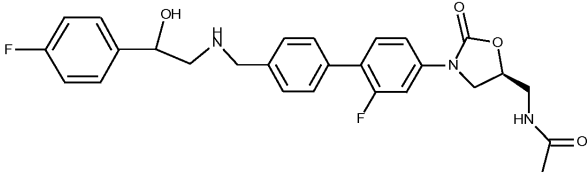
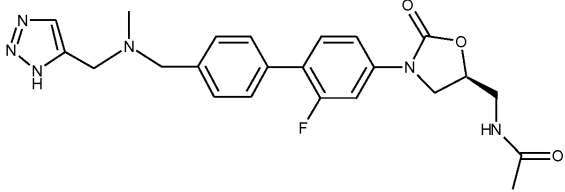
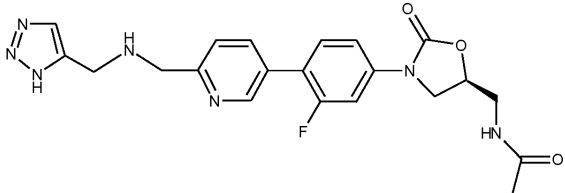
[0481]

	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4268		0.25
	3-(2-플루오로-4'-{[(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-5-(R)-[1,2,3]트리아졸-1-일메틸-옥사졸리딘-2-온	
4269		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(5-메틸-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4270		4
	N-[3-(4'-{[비스-(5-메틸-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

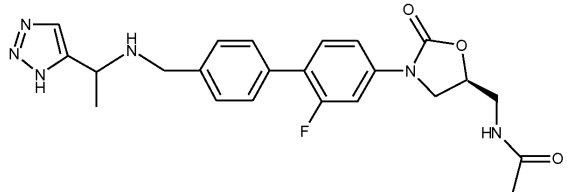
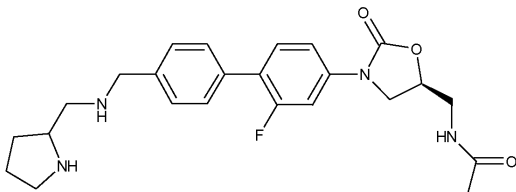
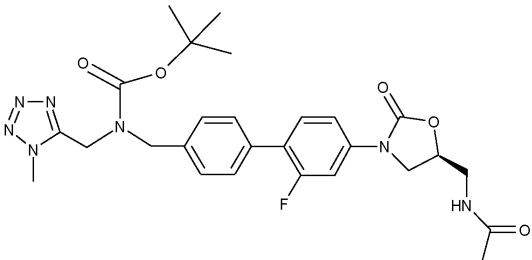
[0483]

4271		0.25
4272		0.25
4273		0.25

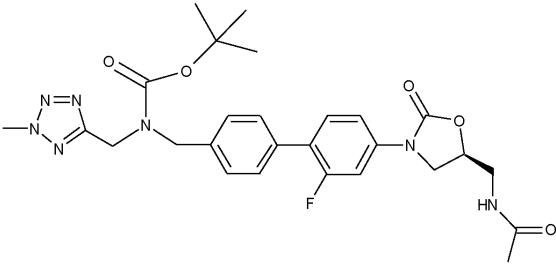
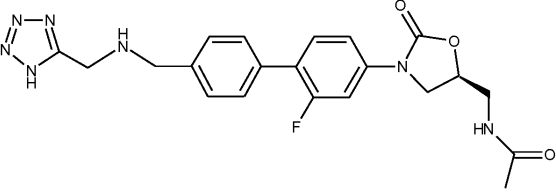
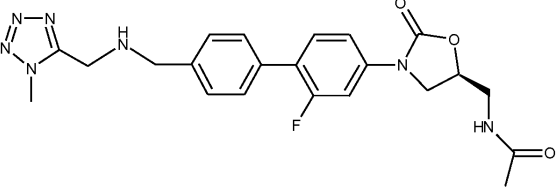
[0484]

4274		2
	N-(3-(2-플루오로-4'-[(3-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-1-일-프로필아미노)-메틸]-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4275		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(4-플루오로-페닐)-2-(R/S)-히드록시-에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4276		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[메틸-(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4277		4

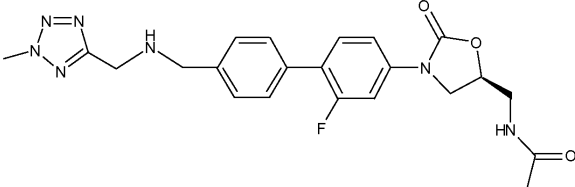
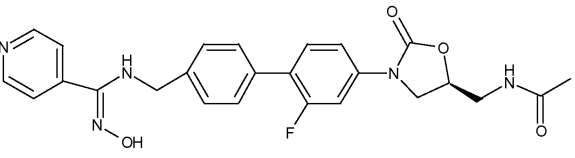
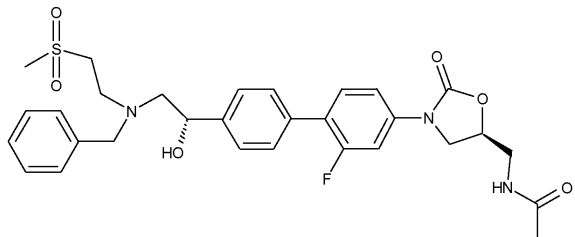
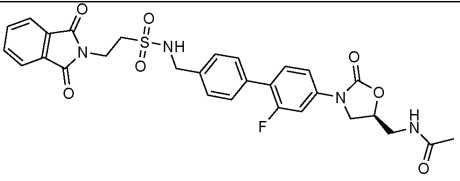
[0485]

	N-{3-[3-플루오로-4-(6-{[(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-피리딘-3-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
4278		2
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[1-(R/S)-(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일)-에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4279		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(피롤리딘-2-(R/S)-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4280		1
	{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로 비페닐-4-일메틸}-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일메틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르	

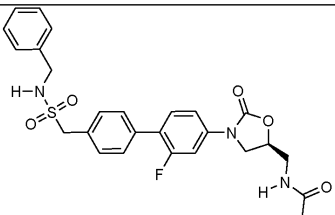
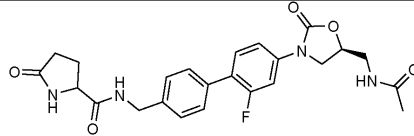
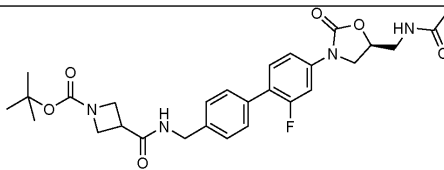
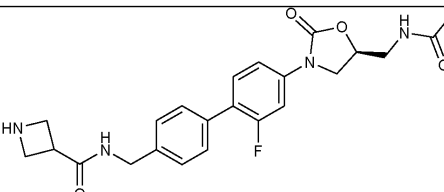
[0486]

4281		2
	<p>{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르</p>	
4282		16
	<p>N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1H-테트라졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드</p>	
4283		0.25
	<p>N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1-메틸-1H-테트라졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드</p>	

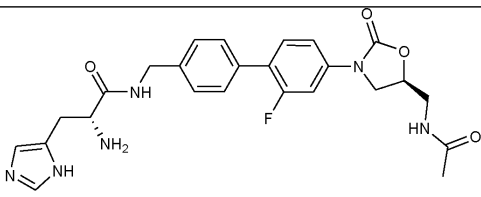
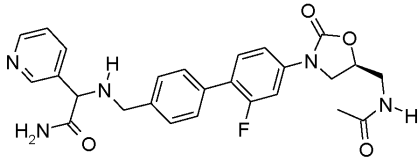
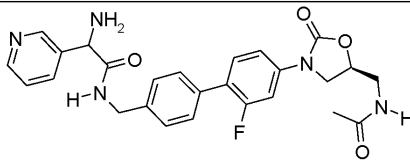
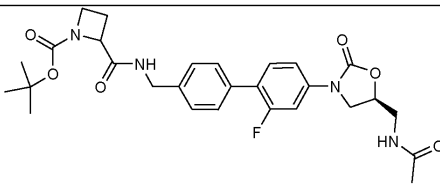
[0487]

4284		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(2-메틸-2H-테트라졸-5-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4285		8
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[(N-히드록시-피리딘-4-카르복시이미도일)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4286		2
	N-[3-(4'-{2-[벤질-(2-메탄술포닐-에틸)-아미노]-1-(S)-히드록시-에틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4287		8
	N-[3-(4'-{2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-	

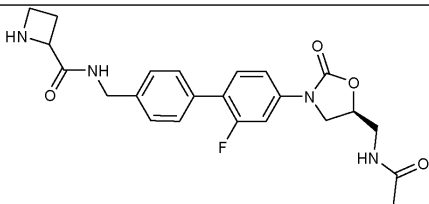
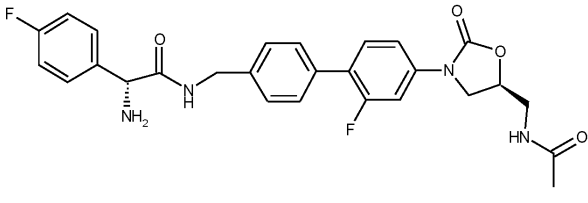
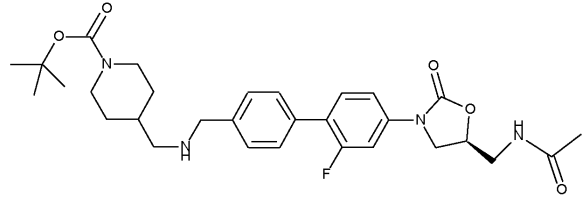
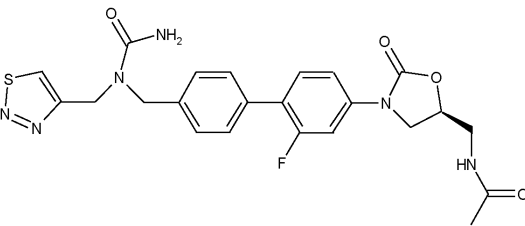
[0488]

	에탄숴포닐아미노]-메틸}-2-플루오로-비페닐-4-일)-2-옥소- 옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
4288		128
	N-{3-[4'-(벤질숴포모일-메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2- 옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
4289		8
	5-옥소-피롤리딘-2-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노- 메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4- 일메틸}-아미드	
4290		16
	3-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]- 2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-카르바모일)-아제티딘-1- 카르복실산 tert-부틸 에스테르	
4291		8
	아제티딘-3-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2- 옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-	

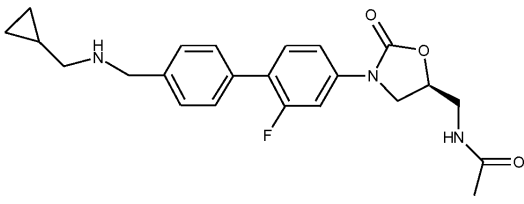
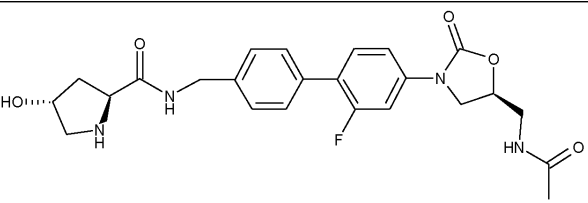
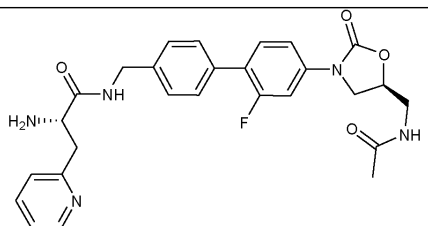
[0489]

	아미드	
4292		16
	N-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-2-(R)-아미노-3-(3H-이미다졸-4-일)-프로피온아미드	
4293		4
	2-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-2-피리딘-3-일-아세트아미드	
4294		4
	N-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-2-아미노-2-피리딘-3-일-아세트아미드	
4295		8
	2-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-카르바모일)-아세트산-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르	

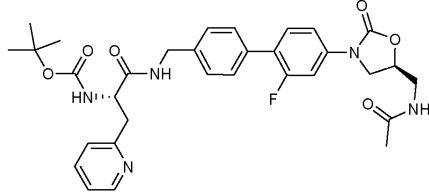
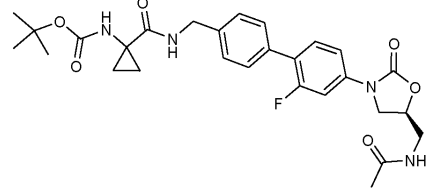
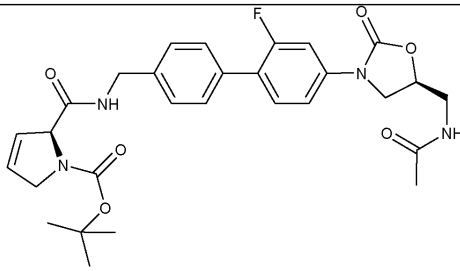
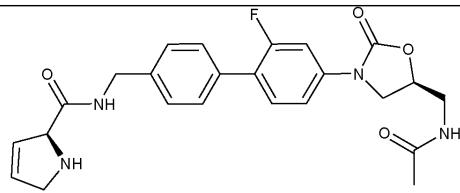
[0490]

4296		2
	아세트아미노-2-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	
4297		2
	N-{4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-2-(R)-아미노-2-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드	
4298		8
	4-[(4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르	
4299		2

[0491]

	N-{3-[2-플루오로-4'-(1-[1,2,3]티아디아졸-4-일메틸-우레이도메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}-아세트아미드	
4300		4
	N-(3-{4'-[(시클로프로필메틸-아미노)-메틸]-2-플루오로-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4301		8
	4-(R)-히드록시-피롤리딘-2-(S)-카복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	
4302		8
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-2-(S)-아미노-3-피리딘-2-일-프로피온아미드	

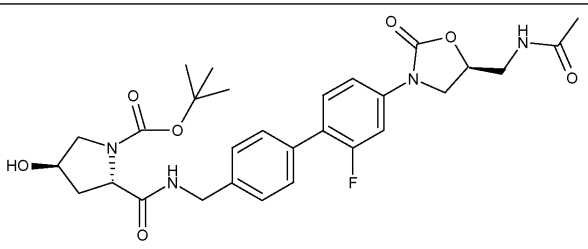
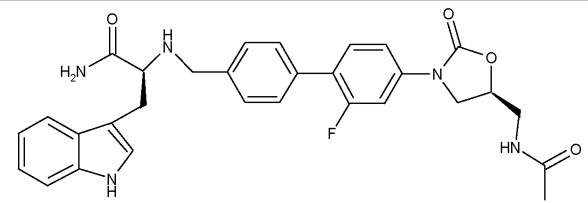
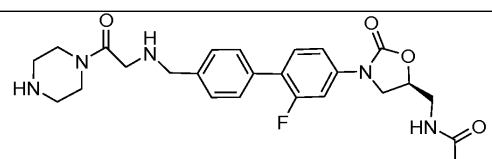
[0492]

4303		8
	[1-(S)-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-카르바모일)-2-피리딘-2-일-에틸]-카르복산 tert-부틸 에스테르	
4304		16
	[1-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-카르바모일)-시클로프로필]-카르복산 tert-부틸 에스테르	
4305		16
	2-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-카르바모일)-2,5-디히드로-피롤-1-(S)-카르복실산 tert-부틸에스테르	
4306		2
	2,5-디히드로-1H-피롤-2-(S)-카르복실산 {4'-[5-(S)-	

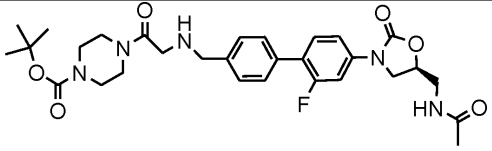
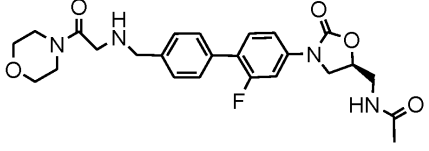
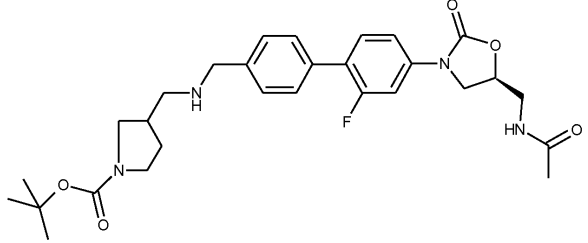
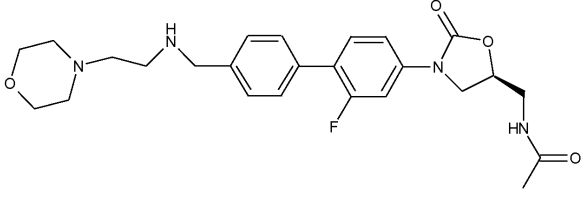
[0493]

	(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	
4307		2
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-2-(R)-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-프로피온아미드	
4308		128
	[1-(R)-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-카르바모일)-2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르	
4309		8
	피롤리딘-2-(S)-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	
4310		4

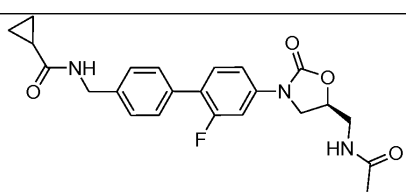
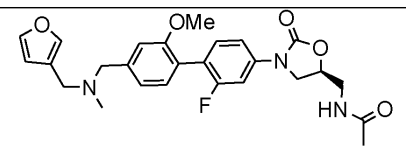
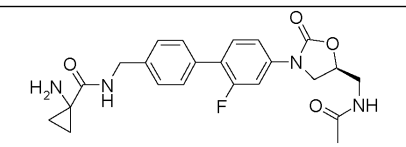
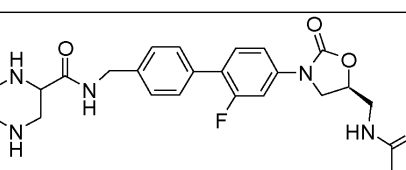
[0494]

	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-2-(R)-아미노-3-피리딘-3-일-프로피온아미드	
4311		16
	2-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-카르바모일)-4-(R)-히드록시-피롤리딘-1-(S)-카르복실산 tert-부틸 에스테르	
4312		2
	2-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-3-(S)-(1H-인돌-3-일)-프로피온아미드	
	2-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로피온아미드	
4314		4
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(2-옥소-2-피페라진-1-일-에틸아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

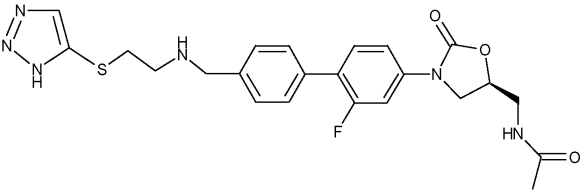
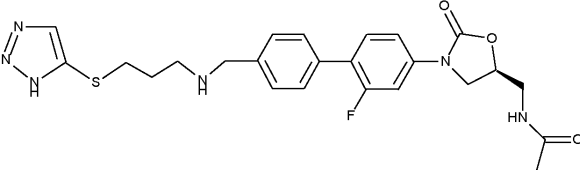
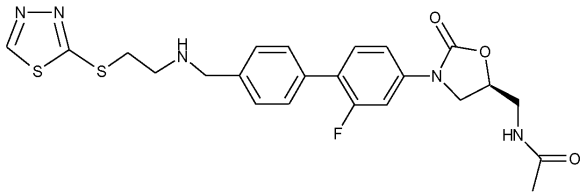
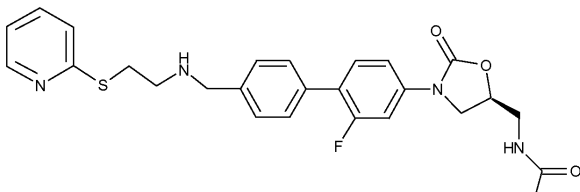
[0495]

4315		4
	4-[2-({4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-아세틸]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르	
4316		4
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4317		16
	3-[(4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르	
4318		16
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-	

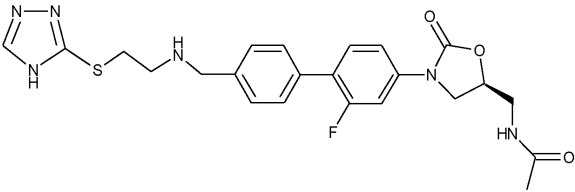
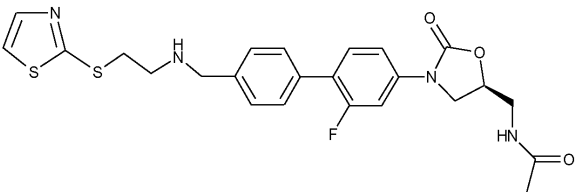
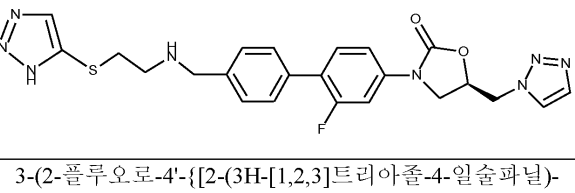
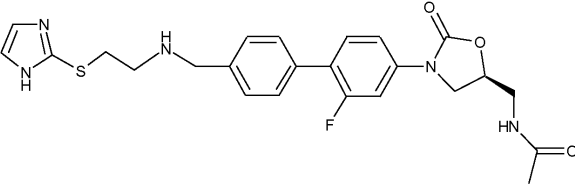
[0496]

	아세트아미드	
4319		16
	시클로프로판카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	
4320		32
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(푸란-3-일메틸-메틸-아미노)-메틸]-2'-메톡시-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
4321		2
	1-아미노-시클로프로판카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	
4322		2
	피페라진-2-(R/S)-카르복실산 {4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미드	

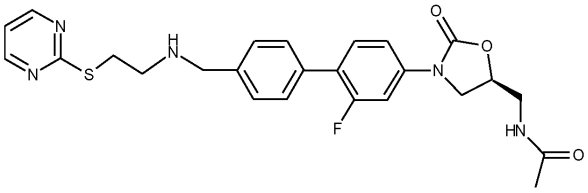
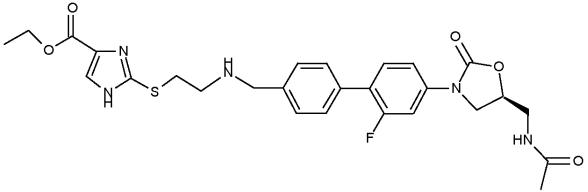
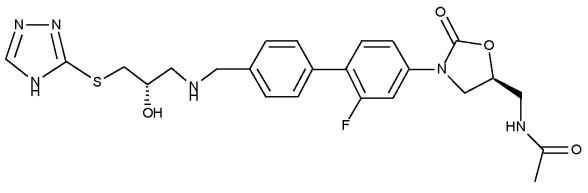
[0497]

5001		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일술폴닐)-에틸아미노}-메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
5002		0.25
	N-[3-(2-플루오로-4'-{3-(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일술폴닐)-프로필아미노}-메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
5003		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-([1,3,4]티아디아졸-2-일술폴닐)-에틸아미노}-메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
5004		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{2-(피리딘-2-일술폴닐)-에틸아미노}-	

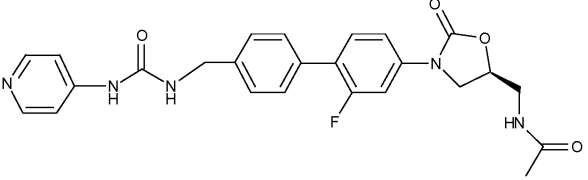
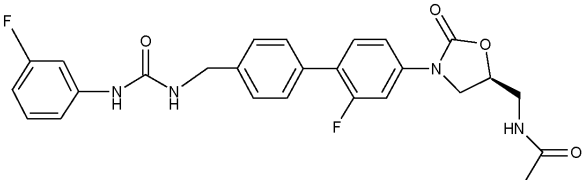
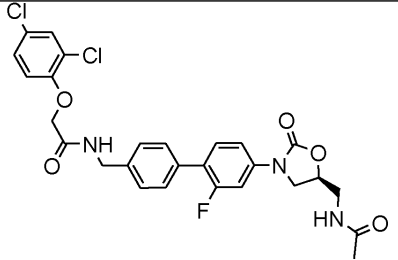
[0498]

	메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]- 아세트아미드	
5005		0.5
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폴닐)- 에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)- 일메틸]-아세트아미드	
5006		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(티아졸-2-일술폴닐)-에틸아미노]- 메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]- 아세트아미드	
5007		0.25
	3-(2-플루오로-4'-{[2-(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일술폴닐)- 에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-5-(R)-[1,2,3]트리아졸-1- 일메틸-옥사졸리딘-2-온	
5008		2

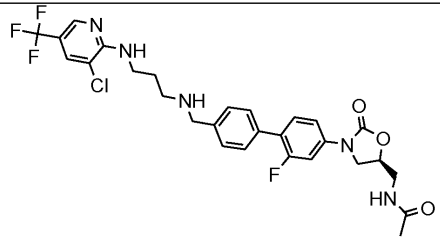
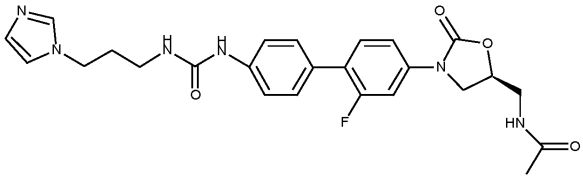
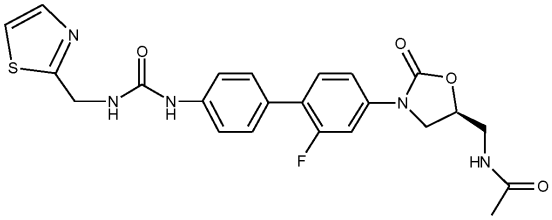
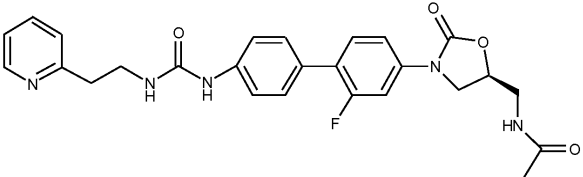
[0499]

	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(1H-이미다졸-2-일술폴닐)-에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
5009		1
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(피리미딘-2-일술폴닐)-에틸아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
5010		4
	2-[2-({4'-[5-(S)-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-아미노)-에틸술폴닐]-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르	
5011		4
	N-[3-(2-플루오로-4'-{[2-(S)-(히드록시-3-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폴닐)-프로필아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	

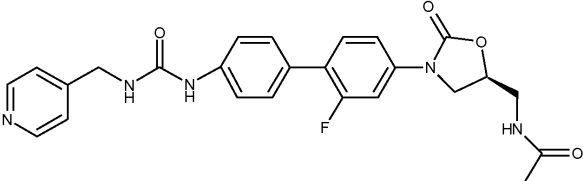
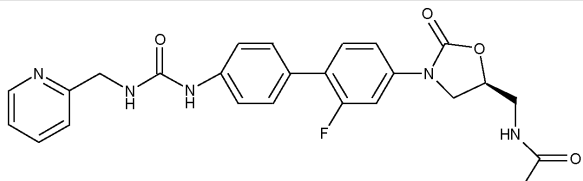
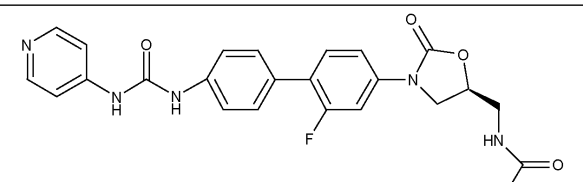
[0500]

5012		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[(3-피리딘-4-일-우레이도)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
5013		32
	N-(3-{2-플루오로-4'-[3-(3-플루오로-페닐)-우레이도메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
5014		16
	N-{4'-[5-(S)-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2-플루오로-비페닐-4-일메틸}-2-(2,4-디클로로-페녹시)-아세트아미드	

[0501]

5015		4
	N-[3-(4'-{3-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-프로필아미노}-메틸)-2-플루오로-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드	
6001		16
	N-(3-{2-플루오로-4'-[3-(3-이미다졸-1-일-프로필)-우레이도]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
6002		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[3-(3-티아졸-2-일메틸)-우레이도]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	
6003		2
	N-(3-{2-플루오로-4'-[3-(2-피리딘-2-일-에틸)-우레이도]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸)-아세트아미드	

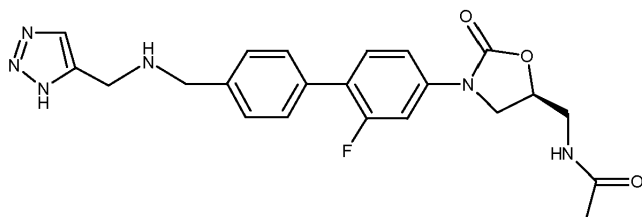
[0502]

	비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸}- 아세트아미드	
6004		1
	N-{3-[2-(4-pyridyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-4-fluorophenyl}-4-phenyl-2-aminobenzamide	
6005		1
	N-{3-[2-(4-pyridyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-4-fluorophenyl}-4-phenyl-2-aminobenzamide	
6006		128
	N-{3-[2-(4-pyridyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-4-fluorophenyl}-4-phenyl-2-aminobenzamide	

[0503]

[0504]

본 발명에 특히 유용한 항생제 화합물은 라데졸리드 (화합물 4267, 하기 제시된 구조) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물이다.



[0505]

[0506]

화합물 라데졸리드에 대한 다른 명칭은 하기를 포함한다:

[0507]

RX-1741;

[0508]

N-[3-(2-(4-pyridyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-4-fluorophenyl]-4-phenyl-2-aminobenzamide;

[0509]

N-[3-(2-(4-pyridyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-4-fluorophenyl]-4-phenyl-2-aminobenzamide;

[0510]

N-[(5S)-3-(2-(4-pyridyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-4-fluorophenyl]-4-phenyl-2-aminobenzamide;

[0511]

869884-78-6;

[0512]

UNII-53PC6L035W; 및

- [0513] (S)-N-((3-(4'-((((1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)아미노)메틸)-2-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드.
- [0514] 본원에 사용된 용어 라테졸리드는 또한 라테졸리드의 호변이성질체, 예를 들어, 화합물 (S)-N-((3-(4'-((((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드를 지칭하는데 사용될 수 있다.
- [0515] 본 발명의 화합물의 다른 측면
- [0516] 생산된 후에, 본 발명에 사용하기 위해 설계, 선택 및/또는 최적화된 항생제 화합물은 화합물이 생물학적 활성을 갖는지 여부를 결정하기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 검정을 사용하여 특징화될 수 있다. 예를 들어, 항생제 화합물은, 화합물이 예측된 활성, 결합 활성 및/또는 결합 특이성을 갖는지 여부를 결정하기 위해 하기 기재된 검정을 포함하나 이에 제한되지는 않는 종래의 검정에 의해 특징화될 수 있다.
- [0517] 또한, 고처리량 스크리닝이 이러한 검정을 사용하는 분석을 가속화시키는데 사용될 수 있다. 그 결과로서, 예를 들어 항박테리아제로서의, 활성에 대해 본원에 기재된 분자를 신속하게 스크리닝하는 것이 가능할 수 있다. 또한, 관련 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 어떻게 화합물이 리보솜 또는 리보솜 서브유닛과 상호작용하고/거나 단백질 합성의 조정제 (예를 들면, 억제제)로서 효과적인지 검정하는 것이 가능할 수 있다. 고처리량 스크리닝을 수행하기 위한 일반적 방법론은 예를 들어 문헌 [Devlin, High Throughput Screening, (Marcel Dekker, 1998)]; 및 미국 특허 번호 5,763,263에 기재되어 있다. 고처리량 검정은 하기 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 1종 이상의 다양한 검정 기술을 사용할 수 있다.
- [0518] (1) 표면 결합 연구. 다양한 결합 검정이 새로운 분자를 그의 결합 활성에 대해 스크리닝하는데 유용할 수 있다. 하나의 접근법은 리보솜, 리보솜 서브유닛 또는 그의 단편에 대한 관심 분자의 결합 특성을 평가하는데 사용될 수 있는 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 포함한다.
- [0519] SPR 방법론은 양자-기계적 표면 플라즈몬의 생성을 통해 실시간으로 2개 이상의 거대분자 사이의 상호작용을 측정한다. 하나의 장치 (뉴저지주 피스카타웨이 소재의 파마시아 바이오센서로부터의 비아코어 바이오센서 RTM)는 금 필름 (일회용 바이오센서 "칩"으로서 제공됨)과 사용자에게 의해 조절될 수 있는 완충제 구획 사이의 인터페이스에 다색 광의 집속 빔을 제공한다. 관심 분석물의 공유 고정화를 위한 매트릭스를 제공하는 카르복실화 텍스트란으로 구성된 100 nm 두께의 "히드로겔"이 금 필름에 부착된다. 집속 광이 금 필름의 자유 전자 구름과 상호작용하는 경우, 플라즈몬 공명이 증진된다. 생성된 반사 광은 최적으로 공명을 발현시킨 파장에서 스펙트럼적으로 고갈된다. (프리즘에 의해) 반사 다색 광을 그의 구성요소 파장으로 분리하고, 고갈된 파장을 결정함으로써, 비아코어는 발생한 표면 플라즈몬 공명의 거동을 정확하게 보고한 광 인터페이스를 확립한다. 상기와 같이 설계되는 경우, 플라즈몬 공명 (및 이에 따른 고갈 스펙트럼)은 표면장 (히드로겔의 두께에 대해 대략적으로 상응함)에서 질량에 민감하다. 상호 작용 쌍의 하나의 구성요소가 히드로겔에 고정되고 상호작용 파트너가 완충제 구획을 통해 제공되면, 2가지 구성요소 사이의 상호작용은 고갈 스펙트럼에 의해 측정된 바와 같은 표면장에서의 질량의 축적 및 그의 플라즈몬 공명의 상응하는 효과에 기초하여 측정될 수 있다. 이 시스템은 어느 한 구성요소를 표지할 필요 없이 분자 상호작용의 신속하고 민감한 실시간 측정을 허용한다.
- [0520] (2) 형광 편광. 형광 편광 (FP)은 2개의 분자 사이의 회합 반응의 IC_{50} 및 K_d 를 구하기 위해 단백질-단백질, 단백질-리간드 또는 RNA-리간드 상호작용에 용이하게 적용될 수 있는 측정 기술이다. 이 기술에서 관심 분자 중 하나는 형광단과 접합된다. 이는 일반적으로 시스템에서 보다 작은 분자 (이 경우, 관심 화합물)이다. 리간드-프로브 접합체 및 리보솜, 리보솜 서브유닛 또는 그의 단편 둘 다를 함유하는 샘플 혼합물은 수직으로 편광된 광으로 여기된다. 광은 프로브 형광단에 의해 흡수되고, 그 후에 단시간에 다시 방출된다. 방출 광의 편광의 정도가 측정된다. 방출 광의 편광은 여러 인자에 대해, 그러나 가장 중요하게는 용액의 점도 및 형광단의 겉보기 분자량에 대해 의존적이다. 적절한 제어와 함께, 방출 광의 편광의 정도의 변화는 오직 형광단의 겉보기 분자량의 변화에 의존하며, 이는 다시 프로브-리간드 접합체가 용액에서 자유로운지 또는 수용체에 결합되어 있는지에 의존한다. FP를 기반으로 하는 결합 검정은 실제 균질한 평형 상태 하에 IC_{50} 및 K_d 의 측정, 분석의 속도 및 자동화에 대한 어메니티, 및 흐린 현탁액 및 유색 용액을 스크리닝하는 능력을 포함한 수많은 중요한 장점을 갖는다.
- [0521] (3) 단백질 합성. 상기 생화학적 검정에 의한 특징화 뿐만 아니라, 관심 화합물이 또한 리보솜 또는 리보솜 서브유닛의 기능적 활성의 조정제 (예를 들면, 단백질 합성의 억제제)로서 특징화될 수 있다는 것이 고려된다.

- [0522] 또한, 보다 특이적인 단백질 합성 억제 검정은 화합물을 전체 유기체, 조직, 기관, 소기관, 세포, 세포 또는 하위세포 추출물, 또는 정제된 리보솜 제제에 투여하고, 예를 들어 단백질 합성 억제에 대한 그의 억제 상수 (IC₅₀)를 결정함으로써 그의 약리학적 및 억제 특성을 관찰하는 것에 의해 수행될 수 있다. ³H 류신 또는 ³⁵S 메티오닌의 혼입, 또는 유사한 실험은 단백질 합성 활성을 조사하기 위해 수행될 수 있다. 관심 분자의 존재 하에 세포에서의 단백질 합성의 양 또는 속도의 변화는 분자가 단백질 합성의 조정제임을 나타낸다. 단백질 합성의 속도 또는 양의 감소는 분자가 단백질 합성의 억제제임을 나타낸다.
- [0523] 또한, 항생제 화합물은 세포 수준 상에서 항증식 또는 항감염 특성에 대해 검정될 수 있다. 예를 들어, 표적 유기체가 미생물인 경우, 관심 화합물의 활성은 화합물을 함유하거나 또는 함유하지 않는 배지에서 관심 미생물을 성장시킴으로써 검정될 수 있다. 성장 억제는 분자가 단백질 합성 억제제로서 작용할 수 있음을 나타내는 것일 수 있다. 보다 구체적으로, 박테리아 병원체에 대한 관심 화합물의 활성은 인간 병원체, 특히 프로피오니박테리움 아크네스 및 프로피오니박테리움 그라눌로솜의 한정된 군주 및 그의 내성 군주의 성장을 억제하는 화합물의 능력에 의해 입증될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 박테리아 군주의 패널은 다양한 표적 병원체 중 (일부는 특징화된 내성 메카니즘을 함유함)을 포함하도록 어셈블리될 수 있다. 이러한 유기체 패널의 사용은 효력 및 스펙트럼에 대해서뿐만 아니라 내성 메카니즘 제거의 관점에서 구조-활성 관계의 결정을 허용한다. 검정은 문헌 [The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guidelines (NCCLS, M7-A5-Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Fifth Edition, NCCLS Document M100-S12/M7 (ISBN 1-56238-394-9))]에 공개된 종래의 방법론에 따라 마이크로타이터 트레이에서 수행될 수 있다.
- [0524] 4. 제제 및 투여
- [0525] 본 발명의 방법은 임의의 적합한 담체를 사용하여 본 발명의 항생제 화합물을 전달시킴으로써 실시될 수 있다. 항생제 화합물의 용량, 투여 방식, 및 적합한 담체의 사용은 의도되는 환자 또는 대상체, 표적화된 미생물, 예를 들어 표적 박테리아 유기체에 따라 달라질 것이다. 본 발명에 따른 항생제 화합물의 인간 의학적 용도 및 수의학적인 용도 둘 다를 위한 제제는 전형적으로 제약상 허용되는 담체와 함께 이러한 항생제 화합물을 포함한다.
- [0526] 담체(들)는 제제의 본 발명의 화합물과 상용성의 측면에서 "허용"되어야 하고 수용자에게 유해하지 않아야 한다. 이와 관련하여 제약상 허용되는 담체는 제약 투여에 상용성인 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 흡수 지연제 등을 포함하는 것으로 의도된다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 상용성이 아닌 경우를 제외하고, 조성물에서 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물 (본 발명에 따라 확인 또는 설계되고/거나 관련 기술분야에 공지되어 있음)이 또한 조성물에 혼입될 수 있다. 제제는 편리하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 제약/미생물학 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 일부 제제는 화합물을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘 다와 함께 가져오고, 이어서 필요한 경우에 생성물을 목적 제제로 성형함으로써 제조된다.
- [0527] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 사용을 위한 방법, 용도 및 조성물은 추가로 추가의 활성제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 활성제는 살리실산, 벤조일 퍼옥사이드, 글리콜산, 락트산, 시트르산, 락토비온산, 트리클로산, 트리클로카르반 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시내용에 따라 사용될 수 있는 다른 예시적인 작용제는 그의 내용이 전체가 본원에 참조로 포함된 문헌 [Decker, A.; Graber, E. M. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2012, 5(5), 32-40]에서 논의된 것을 포함한다.
- [0528] 본 발명의 제약 조성물은 그의 의도되는 투여 경로에 상용가능하게 제제화될 수 있다. 이들은 고체 및 반고체를 포함할 수 있다. 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 물, 염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장성 조정제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다.
- [0529] 매우 다양한 제제 및 투여 방법은 문헌 [S.K. Niazi, ed., Handbook of Pharmaceutical Formulations, Vols. 1-6 [Vol. 1 Compressed Solid Products, Vol. 2 Uncompressed Drug Products, Vol. 3 Liquid Products, Vol. 4 Semi-Solid Products, Vol. 5 Over the Counter Products, 및 Vol. 6 Sterile Products], CRC Press, April

27, 2004]에서 찾아볼 수 있다.

[0530] 경구 또는 비경구 투여에 유용한 용액은 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990)]에 기재된 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 또한 협착 투여를 위해 글리코콜레이트, 직장 투여를 위해 메톡시살리실레이트 또는 질 투여를 위해 시트르산을 포함할 수 있다. 비경구 제제는 앰플, 일회용 시린지, 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 용량 바이알 내에 넣을 수 있다. 직장 투여를 위한 좌제는 또한 실온에서 고체이고 체온에서 액체인 비-자극성 부형제, 예컨대 코코아 버터, 다른 글리세리드 또는 다른 조성물과 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 제제는 또한 예를 들어 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 식물 기원의 오일, 수소화 나프탈렌을 포함할 수 있다. 직접 투여를 위한 제제는 글리세롤 및 고점도의 다른 조성물을 포함할 수 있다. 이들 약물을 위한 다른 잠재적으로 유용한 비경구 담체는 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투성 펌프, 이식가능한 주입 시스템 및 리포솜을 포함한다. 흡입 투여를 위한 제제는 부형제로서, 예를 들어 락토스를 함유할 수 있거나, 또는 예를 들어 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 글리코콜레이트 또는 데옥시콜레이트를 함유하는 수용액, 또는 점비액의 형태로 또는 비내 적용되는 겔로서 투여하기 위한 오일상 용액일 수 있다. 정제 관장은 또한 직장 전달에 사용될 수 있다.

[0531] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 하기 형태일 수 있다: 각각 약물의 미리 결정된 양을 함유하는 이산 단위, 예컨대 캡슐, 젤라틴 캡슐, 사체, 정제, 트로키 또는 로젠지; 분말 또는 과립 조성물; 수성 액체 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전. 약물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트 형태로 투여될 수 있다. 정제는 약물을 임의적으로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압축하거나 몰딩함으로써 제조될 수 있다. 압축된 정제는, 적합한 기계로, 자유-유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립 형태의 약물을, 임의적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여, 압축함으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 적합한 기계에서, 분말화된 약물 및 불활성 액체 희석제로 습윤된 적합한 담체의 혼합물을 몰딩함으로써 제조될 수 있다.

[0532] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구 치료적 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 통합될 수 있다. 구강세정제로서 사용하기 위해 유체 담체를 사용하여 제조된 경구 조성물은 유체 담체 중의 화합물을 포함하고, 경구로 적용되고, 헹구지고, 뱉어지거나 삼켜진다. 제약상 상용성인 결합제 및/또는 아주반트 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스; 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스; 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지색 향미제.

[0533] 눈 치료를 포함한 국소 투여에 적합한 제제는 액체 또는 반-액체 제제, 예컨대 도찰제, 로션, 겔, 도포제, 수중유 또는 유중수 에멀전, 예컨대 크림, 연고 또는 페이스트; 또는 용액 또는 현탁액, 예를 들어 점적제를 포함한다. 피부 표면에 국소 투여하기 위한 제제는 약물을 피부과용으로 허용되는 담체, 예컨대 로션, 크림, 연고 또는 비누에 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 피부 위에 필름 또는 층을 형성하여 적용을 국재화하고 제거를 억제할 수 있는 담체가 유용하다. 내부 조직 표면에 대한 국소 투여를 위해, 작용제는 액체 조직 접착제 또는 조직 표면에 대한 흡착을 증진시키는 것으로 공지된 다른 물질에 분산될 수 있다. 예를 들어, 히드록시프로필셀룰로스 또는 피브리노젠/트롬빈 용액을 사용하여 유리하게 할 수 있다. 대안적으로, 조직-코팅 용액, 예컨대 팩틴-함유 제제가 사용될 수 있다.

[0534] 추가로, 국소 제제를 위한 담체는 히드로알콜 시스템 (예를 들어, 액체 및 겔), 무수 오일 또는 실리콘 기재 시스템, 또는 수중유, 유중수, 수중 유중수, 및 실리콘 중 수중유 에멀전을 포함하나 이에 제한되지는 않는 에멀전 시스템의 형태일 수 있다. 에멀전은 묽은 로션 (스프레이 또는 에어로졸 전달에도 적합할 수 있음), 크림형 로션, 경질 크림, 중질 크림 등을 포함한 광범위한 점조도를 커버할 수 있다. 에멀전은 또한 마이크로에멀전 시스템을 포함할 수 있다. 적합한 다른 국소 담체는 무수 고체 및 반고체 (예컨대 겔 및 스틱); 및 수성 기재 무스 시스템을 포함한다. 본 발명에 유용한 국소 담체 시스템의 비제한적 예는 모두가 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된 하기 4개의 참고문헌에 기재되어 있다: 문헌 ["Sun Products Formulary", Cosmetics & Toiletries, vol. 105, pp. 122-139 (December 1990); "Sun Products Formulary", Cosmetics & Toiletries, vol. 102, pp. 117-136 (March 1987)]; 미국 특허 번호 4,960,764 (Figuerola et al., 1990년 10월 2일 허여); 및 미국 특허 번호 4,254,105 (Fukuda et al., 1981년 3월 3일 허여).

- [0535] 제약상 허용되는 국소 담체 (전체)는 전형적으로 본 발명에 유용한 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 99.8%, 대안적으로 약 0.1% 내지 약 99.9%, 대안적으로 약 0.1% 내지 약 99%, 대안적으로 약 5% 내지 약 99%, 대안적으로 약 10% 내지 약 99%, 대안적으로 약 20% 내지 약 99%, 대안적으로 약 50% 내지 약 99%, 대안적으로 약 80% 내지 약 99% 및 대안적으로 약 85% 내지 약 95%로 포함된다.
- [0536] 흡입 치료를 위해, 스프레이 캔, 네블라이저, 또는 분무기로 분배되는 분말의 흡입 (자가 추진형 또는 스프레이 제제)이 사용될 수 있다. 이러한 제제는 분말 흡입 장치 또는 자가 추진형 분말-분배 제제로부터 폐 투여를 위한 미분된 분말 형태일 수 있다. 자가 추진형 용액 및 스프레이 제제의 경우에, 효과는 목적하는 스프레이 특징을 갖는 밸브의 선택 (즉 목적하는 입자 크기를 갖는 스프레이를 생성할 수 있음) 또는 활성 성분을 제어된 입자 크기로 현탁화된 분말로서 혼입시킴으로써 달성될 수 있다. 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 또한 적합한 추진제, 예를 들어 가스, 예컨대 이산화탄소를 함유하는 가압 용기 또는 분배기, 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달될 수 있다.
- [0537] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 투과되는 장벽에 적절한 침투제가 제제에서 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 경점막 투여를 위해 세제 및 담즙 염을 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 전형적으로 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 바와 같이 연고, 살브, 젤 또는 크림으로 제제화될 수 있다.
- [0538] 활성 화합물은 임플란트 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한 제어 방출 제제와 같이, 화합물이 신체로부터 빠르게 제거되는 것을 보호할 담체와 함께 제조될 수 있다. 생체분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락타산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 리포솜 현탁액이 제약상 허용되는 담체로 또한 사용될 수 있다. 이들은 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0539] 경구 또는 비경구 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화될 수 있다. 투여 단위 형태는 치료될 대상체를 위한 단일의 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 필요한 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 대한 규격은 활성 화합물의 특유한 특징 및 달성하고자 하는 치료 효과, 및 개체의 치료를 위한 이러한 활성 시약의 배합에 있어서 관련 기술분야에 내재된 제한사항에 의해 영향을 받고, 이에 직접적으로 의존한다.
- [0540] 조직 표면에 대한 부착이 바람직한 경우에 조성물은 피브리노겐-트롬빈 조성물 또는 다른 생체접착제에서 분산된 약물을 포함할 수 있다. 이어서, 화합물은 목적하는 조직 표면에 바르거나, 분무되거나 또는 다르게 적용될 수 있다. 대안적으로, 약물은 예를 들어 유효량, 예를 들어 목적하는 효과를 유도하기에 충분한 시간 동안 표적 조직에 적절한 농도의 약물을 제공하는 양으로 인간 또는 다른 포유동물에게 비경구 또는 경구 투여하기 위해 제제화될 수 있다.
- [0541] 본 발명의 방법과 관련하여, 약리유전체학 (즉, 개체의 유전자형과 외부 화합물 또는 약물에 대한 개체의 반응의 연관성 연구)이 고려될 수 있다. 치료제의 대사에서의 차이는 약리학적 활성 약물의 용량 및 혈액 농도 사이의 관계를 변경시켜 심각한 독성 또는 치료 실패를 발생시킬 수 있다. 따라서, 의사 또는 임상가의 약물의 투여량 및/또는 약물 치료 요법을 맞춤화할 뿐만 아니라 약물의 투여 여부를 결정하는데 관련 약물유전학 연구에서 수득된 지식을 적용하는 것을 고려할 수 있다.
- [0542] 일반적으로, 활성 화합물의 투여량의 유효량은 투여 방식에 따라 약 0.01 내지 약 1500 범위일 것이다. 투여되는 양은 또한 치료될 상태, 상태의 중증도, 환자의 연령 및 전반적 건강 상태, 전달되는 화합물의 상대적 생물학적 효능, 화합물의 제제, 제제 중 부형제의 존재 및 유형, 투여 경로와 같은 변수에 따라 달라질 수 있을 것이다. 또한, 투여되는 초기 투여량은 목적하는 조직 수준 또는 혈액 수준을 신속하게 달성하기 위해 상기 상한 수준 초과로 증가시킬 수 있거나, 초기 투여량은 최적량보다 적을 수 있다는 것이 이해되어야 한다.
- [0543] 활성 화합물의 비제한적 용량은 용량당 약 0.1 내지 약 1500 mg을 포함한다. 환자への 편리한 투여를 위한 단위 용량으로 제제화될 수 있는 용량의 비제한적 예는 하기를 포함한다: 약 0.10 mg, 약 0.15 mg, 약 0.20 mg, 약 0.25 mg, 약 0.30 mg, 약 0.35 mg, 약 0.40 mg, 약 0.45 mg, 약 0.50 mg, 약 0.75 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 7.5 mg, 약 10 mg, 약 12.5 mg, 약 15, mg, 약 20 mg, 약 25 mg,

약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 225 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg, 약 900 mg, 약 925 mg, 약 950 mg, 약 975 mg, 약 1000 mg, 약 1025 mg, 약 1050, mg, 약 1075 mg, 약 1100 mg, 약 1125 mg, 약 1150 mg, 약 1175 mg, 약 1200 mg, 약 1225 mg, 약 1250 mg, 약 1275 mg, 약 1300 mg, 약 1325 mg, 약 1350 mg, 약 1375 mg, 약 1400 mg, 약 1425 mg, 약 1450 mg, 약 1475 mg, 및 약 1500 mg. 상기 용량은 본 발명의 방법에 따라 본 발명의 화합물을 투여하기에 유용하다.

[0544] 대안적으로, 본 발명의 방법에 유용한 조성물의 활성 성분의 양은 중량 백분율 기준으로 기재될 수 있다. 활성 성분의 비제한적 양은 약 0.01%, 약 0.015%, 약 0.02%, 약 0.025% 약 0.03%, 약 0.035% 약 0.04%, 약 0.045%, 약 0.05%, 약 0.055%, 약 0.06%, 약 0.065%, 약 0.07%, 약 0.075%, 약 0.080%, 약 0.085%, 약 0.090%, 약 0.095%, 약 0.1%, 약 0.15%, 약 0.2%, 약 0.25%, 약 0.3%, 약 0.35%, 약 0.4%, 약 0.45%, 약 0.5%, 약 0.55%, 약 0.6%, 약 0.65%, 약 0.7%, 약 0.75%, 약 0.8%, 약 0.85%, 약 0.9%, 약 0.95%, 약 1%, 약 1.25%, 약 1.5%, 약 1.75%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 10.5%, 약 11%, 약 11.5%, 약 12%, 약 12.5%, 약 13%, 약 13.5%, 약 14%, 약 14.5%, 약 15%, 약 15.5%, 약 16%, 약 16.5%, 약 17%, 약 17.5%, 약 18%, 약 18.5%, 약 19%, 약 19.5%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.1%, 약 99.2%, 약 99.3%, 약 99.4%, 약 99.5%, 약 99.6%, 약 99.7%, 약 99.8%, 및 약 99.9%를 포함한다.

[0545] 본 발명에 유용한 다양한 측면을 기재하고 있는 2005년 3월 3일에 공개된 PCT 출원 번호 WO 2005/019211 A2를 참조한다.

[0546] 임의적인 성분

[0547] 본 발명에 유용한 조성물의 필요한 성분에 더하여, 다양한 임의적인 성분이 또한 혼입될 수 있다.

[0548] 항여드름제

[0549] 본 발명에 유용한 조성물은 또한 항생제에 더하여 항여드름제를 함유할 수 있다. 이들 다른 항여드름제는 본원에 유용한 조성물의 약 0.01% 내지 약 20 중량%, 또는 대안적으로 약 0.01% 내지 약 10%, 보다 더 대안적으로 약 0.1% 내지 약 5%로 포함될 수 있다. 이들 추가의 항여드름 활성제의 혼합물이 또한 이용될 수 있다. 이들 다른 항여드름제, 특히 경구 조성물을 위한 것의 예는 통상적인 항생제, 예컨대 에리트로마이신, 작용제 예컨대 트레티노인 등을 포함한다. 이들 다른 항여드름제, 특히 국소 조성물을 위한 것의 예는 각질용해제, 예컨대 황, 락트산, 글리콜산, 피루브산, 우레아, 레조르시놀, 및 N-아세틸시스테인; 레티노이드, 예컨대 레티노산 및 그의 유도체 (예를 들면, 시스 및 트랜스); 항생제, 항미생물제, 항박테리아제, 항진균제, 항원충제, 및 항바이러스제 (예를 들어, 벤조일 퍼옥시드, 옥토피록스, 에리트로마이신, 테트라시클린, 트리클로산, 아젤라산 및 그의 유도체, 페녹시 에탄올 및 페녹시 프로판올, 에틸 아세테이트, 클린다마이신 및 메클로시클린, 트리클로산, 클로르헥시딘, 테트라시클린, 네오마이신, 미코나졸 히드로클로라이드, 옥토피록스, 파라클로로메탁시레놀, 니스타틴, 톨나프테이트, 클로트리마졸, 등); 세보스테즈 예컨대 플라보노이드; 히드록시산; 항소양제 약물, 예를 들어, 메트딜리진 및 트리메프라진의 제약상 허용되는 염 포함; 및 담즙 염, 예컨대 스킵놀 술페이트 및 그의 유도체, 테옥시콜레이트 및 콜레이트를 포함한다. 본 개시내용에 따라 사용될 수 있는 다른 예시적인 작용제는 그의 내용이 전체가 본원에 참조로 포함된 문헌 [Decker, A.; Graber, E. M. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2012, 5(5), 32-40]에서 논의된 것을 포함한다.

[0550] 또한 유용한, 특히 경구 및 국소용으로 유용한 조성물은 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)이다. NSAID는 하기 카테고리로부터 선택될 수 있다: 프로피온산 유도체; 아세트산 유도체; 폐납산 유도체; 비페닐카르복실산

유도체; 및 옥시캄. 모든 이들 NSAID는 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 4,985,459 (Sunshine et al., 1991년 1월 15일 허여)에 상세하게 기재되어 있다. 가장 바람직한 것은 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센, 네록사프로펜, 플루르비프로펜, 페노프로펜, 펜부펜, 케토프로펜, 인도프로펜, 피르프로펜, 카프로펜, 옥사프로진, 프라노프로펜, 미로프로펜, 티옥사프로펜, 수프로펜, 알미노프로펜, 티아프로펜산, 플루프로펜 및 부클록스산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 프로피온산 NSAID이다. 히드로코르티손 등을 포함한 스테로이드성 항염증 약물이 또한 유용하다.

[0551] 국소 조성물을 위한 다른 성분

[0552] 하기 성분은 국소 조성물에 특히 유용하다.

[0553] 함습제, 보습제 및 피부 컨디셔너

[0554] 특히 국소 조성물의 경우, 본 발명에 유용한 조성물의 임의적인 성분은 적어도 1종의 함습제/보습제/피부 컨디셔너이다. 다양한 이들 물질이 사용될 수 있고, 각각 약 0.1% 내지 약 20%, 대안적으로 약 1% 내지 약 10%, 또 다른 대안적으로 약 2% 내지 약 5%의 수준으로 존재할 수 있다. 이들 물질은 우레아; 구아니딘; 글리콜산 및 글리콜레이트 염 (예를 들어 암모늄 및 4급 알킬 암모늄); 락트산 및 락테이트 염 (예를 들어 암모늄 및 4급 알킬 암모늄); 임의의 그의 다양한 형태의 알로에 베라 (예를 들어, 알로에 베라 겔); 폴리히드록시 알콜, 예컨대 소르비톨, 글리세롤, 헥산트리올, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜 등; 폴리에틸렌 글리콜; 당 및 전분; 당 및 전분 유도체 (예를 들어, 알콕실화 글루코스); 히알루론산; 락타미드 모노에탄올아민; 아세트아미드 모노에탄올아민; 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0555] 국소 조성물에 대한 특정 실시양태에서, 본원에 유용한 함습제/습윤제/피부 컨디셔너는 C₃-C₆ 디올 및 트리올, 또한 알로에 베라 겔이다. 트리올, 글리세롤, 또한 알로에 베라 겔이 특히 바람직하다.

[0556] 계면활성제

[0557] 본 발명의 방법에 유용한 조성물, 특히 국소 조성물은 임의적으로 1종 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 계면활성제는 약 0.1% 내지 약 10%, 대안적으로 약 0.2% 내지 약 5%, 보다 더 대안적으로 약 0.2% 내지 약 2.5%의 수준으로 존재할 수 있다. 적합한 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 예컨대 지방 알콜의 폴리알킬렌 글리콜 에테르 및 음이온성 계면활성제, 예컨대 타우레이트 및 알킬 술페이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들 계면활성제의 비제한적 예는 이소세테트-20, 소듐 메틸 코코일 타우레이트, 소듐 메틸 올레오일 타우레이트 및 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다. 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 4,800,197 (Kowcz et al., 1989년 1월 24일 허여)를 참조한다. 본원에 유용한 매우 다양한 추가의 계면활성제의 예는 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된 문헌 [McCutcheon's, Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1986), published by Allured Publishing Corporation]에 기재되어 있다.

[0558] 완화제

[0559] 본 발명의 방법에 유용한 조성물, 특히 국소 조성물은 또한 임의적으로 적어도 1종의 완화제를 포함할 수 있다. 적합한 완화제의 예는 휘발성 및 비-휘발성 실리콘 오일, 고분지형 탄화수소, 및 비-극성 카르복실산 및 알콜 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 유용한 완화제는 추가로 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 4,919,934 (Deckner et al., 1990년 4월 24일 허여)에 기재되어 있다.

[0560] 완화제는 전형적으로 본 발명에 유용한 조성물의 중량을 기준으로 총 약 1% 내지 약 50%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 25%, 보다 바람직하게는 약 1% 내지 약 10%로 포함된다.

[0561] 선스크린

[0562] 국소 투여를 위한 본 발명의 방법에 유용한 조성물은 또한 임의적으로 적어도 1종의 선 스크리닝 작용제를 포함할 수 있다. 매우 다양한 1종 이상의 선 스크리닝 작용제가 본 발명에 사용하기에 적합하고, 미국 특허 번호 5,087,445 (Haffey et al., 1992년 2월 11일 허여); 미국 특허 번호 5,073,372 (Turner et al., 1991년 12월 17일 허여); 미국 특허 번호 5,073,371 (Turner et al., 1991년 12월 17일 허여); 및 [Cosmetics Science and Technology] (Segarin, et al., 챕터 VIII, 페이지 189 et seq.)에 기재되어 있으며, 이들은 모두 그 전체내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0563] 본 발명의 조성물에 유용한 선스크린 중에서 에틸헥실 p-메톡시신나메이트, 옥토크릴렌, 옥틸 살리실레이트, 옥

시벤존, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것이 바람직하다.

[0564] 다른 유용한 선스크린은 고체 물리적 선블록, 예컨대 이산화티타늄 (미세화 이산화티타늄, 0.03 마이크로미터), 산화아연, 실리카, 산화철 등을 포함한다. 이론에 의해 제한되지 않으면서, 이들 무기 물질이 유해한 UV, 가시광선 및 적외선의 반사, 산란 및 흡수를 통해 선 스크리닝 이익을 제공하는 것으로 여겨진다.

[0565] 또 다른 유용한 선스크린은 미국 특허 번호 4,937,370 (Sabatelli, 1990년 6월 26일 허여); 및 미국 특허 번호 4,999,186 (Sabatelli et al., 1991년 3월 12일 허여)에 개시된 것이고; 이들 두 참고문헌은 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된다. 그에 개시된 선 스크리닝 작용제는, 단일 분자에서, 상이한 자외선 흡수 스펙트럼을 나타내는 2개의 특징적인 발색단 모이어티를 갖는다. 발색단 모이어티 중 하나는 UVB 방사선 범위에서 우세하게 흡수하고 다른 것은 UVA 방사선 범위에서 강하게 흡수한다. 이들 선 스크리닝 작용제는 종래 선스크린에 비해 보다 높은 효능, 보다 광범위한 UV 흡수, 보다 낮은 피부 침투 및 보다 오래 지속되는 효능을 제공한다.

[0566] 일반적으로, 선스크린은 본원에 유용한 조성물의 약 0.5% 내지 약 20%로 포함될 수 있다. 정확한 양은 선택된 선스크린 및 목적하는 일광 차단 지수 (SPF)에 따라 달라질 것이다. SPF는 통상적으로 홍반에 대한 선스크린의 광보호의 척도로 사용된다. 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Federal Register, Vol. 43, No. 166, pp. 38206-38269, Aug. 25, 1978]을 참조한다.

[0567] 국소 조성물을 위한 전달 방법

[0568] 본 발명의 방법에 유용한 국소 조성물은 또한 다양한 전달 장치로부터 전달될 수 있다. 하기는 2가지 비제한적 예이다.

[0569] 약물처리된 클린징 패드

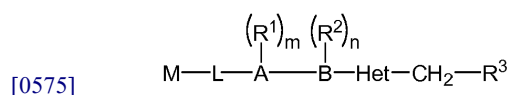
[0570] 본원에 유용한 조성물은 약물처리된 클린징 패드에 혼입될 수 있다. 바람직하게는, 이들 패드는 1개 이상의 층의 부직포 물질의 중량을 기준으로 약 50% 내지 약 75% 및 수용성 중합체 수지의 중량을 기준으로 (건조 고체 기준으로) 약 20% 내지 약 75%로 포함된다. 이들 패드는 미국 특허 번호 4,891,228 (Thaman et al., 1990년 1월 2일 허여) 및 미국 특허 번호 4,891,227 (Thaman et al., 1990년 1월 2일 허여)에 상세히 기재되어 있고; 이는 둘 다 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0571] 분배 장치

[0572] 본원에 유용한 조성물은 또한 소프트-팁 또는 가요성 분배 장치에 혼입되고 이로부터 전달될 수 있다. 이들 장치는 피부 표면에서의 조성물의 제어된 전달에 유용하고, 치료 조성물 자체가 사용자에게 의해 직접 취급될 필요가 전혀 없다는 이점을 갖는다. 이들 장치의 비제한적 예는 입구를 포함한 유동 용기, 어플리케이터, 용기의 입구에 어플리케이터를 유지하기 위한 수단, 및 밸브에 압력을 가하였을 때 용기로부터 어플리케이터로의 유체의 유동을 허용하는 정상적으로 폐쇄된 압력-반응성 밸브를 포함한다. 밸브는 내부에 복수개의 비-교차 아치형 슬릿을 갖는 탄성적으로 유동적인 비침투성 물질로 형성된 다이어프램을 포함할 수 있으며, 여기서 각각 슬릿은 적어도 하나의 다른 슬릿에 의해 교차되는 기재를 갖고 각각 슬릿은 그 자신의 기재와 교차 관계 밖에 있고 어플리케이터 내부 용기에 밸브를 배치하기 위한 수단이 존재한다. 이들 어플리케이터 장치의 예는 미국 특허 번호 4,693,623 (Schwartzman, 1987년 9월 15일 허여); 미국 특허 번호 4,620,648 (Schwartzman, 1987년 9월 15일 허여); 미국 특허 번호 3,669,323 (Harker et al., 1972년 6월 13일 허여); 미국 특허 번호 3,418,055 (Schwartzman, 1968년 12월 24일 허여); 및 미국 특허 번호 3,410,645 (Schwartzman, 1968년 11월 12일 허여)에 기재되어 있으며; 이들은 모두 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된다. 본원에 유용한 어플리케이터의 예는 댁-오-마틱(Dab-O-Matic, 뉴욕주 마운트 버논)으로부터 상업적으로 입수가능하다.

[0573] 4. 실시양태

[0574] 한 측면에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다.



[0576] 여기서

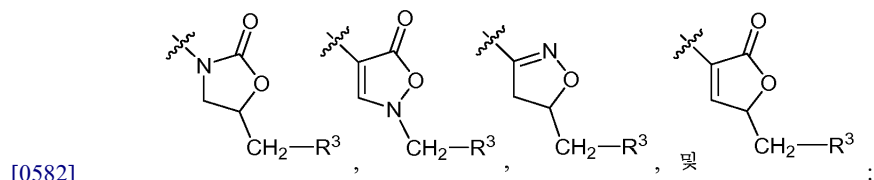
[0577] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0578] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0579] B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0580] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0581] Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0583] M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0584] a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

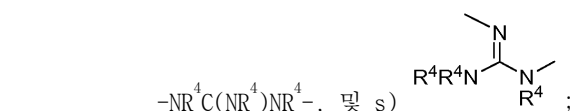
[0585] 여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0586] M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0587] a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-X-, j) M-X-X-L², 및 k) M-L¹-X-X-L², 여기서

[0588] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0589] a) -O-, b) -NR⁴-, c) -N(O)-, d) -N(OR⁴)-, e) -S(O)_p-, f) -SO₂NR⁴-, g) -NR⁴SO₂-, h) -NR⁴-N=, i) =N-NR⁴-, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR⁴-NR⁴-, o) -NR⁴C(O)O-, p) -OC(O)NR⁴-, q) -NR⁴C(O)NR⁴- r)



[0590] L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0591] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0592] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0593] L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0594] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0595] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0596] R¹은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0597] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) -CF₃, f) -OR⁴, g) -CN, h) -NO₂, i) -NR⁴R⁴, j) -C(O)R⁴, k) -C(O)OR⁴, l) -OC(O)R⁴, m) -C(O)NR⁴R⁴, n) -NR⁴C(O)R⁴, o) -OC(O)NR⁴R⁴, p) -NR⁴C(O)OR⁴, q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, r) -C(S)R⁴, s) -C(S)OR⁴, t) -OC(S)R⁴, u) -C(S)NR⁴R⁴, v) -NR⁴C(S)R⁴, w) -OC(S)NR⁴R⁴, x) -NR⁴C(S)OR⁴, y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴, z)

$-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, aa) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$, bb) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, 및 cc) R^4 ;

[0598] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0599] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-\text{CF}_3$, f) $-\text{OR}^4$, g) $-\text{CN}$, h) $-\text{NO}_2$, i) $-\text{NR}^4\text{R}^4$, j) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, l) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, n) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, o) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, p) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, r) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, s) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, t) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$, u) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, v) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, w) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, x) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, y) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, z) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, aa) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$, bb) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, 및 cc) R^4 ;

[0600] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0601] a) $-\text{OR}^4$, b) $-\text{NR}^4\text{R}^4$, c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, e) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, g) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, h) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, i) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, j) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, k) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, l) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, m) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$, n) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, o) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, p) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$, r) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$, s) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, t) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$, u) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, 및 v) R^4 ;

[0602] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0603] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0604] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0605] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0606] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=\text{O}$, f) $=\text{S}$, g) $=\text{NR}^6$, h) $=\text{NOR}^6$, i) $=\text{N}-\text{NR}^6\text{R}^6$, j) $-\text{CF}_3$, k) $-\text{OR}^6$, l) $-\text{CN}$, m) $-\text{NO}_2$, n) $-\text{NR}^6\text{R}^6$, o) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, p) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, q) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$, s) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, t) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$, u) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, v) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$, w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^6$, x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$, y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^6$, z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$, aa) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{R}^6$, bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$, cc) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$, dd) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$, ee) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$, ff) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$, gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$, 및 hh) R^6 ;

[0607] R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0608] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0609] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고; 고;

[0610] R^7 , 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고

[0611] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ 알킬, ii) C₂₋₆ 알케닐, jj) C₂₋₆ 알키닐, kk) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0612] 여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸, 및 -S(O)_pR⁸;

[0613] R⁸은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0614] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

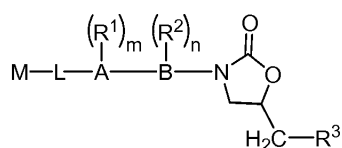
[0615] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -SH, -SCH₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, 및 -S(O)_pCH₃;

[0616] m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0617] n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

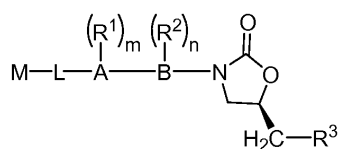
[0618] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0619] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구 약물이다.



[0620]

[0621] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구 약물이다.



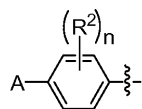
[0622]

[0623]

일부 실시양태에서, A는 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, B는 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, m은 0, 1, 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n은 0, 1, 또는 2이다. 일부 실시양태에서, A는 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, B는 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고, m은 0, 1, 또는 2이고, n은 0, 1, 또는 2이다.

[0624]

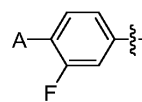
일부 실시양태에서, A-B는 하기와 같다:



[0625]

[0626]

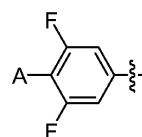
일부 실시양태에서, A-B는 하기와 같다:



[0627]

[0628]

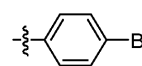
일부 실시양태에서, A-B는 하기와 같다:



[0629]

[0630]

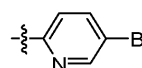
일부 실시양태에서, A-B는 하기와 같다:



[0631]

[0632]

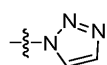
일부 실시양태에서, A-B는 하기와 같다:



[0633]

[0634]

일부 실시양태에서, R³은 -NHC(O)R⁴이다. 일부 실시양태에서, R³은 하기와 같다:



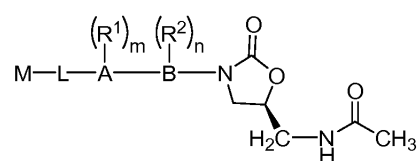
[0635]

[0636]

일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₃이다.

[0637]

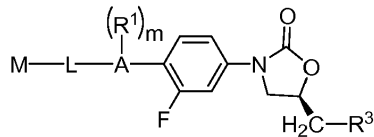
일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구 약물이다.



[0638]

[0639]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 또는 전구 약물이다.



[0640]

[0641]

일부 실시양태에서:

[0642]

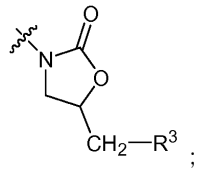
A는 페닐이고;

[0643]

B는 페닐이고;

[0644]

Het-CH₂-R³은 하기와 같고:



[0645]

[0646]

M은 1개 이상의 R⁵ 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;

[0647]

M-L은 M-L¹-X-L²이고,

[0648]

X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0649]

a) -NR⁴-, b) -SO₂NR⁴-,

[0650]

L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0651]

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0652]

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0653]

L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0654]

a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0655]

여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0656]

R¹은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0657]

a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

[0658]

R²는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0659]

a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

[0660]

R³은 -NR⁴C(O)R⁴이고;

[0661]

R⁴는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0662]

a) H, b) C₁₋₆ 알킬;

[0663]

R⁵는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0664]

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) -CF₃, h) -CN, i) -NO₂, j) -NR⁶R⁶, k) -C(O)R⁶, l) -C(O)NR⁶R⁶,

m) $-S(O)_pR^6$, 및 n) R^6 ;

[0665] R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0666] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

[0667] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

[0668] R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0669] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l) $-C(O)OR^8$;

[0670] R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0671] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

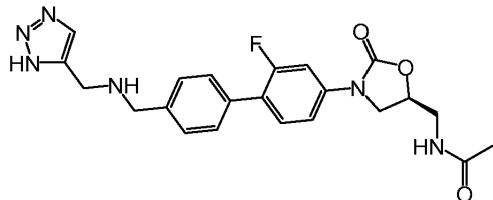
[0672] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;

[0673] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0674] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

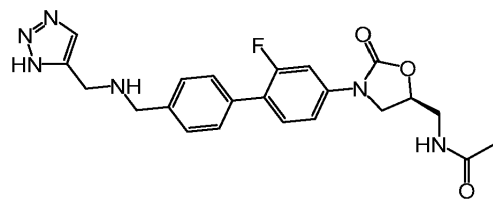
[0675] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0676] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물이다.



[0677]

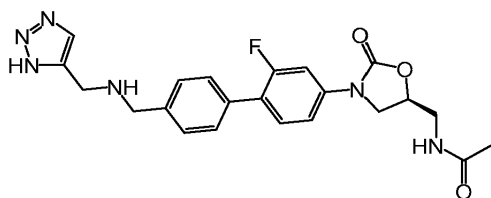
[0678] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖고:



[0679]

[0680] 여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

[0681] 또 다른 측면에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다.



[0682]

[0683]

일부 실시양태에서, 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

[0684]

일부 실시양태에서, 환자에서 피부 감염이 치료된다. 일부 실시양태에서, 환자에서 피부 감염이 예방된다. 일부 실시양태에서, 방법은 환자에서 피부 감염의 위험을 감소시킨다.

[0685]

일부 실시양태에서, 피부 감염은 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 유발되거나 또는 매개된다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개된다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 가르드네렐라 바기날리스에 의해 유발되거나 또는 매개된다.

[0686]

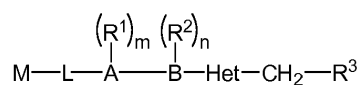
일부 실시양태에서, 피부 감염은 심상성 여드름, 장미증, 농가진, 외이도염, 박테리아 결막염, 및 박테리아성 질증으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 심상성 여드름이다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 박테리아성 질증이다.

[0687]

일부 실시양태에서, 화합물, 조성물 또는 의약은 경구로, 비경구로, 또는 국소로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물, 조성물 또는 의약은 국소로 투여된다.

[0688]

일부 실시양태에서, 화합물은 1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 1종 이상의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는 국소 제제로 투여된다.



[0689]

[0690]

여기서

[0691]

A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0692]

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0693]

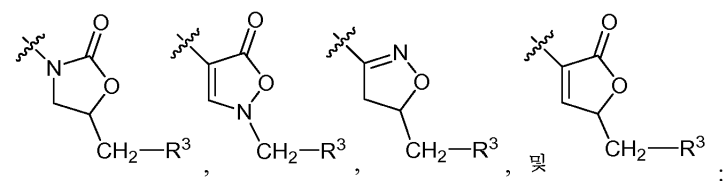
B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0694]

페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0695]

Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0696]

[0697]

M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0698]

a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

[0699]

여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0700]

M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

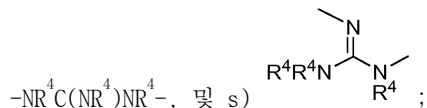
[0701]

a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-

X-, j) M-X-X-L², 및 k) M-L¹-X-X-L², 여기서

[0702] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0703] a) -O-, b) -NR⁴-, c) -N(O)-, d) -N(OR⁴)-, e) -S(O)_p-, f) -SO₂NR⁴-, g) -NR⁴SO₂-, h) -NR⁴-N=, i) =N-NR⁴-, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR⁴-NR⁴-, o) -NR⁴C(O)O-, p) -OC(O)NR⁴-, q) -NR⁴C(O)NR⁴- r)



[0704] L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0705] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0706] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0707] L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0708] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0709] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0710] R¹은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0711] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) -CF₃, f) -OR⁴, g) -CN, h) -NO₂, i) -NR⁴R⁴, j) -C(O)R⁴, k) -C(O)OR⁴, l) -OC(O)R⁴, m) -C(O)NR⁴R⁴, n) -NR⁴C(O)R⁴, o) -OC(O)NR⁴R⁴, p) -NR⁴C(O)OR⁴, q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, r) -C(S)R⁴, s) -C(S)OR⁴, t) -OC(S)R⁴, u) -C(S)NR⁴R⁴, v) -NR⁴C(S)R⁴, w) -OC(S)NR⁴R⁴, x) -NR⁴C(S)OR⁴, y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴, z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴, aa) -S(O)_pR⁴, bb) -SO₂NR⁴R⁴, 및 cc) R⁴;

[0712] R²는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0713] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) -CF₃, f) -OR⁴, g) -CN, h) -NO₂, i) -NR⁴R⁴, j) -C(O)R⁴, k) -C(O)OR⁴, l) -OC(O)R⁴, m) -C(O)NR⁴R⁴, n) -NR⁴C(O)R⁴, o) -OC(O)NR⁴R⁴, p) -NR⁴C(O)OR⁴, q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, r) -C(S)R⁴, s) -C(S)OR⁴, t) -OC(S)R⁴, u) -C(S)NR⁴R⁴, v) -NR⁴C(S)R⁴, w) -OC(S)NR⁴R⁴, x) -NR⁴C(S)OR⁴, y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴, z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴, aa) -S(O)_pR⁴, bb) -SO₂NR⁴R⁴, 및 cc) R⁴;

[0714] R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0715] a) -OR⁴, b) -NR⁴R⁴, c) -C(O)R⁴, d) -C(O)OR⁴, e) -OC(O)R⁴, f) -C(O)NR⁴R⁴, g) -NR⁴C(O)R⁴, h) -OC(O)NR⁴R⁴, i) -NR⁴C(O)OR⁴, j) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, k) -C(S)R⁴, l) -C(S)OR⁴, m) -OC(S)R⁴, n) -C(S)NR⁴R⁴, o) -NR⁴C(S)R⁴, p) -OC(S)NR⁴R⁴, q) -NR⁴C(S)OR⁴, r) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴, s) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴, t) -S(O)_pR⁴, u) -SO₂NR⁴R⁴, 및 v) R⁴;

[0716] R⁴는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0717] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-

C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알킬닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0718] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0719] R⁵는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0720] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁶, h) =NOR⁶, i) =N-NR⁶R⁶, j) -CF₃, k) -OR⁶, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁶R⁶, o) -C(O)R⁶, p) -C(O)OR⁶, q) -OC(O)R⁶, r) -C(O)NR⁶R⁶, s) -NR⁶C(O)R⁶, t) -OC(O)NR⁶R⁶, u) -NR⁶C(O)OR⁶, v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶, w) -C(S)R⁶, x) -C(S)OR⁶, y) -OC(S)R⁶, z) -C(S)NR⁶R⁶, aa) -NR⁶C(S)R⁶, bb) -OC(S)NR⁶R⁶, cc) -NR⁶C(S)OR⁶, dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶, ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶, ff) -S(O)_pR⁶, gg) -SO₂NR⁶R⁶, 및 hh) R⁶;

[0721] R⁶은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0722] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알킬닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알킬닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알킬닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0723] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁷ 기로 치환되고;

[0724] R⁷은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0725] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ 알킬, ii) C₂₋₆ 알케닐, jj) C₂₋₆ 알킬닐, kk) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0726] 여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸, 및 -S(O)_pR⁸;

[0727] R⁸은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0728] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알킬닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화,

또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

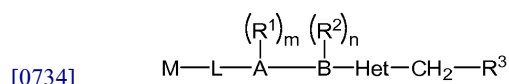
[0729] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-SH$, $-SCH_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, 및 $-S(O)_pCH_3$;

[0730] m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0731] n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0732] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0733] 또 다른 측면에서, 1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 1종 이상의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한 국소 제제가 본원에 개시된다.



[0735] 여기서

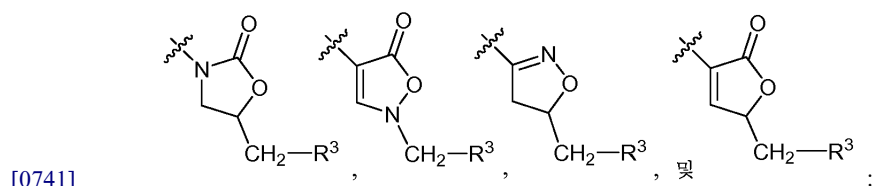
[0736] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0737] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0738] B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0739] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0740] $Het-CH_2-R^3$ 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0742] M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0743] a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C_{3-14} 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

[0744] 여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

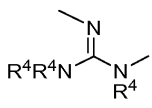
[0745] M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0746] a) M-X, b) $M-L^1$, c) $M-L^1-X$, d) $M-X-L^2$, e) $M-L^1-X-L^2$, f) $M-X-L^1-X-L^2$, g) $M-L^1-X-L^2-X$, h) M-X-X-, i) $M-L^1-X-X-$, j) $M-X-X-L^2$, 및 k) $M-L^1-X-X-L^2$, 여기서

[0747] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0748] a) $-O-$, b) $-NR^4-$, c) $-N(O)-$, d) $-N(OR^4)-$, e) $-S(O)_p-$, f) $-SO_2NR^4-$, g) $-NR^4SO_2-$, h) $-NR^4-N=$, i) $=N-NR^4-$,

j) $-O-N=$, k) $=N-O-$, l) $-N=$, m) $=N-$, n) $-NR^4-NR^4-$, o) $-NR^4C(O)O-$, p) $-OC(O)NR^4-$, q) $-NR^4C(O)NR^4-$ r)

$-NR^4C(NR^4)NR^4-$, 및 s)  ;

[0749] L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0750] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0751] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0752] L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0753] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0754] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0755] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0756] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

[0757] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0758] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

[0759] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0760] a) $-OR^4$, b) $-NR^4R^4$, c) $-C(O)R^4$, d) $-C(O)OR^4$, e) $-OC(O)R^4$, f) $-C(O)NR^4R^4$, g) $-NR^4C(O)R^4$, h) $-OC(O)NR^4R^4$, i) $-NR^4C(O)OR^4$, j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, k) $-C(S)R^4$, l) $-C(S)OR^4$, m) $-OC(S)R^4$, n) $-C(S)NR^4R^4$, o) $-NR^4C(S)R^4$, p) $-OC(S)NR^4R^4$, q) $-NR^4C(S)OR^4$, r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, t) $-S(O)_pR^4$, u) $-SO_2NR^4R^4$, 및 v) R^4 ;

[0761] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0762] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0763] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0764] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0765] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁶, h) =NOR⁶, i) =N-NR⁶R⁶, j) -CF₃, k) -OR⁶, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁶R⁶, o) -C(O)R⁶, p) -C(O)OR⁶, q) -OC(O)R⁶, r) -C(O)NR⁶R⁶, s) -NR⁶C(O)R⁶, t) -OC(O)NR⁶R⁶, u) -NR⁶C(O)OR⁶, v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶, w) -C(S)R⁶, x) -C(S)OR⁶, y) -OC(S)R⁶, z) -C(S)NR⁶R⁶, aa) -NR⁶C(S)R⁶, bb) -OC(S)NR⁶R⁶, cc) -NR⁶C(S)OR⁶, dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶, ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶, ff) -S(O)_pR⁶, gg) -SO₂NR⁶R⁶, 및 hh) R⁶;

[0766] R⁶은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0767] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0768] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

[0769] R⁷은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0770] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ 알킬, ii) C₂₋₆ 알케닐, jj) C₂₋₆ 알키닐, kk) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0771] 여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸, 및 -S(O)_pR⁸;

[0772] R⁸은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0773] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-

C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알킬닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

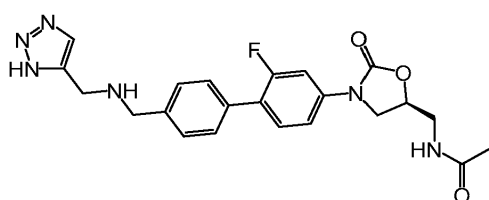
[0774] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -SH, -SCH₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, 및 -S(O)_pCH₃;

[0775] m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0776] n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

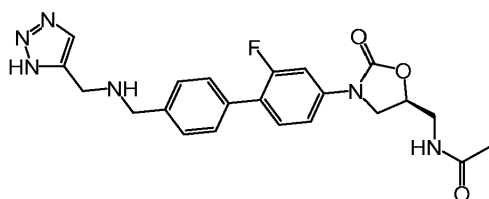
[0777] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0778] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물이다.



[0779]

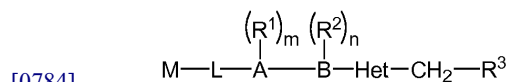
[0780] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖고:



[0781]

[0782] 여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

[0783] 또 다른 측면에서, 1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 1종 이상의 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스탕필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한 국소 제제가 본원에 개시된다.



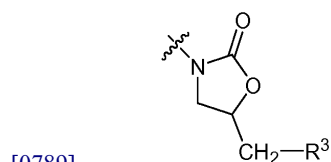
[0784]

[0785] 여기서

[0786] A는 페닐이고;

[0787] B는 페닐이고;

[0788] Het-CH₂-R³은 하기와 같고:



[0789]

- [0790] M은 1개 이상의 R^5 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;
- [0791] M-L은 $M-L^1-X-L^2$ 이고, 여기서
- [0792] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0793] a) $-NR^4-$, b) $-SO_2NR^4-$,
- [0794] L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0795] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,
- [0796] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;
- [0797] L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0798] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,
- [0799] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;
- [0800] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0801] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;
- [0802] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0803] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;
- [0804] R^3 은 $-NR^4C(O)R^4$ 이고;
- [0805] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0806] a) H, b) C_{1-6} 알킬;
- [0807] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [0808] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) $-CF_3$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^6R^6$, k) $-C(O)R^6$, l) $-C(O)NR^6R^6$, m) $-S(O)_pR^6$, 및 n) R^6 ;
- [0809] R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0810] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,
- [0811] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;
- [0812] R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0813] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l) $-C(O)OR^8$;
- [0814] R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0815] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,
- [0816] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F,

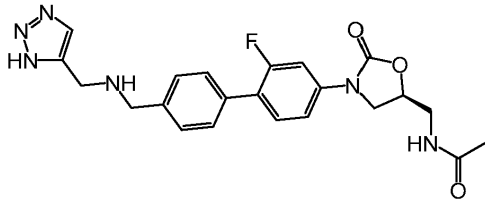
Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;

[0817] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0818] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

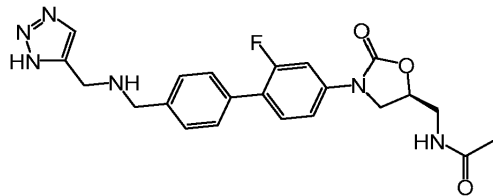
[0819] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0820] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물이다.



[0821]

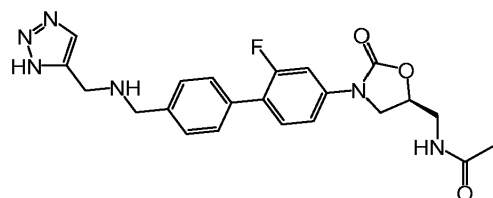
[0822] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖고:



[0823]

[0824] 여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

[0825] 또 다른 측면에서, 1종 이상의 피부과용으로 허용되는 담체 및 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한 국소 제제가 본원에 개시된다.



[0826]

[0827] 일부 실시양태에서, 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

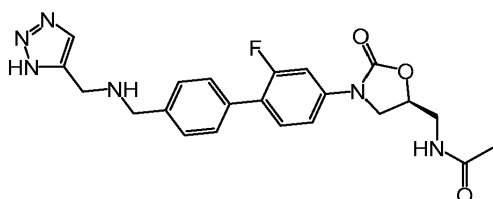
[0828] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 국소 제제의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다.

[0829] 일부 실시양태에서, 방법은 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 방법은 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 예방하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 방법은 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드네렐라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염의 위험을 감소시키는 방법이다.

[0830] 일부 실시양태에서, 피부 감염은 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 유발되거나 또는 매개된다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개된다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 가르드네렐라 바기날리스에 의해 유발되거나 또는 매개된다.

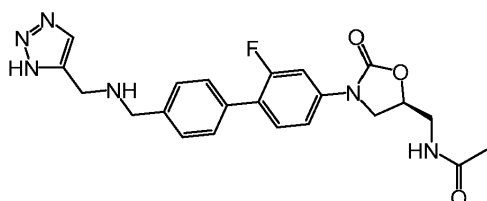
[0831] 일부 실시양태에서, 피부 감염은 심상성 여드름, 장미증, 농가진, 외이도염, 박테리아 결막염, 및 박테리아성 질증으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 심상성 여드름이다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 박테리아성 질증이다.

[0832] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물이다.



[0833]

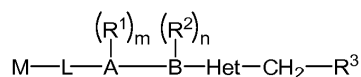
[0834] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖고:



[0835]

[0836] 여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

[0837] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.



[0838]

[0839] 여기서

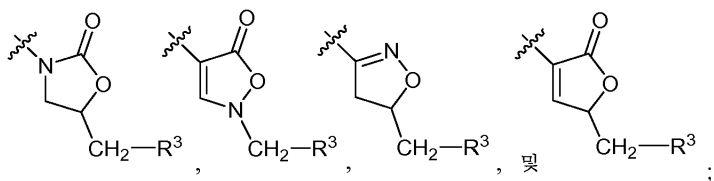
[0840] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0841] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0842] B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0843] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0844] Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0845]

[0846] M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0847] a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1

개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

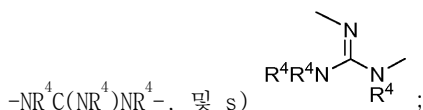
[0848] 여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0849] M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0850] a) M-X, b) $M-L^1$, c) $M-L^1-X$, d) $M-X-L^2$, e) $M-L^1-X-L^2$, f) $M-X-L^1-X-L^2$, g) $M-L^1-X-L^2-X$, h) $M-X-X^-$, i) $M-L^1-X-X^-$, j) $M-X-X-L^2$, 및 k) $M-L^1-X-X-L^2$, 여기서

[0851] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0852] a) $-O^-$, b) $-NR^4$, c) $-N(O)^-$, d) $-N(OR^4)^-$, e) $-S(O)_p^-$, f) $-SO_2NR^4$, g) $-NR^4SO_2$, h) $-NR^4-N=$, i) $=N-NR^4$, j) $-O-N=$, k) $=N-O-$, l) $-N=$, m) $=N-$, n) $-NR^4-NR^4$, o) $-NR^4C(O)O^-$, p) $-OC(O)NR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4$ r)



[0853] L^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0854] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0855] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0856] L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0857] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,

[0858] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0859] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0860] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

[0861] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0862] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

[0863] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0864] a) $-OR^4$, b) $-NR^4R^4$, c) $-C(O)R^4$, d) $-C(O)OR^4$, e) $-OC(O)R^4$, f) $-C(O)NR^4R^4$, g) $-NR^4C(O)R^4$, h) $-OC(O)NR^4R^4$, i) $-NR^4C(O)OR^4$, j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, k) $-C(S)R^4$, l) $-C(S)OR^4$, m) $-OC(S)R^4$, n) $-C(S)NR^4R^4$, o) $-NR^4C(S)R^4$, p) $-OC(S)NR^4R^4$, q) $-NR^4C(S)OR^4$, r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, t) $-S(O)_pR^4$, u) $-SO_2NR^4R^4$, 및 v) R^4 ;

[0865] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0866] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0867] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0868] R⁵는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0869] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁶, h) =NOR⁶, i) =N-NR⁶R⁶, j) -CF₃, k) -OR⁶, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁶R⁶, o) -C(O)R⁶, p) -C(O)OR⁶, q) -OC(O)R⁶, r) -C(O)NR⁶R⁶, s) -NR⁶C(O)R⁶, t) -OC(O)NR⁶R⁶, u) -NR⁶C(O)OR⁶, v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶, w) -C(S)R⁶, x) -C(S)OR⁶, y) -OC(S)R⁶, z) -C(S)NR⁶R⁶, aa) -NR⁶C(S)R⁶, bb) -OC(S)NR⁶R⁶, cc) -NR⁶C(S)OR⁶, dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶, ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶, ff) -S(O)_pR⁶, gg) -SO₂NR⁶R⁶, 및 hh) R⁶;

[0870] R⁶은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0871] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) -C(O)-C₁₋₆ 알킬, h) -C(O)-C₂₋₆ 알케닐, i) -C(O)-C₂₋₆ 알키닐, j) -C(O)-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) -C(O)O-C₁₋₆ 알킬, m) -C(O)O-C₂₋₆ 알케닐, n) -C(O)O-C₂₋₆ 알키닐, o) -C(O)O-C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 -C(O)O-3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0872] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁷ 기로 치환되고;

[0873] R⁷은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0874] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ 알킬, ii) C₂₋₆ 알케닐, jj) C₂₋₆ 알키닐, kk) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0875] 여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸,

$-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$, 및 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$;

[0876] R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0877] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 알키닐, o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

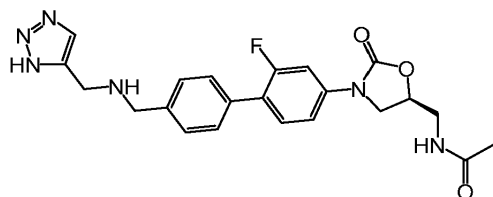
[0878] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_3$;

[0879] m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0880] n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

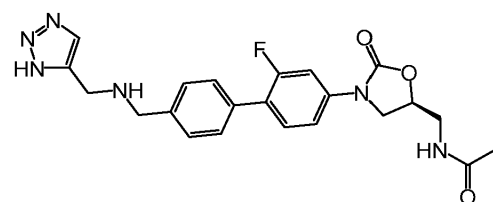
[0881] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0882] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물이다.



[0883]

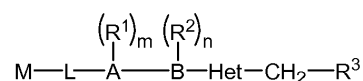
[0884] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖고:



[0885]

[0886] 여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

[0887] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.



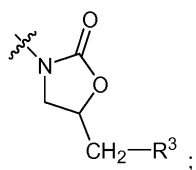
[0888]

[0889] 여기서

[0890] A는 페닐이고;

[0891] B는 페닐이고;

[0892] Het-CH₂-R³은 하기와 같고:



[0893] CH₂-R³ ;

[0894] M은 1개 이상의 R⁵ 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;

[0895] M-L은 M-L¹-X-L²이고,

[0896] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0897] a) -NR⁴-, b) -SO₂NR⁴-,

[0898] L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0899] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0900] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0901] L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0902] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0903] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0904] R¹은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0905] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

[0906] R²는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0907] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;

[0908] R³은 -NR⁴C(O)R⁴이고;

[0909] R⁴는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0910] a) H, b) C₁₋₆ 알킬;

[0911] R⁵는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0912] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) -CF₃, h) -CN, i) -NO₂, j) -NR⁶R⁶, k) -C(O)R⁶, l) -C(O)NR⁶R⁶, m) -S(O)_pR⁶, 및 n) R⁶;

[0913] R⁶은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0914] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐,

[0915] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁷ 기로 치환되고;

[0916] R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0917] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l) $-C(O)OR^8$;

[0918] R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0919] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,

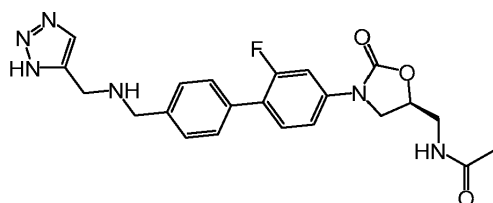
[0920] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;

[0921] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0922] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

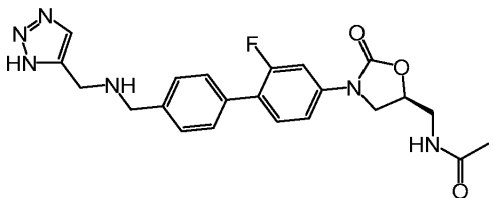
[0923] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0924] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물이다.



[0925]

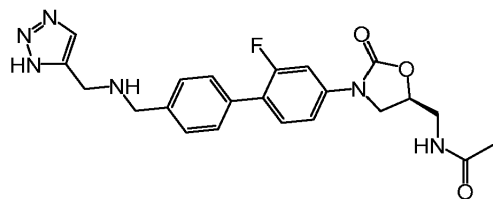
[0926] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖고:



[0927]

[0928] 여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

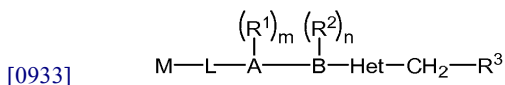
[0929] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.



[0930]

[0931] 일부 실시양태에서, 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

[0932] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.



[0934] 여기서

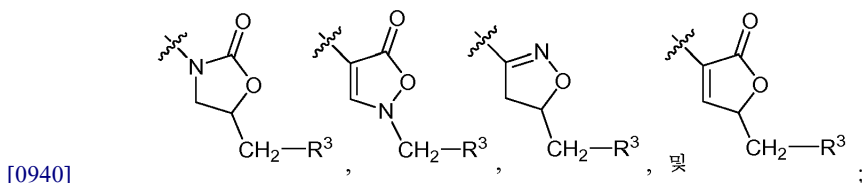
[0935] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0936] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0937] B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0938] 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 및 피리다지닐;

[0939] Het-CH₂-R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0941] M은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0942] a) 포화, 불포화, 또는 방향족 C₃₋₁₄ 카르보사이클, 및 b) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화, 불포화, 또는 방향족 3-14원 헤테로사이클,

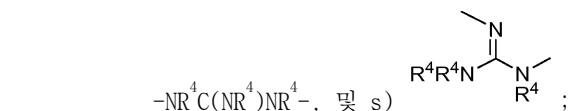
[0943] 여기서 a) 또는 b)는 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0944] M-L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0945] a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-X-, j) M-X-X-L², 및 k) M-L¹-X-X-L², 여기서

[0946] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0947] a) -O-, b) -NR⁴-, c) -N(O)-, d) -N(OR⁴)-, e) -S(O)_p-, f) -SO₂NR⁴-, g) -NR⁴SO₂-, h) -NR⁴-N=, i) =N-NR⁴-, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR⁴-NR⁴-, o) -NR⁴C(O)O-, p) -OC(O)NR⁴-, q) -NR⁴C(O)NR⁴- r)



[0948] L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0949] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0950] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0951] L²은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0952] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0953] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

[0954] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0955] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

[0956] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0957] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $-CF_3$, f) $-OR^4$, g) $-CN$, h) $-NO_2$, i) $-NR^4R^4$, j) $-C(O)R^4$, k) $-C(O)OR^4$, l) $-OC(O)R^4$, m) $-C(O)NR^4R^4$, n) $-NR^4C(O)R^4$, o) $-OC(O)NR^4R^4$, p) $-NR^4C(O)OR^4$, q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, r) $-C(S)R^4$, s) $-C(S)OR^4$, t) $-OC(S)R^4$, u) $-C(S)NR^4R^4$, v) $-NR^4C(S)R^4$, w) $-OC(S)NR^4R^4$, x) $-NR^4C(S)OR^4$, y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, aa) $-S(O)_pR^4$, bb) $-SO_2NR^4R^4$, 및 cc) R^4 ;

[0958] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0959] a) $-OR^4$, b) $-NR^4R^4$, c) $-C(O)R^4$, d) $-C(O)OR^4$, e) $-OC(O)R^4$, f) $-C(O)NR^4R^4$, g) $-NR^4C(O)R^4$, h) $-OC(O)NR^4R^4$, i) $-NR^4C(O)OR^4$, j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$, k) $-C(S)R^4$, l) $-C(S)OR^4$, m) $-OC(S)R^4$, n) $-C(S)NR^4R^4$, o) $-NR^4C(S)R^4$, p) $-OC(S)NR^4R^4$, q) $-NR^4C(S)OR^4$, r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$, s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$, t) $-S(O)_pR^4$, u) $-SO_2NR^4R^4$, 및 v) R^4 ;

[0960] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0961] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0962] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0963] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[0964] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=O$, f) $=S$, g) $=NR^6$, h) $=NOR^6$, i) $=N-NR^6R^6$, j) $-CF_3$, k) $-OR^6$, l) $-CN$, m) $-NO_2$, n) $-NR^6R^6$, o) $-C(O)R^6$, p) $-C(O)OR^6$, q) $-OC(O)R^6$, r) $-C(O)NR^6R^6$, s) $-NR^6C(O)R^6$, t) $-OC(O)NR^6R^6$, u) $-NR^6C(O)OR^6$, v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, w) $-C(S)R^6$, x) $-C(S)OR^6$, y) $-OC(S)R^6$, z) $-C(S)NR^6R^6$, aa) $-NR^6C(S)R^6$, bb) $-OC(S)NR^6R^6$, cc) $-NR^6C(S)OR^6$, dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$, ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$, ff) $-S(O)_pR^6$, gg) $-SO_2NR^6R^6$, 및 hh) R^6 ;

[0965] R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0966] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐, e) C_{3-14} 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화,

또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0967] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;

[0968] R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0969] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁸, h) =NOR⁸, i) =N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁₋₆ 알킬, ii) C₂₋₆ 알케닐, jj) C₂₋₆ 알키닐, kk) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 ll) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

[0970] 여기서 hh) - ll) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 치환되고: R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸, 및 -S(O)_pR⁸;

[0971] R⁸은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0972] a) H, b) C₁₋₆ 알킬, c) C₂₋₆ 알케닐, d) C₂₋₆ 알키닐, e) C₃₋₁₄ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, f) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-14원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, g) $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, h) $-C(O)-C_{2-6}$ 알케닐, i) $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, j) $-C(O)-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, k) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클, l) $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, m) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알케닐, n) $-C(O)O-C_{2-6}$ 알키닐, o) $-C(O)O-C_{3-14}$ 포화, 불포화, 또는 방향족 카르보사이클, 및 p) 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 $-C(O)O-3-14$ 원 포화, 불포화, 또는 방향족 헤테로사이클,

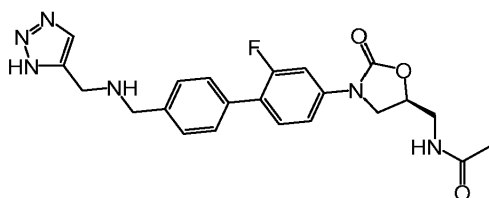
[0973] 여기서 b) - p) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 치환되고: F, Cl, Br, I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -SH, -SCH₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, 및 -S(O)_pCH₃;

[0974] m은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0975] n은, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

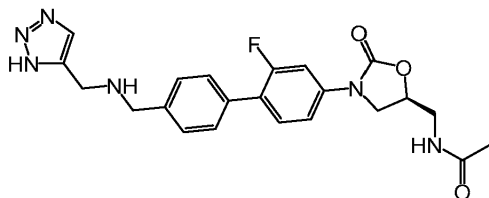
[0976] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0977] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물이다.



[0978]

[0979] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖고:

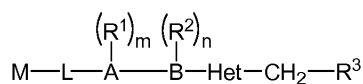


[0980]

[0981] 여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

[0982] 또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르트넬라 바기날리스, 또는 스탕필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.

[0983]

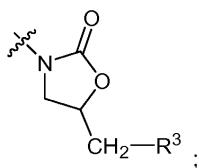


[0984] 여기서

[0985] A는 페닐이고;

[0986] B는 페닐이고;

[0987] Het-CH₂-R³은 하기와 같고:



[0988]

[0989] M은 1개 이상의 R⁵ 기로 임의로 치환되는 1개 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 5-원 불포화 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 오직 질소 원자만을 함유하고;

[0990] M-L은 M-L¹-X-L²이고, 여기서

[0991] X는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

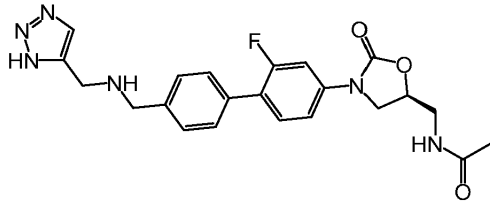
[0992] a) -NR⁴-, b) -SO₂NR⁴-,

[0993] L¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0994] a) C₁₋₆ 알킬, b) C₂₋₆ 알케닐, 및 c) C₂₋₆ 알키닐,

[0995] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R⁵ 기로 치환되고;

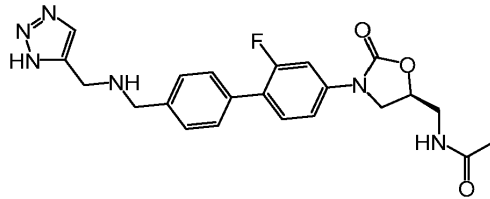
- [0996] L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0997] a) C_{1-6} 알킬, b) C_{2-6} 알케닐, 및 c) C_{2-6} 알키닐,
- [0998] 여기서 a) - c) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^5 기로 치환되고;
- [0999] R^1 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1000] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;
- [1001] R^2 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1002] a) F, b) Cl, c) Br, d) ;
- [1003] R^3 은 $-NR^4C(O)R^4$ 이고;
- [1004] R^4 는, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1005] a) H, b) C_{1-6} 알킬;
- [1006] R^5 는, 각 경우에, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1007] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) $-CF_3$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^6R^6$, k) $-C(O)R^6$, l) $-C(O)NR^6R^6$, m) $-S(O)_pR^6$, 및 n) R^6 ;
- [1008] R^6 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1009] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,
- [1010] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 1개 이상의 R^7 기로 치환되고;
- [1011] R^7 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1012] a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) $=NR^8$, f) $-CF_3$, g) $-OR^8$, h) $-CN$, i) $-NO_2$, j) $-NR^8R^8$, k) $-C(O)R^8$, 및 l) $-C(O)OR^8$;
- [1013] R^8 은, 각 경우에, 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1014] a) H, b) C_{1-6} 알킬, c) C_{2-6} 알케닐, d) C_{2-6} 알키닐,
- [1015] 여기서 b) - d) 중 어느 것은 임의로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 치환되고: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, 및 $-OH$;
- [1016] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [1017] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [1018] p는, 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.
- [1019] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물이다.



[1020]

[1021]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖고:



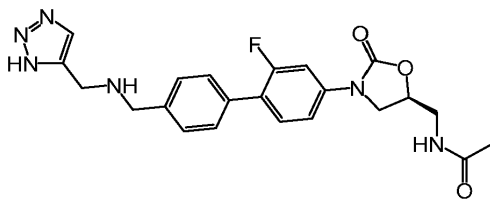
[1022]

[1023]

여기서 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

[1024]

또 다른 측면에서, 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키기 위한, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 호변이성질체, 염, 에스테르, 또는 전구약물의 용도가 본원에 개시된다.



[1025]

[1026]

일부 실시양태에서, 화합물은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염이다.

[1027]

일부 실시양태에서, 용도는 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도이다. 일부 실시양태에서, 용도는 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염을 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도이다. 일부 실시양태에서, 용도는 환자에서 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 피부 감염의 위험을 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서의 용도이다.

[1028]

일부 실시양태에서, 피부 감염은 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 유발되거나 또는 매개된다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 스태필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개된다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 가르드넬라 바기날리스에 의해 유발되거나 또는 매개된다.

[1029]

일부 실시양태에서, 피부 감염은 심상성 여드름, 장미증, 농가진, 외이도염, 박테리아 결막염, 및 박테리아성 질증으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 심상성 여드름이다. 일부 실시양태에서, 피부 감염은 박테리아성 질증이다.

[1030]

일부 실시양태에서, 의약은 경구로, 비경구로, 또는 국소로 투여된다. 일부 실시양태에서, 의약은 국소로 투여된다.

[1031]

일부 실시양태에서, 환자는 포유동물 또는 가축이다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다.

- [1032] 일부 실시양태에서, 화합물은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 1일 2회 투여된다.
- [1033] 실시예
- [1034] 하기 실시예는 추가로 본 발명의 범주 내의 실시양태를 기재하고 입증한다. 본 발명의 수많은 변경이 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않고 가능하므로, 실시예는 오직 예시의 목적을 위해 주어지는 것이며, 본 발명을 제한하는 것으로 간주되지 않아야 한다. 성분은 화학적 또는 CTFA 명칭에 의해 확인된다.
- [1035] 실시예 1: 라데졸리드 및 비교 작용제의 항미생물 활성
- [1036] 라데졸리드 (화합물 4267) 및 비교 항미생물제의 시험관내 항미생물 활성을 여러 상이한 유형의 박테리아에 대해 평가하였다. 박테리아 단리물을 버지니아주 마나사스 소재의 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC)으로부터 입수하였다.
- [1037] 감수성 시험을 임상 및 실험실 표준 연구원 (CLSI)에 의해 설명된 바와 같은 한천 희석 참조 방법 (라데졸리드, 리네졸리드, 및 클린다마이신) 및 브로쓰 마이크로희석 방법 (모든 작용제)에 의해 수행하였다.
- [1038] 한천 희석 방법의 경우, 브루셀라 한천 (BBL, 211086)을 제조업체의 지침에 따라 제조하고, 수조에서 48-50°C로 냉각시켰다. 한천이 냉각되면, 이에 10 mL의 헤민 + 비타민 K1 용액 (레멜, R450951), 1 mL의 1 mg/mL 비타민 K1 작업 용액 (시그마, V3501), 및 50 mL 레이크드 양 혈액 (레멜, R54004)을 보충하였다. 배지를 50 mL 원심 분리 튜브에 분배하고, 48-50°C에서 유지하였다. 항미생물제를 재구성하고, 0.03-8 µg/mL (라데졸리드 및 리네졸리드) 및 0.06-16 µg/mL (클린다마이신) 범위의 목적 농도 200X로 제조하였다. 희석된 항미생물제를 분배된 배지에 첨가하고, 부드럽게 혼합하고, 멸균 페트리 디쉬에 부었다. 경화되면, 플레이트를 실온에서 혐기성 용기에 두고, 다음날 사용하였다.
- [1039] 브로쓰 마이크로희석 시험의 경우, 최고 목적 농도 100X의 마스터 96-웰 트레이를, 화합물을 제1 칼럼 내의 적절한 웰에 첨가하고 제10 칼럼까지 연속 희석하여 제조하였다. DMSO 또는 물을 성장 및 멸균성 대조군용으로 제11 및 제12 칼럼에 첨가하였다. 헤민 + 비타민 K1, 및 5% 용해된 말 혈액 (1HB) (레멜, R54092)이 보충된 브루셀라 브로쓰 (BBL, 211088)를 함유하는 96-웰 트레이에 1:10 희석물을 제조하였다. 10X 트레이의 각 웰의 10 µL를 함유하는 딸 플레이트를 분배하였다.
- [1040] 혐기성 박테리아 단리물을 동결된 스톱으로부터 분리하고, 헤민 및 비타민 K1을 포함하고 지시약 (THIO)은 포함하지 않는 티오글리콜레이트 브로쓰 (언에어로브 시스템스, AS-805)에 넣었다. 지. 바기날리스 단리물을 브루셀라 브로쓰 (BRU-브로쓰) (언에어로브 시스템스, AS-105)를 사용하여 ATCC 바이알로부터 재구성하고, 브루셀라 혈액 한천 플레이트 (BRU) (언에어로브 시스템스, AS-141) 및 초콜릿 한천 플레이트 (CA) (BD BBL, 221169)에 플레이트팅하였다. THIO 및 BRU를 혐기성 용기 중에서 48시간 동안 35°C에서 인큐베이션하고; CA 플레이트를 35°C에서 48시간 동안 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 에스. 아우레우스 단리물을 동결된 스톱으로부터 분리하고, TSA 상에 5% 양 혈액 (BA) (BD BBL, 221261)과 함께 스트리킹하고, 밤새 35°C에서 주위 공기 중에서 인큐베이션하였다. 시험 전날에 혐기성 생물 및 지. 바기날리스를 새로운 BRU 및 THIO로 계대배양하고, 에스. 아우레우스를 BA로 계대배양하였으며; 모두는 필요에 따라 인큐베이션하였다.
- [1041] 시험 당일에, 0.5 맥파랜드 당량의 각각의 단리물을 헤민 + 비타민 K1을 포함하는 브루셀라 브로쓰로 제조하였다. 한천 희석 방법의 경우, 2 µL 스팟을 오름차순 농도의 항생제를 함유하는 각각의 한천 플레이트 상에 뿐만 아니라, 성장 대조군으로서 (시작) 및 임의의 약물 캐리오버를 평가하기 위해 (종료) 화합물의 각각의 세트의 이전 및 이후에 BRU 및 CA 플레이트 상에 접종하였다. BRU 플레이트 및 화합물을 함유하는 플레이트를 혐기성 환경에서 24시간 동안 35°C에서 인큐베이션하고, 판독하고, 추가의 24시간 동안 재인큐베이션한 후에 최종 판독하였다. CA 플레이트를 35°C에서 48시간 동안 5% CO₂에서 음성 대조군으로서 인큐베이션하였다 (일부 혐기성 생물은 내기성이며, CO₂에서 성장할 수 있음에 유의함). 인큐베이션 후에, MIC를 성장 대조군 플레이트 비해서 성장이 현저하게 감소하거나 전혀 성장하지 않음을 보여주는 최저 농도로서 결정하였다.
- [1042] 브로쓰 마이크로희석 방법의 경우, 0.5 맥파랜드 당량의 0.5 mL를 헤민, 비타민 K1, 및 5% 1HB를 포함하는 4.5 mL의 브루셀라 브로쓰에 넣었다. 이 중간 현탁액을 헤민, 비타민 K1, 및 5% 1HB를 포함하는 브루셀라 브로쓰를 사용하여 ~10⁵ CFU/웰의 최종 농도로 추가로 희석하였다 (1.1 mL에서 8.9 mL로). 트레이를 35°C에서 24시간 동안 혐기성 환경에서 인큐베이션하고, 판독하고, 추가의 24시간 동안 재인큐베이션한 후에 최종 판독하였다. 접

중물을 확인하기 위해, 성장 대조군 웰로부터의 샘플을 회석하고 BRU 및 CA 상에 스프레딩하였다. 플레이트를 35℃에서 48시간 동안 혐기성 (BRU) 또는 5% CO₂ (CA) 환경에서 인큐베이션하고; 콜로니를 계수하고, 접종물을 결정하였다. 인큐베이션 후에, MIC 종점을 성장이 전혀 없거나 또는 유의하게 감소된 성장을 보이는 최종 농도로서 결정하였다. 성장이 저조한 경우, MIC 종점은 결정하지 않았다.

[1043] 10개의 단리물에 대해 라데졸리드, 리네졸리드, 및 클린다마이신에 대한 한천 및 브로쓰 마이크로회석 MIC가 하기 3에 제시되고, 나머지 비교물에 대한 브로쓰 마이크로회석 MIC가 표 4에 제시된다. "참조" 한천 회석 방법은 혐기성 감수성 시험에 대하여 CLSI에 의해 권장된다. 제한된 공간으로 인해, 오직 3가지 화합물만이 이 방법에 의해 시험되었고: 라데졸리드, 리네졸리드, 및 클린다마이신, 모든 단리물이 잘 성장하였다.

[1044] 브로쓰 마이크로회석 방법은 오직 비. 프라길리스 군 단리물에 대해서만 CLSI에 의해 권장되나, 모든 단리물이 이 방법에 의해 시험하였다. 3개의 피. 아크네스 단리물 중에서, 2개는 브로쓰에서 성장하지 않았고, 세번째 단리물은 불충분하게 성장하였다. 나머지 단리물은 브로쓰에서 잘 성장하였다.

[1045] 값을 두 방법에서 수득한 경우에 브로쓰 및 한천 회석 MIC를 비교하면, MIC는 각 항미생물제에 대해 거의 동일하거나 또는 2-배 이내였다. 오직 에프. 마그나만이 라데졸리드에 대해 4-배만큼 상이한 MIC를 가졌다.

[1046] 표 3. 라데졸리드, 리네졸리드, 및 클린다마이신에 대한 한천 회석 및 브로쓰 마이크로회석 MIC

유기체	ATCC No.	라데졸리드		리네졸리드		클린다마이신	
		한천	브로쓰	한천	브로쓰	한천	브로쓰
비. 프라길리스	25285	4	2	4	2	2	1
비. 테타이오타오미크론	29741	>8	8	4	4	8	8
에프. 마그나	15794	0.5	0.125	2	1	1	0.5
피. 아크네스	11828	0.125	성장 없음	0.5	성장 없음	0.125	성장 없음
피. 아크네스	29399	0.125	저조한 성장	0.5	저조한 성장	≤0.06	저조한 성장
피. 아크네스	11827	0.125	성장 없음	0.5	성장 없음	≤0.06	성장 없음
피. 그라눌로숨	25746	0.25	0.125	2	1	1	1
지. 바기날리스	14018	0.06	0.125	0.5	0.5	0.25	0.125
지. 바기날리스	49145	0.06	0.06	0.5	0.5	0.125	≤0.06
에스. 아우레우스	29213	1	2	2	4	0.25	0.25

[1047]

[1048] 라데졸리드에 대한 한천 회석 MIC는 리네졸리드의 것보다 피. 아크네스 및 에프. 마그나에 대해 4-배만큼, 피. 그라눌로숨 및 지. 바기날리스에 대해 8-배만큼 더 강력하였다. 라데졸리드 및 리네졸리드는 에스. 아우레우스에 대해 유사한 활성을 입증하였다. 클린다마이신 및 라데졸리드 MIC는 대부분의 단리물에 대해 서로의 2 - 4-배 이내였다.

[1049] 표 4. 라데졸리드 및 비교 작용제에 대한 브로쓰 마이크로회석 MIC

유기체	ATCC No.	RDZ	ERY	MET	TET	DOX
<i>비. 프라길리스</i>	25285	2	16	0.5	0.25	≤0.06
<i>비. 테타이오타오미크론</i>	29741	8	16	4	8	2
<i>에프. 마그나</i>	15794	0.125	4	0.125	0.25	0.125
<i>피. 아크네스</i>	11828	성장 없음	성장 없음	성장 없음	성장 없음	성장 없음
<i>피. 아크네스</i>	29399	저조한 성장	저조한 성장	저조한 성장	저조한 성장	저조한 성장
<i>피. 아크네스</i>	11827	성장 없음	성장 없음	성장 없음	성장 없음	성장 없음
<i>피. 그라눌로숨</i>	25746	0.125	16	1	0.25	0.25
<i>지. 바기날리스</i>	14018	0.125	≤0.06	8	0.5	0.5
<i>지. 바기날리스</i>	49145	0.06	≤0.06	4	>32	32
<i>에스. 아우레우스</i>	29213	2	1	>32	1	0.5

[1050]

[1051]

약어: RDZ, 라데졸리드; ERY, 에리트로마이신; MET, 메트로니다졸; TET, 테트라시클린; DOX, 독시시클린

[1052]

브로쓰 마이크로회석 시험에서, 라데졸리드는 *피. 그라눌로숨* 및 *지. 바기날리스* 49145에 대해 리네졸리드보다 8-배 더 활성이었다. 라데졸리드는 또한 *피. 그라눌로숨*에 대해 클린다마이신, 에리트로마이신, 및 메트로니다졸보다 더 활성이었으며, *지. 바기날리스*에 대해 메트로니다졸, 테트라시클린, 및 독시시클린보다 더 활성이었다.

[1053]

옥사졸리딘 및 클린다마이신은 *비. 프라길리스*에 대해 유사한 효력을 입증하였다. 대부분의 작용제에 대한 MIC는 *비. 테타이오타오미크론*에 대해 라데졸리드 MIC의 2-배 이내였으며; 독시시클린은 4-배 더 강력하였다.

[1054]

*에프. 마그나*에 대해, 라데졸리드는 리네졸리드, 클린다마이신, 및 에리트로마이신보다 더 활성이었으며; 다른 작용제는 라데졸리드와 활성이 유사하였다. 메트로니다졸 MIC는 *에스. 아우레우스*에 대해 라데졸리드보다 유의하게 더 높았으며; 독시시클린 및 클린다마이신 MIC는 각각 4-배 및 8-배 더 낮았다. 나머지 비교 화합물에 대한 MIC는 *에스. 아우레우스*에 대해 라데졸리드의 2-배 이내였다.

[1055]

이 연구에서, 라데졸리드는 모든 유기체에 대해 0.06-1 µg/mL의 한천 회석 MIC를 나타내면서, 대부분의 시험된 단리물에 대해 강한 항미생물 활성을 입증하였다. 라데졸리드는 여러 단리물에 대해 다른 옥사졸리딘과 비교하여 증진된 활성을 입증하였다.

[1056]

표 5는 리보솜-기반 내성 표현형에 대해 라데졸리드 및 비교 작용제에 대한 MIC를 보여준다. 표 5에 제시된 바와 같이, 라데졸리드는 시험된 모든 표현형에 대하여 리네졸리드 및 아지트로마이신과 유사하거나 또는 이보다 우수한 결과를 나타내었다.

[1057] 표 5. 리보솜-기반 내성 표현형에 대한, 라데졸리드 및 비교 작용제에 대한 최소 억제 농도 (MIC) ($\mu\text{g/mL}$)

박테리아 균주	내성 표현형	리네졸리드	아지트로마이신	라데졸리드
<i>엔테로코쿠스 파에칼리스</i> ATCC29212	QC	4	8	0.25
<i>엔테로코쿠스 파에칼리스</i> ATCC29212-P5	Lin-R (G2576U)	32	8	1
<i>엔테로코쿠스 파에칼리스</i> 1069	VanB	4	128	0.25
<i>엔테로코쿠스 파에시움</i> A6349	VanA+Lin-R (G2576U)	16	128	0.5
<i>스타필로코쿠스 아우레우스</i> ATCC29213	QC	4	1	1
<i>스타필로코쿠스 아우레우스</i> A7820	Lin-R (G2576U) +Mac-R (ErmC)	64	128	16
<i>스타필로코쿠스 아우레우스</i> 01A1095	Mac-R	4	128	1

[1058]

[1059] 실시예 2: 라데졸리드 대 비교 작용제의 안전성

[1060] 라데졸리드 대 비교 리네졸리드의 안전성을 장기 래트 연구에서 시험하였다 (도 1-2 참조). 라데졸리드는 우수한 안전성을 보여주었다. 도 1에 제시된 바와 같이, 수컷 래트는 일반적으로 암컷보다 높은 체중을 가졌으며, 각 투여군 내에서는 체중이 유사하였다. 모든 투여군에서 100% 생존하였다. 혈액학, 응고, 임상 화학, 또는 요분석에서 시험 항목-관련 변화는 관찰되지 않았다. 고용량 리네졸리드 군에서 제75일에 예정에 없이 안락사된 경우 100 mg/kg/일 리네졸리드가 투여된 래트에서 감소된 적혈구 질량, 절대 망상적혈구 및 호중구 수가 나타났다. 이는 흉골 및 대퇴 골수의 감소된 세포충실성과 상관된다. 표 6은 이들 데이터에 기초하여 계산된 라데졸리드 안전역을 보여준다.

[1061] 표 6. 계산된 라데졸리드 안전역

노출 (AUC 0 - 24): 수컷 래트, 200 mg/kg, 제 29 일	101.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$
노출 (AUC 0 - 24): 인간, 300 mg 용량	3.33 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$
안전역 (래트 NOAEL AUC / 인간 효과적 AUC)	30.8x

[1062]

[1063] 실시예 3: 라데졸리드 대 비교 작용제의 흡수

[1064] 라데졸리드의 대략 60%가 세포의 시토솔에 축적되는 반면 대략 40%는 리소솜에 축적된다. 라데졸리드는 포유동물 세포 (예를 들어, 방어 세포, 대식세포, 폐 세포, 및 비-식세포)에 리네졸리드보다 17-배 더 큰 정도로 축적된다. 라데졸리드는 상이한 세포 구획에 상주하는 세포내 에스. 아우레우스 (리네졸리드-내성 포함), 리스테리아 모노시토게네스 및 레지오넬라 뉴모필라 유기체를 사멸시킨다. 축적은 혈장 수준에 의해 예측되는 것보다 낮은 용량에서의 1일-1회 투여를 제공한다. 축적은 리네졸리드와 비교하여 라데졸리드에 대해 보다 넓은 안정성 윈도우를 제공한다. 문헌 [Lemaire et al. AAC 2010, 54(6): 6549-59]을 참조한다.

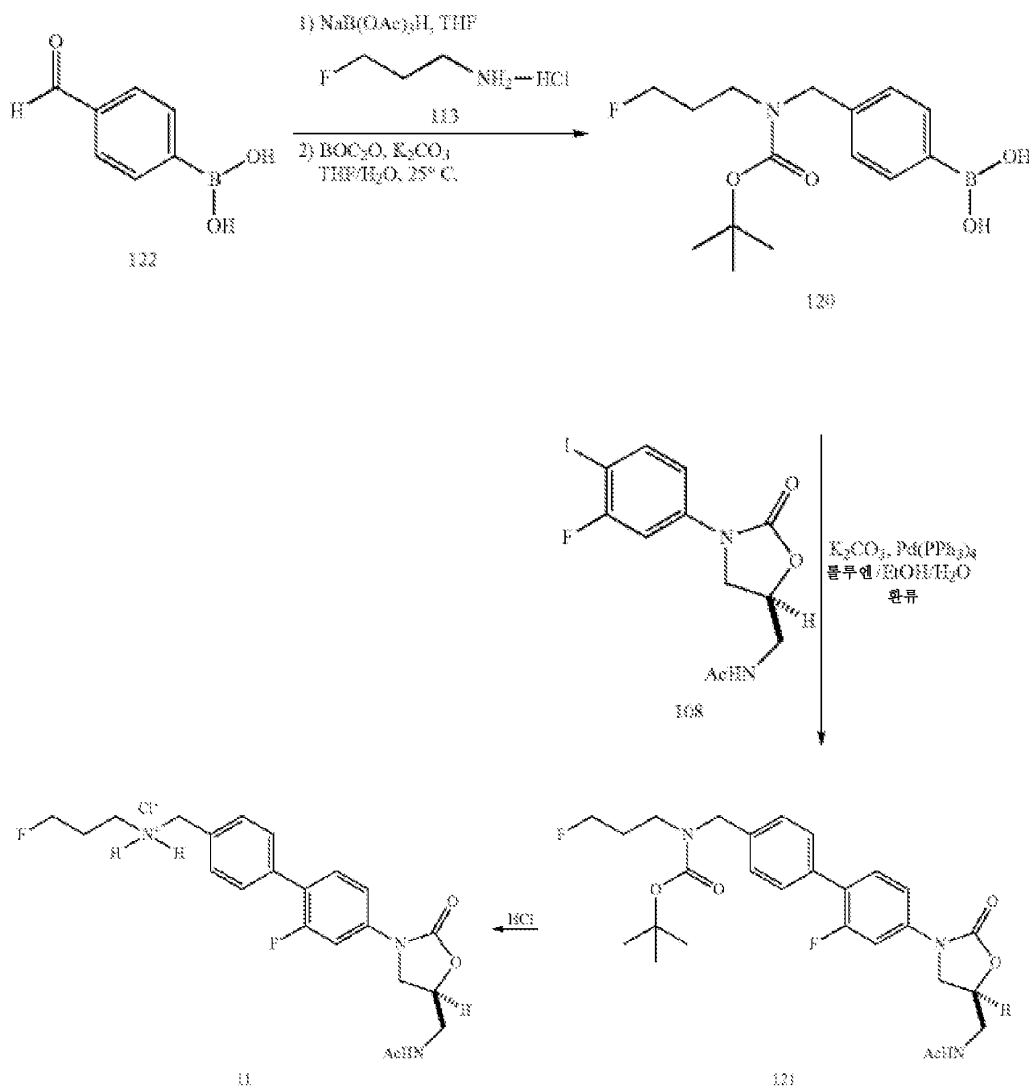
[1065] 라데졸리드의 수준은 혈장에서는 감소하더라도 육아종 낭에서는 높게 유지되어, 감염 부위에서의 효능에 기여한

다 (도 3-4 참조).

[1066] 실시예 4: (5S)-N-(3-{2-플루오로-4'-[(3-플루오로-프로필아미노)-메틸]-비페닐-4-일}-2-옥소-옥사졸리딘-5-일 메틸)-아세트아미드 모노히드로클로라이드 염 (화합물 11)의 합성

[1067] 하기 반응식 1은 아릴 보론산 120의 합성을 도시하며, 이는 아릴 아이오다이드 108에 커플링되어 화합물 11을 생성한다.

[1068] 반응식 1. 화합물 11의 합성



[1069]

[1070] 무수 DMF (150 mL) 중 4-포르밀페닐 보론산 122 (10.0 g, 66.69 mmol)의 용액을 3-플루오로프로필아민 히드로클로라이드 염 113 (8.70 g, 76.70 mmol, 1.15 equiv)으로 실온에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 NaB(OAc)₃H (28.30 g, 133.39 mmol, 2.0 equiv)로 실온에서 처리하고, 3시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 물 (150 mL), 고체 Na₂CO₃ (14.14 g, 133.39 mmol, 2.0 equiv), 및 BOC₂O (22.05 g, 100.04 mmol, 1.5 equiv)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 물 (500 mL) 및 EtOAc (500 mL)에 부었다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 2 N 수성 HCl (130 mL)을 사용하여 pH 4로 처리하였다. 이어서 수성 층을 EtOAc (160 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (2x100 mL) 및 포화 수성 NaCl (2x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 추가로 진공에서 건조시켜 목적 4-(N-tert-부틸카르보닐-3-플루오로프로필아미노메틸)페닐 보론산 120 (25.0 g)을 연황색 오일로서 수득하였다. 이 생성물을 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다.

[1071] 톨루엔 (120 mL), EtOH (40 mL), 및 물 (40 mL)의 혼합물 중 아릴 보론산 120 (25.0 g, 64.30 mmol, 1.45

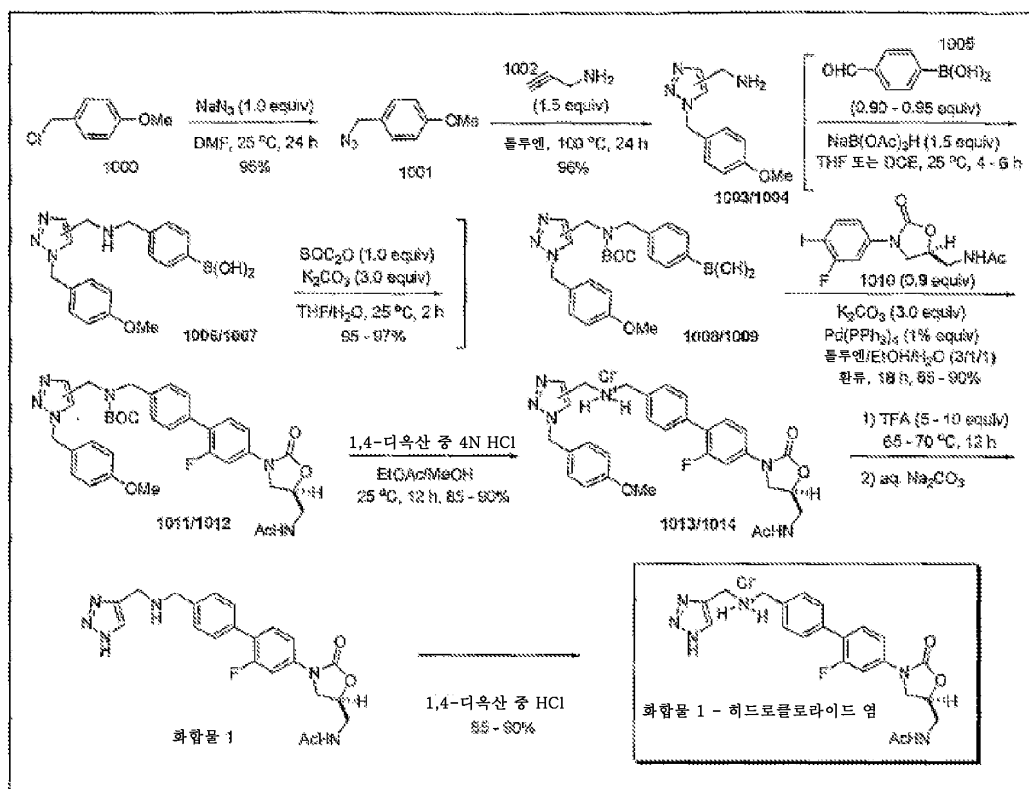
equiv)의 현탁액을 (5S)-N-[3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아세트아미드 108 (16.80 g, 44.44 mmol) 및 고체 K₂CO₃ (18.40 g, 133.4 mmol, 3.0 equiv)로 실온에서 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤의 정상 스트림 하에 3회 탈기시킨 후에 Pd(PPh₃)₄ (2.57 g, 2.23 mmol, 0.05 equiv)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤의 정상 스트림 하에 3회 탈기시킨 후에 환류까지 8시간 동안 가온하였다. TLC 및 HPLC/MS가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 그 후에 물 (300 mL) 및 에틸 아세테이트 (EtOAc, 300 mL)에 부었다. 2개의 층을 분리하고, 유기 상을 물 (60 mL) 및 포화 수성 NaCl (2x50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 EtOAc/헥산으로부터 재결정화시키고, 진공에서 건조시켜 목적 (5S)-{4'-[5-(아세트아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-(3-플루오로-프로필)-카르바산 tert-부틸 에스테르 121 (21.2 g, 3 단계에서 61.5% 수율)을 회백색 분말로서 수득하였다.

[1072] BOC-보호된 아민 121을 이후에 1,4-디옥산 중 4 N 염화수소로 처리하여 화합물 11을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (s, 3H, COCH₃), 2.11-2.20 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.50 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.87 (dd, 1H, J = 6.4, 9.2 Hz), 4.24 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 4.27 (s, 2H, ARCH₂), 4.54 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 4.70 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 4.83 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.65-7.74 (m, 6H, 방향족-H), 8.37 (t, 1H, J = 5.8 Hz, NHCCH₃), 9.43 (br. s, 2H, RArN⁺H₂). C₂₂H₂₅F₂N₃O₃HCl, LCMS (EI) m/e 418 (M⁺+H).

[1073] 실시예 5: 라데졸리드의 합성

[1074] 라데졸리드 (화합물 1로서 제시됨) 및 그의 히드로클로라이드 염은 하기 반응식 2에 따라 합성된다.

[1075] 반응식 2. 라데졸리드 (화합물 1) 및 그의 히드로클로라이드 염의 합성

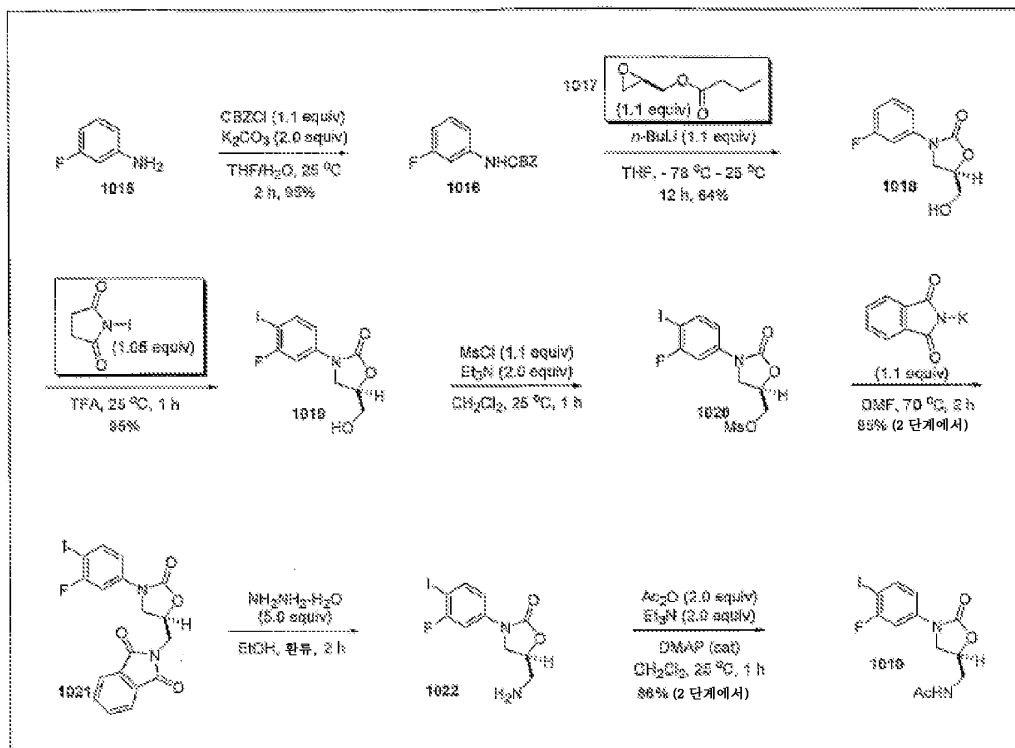


[1076] 옥사졸리딘은 화합물 1010의 합성

[1077] 옥사졸리딘은 화합물 1010은 하기 반응식 3에 따라 제조된다.

[1078]

[1079] 반응식 3. 옥사졸리딘은 화합물 1010의 합성



[1080]

[1081]

(3-플루오로-페닐)-카르바산 벤질 에스테르 (1016). 테트라히드로푸란 (THF, 150 mL) 중 3-플루오로-페닐아민 (1015, 명칭 3-플루오로아닐린 또는 1-아미노-3-플루오로벤젠 하에 상업적으로 입수가 가능함, 18.7 g, 168.3 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (K_2CO_3 , 46.45 g, 336.6 mmol, 2.0 equiv) 및 물 (150 mL)로 처리한 후에 THF (50 mL) 중 벤질 클로로포르메이트 (CBZCl, 31.58 g, 185.1 mmol, 26.1 mL, 1.1 equiv)의 용액을 반응 혼합물에 실온에서 질소 하에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 물 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (EtOAc, 100 mL)로 처리하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 100 mL) 및 포화 NaCl 수용액 (100 mL)으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 추가로 진공에서 건조시켜 조 (3-플루오로-페닐)-카르바산 벤질 에스테르 (2, 39.2 g, 이론상 41.23 g, 95%)를 연황색 오일로서 수득하였고, 이는 본질적으로 순수한 것으로 나타났으며, 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1016: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.23 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.75 - 6.82 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.2$ Hz), 7.22 - 7.45 (m, 6H); $C_{14}H_{12}FNO_2$, LCMS (EI) m/e 246 ($M^+ + H$).

[1082]

(5R)-3-(3-플루오로-페닐)-5-히드록시메틸-옥사졸리딘-2-온 (1018). 무수 테트라히드로푸란 (THF, 300 mL) 중 (3-플루오로페닐)-카르바산 벤질 에스테르 (1016, 39.2 g, 160.0 mmol)의 용액을 드라이 아이스-아세톤 조에서 $-78^\circ C$ 로 냉각시킨 후에 헥산 중 n-부틸리튬 (n-BuLi, 헥산 중 2.5 M 용액, 70.4 mL, 176 mmol, 1.1 equiv)의 용액을 $-78^\circ C$ 에서 질소 하에 적가하였다. 이어서 생성된 반응 혼합물을 $-78^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하고, 그 후에 무수 THF (100 mL) 중 (R)-(-)-글리시딜 부티레이트 1017 (25.37 g, 24.6 mL, 176 mmol, 1.1 equiv)의 용액을 반응 혼합물에 $-78^\circ C$ 에서 질소 하에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 $-78^\circ C$ 에서 30분 동안 교반한 후에 실온까지 12시간 동안 질소 하에 서서히 가온하였다. TLC 및 HPLC/MS가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 켄칭하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 에틸 아세테이트 (EtOAc, 200 mL)를 첨가하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 100 mL) 및 포화 NaCl 수용액 (100 mL)으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 대부분의 용매가 증발되었을 때 진한 용액으로부터 백색 결정이 침전되었다. 이어서 잔류물을 20% EtOAc-헥산 (100 mL)으로 처리하고, 생성된 슬러리를 추가로 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 고체를 여과에 의해 수집하고, 20% EtOAc-헥산 (2 x 50 mL)으로 세척하여 조 (5R)-3-(3-플루오로-페닐)-5-히드록시메틸-옥사졸리딘-2-온 (1018, 24.4 g, 이론상 33.76 g, 72.3%)을 백색 결정으로서 수득하였고, 이는 본질적으

로 순수한 것으로 나타났으며, 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1018: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.34 - 3.72 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H, J = 6.2, 9.0 Hz), 4.09 (t, 1H, J = 12.0 Hz), 4.68 - 4.75 (m, 1H), 5.23 (t, 1H, J = 5.6 Hz, OH), 6.96 (m, 1H), 7.32 - 7.56 (m, 3H); $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$, LCMS (EI) m/e 212 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[1083]

(5R)-3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-5-히드록시메틸-옥사졸리딘-2-온 (1019). 트리플루오로아세트산 (TFA, 50 mL) 중 (5R)-3-(3-플루오로-페닐)-5-히드록시메틸-옥사졸리딘-2-온 (1018, 10.74 g, 50.9 mmol)의 용액을 N-아이오도숙신이미드 (NIS, 12.03 g, 53.45 mmol, 1.05 equiv)로 25℃에서 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 이어서 잔류물을 물 (100 mL) 및 20% EtOAc-헥산 (100 mL)으로 25℃에서 처리하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 후에 0 - 5℃로 2시간 동안 냉각시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (2 x 25 mL) 및 20% EtOAc-헥산 (2 x 25 mL)으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 조 (5R)-3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-5-히드록시메틸-옥사졸리딘-2-온 (1019, 15.1 g, 이론상 17.15 g, 88%)을 회백색 분말로서 수득하였고, 이는 본질적으로 순수한 것으로 나타났으며, 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1019: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.58 (dd, 1H, J = 4.2, 12.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, J = 3.0, 12.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, J = 6.3, 9.0 Hz), 4.07 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 4.72 (m, 1H), 5.21 (br. s, 1H, OH), 7.22 (dd, 1H, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.58 (dd, 1H, J = 2.4, 11.1 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 7.8, 8.7 Hz); $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FINO}_3$, LCMS (EI) m/e 338 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[1084]

(5R)-메탄술폰산 3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸 에스테르 (1020). 메틸렌 클로라이드 (CH_2Cl_2 , 150 mL) 중 (5R)-3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-5-히드록시메틸-옥사졸리딘-2-온 (1019, 25.2 g, 74.8 mmol)의 용액을 트리메틸아민 (TEA, 15.15 g, 20.9 mL, 150 mmol, 2.0 equiv)으로 25℃에서 처리하고, 생성된 혼합물을 0 - 5℃로 냉각시킨 후에 메탄술폰닐 클로라이드 (MsCl , 10.28 g, 6.95 mL, 89.7 mmol, 1.2 equiv)를 반응 혼합물에 0 - 5℃에서 질소 하에 적가하여 도입시켰다. 생성된 반응 혼합물을 이후에 0 - 5℃에서 1시간 동안 질소 하에 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 물 (100 mL) 및 CH_2Cl_2 (100 mL)로 켄칭하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 CH_2Cl_2 (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 100 mL) 및 포화 NaCl 수용액 (100 mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 추가로 진공에서 건조시켜 조 (5R)-메탄술폰산 3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸 에스테르 (1020, 30.71 g, 이론상 31.04 g, 98.9%)를 회백색 분말로서 수득하였고, 이는 본질적으로 순수한 것으로 나타났으며, 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1020: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FINO}_5\text{S}$, LCMS (EI) m/e 416 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[1085]

(5R)-2-[3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-이소인돌-1,3-디온 (1021). 무수 N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 120 mL) 중 (5R)-메탄술폰산 3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸 에스테르 (1020, 26.38 g, 63.57 mmol)의 용액을 고체 칼륨 프탈이미드 (12.95 g, 70.0 mmol, 1.1 equiv)로 25℃에서 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 70℃까지 2시간 동안 가온하였다. TLC 및 HPLC가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에 물 (400 mL)로 켄칭하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후에 0 - 5℃로 1시간 동안 냉각시켰다. 백색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 100 mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 조 (5R)-2-[3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-이소인돌-1,3-디온 (1021, 27.85 g, 이론상 29.64 g, 94%)을 회백색 분말로서 수득하였고, 이는 본질적으로 순수한 것으로 나타났으며, 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1021: $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}_4$, LCMS (EI) m/e 467 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[1086]

(5S)-5-아미노메틸-3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-옥사졸리딘-2-온 (1022). 에탄올 (EtOH, 150 mL) 중 (5R)-2-[3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-이소인돌-1,3-디온 (1021, 23.3 g, 50.0 mmol)의 용액을 히드라진 1수화물 (12.52 g, 12.1 mL, 250 mmol, 5.0 equiv)로 25℃에서 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 환류까지 2시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 환류시키는 동안 백색 침전물이 형성되었다. TLC 및 HPLC가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에 물 (100 mL)로 켄칭하였다. 물이 반응 혼합물에 도입되었을 때 백색 침전물이 모두 용해되었고, 균질 용액이 생성되었다. 이어서 수

용액을 CH_2Cl_2 (3 x 200 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 (2 x 100 mL) 및 포화 NaCl 수용액 (100 mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 추가로 진공에서 건조시켜 조 (5S)-5-아미노메틸-3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-옥사졸리딘-2-온 (1022, 16.0 g, 이론상 16.8 g, 95.2%)을 백색 분말로서 수득하였고, 이는 본질적으로 순수한 것으로 나타났으며, 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1022: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FIN}_2\text{O}_2$, LCMS (EI) m/e 337 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[1087]

(5S)-N-[3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아세트아미드 (1010). CH_2Cl_2 (150 mL) 중 (5S)-5-아미노메틸-3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-옥사졸리딘-2-온 (1022, 16.0 g, 47.6 mmol)의 현탁액을 트리에틸아민 (TEA, 9.62 g, 13.2 mL, 95.2 mmol, 2.0 equiv)으로 25°C에서 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 0 - 5°C로 냉각시킨 후에 아세트산 무수물 (Ac_2O , 7.29 g, 6.75 mL, 71.4 mmol, 1.5 equiv) 및 4-N,N-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 58 mg, 0.5 mmol, 0.01 equiv)으로 0 - 5°C에서 질소 하에 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 이후에 0 - 5°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하였다. 2개의 층을 분리하고, 이어서 수성 층을 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 (2 x 100 mL) 및 포화 NaCl 수용액 (100 mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 추가로 진공에서 건조시켜 조 (5S)-N-[3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아세트아미드 (1010, 17.36 g, 이론상 17.99 g, 96.5%)를 백색 분말로서 수득하였고, 이는 본질적으로 순수한 것으로 나타났으며, 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1010: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.63 (s, 3H, NHCOCH_3), 3.25 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.56 (dd, 1H, $J = 6.4, 9.2$ Hz), 3.95 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.58 (m, 1H), 5.16 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, OH), 7.02 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 2.4, 10.8$ Hz), 7.66 (t, 1H, $J = 7.5, 8.4$ Hz), 8.08 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz, NHCOCH_3); $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}_3$, LCMS (EI) m/e 379 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[1088]

라데졸리드 (화합물 1)의 합성

[1089]

4-메톡시벤질 아지드 1001. 무수 DMF (200 mL) 중 4-메톡시벤질 클로라이드 1000 (51.8 g, 331.0 mmol)의 용액을 고체 아지드화나트륨 (21.5 g, 331.0 mmol, 1.0 equiv)으로 25°C에서 처리하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 24시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 물 (400 mL) 및 에틸 아세테이트 (EtOAc , 400 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 200 mL) 및 포화 NaCl 수용액 (100 mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 4-메톡시벤질 아미드 (51.2 g, 이론상 53.95 g, 94.9% 수율)를 무색 오일로서 수득하였고, 이는 HPLC 및 ^1H NMR에 의해 본질적으로 순수한 것으로 나타났으며, 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 4-메톡시벤질 아지드 1001: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 3H, ArOCH_3), 4.29 (s, 2H, $\text{Ar}-\text{CH}_2$), 6.96 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz).

[1090]

C-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-메틸아민 및 C-[3-(4-메톡시벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-메틸아민 (1003 및 1004). 톨루엔 (188 mL) 중 4-메톡시벤질아미드 1001 (61.2 g, 375.5 mmol)의 용액을 프로파르길아민 1002 (상업적으로 입수가가능, 30.97 g, 38.6 mL, 563.0 mmol, 1.5 equiv)로 25°C에서 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 완만하게 환류까지 100 - 110°C에서 21시간 동안 가온하였다. TLC 및 HPLC/MS가 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 그 후에 진공에서 농축시켜 잉여량의 프로파르길아민 및 용매를 제거하였다. 이어서 유성 잔류물을 30% 에틸 아세테이트 - 헥산 (v/v, 260 mL)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 환류까지 가온하고, 환류 하에 30분 동안 교반한 후에 실온으로 1시간 동안 냉각시켰다. 이어서 연황색 고체를 여과에 의해 수집하고, 30% 에틸 아세테이트 - 헥산 (v/v, 2 x 100 mL)으로 세척하고, 진공에서 밤새 40°C에서 건조시켜 조 고리화첨가 생성물 (78.8 g, 이론상 81.75 g, 96.4%)을 2종의 위치이성질체, C-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-메틸아민 및 C-[3-(4-메톡시-벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-메틸아민 (1003 및 1004)의 1.2 대 1로의 혼합물 (^1H NMR에 의함)로서 수득하였다. 조 고리화첨가 생성물은 본질적으로 순수한 것으로 나타났으며, 2종의 위치이성질체는 분리하지 않고, 이후에 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1003 및 1004: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.82 (br. s, 2H, NH_2), 3.72 및 3.73

(2개의 s, 3H, Ar-OCH₃), 5.47 및 5.53 (2개의 s, 2H, ArCH₂), 6.89 및 6.94 (2개의 d, 2H, J = 8.7Hz, Ar-H), 7.17 및 7.29 (2개의 d, 2H, J = 8.7 Hz, Ar-H), 7.58 및 7.87 (2개의 br. s, 1H, 트리아졸-CH); C₁₁H₁₄N₄O, LCMS (EI) m/e 219 (M⁺ + H) 및 241 (M⁺ + Na).

[1091]

4-({tert-부톡시카르보닐-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산 및 4-({tert-부톡시카르보닐-[3-(4-메톡시-벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산 (1008 및 1009). 방법 A. 1,2-디클로로에탄 (DCE, 280 mL) 중 위치이성질체 C-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-메틸아민 및 C-[3-(4-메톡시-벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-메틸아민 (1003 및 1004, 20.0 g, 91.74 mmol)의 용액을 4-포르밀페닐보론산 1005 (상업적으로 입수가가능함, 12.39 g, 82.57 mmol, 0.9 equiv)로 실온에서 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (NaB(OAc)₃H, 29.2 g, 137.6 mmol, 1.5 equiv)를 반응 혼합물에 3 부분으로 1.5시간의 기간에 걸쳐 실온에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 추가의 3.5시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 환원성 아미노화 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 4-({[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산 및 4-({[3-(4-메톡시-벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산의 위치이성질체 혼합물을 환원성 아미노화 생성물 (1006 및 1007)로서 함유하는 잔류물을 이어서 테트라히드로푸란 (THF, 100 mL) 및 물 (물, 100 mL)로 처리하였다. 생성된 용액을 이후에 고체 탄산칼륨 (K₂CO₃, 37.98 g, 275.2 mmol, 3.0 equiv) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (BOC₂O, 20.02 g, 91.74 mmol, 1.0 equiv)로 실온에서 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 N-BOC 보호 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (EtOAc, 150 mL) 및 물 (물, 100 mL)로 처리하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (50 mL), 1.5 N 수성 HCl 용액 (2 x 100 mL), 물 (100 mL), 및 포화 수성 NaCl 용액 (100 mL)으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 위치이성질체 4-({tert-부톡시카르보닐-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산 및 4-({tert-부톡시카르보닐-[3-(4-메톡시-벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산 (1008 및 1009, 35.98 g, 37.32 g, 96.4%)을 연황색 오일로서 수득하였고, 이는 진공에서 실온에서 정치시켰을 때 응고되었다. 이 조 물질을 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1008 및 1009: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 및 1.37 (2개의 br. s, 9H, COOC(CH₃)₃), 3.70, 3.73 및 3.74 (3개의 s, 3H, Ar-OCH₃), 4.07 - 4.39 (m, 4H), 5.49 및 5.52 (2개의 s, 2H), 6.70 - 8.04 (m, 9H, Ar-H 및 트리아졸-CH); C₂₃H₂₉BN₄O₅, LCMS (EI) m/e 453 (M⁺ + H) 및 475 (M⁺ + Na).

[1092]

방법 B. 테트라히드로푸란 (THF, 300 mL) 중 위치이성질체 C-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-메틸아민 및 C-[3-(4-메톡시-벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-메틸아민 (1003 및 1004, 20.06 g, 92.0 mmol)의 용액을 4-포르밀페닐보론산 (13.11 g, 87.4 mmol, 0.95 equiv)으로 실온에서 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (NaB(OAc)₃H, 29.25 g, 138.0 mmol, 1.5 equiv)를 반응 혼합물에 3 부분으로 1.5시간의 기간에 걸쳐 실온에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 추가의 3.5시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 환원성 아미노화 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 4-({[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산 및 4-({[3-(4-메톡시-벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산의 위치이성질체 혼합물을 환원성 아미노화 생성물 (1006 및 1007)로서 함유하는 반응 혼합물을 이어서 물 (물, 200 mL)로 처리하였다. 생성된 수용액을 이후에 고체 탄산칼륨 (K₂CO₃, 38.0 g, 276 mmol, 3.0 equiv) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (BOC₂O, 20.08 g, 92 mmol, 1.0 equiv)로 실온에서 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 N-BOC 보호 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (EtOAc, 150 mL) 및 물 (물, 100 mL)로 처리하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (50 mL), 1.5 N 수성 HCl 용액 (2 x 100 mL), 물 (100 mL), 및 포화 수성 NaCl 용액 (100 mL)으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 4-({tert-부톡시카르보닐-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산 및 4-({tert-부톡시카르보닐-[3-(4-메톡시-벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산 (1008 및 1009, 38.45 g, 39.50 g, 97.3%)을 연황색 오일로서 수득하였고, 이는 진공에서 실온에서 정치시켰을 때 응고되었다. 이 조 물질은 방법 A로부터 수득한 물질과 모든 비교가능한 측면에서 본질적으로 동일한 것으로 나타났으며, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 반응에

직접 사용하였다.

[1093]

(5S)-{4'-[5-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 및 (5S)-{4'-[5-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-5-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1011 및 1012). 톨루엔 (150 mL) 중 4-({tert-부톡시카르보닐-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산 및 4-({tert-부톡시카르보닐-[3-(4-메톡시-벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-페닐보론산 (1008 및 1009, 37.62 g, 83.23 mmol) 및 N-[3-(3-플루오로-4-아이오도-페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아세트아미드 (1010, 28.32 g, 74.9 mmol, 0.90 equiv)의 조 위치이성질체 혼합물의 현탁액을 분말 K₂CO₃ (34.45 g, 249.7 mol, 3.0 equiv), EtOH (50 mL), 및 물 (50 mL)로 25℃에서 처리하고, 생성된 혼합물을 아르곤의 정상 스트림 하에 25℃에서 3회 탈기했다. Pd(PPh₃)₄ (866 mg, 0.749 mmol, 0.01 equiv)를 이후에 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 아르곤의 정상 스트림 하에 25℃에서 다시 3회 탈기시킨 후에 완만하게 환류까지 18시간 동안 가온하였다. TLC 및 HPLC/MS가 커플링 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 그 후에 물 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)로 처리하였다. 이어서 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (50 mL), 1.5 N 수성 HCl 용액 (2 x 150 mL), 물 (100 mL), 및 포화 수성 NaCl 용액 (100 mL)으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류 오일은 진공에서 실온에서 정치시켰을 때 응고되었으며, 이로부터 조 (5S)-{4'-[5-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로비페닐-4-일메틸}-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-카르바산 tert-부틸에스테르 (1011) 및 (5S)-{4'-[5-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로비페닐-4-일메틸}-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-5-일메틸]-카르바산 tert-부틸에스테르 (1012)를 위치이성질체 혼합물로서 수득하였다. 이 조 생성물 (43.36 g, 이론상 49.28 g, 88%)을 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1011 및 1012의 혼합물: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 및 1.38 (2개의 br. s, 9H, COO(CH₃)₃), 1.85 (s, 3H, COCH₃), 3.45 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.73 및 3.76 (2개의 s, 3H, Ar-OCH₃), 3.79 (dd, 1H, J = 6.6, 9.1 Hz), 4.18 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 4.35 - 4.43 (m, 4H), 4.73 - 4.81 (m, 1H), 5.50 (br. s, 2H), 6.90 및 6.98 (2개의 d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.28 및 7.32 (2개의 d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.35 (dd, 2H, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.49 - 7.63 (m, 4H, 방향족-H), 7.90 및 7.99 (2개의 br. s, 1H, 트리아졸-CH), 8.29 (t, 1H, J = 5.8 Hz, NHCOCH₃); C₃₅H₃₉FN₆O₆, LCMS (EI) m/e 659 (M⁺ + H) 및 681 (M⁺ + Na).

[1094]

(5S)-N-{3-[2-플루오로-4'-({[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸}-아세트아미드 히드로클로라이드 (1013) 및 (5S)-N-{3-[2-플루오로-4'-({[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-5-일메틸]-아미노}-메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸}-아세트아미드 히드로클로라이드 (1014). 에틸 아세테이트 (EtOAc, 150 mL) 및 메탄올 (MeOH, 30 mL) 중 (5S)-{4'-[5-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로-비페닐-4-일메틸}-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 및 (5S)-{4'-[5-(아세틸아미노-메틸)-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-2'-플루오로비페닐-4-일메틸}-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-5-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1011 및 1012, 37.28 g, 56.65 mmol)의 위치이성질체 혼합물의 용액을 1,4-디옥산 중 4 N 염화수소의 용액 (113.3 mL, 453.2 mmol, 8.0 equiv)으로 실온에서 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 N-BOC 탈보호 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 용매를 진공에서 제거하였다. 이어서 잔류물을 250 mL의 아세토니트릴 (CH₃CN) 중 5% 메탄올 (MeOH)에 현탁시키고, 생성된 슬러리를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 고체를 여과에 의해 수집하고, 톨루엔 (2 x 100 mL) 및 아세토니트릴 중 5% 메탄올 (2 x 50 mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 조 (5S)-N-{3-[2-플루오로-4'-({[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-아미노}-메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸}-아세트아미드 히드로클로라이드 및 (5S)-N-{3-[2-플루오로-4'-({[1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-5-일메틸]-아미노}-메틸)-비페닐-4-일]-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸}-아세트아미드 히드로클로라이드 (1013 및 1014, 30.0 g, 이론상 33.68 g, 89.1% 수율)의 1.2 대 1의 비로의 위치이성질체 혼합물을 회백색 결정으로서 수득하였다. 이 물질은 ¹H NMR 및 HPLC/MS에 의해 본질적으로 순수한 것으로 나타났으며, 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 직접 사용하였다. 1013 및 1014의 위치이성질체 혼합물: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.84 (s, 3H, COCH₃), 3.44 (t,

2H, J = 5.4 Hz), 3.71 및 3.74 (2개의 s, 3H, Ar-OCH₃), 3.80 (dd, 1H, J= 6.6, 9.1 Hz), 4.17 (t, 1H, J= 9.1 Hz), 4.23 -4.30 (m, 4H), 4.73 -4.80 (m, 1H), 5.58 및 5.70 (2개의 s, 2H), 6.88 및 6.93 (2개의 d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.15 및 7.32 (2개의 d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.43 (dd, 2H, J= 2.2, 8.6 Hz), 7.52 - 7.62 (m, 6H, 방향족-H), 8.28 (s, 1H, 트리아졸-CH), 8.32 (t, 1H, J= 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.91 및 10.32 (2개의 br. s, 2H, ArCH₂N⁺H₂); C₃₀H₃₁FN₆O₄, LCMS (EI) m/e 559 (M⁺ + H) 및 581 (M⁺ + Na).

[1095]

(5S)-N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아세트아미드 (1) (라테졸리드). 트리플루오로아세트산 (TFA, 150 mL) 중 (5S)-N-{3-[2-플루오로-4'-{[(1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아세트아미드 히드로클로라이드 및 (5S)-N-{3-[2-플루오로-4'-{[(1-(4-메톡시-벤질)-1H-[1,2,3]트리아졸-5-일메틸]-아미노)-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아세트아미드 히드로클로라이드 (1013 및 1014, 29.17 g, 49.07 mmol)의 조 위치이성질체 혼합물의 용액을 65 - 70℃까지 가온하고, 생성된 반응 혼합물을 65 - 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC/MS가 탈보호 반응이 완료되었음을 보여줄 때, 용매를 진공에서 제거하였다. 이어서 잔류 고체를 에틸 아세테이트 (EtOAc, 100 mL) 및 물 (150 mL)로 처리한 후에 탄산나트륨의 포화 수용액 (30 mL)으로 실온에서 처리하였다. 이어서 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc (2 x 50 mL) 및 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, 40 - 45℃에서 진공에서 건조시켜 조 (5S)-N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아세트아미드 (유리 염기로서 1, 18.9 g, 이론상 21.49 g, 87.9%)를 회백색 분말로 수득하였고, 이는 HPLC/MS 및 ¹H NMR에 의해 하나의 순수한 위치이성질체인 것으로 나타났으며, 이 위치이성질체는 동일한 방법에 의해 1013 단독의 탈보호로부터 수득한 물질과 동일한 것으로 나타났다. 유리 염기로서의 1: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.85 (s, 3H, COCH₃), 3.44 (t, 2H, J= 5.4 Hz), 3.74 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.79 (dd, 1H, J= 6.4, 9.2 Hz), 4.17 (t, 1H, J= 9.1 Hz), 4.72-4.81 (m, 1H), 7.39- 7.62 (m, 7H, 방향족-H), 7.73 (s, 1H, 트리아졸-CH), 8.29 (t, 1H, J= 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.72 (br. s, 2H, ArCH₂N⁺H₂), 15.20 (hr. s, 1H, 트리아졸-NH); C₂₂H₂₃FN₆O₃, LCMS (EI) m/e 439 (M⁺ + H) 및 461 (M⁺ +Na); DSC 용융 개시: 208.4℃.

[1096]

(5S)-N-[3-(2-플루오로-4'-{[(1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸]-아세트아미드 클로라이드 (1 히드로클로라이드 염). 에틸 아세테이트 (EtOAc, 80 mL), 및 메탄올 (MeOH, 20 mL) 중 1 유리 염기 (18.0 g, 41.1 mmol)의 현탁액을 1,4-디옥산 중 4.0 N 염화수소의 용액 (41.1 mL, 164.4 mmol, 4.0 equiv)으로 실온에서 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 추가로 진공에서 건조시킨 후에 아세토니트릴 중 10% 메탄올의 혼합물 (80 mL)로 처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 10% MeOH/아세토니트릴 (2 x 40 mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 1 히드로클로라이드 염 (18.13 g, 이론상 19.50 g, 93% 수율)을 회백색 결정으로서 수득하였다; DSC 흡열: 266℃; 용융 개시: 261℃.

[1097]

라테졸리드 히드로클로라이드의 재결정화. 조 1 히드로클로라이드 염을 아세토니트릴 및 물로부터 하기 절차에 따라 재결정화시켰다: 아세토니트릴 (1250 mL) 중 조 1 히드로클로라이드 염 (50.0 g)의 현탁액을 환류까지 가온한 후에 증류수 (물, 280 mL)를 혼합물에 서서히 도입시켰다. 이어서 생성된 투명한 황색 내지 담갈색 용액을 환류 하에 10분 동안 교반한 후에 45 - 55℃로 냉각시켰다. 이어서 용액을 셀라이트 층으로 45 - 55℃에서 여과하고, 여과물을 서서히 실온으로 냉각시킨 후에 추가로 0 - 5℃로 빙조에서 1시간 동안 냉각시켰다. 이어서 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세토니트릴 (2 x 50 mL)로 세척하고, 진공에서 24시간 동안 40℃에서 건조시켜 재결정화된 1 히드로클로라이드 염 (42.5 g, 이론상 50.0 g, 85% 회수)을 회백색 결정으로서 수득하였다. 1: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.86 (s, 3H, COCH₃), 3.45 (t, 2H, J= 5.4 Hz), 3.84 (dd, 1H, J= 6.4, 9.2 Hz), 4.19 (t, 1H, J= 9.1 Hz), 4.24 (br. s, 2H), 4.31(br. s, 2H), 4.74-4.79 (m, 1H), 7.44(dd, 1H, J= 2.2, 8.6 Hz), 7.57 - 7.66 (m, 6H, 방향족-H), 8.17 (s, 1H, 트리아졸-CH), 8.30 (t, 1H, J= 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.72 (br. s, 2H, ArCH₂N⁺H₂), 15.20 (br. s, 1H, 트리아졸-NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 22.57, 40.69, 41.50, 47.36, 49.23, 71.85, 105.70 (d, J= 28.5 Hz), 114.14 (d, J = 2.9 Hz), 122.29 (d, J = 13.3 Hz), 128.82 (d, J= 3.0 Hz), 130.70, 130.94, 131.0, 131.22, 135.30, 137.92 (br. s), 139.66 (d,

$J=11.2$ Hz), 154.11, 159.13 (d, $J=243.5$ Hz), 170.19; $C_{22}H_{23}FN_6O_3 - HCl$, LCMS (EI) m/e 439 ($M^+ + H$) 및 461 ($M^+ + Na$); FTIR cm^{-1} 3300, ~3400~2300, 3003, 2933, 2810, 2779, 1730, 1654, 1552, 1502, 및 807; DSC 흡열: 266°C; 용융 개시: 261°C.

[1098] 라데졸리드 술페이트 염. ~1 g의 라데졸리드 유리 염기에 15 mL의 아세토니트릴/물 (2/3 부피)을 첨가하여 라데졸리드 슬러리를 생성하였다. 라데졸리드 슬러리에 물에 용해된 1 당량의 황산을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 회전 증발기 상에서 수조 설정 하에 50°C에서 증발시켰다. 용액은 백색 습윤 겔을 형성하였다. 습윤 겔을 질소 스트림 하에 건조시켰다. 10 mL의 메탄올을 첨가하여 겔을 용해시켰다. 겔은 용해되지 않고 남아있었다. 이후에 35 mL의 DCM을 첨가하였고, 겔-유사 고체는 스펀지모양 백색 고체가 되었다. 혼합물을 추가로 슬러리 휠 상에서 밤새 혼합하였다. 고체를 여과지 상에서 진공 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 ~30분 동안 건조시켰다. ~0.7 g의 결정질 (낮은 결정화도) 염을 수득하였다. (주: 회전 증발 동안 일부 손실이 있었음). DSC 흡열: 72 및 166°C; 용융 개시: 158°C.

[1099] 라데졸리드 토실레이트 염. ~1 g의 라데졸리드 유리 염기에 20 mL의 물을 첨가하여 라데졸리드 슬러리를 생성하였다. 라데졸리드 슬러리에 메탄올에 용해된 1 당량의 톨루엔술포산을 주위 온도에서 첨가하였다. 혼합 시에 라데졸리드가 용해되었다. 일부 점착성 고체가 형성되어 유리 바이알의 벽에 부착되었다. 또 다른 0.5 당량의 산을 혼합물에 첨가하였을 때, 보다 많은 고체가 형성되었다. 고체를 바이알로부터 스크래핑하였다. 혼합물을 추가로 슬러리 휠 상에서 밤새 혼합하였다. 백색 연질 침전이 바이알의 벽을 따라 형성되었다. 20 mL의 아세톤의 첨가시에 백색 덩어리 고체가 형성되었다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하였다. ~0.4 g의 결정질 염을 수득하였다. DSC 흡열: 97 및 173°C; 용융 개시: 168°C.

[1100] 라데졸리드 에실레이트 염. ~1.1 g의 라데졸리드 유리 염기에 15 mL의 아세토니트릴/물 (2/3 부피)을 첨가하여 라데졸리드 슬러리를 생성하였다. 라데졸리드 슬러리에 메탄올에 용해된 ~1.2 당량의 산을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 회전 증발기 상에서 수조 설정 하에 50°C에서 증발시켰다. 유리질 겔이 생성되었다. 생성된 백색 발포성 겔을 35 mL의 아세톤에 재현탁시켰다. 혼합물을 추가로 슬러리 휠 상에서 밤새 혼합하였다. 백색 고체를 여과지 상에서 진공 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 ~15분 동안 건조시켰다. ~1.3 g의 결정질 염을 수득하였다. DSC 흡열: 57 및 222°C; 용융 개시: 216°C.

[1101] 라데졸리드 에탄디술포네이트 염. ~1.1 g의 라데졸리드 유리 염기에 15 mL의 아세토니트릴/물 (2/3 부피)을 첨가하여 라데졸리드 슬러리를 생성하였다. 라데졸리드 슬러리에 메탄올에 용해된 0.74 당량의 산을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 회전 증발기 상에서 수조 설정 하에 50°C에서 증발시켰다. 생성된 투명한 겔을 8 mL의 메탄올에 재현탁시키고, 초음파처리하였다. 백색 겔-유사 고체가 초음파처리 후에 형성되었다. 이후에 60 mL의 DCM을 첨가하였다. 백색 고체가 형성되었다. 혼합물을 추가로 슬러리 휠 상에서 밤새 혼합하였다. 백색 침전물을 여과지 상에서 진공 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 ~20분 동안 건조시켰다. ~1.4 g의 결정질 염을 수득하였다. DSC 흡열: 204°C; 용융 개시: 198°C.

[1102] 라데졸리드 피로글루타메이트 염. ~1.1 g의 라데졸리드 유리 염기에 15 mL의 아세토니트릴/물 (2/3 부피)을 첨가하여 API 슬러리를 생성하였다. API 슬러리에 물에 용해된 1.5 당량의 피로글루탐산을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 회전 증발기 상에서 수조 설정 하에 50°C에서 증발시켜, 투명한 겔이 생성되었다. 겔을 아세톤 중에 ~35 mL의 최종 부피로 재현탁시켰다. 혼합물을 추가로 슬러리 휠 상에서 밤새 혼합하였다. 고체를 여과지 상에서 진공 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 30분 동안 건조시켰다. ~1.3 g의 무정형 염을 수득하였다. DSC 흡열: 80 및 118°C; 발열: 128°C; T_g : 79°C.

[1103] 라데졸리드 메실레이트 염. ~1.1 g의 라데졸리드 유리 염기에 15 mL의 아세토니트릴/물 (2/3 부피)을 첨가하여 라데졸리드 슬러리를 생성하였다. 라데졸리드 슬러리에 물에 용해된 1.4 당량의 산을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 회전 증발기 상에서 수조 설정 하에 50°C에서 증발시켜, 투명한 겔 및 백색 고체의 혼합물이 생성되었다. 혼합물에 30 mL의 아세톤을 첨가하였다. 현탁액을 추가로 슬러리 휠 상에서 밤새 혼합하였다. 고체를 여과지 상에서 진공 여과에 의해 수집하고, 아세톤으로 간단하게 세정하고, 감압 하에 ~5분 동안 건조시켰다. ~1.3 g의 결정질 염을 수득하였다. DSC 흡열: 82 및 203°C; 용융 개시: 198°C.

[1104] 라데졸리드 메실레이트 염 (25 g 스케일). 라데졸리드 유리 염기 (23.5 g, 53.6 mmol)의 샘플을 물 (200 mL) 및 아세토니트릴 (20 mL)의 혼합물에 실온에서 현탁시켰다. 순 메탄술포산 (3.56 mL, 54.9 mmol)을 첨가하였다. 산을 첨가하였을 때, 슬러리가 묽은 상태로 되었으며, 몇 개의 고체 입자가 존재하는 투명한 상태가 되었다. 모든 입자가 용해될 때까지 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 용액을 수조 설정 하에 50°C에

서 회전증발기로 전달하고, 대략 22 mL의 용매를 100 mBar로 스트리핑하였다. 따뜻한 용액을 빙조에서 냉각시켰으며, 백색 침전물이 형성되었다. 0℃에서 대략 1시간 동안 유지한 후에, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 냉수 (20 mL)로 세척하였다. 이어서 필터 케이크를 진공 오븐에서 48 h시간 동안 건조시켰다 (하우스 진공 약 100 mBar, 65℃). 라데졸리드 메실레이트 염을 백색 분말로서 90% 수율 (25.7 g)로 수득하였다. 중수소화 용매 중에 존재하는 물의 양의 제어 하에 ^1H NMR (d_6 -DMSO)에 의해 0.75 mol% 물 함량이 추정되었다. DSC 흡열: 82 및 203℃; 용융 개시: 198℃.

[1105] 라데졸리드 염의 특징화

[1106] 열적 특성을 하기 표 7-8에 제시된 바와 같이 시차 주사 열량측정 (DSC) 및 열중량측정 분석 (TGA)에 의해 평가하였다.

[1107] DSC 데이터를 TA 인스트루먼트 2910 DSC 상에서 수집하였다. 일반적으로, 1 내지 10 mg 질량 범위의 샘플을 알루미늄 샘플 펜에서 크림핑하고, 50 mL/분으로의 질소 퍼징을 사용하여 25 내지 약 300℃에서 10℃/분으로 스캐닝하였다.

[1108] TGA 데이터를 TA 인스트루먼트 2950 TGA 상에서 수집하였다. 일반적으로, 5 내지 15 mg 질량 범위의 샘플을 개방, 사전-타르처리된 백금 샘플 펜에 넣고, 질소 퍼징을 사용하여 25 내지 약 150℃에서 10℃/분으로 스캐닝하였다.

[1109] 동적 증기 흡착/탈착 (DVS) 데이터를 VTI SGA-100 증기 흡착 분석기 상에서 수집하였다. 흡착 및 탈착 데이터를 5% 내지 95% 상대 습도 (RH) 범위에 걸쳐 10% RH 간격으로 질소 퍼징 하에 수집하였다. 샘플을 분석 전에 건조시키지 않았다. 분석에 사용된 평형 기준은 5분 내에 0.0100 중량% 변화 미만이었고, 중량 기준이 충족되지 않은 경우에 최대 평형화 시간은 3시간이었다. 데이터를 샘플의 초기 수분 함량에 대해 보정하지 않았다. 염화나트륨 및 폴리비닐피롤리딘 (PVP)을 보정 표준으로 사용하였다.

[1110] 라데졸리드 염의 열적 특징화

[1111] 표 7. 라데줄리드 염의 시차 주사 열량측정

염 형태	외관	DSC 피크 온도 (°C) 탈용매화	DSC 개시 온도 (°C) 용융
유리 염기	백색 고체	N/A	208.4
아세테이트	백색 고체	N/A	207.4
아스코르베이트	황색 투명	N/A	N/A
벤조에이트	백색 고체	106.7	180.4
시트레이트	백색 고체	N/A	N/A
푸마레이트	백색 고체	155.7	217.5
히드로클로라이드	백색 고체	N/A	245.8
락테이트	백색 고체	122.6	195.9
말레에이트	백색 고체	N/A	147.3
메실레이트	백색 고체	100.6	189.3
포스페이트	백색 고체	N/A	178.4
살리실레이트	백색 고체	82.1, 131.5	180.5
숙시네이트	백색 고체	N/A	166.7
술페이트	백색 고체	N/A	180.5
타르트레이트	백색 고체	88.7, 140.6	210.7

[1112]

[1113] 표 8. 라데줄리드 염의 열적 특징화

염	DSC 결과	TGA 결과	DVS 결과
에실레이트	흡열: 57 및 222 °C (개시: 216 °C)	200 °C 까지 0.2933 중량% 손실	흡착: 5% RH 에서의 평형시 0.22 중량% 손실; 5 에서 95% RH 까지 2.930 중량% 획득 탈착: 95 에서 5% RH 까지 2.999 중량% 손실
에탄-1,2- 디술포네이트	흡열: 204 °C (개시: 198 °C)	200 °C 까지 0.5052 중량% 손실	흡착: 5% RH 에서의 평형시 0.017 중량% 손실; 5 에서 95% RH 까지 2.355 중량% 획득 탈착: 95 에서 5% RH 까지 2.388 중량% 손실
히드로클로라이드	흡열: 266 °C (개시: 261 °C)	220 °C 까지 0.1759 중량% 손실	흡착: 5% RH 에서의 평형시 0.03 중량% 획득; 5 에서 95% RH 까지 0.064 중량% 획득 탈착: 95 에서 5% RH 까지 0.069 중량% 손실
메실레이트	흡열: 82 및 203 °C (개시 198 °C)	200 °C 까지 2.774 중량% 손실 (0.8 물의 물에 상응함)	흡착: 5% RH 에서의 평형시 0.114 중량% 손실; 5 에서 95% RH 까지 1.025 중량% 획득 탈착: 95 에서 5% RH 까지

[1114]

			0.835 중량% 손실
피로글루타메이트	흡열: 80 및 118 °C; 발열: 128 °C; Tg: 79 °C	150 °C 까지 3.262 중량% 손실	흡착: 5% RH 에서의 평형시 2.801 중량% 손실; 5 에서 95% RH 까지 23.962 중량% 획득 탈착: 95 에서 5% RH 까지 24.936 중량% 손실
숯페이트	흡열: 72 및 166 °C (개시: 158 °C)	140 °C 까지 1.915 중량% 손실 (0.6 물의 물에 상응함)	흡착: 5% RH 에서의 평형시 0.654 중량% 손실; 5 에서 95% RH 까지 11.527 중량% 획득 탈착: 95 에서 5% RH 까지 11.504 중량% 손실
토실레이트	흡열: 97 및 173 °C (개시: 168 °C)	100 °C 까지 5.464 중량% 손실 (2 물의 물에 상응함)	흡착: 5% RH 에서의 평형시 0.070 중량% 손실; 5 에서 95% RH 까지 0.435 중량% 획득 탈착: 95 에서 5% RH 까지 0.435 중량% 손실

[1115]

[1116]

라데졸리드 염의 용해도

[1117]

다양한 라데졸리드 염의 용해도를 결정하였고, 이는 하기 표 9에 제시된다. 대략 2-3.5 mg의 각각의 염을 유리 용기에 주위 온도에서 부가하였다. HPLC 등급 물, 200 μ L를 각각에 첨가하고, 교반 막대를 사용하여 2시간 동안 교반하였다. 샘플을 육안 및/또는 칼 자이스(Carl Zeiss) SV8 입체현미경을 사용하는 현미경검사 둘 다에 의해 용해도에 대해 검사하였다. 추가의 용매를 용질이 완전히 용해되거나 또는 용해도가 <0.04 mg/mL이 될 때 까지 주기적으로 첨가하였다.

[1118] 표 9. 라데졸리드 일차 단리된 염의 용해도

염 형태	염 (mg)	부피 (mL)	용해도 (mg/mL)
푸마레이트	3.13	1.20	2.6
시트레이트	2.56	1.00	2.6
말레이트	3.61	1.60	2.3
타르트레이트	2.88	1.60	1.8
포스페이트	3.58	3.40	1.1
아스코르베이트	2.51	75.80	<0.03
벤조에이트	2.47	82.20	<0.03
살리실레이트	3.61	122.20	<0.03
숙시네이트	2.36	82.20	<0.03
히드로클로라이드	2.38	82.20	<0.03
아세테이트	2.21	118.20	<0.02
락테이트	2.61	118.20	<0.02
유리 염기	2.26	116.20	<0.02

[1119]

[1120]

다양한 용매에서의 라데졸리드 유리 염기 및 라데졸리드 HCl 염의 용해도를 추정하였고, 이는 각각 하기 표 10 및 11에 제시된다. 칭량된 샘플을 시험 용매의 분취물로 주위 온도에서 처리하였다. 시험 물질의 완전 용해를 육안 검사에 의해 결정하였다. 완전 용해를 제공하는데 사용된 총 용매에 기초하여 용해도를 추정하였다. 너무 많은 용매 분취물의 사용 또는 느린 용해 속도로 인해 실제 용해도를 계산된 용해도 근사치보다 더 클 수 있다. 용해도는 용해가 실험 동안 일어나지 않았다면 "미만"으로 표시된다. 오직 하나의 분취물 첨가의 결과로서 완전 용해가 달성되었다면, 용해도는 "초과"로 표시된다. 용해도 근사치는 거의 정수에 근접하게 하였다.

[1121] 표 10. 라데졸리드 유리 염기의 용해도 근사치

용매	용해도 근사치(mg/mL)
아세톤	<1
아세토니트릴	<1
디클로로메탄	<1
에틸 아세테이트	<1
에틸 에테르	<1
헥사플루오로이소프로판올 (HFIPA)	≥245
HFIPA/메탄올 (1:3 부피)	<1
헥사메틸-포스포르아미드	<26
메탄올	<1
2,2,2-트리플루오로에탄올 (TFE)	≥54
테트라히드로푸란 (THF)	<1
물	<1

[1122]

[1123] 표 11. 라데졸리드 HCl 염의 용해도 근사치

용매	용해도 근사치(mg/mL)
1-부탄올 ^b	<2
2-부타논 ^b	<2
디옥산 ^b	<2
에탄올 ^b	<2
헥사플루오로이소프로판올 (HFIPA)	≥225
메탄올 ^b	<2
프로피오니트릴 ^b	<2
2-프로판올 ^b	<2
Tert-부탄올 ^b	<5
테트라히드로푸란 (THF) ^b	<2
2,2,2-트리플루오로에탄올 (TFE)	≥6
HFIPA/디옥산 (9:1)	≥52
HFIPA/에탄올 (5:1)	≥80
HFIPA/THF	≥74

[1124]

[1125] ^b 물질이 전혀 용액이 되지 않았다.

[1126] 또 다른 세트의 실험에서, 다양한 라데졸리드 염의 용해도를 HPLC에 의해 결정하였다. 결과는 하기 표 12에 제공된다. 대략 1 mL의 포화 용액 (용액 중 과량의 고체 포함)의 각각의 염을 물 중에서 제조하였다. 혼합물을 추가로 밤새 슬러리 휠 상에서 혼합한 후에 데스크톱 원심분리기 상에서 최대 속도로 ~5분 동안 원심분리하였다. 상청액을 수집하고, pH를 측정하였다. 용해도를 본래 pH에서 결정하였다. 이어서 pH를 수산화나트륨 용액 또는 산 용액을 사용하여 ~3.5로 조정하였으며, 이 때 염이 생성된다. 상청액을 0.2 μm 나일론 시린지 필터로 여과하고, HPLC를 위해 여과 직후에 0.1% 포름산 용액으로 희석하였다.

[1127] 모든 HPLC 분석을 다이오드 어레이 검출기, 탈기기, 사원 펌프, 및 오토샘플러가 장착된 애질런트 1100 시리즈 액체 크로마토그래프를 사용하여 수행하였다. 크로마토그래피 칼럼은 3.5 μm 패킹된 4.6 x 150 mm 시메트리실드(SymmetryShield) RP18 칼럼 (워터스)이었다. 칼럼 온도를 30℃로 설정하였고, 검출기 파장은 270 nm이었으며, 이 때 대역폭은 8 nm 및 참조 파장은 360 nm이었다. 이동상 A는 0.1% 포름산/물 (HPLC 등급)이었고, 이동상 B는 0.1% 포름산/메탄올 (HPLC 등급)이었다. 유량은 1.2 mL/min이었고, 칼럼을 85% 이동상 A 및 15% 이동상 B로 평형화하였다. 주입 부피는 5 μl이었다. 용리 프로그램은 하기와 같았다: 샘플을 주입한 후에, 초기 구배를 85% 이동상 A, 15% 이동상 B에서 100% 이동상 B로 (25분), 이어서 100% 이동상 B (3분)에서 실행하고, 이어서 역 구배를 100% 이동상 B에서 15% 이동상 B로 (2분) 실행하고, 이어서 또 다른 10분 동안 85% 이동상 A 및 15% 이동상 B에서 평형화를 실행하였다.

[1128] 표 12. 23℃에서 HPLC에 의한 물에서의 라데졸리드 염의 용해도 결정

염	본래 pH에서의 용해도 (mg/mL)	본래 pH	조정된 pH에서의 용해도 (mg/mL)	조정된 pH
에실레이트	53.8	4.0	61.7	3.5
에탄-1,2- 디술포네이트 ^c	>133.2	2.0	>116.9	3.6
HCl 염	1.7	4.6	2.0	3.5
메실레이트	18.6	4.1	18.0	3.5
피로글루타메이트 ^c	>250	N/A	N/A	N/A
술포이트	4.0	1.9	3.3	3.6
토실레이트	0.9	5.1	0.4	3.4

^c 용액은 포화되지 않았다.

실시예 6: 라테졸리드의 국소 조성물

통상적인 혼합 기술을 사용하여 하기 성분을 합하여 국소 조성물을 제조한다.

성분 중량%

탈이온수 qs 100

에탄올 (SD 40B 알콜) 35.0

표 2의 임의의 화합물 0.5 - 10

살리실산 (임의적) 2.0

텍스판테놀 (임의적) 3.0

적합한 용기에서 항생제 화합물을 교반하면서 에탄올에 용해시킨다. 다음에, 첨가되는 경우에, 임의적인 살리실산을 교반하면서 이 에탄올 혼합물에 용해시킨다. 사용되는 경우, 텍스판테놀을 별개의 용기에서 교반하면서 물에 용해시킨다. 물, 또는 사용되는 경우, 텍스판테놀 용액을 알콜 혼합물과 혼합하면서 합한다.

국소 겔

통상적인 혼합 기술을 사용하여 하기 성분을 합하여 국소 조성물을 제조한다.

성분 중량%

탈이온수 qs 100

에탄올 (SD 40B 알콜) 35.0

표 2의 임의의 화합물 0.5 - 10

[1149] 친수성 겔화제 3.0

[1150] _____

[1151] 적합한 용기에서 항생제 화합물을 교반하면서 에탄올에 용해시킨다. 다음에, 친수성 겔화제를 별개의 용기에서 교반하면서 물에 용해시킨다. 친수성 겔화제 용액을 알콜 혼합물과 혼합하면서 합한다.

[1152] 이 조성물은 여드름 또는 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 또는 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 유발되거나 또는 매개되는 다른 피부 감염의 치료를 위한 국소 적용에 유용하다.

[1153] 실시예 7: 라테줄리드의 경구 제제

[1154] 정제

[1155] 정제 조성물은 표 13-15에 하기 제시된 표준 혼합 기술을 사용하여 제조한다. 습식 및 건식 과립화 방법 둘 다 사용될 수 있다. 본원에 유용한 정제는 과립내 뿐만 아니라 과립외 성분 둘 다를 가질 수 있고, 동일한 성분 중 일부가 정제의 과립내 및 과립외 부분 둘 다에서 사용될 수 있다. 정제는 추가로 왁스, 젤라틴, 셀락, 및 다른 적합한 물질로 코팅될 수 있고, 각인되거나 연마될 수 있다. 하기 표 내의 모든 성분은 달리 나타내지 않는 한 mg의 중량 기준이다.

[1156] 표 13. 정제 제제

성분	1	2	3	4	5	6	7
라테줄리드	541.6	541.6	541.6	541.6	541.6	541.6	541.6
유화제	70.00 ²	70.00 ³	115.00 ²	75.00 ³	85.00 ²	70.00 ²	70.00 ³
히드록시프로필메틸셀룰로스	45.00	45.00	N/A	45.00	N/A	35.00	35.00
소듐 스타치 글리콜레이트	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	35.00	35.00
만니톨	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40
미세결정질 셀룰로스	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00
발연 실리카	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
스테아르산마그네슘	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00

[1157]

[1158] ² 겔루시르 50/13

[1159] ³ 겔루시르 44/14

[1160] 표 14. 정제 제제 (계속)

성분	8	9	10	11	12	13	14
라테줄리드	541.6	541.6	541.6	541.6	541.6	541.1	541.6
유화제	80.00 ²	65.00 ³	110.00 ³	80.00 ²	80.00 ³	120.00 ²	85.00 ³
히드록시프로필메틸셀룰로스	N/A	45.00	N/A	40.00	40.00	N/A	40.00
소듐 스타치 글리콜레이트	35.00	45.00	50.00	40.00	40.00	40.00	40.00
만니톨	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40
미세결정질 셀룰로스	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00
발연 실리카	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
스테아르산마그네슘	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00

[1161]

[1162] ² 겔루시르 50/13

[1163] ³ 겔루시르 44/14

[1164] 표 15. 정제 제제 (계속)

성분	15	16	17	18	19	20
라데졸리드	541.1	541.6	541.6	541.1	541.6	541.1
유화제	90.00 ²	60.00 ²	60.00 ³	75.00 ²	75.00 ³	120.00 ³
히드록시프로필메틸셀룰로스	N/A	40.00	40.00	N/A	40.00	N/A
소듐 스타치 글리콜레이트	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
만니톨	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40
미세결정질 셀룰로스	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00
발연 실리카	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
스테아르산마그네슘	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00

[1165]

[1166] ² 겔루시르 50/13

[1167] ³ 겔루시르 44/14

[1168] 캡슐

[1169] 캡슐 조성물은 표준 혼합 기술을 사용하여 제조하고, 표 16-19에 하기 제시된다. 습식 및 건식 과립화 방법 둘 다를 사용하여 과립화 성분을 제조할 수 있고, 이는 이어서 젤라틴 캡슐, 예컨대 연질 젤라틴 캡슐 또는 경질 2 피스 젤라틴 또는 전분 캡슐에 적재된다. 모든 성분은 캡슐당 mg의 중량 기준이다.

[1170] 표 16. 캡슐 제제

성분	1	2	3	4	5
라데졸리드	324.93	324.93	324.93	324.93	324.93
유화제	65.00 ²	125.00 ²	65.00 ²	65.00 ²	65.00 ²
포비돈	N/A	N/A	25.00	20.00	55.00
히드록시프로필메틸셀룰로스	31.00	N/A	N/A	15.00	N/A
소듐 스타치 글리콜레이트	30.00	25.00	30.00	30.00	30.00
만니톨	78.00	66.00	78.00	78.00	63.00
미세결정질 셀룰로스	58.57	46.57	64.57	64.57	49.57
발연 실리카	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
스테아르산마그네슘	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50

[1171]

[1172] ² 겔루시르 44/14

[1173] 표 17. 캡슐 제제 (계속)

성분	6	7	8	9	10
라테졸리드	324.93	324.93	324.93	324.93	324.93
유화제	55.00 ²	55.00 ³	115.00 ³	55.00 ³	55.00 ³
포비돈	30.00	N/A	N/A	35.00	15.00
히드록시프로필메틸셀룰로스	N/A	36.00	N/A	N/A	20.00
소듐 스타치 글리콜레이트	35.00	35.00	35.00	30.00	30.00
만니톨	78.00	78.00	66.00	78.00	78.00
미세결정질 셀룰로스	64.57	58.57	46.57	64.57	64.57
발연 실리카	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
스테아르산마그네슘	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50

[1174]

[1175] ² 겔루시르 44/14

[1176] ³ 겔루시르 50/13

[1177] 표 18. 캡슐 제제 (계속)

성분	11	12	13	14	15
라테졸리드	324.93	324.93	324.93	324.93	324.93
유화제	60.00 ²	120.00 ²	60.00 ²	60.00 ²	60.00 ²
포비돈	N/A	N/A	30.00	15.00	60.00
히드록시프로필메틸셀룰로스	36.00	N/A	N/A	15.00	N/A
소듐 스타치 글리콜레이트	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
만니톨	78.00	66.00	78.00	78.00	63.00
미세결정질 셀룰로스	58.57	46.57	64.57	64.57	49.57
발연 실리카	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
스테아르산마그네슘	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50

[1178]

[1179] ² 겔루시르 44/14

[1180] 표 19. 캡슐 제제 (계속)

성분	16	17	18	19	20
라테줄리드	324.93	324.93	324.93	324.93	324.93
유화제	60.00 ²	60.00 ³	120.00 ³	60.00 ³	60.00 ³
포비돈	30.00	N/A	N/A	30.00	15.00
히드록시프로필메틸셀룰로스	N/A	36.00	N/A	N/A	15.00
소듐 스타치 글리콜레이트	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
만니톨	78.00	78.00	66.00	78.00	78.00
미세 결정질 셀룰로스	64.57	58.57	46.57	64.57	64.57
말연 실리카	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
스테아르산마그네슘	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50

[1181]

[1182] ² 젤루시르 44/14

[1183] ³ 젤루시르 50/13

[1184] 연질 젤라틴 캡슐

[1185] 연질 젤라틴 혼합물을 우선 하기 성분으로부터 제조한다: 젤라틴 (47.00 중량%), 글리세린 (15.00 중량%), 및 물 (QS 100). 성분을 적합한 용기에서 합하고, 약 65℃에서 혼합하면서 가열하여 균질한 용액을 형성한다. 표준 캡슐화 방법론을 사용하여, 생성된 용액을 상기 캡슐 1 내지 20의 조성물의 대략 600 mg을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 제조하는데 사용한다. 생성된 연질 젤라틴 캡슐은 경구 투여에 적합하다.

[1186] 경질 젤라틴 캡슐

[1187] 경질 젤라틴 캡슐은 임의의 상업적으로 입수가 가능한 공급원으로부터 구입한다. 캡슐에 상기 캡슐 1 내지 20의 조성물의 대략 600 mg을 수동으로 또는 캡슐 충전 기계에 의해 충전한다. 생성된 경질 젤라틴 캡슐은 경구 투여에 적합하다.

[1188] 고체 경구 제제

[1189] 성분을 표준 습식 과립화 절차를 사용하여 합하여 정제를 형성하고, 이를 이어서 임의로 장용 코팅한다. 표 20-21에 예시된 생성된 조성물은 경구 투여에 적합하다.

[1190] 표 20. 고체 경구 제제 조성물

성분	양 (mg)
라테졸리드	162.5
푸마르산	75.00
타르타르산	75.00
소듐 스타치 글리콜레이트	0-25.00
폴리텍스트로스	25.00
겔루시르 44/14	25-50.00
시클로텍스트린 (카비트론 히드록시프로필-β-시클로텍스트린)	0-125.00
만니톨	50-100
콜로이드성 이산화규소	4.00
스테아르산마그네슘	3.50
정제수 ^a	
장용 필름 코팅	0-100

[1191]

[1192] ^a 정제수가 과립화제로서 사용되며, 건조 과정 동안 제거된다.

[1193] 경구 투여를 위한 제약 조성물

[1194] 표 21. 경구 투여를 위한 제약 조성물

성분	중량 퍼센트	정제 중 mg
과립내		
라테졸리드	20.31	162.51
히드로클로라이드		
HPMCAS-M 분무 건조	13.28	106.24
HPMCAS-H 분무 건조	13.28	106.24
크로스카르멜로스 소듐	4.00	31.98
미세결정질 셀룰로스	11.60	92.76
락토스 1 수화물	11.60	92.76
콜로이드성 이산화규소	0.75	6.00
스테아르산마그네슘	0.9	1.50
과립외		
크로스카르멜로스 소듐	1.50	12.00
Di-Cal 포스페이트 (DC 등급)	23.38	187.00
콜로이드성 이산화규소	0.06	0.50
스테아르산마그네슘	0.06	0.50
총	100.00	800.00

[1195]

[1196] 경구 투여를 위한 제약 조성물을 제조하는 절차는 하기와 같다:

- [1197] 1. 라테졸리드 히드로클로라이드 및 콜로이드성 이산화규소를 순차적으로가 아니라 함께 #20 메쉬 스크린을 통과시킨다.
- [1198] 2. 백을 5분 동안 블렌딩한다. 대략 0.25g을 유리 바이알에 샘플링한다.
- [1199] 3. 스테아르산마그네슘을 제외한 나머지 과립내 성분을, 0.032R 스크린에서 1000 rpm으로 코밀 U5를 통과시킨다. 모두를 단일 용기에 수집한다.
- [1200] 4. V-블렌더에 첨가하고, 1분 동안 24 rpm에서 블렌딩한다.
- [1201] 5. 혼합물의 대략 100g을 분리한다.
- [1202] 6. 단계 2로부터의 라테졸리드 히드로클로라이드 및 콜로이드성 이산화규소를 V-블렌더에 첨가한다.
- [1203] 7. 혼합물의 100g을 라테졸리드 히드로클로라이드를 함유하는 용기에 첨가하고, 수동 진탕시키고, 블렌더에, 라테졸리드 히드로클로라이드가 첨가된 곳과 동일한 측면 상에 첨가한다.
- [1204] 8. 15분 동안 24 rpm에서 블렌딩한다.
- [1205] 9. 스테아르산마그네슘을 단계 8로부터의 혼합물의 대략 100g과 #20 메쉬 스크린을 통과시킨다.
- [1206] 10. V (트윈 쉘) 블렌더에서 4분 동안 24 RPM에서 블렌딩한다. bsv, tsv 등을 위해 50g 샘플을 수집한다.
- [1207] 11. TF 미니 롤러 컴팩터 상에서 0.6-0.7의 고체 분율로 건조 과립화한다. 연마된 스무스 롤로 시작하여, 필요한 경우에 홈으로 스위칭한다.
- [1208] 12. 과립화된 리본을 0.032" 코니듀 스크린에서 100 rpm으로 코-밀 U5 상에서 밀링 건조시킨다. 대략 100-300 g 후에 중지하고, 입자 크기를 측정한다.
- [1209] 13. 필요한 경우에, 상이한 스크린으로 변경한다. 사용된 스크린: 0.032C 및 완전 과립화.

- [1210] 14. 단계 13으로부터의 과립 및 과립외 크로스카르멜로스 소듐, 콜로이드성 이산화규소, 및 인산이칼슘을 4qt. V-블렌더에 첨가하고, 15분 동안 24 RPM에서 블렌딩한다.
- [1211] 15. 과립외 스테아르산마그네슘을 상기 단계 14로부터의 혼합물 대략 100g과 #20 메쉬 스크린을 통과시킨다.
- [1212] 16. V (트윈 쉘) 블렌더에서 4분 동안 24 RPM에서 블렌딩한다. 특징화를 위해 100 g 최종 혼합물을 저장한다.
- [1213] 17. 0.3586 X 0.7174 " 변형 오벌을 사용하는 킬리안 T100 회전 정제 프레스 상에서 대략 16-20 Kp의 정도로 압축한다. BRPPD 증화 샘플링 플랜을 사용하여 샘플링한다.
- [1214] 상기 제제는 미생물 감염의 치료, 예방 또는 그의 위험의 감소를 필요로 하는 환자, 예를 들어 인간 환자에서 미생물 감염을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 위험을 감소시키는데 유용하다.
- [1215] 정맥내 제제
- [1216] 정맥내 투여를 위한 조성물은 표준 기술을 사용하여 제조하고, 하기 표 22-23에 제시된다.
- [1217] 표 22. 2.778 mg/mL의 유리 염기를 사용한 정맥내 라테졸리드 히드로클로라이드 제제

		배치 크기, mL	1,000 그램 배치
성분	Mg/mL	% (w/w)	Amt (g) / 배치
라테졸리드 히드로클로라이드	3.009	0.30%	3.009
시트르산 무수물	4.00	0.40%	4.000
삼염기성 시트르산나트륨 (2 수화물)	1.22	0.12%	1.220
5% 텍스트로스 용액 (D5W)	q.s. 부피	q.s.	q.s.
1 노르말 수산화나트륨 또는 인산	q.s. pH	q.s.	q.s.
총, mg	1007	100.00%	1007.000
최종 pH 3.5 (±0.1)			
용액 밀도 1.007 g/mL			
25.0 mM 시트르산 완충제			

- [1218]
- [1219] 정맥내 제제를 제조하는 절차는 하기와 같다:
- [1220] 1. 주사를 위해 텍스트로스 5% 용액을, 총 배치 중량의 대략 80%만큼, 적합한 용기에 부가한다.
- [1221] 2. 필요한 양의 시트르산 및 삼염기성 시트르산나트륨 (2수화물)을 용액에 첨가하고, 용해될 때까지 혼합한다. pH를 기록한다.
- [1222] 3. 용액을 35-43℃로 가열한다.
- [1223] 4. 35-43℃에서 연속 가열하면서, 순도를 위해 조정된 라테졸리드 HCl 염을 첨가하고, 용해될 때까지 혼합한다.
- [1224] 5. 용액 온도를 25℃ (±3)로 낮춘다.
- [1225] 6. pH에 대해 시험한다. 목적 pH는 3.5 (±0.1)이다. 필요에 따라 1 노르말 수산화나트륨 또는 인산으로 조정한다.
- [1226] 7. 주사를 위해 텍스트로스 5% 용액을 사용하여 최종 중량으로 맞춘다.
- [1227] 8. pH에 대해 시험한다. 3.5 (±0.1)를 벗어나는 경우 조정한다. 최종 pH 및 용액 중량을 기록한다.
- [1228] 9. 용액을 여과하고 (0.22 μm), 바이알에 채운다.

[1229] 표 23. 10 mM 완충제 중에 2.778 mg/mL의 유리 염기를 사용한 정맥내 라테졸리드 히드로클로라이드 제제

		배치 크기, mL	1,000 그램 배치
성분	Mg/mL	% (w/w)	Amt (g)/배치
라테졸리드 히드로클로라이드	3.009	0.30%	3.009
무수 시트르산 (MW = 192.12)	1.50	0.15%	1.500
삼염기성 시트르산나트륨 (2 수화물) (MW = 294.10)	0.65	0.06%	0.650
텍스트로스 분말	50	4.97%	q.s.
1N 수산화나트륨 및/또는 인산	q.s.	q.s.	q.s.
총, mg	1007	100.00%	1007.000
최종 pH = 3.5 ± 0.1			
용액 밀도 1.007 g/mL			
10.0 mM 시트르산 완충제			

[1230]

[1231] 정맥내 제제를 제조하는 절차는 하기와 같다:

[1232] 1. 주사를 위해 텍스트로스 분말을 적합한 용기에 부가한다.

[1233] 2. 필요한 양의 시트르산 및 삼염기성 시트르산나트륨 (2수화물)을 용액에 첨가하고, 용해될 때까지 혼합한다. pH를 기록한다.

[1234] 3. 용액을 35-43℃로 가열한다.

[1235] 4. 35-43℃에서 연속 가열하면서, 순도를 위해 조정된 라테졸리드 HCl 염을 첨가하고, 용해될 때까지 혼합한다.

[1236] 5. 용액 온도를 25℃ (±3)로 낮춘다.

[1237] 6. pH에 대해 시험한다. 목적 pH는 3.5 (+0.1)이다. 필요에 따라 1 노르말 수산화나트륨 또는 인산으로 조정한다.

[1238] 7. 주사를 위해 텍스트로스 5% 용액을 사용하여 최종 중량으로 맞춘다.

[1239] 8. pH에 대해 시험한다. 3.5 (±0.1)를 벗어나는 경우 조정한다. 최종 pH 및 용액 중량을 기록한다.

[1240] 9. 용액을 여과하고 (0.22 μm), 바이알에 채운다.

[1241] 실시예 8: 모의 위장계에서의 용해 시험

[1242] A. 위장계를 모의하는 사용하기 용이한 2-단계 용해 방법의 개발.

[1243] 공통 이온 효과를 용해 및 현미경검사 방법을 사용하여 연구하였다. 현미경검사 방법을 염화나트륨의 존재 및 부재 하의 물, pH 1.2, pH 4 및 pH 6.5 완충제에 현탁된 약물을 사용하여 수행하였다. 약물 및 그의 과립화물의 용해를 하기 상술된 3가지 상이한 2-단계 용해 방법을 사용하여 연구하였다: 방법 #1: 단순 2-단계 완충제, pH 4에서 0-30분 및 pH 6.5에서 30-90분; 방법 #2: 양쪽 단계에서 클로라이드 이온의 존재 하의 단순 2-단계 완충제; 방법 #3: 클로라이드 이온의 존재 하의 단순 완충제, pH 4에서 0-30분, 및 담즙 염 및 계면활성제의 존재 하의 완충제, pH 6.5에서 30-90분. 2개의 단계는 각각 식후 위 및 장 상태를 대표한다.

[1244] 현미경검사는 약물이 클로라이드 이온의 존재 하에 응집체를 형성하였음을 나타내었다. 예상외로, 대안적 비-클로라이드 염 (순 약물)은 보다 큰 응집체로 응집되었다. 따라서 공통 이온 효과 및 위장 상태 둘 다를 다루는 용해 방법을 연구하였다. 결과는 클로라이드 이온의 존재 하의 단순 완충제가 가장 구별력있는 용해 매질임을 나타내었다. 동일한 제제의 경우, 용해 속도는 하기 순서였다: 염화나트륨 부재 하의 2-단계 단순 완충제 > 담즙-염 및 계면활성제의 존재 하의 2-단계 > 염화나트륨의 존재 하의 단순 완충제. 염화나트륨의 존재 하의 단순 완충제 시스템을 사용하는 것은 스크린 제제가 감소된 공통 이온 효과와 함께 최대 과포화를 달성하는 것

을 가능하게 하였다. 클로라이드 이온의 부재 하의 단순 완충제 시스템은, 다른 한편으로, 낮은 클로라이드 K_{sp} 를 갖는 약물의 제제를 구별하는 충분한 능력을 제공하지 못하였다.

- [1245] 염화나트륨의 존재 하의 단순 완충제를 사용하는 2-단계 용해는 담즙-염 및 계면활성제의 존재 하의 종래의 2-단계 용해 시스템에 대한 사용하기 용이한 대안이다. 이러한 매질에서의 용해는 마이크로그램 미만의 수용해도를 갖는 고용량 히드로클로라이드 염 약물의 제제에 대한 과포화 및 공통 이온 효과의 연구를 가능하게 한다.
- [1246] B. 과포화를 달성하기 위한 제제화 접근법
- [1247] 저조한 수용해도, 공통 이온 효과를 극복하고, 마이크로그램 미만의 용해도를 갖는 약물에 대한 과포화를 얻기 위한 제제화 접근법의 조사.
- [1248] 약물 화합물을 부형제의 다양한 혼합물로 과립화하였다. 약물 물질 및 과립화물을 염화나트륨의 존재 및 부재 하의 pH 4에서 0 내지 30분 및 pH 6.5에서 30 내지 90분의 2-단계 용해 방법을 사용하여 연구하였다.
- [1249] 대표적 위장계에서 수행된 용해 데이터는 상대적으로 보다 낮은 용해도를 갖는 pH 조절제가 보다 높은 용해도를 갖는 pH 조절제보다 큰 정도로 용해를 개선시켰음을 나타내었다. 데이터는 또한 제제에 대해 선택된 특정 계면활성제 및 중합체가 추가로 과포화를 증진시키고 클로라이드로부터의 공통 이온 효과를 감소시켰음을 나타내었다. 제제에서의 통상적인 수용성 부형제의 용법은 제조 뿐만 아니라 용해를 용이하게 하였다. 대안적 비-클로라이드 염은 산성 매질에서 용해도를 유의하게 증가시킬지라도, 순 비-클로라이드 염의 용해는 클로라이드 염의 것과 유사하다. 현미경검사는 비-클로라이드 염이 클로라이드 이온의 존재 하에 응집체를 형성하였음을 보여주었다. 그러나, 일단 선택된 부형제로 제제화되면, 용해에서 비-클로라이드 염의 이점이 나타난다.
- [1250] 저조한 용해도를 갖는 염기성 약물의 용해 및 생체이용률은 선택된 pH 조절제, 계면활성제, 및 중합체의 사용에 의해 증진될 수 있다. 대안적 염은, 최적화된 부형제로 제제화된 경우, 또한 용해를 증가시킬 수 있다. 위장계 및 공통 이온 효과를 둘 다 다루는 용해 방법을 선택하는 것이 최대 노출을 위한 제제를 선택하는데 중요하다.
- [1251] C. 모의 위장계에서의 약물의 2-단계 용해 시험에 대한 연구
- [1252] 과포화를 제공하는 것을 목적으로 하는 제제를 스크리닝하는 단순 2-단계 용해 방법의 개발.
- [1253] 수불용성 약물의 히드로클로라이드 염의 용해에 대한 염화나트륨의 효과의 조사.
- [1254] 식후 GI pH 상태 하의 제제의 구별.
- [1255] 용해 시스템의 생체내 시험관내 상관관계 연구.
- [1256] 종래의 2-단계 용해 시스템은 담즙 염, 및 사용하기에 시간 소모적이고 때때로 제제 스크리닝에 충분한 구별력이 없는 계면활성제를 사용한다.
- [1257] 담즙 염 및 계면활성제를 사용하지 않고 위장 pH 값 및 공통 이온 효과를 모의하는 사용하기 용이한 2-단계 용해 방법을 개발하는 것이 목적이다.
- [1258] 수불용성 화합물의 히드로클로라이드 염이 공통 이온 효과를 나타낸다는 것이 널리 공지되어 있다. 따라서, 공통 이온 효과를 모의하기 위해 염화나트륨을 용해 완충제에 첨가하였다.
- [1259] 수불용성 약물의 히드로클로라이드 염을 모델 화합물로서 선택하였고, 이는 하기 생물제약 특성을 갖는다:
- [1260] $pK_a = 6.8$ 및 9.4 ;
- [1261] $\log P = 0.7$;
- [1262] 고유 용해도 = pH 6.8에서 0.01 mg/ml ;
- [1263] 물에서의 염의 용해도 = 각각 pH 4, 5.4, 및 6.5에서 2.6 , 0.2 , 및 0.06 mg/ml ;
- [1264] caco-2 투과성 = $0.5 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$
- [1265] 원숭이 경구 생체이용률 = 20 mg/kg 용량에서 15%
- [1266] 양성 음식물 영향 ($4X$).

[1267] 표 24. 위장계 및 용해 매질의 pH

	위 pH	장 pH
공복	pH 1.7 완충 용량: 7-18 mM/pH	pH 6.2 완충 용량: 5.6 mM/pH
식후	pH 4 (ave): 6.4 (im.) 내지 2.7 (3.5 hr) 완충 용량: 14-28 mM/pH	pH 5.4, 4 hr 완충 용량: 18-30 mM/pH

[1268]

[1269] 벌크 약물 분말을 부형제의 존재 및 부재 하에 습윤 과립화하였다. 과립을 건조시키고, #18 메쉬 스크린으로 사이징하였다.

[1270] 염화나트륨의 존재 및 부재 하의 물, pH 1.2, 4, 및 6.5 완충제에 현탁된 약물을 사용하여 현미경검사 시험을 수행하였다.

[1271] 4가지 용해 매질을 시험하였다. 이들 시험의 결과는 도 5-9에 선-그래프 포맷으로 제시된다. 벌크 약물 분말을 부형제의 존재 및 부재 하에 습윤 과립화하였다. 과립을 건조시키고, No. 18 메쉬 스크린으로 사이징하였다. 약물 및 그의 과립화물의 용해를 하기 표에 열거된 4가지 상이한 2-단계 용해 방법을 사용하여 연구하였다. 2개의 단계는 각각 위 및 장 상태를 대표한다. 장 pH (문헌)는 문헌 [Dressman, Pharmaceutical Research, 23(1):165-176 (2006)]에 공개된 상태를 나타낸다. 이들 4가지 방법이 하기 열거된다.

[1272] 표 25. 시험된 4가지 2-단계 용해 방법

#	0-30 분	30-90 분
1	pH 4 아세트이트 완충제 (100 mM)	pH 5.4 (첨가: pH 6.4 포스페이트 완충제, 50 mM)
2	pH 4 아세트이트 완충제 (100 mM)	pH 6.5 (첨가: pH 7.0 포스페이트 완충제, 50 mM)
3	pH 4 아세트이트 완충제 (100 mM) + 0.9% NaCl	pH 6.5 + 0.9% NaCl (첨가: pH 7.0 포스페이트 완충제, 50 mM)
4	pH 4 아세트이트 완충제 (100 mM) + 0.9% NaCl	pH 6.5 + KCl + 타우로콜레이트, 및 레시틴 (첨가: 포스페이트 완충제, 50 mM 및 염화칼륨 클로라이드, 타우로콜레이트, 및 레시틴)

[1273]

[1274] 연구의 결과는 도 5-9에 제시된다.

[1275] 도 5는 방법 1에 따라 수행된 2-단계 용해 시험의 결과를 보여준다. 라테졸리드 제제의 용해를 pH 4.0에서의 완충제에서 0-30분 동안, 이어서 pH 5.4에서의 완충제로 전달한 후 30-90분 동안 시험하였다. 2가지 조건은 약물 물질 (제시되지 않음)을 제외하고 제제 (A-C, 도 5의 표에 제시됨)를 구별하지 않았다.

[1276] 도 6은 방법 2에 따라 수행된 2-단계 용해 시험의 결과를 보여준다. 라테졸리드 제제의 용해를 pH 4.0에서의 완충제에서 0-30분 동안, 이어서 pH 6.5에서의 완충제로 전달한 후 30-90분 동안 시험하였다. 산성화제의 존재 하의 제제 A 및 B로부터의 용해 퍼센트 (도 6의 표에 제시됨)는 대조군보다 6-8배 더 높게 도달하였다. 그러나 용해는 공통 이온 효과를 다루지 않았고, 중합체 분산제의 존재 및 부재 하의 산성화 제제를 구별하지 않았다.

[1277] 도 7은 방법 3에 따라 수행된 2-단계 용해 시험의 결과를 보여준다. 라테졸리드 제제의 용해를 pH 4.0에서의 완충제에서 0-30분 동안, 이어서 pH 6.5에서의 완충제로 전달한 후 30-90분 동안 시험하였다. 두 완충제는 0.9% NaCl을 포함하였다. 0.9% NaCl의 존재 하의 2-단계 용해를 사용하여 공통 이온 효과를 모의하였다. 방법 3은 보다 구별력있고, 공통 이온 효과로 인해 제제 A의 방출이 50%만큼 느려졌다. 겔루시르 및 결정화 지연제의 존재 하의 제제 C의 용해는 (도 7의 표에 제시됨), 다른 한편으로, 유의하게 증가되었으나, 여전히 제제 A보

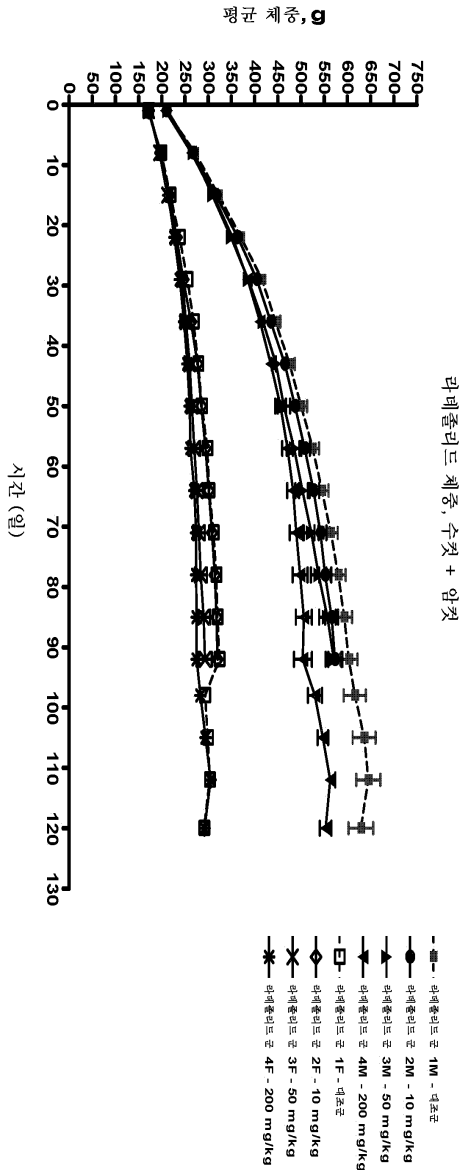
다 낮았고 (또한 도 7의 표에 제시됨), 이는 겔루시르 및 결합제에 더하여 산성화제를 함유한다.

- [1278] 도 8은 방법 4에 따라 수행된 2-단계 용해 시험의 결과를 보여준다. 라데졸리드 제제의 용해를 NaCl을 함유하는 pH 4에서의 완충제 중에서 0-30분 동안, 이어서 담즙 염, 계면활성제 및 KCl을 함유하는 pH 6.5에서의 완충제로 전달하여 30-90분 동안 시험하였다. 방법 4는 방법 3 하에서 관찰된 바와 유사한 등급 순서를 생성하였다.
- [1279] 염화나트륨의 존재 하의 단순 완충제를 사용하는 2-단계 용해는 담즙-염 및 계면활성제의 존재 하의 종래의 2-단계 용해 시스템에 대한 사용하기 쉬운 대안을 제시한다. 이러한 매질에서의 용해는 마이크로그램 수용해도를 갖는 고용량 히드로클로라이드 염 약물의 제제에 대한 과포화 및 공통 이온 효과의 연구를 가능하게 한다. 모델 화합물의 개에서의 노출은 용해 결과와 일치한다. 다른 한편으로: 클로라이드 이온의 부재 하의 단순 완충제 시스템은 낮은 클로라이드 K_{sp} 를 갖는 약물의 제제를 구별하지 않았다. 담즙 염 및 계면활성제의 존재 하의 용해는 제제 순위를 등급화하기에 충분한 구별을 제공하지 않았다.
- [1280] 연구의 결과는 또한 하기를 나타내었다: 제제 중의 중합체 및 계면활성제의 함유물은 이중 pH 매질에서 모델 화합물, 염기성 염의 용해 및 과포화 정도를 효과적으로 개선시키고; 중합체 및 계면활성제에 더하여 pH 조절제의 함유물은 추가로 화합물의 용해, 과포화, 및 생체내 노출을 개선시켰다.
- [1281] 생체내 개 연구
- [1282] 생체내 개 연구를 비글 개 (중량 = 12 kg, n=3)를 사용하여 수행하였다. 개에게 금식 조건 하에 150 mg에서 경구로 투여하였다. 일련의 혈장 샘플을 수집하고, 추출하고, LC/MS/MS에 의해 분석하였다. C_{max} 및 AUC를 추정하여 상이한 제제로부터의 전체 노출을 평가하였다. 제제 A는 제제 C보다 높은 노출을 제공하였으며, 이는 용해 방법 C와 일치한다 (실시예 8에 기재됨). 도 9의 표는 제제 A 및 C에 대한 C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, 및 AUC 값을 열거하며, 이는 제제 A가 C_{max} , $T_{1/2}$ 및 AUC와 관련하여 제제 C보다 우수한 생체이용률을 나타내지만, 제제 C가 제제 A보다 우수한 T_{max} 를 나타낸다는 것을 보여준다.
- [1283] 실시예 9: 피부 감염의 치료를 위한 라데졸리드의 용도
- [1284] 다양한 라데졸리드-감수성 미생물 병원체에 의해 유발되거나 또는 매개되는 다양한 상태를 치료하거나, 예방하거나 또는 그의 위험을 감소시키기 위한 방법으로서 다양한 국소 라데졸리드 제제를 사용하는 치료가 사용될 수 있다. 상태는 피부 및 연부 조직 감염 (예를 들어, 농가진, 장미증, 박테리아 결막염, 외이도염, 모낭염, 및 국부 상처 감염), 여드름, 병원내 또는 포도상구균 매개체 비강 방어, 및 다른 박테리아 감염, 예컨대 박테리아성 질증을 포함한다. 라데졸리드-감수성 미생물 병원체는 프로피오니박테리움 아크네스, 가르드넬라 바기날리스, 및 스태필로코쿠스 아우레우스 (메티실린-내성 스태필로코쿠스 아우레우스 포함)를 포함한다.
- [1285] 제안된 제제
- [1286] 단순 피부 및 연부 조직 감염, 비강 콜로니화 및 여드름의 경우, 라데졸리드는 국소 피부 적용을 위해 국소 반고체 투여 형태 (예를 들어, 연고, 크림, 로션, 용액, 폼 또는 겔)로서 제제화될 것이다.
- [1287] 라데졸리드는 가르드넬라 바기날리스에 의해 유발되는 박테리아성 질증을 치료하기 위해 질내 적용을 위한 질좌제, 연질-겔 캡슐, 좌제, 크림, 또는 폼으로 제제화될 것이다.
- [1288] 사용될 수 있는 전형적인 조성물은 0.1 내지 1500 mg의 라데졸리드를 포함한다.
- [1289] 투여 방식 및 치료 지속기간 (가능한 유효성에 기초하여 예상되는 범위)
- [1290] 여드름의 경우, 4 - 12주 동안 1일 1-2회 국소 적용이 고려된다.
- [1291] 에스. 아우레우스(MRSA)에 의해 유발되는 단순 피부 및 연부 조직 감염의 경우 (예를 들어, 농가진, 장미증, 박테리아 결막염, 외이도염, 모낭염, 및 국부 상처 감염), 2주까지 동안 1일 1-2회 국소 적용이 고려된다.
- [1292] MRSA를 포함한 병원내 또는 포도상구균 매개체 비강 방어의 경우, 3-7일 동안 1일 1-2회 국소 적용이 고려된다.
- [1293] 박테리아성 질증/질염의 경우, 3-7일 동안 1일 1-2회 질내 투여가 고려된다.
- [1294] 치료 종점
- [1295] 여드름의 경우, 종점은 염증성 및/또는 비-염증성 병변의 클리어런스 또는 물질 제거일 것이다.

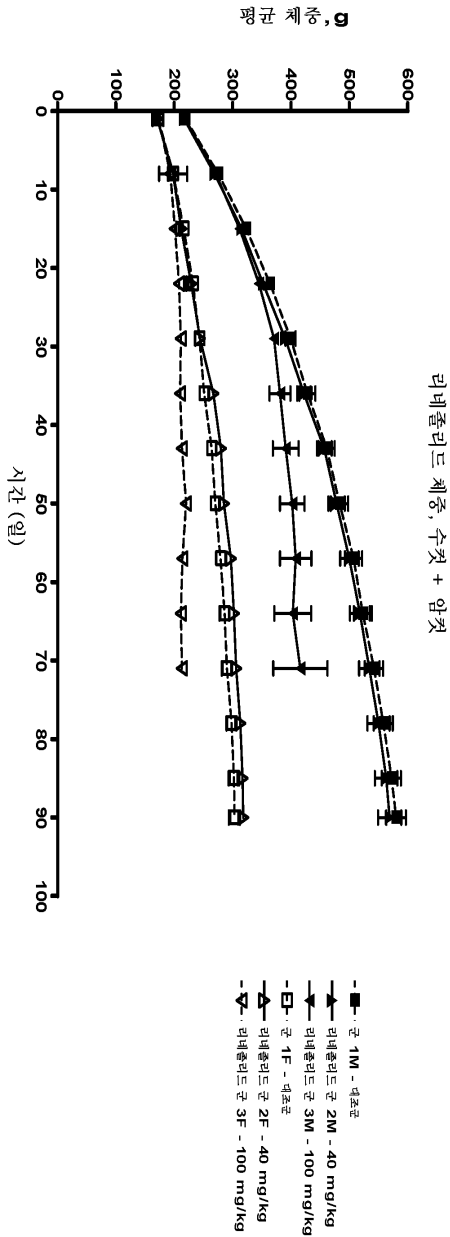
- [1296] 단순 피부 및 연부 조직의 경우, 종점은 감염의 모든 임상 징후 및 증상 (예를 들어, 홍반, 가피, 작열감/침통, 소양증 등)의 해결일 것이다.
- [1297] MRSA를 포함한 병원내 또는 포도상구균 매개체 비강 방어의 경우, 종점은 음성 배양물일 것이다.
- [1298] 박테리아성 질증/질염의 경우, 종점은 감염의 모든 임상 징후 및 증상의 해결일 것이다 (예를 들어, AMSEL 기준, 질 분비물, 냄새, 작열감/침통, pH \leq 4.5의 회복, 및 단서 세포(들)의 제거).
- [1299] 개시된 방법은 제안된 종점을 만족시키기에 충분한다.
- [1300] 참조로 포함
- [1301] 각 특허 문헌 (정정서 포함), 특허 출원 문헌, 과학 문헌, 정부 보고서, 웹사이트, 및 본원에 언급된 다른 참고 문헌의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [1302] 등가물
- [1303] 본 발명은 그의 취지 및 본질적인 특징으로부터 벗어나지 않고 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 모든 측면에서 본원에 기재된 본 발명을 제한하기보다는 예시하는 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 기재내용보다는 첨부된 청구범위에 의해 나타내고, 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화가 그에 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

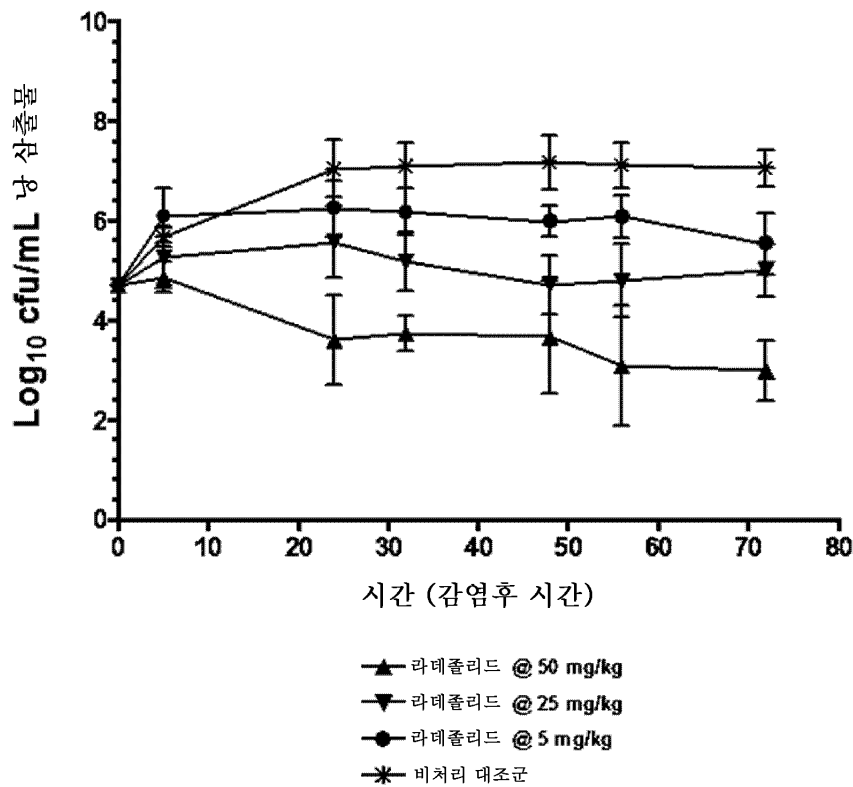
도면1



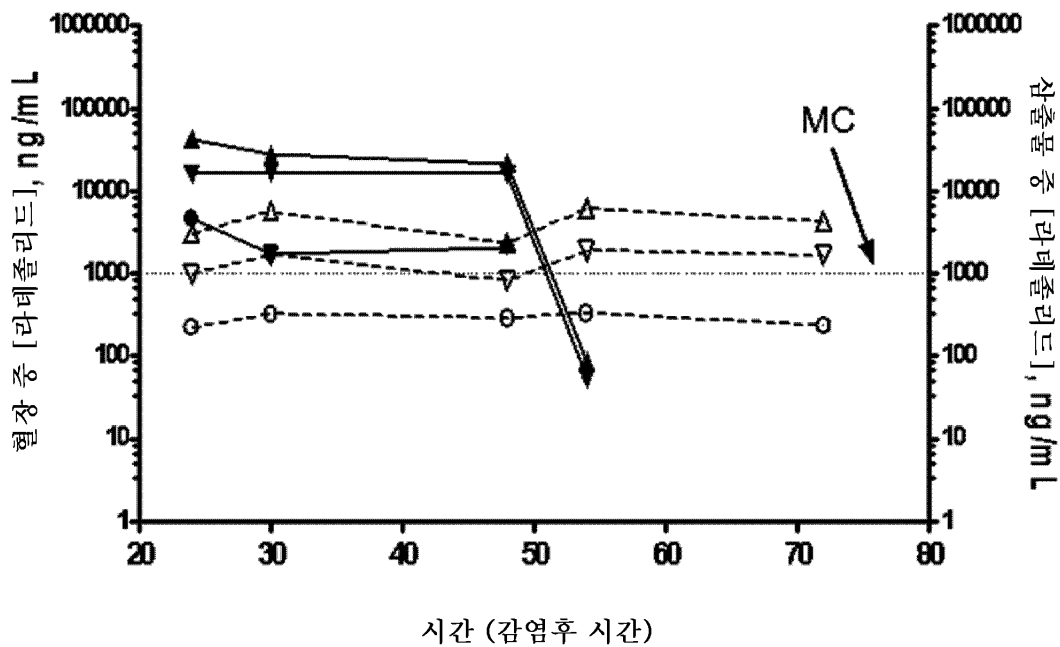
도면2



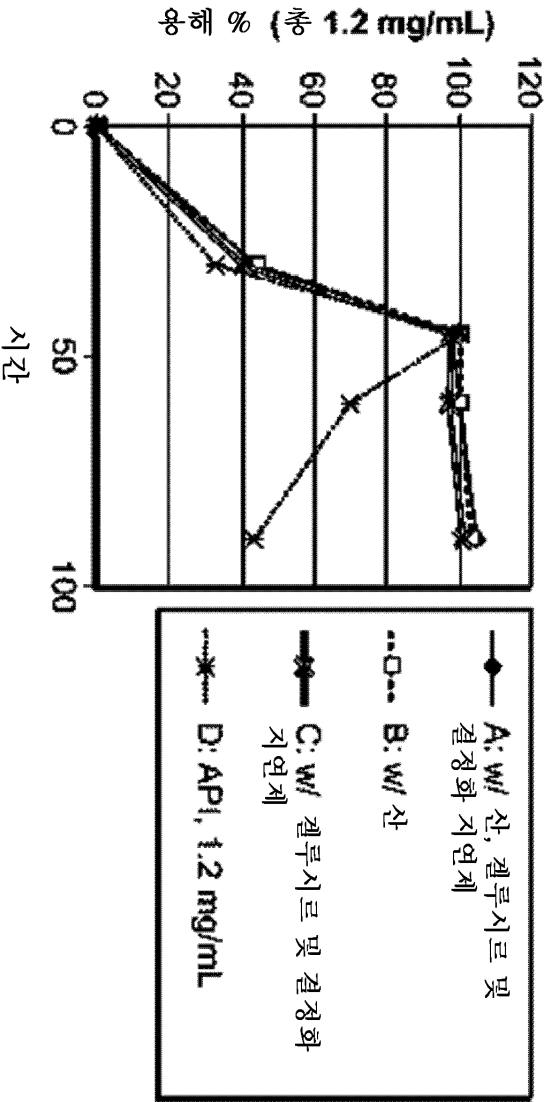
도면3



도면4

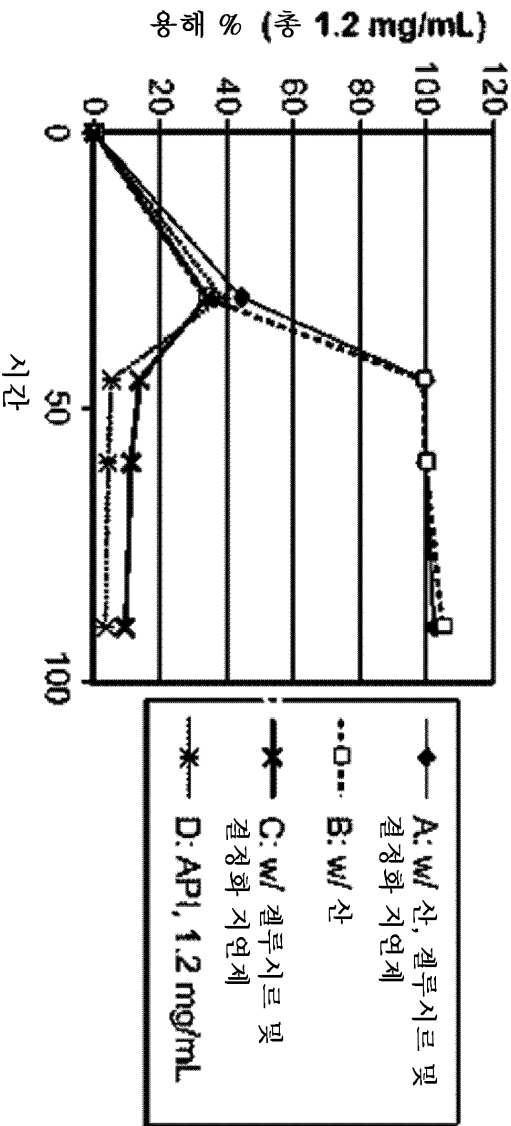


도면5



RX-약물의 2-단계 용해: pH 4, 30분 동안, pH 5.4 유지

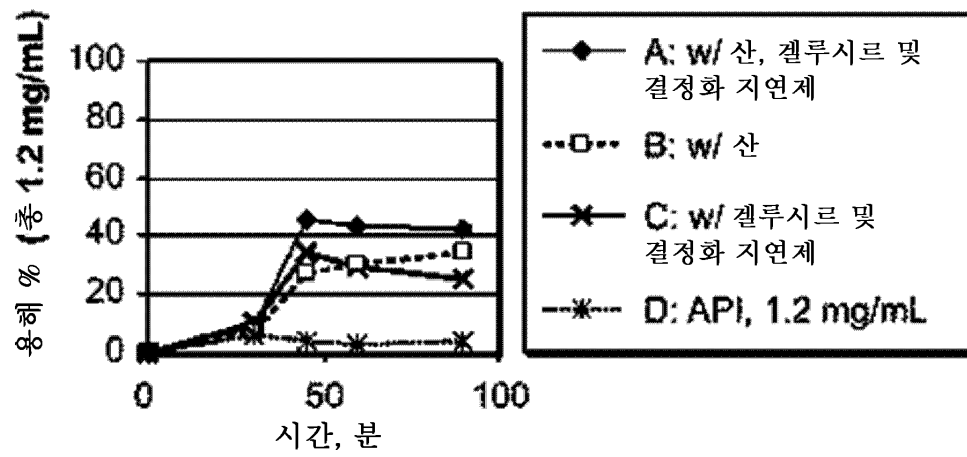
도면6



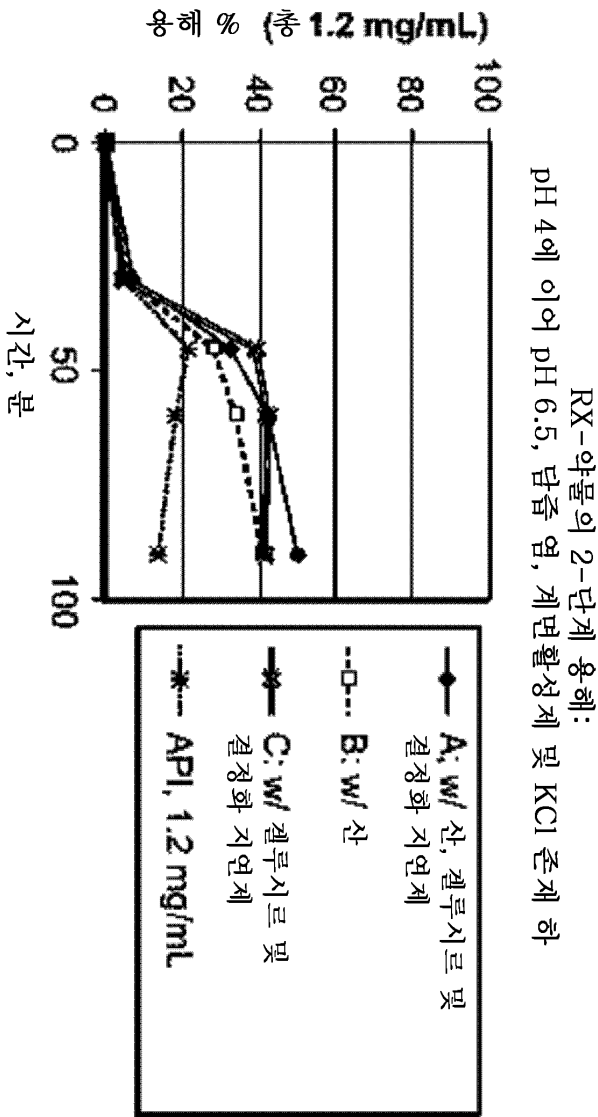
RX-약물의 2-단계 용해: pH 4.0, 30분 동안, pH 6.5 유지

도면7

RX-약물의 2-단계 용해:
pH 4에 이어 pH 6.5, 0.9% NaCl 존재 하

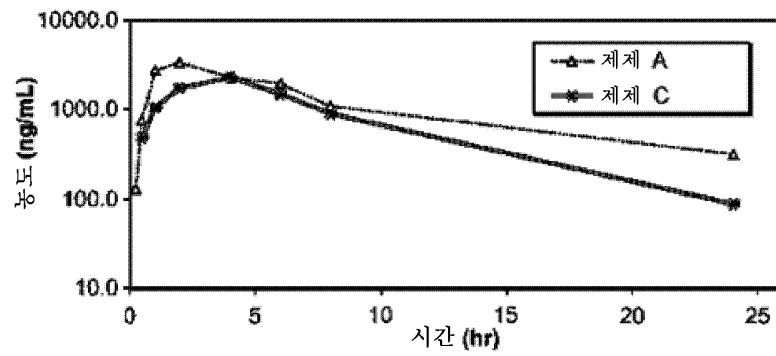


도면8



도면9

비글 개 (n=3)에서의 라테졸리드 제제의 PK 프로파일



	제제 A	제제 C	상대 BE A / C
Cmax (ng/mL)	3652.6	2593.6	1.4
Tmax (hr)	1.7	2.7	0.6
T1/2 (hr)	7.7	4.7	1.6
AUC(0-inf) (ng*h/mL)	31481.0	18107.6	1.7