



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0028043  
(43) 공개일자 2020년03월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07F 5/02 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07F 5/025 (2013.01)  
A61K 31/69 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7006463(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2011년08월08일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7015866  
원출원일자(국제) 2011년08월08일  
심사청구일자 2019년06월13일
- (85) 번역문제출일자 2020년03월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/046957
- (87) 국제공개번호 WO 2012/021455  
국제공개일자 2012년02월16일
- (30) 우선권주장  
61/372,296 2010년08월10일 미국(US)  
61/488,655 2011년05월20일 미국(US)

- (71) 출원인  
렘팩스 파머수티클스 인코퍼레이티드  
미국 60069 일리노이주 링컨셔 트리스테이트 인터  
내셔널 300 스위트 272
- (72) 발명자  
허스트, 개빈  
미국, 92130 캘리포니아, 샌디에이고 카멜 놀스  
드라이브 5391  
레디, 라자  
미국, 92130 캘리포니아, 샌디에이고 밀 크릭  
로드 5507  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인가산

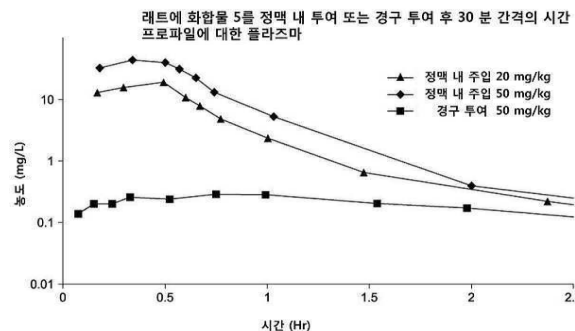
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 고리형 보론산 에스터 유도체의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 항세균성 화합물 조성물, 약제학적 조성물, 이의 용도 및 이의 제법에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 I의 고리형 보론산 에스터 유도체의 제조 방법과 관련이 있으며, 특히 세균 감염의 치료에서 치료적 약제로 이용된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61P 31/04** (2018.01)

(72) 발명자

**해커, 스콧**

미국, 캘리포니아, 텔 마

**토트로브, 맥심**

미국, 92103 캘리포니아, 샌디에이고 퍼스트 예비  
뉴 #3디 3310

**그리피스, 데이비드, 씨**

미국, 92069 캘리포니아, 샌 마르코스 반닥 코트  
714

**로드니, 올가**

미국, 94941 캘리포니아, 밀 밸리 라번 웨이 46

**더들리, 마이클, 엔.**

미국, 92127 캘리포니아, 샌디에이고 실버 검 웨이  
17257

**보이어, 서지**

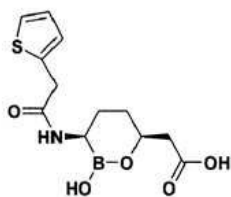
미국, 캘리포니아 92109, 샌디에이고 캐슬 힐스 드  
라이브 5112

## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

대략  $9.0^{\circ}$  ,  $15.7^{\circ}$  ,  $17.3^{\circ}$  ,  $17.6^{\circ}$  ,  $18.1^{\circ}$  ,  $21.3^{\circ}$  ,  $22.4^{\circ}$  ,  $23.5^{\circ}$  ,  $24.9^{\circ}$  ,  $27.2^{\circ}$  ,  $27.4^{\circ}$  ,  $28.1^{\circ}$  ,  $29.1^{\circ}$  ,  $31.2^{\circ}$  , 및  $35.7^{\circ}$  으로부터 선택된  $2\theta$  각도로 표현되는 특징적인 피크를 3 또는 그 이상 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세트아미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산(2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid)의 결정 형태.



### 청구항 2

제1 항에 있어서,

대략  $9.0^{\circ}$  ,  $17.3^{\circ}$  및  $18.1^{\circ}$  에서  $2\theta$  각도로 표현되는 특징적인 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세트아미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산(2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid)의 결정 형태.

### 청구항 3

제1 항 또는 제2 항에 있어서,

하기 표에 제시된  $2\theta$  각도로 표현되는 특징적인 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세트아미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산(2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid)의 결정 형태.

| $^{\circ}2\theta$ | Area [cts $^{\circ}2\theta$ ] | d-spacing [Å] |
|-------------------|-------------------------------|---------------|
| 9.0088            | 870.8                         | 9.80831       |
| 12.0132           | 29.19                         | 7.36118       |
| 13.2369           | 19.12                         | 6.68332       |
| 15.4527           | 55.73                         | 5.72961       |
| 16.6911           | 41.97                         | 5.30719       |
| 17.3464           | 285.76                        | 5.10815       |
| 17.59             | 171.25                        | 5.03794       |
| 18.1212           | 475.59                        | 4.89145       |
| 19.9585           | 23.95                         | 4.4451        |
| 20.1214           | 18.12                         | 4.40949       |
| 21.3328           | 84.5                          | 4.16175       |
| 22.4035           | 147.38                        | 3.96521       |
| 22.9212           | 39.45                         | 3.87681       |
| 23.48             | 60.99                         | 3.78579       |
| 24.8881           | 77.52                         | 3.5747        |
| 26.1352           | 20.92                         | 3.40689       |
| 26.3458           | 20.23                         | 3.38013       |
| 27.2278           | 182.9                         | 3.27261       |
| 27.357            | 50.29                         | 3.25744       |
| 28.0871           | 54.62                         | 3.17441       |
| 29.0644           | 51.29                         | 3.06985       |
| 29.63             | 30.23                         | 3.01253       |
| 30.1989           | 19.34                         | 2.95706       |
| 31.2457           | 65.66                         | 2.86033       |
| 32.1641           | 32.04                         | 2.78073       |
| 33.7983           | 19.84                         | 2.64992       |
| 35.1614           | 21.23                         | 2.55025       |
| 35.6871           | 57.8                          | 2.51388       |
| 36.5979           | 22                            | 2.45338       |
| 37.7599           | 33.73                         | 2.3805        |
| 39.8439           | 31.99                         | 2.26066       |

#### 청구항 4

제1 항 내지 제3 항에 있어서,  
도 3에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정 형태.

#### 청구항 5

제1 항 내지 제4 항에 있어서,  
상기 결정 형태는 녹는점이 155℃를 갖는 결정 형태.

#### 청구항 6

제1 항 내지 제5 항에 따른 결정 형태 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제6 항에 있어서,  
항균제, 항진균제, 항바이러스제, 항염증제 또는 항알레르기제로부터 선택된 추가 약제를 더 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제7 항에 있어서,  
상기 추가 약제는 세프트라지딴(Ceftazidime), 비아페넴(Biopenem), 도리페넴(Doripenem), 에르타페넴(Ertapenem), 이미페넴(Imipenem), 메로페넴(Meropenem), 파니페넴(Panipenem), 아즈트레오남(Aztreonam), 티게모남(Tigemonam), BAL30072, SYN2415 또는 카루모남(Carumonam)으로부터 선택된 베타-락탐 항균제인 약제학

적 조성물.

#### 청구항 9

제8 항에 있어서,

상기 추가 약제는 메로페넴(Meropenem)인 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

박테리아 감염을 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법에 사용을 위한 제1 항 내지 제5 항 중 어느 한 항의 결정 형태 또는 제6항의 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제10 항에 있어서,

상기 결정 형태 또는 약제학적 조성물은 항균제, 항진균제, 항바이러스제, 항염증제 또는 항알레르기제로부터 선택된 추가 약제와 조합하여 사용하기 위한 것인 사용을 위한 결정 형태 또는 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제11 항에 있어서,

상기 추가 약제는 별도의 조성물 또는 동일한 조성물인 사용을 위한 결정 형태 또는 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제11 항 또는 제12 항에 있어서,

상기 추가 약제는 세프트라지딴(Ceftazidime), 비아페넴(Biopenem), 도리페넴(Doripenem), 에르타페넴(Ertapenem), 이미페넴(Imipenem), 메로페넴(Meropenem), 파니페넴(Panipenem), 아즈트레오남(Aztreonam), 티게모남(Tigemonam), BAL30072, SYN2415 또는 카루모남(Carumonam)으로부터 선택된 베타-락탐 항균제인 사용을 위한 결정 형태 또는 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제13 항에 있어서,

상기 추가 약제는 메로페넴(Meropenem)인 사용을 위한 결정 형태 또는 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제10 항 내지 제14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 포유류인 사용을 위한 결정 형태 또는 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

제15 항에 있어서,

상기 포유류는 사람인 사용을 위한 결정 형태 또는 약제학적 조성물.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 항균성 화합물, 조성물, 치료제로서의 사용 및 제법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 고리형 보론산 에스터 화합물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 항생물질은 지난 반-세기 동안 전염성 질환 치료에 효과적인 도구로 이용되어 왔다. 항균 치료의 개발 시부터 지난 1980년대까지 선진국에서 세균 감염에 대한 거의 완벽한 조절이 가능했다. 그러나, 항생제 사용에 의해

다양한 내성 메커니즘이 확산되었고, 항균 치료의 임상 효용에 위협을 주었다. 항생제 저항성 계통 증가는 특히 종합 병원 및 치료 센터에서 만연했다. 높은 질병률 및 사망률을 포함하는 저항성 계통의 증가 결과, 환자의 입원 기간이 보다 길어졌고, 치료 비용도 더 증가했다.

[0003] 다양한 세균은 베타-락타메이즈라 불리는 베타-락탐 비활성 효소들을 진화시켜 여러 베타-락탐들의 효능을 감소시켜왔다. 베타-락타메이즈는 이들의 아미노산 서열을 근거로 4 종류로 그룹화시킬 수 있는데, 다시 말해 앰블러 클래스(Ambler class) A, B, C 및 D로 그룹화할 수 있다. 클래스 A, C 및 D에 해당하는 효소들은 세린 베타-락타메이즈 활성 부위를 포함하며, 클래스 B인 효소들은, 덜 빈번하지만, Zn-의존적이다. 이들 효소들은 베타-락탐 항생물질들의 화학적 분해를 촉진시키며, 베타-락탐 항생물질을 비활성화시킨다. 어떤 베타-락타메이즈들은 여러 세균 계통 또는 세균 중 내부로 또는 사이로 전이될 수 있다. 세균 내성 및 다양한 내성 계통의 빠른 확산 때문에 이용 가능한 베타-락탐 치료 선택에 심각한 어려움이 있다.

[0004] *아시네토박터 바우마니(Acinetobacter baumannii)*와 같은 클래스 D 베타-락타메이즈-발현 세균 계통들의 증가는 근래 다제-내성(multidrug-resistant) 위협이 되고 있다. *아시네토박터 바우마니*계통은 클래스 A, C 및 D인 베타-락타메이즈를 발현시킨다. OXA 패밀리와 같은 클래스 D 베타-락타메이즈는 특히 카바페넴(carbapenem) 타입 베타-락탐 항생물질을 파괴하는데 효과적이며, 예컨대, Merck's Primaxin<sup>®</sup> 활성인 카바페넴 조성물인 이미페넴(imipenem)이 있다.(Montefour, K.; et al. Crit. Care Nurse 2008, 28, 15; Perez, F. et al. Expert Rev. AntiInfect.Ther.2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J. Antimicrob.Agents Chemother.2000, 40, 428.2006, 50, 2280; Bou, G. et al, J. Antimicrob.Agents Chemother. 2000, 44,1556) 이는 세균 감염을 치료 또는 예방하는 목적으로 약물을 효과적으로 사용하는데 위협이 되었다. 실제 일련의 세린-유래 베타-락타메이즈 수는 1970년대에 10 종류 미만이었으나 300개를 넘는 변종으로 폭발적으로 증가하였다. 이들 이슈는 세팔로스포린(cephalosporin)의 다섯 "세대(generation)"의 개발을 촉진시켰다. 최초로 임상 시험에 적용하였을 때, 확장된-스펙트럼 세팔로스포린(extended-spectrum cephalosporin)은 주요 클래스 A 베타-락타메이즈인 TEM-1 및 SHV-1에 의한 가수분해를 억제하였다. 그러나 TEM-1 및 SHV-1에서 단일 아미노산 치환의 진화로 인한 저항성 균주의 발달로 확장된-스펙트럼 베타-락타메이즈(extended-spectrum 베타-lactamase) 표현형이 개발되었다.

[0005] 새로운 베타-락타메이즈들은 최근 진화하여 베타-락탐 항생물질과 마찬가지로 카바페넴 계열의 항생물질인, 예컨대, 이미페넴(imipenem), 비아페넴(biapenem), 도리페넴(doripenem), 메로페넴(meropenem) 및 에르타페넴(ertapenem)를 가수분해시킨다. 이들 카바페네메이즈(carbapenemases)들은 분자 클래스 A, B 및 D에 속해있다. KPC-타입의 클래스 A 카바페네메이즈들은 대개 클레브시엘라 뉴모니에(*Klebsiella pneumonia*)에 있지만, 현재 다른 엔테로박테리아세아에(*Enterobacteriaceae*), 슈도모나스 아에루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 및 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*)에서도 또한 보고되었다. KPC 카바페네메이즈는 1996년 노스 캐롤라이나에서 최초로 기술되었는데, 하지만 그 때부터 미국 전역으로 퍼졌다. 이는 뉴욕시에서 특히 문제되었으며, 종합 병원 내에서 여러 확산연구와 환자 질병률이 보고되었다. 이들 효소는 최근에 프랑스, 그리스, 스웨덴, 영국에서 보고되었으며, 최근 독일에서 발병이 보고되었다. 카바페넴을 이용한 저항 균주의 치료는 그 결과가 미비하다.

[0006] 카바페넴에 대한 내성을 중개하는 베타-락타메이즈의 다른 메커니즘은 투과성의 배합물 또는 베타-락타메이즈의 과대 생산과 결합된 메커니즘을 포함한다. 일 예로 ampC 베타-락타메이즈의 과대 생산과 연계된 포린(porin)의 결실은 슈도모나스 아에루지노사에서 이미페넴에 대한 내성을 초래한다. ampC 베타-락타메이즈의 과대 생산과 결합된 유출 펌프 과다 발현은 또한 메로페넴과 같은 카바페넴에 대한 내성을 초래한다.

[0007] 세린-유래 베타-락타메이즈의 3 종류의 주요한 분자 클래스가 있기 때문에, 이들 클래스의 각각은 상당한 수의 베타-락타메이즈 변종들을 포함하며, 하나 베타-락타메이즈의 하나 또는 적은 수의 억지는 치료학적인 가치가 있어 보이지 않는다. 과거로부터 내려온 베타-락타메이즈 억제제는 대체로 최소한 클래스 A 카바페네메이즈류에 대항하여, 크로모솜과 플라스미드-매개인 클래스 C 세팔로스포리네이즈류에 대항하여, 수많은 클래스 D 옥사실리네이즈에 대항하여 비효과적이었다. 그래서 진보한 베타-락타메이즈 억제제가 필요하였다.

## 발명의 내용

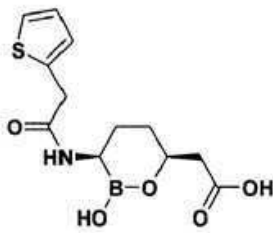
## 해결하려는 과제

[0008] 본 발명자는 상기의 문제점을 극복할 수 있는 보다 진보한 베타-락타메이즈 억제제를 개발하였다.

- [0009] 이에 본 발명의 목적은 고리형 보론산 에스터 유도체를 포함하는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 데에 있다.
- [0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 보론산 에스터 유도체를 포함하는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 세균 감염의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물을 제공하는 데에 있다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 목적은 고리형 보론산 에스터 유도체를 포함하는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 고형인 항세균제를 포함하는 무균 용기를 제공하는 데에 있다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 약제학적으로 허용 가능한 희석제를 사용하여 무균 용기의 내용물을 복원시키는 단계를 포함하는 투여용 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공하는 데에 있다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 목적은 희석제로 복원된 용액을 정맥 주사로 투여하는 단계를 포함하는 투여 방법을 제공하는 데에 있다.
- [0014] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

### 과제의 해결 수단

- [0015] 본 발명은 항균제 및 이의 강화제에 관한 것이다. 일부 실시예는 화합물, 조성물, 약제학적 조성물, 용도 및 이의 제법을 포함한다. 특히, 일부 실시예는 결정상에 관한 것이다.
- [0016] 일부 실시예는 대략  $9.0^{\circ}$  ,  $15.7^{\circ}$  ,  $17.3^{\circ}$  ,  $17.6^{\circ}$  ,  $18.1^{\circ}$  ,  $21.3^{\circ}$  ,  $22.4^{\circ}$  ,  $23.5^{\circ}$  ,  $24.9^{\circ}$  ,  $27.2^{\circ}$  ,  $27.4^{\circ}$  ,  $28.1^{\circ}$  ,  $29.1^{\circ}$  ,  $31.2^{\circ}$  , 및  $35.7^{\circ}$  으로부터 선택된  $2\theta$  각도로 표현되는 특징적인 피크를 3 또는 그 이상 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세트아미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산(2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic acid)의 결정 형태를 포함한다.



- [0017]
- [0018] 일부 실시예는 대략  $9.0^{\circ}$  ,  $17.3^{\circ}$  및  $18.1^{\circ}$  에서  $2\theta$  각도로 표현되는 특징적인 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0019] 일부 실시예는 하기 표에 제시된 2 $\theta$  각도로 표현되는 특징적인 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

| $2\theta$ | Area [cts $\cdot$ 2 $\theta$ ] | d-spacing [Å] |
|-----------|--------------------------------|---------------|
| 9.0088    | 870.8                          | 9.80831       |
| 12.0132   | 29.19                          | 7.36118       |
| 13.2369   | 19.12                          | 6.68332       |
| 15.4527   | 55.73                          | 5.72961       |
| 16.6911   | 41.97                          | 5.30719       |
| 17.3464   | 285.76                         | 5.10815       |
| 17.59     | 171.25                         | 5.03794       |
| 18.1212   | 475.59                         | 4.89145       |
| 19.9585   | 23.95                          | 4.4451        |
| 20.1214   | 18.12                          | 4.40949       |
| 21.3328   | 84.5                           | 4.16175       |
| 22.4035   | 147.38                         | 3.96521       |
| 22.9212   | 39.45                          | 3.87681       |
| 23.48     | 60.99                          | 3.78579       |
| 24.8881   | 77.52                          | 3.5747        |
| 26.1352   | 20.92                          | 3.40689       |
| 26.3458   | 20.23                          | 3.38013       |
| 27.2278   | 162.9                          | 3.27261       |
| 27.357    | 50.29                          | 3.25744       |
| 28.0871   | 54.62                          | 3.17441       |
| 29.0644   | 51.29                          | 3.06985       |
| 29.63     | 30.23                          | 3.01253       |
| 30.1989   | 19.34                          | 2.95706       |
| 31.2457   | 65.66                          | 2.86033       |
| 32.1641   | 32.04                          | 2.78073       |
| 33.7983   | 19.84                          | 2.64992       |
| 35.1614   | 21.23                          | 2.55025       |
| 35.6871   | 57.8                           | 2.51388       |
| 36.5979   | 22                             | 2.45338       |
| 37.7599   | 33.73                          | 2.3805        |
| 39.8439   | 31.99                          | 2.26066       |

[0020]

[0021] 일부 실시예는 도 3에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0022] 일부 실시예는 상기 결정 형태는 녹는점이 155 $^{\circ}$ C를 갖는다.

[0023] 일부 실시예는 상기 결정 형태 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0024] 일부 실시예는 항균제, 항진균제, 항바이러스제, 항염증제 또는 항알레르기제로부터 선택된 추가 약제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0025] 일부 실시예는 상기 추가 약제는 세프트아지딴(Ceftazidime), 비아페넴(Biapenem), 도리페넴(Doripenem), 에르타페넴(Ertapenem), 이미페넴(Imipenem), 메로페넴(Meropenem), 파니페넴(Panipenem), 아즈트레오남(Aztreonam), 티게모남(Tigemonam), BAL30072, SYN2415 또는 카루모남(Carumonam)으로부터 선택된 베타-락탐 항균제이다.

[0026] 일부 실시예는 상기 추가 약제는 메로페넴(Meropenem)이다.

[0027] 일부 실시예는 박테리아 감염을 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법에 사용을 위한 결정 형태 또는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0028] 일부 실시예는 상기 결정 형태 또는 약제학적 조성물은 항균제, 항진균제, 항바이러스제, 항염증제 또는 항알레르기제로부터 선택된 추가 약제와 조합하여 사용하기 위한 것이다.

[0029] 일부 실시예는 상기 추가 약제는 별도의 조성물 또는 동일한 조성물이다.

[0030] 일부 실시예는 상기 추가 약제는 세프트아지딴(Ceftazidime), 비아페넴(Biapenem), 도리페넴(Doripenem), 에르타페넴(Ertapenem), 이미페넴(Imipenem), 메로페넴(Meropenem), 파니페넴(Panipenem), 아즈트레오남(Aztreonam), 티게모남(Tigemonam), BAL30072, SYN2415 또는 카루모남(Carumonam)으로부터 선택된 베타-락탐 항균제이다.

[0031] 일부 실시예는 상기 추가 약제는 메로페넴(Meropenem)이다.

[0032] 일부 실시예는 상기 대상체는 포유류이다.

[0033] 일부 실시예는 상기 포유류는 사람이다.

## 발명의 효과

[0034] 본 발명은 항세균성 화합물 조성물, 약제학적 조성물, 이의 용도 및 이의 제법에 관한 것이다.

[0035] 본 발명은 화학식 I의 고리형 보론산 에스터 유도체와 관련이 있으며, 특히  $\dot{e}$  세균 감염의 치료에서 치료적 약제로 이용된다.

[0036] 본 발명의 고리형 보론산 에스터 유도체 화합물은 세균 감염의 치료의 약물로서, 생체 이용률이 높아 세균 감염의 치료에 매우 효과적이다.

### 도면의 간단한 설명

[0037] 도 1은 스프라그 돌리 래트(Sprague Dawley rat)에 투여한 후 시간의 함수에 대한 고리형 보론산 에스터 유도체의 플라즈마 농도 프로파일을 묘사한 그래프이다.

도 2는 스프라그 돌리 래트(Sprague Dawley rat)에 투여한 후 시간의 함수에 대한 고리형 보론산 에스터 유도체의 전구약물(prodrug)의 플라즈마 농도 프로파일을 그린 그래프이다.

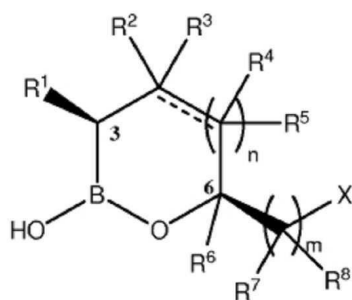
도 3은 고리형 보론산 에스터 유도체의 결정 형의 X-선 회절이다.

도 4는 도 3의 결정 형에 대한 시차주사 열량측정법(differential scanning calorimetry) 및 열무게 분석법(thermogravimetric analysis) 결과의 오버레이를 그린 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 본 발명은 항세균제 및 이의 강화제에 관한 것이다. 일부 실시예는 화합물, 조성물, 약제학적 조성물, 이의 용도, 이들의 제조방법 및 치료 방법을 포함한다.

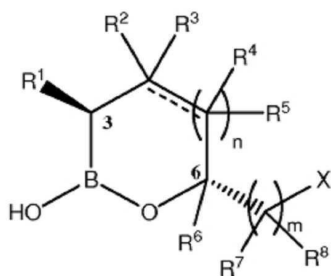
[0039] 화학식 II의 화합물의 일부 실시예는 화학식 IIa에 나타난 3,6-시스-입체화학으로 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.



IIa

[0040]

[0041] 화학식 II의 화합물의 일부 실시예는 화학식 IIb에 나타난 3,6-트랜스-입체화학으로 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.



IIb

[0042]

[0043] 일부 일 실시예로, 화학식 II의 화합물은

[0044] 상기 R<sup>1</sup>은 -C<sub>1-9</sub>알킬, -C<sub>2-9</sub>알케닐, -C<sub>2-9</sub>알카이닐, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C<sub>1-9</sub>알킬R<sup>11</sup>, -C<sub>2-9</sub>알케닐R<sup>11</sup>, -C<sub>2-9</sub>알카이닐R<sup>11</sup>, -CH(OH)C<sub>1-9</sub>알킬R<sup>9</sup>, -CH(OH)C<sub>2-9</sub>알케닐R<sup>9</sup>, -CH(OH)C<sub>2-9</sub>알카이닐R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>9</sup>, -C(=O)C<sub>1-9</sub>알킬R<sup>9</sup>, -C(=O)C<sub>2-9</sub>알케닐R<sup>9</sup>, -C(=O)C<sub>2-9</sub>알카이닐R<sup>9</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)OR<sup>9</sup>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)C(=NR<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>,

$-N(R^9)C(=O)C_{1-4}$ 알킬 $N(R^9)C(=O)R^9$ ,  $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$ ,  $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$ ,  $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$ ,  $-N(R^9)SO_2R^9$ ,  $-N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$ , 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 카보사이클릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0045]  $R^6$ 은 H,  $-C_{1-9}$ 알킬,  $-C_{2-9}$ 알케닐,  $-C_{2-9}$ 알카이닐,  $-C_{1-9}$ 알킬 $R^{11}$ ,  $-C_{2-9}$ 알케닐 $R^{11}$ ,  $-C_{2-9}$ 알카이닐 $R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^9$ , 및  $-C_{1-9}$ 알킬 $CO_2R^9$ ,  $-C_{2-9}$ 알케닐 $CO_2R^9$ , 및  $-C_{2-9}$ 알카이닐 $CO_2R^9$ 로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 그렇지 않으면  $R^6$  및  $R^7$ 은 치환 또는 비치환된 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하기 위해 부착되는 원자들과 함께 취급되고;

[0046] 각  $R^7$ 은 H,  $NR^9R^{10}$ ,  $-OR^9$ , 및  $-C_{1-9}$ 알킬 $CO_2R^9$ ,  $-C_{2-9}$ 알케닐 $CO_2R^9$ , 및  $-C_{2-9}$ 알카이닐 $CO_2R^9$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 독립적으로  $R^6$  및  $R^7$  또는 독립적으로  $R^7$  및  $R^8$ 은 그것들이 치환 또는 비치환된 카보사이클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하기 위해 부착되는 원자들과 함께 취급되고;

[0047] 각  $R^8$ 은 H,  $NR^9R^{10}$ ,  $-OR^9$ , 및  $-C_{1-9}$ 알킬 $CO_2R^9$ ,  $-C_{2-9}$ 알케닐 $CO_2R^9$ , 및  $-C_{2-9}$ 알카이닐 $CO_2R^9$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 독립적으로,  $R^7$  및  $R^8$ 은 그것들이 치환 또는 비치환된 카보사이클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하기 위해 부착되는 원자들과 함께 취급되고;

[0048] 각  $R^9$ 은 H,  $-C_{1-9}$ 알킬,  $-C_{2-9}$ 알케닐,  $-C_{2-9}$ 알카이닐,  $-C_{1-9}$ 알킬 $R^{11}$ ,  $-C_{2-9}$ 알케닐 $R^{11}$ ,  $-C_{2-9}$ 알카이닐 $R^{11}$ , 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_{0-3}$ 카보사이클릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0049]  $R^{10}$ 은 H,  $-C_{1-9}$ 알킬,  $-OR^9$ ,  $-CH(=NH)$ , 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 카보사이클릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며; 및

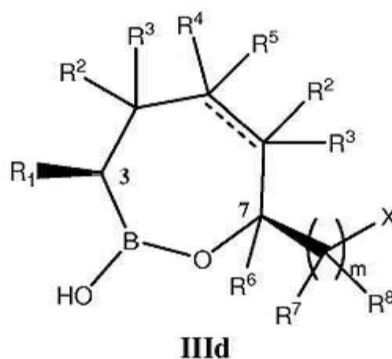
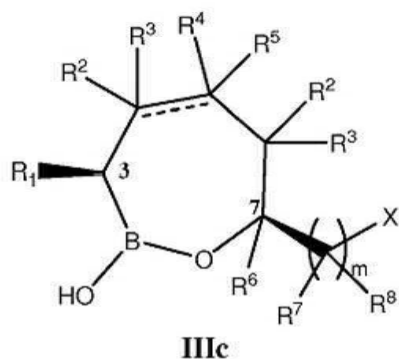
[0050] X는 H,  $-CO_2H$  및 카르복실산 등배전자체들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0051] 일부 일 실시예에서 화학식 II, IIa, 또는 IIb에서 n은 1이다.

[0052] 일부 일 실시예에서 화학식 II, IIa 또는 IIb에서 n은 0이다.

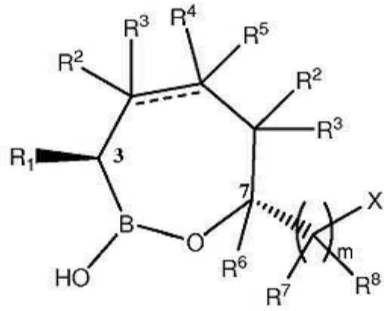
[0053] 일부 일 실시예에서 화학식 II, IIa 또는 IIb에서 n은 2이다.

[0054] 화학식 IIIa 또는 IIIb의 화합물의 일부 실시예는 화학식 IIIc 및 IIId에 나타난 3,7-시스-입체화학으로 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

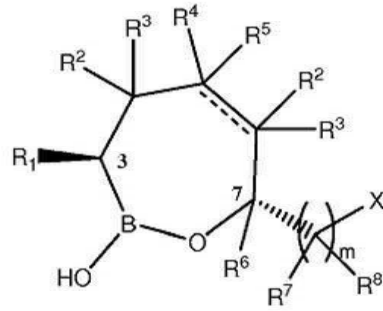


[0055]

[0056] 화학식 IIIa 또는 IIIb의 화합물의 일부 실시예는 화학식 IIIe 및 IIIf에 나타난 3,7-트랜스-입체화학으로 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

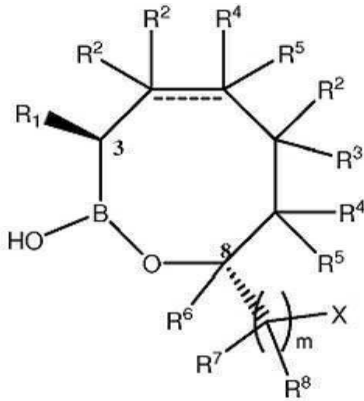


IIIe

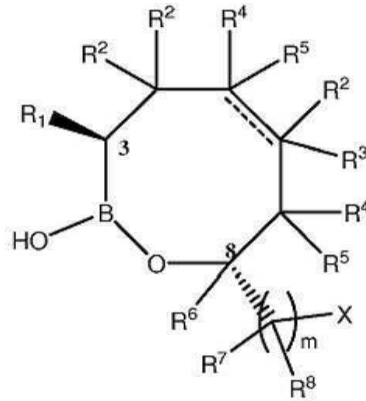


IIIf

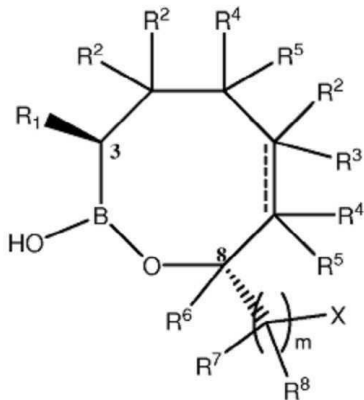
화학식 IVa, IVb 또는 IVc의 화합물의 일부 실시예는 화학식 IVd, IVe 또는 IVf에 나타난 3,8-시스-입체화학으로 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.



IVg



IVh



IVi

화학식 IVa, IVb 또는 IVc의 화합물의 일부 실시예는 화학식 IVg, IVh 또는 IVi에 나타난 3,8-트랜스-입체화학으로 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서, 각 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 수소이다.

일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서, 최소한 하나의 R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 아틸이다.

일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서, 최소한 하나의 R<sup>4</sup>는 치환 또는 비치환된 아틸이다.

일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합

물에서, 최소한 하나의  $R^2$  및  $R^4$ 는 그것들이 치환 또는 비치환된 아릴을 형성하기 위해 부착되는 원자들과 함께 취급된다.

- [0066] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서, 파선 및 실선으로 표시된 결합은 단일 결합이다. 다른 실시예에서 파선 및 실선으로 표시된 결합은 이중 결합이다.
- [0067] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^6$  및 각  $R^7$  및  $R^8$ 은 수소이다.
- [0068] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-NHC(=O)C_{1-9}$ 알킬 $R^{11}$ 이다. 보다 바람직하게는  $R^{11}$ 은 싸이엔-2-일(thien-2-yl)이다.
- [0069] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-NHC(=O)C(=NOR^9)R^9$ 이고, 상기  $R^9$ 은  $C_{1-9}$ 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 카보사이클릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0070] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-NHC(=O)C_{1-9}$ 알킬 $R^{11}$ 이다. 보다 바람직하게는 상기  $R^{11}$ 은 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 카보사이클릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0071] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-NHC(=O)R^9$ 이고, 상기  $R^9$ 은 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 카보사이클릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0072] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-NR^9R^{10}$ 이다.
- [0073] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-C_{1-9}$ 알킬 $R^{11}$ 이다.
- [0074] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-CH(OH)C_{1-9}$ 알킬 $R^9$ 이다.
- [0075] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-C(=O)C_{1-9}$ 알킬 $R^9$ 이다.
- [0076] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-C(=O)NR^9R^{10}$ 이다.
- [0077] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-C(R^8)C(=O)R^9R^{10}$ 이다.
- [0078] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-C(R^9)C(=O)OR^9$ 이다.
- [0079] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-N(R^9)C(=O)C_{1-4}$ 알킬 $N(R^9)C(=O)R^9$ 이다.
- [0080] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$ 이다.
- [0081] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합

물에서,  $R^1$ 은  $-N(=NR^{10})NR^9R^{10}$ 이다.

[0082] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$ 이다.

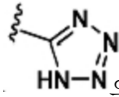
[0083] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-C(=O)C(=NR^{10})R^9$ 이다.

[0084] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-N(R^9)SO_2R^9$ 이다.

[0085] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^1$ 은  $-N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$ 이다.

[0086] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서, X는  $-CO_2H$ 이다.

[0087] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서, X는 카복시산 등배전자체이다. 보다 바람직하게는 상기 카르복실산 등배전자체는  $-P(O)(OR^9)_2$ ,

$-P(O)(R^9)(OR^9)$ ,  $-P(O)(OR^{12'})_2$ ,  $P(O)(R^9)(O^{12'})$ ,  $-CON(R^9)OH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2N(R^9)OH$ , 및 으로 구성된 군으로부터 선택되며, 상기  $R^{12'}$ 은 H,  $R_{11}$ ,  $-C(R^{13})_2OC(O)C_{1-9}$ 알킬,  $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$ ,  $-C(R^{13})_2OC(O)OC_{1-9}$ 알킬 및  $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0088] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서, m은 1이다.

[0089] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 수소이다.

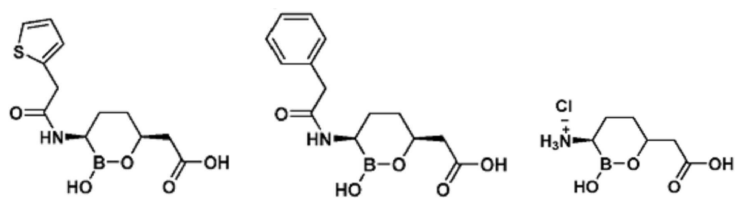
[0090] 일부 실시예에서, 화학식 II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh 및 IVi의 화합물에서,  $R^7$ 은 수소이고;  $R^8$ 은  $C_{1-9}$ 알킬 $CO_2R^9$ 이고;  $R^9$ 는 수소이다.

[0091] 일부 실시예에서, 하기 구조식으로 구성된 군으로부터 선택된 구조를 포함하는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

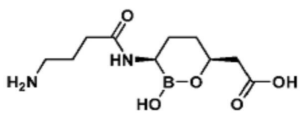
[0092] , , ,

[0093] ,

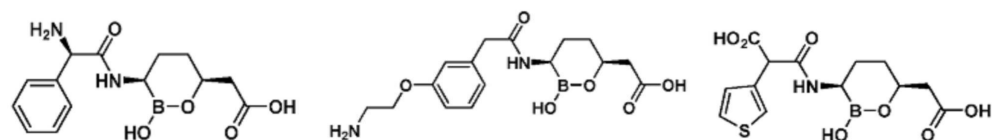
[0094]



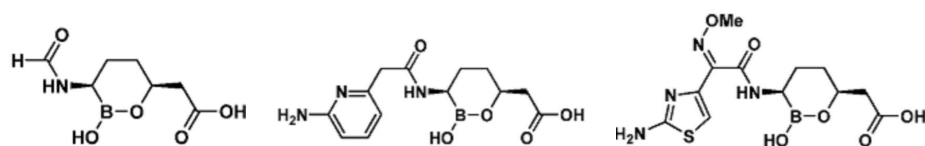
[0095]



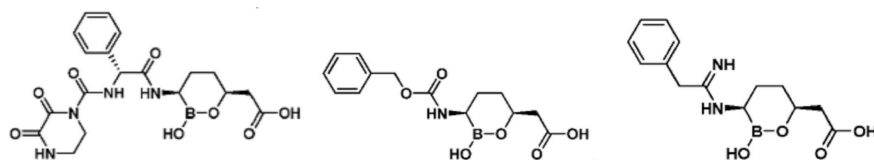
[0096]



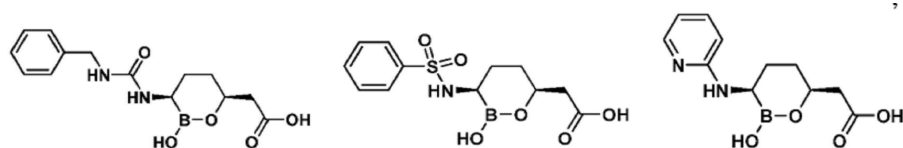
[0097]



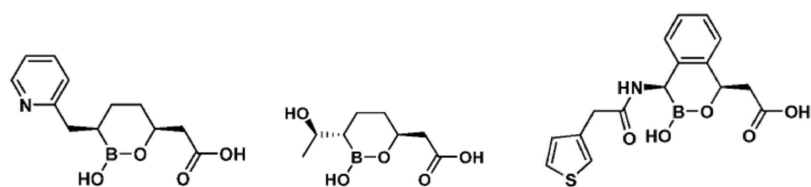
[0098]



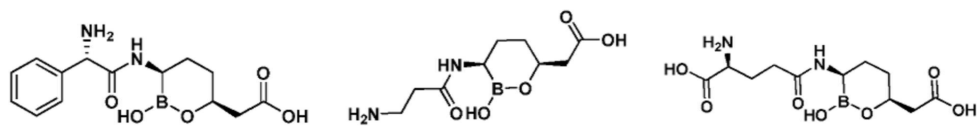
[0099]



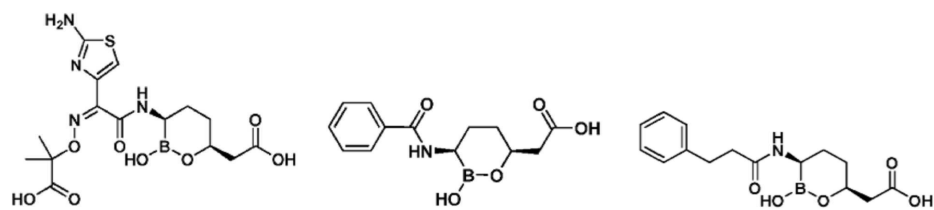
[0100]



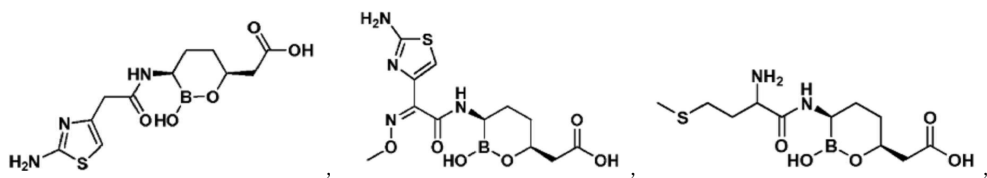
[0101]



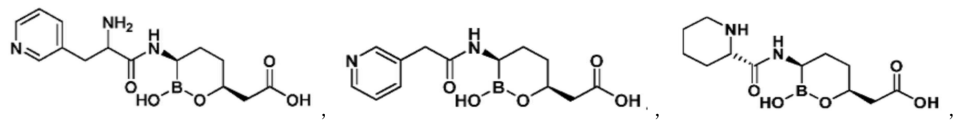
[0102]



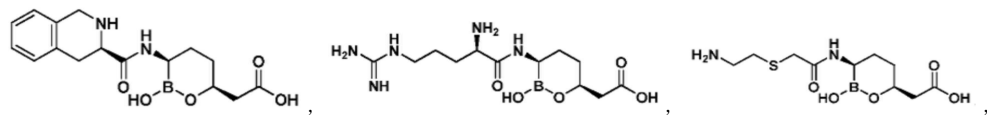
[0103]



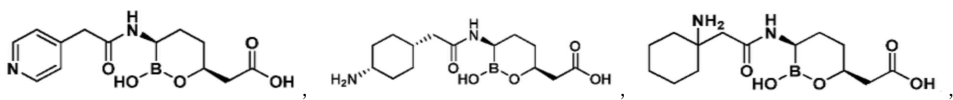
[0104]



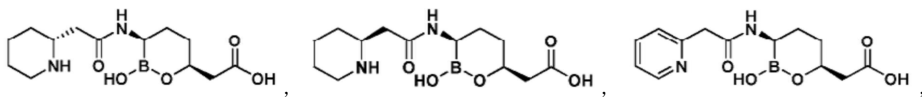
[0105]



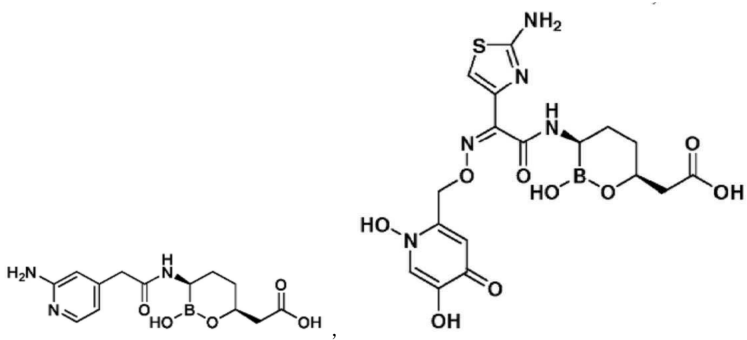
[0106]



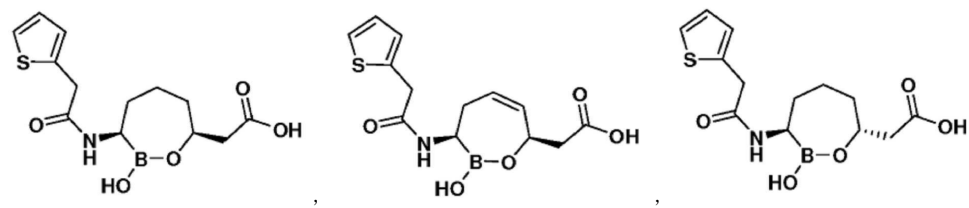
[0107]



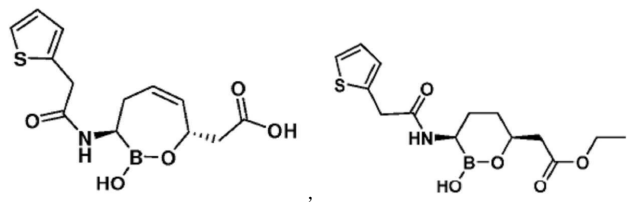
[0108]



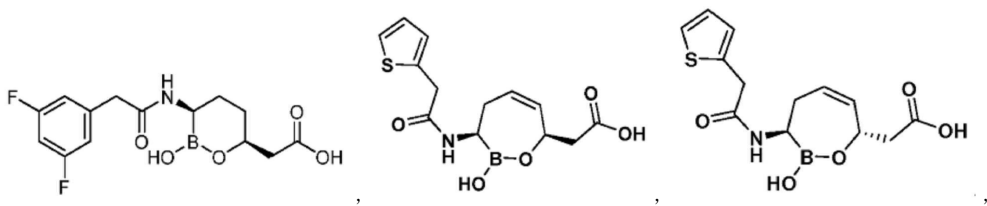
[0109]

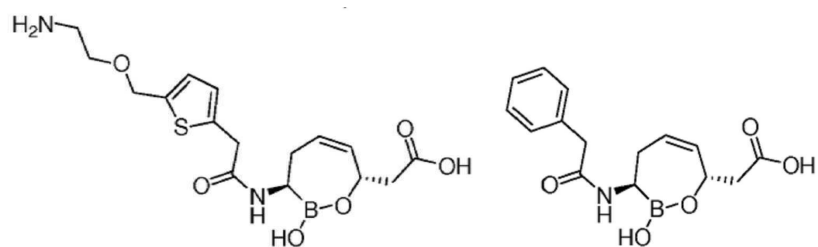
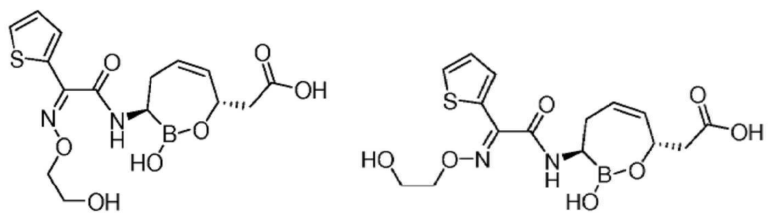
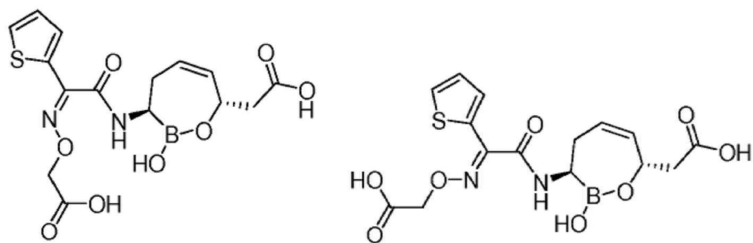
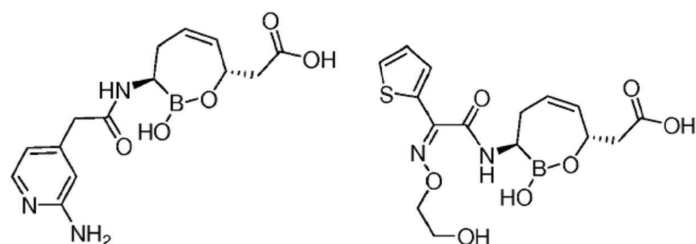
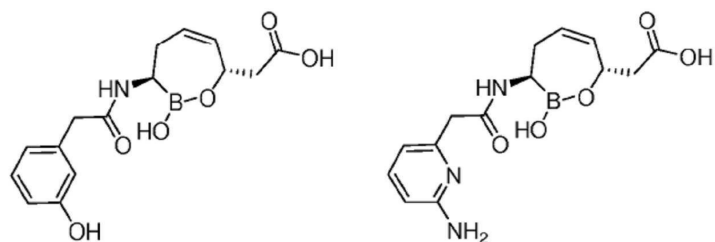
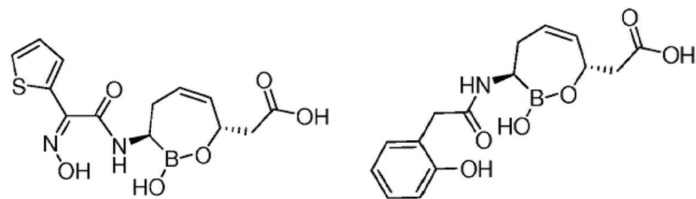
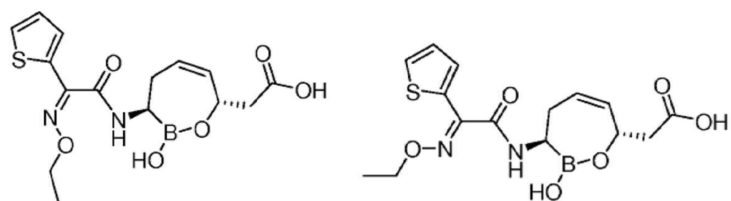


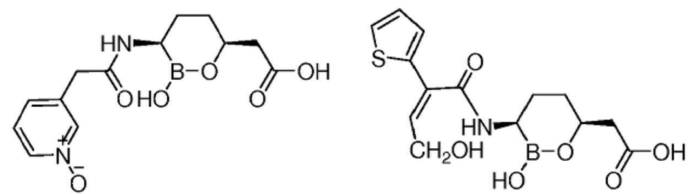
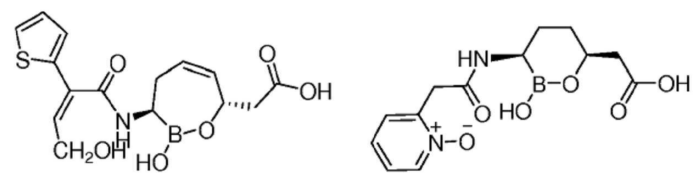
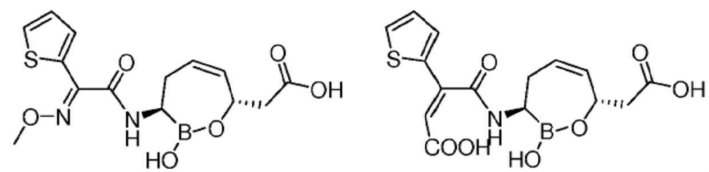
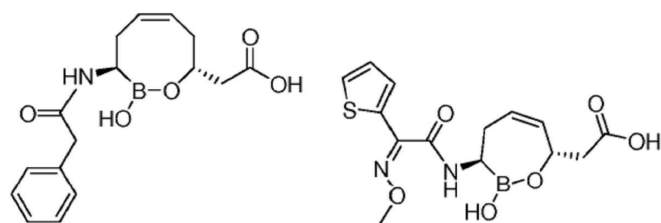
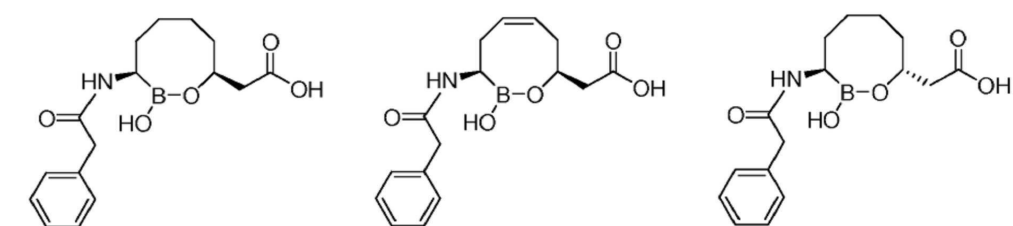
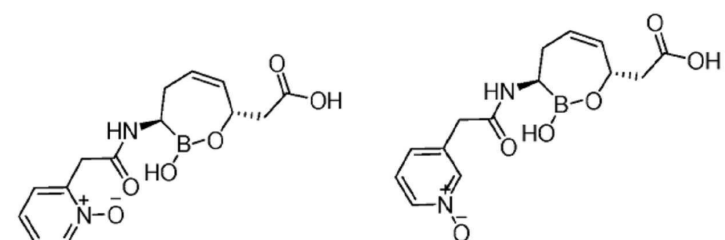
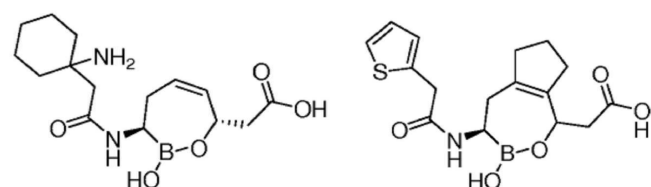
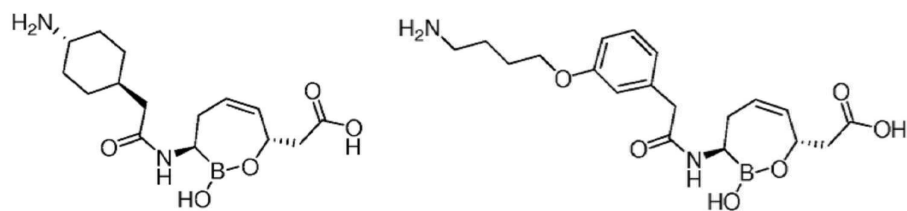
[0110]

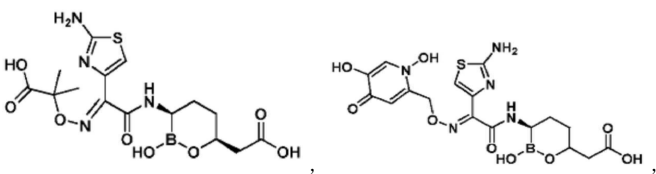
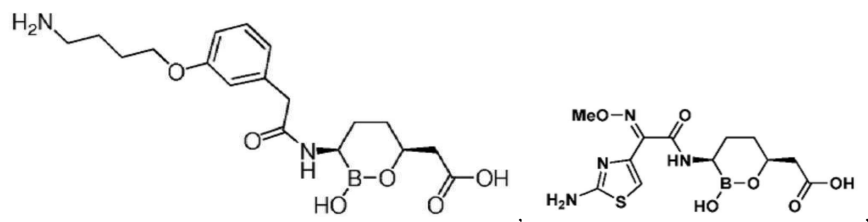
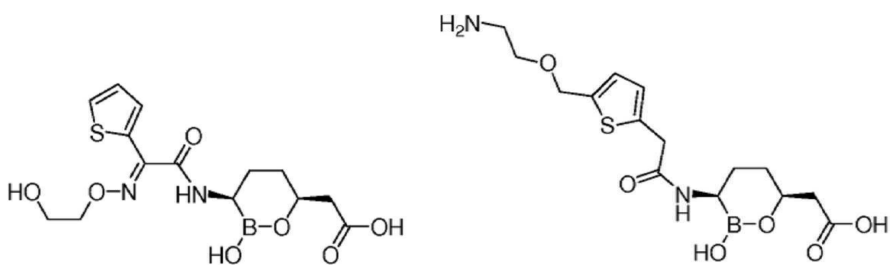
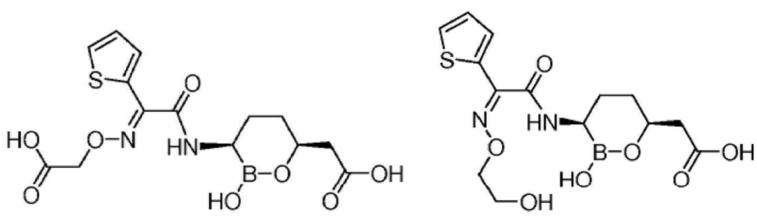
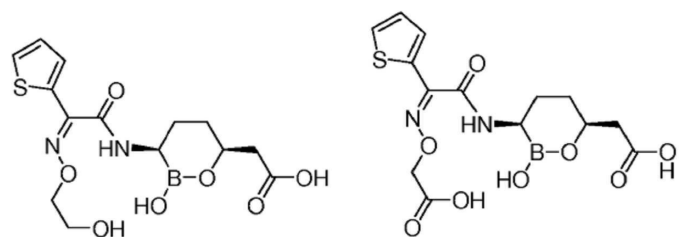
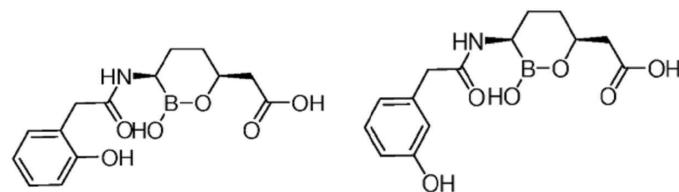
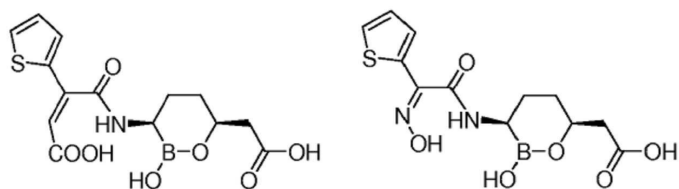


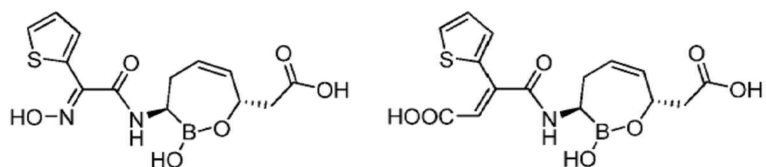
[0111]



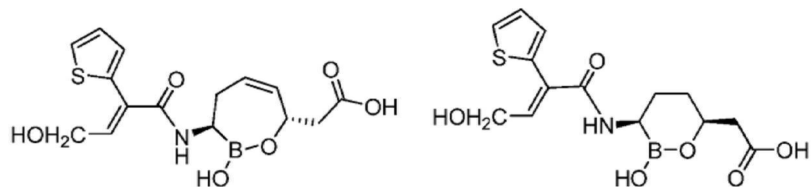




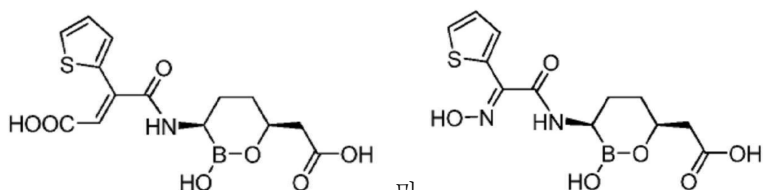




[0134]



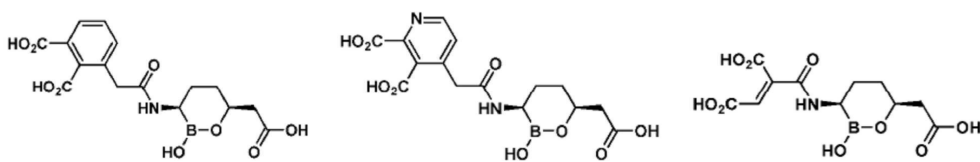
[0135]



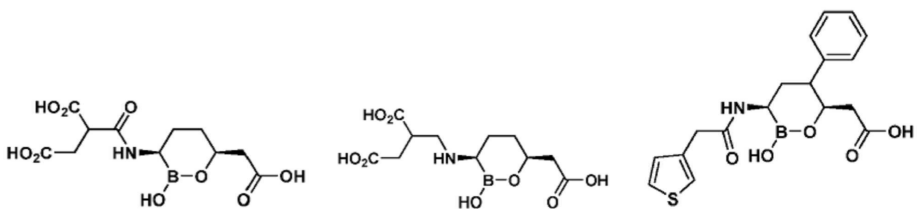
[0136]

[0137]

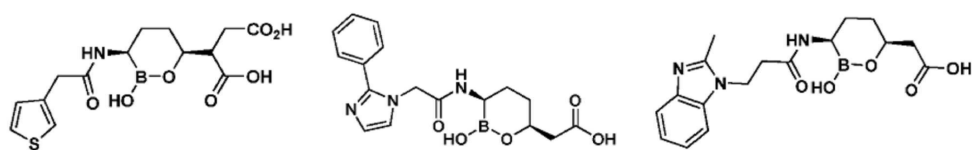
일부 실시예에서, 하기 구조식으로 구성된 군으로부터 선택된 구조를 포함하는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.



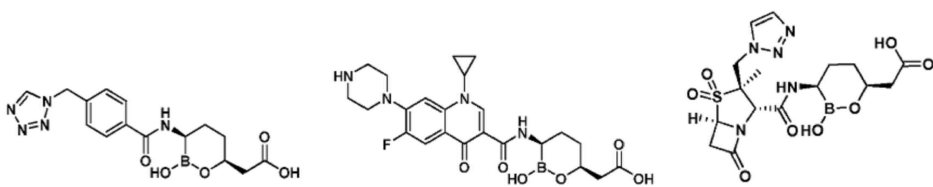
[0138]



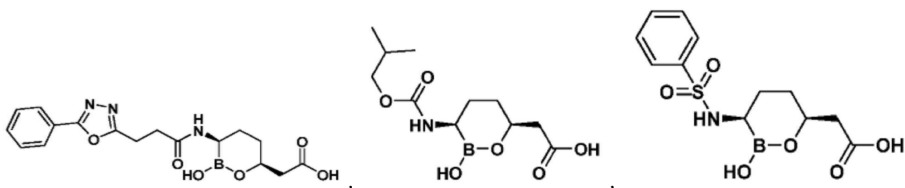
[0139]



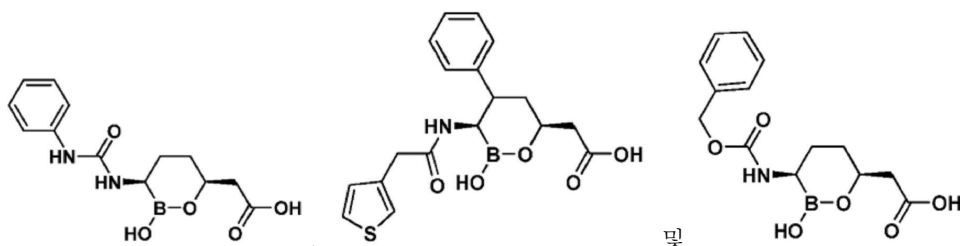
[0140]



[0141]



[0142]



[0143]

[0144]

정의

[0145]

용어 및 치환기는 달리 정의되지 않는 경우 이들의 일반적으로 통용되는 의미로 주어지며, 이들은 정의가 소개될 수 있으며, 달리 소개되지 않으면 이를 통해 이들의 정의가 유지되며, 달리 특정되지 않으면 이들은 단독이거나 다른 그룹의 일부로서 이들의 정의가 유지된다.

[0146]

본 발명에서 사용되는, 용어 "알킬"은 측쇄 또는 직쇄 사슬인 포화된 화학 그룹으로 오직 탄소 및 수소로 이루어져 있으며, 예컨대 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 및 펜틸 등이 있다. 다양한 실시예에서, 알킬기는 비치환이거나 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 치환기는 예를 들어 할로젠, 히드록실, 치환된 히드록실, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 구아니디노, 아미디노, 머캅토, 치환된 머캅토, 카르복시, 설포닐옥시, 카르보닐, 벤질옥시, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 또는 보호기로 적절하게 보호될 수 있는 다른 작용기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 알킬기는 1 내지 20 탄소 원자, 1 내지 9 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 5 탄소 원자를 포함할 수 있다.

[0147]

본 발명에서 사용되는, 용어 "알케닐"은 직쇄 또는 측쇄의 구조를 가진 화합물로 최소한 하나의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 탄소와 수소로만 이루어져 있으며, 예컨대 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 및 이와 같은 화합물 등이 있다. 다양한 실시예에서, 알케닐기는 비치환이거나 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 치환기는 예를 들어 할로젠, 히드록실, 치환된 히드록실, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 구아니디노, 아미디노, 머캅토, 치환된 머캅토, 카르복시, 설포닐옥시, 카르보닐, 벤질옥시, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 또는 보호기로 적절하게 보호될 수 있는 다른 작용기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 알케닐기는 2 내지 20 탄소 원자, 2 내지 9 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 5 탄소 원자를 포함할 수 있다.

[0148]

본 발명에서 사용되는, 용어 "알카이닐"은 직쇄 또는 측쇄의 구조를 가진 화합물로 최소한 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 탄소와 수소로만 이루어져 있으며, 예컨대 1-프로파인일, 1-부타인일, 2-부타인일 및 이와 같은 화합물 등이 있다. 다양한 실시예에서, 알카이닐기는 비치환이거나 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 치환기는 예를 들어 할로젠, 히드록실, 치환된 히드록실, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 구아니디노, 아미디노, 머캅토, 치환된 머캅토, 카르복시, 설포닐옥시, 카르보닐, 벤질옥시, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 또는 보호기로 적절하게 보호될 수 있는 다른 작용기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 알카이닐기는 2 내지 20 탄소 원자, 2 내지 9 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 5 탄소 원자를 포함할 수 있다.

[0149]

본 발명에서 사용되는, 용어 "카보사이클릴"은 고리 시스템 백본이 오직 탄소 원자들을 포함하는 비방향족성 고리 화합물로, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헥세닐 등이 있다. 카보사이클릴기는 여러 접합 고리를 포함할 수 있다. 카보사이클릴은 최소한 하나의 방향족성이 아닌 고리에 모든 불포화도가 제공될 수 있다. 다양한 실시예에서, 알케닐기는 비치환이거나 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 치환기는 예를 들어 할로젠, 히드록실, 치환된 히드록실, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 구아니디노, 아미디노, 머캅토, 치환된 머캅토, 카르복시, 설포닐옥시, 카르보닐, 벤질옥시, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 또는 보호기로 적절하게 보호될 수 있는 다른 작용기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 카보사이클릴기는 3 내지 10 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 6 탄소 원자를 포함할 수 있다.

[0150]

본 발명에서 사용되는, 용어 "사이클로알킬"은 완전히 포화된 카보사이클릴 고리 시스템을 의미한다. 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0151]

본 발명에서 사용되는, 용어 "사이클로알케닐"은 최소한 하나의 이중결합을 갖는 카보사이클릴 고리 시스템을

의미한다. 일 실시예는 사이클로헥세닐이다.

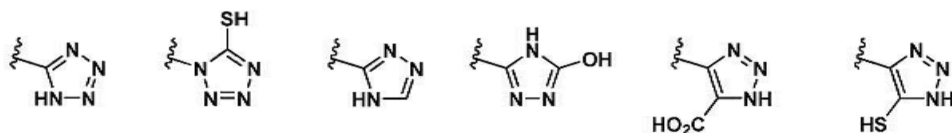
- [0152] 본 발명에서 사용되는, 용어 "저급 알킬"은 알킬기의 부분 집합을 의미하며, 이는 탄화수소 치환기이며, 직쇄 또는 측쇄 구조이다. 보다 바람직하게는 알킬기는 1 내지 4 탄소 원자이고, 직쇄 또는 측쇄 구조이다. 예컨대, 저급 알킬기는 부틸, 프로필, 이소프로필, 에틸 및 메틸일 수 있다. 마찬가지로, "저급"의 용어를 사용하는 라디칼은 바람직하게 라디칼의 알킬 부분에서 1 내지 4 탄소를 지칭한다.
- [0153] 본 발명에서 사용되는, 용어 "아릴"은 고리 백본에 존재하는 원자가 오직 탄소인 단일-고리(예컨대, 페닐기) 또는 다중 축합-고리(예컨대, 나프틸 또는 안트릴)를 포함하는 방향족성 라디칼을 의미한다. 다양한 실시예에서, 아릴기는 비치환이거나 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 예를 들어 수소, 히드록실, 치환된 히드록실, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 히드록실, 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 니트로, 할로, 머캅토, 카르복시, 카르보닐, 벤질옥시, 아릴, 헤테로아릴 및 다른 치환기를 포함할 수 있다. 치환기는 예를 들어 아미노, 시아노, 히드록실, 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 니트로, 할로, 머캅토, 및 다른 치환기를 포함할 수 있다. 바람직하게 아릴기는 페닐기이다.
- [0154] 본 발명에서 사용되는, 용어 "헤테로아릴"은 고리 백본에 존재하는 원자가 하나 또는 그 이상의 헤테로 원자(예컨대, 질소, 산소 또는 황 원자)를 포함하는 방향족성 라디칼을 의미하며 이는 단일-고리(예컨대, 피리딘) 또는 다중 축합-고리(예컨대, 퀴놀린)를 포함할 수 있다. 다양한 실시예에서, 헤테로아릴기는 비치환이거나 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 예를 들어 수소, 히드록실, 치환된 히드록실, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 구아니디노, 아미디노, 머캅토, 치환된 머캅토, 카르복시, 설폰일옥시, 카르보닐, 벤질옥시, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 또는 보호기로 적절하게 보호될 수 있는 다른 작용기를 포함할 수 있다. 헤테로 아릴의 실시예로 사이에닐, 피리딜, 푸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 사이오디아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 사이아디아졸릴, 피라닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 사이아졸릴, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐 및 기타 헤테로아릴 고리를 포함할 수 있다.
- [0155] 상기 정의들은 아릴 및 헤테로아릴 고리에서 치환은 특정 실시예의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 치환이 발생한 경우 라디칼은 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 명명한다. 바람직하게는 치환기 개수는 한 개 내지 세 개이고, 보다 바람직하게는 한 개 또는 두 개의 치환기계 아릴 고리에서 치환된다. 비록 여러 치환기가 유용할 것이나, 주로 아릴 화합물에서 확인되는, 바람직한 치환기는 예컨대, 알킬, 사이클로알킬, 히드록시, 알콕시, 시아노, 할로, 할로알킬, 머캅토 및 유사 구조를 포함한다.
- [0156] 본 발명에서 사용되는, 용어 "아마이드" 또는 "아미도"는 RNR' CO-(R이 알킬, 알카미노카보닐-인 경우) 및 RCONR' (R이 알킬, 알킬카보닐아미노-인 경우)를 모두 포함한다. "아마이드" 또는 "아미도"는 H-CON-, 알킬-CON-, 카보사이클릴-CON-, 아릴-CON-, 헤테로아릴-CON- 또는 헤테로사이클릴-CON-기를 포함하며, 상기 알킬, 카보사이클릴, 아릴 또는 헤테로사이클릴 기는 본 명세서에서 기술된다.
- [0157] 본 발명에서 사용되는, 용어 "에스터"는 ROCO-(R이 알킬, 알콕시카보닐-인 경우) 및 RCOO-(R이 알킬, 알킬카보닐옥시-인 경우)를 모두 포함한다.
- [0158] 본 발명에서 사용되는, 용어 "아실"은 H-CO, 알킬-CO-, 카보사이클릴-CO-, 아릴-CO-, 헤테로아릴-CO- 또는 헤테로사이클릴기-CO-를 의미하며, 상기 알킬, 카보사이클릴, 아릴 또는 헤테로사이클릴 기는 상기 기술한 바와 동일하다. 보다 바람직하게는 아실은 저급 알킬을 포함한다. 전형적인 알킬 아실기는 포밀, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, t-부틸아세틸, 부타노일 및 팔미토일기를 포함한다.
- [0159] 본 발명에서 사용되는, 용어 "할로 또는 할라이드들"은 클로로, 플루오로 또는 아이오도 원자 라디칼이다. 바람직하게는 할라이드들은 클로로 및 플루오로이다. 용어 "할로"는 또한 "할로젠", 또는 "할라이드"로 언급되는 용어로 대체하여 사용할 수 있다.
- [0160] 본 발명에서 사용되는, 용어 "헤테로사이클릴"은 최소한 하나 이상의 헤테로원자를 고리계 백본 내에 포함되어 있는 비-방향족성 순환형 고리계를 의미한다. 헤테로사이클릴기는 다중 접합 고리를 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴기는 최소한 하나의 방향족성이 아닌 고리에 모든 불포화도가 제공될 수 있다. 헤테로원자(들)는(은) 고리계 내부에 비방향족 또는 방향족 고리 중 어떠한 것도 존재할 수 있다. 다양한 실시예에서, 헤테로사이클릴은 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 예컨대, 할로젠, 알콕시, 아실알콕시, 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 히드록실, 머캅토, 카르복시, 카르보닐, 벤질옥시, 아릴, 헤테로아릴 및 다른 치환기를 포함하는 치환 또는 비치환된 치환기를 포함할 수 있으며, 헤테로사이클릴은 바람직하게는 원자가 탄소 또는 질소인 모든

가능한 원자가를 통하는 다른 그룹에 부착된다. 바람직하게는 헤테로사이클릴들은 5 내지 7 각형이다. 단고리 헤테로사이클릴이 육각고리인 경우, 헤테로원자는 산소, 질소 또는 황으로부터 한 개에서 세 개까지 선택되며, 헤테로사이클릴이 오각고리인 경우, 산소, 질소 또는 황으로부터 한 개 또는 두 개의 헤테로원자가 선택된다. 헤테로사이클릴의 실시예는 피롤리딘, 피페리딘, 아제파인, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥사파인, 테트라하이드로싸이오페닐, 테트라하이드로싸이오피라닐, 싸이에파인, 인돌리닐 및 디하이드로벤조퓨라닐을 포함한다.

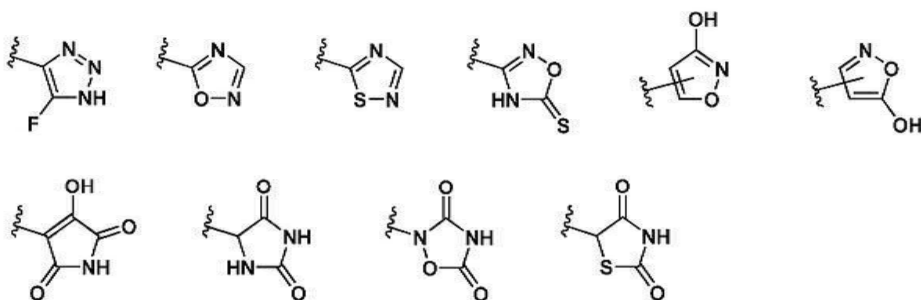
- [0161] 본 발명에서 사용하는, 용어 "치환된 아미노"는 하나 또는 두 개의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴기에 의해 치환된 아미노 라디칼을 의미하며, 상기 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 본 명세서에서 기술된다.
- [0162] 본 발명에서 사용하는, 용어 "치환된 히드록실"은 RO-기를 의미하며, 상기 R은 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기이며, 상기 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는 본 명세서에서 기술된다.
- [0163] 본 발명에서 사용하는, 용어 "치환된 싸이올"은 RS-기를 의미하며, 상기 R은 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기이며, 상기 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는 본 명세서에서 기술된다.
- [0164] 본 발명에서 사용하는, 용어 "설폰닐"은 알킬SO<sub>2</sub>, 아릴SO<sub>2</sub>, 헤테로아릴SO<sub>2</sub>, 카보사이클릴SO<sub>2</sub>, 또는 헤테로사이클릴-SO<sub>2</sub>기를 의미하며, 상기 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는 본 명세서에서 기술된다.
- [0165] 본 발명에서 사용하는, 용어 "설파미도"는 알킬-N-S(O)<sub>2</sub>N-, 아릴-N-S(O)<sub>2</sub>N-, 헤테로아릴-N-S(O)<sub>2</sub>N-, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴기를 의미하며, 상기 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는 본 명세서에서 기술된다.
- [0166] 본 발명에서 사용하는, 용어 "설폰아미도"는 알킬-S(O)<sub>2</sub>N-, 아릴-S(O)<sub>2</sub>N-, 헤테로아릴-S(O)<sub>2</sub>N-, 카보사이클릴-S(O)<sub>2</sub>N- 또는 헤테로사이클릴-S(O)<sub>2</sub>N-기를 의미하며, 상기 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는 본 명세서에서 기술된다.
- [0167] 본 발명에서 사용하는, 용어 "유레이도"는 알킬-NCON-, 아릴-NCON-, 헤테로아릴-NCON-, 카보사이클릴-NCON-, 헤테로사이클릴-NCON-기 또는 헤테로-NCON-기를 의미하며, 상기 헤테로사이클릴기는 질소원자에 의해 부착되며, 상기 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는 본 명세서에서 기술된다.
- [0168] 본 발명에서 사용하는, 용어 "구아니디노"는 알킬-NC(=NR')N-, 아릴-NC(=NR')N-, 헤테로아릴-NC(=NR')N-, 카보사이클릴-NC(=NR')N- 또는 헤테로사이클릴-NC(=NR')N-을 의미하며 상기 R'은 H, 치환 또는 비치환된 히드록실, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며, 상기 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는 본 명세서에서 기술된다.
- [0169] 본 발명에서 사용하는, 치환된 그룹은 비치환된 모체로부터 유래되어 하나 또는 하나 이상의 수소 원자를 다른 원자 또는 그룹으로 교환시킨다. 치환되었을 때, 치환기는 개별적으로 및 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알카이닐, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>카보사이클 (선택적으로 할로, 알킬, 알콕시, 카르복실, 할로알킬, CN, -SO<sub>2</sub>-알킬, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCF<sub>3</sub>으로 치환된), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 5-7 각 고리 헤테로사이클릴 (e.g., 테트라하이드로퓨릴) (선택적으로 할로, 알킬, 알콕시, 카르복시, 할로알킬, CN, -SO<sub>2</sub>-알킬, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCF<sub>3</sub>으로 치환된), 아릴 (선택적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 아릴알킬, 알콕시, 카르복실, CN, -SO<sub>2</sub>-알킬, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCF<sub>3</sub>으로 치환된 할로, 알킬, 아릴로 선택적으로 치환된), 아릴알킬 (선택적으로 할로, 알킬, 알콕시, 아릴, 카르복실, CN, -SO<sub>2</sub>-알킬, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCF<sub>3</sub>으로 치환된), 헤테로아릴 (선택적으로 할로, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 카르복실, CN, -SO<sub>2</sub>-알킬, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCF<sub>3</sub>으로 치환된), 헤테로아릴알킬 (할로, 알킬, 알콕시, 아릴, 카르복실, CN, -SO<sub>2</sub>-알킬, -CF<sub>3</sub>, 및 -OCF<sub>3</sub>으로 치환된), 할로 (e.g., 클로로, 브로모, 아이오드 및 플루오로), 시아노, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시알킬 (i.e., 에터), 아릴옥시, 설프히드릴 (머캅토), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 (e.g., CF<sub>3</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬싸이오, 아릴싸이오, 아미노(-NH<sub>2</sub>), 모노- 및 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 아미노, 4차 암모늄 염, 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시 (e.g., -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>), 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시알킬 (e.g., -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 히드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬싸이오 (e.g., -S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 시아노아미노, 니트로, 카바밀, 옥소 (=O), 카르복시, 글리콜릴, 글리실, 히드라지노, 구아니디닐, 설파밀,

설폰닐, 설퍼닐, 싸이오카르보닐, 싸이오카르복시, C-아마이드, N-아마이드, N-카바메이트, O-카바메이트, 및 유레아로부터 선택된다. 어떤 그룹이 "선택적으로 치환된"으로 기술된 경우에는 그 그룹은 상기 치환기로 치환될 수 있다.

- [0170] 일부 실시예에서, 치환기(들)는(은)  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_7$  카보사이클, 아미노( $-NH_2$ ), 아미노( $C_1-C_6$ )알콕시, 카복실, 옥소( $=O$ ),  $C_1-C_6$  알킬싸이오, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬싸이오, 구아니디닐, 아릴, 5각 내지 7각 고리 헤테로사이클릴, 헤테로아릴알킬, 히드로기, 할로, 아미노( $C_1-C_6$ )알콕시, 및 아미노( $C_1-C_6$ )알콕시알킬로부터 선택되어 개별적으로 및 독립적으로 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환된다.
- [0171] 일부 실시예에서, 치환기(들)는(은)  $C_1-C_6$ 알킬, 아미노( $-NH_2$ ), 아미노( $C_1-C_6$ )알콕시, 카복실, 옥소( $=O$ ),  $C_1-C_6$ 알킬싸이오, 아미노( $C_1-C_6$ )알킬싸이오, 구아니디닐, 히드록시, 할로, 아미노( $C_1-C_6$ )알콕시, 및 아미노( $C_1-C_6$ )알콕시알킬로부터 선택되어 개별적으로 및 독립적으로 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환된다.
- [0172] 일부 실시예에서, 치환기(들)는(은)  $C_1-C_6$ 알킬, 아미노( $-NH_2$ ), 카복실, 옥소( $=O$ ), 구아니디닐, 히드록시 및 할로로부터 선택되어 개별적으로 및 독립적으로 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환된다.
- [0173] 이해해들 것은 특정의 라디칼 명명 규약은 문맥에 따라 모노-라디칼 또는 디-라디칼을 포함할 수 있다. 예컨대, 한 치환기가 분자 내에 두 부착점이 필요한 경우, 그 치환기는 디-라디칼로 이해된다. 예를 들자면, 알킬로 확인되는 하나의 치환기가  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$  및 이와 유사한 경우와 같은 디-라디칼을 포함하는 두 군데 부착점을 필요로 한다. 다른 라디칼 명명 규약은 해당 라디칼은 디-라디칼로 명백하게 지시한다. 예컨대, 본 발명에서 사용하는, 용어 "알킬렌"은 메틸렌, 이소프로필렌, 이소부틸렌, sec-부틸렌, 및 펜틸렌과 같은 오직 탄소와 수소 만을 함유하는 직쇄, 또는 직쇄의 포화 디-라디칼 화학 그룹을 의미하며, 이는 분자 내 두 지점을 통해 부착된다. 본 발명에서 사용하는, 용어 "알케닐렌"은 직쇄 또는 직쇄 사슬 디-라디칼로 오직 탄소와 수소 만을 포함하며, 최소한 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 예컨대 1-프로페닐렌, 2-프로페닐렌, 2-메틸-1-프로페닐렌, 1-부테닐렌, 및 2-부테닐렌과 같은 화합물을 의미하며, 이는 분자 내에서 두 부착점을 통해 부착된다.
- [0174] 본 발명에서 사용하는, 용어 화학 그룹의 "등배전자체"는 동일하거나 유사한 성질을 나타내는 다른 화학 그룹이다. 예를 들어, 테트라졸은 카르복시산의 등배전자체이다. 비록 양자는 다른 분자 식을 가지고 있지만, 카르복시산의 성질을 닮아 있기 때문이다. 테트라졸은 카르복시산을 대체하는 수많은 등배전자체 중의 하나이다. 다른 고려되는 카르복시산 등배전자체는  $-SO_3H$ ,  $-SO_3HNR^9$ ,  $-PO_2(R^9)_2$ ,  $-PO_3(R^9)_2$ ,  $-CONHNHSO_2R^9$ ,  $-COHNSO_2R^9$ , 및  $-CONR^9CN$ 을 포함하며, 이 때,  $R^9$ 은 상기에서 정의된다. 게다가, 카르복시산 등배전자체는 5각 내지 7각 카보사이클 또는 모든 화학적으로 안정한 산화 상태에서  $CH_2$ , 산소, 황, 질소의 어떠한 배합물을 포함하는 헤테로사이클을 포함할 수 있으며, 상기의 고리 구조의 원자들 전부는 선택적으로 하나 또는 그 이상의 위치에서 치환된다. 하기의 구조들은 고려되는 카보사이클 및 헤테로사이클 등배전자체의 예시로, 이에 한정되지 않는다. 언급되는 고리 구조의 원자들은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 위치에서 상기에서 정의된  $R^9$ 으로 치환될 수 있다.



\*



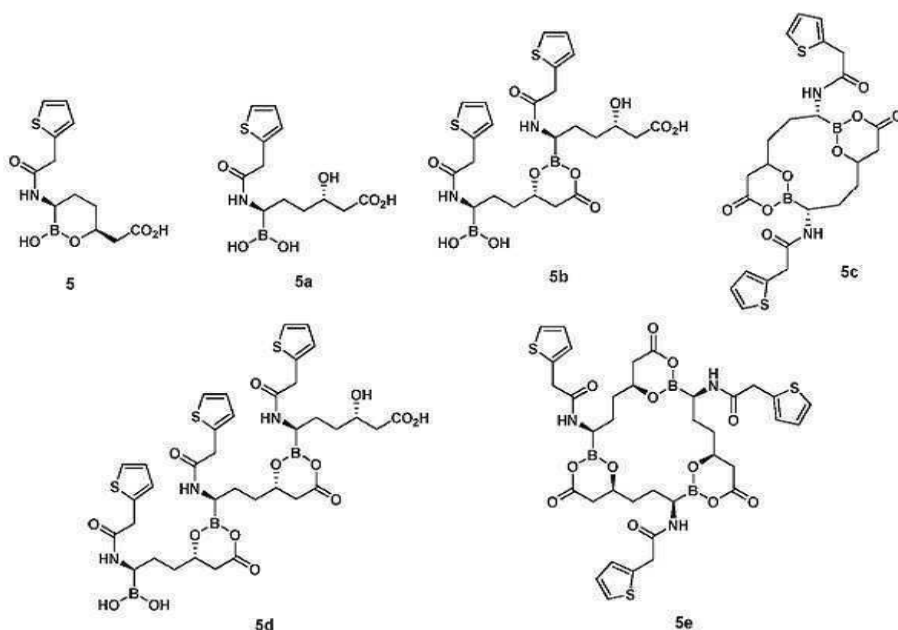
또한 화학적 치환기가 카르복실 등배전자체에 추가될 때도 고려되며, 화합물은 카르복실 등배전자체의 성질을 유지한다. 카르복실 등배전자체는 상기 정의된  $R^9$ 으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 부분들로 선택적으로 치환되며, 그 경우에는 치환과 치환된 위치는 카르복시산 등배전자체의 성질이 제거되지 않는다. 유사하게, 만일 치환기가 화합물의 카르복시산 등배전자체 성질을 파괴한다면, 그러한 카보사이클 또는 헤테로사이클 카르복시산 등배전자체 상에서 하나 또는 그 이상의  $R^9$  치환기의 교체는 화합물의 카르복시산 등배전자체 성질을 유지하거나 카르복시산 등배전자체 성질에 필수적인 하나 또는 그 이상의 원자에서의 치환이 아닌 것으로 고려된다.

본 명세서에서 특이적으로 예시가 되지 않는 다른 카르복시산 등배전자체도 고려된다.

당업자는 본 발명에서 기술된 일부 구조가 다른 화학 구조들로 적절하게 표시될 수 있는 화합물의 공명 구조 또는 토토머일 것임을 예측할 수 있으며, 이는 동역학적인 경우도 마찬가지이고; 당업자는 이와 같은 구조들이 해당 화합물의 샘플의 매우 작은 일부라 하더라도 인지한다.

비록 해당 공명 구조 또는 토토머가 본원 명세서에 표시되지 않는다 하더라도, 해당 화합물은 묘사된 구조 범위 내에서 고려된다.

일부 실시예에서, 보론 에스터의 쉬운 변경 때문에, 본 명세서에서 기술된 화합물들은 대체물로 변환되거나 이와 평형 상태를 이루며 존재할 수 있다. 따라서, 일부 실시예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물은 이들 형태의 하나 또는 그 이상의 배합물로 존재할 수 있다. 예컨대, 화합물 5는 하나 또는 그 이상의 개방형-사슬 형태(5a), 이합체 구조(5b), 고리형 이합체 형(5c), 삼합체 형(5d), 고리형 삼합체 형(5e) 및 이와 유사한 형태로 존재할 수 있다.



- [0184] 본 발명에서 제공된 화합물은 다양한 입체화학적 형태를 포함할 수 있다. 화합물들은 광학이성질체와 마찬가지로 부분입체이성질체도 포함하며, 예를 들어 라세미 혼합물을 포함하는 거울상 이성질체의 혼합물, 각각의 거울상 이성질체 및 부분입체이성질체를 포함하며, 이는 특정한 화합물에서 구조적 비대칭성의 결과로 비롯된다. 각 이성질체의 분리나 각 이성질체의 선택적 합성은 이미 당업계에 공지된 다양한 방법의 적용을 통해 가능하다.
- [0185] 용어 "제제" 또는 "시약"은 모든 물질, 분자, 요소, 화합물, 독립체 또는 이들의 배합물을 포함한다. 이들은 예컨대, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드 또는 모방, 작은 유기 분자, 폴리사카라이드, 폴리뉴클레오티드 및 이의 유사체를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 이는 천연물, 합성 화합물 또는 화학적 화합물 또는 둘 또는 그 이상의 물질의 배합물일 수 있다. 달리 특정하지 않으면, 용어 "제제", "물질" 및 "화합물"은 본 명세서에서 교체하여 사용된다.
- [0186] 본 발명에서 사용되는, 용어 "유사체"는 기준 분자와 구조적으로 닮은 분자이나, 목적된 방법 또는 조절된 방법으로 수정된 분자를 지칭하며, 기준 분자의 특정 치환기를 대체 치환기로 교체하는 방법을 통해 합성한다. 기준 분자와 비교하였을 때, 당업자를 기준으로 유사체는 예상 가능하며, 동일하거나 유사하거나 향상된 유용성을 가진다. 유사체의 합성 및 스크리닝, 향상된 특징(목표 분자에 대한 보다 높은 결합 친화력)을 갖는 알려진 화합물의 변형을 알아보기 위함은 약화학에서 잘 알려진 접근법이다.
- [0187] 용어 "포유류"는 통상적인 생물학적 의미로 사용된다. 따라서, 인간, 가축, 말, 고양이, 쥐 및 생쥐를 포함하며, 다양한 다른 종도 포함한다.
- [0188] 용어 "미생물 감염"은 척추동물, 무척추동물, 어류, 식물, 새 또는 포유류인 주요 생물에 대한 병원성 미생물의 침입을 의미한다. 이는 포유류 또는 다른 생물체의 신체 내부 또는 신체 상에 일반적으로 존재하는 병원균의 지나친 번식을 포함한다. 보다 일반적으로 세균 감염은 미생물 군집의 존재로 숙주에 손상을 주는 모든 경우를 포함할 수 있다. 특히 본 명세서는 세균 감염에 적용된다. 보다 바람직한 실시예의 화합물은 미생물 번식에 처리하거나 세포 배양 또는 다른 미디어의 감염을 치료, 또는 무생물 표면 또는 대상에 처리하는데 또한 유용하며, 본 명세서에 기재된 바람직한 실시예가 명백하게 청구항에서 특정한 경우를 제외하고는 고등 생물의 처리에만 한정되지 않는다.
- [0189] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 어떠한 또는 모든 용매, 분산제, 코팅제, 항세균제 및 항진균제, 아이소토닉, 흡수 지연제 및 이와 유사한 제제를 포함한다. 약제학적으로 활성인 물질에 대한 미디어 및 제제의 사용은 당업계에서 널리 알려져 있다. 해당 미디어 또는 제제가 활성 구성요소와 양립할 수 없는 예외에 해당되지 않는 한, 이는 치료적 조성물의 용도로 고려된다. 보충 활성 구성요소는 또한 조성물 내에 포함될 수 있다. 게다가, 당업계에서 널리 사용되는 다양한 첨가물이 포함될 수 있다. 이러한 화합물들은 하기의 문헌 등에 기술되어 있다. (e.g., in the Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ.Considerations for the inclusion of various components in pharmaceutical compositions are described, e.g., in Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press)
- [0190] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 바람직한 실시예에서의 생물학적 효과 및 화합물의 성질을 함유하지만 생물학적으로 또는 다른 경우에 바람직하지 않은 경우가 아닌 것을 지칭한다. 다양한 경우에서, 바람직한 실시예에서의 화합물은 아미노 및/또는 카복실 기나 이와 유사한 기로 인하여 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 첨가물 염은 무기산 및 유기산을 형성할 수 있다. 염으로부터 형성된 무기산은 예컨대, 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 및 이와 유사한 산을 포함하는 것으로부터 유래될 수 있다. 염으로부터 형성된 유기산은 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 글리콜릭산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 및 이와 유사한 산을 포함하는 것으로부터 유래될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염기 첨가물 염은 무기 및 유기 염기를 형성할 수 있다. 염으로부터 형성된 무기염기는 예컨대, 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 및 이와 유사한 염기를 포함하는 것으로부터 유래될 수 있다. 보다 바람직하게는 암모늄, 포타슘, 소듐, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 유래될 수 있다. 염으로부터 형성된 유기 염기는 예컨대, 일차, 이차 및 삼차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 고리형 아민, 염기 이온 교환 수지 및 이와 유사한 염기를 포함하는 것으로부터 유래될 수 있으며, 보다 구체적으로는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민으로부터 유래된다. 당업계에 널리 알려진 이와 같은 염은 WO 87/05297, Johnston et al., published September 11, 1987에 기술되어 있다.(해당 참고 문헌은 본 명세서 전부에서 포함된다)

- [0191] "용매 화합물"은 용매, EPI, 대사물 또는 이의 염의 상호작용에 의해 생성된 화합물을 지칭한다. 바람직한 용매 화합물은 수화물을 포함하여 약제학적으로 허용 가능한 용매화합물이다.
- [0192] 본 명세서에서 사용하는, 용어 "대상"은 인간 또는 개, 생쥐, 쥐, 소, 양, 돼지, 염소, 인간이 아닌 영장류 또는 닭과 같은 조류, 모든 다른 척추동물 및 무척추동물 등의 인간이 아닌 포유류를 의미한다.
- [0193] 치료적 효과는 어느 정도, 하나 또는 그 이상의 감염 증세를 완하시키며, 감염을 치료하는 것을 포함한다. 용어 "치료"는 감염에 관계되는 생균의 엄청난 수를 제거하는 것을 포함하여 활성 감염 증세를 제거하는 것을 의미한다. 그러나, 치료 후에도 존재할 수 있는 감염의 장기간 또는 영구적 효과가 획득된다. (광범위한 조직 손상을 포함하여)
- [0194] 본 발명에서 사용하는, 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는 것"은 예방적 및/또는 치료적 목적을 위해 약제학적 조성물을 투여하는 것을 나타낸다. 용어 "예방적 치료"는 아직 감염되지 않았으나 감염이 의심되거나, 다른 위험, 특정 감염을 치료함으로써, 감염이 진행될 수 있을 예후를 감소시키는 것을 나타낸다. 용어 "치료적 치료"는 이미 감염으로부터 고통 받는 환자에게 투여하는 치료하는 것을 의미한다.
- [0195] 투여 및 약제학적 조성물
- [0196] 일부 실시예에서 하기의 약제학적 조성물을 포함하는 것을 제시한다: (a) 고리형 보론산 에스터 유도체의 안전하고 약제학적으로 유효한 양 또는 그것의 대응하는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 토토머, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 (b) 약제학적으로 허용 가능한 담체.
- [0197] 고리형 보론산 에스터 유도체는 예컨대, 이전에 기술된 질병 상태에 대한 치료에 제공하는데 효과적인 일일 복용량으로 치료적으로 효과적인 복용량에 맞춰 투여한다. 일반적으로, 사람 투여 기준은 바람직한 실시예의 화합물에 대해 최적화 되어 있지만, 본 발명에서 기술되는 고리형 보론산 에스터 유도체 대부분의 일일 복용량은 몸무게의 0.25 mg/kg 내지 120 mg/kg이거나 — 이상, 0.5 mg/kg 내지 70 mg/kg, 1.0 mg/kg 내지 0 mg/kg, 또는 1.5 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 따라서, 70 kg 몸무게인 사람에 대한 투여에 대하여, 복용량 범위는 일일 17 mg 내지 8000 mg, 일일 35 mg 내지 7000 mg 또는 그 이상, 일일 70 mg 내지 6000 mg, 일일 100 mg 내지 5000 mg, 일일 200 mg 내지 3000 mg이다. 물론, 활성 화합물 양은 대상과 치료되는 질병 상태, 고통의 심각함, 투여 방법과 스케줄, 처방하는 의사의 판단에 의존하게 될 것이다.
- [0198] 본 발명에서 개시된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염의 투여는 하기에 제시된 방법, 경구, 피하, 정맥내, 비강내, 국부적, 경피, 복막, 근육 내, 폐 내, 질 동맥, 직장 또는 안구 내를 포함하여 유사한 효과를 발휘하는 제제를 투여하는 허용된 방법을 통해 투여할 수 있으나 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 경구 및 비경구 투여는 바람직한 실시예의 대상이 되는 징후를 치료함에 있어서 관련적이다.
- [0199] 상기 기술되는데 적합한 화합물은 이 조건의 치료에 사용하기 위해 약제학적 조성물로 제조할 수 있다. 표준 약제학적 제조 기술은 문헌 Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)에 개시되어 있으며, 이는 본원 명세서 전체로서 포함된다.
- [0200] 상기 기술되는데 적합한 선택된 화합물에 더하여, 실시예는 약제학적으로 허용 가능한 담체에 담긴 조성물을 포함한다. 본 발명에서 사용되는, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 포유류에 투여하는데 적합한 하나 또는 그 이상의 호환가능한 고체 또는 액체 충전 회석액 또는 캡슐화된 물질을 의미한다. 본 발명에서 사용되는, 용어 "호환가능한"은 주요 화합물과 혼합될 수 있는 구성요소로, 어떤 의미로 일반적인 사용 환경 아래 조성물의 약제학적 효율을 상당히 떨어뜨릴 수 있을 상호 작용이 나타나지 않는 조성물의 구성요소를 의미한다. 물론, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 바람직하게는 동물에 투여하는데, 바람직하게는 포유류가 치료되는데에 적합한 충분히 고순도이고, 충분히 저독성이어야 한다.
- [0201] 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 구성요소로 이용될 수 있는 물질의 예로 락토스, 글루코스, 수크로스, 같은 당류; 옥수수 전분, 감자 전분, 메틸 셀룰로오스와 같은 전분류; 파우더화된 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 탈크; 스테아르산과 마그네슘 스테아레이트염과 같은 고체 윤활유; 황산칼슘; 땅콩유, 면실유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 카카오유와 같은 식물유; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소비톨, 만니톨과 에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 알긴산; TWEENS와 같은 유화제; 라우릴황산나트륨과 같은 습윤제; 착색제; 향신료; 알약, 안정제; 황산화제; 방부제; 발열성 물질 제거 증류수; 아이소토닉과 인산 완충 용액이 있다.
- [0202] 주요 화합물과 결합하는데 이용되는 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은 기본적으로 화합물이 투여되는 방법에 따라 결정된다.

- [0203] 본 발명에서 기술된 조성물은 바람직하게는 유닛 제형으로 제공된다. 본 발명에서 사용하는, 용어 "유닛 제형"은 동물에 대해, 보다 바람직하게는 포유류에 대해 양질의 의료 행위에 있어서 투여에 적합한 상당한 양의 화합물을 함유하는 일회량으로 포함하는 조성물이다. 그러나 일회량 또는 유닛 제형의 제조는 제형이 하루에 한 번 또는 치료 과정에서 한 번인 것을 의미하는 것은 아니다. 해당 제형은 하루에 한 번, 두 번, 세 번 또는 그 이상 투여되고, 일련의 시간이 지나 (예컨대, 30분 내지 2-6시간마다) 투입하는 것과 같이 투여하거나, 또는 연속적으로 투여하고, 일련의 치료 과정 동안에 한 번 이상 투여할 수 있는 것으로 해석되며, 한 번의 투여가 특별히 제외되지 않는다. 당업자라면 해당 처방이 치료의 모든 과정을 특이적으로 고려하지 않음을 인식할 수 있으며, 해당 결정은 처방 보다는 치료 기술분야에서 통상의 기술로 취급된다.
- [0204] 상기 기술되는데 적합한 조성물은 투여를 위한 다양한 방법으로 적합한 방법의 그 어떠한 것이어도 무방하며, 예컨대, 구강, 비강, 직장, 국부적(경피 포함), 안구, 뇌내, 두개 내, 척추 강내, 동맥 내, 정맥 내, 근육 내, 또는 다른 비경구 투여 방법일 수 있다. 당업자는 경구 및 비강 조성물이 흡입을 통해 투여되고, 사용 가능한 방법론을 만드는 것을 인식할 것이다. 바람직한 투여의 특정 경로에 의존하여, 당업계에서 널리 알려진 다양한 약제학적으로 허용 가능한 담체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 고체 또는 액체 필러, 희석제, 하이드로트로피, 계면활성제, 및 캡슐화 물질을 포함한다. 선택적인 약제학적으로-활성인 물질은 실질적으로 화합물의 억제 행위를 막지 않는 것을 포함한다. 화합물과의 결합에 관여하는 여러 담체들은 화합물의 유닛 제제당 투여를 위한 물질의 실질적인 양을 제공하는데 충분하다. 본 명세서에서 기술된 방법으로 적합한 복용 형을 제조하기 위한 기술 및 구성성분은 다음의 참조 문헌에 기술되어 있으며, 본 명세서 전체에 대해서 기술된다: Modern Pharmaceuticals, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).
- [0205] 테블릿, 캡슐, 그레놀 및 벌크 파우더 형과 같은 고체 형태를 포함하는 다양한 경구 복용 형태가 사용될 수 있다. 이들 경구형은 안전하고 효과적인 양으로, 일반적으로 화합물에 대하여 최소 약 5%에서, 최대 약 90%까지 포함한다. 테블릿은 적합한 바인더, 윤활제, 희석액, 붕해제, 착색제, 향신료, 순환 유도제, 용해제를 포함하는 압축되고, 테블릿 가루, 장용성 제피, 당-코팅, 필름-코팅, 또는 다중-압축된 형태일 수 있다. 액체 경구 복용 형태는 적합한 용매, 보존제, 에멀징 제제, 서스펜션 제제, 희석액, 감미료, 용해제, 착색제 및 향신료를 함유하는 수용액, 에멀전, 서스펜션, 용액 및/또는 비-기포성 그레놀, 및 기포성 그레놀로부터 복원된 기포성 제조를 포함한다.
- [0206] 경구 투여를 위한 유닛 복용 형의 제조에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에서 널리 알려져 있다. 테블릿은 전형적으로 종래의 약제학적으로-호환 가능한 안정한 희석액과 같은 첨가물질 예컨대, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 락토오스, 셀룰로오스; 녹말, 젤라틴, 수크로오스와 같은 바인더; 녹말, 알긴산, 크로스카멜로오스와 같은 정제 분해 물질; 스테아린산 마그네슘, 스테아르산 및 탈크와 같은 유효제를 포함한다. 이산화실리콘과 같은 활택제는 파우더 혼합물의 유동성을 증대시키는 데에 사용될 수 있다. FD&C 염료와 같은 착색제는 외관을 위해 첨가될 수 있다. 아스파탐, 사카린, 멘솔, 페퍼민트 및 과일 향과 같은 감미료 및 향신료는 저작성 테블릿에 첨가제로 적합하다. 캡슐은 전형적으로 하나 또는 그 이상의 상기 개시된 고체 희석제를 포함한다. 맛, 가격, 저장 안정성과 같은 필수적이지 않은, 2차적 고려 요소에 의존하는 담체 구성요소의 선택은, 당해 기술분야의 통상의 기술자라면 용이하게 제조할 수 있다.
- [0207] 또한, 경구형 구성요소는 액체 용액, 에멀전, 서스펜션 및 이와 유사한 물질을 포함한다. 해당 구성요소를 제조하는데 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 널리 알려져 있다. 시럽, 엘릭시르제, 에멀전, 서스펜션에 대한 담체의 일반적 구성요소로 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 수크로오스, 소비톨 및 물을 포함한다. 서스펜션에 대해서, 서스펜션 제제는 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, AVICEL RC-591, 트래거캔스와 알긴산 나트륨을 포함하고, 일반적인 습윤제는 레시틴과 폴리소베이트 80을 포함하며; 일반적인 보존제는 메틸 파라벤과 벤조산 나트륨을 포함한다. 또한 경구 액체 구성요소는 하나 또는 그 이상의 상기 기술된 감미료, 향신료와 착색제를 포함할 수 있다.
- [0208] 또한 이러한 구성요소는 널리 알려진 방법, 일반적으로 pH 또는 시간-의존적 코팅법에 의해 코팅할 수 있으며, 주요 화합물은 위장관에서 국부적인 적용에 적합한 속도로, 바람직한 작용으로 확대되기 위한 다양한 시간에 맞춰 방출된다. 상기 복용 형태는 일반적으로 하나 또는 그 이상의 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, Eudragit 코팅, 왁스, 셀락을 포함하지만 반드시 이에 한정하지 않는다.

- [0209] 상기 기술된 구성요소는 선택적으로 다른 약물 활성제를 포함할 수 있다.
- [0210] 주요 화합물의 시스템적 전달 시키는 데 적합한 다른 구성요소로 설하선, 구강, 비강 복용 형을 포함한다. 이러한 구성요소는 일반적으로 하나 또는 그 이상의 용해성 필러 물질 예컨대, 수크로오스, 소비톨, 만니톨을 포함하며; 아카시아, 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스와 같은 바인더를 포함한다. 또한 상기 개시된 활택제, 유화제, 감미료, 착색제, 향산화제와 향신료도 포함될 수 있다.
- [0211] 국부적 안구용으로 제조된 액체 조성물은, 국부적으로 눈에 투여할 수 있도록 제조된다. 때론 제형 고려(예컨대, 약물 안정성)가 최적의 편안함만큼 필요하지 않을 지도 모르지만, 편안함은 가능한 한 최대화하여야 한다. 편안함이 최대화 될 수 없는 경우에는 액체는 환자에게 국부적 안구용으로 사용할만한 정도로 제제화되어야 한다. 부가적으로 국부적으로 허용 가능한 액체는 1회용으로 포장되거나 과남용에 대한 오염을 방지하기 위한 방부제를 함유해야 한다.
- [0212] 안구용이기 위해, 종종 용액 또는 약제는 담체로서 생리적 식염 용액을 사용하여 제조한다. 바람직하게 안구 용액은 적당한 완충 시스템을 가진 안정한 pH에서 유지되어야 한다. 또한 제제는 관습적으로, 약제학적으로 허용 가능한 방부제, 안정제, 계면 활성제를 포함할 수 있다.
- [0213] 벤잘코늄 클로라이드, PHMB, 클로로부탄올, 티머로살, 페닐머큐릭, 아세테이트 및 페닐머큐릭 나이트레이트를 포함하는 방부제는 본 발명에서 개시된 약제학적 조성물에 사용될 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 예를 들어 바람직하게 계면활성제는 Tween 80이다. 비슷하게 다양한 바람직한 담체는 본 발명에서 개시된 안구 제법에서 이용할 수 있다. 이들 담체는 폴리비닐 알코올, 포비돈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴록사머, 카복시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스 및 정제수를 포함하지만 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0214] 긴장성 조정제는 첨가되거나 필요하거나 또는 편리할 수 있다. 이들은 특히 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린이거나, 어떠한 다른 적합한 안구용으로 허용되는 긴장성 조정제를 포함하지만 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0215] 결과적으로 초래된 제조가 안구용으로 허용 가능하다면, 다양한 완충용액과 pH를 조절하는 수단이 사용될 수 있다. 많은 조성물에서, pH는 4 내지 9 사이에 있을 것이다. 따라서, 아세트산염 완충용액, 시트르산염 완충용액, 인산염 완충용액 및 붕산염 완충용액을 포함한다. 산 또는 염기는 필요하다면 이들 제제의 pH 조절에 사용할 수 있다.
- [0216] 같은 맥락에서, 안구용으로 허용 가능한 향산화제는 메타중아황산나트륨, 싸이오황산나트륨, 아세틸시스테인, 부틸레이티드히드록시아니솔 및 부틸레이티드히드록시톨루엔을 포함하나 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0217] 안구용 제제에 포함될 수 있는 다른 첨가 구성요소로, 킬레이트제가 있다. 바람직한 킬레이트제는 EDTA이나, 다른 킬레이트제도 적절하게 또는 EDTA와 함께 사용할 수 있다.
- [0218] 국부용으로, 크림, 연고, 젤, 용액 또는 서스펜션 등은 본 발명에서 기술된 화합물을 포함하여 사용된다. 국부용 제제는 일반적으로 약제학적 담체, 보조-용매, 유화제, 침투 강화제, 보존제 및 피부연화제로 이루어져 있다.
- [0219] 정맥 내 투여로, 본 발명에서 기술된 화합물 및 조성물은 식염수 또는 텍스트로스 용액과 같은 약제학적으로 허용 가능한 희석액에 용해되거나 분산되어 있다. 원하는 pH를 맞추기 위해 NaOH, 탄산나트륨, 아세트산염 나트륨, HCl, 시트르산과 같은 적합한 첨가제를 포함할 수 있으나 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 다양한 실시예에서, 최종적인 조성물의 pH 범위는 2 내지 8, 또는 바람직하게는 4 내지 7이다. 향산화제 첨가제는 아황산수소나트륨, 아세톤 아황산수소나트륨, 포름알데하이드 나트륨, 설폭실레이트, 싸이오우레아, 및 EDTA를 포함할 수 있다. 다른 한정되지 않는 최종 정맥 내 조성물에서 확인되는 적합한 첨가제는 인산염 나트륨 또는 인산염 칼륨, 시트르산, 타타르산, 젤라틴과 텍스트로스, 만니톨, 텍스트란과 같은 탄수화물을 포함할 수 있다. 그 밖의 허용 가능한 첨가제는 하기에 기술된 문헌에 나타나 있으며 (Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311 and Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332) 이는 본 명세서 전부에 대해 명시되어 있다. 항미생물제는 정균 또는 정진균 용액을 만들기 위해 포함될 수 있으며, 페닐머큐릭 나이트레이트, 티머로살, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 페놀, 크레솔 및 클로로부탄올을 포함하나 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0220] 최종 조성물은 장시간동안 환자에게 주입될 수 있다. 다양한 실시예에서, 주입 시간은 5분내지 지속 주입, 10분 내지 8시간, 30분 내지 4시간, 1시간 내지 3시간이다. 본 발명의 일 실시예에서, 약물은 3 시간 동안 주입된다. 바람직하게는 반복될 수 있는 주입 간격은 6시간, 8시간 또는 24시간일 수 있다.
- [0221] 정맥 내 투여용 조성물은 케어기버(caregiver)에 멸균수, 식염수 또는 텍스트로스가 첨가된물과 같은 적합한 희석액으로 복원되는 하나 또는 그 이상의 고체 형태로 제공될 수 있다. 복원된 농축 용액은 25 내지 1000 ml, 30 내지 500 ml, 또는 50 내지 100 ml의 부피를 가지는 주사 용액에 추가적으로 희석할 수 있다. 다른 실시예로, 본 발명의 조성물은 주사를 이용하여 투여할 수 있는 형태로 제공된다. 본 발명에 기술된 화합물의 배합물 및 다른 제제를 투여하는 것을 포함하는 실시예에서, 배합물은 혼합물 형태로 케어기버에 제공될 수 있으며, 케어 기버는 투여 전에 두 제제를 혼합하거나 두 제제를 분리하여 투여할 수 있다.
- [0222] 본 발명에 기술된 활성 화합물의 실제 복용은 특이적 화합물, 치료 상황에 의존하며, 적절한 복원의 선택은 당 업자라면 용이하게 실시할 수 있다.
- [0223] 정맥 내 투여를 위한 키트
- [0224] 일부 실시예는 본 발명에서 기술된 화합물 및 첨가제, 향미생물 제를 함유하는 키트를 포함한다. 일 실시예에서, 이들 구성 성분들은 단독의 멸균 용기에 넣어 제공된다. 복원을 위한 고체의 경우, 제제는 미리 혼합하여 컨테이너에 연속적으로 첨가하거나, 두 차례 분리 단계를 거쳐 컨테이너에 드라이-파우더 형태로 채워 넣을 수 있다. 일부 실시예에서, 고체는 멸균 결정 생성물이다. 다른 실시예에서, 고체는 냉동건조 고체이다. 일 실시예에 있어서, 이들 구성 성분은 냉동건조 상태이다. 냉동 건조에 첨가하는 제제로 인산염 칼륨, 시트르 산, 타타르산, 젤라틴과 텍스트로스, 만니톨, 텍스트란과 같은 탄수화물을 포함하여 첨가되나 이에 한정되지는 않는다. 일 실시예는 컨테이너에 넣기 전 또는 후에 방사능처리 한 비-멸균 고체를 포함한다.
- [0225] 액체의 경우, 제제는 투여를 위한 준비를 위해 희석액에 용해시키거나 분산시킬 수 있다. 다른 실시예로, 용액 또는 분산액은 투여에 선행하여 추가적으로 희석시킬 수 있다. 일부 실시예는 IV 백(IV bag)에 액체를 넣는 것을 포함한다. 액체는 안정도를 향상시키기 위해 동결시킬 수 있다.
- [0226] 일 실시예에서, 컨테이너는 pH 조절제, 용액화 제제 또는 분산제와 같은 다른 구성요소를 포함한다. pH 조절제로 NaOH, 탄산나트륨, 아세트산나트륨, HCl 및 시트르산을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0227] 본 명세서에서 기술되는 첨가제(예컨대, 항세균제)에 대한 화합물의 물 비율은 10:1 내지 1:10, 8:1 내지 1:8, 5:1 내지 1:5, 3:1 내지 1:3, 2:1 내지 1:2 또는 1:1일 수 있다. 다양한 실시예로 본 발명에서 기술된 화합물 양은 100 mg 내지 5 g, 500 mg 내지 2 g, 또는 약 1 g일 수 있다. 유사하게, 다양한 실시예로, 본 발명에서 기술된 첨가제의 양은 100 mg 내지 5 g, 500 mg 내지 2 g, 또는 약 1 g일 수 있다.
- [0228] 대안적 실시예로, 두 구성요소는 독립된 컨테이너에 넣을 수 있다. 각 컨테이너는 고체, 용액 또는 분산액을 포함할 수 있다. 해당 실시예에서, 두 컨테이너는 하나의 포장으로 넣거나 각각 개별적으로 넣을 수 있다. 일 실시예에서, 본 발명에 기술된 화합물은 첨가제(예컨대, 항세균제)가 복원을 위해 준비된 고체로 제공되는 것과 비교하여 용액으로 제공된다. 각 일 실시예에서, 본 명세서에서 기술된 화합물 용액은 다른 제제를 복원하기 위해 희석제로 사용된다.
- [0229] 치료 방법
- [0230] 본 발명의 일부 실시예는 본 명세서에서 기술된 고리형 보론산 에스터 유도체를 포함하는 화합물 및 조성물로 세균 감염을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 방법은 본 명세서에서 기술된 화합물, 조성물, 약제학적 조성물을 치료가 필요한 대상에 투여하는 방법을 포함한다. 일부 실시예에서, 세균 감염은 본 명세서에서 기술된 박테리아를 포함한다. 앞서 말한 것으로부터 인식되는 것과 같이, 세균 감염의 치료 방법은 위험이 있는 대상에서 세균 감염을 방지하는 방법을 포함한다.
- [0231] 다른 실시예는 치료가 필요한 대상에 화합물의 배합물을 투여하는 것을 포함한다. 배합물은 본 명세서에서 기술되는 화합물, 조성물, 약제학적 조성물을 추가적 약제와 함께 포함할 수 있다.
- [0232] 일부 실시예는 본 명세서에서 기술되는 화합물, 조성물 및/또는 약제학적 조성물을 추가적 약제와 함께 공동-투여하는 것을 포함한다. 용어 "공동-투여"는 둘 또는 그 이상의 제제가 언제 또는 어떻게 실질적으로 투여하였는지와 무관하게 환자의 혈류에서 동시에 확인할 수 있는 경우를 의미한다. 일 실시예에서, 제제는 동시에 투여된다. 일 실시예에서, 한번 복용의 형태로 제제들을 배합하는 방법으로 배합물을 투여할 수 있다. 한번 복용 형태로 제제들을 배합할 때, 이들은 물리적으로 혼합(예컨대, 공동-분해 또는 건조 혼합)되거나, 부가체를 형성하

나, 공유결합적으로 연결하여 이들이 환자에게 투여할 때 둘 또는 그 이상의 활성 성분으로 쪼개진다. 다른 실시예에서, 제제는 연속하여 투여된다. 일 실시예에서, 제제는 경구투여와 같이 동일 경로를 통해 투여된다. 다른 실시예에서, 제제는 한 번은 경구 투여, 다른 경우 정맥 내 주사로 투여되는 것과 같이 다른 경로를 통해 투여된다.

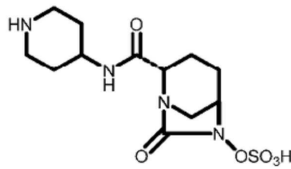
[0233] 추가적 약제의 예로 항세균제, 항진균제, 항바이러스제, 항염증제 및 항알레르기제를 포함한다.

[0234] 일 실시예는 본 명세서에서 기술된 화합물, 조성물, 또는 약제학적 조성물과 베타-락탐을 함께 공동-투여를 포함한다. 베타-락탐 항세균제는 아목시실린(Amoxicillin), 암피실린(Ampicillin)[피밤피실린(Pivampicillin), 헤타실린(Hetacillin), 바캄피실린(Bacampicillin), 메탐피실린(Metampicillin), 탈람피실린(Talampicillin)], 에피실린(Epicillin), 카베니실린(Carbenicillin)[카린다실린(Carindacillin)], 티카실린(Ticarcillin), 테모실린(Temocillin), 아즐로실린(Azlocillin), 피페라실린(Piperacillin), 메즐로실린(Mezlocillin), 메실리남(Mecillinam)[피브메실리남(Pivmecillinam)], 슬베니실린(Sulbenicillin), 벤질페니실린(Benzylpenicillin (G)), 클로메토실린(Clometocillin), 벤자틴 벤질페니실린(Benzathine benzylpenicillin), 프로카인 벤질페니실린(Procainebenzylpenicillin), 아지도실린(Azidocillin), 페나메실린(Penamecillin), 페녹시메틸페니실린(Phenoxyethylpenicillin (V)), 프로피실린(Propicillin), 벤자틴 페녹시메틸페니실린(Benzathine phenoxyethylpenicillin), 페네티실린(Pheneticillin), 클록사실린(Cloxacillin)[디클록사실린(Dicloxacillin), 플루클록사실린(Flucloxacillin)], 옥사실린(Oxacillin), 메티실린(Meticillin), 나프실린(Nafcillin), 파로페넴(Faropenem), 비아페넴(Biopenem), 도리페넴(Doripenem), 에르타페넴(Ertapenem), 이미페넴(Imipenem), 메로페넴(Meropenem), 파니페넴(Panipenem), 토모페넴(Tomopenem), 라주페넴(Razupenem), 세파졸린(Cefazolin), 세파세트릴(Cefacetrile), 세파드록실(Cefadroxil), 세파렉신(Cefalexin), 세팔로글리신(Cefaloglycin), 세팔로니움(Cefalonium), 세팔로리딘(Cefaloridine), 세팔로틴(Cefalotin), 세파피린(Cefapirin), 세파트리진(Cefatrizine), 세파제돈(Cefazedone), 세파자플루르(Cefazaflur), 세프라딘(Cefradine), 세프록사딘(Cefroxadine), 세프테졸(Ceftazole), 세파클로르(Cefaclor), 세파만돌(Cefamandole), 세프미녹스(Cefminox), 세포니시드(Cefonicid), 세포라나이드(Ceforanide), 세포티암(Cefotiam), 세프프로질(Cefprozil), 세프부페라존(Cefbuperazone), 세프록심(Cefuroxime), 세프조남(Cefuzonam), 세폭시틴(Cefoxitin), 세포테탄(Cefotetan), 세프메타졸(Cefmetazole), 로라카베프(Loracarbef), 세픽심(Cefixime), 세프타지딤(Ceftazidime), 세프트리악손(Ceftriaxone), 세프카펜(Cefcapene), 세프달록심(Cefdaloxime), 세프디니르(Cefdinir), 세프디토렌(Cefditoren), 세페타메트(Cefetamet), 세프메톡심(Cefmenoxime), 세포디짐(Cefodizime), 세포페라존(Cefoperazone), 세포탁심(Cefotaxime), 세프피미졸(Cefpimizole), 세프피라미드(Cefpiramide), 세프포독심(Cefpodoxime), 세프수로딘(Cefsulodin), 세프테람(Cefteram), 세프티부텐(Ceftibuten), 세프티올렌(Ceftiolene), 세프티죽심(Ceftizoxime), 플로목세프(Flomoxef), 라타목세프(Latamoxef), 세페핌(Cefepime), 세포조프란(Cefozopran), 세프피롬(Cefpirome), 세프퀴놈(Cefquinome), 세프토바이프롤(Ceftobiprole), 세프타롤린(Ceftaroline), CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, MEI036, BAL30072, SYN 2416, 세프티오푸르(Ceftiofur), 세프퀴놈(Cefquinome), 세포백신(Cefovecin), 아즈트레오남(Aztreonam), 티게모남(Tigemonam), 카루모남(Carumonam), RWJ-442831, RWJ-333441, 및 RWJ-333442를 포함한다.

[0235] 보다 바람직한 실시예에 있어서, 베타-락탐 항세균제는 세프타지딤(Ceftazidime), 바이아페넴(Biopenem), 도리페넴(Doripenem), 에르타페넴(Ertapenem), 이미페넴(Imipenem), ME1036, 토모페넴(Tomopenem), 라주페넴(Razupenem) 및 파니페넴(Panipenem)을 포함한다.

[0236] 일부 실시예는 본 명세서에서 기술된 화합물, 조성물 및/또는 약제학적 조성물과 첨가제와의 공동-투여를 포함하며, 상기 첨가제는 모노박탐을 포함한다. 모노박탐은 아즈트레오남(aztreonam), 티게모남(tigemonam), BAL 30072, SYN 241(BAL19764) 및 카루모남(carumonam)을 포함한다.

[0237] 일부 실시예는 본 명세서에서 기술된 화합물, 조성물 및/또는 약제학적 조성물과 첨가제와의 공동-투여를 포함하며, 상기 첨가제는 클래스 A, B, C 또는 D 베타-락타메이즈 억제제를 포함한다. 예를 들어, 클래스 B 베타-락타메이즈 억제제는 ME1071 (YoshikazuIshii et al, "In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo-I5-Lactamase Inhibitor, against Metallo-B-lactamase Producing Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates." Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.01397-09 (July 2010))를 포함한다. 다른 베타-락타메이즈 억제제는 클라부란산, 타조박탐, 술박탐, 아비박탐(NXL-104), MK-7655 및 BAL29880을 포함하는 첨가제로서 투여된다. MK-7655는 하기의 구조를 가지고 있다.



MK-7655

[0238]

[0239]

징후(Indications)

[0240]

본 명세서에서 기술된 고리형 보론산 에스터 유도체를 포함하는 화합물 및 조성물은 세균 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 명세서에서 기술된 화합물, 조성물 및 방법으로 치료할 수 있는 세균 감염은 폭넓은 박테리아 스펙트럼을 포함한다. 예시가 되는 미생물은 그람-양성균, 그람-음성균, 호기성 및 혐기성 박테리아, 예컨대 스태피로코쿠스, 락토바실러스, 스트렙토코쿠스, 사르시나, 에스케리키아, 엔테로박터, 클레브시엘라, 슈도모나스, 아시네토박터, 마이코박테리움, 프로테우스, 캄필로박터, 시트로박터, 니세리아, 바실러스, 박테로이드, 캄필로코쿠스, 클로스트리디움, 살모넬라, 시겔라, 세라티아, 헤모필루스, 브루셀라 및 다른 미생물을 포함한다.

[0241]

세균 감염의 보다 구체적인 예로, 슈도모나스 아에루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 플루오레센스(*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 아시도보란스(*Pseudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리제네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 스테노트로포모나스 말토폰리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 버크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 에로모나스 히드로필리아(*Aeromonas hydrophila*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 시트로박터 프레이ندي(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 리피무리움(*Salmonella lyphimurium*), 살모넬라 타이피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라타이피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 다이센테리아(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 소나이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 에로제네스(*Enterobacter aerogenes*), 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 클레브시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 모가넬라 모가니(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아르티(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 헤몰리티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도튜버쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인터미디아(*Yersinia intermedia*), 보르데텔라 페르투스(*Bordetella pertussis*), 보르데텔라 파라페르투스(*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 브론키셉티카(*Bordetella bronchiseptica*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 헤모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 헤모필루스 헤몰리티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 헤모필루스 파라헤몰리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 헤모필루스 듀크레이(*Haemophilus ducreyi*), 파스테렐라 멀토시다(*Pasteurella multocida*), 파스테우렐라 헤몰리티카(*Pasteurella haemolytica*), 브란하멜라 카타르할리스(*Branhamella catarrhalis*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜라이(*Campylobacter coli*), 보렐리아 부르고도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노사이토제니스(*Listeria monocytogenes*), 네이세리아 고노로에아(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 킹겔라(*Kingella*), 모라셀라(*Moraxella*), 가드넬라 바지날리스(*Gardnerella vaginalis*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스 352A 상동 군(*Bacteroides 352A homology group*), 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 박테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 세타이오타오마이크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게르티(*Bacteroides eggerthii*), 박테로이데스 스플란크니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*), 클로스트리디움 디피실(*Clostridium difficile*), 마이코박테리움 투버쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 마이코박테리움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium intracellulare*), 마이코박테리움 레프래(*Mycobacterium leprae*), 코리네박테

리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 아갈락티애(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 엔테로코쿠스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 패시움(*Enterococcus faecium*), 스탕필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스탕필로코쿠스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스탕필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스탕필로코쿠스 인터미디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스탕필로코쿠스 하이쿠스 subsp. 하이쿠스(*staphylococcus hyicus subsp. hyicus*), 스탕필로코쿠스 헤몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스탕필로코쿠스 호미니스(*Staphylococcus hominis*), 또는 스탕필로코쿠스 사카롤리티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)를 포함한다.

[0242] 하기의 실시예에서 본 발명을 추가적으로 기술할 것이며, 이는 오직 예시의 목적으로만 이용되고, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.

[0243] **실시예**

[0244] **일반적 절차**

[0245] 본 명세서에서 기술되는 고리형 보론산 에스터 유도체를 제조하기 위한 재료는 종래 알려진 방식을 통하거나, 상업적으로 구입할 수 있는 방법을 통해 제조하였다. 당업자에게 있어서, 본 명세서에서 청구되는 화합물과 연관이 있는 전구체와 기능성을 제조하는 방법이 일반적으로 문헌에 기술되어 있다는 점은 자명하며, 예를 들어 해당 절차는 US7271186 및 WO2009064414에 기술되어 있고 각 문헌은 본 명세서의 전체로서 기술된다. 또한 이 반응들을 통해, 세부적으로 언급되지 않아도 해당 분야의 통상의 지식을 가지고 있는 자라면 다양하게 변형시켜 이용하는 것도 가능하다. 당해 분야의 통상의 기술자와 해당 공개된 문헌은 모든 화합물을 제조하기에 적합하다.

[0246] 유기화학 기술 분야의 통상의 기술자라면 추가적인 지시 없이 다양한 실험을 수행할 수 있으며, 이들 실험들을 수행하기 위해 통상의 기술자의 시야와 경험의 범위 내에서 수행할 수 있는 것으로 이해된다. 이는 카보닐 화합물의 환원 반응으로 그에 대응하는 알코올로의 환원 반응, 산화 반응, 아실화 반응, 방향족 치환 반응, 친전자성과 친핵성 반응, 에터화 반응, 에스터화 반응, 비누화 반응 및 그 밖의 유사 반응을 포함한다. 이러한 실험들은 March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 및 이와 유사한 표준 교재에서 언급된다(이는 본 명세서 전체로서 기술된다.)

[0247] 당업자라면, 일련의 반응이 분자 내에 있는 다른 작용기가 막히거나, 보호될 때 가장 잘 수행될 수 있고, 이를 통해 원치 않는 부반응을 피하거나 및/또는 반응 수율을 증가시킬 수 있다는 점을 쉽게 이해할 수 있다. 또한 당업자는 수율을 높이거나, 부반응을 회피하기 위해 보호기를 사용한다. 이러한 반응은 문헌에 소개되어 있고, 당업자의 예측 범위 내에서 이해된다. 이들 여러 실험의 예시는 T. Greene and P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons (2007)에서 소개되어 있고, 이는 명세서 전체로서 기술된다.

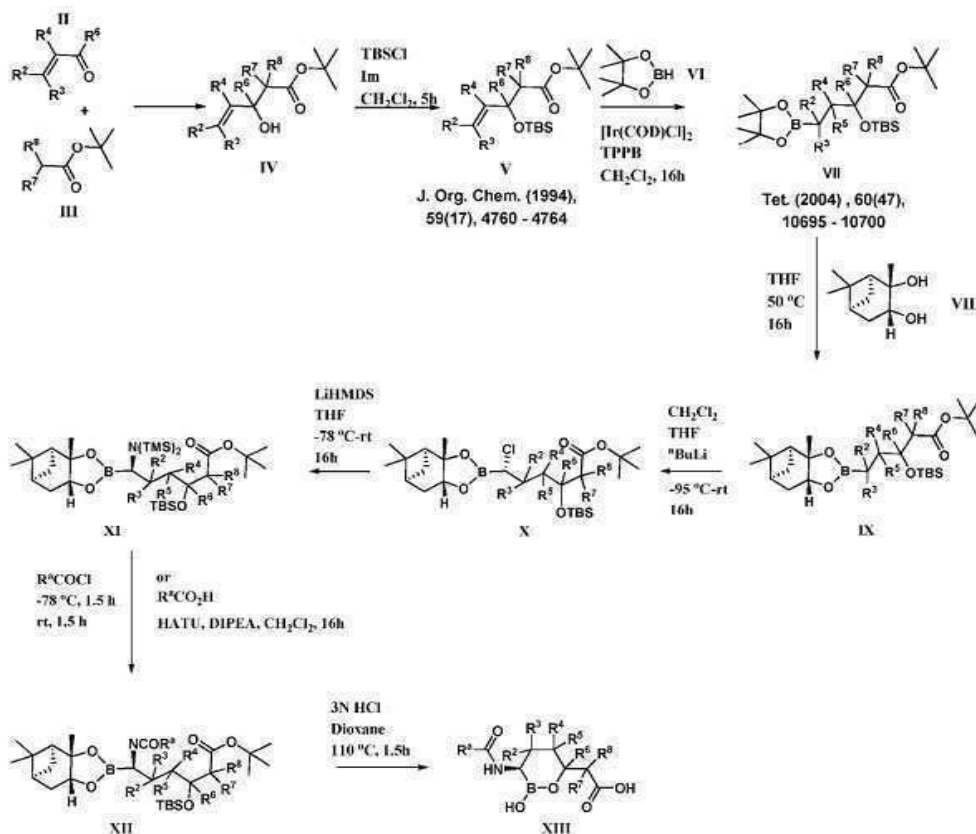
[0248] 다음의 실시예 설계는 독자를 안내하기 위해 제공되며, 본 명세서에서 예시가 되는 화합물을 제조하기 위한 바람직한 방법을 표시하기 위해 제공된다. 이들 방법은 한정되지 않으며, 이들 화합물을 제조하기 위해 외부의 경로를 사용할 수 있는 것은 명백할 것이다. 특히 이들 방법은 조합 화학을 포함하는 고체 상 기반의 화학을 포함한다. 당업자는 상기 소개된 문헌 등에 기재되어 있는 방법을 통해 화합물을 제조할 수 있도록 충분히 준비가 갖추어 있다. 하기에 기술된 합성 방법에 사용되는 화합물 숫자는 오직 특정한 방법에 대한 것만을 의미하며, 본 출원의 다른 섹션과 동일한 숫자로 잘못 해석되거나 혼동되어서는 아니될 것이다.

[0249] 본 명세서에 기술된 상표는 오직 예시일 뿐이며, 발명 당시 사용된 실례가 되는 재료를 반영한다. 당업자라면 다양한 변화, 제조 과정 및 이와 유사한 것들이 예측될 것으로 인지할 것이다. 그런 까닭에 여기에서 사용된 상표는 제한적이지 않으며, 제한적인 것을 의도하지 않고, 단지 어떻게 당업자가 본 발명의 하나 또는 그 이상의 실시예를 수행하기 위해 선택하는지 나타낼 뿐이다.

[0250] Bruker NMR 스펙트로메터 (Avance TM DRX500, 500MHz for 1H) 또는 Varian NMR 스펙트로메터 (Mercury 400BB, 400 MHz for 1H)에서 지시 용매에 대한(1H) 핵 자기 공명 스펙트라(NMR)를 측정하였다. 피크 위치는 TMS로부터의 낮은 자장을 ppm 단위로 표시된다. 다양한 갈라짐의 피크는 하기와 같이 표시하였다. s, 단일선; d: 이중선; t: 삼중선; q: 사중선; quin: 오중선; sex: 육중선; sep: 칠중선; non: 구중선; dd: 이중선의 이중선; td: 이중선의 삼중선; m: 다중선.

- [0251] 다음의 약어들은 지시된 의미를 가진다.
- [0252] n-BuLi = n-부틸리튬
- [0253] t-Bu = *tert*-부틸
- [0254] DCM = 디클로로메테인
- [0255] DMF = N,N-디메틸포름아마이드
- [0256] DIPEA = 디이소프로필에틸아민
- [0257] EDCI = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
- [0258] ESBL = 확장된-스펙트럼 베타-락타메이즈
- [0259] ESIMS = 확장된 스프레이 질량 분석계
- [0260] EtOAc = 아세트산 에틸
- [0261] EtOH = 에탄올
- [0263] \*HATU = 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0264] HCl = 염산
- [0265] HOBt = 히드록시벤조트리아졸
- [0266] Im = 이미다졸
- [0267] LiHMDS = 리튬 비스(트리에틸실릴)아마이드
- [0268] MeCN = 아세토니트릴
- [0269] NaHCO<sub>3</sub> = 중탄산나트륨
- [0270] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 황산나트륨
- [0271] NMM = N-메틸모폴린
- [0272] NMR = 핵 자기 공명
- [0273] Pd/C = 탄소에 팔라듐을 입힌 촉매
- [0274] TBDMSCl = *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [0275] TBS = *tert*-부틸디메틸실릴
- [0276] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0277] THF = 테트라히드로퓨란
- [0278] TLC = 박층 크로마토그래피
- [0279] TMS = 트리메틸실릴
- [0280] TPPB = 트리(펜타플루오로페닐)보레인 모노하이드레이트
- [0281] 다음의 실시예 설계는 독자를 위한 안내로서 제공되며, 총괄적으로 본 명세서에서 제공되는 화합물의 제조하기 위한 방법을 나타낸다. 게다가, 본 명세서에서 기술되는 화합물을 제조하는 다른 방법들은 당해 기술 분야의 통상의 기술자라면 다음의 반응 계획 및 실시예에 비추어 볼 때 자명할 것이다. 달리 지시하지 않는다면, 모든 변수들은 상기에서 정의된다.
- [0282] R<sup>1</sup>이 아실아미노기이고 X는 카르복시산인 화학식 1의 화합물은 제조방법 1(Scheme 1)에 기술되는 것과 같이 제조할 수 있다.

[0283] 제조방법 1(Scheme 1)



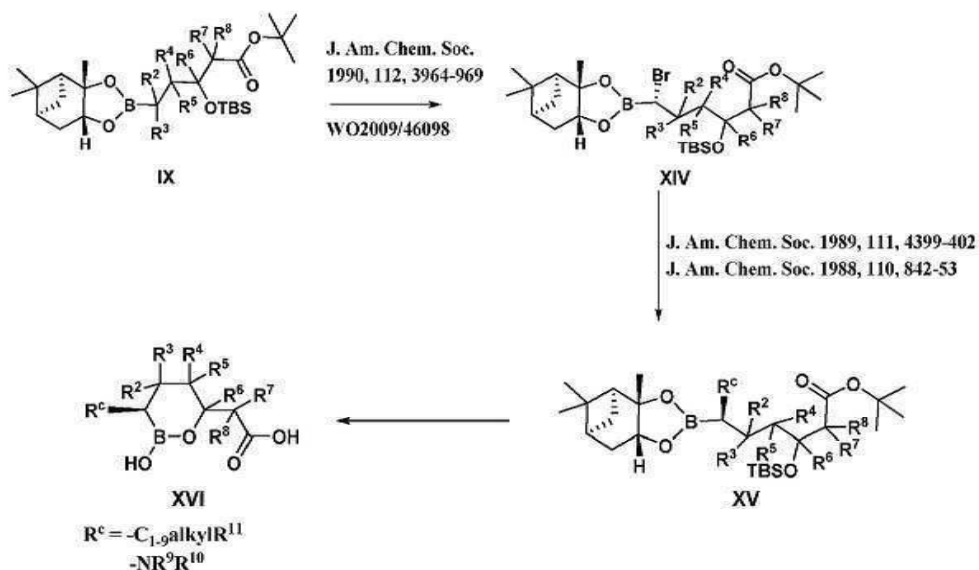
[0284]

[0285]

$\alpha, \beta$ -불포화 케톤 또는 알데하이드에 엔올레이트를 첨가하여 베타-히드록시 에스터를 형성시키는 반응은 널리 알려진 반응이다.(제조방법 1). 화학식 I에서 치환기  $R^7$  및  $R^8$ 은 적당한  $\alpha$ -모노 또는 이치환 에스터 III을 사용하여 조절할 수 있다. 비슷하게, 치환기  $R^2, R^3$ 와  $R^4$ 는 적합하게 치환된 ' $\alpha, \beta$ -불포화 케톤 또는 알데하이드 유사 II'를 사용하여 조절할 수 있다.  $R^6, R^7, R^8$ 이 함께 결합되어 있는, 구조 IV의 전구체는 다음의 알려진 합성 방법을 통해 제조할 수 있다 [J. Am. Chem. Soc. (1982), 104, 1735-7, Tetrahedron Lett. (2003), 44, 1259-62]. 구조 IV의 베타-히드록시 에스터는 산에 민감한 보호기로 보호되어 구조 V로 변환되고; 이러한 선택은 마지막 단계에서 보르네이트 에스터와 히드록시 보호기의 동시적인 탈보호 과정을 수반하여, 결정화된 생성물이 생성된다. 이리듐 촉매를 이용하여 치환된 구조 V로부터 피나콜 보레이트 구조 VII가 형성된다[Tetrahedron (2004), 60, 10695-700]. 트랜스-에스터화 반응에 의해 광학적으로 활성인 피네인 디올 VIII에서 구조 IX로 용이하게 합성시킬 수 있다 [Tetrahedron: Asymmetry, (1997), 8,1435-40]. 또한 트랜스-에스터화 반응을 이용하여 구조 VII의 카테콜 에스터 유사체로부터 합성할 수 있다. 상기 카테콜 에스터는 구조 V를 상업적으로 구입 가능한 카테콜 보레인과 반응시켜 합성할 수 있다 [Tetrahedron (1989), 45, 1859-85]. 구조 IX의 동족화 반응(Homologation)으로 클로로메틸렌이 첨가된 구조 X이 형성되며, 마테슨 반응(Matteson reaction) 조건을 이용하여 훌륭한 입체화학적조절이 가능하다(WO0946098). 클로로 유도체인 구조 X은 옥사보리네인-2-올의 3번 위치에서 치환된 아미노기를 도입하는데 이용될 수 있다. 헥사메틸디실라제인을 사용한 입체특이적 치환 반응으로상응하는 비스(트리메틸실릴)아마이드인 구조 XI가 생성되고, 그 반응 자리에서(in situ) 산 염화물을 처리하여 반응시켜 곧바로 구조 XII의 유사체를 합성한다. 또한 이러한 XII 유사체는 일반적인 아마이드 커플링 조건(예를 들어, 카보디이미드 또는 HATU 커플링)에서 상업적으로 구입 가능한 카복시산과 비스-TMS 아민의 커플링 반응을 통해 생성될 수 있다.  $R^1$ 이  $-C(R^9)C(=O)C(=NOR^9)R^9$ 으로 치환된 화학식 1의 화합물은 제조방법 1에서와 같이, 구조 XI와 대응하는 카르복시산과의 커플링 반응을 통해 구조 XII로 변화시키는 것으로부터 합성시킬 수 있다. 이러한 카르복시산은 다음의 미국 등록 특허(US 5, →,998)와 미국 공개 특허(US No. 2004/0019203), 미국 등록 특허(US 4,822,786)에 기술되어 있는 절차를 이용하여 제조할 수 있으며 이는 본 명세서 전체로서 기술된다. 묽은 염산을 가하여 가열하면 피네인 에스터, TBDMS기, tert-부틸 에스터기의 동시적인 탈보호 반응과, 동시적인 고리화 반응이 진행되어 구조 XIII의 원하는 옥사보리네인 유도체가 생성된다. 본 반응은  $BCl_3$  또는  $BBr_3$ 을 처리하여서도 합성할 수 있다. 다른 방법으로, 탈보호 반응은 묽은 염산이 있는 가운데, 이소부틸 보르산과의 트랜스-

에스터화 반응으로 달성할 수 있다.

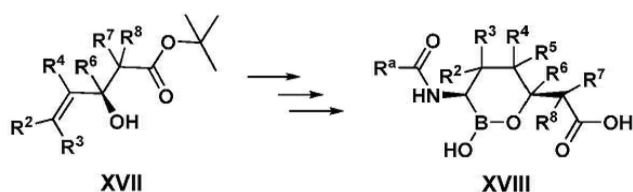
[0286] 제조방법 2(Scheme 2)



[0287]

[0288] 화학식 I의  $R^1$ 이 알킬, 아랄킬 또는 아미노아릴기인 구조 XVI의 화합물은 제조방법 2에 나타나 있는 것과 같이, 브로모 중간체 구조 XIV로부터 제조할 수 있다 [J. Organomet.Chem. (1992), 43], 255-70]. 상기 브로모 유도체는 제조방법 1의 클로로 화합물과 비슷한 방법으로 디브로모메타인을 이용하여 제조할 수 있다 [J. Am. Chem. Soc. (1990), 112, 3964-969]. 구조 XIV에서 브로모기의 치환은  $\alpha$ -알콕시로 치환된 알킬리튬 시약을 이용하거나 [J. Am. Chem. Soc. (1989), 111, 4399-402; J. Am. Chem. Soc. (1988), 110, 842-53], 유기마그네슘 시약 (WO0946098), 또는 알킬 또는 아릴 카바메이트 유도체의 소듐염 [J. Org. Chem.(1996), 6], 7951-54]으로부터 달성되어, 생성물 XV를 생성시킨다. 구조 XV의 고리화 반응은 상기 제조방법 1에 기술된 조건 하에서 구조 XVI를 합성할 수 있다.

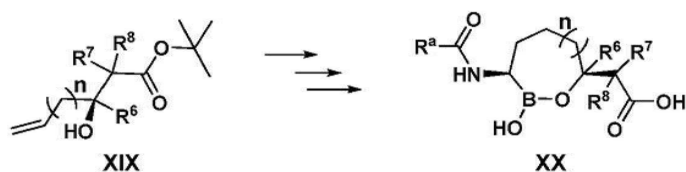
[0289] 제조방법 3(Scheme 3)



[0290]

[0291] 화학식 XIII과 XIV의 화합물은 3,6-시스-와 3,6-트랜스-이성질체의 혼합물이다. 이들 유사체들은 제조방법 3에 나와 있듯이, 반응 시작(제조방법 1의 경우와 같이)의 단일 이성질체와 단일 거울상 이성질체(XVII)와의 반응으로 거울상체적으로 순수한 형태로 제조될 수 있다. 이러한 거울상체적으로 순수한 베타-히드록시 에스터를 제조하는 다양한 방법은 문헌에 잘 알려져 있으며, 예컨대, 분할법 [Org. Lett., (2008), 10, 3907-09], 또는 입체선택적 합성 [Tetrahedron (2000), 56, 917-47]을 통해 제조한다. 이들 단일 이성질체는 제조방법 1과 2에 기술된 순서를 이용하여 거울상체적으로 순수한 시스-화합물 XIII 또는 XVI를 생성한다.

[0292] 제조방법 4(Scheme 4)

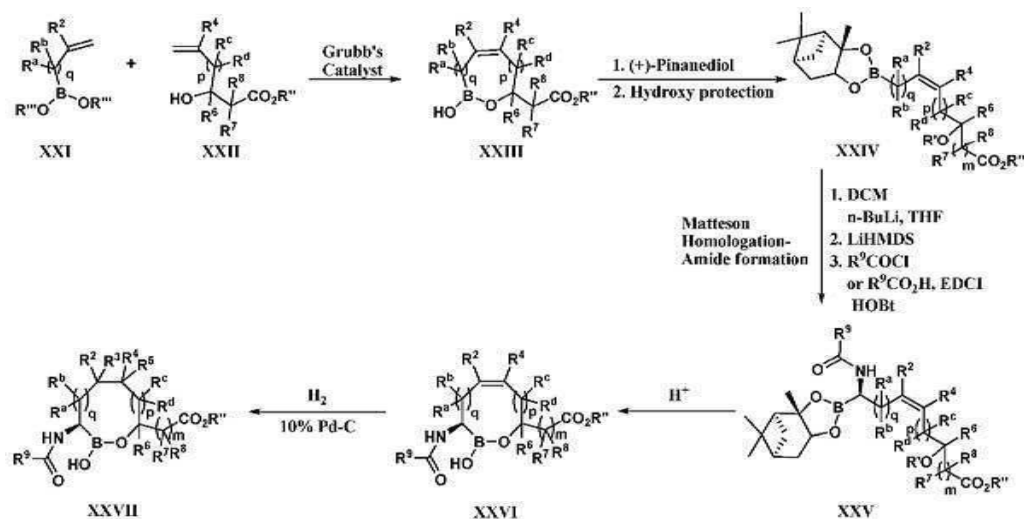


[0293]

[0294] 또한 제조방법 1에 제시된 순서는 화학식 I에서 7각과 8각 고리와 같은 다양한 고리 크기를 합성할 수 있다. 예를 들어,  $n=1$ 인 7각 고리 유사체 XX는 반응물(제조방법 4)로서 알릴 중간체(XIX)를 이용하여 합성할 수 있다.

**XIX**와 같은 상기 알릴 유도체는 잘 알려진 여러 베타-히드록시 에스터 제조 방법들 중 어느 하나의 방법을 이용하여 제조할 수 있다 [Tetrahedron (2007), 63, 8336-50].  $n=2$ 인 중간체 **XIX**는 제조방법 1에 기술된 바와 같이 펜트-4-엔-1-알로부터 시작하여 구조 **XX**의 8각고리 화합물을 제조할 수 있다 [J. Med. Chem. (1998), 41(6), 965-972].

[0295] 제조방법 5(Scheme 5)

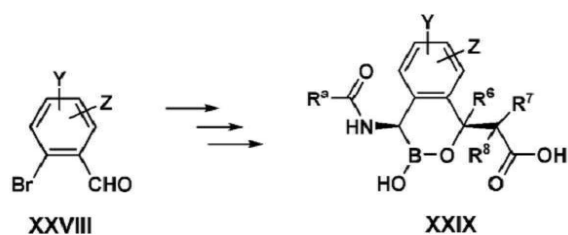


[0296]

[0297]

화학식 **XXVI**와 **XXVII**의 화합물은 다음의 제조방법 5에 기술된 순서에 따라 제조될 수 있다. 보로네이트드 올레핀(**XXI**)과 올레핀이 치환된 베타-히드록시 에스터(**XXII**) 간의 고리-단합 올레핀복분해 반응으로 화학식 **XXIII**인 고리형 보로네이트가 생성된다. 상기 고리형 보로네이트(**XXIII**)은 (+)-피넨인 디올과 쉽게 에스터화 반응이 진행되고, *t*-부틸디메틸실릴-, 벤질-, 또는 트리틸-과 같은 기를 이용하여 알코올기를 보호 시킨 조건에서 알코올 메트슨 반응에 필수인 전구체가 만들어 진다. 메트슨 동족화 반응에 의해 아마이드 기가 형성되는 화학식 **XXV**의 화합물이 생성되며, 상기 기술된 것과 같이 높은 입체선택성을 가진다. 탈보호가 된 즉시 산이 매개된 구조 **XXV**의 화합물의 가수분해 반응으로 고리형 보로네이트(**XXVI**)가 생성된다. 구조 **XXVI**의 이중 결합 치환은 촉매적 수소화 반응에 의한 포화된 고리형 보로네이트(**XXVII**)와 같은 다른 유사체로 추가적으로 수정될 수 있다. 상기 순서는 구조 **XXI**와 **XXII**의 *p*와 *q*를 다양화하여 원하는 지점에서 이중 결합을 가지는 7각 또는 8각 고리를 제조하는데 사용될 수 있다.

[0298] 제조방법 6(Scheme 6)

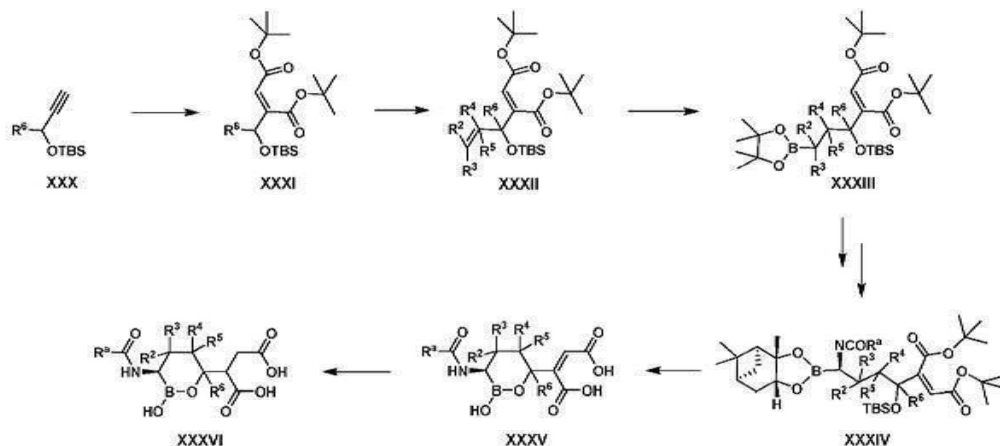


[0299]

[0300]

$R^2$ 와  $R^4$ 가 함께 취급되어 아릴고리를 형성하는 화학식 **I**의 화합물은 **XXVIII**와 마찬가지로, 상업적으로 구입 가능한 치환된 아릴 전구체로부터 제조될 수 있다. 보로네이트 에스터에 의해 브로민 원자의 치환은 팔라듐 촉매 조건 하에서 진행될 수 있다 [Tetrahedron (2002), 58, 9633-95]. 히드록시 에스터의 형성,  $\alpha$ -아미도보로네이트의 제법과 고리화는 제조방법 1에 있는 것과 유사한 합성 단계를 이용하여 생성물 **XXIX**를 얻을 수 있다.

[0301] 제조방법 7(Scheme 7)



[0302]

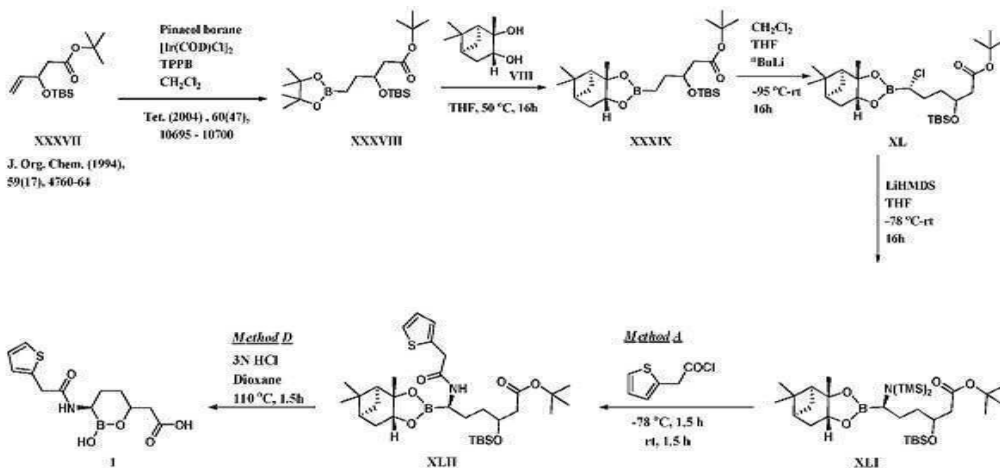
[0303] 말레이트(XXXV) 또는 숙시네이트(XXXVI)와 같이 R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>이 치환된 화학식 I의 화합물은 제조방법 7에 기재된 순서를 이용하여 제조할 수 있다. XXXII와 같은 말레이트 중간체는 제조방법 1에 있는 단계와 유사하게 유사체 XXXV로 변형시킬 수 있다. XXXV의 유사체는 촉매적 수소화 반응에 의해 구조 XXXVI의 숙신산으로 추가적으로 변형시킬 수 있다. 말레이트 중간체 XXXII는 TBS 기의 탈보호, 알데하이드의 산화, 비닐 그리냐드 시약의 첨가와 TBS 에터와 같은 재보호를 통해 에 의해 중간체 XXXI로부터 조립될 수 있다. 중간체 XXXI은 문헌에서 알려진 방법에 따라 보호된 프로파길릭 알코올 XXX로부터 형성될 수 있다[Tetrahedron. (2002), 58, 6545-54].

[0304] X가 카복시산 등배전자체인 화학식 I의 화합물은 하기 문헌에 기술된 프로토콜에 따라 제조할 수 있다(see J. Med. Chem. 2011, 54, 2529-2591. 해당 문헌은 본 명세서 전체로서 기술된다.)

[0305] 예시 화합물 실시예

[0306] 2-((3R)-2-히드록시-3)2-(싸이오펜-2-일)아세트아미도)-1,2-옥사보란-6-일)아세트산의 합성. 화합물 1의 합성의 예는 하기 제조방법 8과 실시예 1에 기술하였다.

[0307] 제조방법 8(Scheme 8)



[0308]

[0309] 실시예 1

[0310] 단계 1

[0311] [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (350 mg, 0.52 mmol)와 1,4-비스(디페닐포스파닐)부테인 (446mg, 1.04 mmol)로 채워진 둥근 바닥 플라스크에 아르곤 가스로 씻었다. DCM (60 mL), 피나콜보레인 (3 mL, 21 mmol), tert-부틸-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)펜트-4-에노에이트 XXXVII [J. Org. Chem.,(1994), 59(17), 4760 - 4764] (5 g, 17.48 mmol) 5 mL를 실온에서 첨가하였다. 그리고 나서 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 메탄올(3 mL)과 물(10 mL)를 첨가하여 반응을 중지시키고, 에터를 이용하여 생성물을 추출한 후, 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피

(100% DCM → 50% EtOAc/DCM)을 통해 *tert*-부틸 3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사포물란-2-일)펜타노에이트 **XXXVIII** (5.5g, 13.2 mmol, 수율 75.5%)을 얻었다.

[0312] 단계 2

[0313] THF (25 mL)에 *tert*-부틸 3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사포물란-2-일)펜타노에이트 **XXXVIII**의 용액에 (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-트리메틸바이사이클로[3.1.1]헵테인-2,3-디올(2.4 g, 14.3 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 교반한 후, 진공 농축 시켰다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(100% 헥세인 → 40% EtOAc/헥세인)를 이용하여 정제하여 1-(*tert*-부톡시)-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-1-oxo-6-[(2S,6R)-2,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>,6]데칸-4-일]헥산-3-일 **XXXIX** (5.5 g, 11 mmol, 수율 84.6%)을 얻었다.

[0314] 단계 3

[0315] -100℃에서 THF (30 mL) 내의 DCM (1.5 mL, 23.6 mmol)의 용액에 헥세인 내의 2.5 M의 *n*-부틸리튬 (5.19 mL, 12.98 mmol)을 질소 하에 천천히 첨가하여, -90℃ 이하의 온도를 유지하면서 플라스크 내벽에 흘렸다. -90℃ 온도에서 THF (10 mL)내에 있는 1-(*tert*-부톡시)-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-1-oxo-6-[(2S,6R)-2,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>,6]데칸-4-일]헥산-3-일 **XXXIX** (5.5 g, 11 mmol)을 첨가하기 전에 흰색 침전물을 30 분 동안 교반하였다. 이 후, -90℃ 에서 염화 아연 (23.6 mL, 디에틸 에터에서 0.5 M, 11.85 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였고, 실온까지 가열하여 반응시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 포화 암모늄 클로라이드를 처리하여 반응을 멈추면, 층이 분리된다. 이 후, 디에틸 에터 (3 x 50 mL)를 이용하여 수용층에서 추출하였고, 뒤섞인 유기 추출물에 황산 나트륨을 넣고, 여과시키고, 감압농축시켜 건조시켰다. 다시 농축된 물질을 크로마토그래피(100% 헥세인 → 50% EtOAc/헥세인)를 이용하여 6-(*tert*-부톡시)-4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-1-클로로-6-옥소-1-[(2S,6R)-2,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>,6]데칸-4-일]데칸-4-일]헥실 **XL** (5.6 g, 10.5 mmol, 수율 95.4%)을 얻었다.

[0316] 단계 4-5

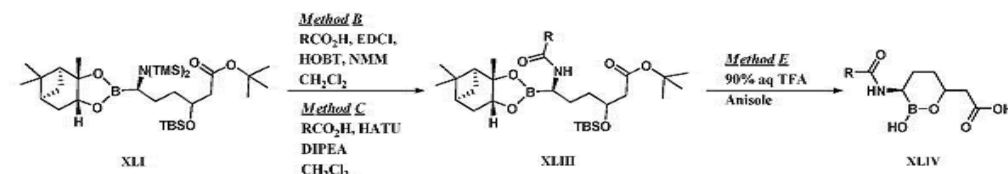
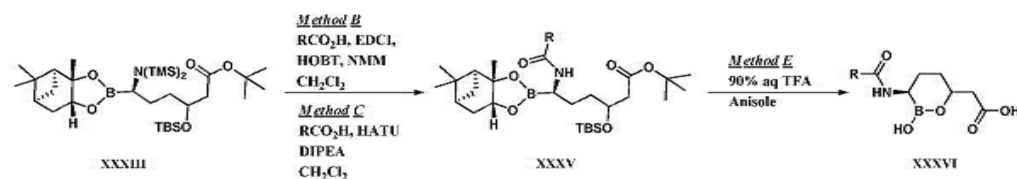
[0317] THF (10 mL)내에 있는 클로로 중간체 **XL** (1.2 g, 2.33 mmol)를 질소 가스를 이용하여 -78℃로 냉각시켰다. LiHMDS (2.33 mL, THF 에서 1.0 M, 2.33 mmol) 용액을 천천히 첨가하였고, 반응 플라스크를 실온까지 가열하고 16 시간 동안 교반하였다. **방법 A:** 결과물을 -78℃까지 냉각시켰고, 5-싸이오펜아세틸 클로라이드를 첨가한 후, 용액을 -78℃에서 1시간 30분 간 교반하였다. 이 후, 냉각 수조를 제거하였고, 용액을 외기 온도에서 1시간 30 분 동안 교반하였다. 물을 넣어 반응을 멈추고, EtOAc를 두 차례 처리하여 추출하였다. 유기층을 모으고, 물로 세척하고, 브라인, 건조제(황산 나트륨), 진공 조건에서 농축하여 얻은 황색 고체를 조생성물로서 수득하였다. 잔여물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(100% DCM→40% EtOAc/DCM)를 이용하여 흰색 고체의 6-(*tert*-부톡시)-4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-6-옥소-1-(싸이오펜-2-일)아세타미도)-1-[(2S,6R)-2,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>,6]데칸-4-일]데칸-4-일]헥실리딘 **XLII** (570 mg, 0.92 mmol, 수율 39.5%) 570 mg을 얻었다.

[0318] 단계 6

[0319] **방법 D:** 1,4-다이옥세인 (10 mL)내에 있는 아마이드 **XLII** (250 mL, 0.40 mmol) 용액에 3 N HCl 10 mL를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 90 분 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고 물 10 mL로 희석한 후, 디에틸 에터 10 mL로 두 번 추출하였다. 수용층을 농축시켜 조 생성물과 같이 끈적한 잔여물을 얻었다. 잔여물을 물 5 mL로 세척하였고, 10% MeCN-물에 용해시켜 동결 건조시켜 흰색 고체인 2-((3R)-2-히드록시-2-(2-(싸이오펜-2-일)아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **1**을 얻었다. <sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.94-1.35 (m, 1H), 1.35-1.54 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.68-2.00 (m, 1H), 2.20-2.67 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 4.02-4.23 (m, 2H), 6.98-7.05(m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H); ESIMS를 이용하여 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BNO<sub>5</sub>S m/z 280 (100%) (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>임을 확인하였다.

[0321] \*단계 5 및 단계 6에 대한 다른 방법은 제조방법 9에 나타내었다.

제조방법 9(Scheme 9)



단계 5. 방법 B

0℃, 질소 하에서 DCM (10 mL) 내에 있는 산 (0.36 mmol) 용액에 EDCI (86 mg, 0.45 mmol)와 HOBT(48 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 30 분 동안 교반한 후, DCM (2 mL)에 있는 비스-실릴 아마이드 중간체 **XLI** (0.3 mmol)의 용액에 N-메틸-모폴린 (65 μg)을 플라스크를 실온까지 가열하였다. 밤새도록 실온에서 교반하고 나서, 반응 혼합물을 물로 세척하였고, 브라인을 넣고, 건조제(황산 나트륨), 여과시키고, 진공 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 **XLIII**을 얻었다.

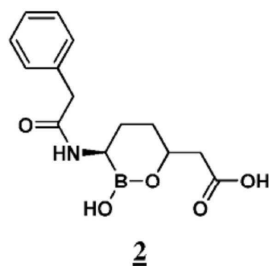
단계 5. 방법 C

드라이 DCM (10 mL)에 있는 비스-실릴 아마이드 **XLI** (0.5 mmol)과 산 용액을 0℃으로 냉각하였다. 이 후 DIPEA (1.5 mmol)을 첨가하고, 다시 HATU (0.75 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가열하였다. TLC를 이용하여 출발물질의 완전한 변환(~3 시간)을 확인하였고, 반응에 DCM (20 mL)을 첨가하여 희석하였다. 반응 혼합물을 물 (3 x 5 mL)으로 세척하였고, 브라인 (10 mL), 황산 나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 **XLIII**을 얻었다.

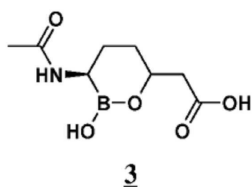
단계 6. 방법 E

0℃, 디클로로에테인 (2 mL)에 있는 아마이드 (**XLIII**)(0.1 mmol) 용액에 미리-냉각된 90% aq. TFA(4 mL)로 처리하였고, 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, 공비혼합물로 MeCN (3 x 5 mL)을 첨가하여, 잔여물을 에터(5 mL)을 처리하여 가루화시켰다. 생성물을 여과하여 분리하고, 다이옥세인-물에 용해시켜, 동결 건조시켜, 숨털 형태 고체인 최종 생성물 **XLIV**를 얻었다.

방법 A와 방법 D를 사용한 실시예 1에 기재된 제조방법에 따라 다음의 화합물을 제조하였다.

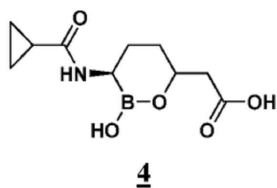


2-((3R)-2-히드록시-3-(2-페닐아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **2**.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 0.82-1.33 (m, 1H), 1.33-1.51 (m, 1H), 1.51-1.68 (m, 1H), 1.69-2.00 (m, 1H), 2.14-2.34 (m, 1H), 2.34-2.69 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 2H), 3.98-4.20 (m, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H); ESIMS 을 이용하여  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BNO}_5$   $m/z$  274 (100%) ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.



[0334]

[0335] 2-((3R)-3-아세타미도-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **3**.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1.07-1.36 (m, 1H), 1.36-1.59 (m, 1H), 1.59-1.73 (m, 1H), 1.73-2.09 (m, 1H), 2.15-2.16 (d, 3H), 2.35-2.69 (m, 3H), 4.01-4.23 (m, 1H); ESIMS 을 이용하여  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{BNO}_5$   $m/z$  198 (100%) ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.

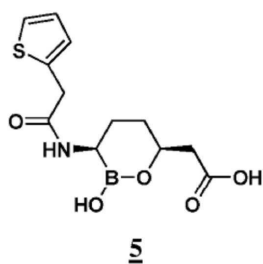


[0336]

[0337] 2-((3R)-3-(사이클로프로페인카르복사미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **4**.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 0.98-1.32 (m, 5H), 1.32-1.67 (m, 2H), 1.67-2.06 (m, 2H), 2.27-2.66 (m, 3H), 3.98-4.16 (m, 1H); ESIMS을 이용하여  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BNO}_5$   $m/z$  224 (100%) ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.

[0338]

아래의 화합물은 광학이성질적으로 순수한 (R)-*tert*-부틸-3-히드록시펜트-4-엔오에이트(J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177)로 부터 상기 실시예 1에 기재된 제조 방법에 따라 제조되었다.

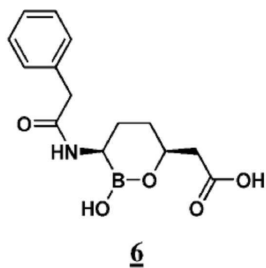


[0340]

\*

[0341]

2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **5**.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 0.97-1.11 (q, 1H), 1.47-1.69 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.21-2.33 (td, 1H), 2.33-2.41 (dd, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.06-4.14 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.34-7.38 (dd, 1H); ESIMS을 이용하여  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$   $m/z$  280 (100%) ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.



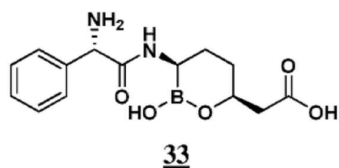
[0342]

[0343]

2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-페닐아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **6**.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 0.86-1.02 (m, 1H), 1.44-1.53 (dd, 1H), 1.53-1.66 (td, 1H), 1.68-1.78 (m, 1H), 2.17-2.26 (dd, 1H), 2.26-2.36 (dd, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.02-4.12 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H); ESIMS을 이용하여  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BNO}_5$   $m/z$  274 (100%)

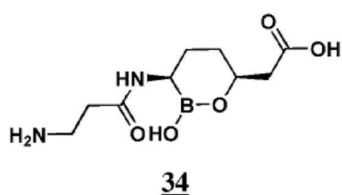
(M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0344] 다음의 화합물은 방법 B와 방법 D를 이용하여 광학이성질적으로 순수한 (R)-*tert*-부틸-3-히드록시펜트-4-엔오에이트(J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177)로 부터 상기 실시예 1에 기재된 제조 방법에 따라 제조되었다.



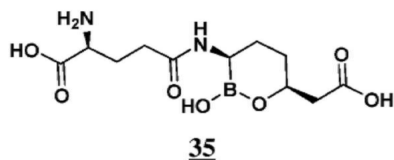
[0345]

[0346] 2-((3R,6S)-3-((S)-2-아미노-2-페닐아세타미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **33**은 HCl 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.24-1.27 (m, 1H), 1.51-1.72 (m, 3H), 2.45-2.50 (dd, J:5 Hz, J:5 Hz, 1H), 2.55-2.63 (dd, J=2 Hz, J=3 Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 4.38-4.53 (m, 1H), 4.99-5.09 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 5H); ESIMS를 이용하여 C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> m/z 289 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>을 확인하였다.



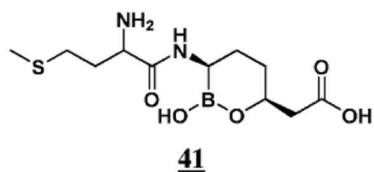
[0347]

[0348] 2-((3R,6S)-3-(3-아미노프로판아미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **34**는 HCl 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.24-1.29 (td, J=13 Hz, J:3 Hz, 1H), 1.55-1.62 (td, J:14 Hz, J:4 Hz, 1H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.79-1.82 (m, 1H), 2.43-2.47 (dd, J:6 Hz, J:6 Hz, 2H), 2.70-2.74 (m, 2H), 2.83-2.86 (t, J:7 Hz, 2H), 3.26-3.29 (t, J:7 Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H); ESIMS를 이용하여 C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> m/z 227 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>을 확인하였다.



[0349]

[0350] (S)-2-아미노-5-((3R,6S)-6-(카르복시메틸)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-3-일아미노)-5-옥소펜타노익산 **35**은 HCl 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.50-1.66 (m, 2H), 1.66-1.84 (m, 2H), 2.10-2.20 (sex, J:8 Hz 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.55-2.59 (q, J:7 Hz 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.94-2.98 (td, J:9 Hz, J:2 Hz 1H), 3.99-4.12 (m, 2H); ESIMS를 이용하여 C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> m/z 302.8 (M+H)을 확인하였다.

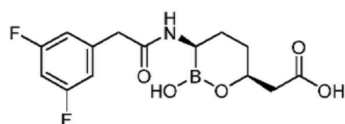


[0352]

\*

[0353] 2-((3R,6S)-3-(2-아미노-4-(메틸싸이오)부탄아미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **41**은 HCl 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.45-1.65 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.86-2.05 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 4H), 2.46-2.73 (m, 6H), 2.84-2.86 (t, J=6 Hz, 1H), 3.99-4.02 (t, J=7 Hz,

1H), 4.38-4.46 (m, 1H); ESIMS를 이용하여  $C_{11}H_{21}BN_2O_5S$  m/z 287 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.



**66**

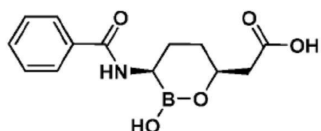
[0354]

[0355]

2-((3R,6S)-3-(2-(3,5-디플루오로페닐)아세트아미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **66**은 HCl 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.98-1.07 (q, J=13 Hz, 1H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.73-1.79 (dd, J=6 Hz, J=3 Hz, 1H), 2.22-2.26 (dd, J=15 Hz, J=6 Hz, 1H), 2.33-2.38 (dd, J=13 Hz, J=7 Hz, 1H), 2.62-2.63 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 4.05-4.12 (m, 1H), 6.88-5.93 (tt, J=5 Hz, J=2 Hz, 1H), 6.97-7.01 (dd, J=5 Hz, J=2 Hz, 2H); ESIMS를 이용하여  $C_{14}H_{16}BF_2NO_5$  m/z 310.1 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0356]

다음의 화합물은 방법 A와 방법 E를 이용하여 광학이성질적으로 순수한 (R)-*tert*-부틸-3-히드록시펜트-4-엔오에이트(J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177)로부터 상기 실시예 1에 기재된 제조 방법에 따라 제조되었다.



**37**

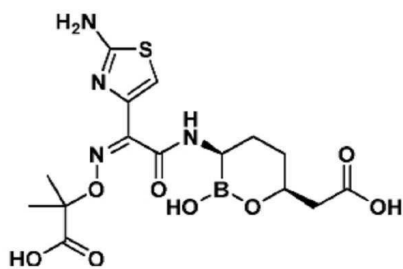
[0357]

[0358]

2-((3R,6S)-3-벤자미도-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **37**. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.10-1.19 (q, J:11 Hz, 1H), 1.60-1.65 (dd, J:14 Hz, J:3 Hz, 1H), 1.71-1.80 (td, J:9 Hz, J:3 Hz, 1H), 1.91-1.96 (d, J:14 Hz, 1H), 2.32-2.38 (dd, J:15 Hz, J:6 Hz, 1H), 2.44-2.49 (dd, J:15 Hz, J:7 Hz, 1H), 2.82-2.84 (d, J:4 Hz, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 7.57-7.60 (t, J:8 Hz, 2H), 7.70-7.73 (t, J=8 Hz, 1H), 8.00-8.02 (d, J=8 Hz 2H); ESIMS를 이용하여  $C_{13}H_{16}BNO_5$  m/z 260 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0359]

다음의 화합물은 방법 B와 방법 E를 이용하여 광학이성질적으로 순수한 (R)-*tert*-부틸-3-히드록시펜트-4-엔오에이트(J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177)로부터 상기 실시예 1에 기재된 제조 방법에 따라 제조되었다.

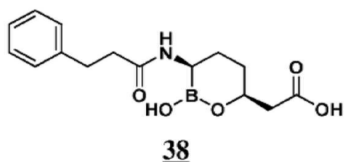


**36**

[0360]

[0361]

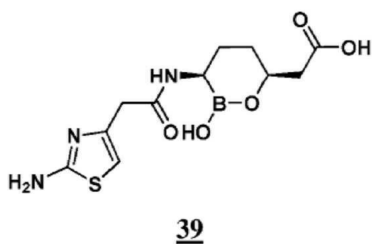
2-((Z)-1-(2-아미노싸이아졸-4-일)-2-((3R,6S)-6-(카르복시메틸)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-3-일아미노)-2-옥소에틸리딘아미노옥시)-2-메틸프로판산 **36**은 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.60 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.55-2.58 (t, J=6 Hz, 2H), 2.90-2.94 (t, J=6 Hz, 2H), 4.37-4.42 (m, 1H), 7.11 (s, 1H); ESIMS를 이용하여  $C_{15}H_{21}BN_4O_8S$  m/z 411 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다



[0362]

[0363]

2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(3-페닐프로판아미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **38**.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 0.78-0.87 (q,  $J=13$  Hz, 1H), 1.40-1.46 (dd,  $J=10$  Hz,  $J=3$  Hz, 1H), 1.54-1.62 (dt,  $J=8$  Hz,  $J=4$  Hz, 1H), 1.63-1.70 (d,  $J=13$  Hz, 1H), 2.24-2.29 (dd,  $J=15$  Hz,  $J=6$  Hz, 1H), 2.36-2.40 (dd,  $J=8$  Hz,  $J=3$  Hz, 1H), 2.53-2.56 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 2.74-2.78 (t,  $J=7$  Hz, 2H), 2.98-3.01 (t,  $J=6$  Hz, 2H), 3.90-4.03 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 4H); ESIMS을 이용하여  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BNO}_5$   $m/z$  288 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.



[0364]

[0365]

2-((3R,6S)-3-(2-(2-아미노싸이아졸-4-일)아세타미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **39**은 TFA 염과 같이 분리되었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1.25-1.36 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 3H), 2.40-2.43 (d,  $J=6$  Hz, 2H), 2.68-2.70 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.17-4.21 (m, 1H), 6.69 (s, 1H); ESIMS을 이용하여  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BN}_3\text{O}_5$   $m/z$  296.1 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.

[0366]

2-((3R,6S)-3-((Z)-2-(2-아미노싸이아졸-4-일)-2-(메톡시이미노)아세타미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **40**은 TFA 염과 같이 분리되었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1.56-1.67 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 1H), 2.50-2.54 (dd,  $J=17$  Hz,  $J=6$  Hz, 1H), 2.59-2.64 (dd,  $J=16$  Hz,  $J=7$  Hz, 1H), 2.86-2.90 (t,  $J=7$  Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.34-4.37 (m, 1H), 7.86 (s, 1H); ESIMS을 이용하여  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BN}_4\text{O}_6\text{S}$   $m/z$  339.1 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.

[0367]

2-((3R,6S)-3-(2-아미노-2-(피리딘-3-일)프로판아미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **42**는 TFA 염과 같이 분리되었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CF}_3\text{O}_2\text{D}$ )  $\delta$  ppm 1.43-1.56 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.53-2.57 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 2.89-2.93 (t,  $J=7$  Hz, 1H), 3.37-3.43 (m, 2H), 4.17-4.21 (t,  $J=7$  Hz, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 8.06-8.10 (dd,  $J=6$  Hz,  $J=3$  Hz, 1H), 8.53-8.57 (t,  $J=17$  Hz, 1H), 8.80-8.81 (brd,  $J=4$  Hz, 1H), 8.84-8.87 (brd,  $J=6$  Hz, 1H); ESIMS을 이용하여  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}$   $m/z$  304.2 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.

[0368]

2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(피리딘-3-일)아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **43**은 TFA 염과 같이 분리되었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1.15-1.20 (m, 1H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 2H), 2.29-2.34 (dd,  $J=15$  Hz,  $J=6$  Hz, 2H), 2.66-2.68 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.11-4.18 (m, 1H), 7.82-7.85 (dd,  $J=8$  Hz,  $J=6$  Hz, 1H), 8.30-8.32 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.68-8.70 (brd,  $J=5$  Hz, 1H), 8.72-8.75 (brs, 1H); ESIMS을 이용하여  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5$   $m/z$  275 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.

[0369]

2-((3R,6S)-2-히드록시-3-((S)-피페리딘-2-카복사미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **45**은 TFA 염과 같이 분리되었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1.44-1.51 (m, 1H), 1.54-1.80 (m, 5H), 1.80-1.91 (m, 2H), 1.91-1.98 (brd,  $J=12$  Hz, 1H), 2.16-2.21 (dd,  $J=13$  Hz,  $J=2$  Hz, 1H), 2.49-2.57 (non,  $J=7$  Hz, 2H), 2.75-2.78 (t,

J:6 Hz, 1H), 2.98-3.03 (dt, J=13 Hz, J=3 Hz, 1H), 3.36-3.39 (d, J=13 Hz, 1H), 3.79-3.82 (dd, J=12 Hz, J=4 Hz, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{11}H_{21}BN_2O_5$  m/z 267 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0370] 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-((R)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복사미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **46**은 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.43-1.51 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 2.46-2.57 (dq, J=16 Hz, J=6 Hz, 2H), 2.82-2.86 (t, J=7 Hz, 1H), 3.18-3.24 (dd, J=17 Hz, J=12 Hz, 1H), 3.36-3.41 (dd, J=17 Hz, J=5 Hz, 1H), 4.21-4.24 (dd, J=18 Hz, J=13 Hz, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 3H); ESIMS을 이용하여  $C_{16}H_{21}BN_2O_5$  m/z 315 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0371] 방법 E에 따라, 90% aq. 트리플루오로아세트산 (10 mL)에 아직 존재하는 화합물에 10% Pd/C (50 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 존재하에 6 시간 동안 교반하였고, 셀라이트에 여과시키고, 디클로로에테인(10 x 10 mL)으로 세척하였다. 에터로 분말화시켜 침전 화합물을 얻어 이를 여과시키고, 에터(5 mL)로 세척하고, 건조시켜 2-((3R,6S)-3-((R)-2-아미노-5-구아니디노헨타나미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **47**을 TFA 염과 같이 오프-화이트(off-white)색 고체로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.39-1.46 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 3H), 2.34-2.38 (dd, J=17 Hz, J=3 Hz, 1H), 2.63-2.68 (dd, J:17 Hz, J:7 Hz, 1H), 2.94-2.97 (dd, J:10 Hz, J:6 Hz, 1H), 3.20-3.24 (dt, J:7 Hz, J:2 Hz, 2H), 3.86-3.88 (t, J:6 Hz, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{12}H_{24}BN_5O_5$  m/z 312.2 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0372] 2-((3R,6S)-3-(2-(2-아미노에틸싸이오)아세타미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **48**은 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.38-1.46 (m, 1H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.30-2.34 (dd, J:16 Hz, J:4 Hz, 1H), 2.56-2.61 (dd, J:16 Hz, J:6 Hz, 1H), 2.80-2.83 (t, J=6 Hz, 1H), 2.89-2.97 (non, J:7 Hz, 2H), 3.17-3.24 (non, J:5 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{10}H_{19}BN_2O_5S$  m/z 273 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0373] 2-((3R,6S)-2-히드록시-2-(2-피리딘-4-일)아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **49**는 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.17-1.27 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.68-2.70 (t, J:4 Hz, 2H), 3.22-3.26 (t, J:7 Hz, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 7.94-7.96 (d, J:7 Hz, 2H), 8.75-8.79 (d, J:6 Hz, 2H); ESIMS을 이용하여  $C_{13}H_{17}BN_2O_5$  m/z 275.1 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0374] 2-((3R,6S)-3-(2-(4-아미노사이클로헥실)아세타미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **50**은 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.15-1.25 (m, 1H), 1.44-1.88 (m, 10H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.19-2.21 (d, J:8 Hz, 1H), 2.30-2.36 (dd, J=6 Hz, 1H), 2.38-2.47 (m, 3H), 2.61-2.63 (brd, J:3 Hz, 1H), 3.18-3.22 (t, J=7 Hz, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{14}H_{25}BN_2O_5$  m/z 295.1 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0375] 2-((3R,6S)-3-(2-(1-아미노사이클로헥실)아세타미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **51**은 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.23-1.34 (m, 1H), 1.34-1.48 (m, 1H), 1.48-1.86 (m, 12H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.65-2.83 (m, 2H), 3.22-3.26 (t, J:7 Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{14}H_{25}BN_2O_5$  m/z 295 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0376] 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-((R)-피페리딘-2-일)아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **52**는 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.27-1.37 (m, 1H), 1.49-1.80 (m, 7H), 1.86-2.00 (brdd, J:11 Hz, 3H), 2.44-2.46 (d, J:6 Hz, 2H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.72-2.73 (d, J=6 Hz, 1H), 3.03-3.09 (t, J=13 Hz,

1H), 3.41-3.45 (d, J=13 Hz, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{13}H_{23}BN_2O_5$  m/z 281 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0377] 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-((S)-피페리딘-2-일)아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **53**은 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.26-1.35 (m, 1H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 3H), 1.87-2.00 (m, 3H), 2.45-2.47 (d, J:7 Hz, 2H), 2.65-2.67 (t, J:4 Hz, 1H), 2.74-2.76 (t, J:6 Hz, 2H), 3.03-3.08 (dt, J=13 Hz, J:3 Hz, 1H), 3.42-3.46 (brd, J:13 Hz, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{13}H_{23}BN_2O_5$  m/z 298.1 (M+H)을 확인하였다.

[0378] 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-(2-페닐-1H-이미다졸-1-일)아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **54**는 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.36-1.44 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.48-2.51 (m, J:6 Hz, 1H), 2.72-2.75 (t, J:7 Hz, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.94-5.05 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 7H); ESIMS을 이용하여  $C_{17}H_{20}BN_3O_5$  m/z 358.2 (M+H)을 확인하였다.

[0379] 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(3-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로판아미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **55**는 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.92-1.00 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 2H), 2.31-2.33 (C1, J=7 Hz, 2H), 2.50-2.52 (t, J=4 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.08-3.20 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.77-4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.75-7.78 (C1, J=7 Hz, 1H), 7.93-7.95 (C1, J=7 Hz, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{17}H_{22}BN_3O_5$  m/z 342.2 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0380] 2-((3R,6S)-3-(4-((1H-테트라졸-1-일)메틸)벤자미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **56**은 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.10-1.21 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.31-2.36 (dd, J=15 Hz, J=6 Hz, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.80-2.83 (brd, J=4 Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 7.53-7.55 (d, J=8 Hz, 2H), 8.02-8.05 (d, J=8 Hz, 2H), 9.30 (s, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{15}H_{18}BN_5O_5$  m/z 342.0 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0381] 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-(피리딘-2-일)아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **57**은 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.21-1.32 (m, 1H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 3H), 2.67-2.72 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 7.62-7.66 (t, J:6 Hz, 1H), 7.70-7.73 (d, J:8 Hz, 1H), 8.14-8.18 (t, J:8 Hz, 1H), 8.65-8.67 (d, J:5 Hz, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{13}H_{17}BN_2O_5$  m/z 275.1 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0382] 다음의 화합물은 방법 C와 방법 E를 이용하여 상기 실시예 1에 기재된 제조 방법에 따라 제조되었다.

[0383] 2-((3R,6S)-3-(1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-(피페라진-1-일)-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카르복사미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **58**은 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.14-1.29 (m, 3H), 1.39-1.44 (brd, J=7 Hz, 2H), 1.56-1.63 (dd, J:14 Hz, J:3 Hz, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.92-1.99 (d, J:14 Hz, 1H), 2.33-2.38 (dd, J:15 Hz, J:6 Hz, 1H), 2.43-2.48 (dd, J:15 Hz, J:7 Hz, 1H), 2.85-2.86 (d, J=3 Hz, 1H), 3.46-3.52 (m, 4H), 3.59-3.64 (m, 4H), 3.73-3.79 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 7.66-7.67 (d, J=7 Hz, 1H), 8.00-8.03 (d, J=13 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{23}H_{28}BFN_4O_6$  m/z 469.2 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0384] 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-[(2S,3S,5R)-3-메틸-4,4,7-트리옥소-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일메틸)-4λ6-싸이아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-아미도]-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **59**. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.43 (s, 3H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 3H), 2.51-2.56 dd, J:15 Hz, J:6 Hz, 1H), 2.62-2.67 (dd, J:15 Hz, J:8 Hz, 1H), 2.80-2.84 (m, 1H), 3.41-3.44 (dd, J:17 Hz, J:2 Hz, 1H), 3.63-3.67 (dd, J:16 Hz, J:5 Hz, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.90-4.94 (dd, J:5 Hz, J:2 Hz, 1H), 5.16-5.19 (d, J=15 Hz,

1H), 5.25-5.28 (d, J:15 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{16}H_{22}BN_5O_3S$  m/z 438 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0385] 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(3-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판아미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **60**.  
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.10-1.21 (m, 1H), 1.50-1.58 (dd, J:14 Hz, J:3 Hz, 1H), 1.59-1.68 (dt, J:11 Hz, J:5 Hz, 1H), 1.74-1.81 (brd, J:13 Hz, 1H), 2.22-2.26 (dd, J:15 Hz, J:6 Hz, 1H), 2.30-2.34 (dd, J:15 Hz, J:7 Hz, 1H), 2.63-2.64 (d, J:4 Hz, 1H), 3.01-3.12 (sex, J:7 Hz, 2H), 3.33-3.43 (sex, J:7 Hz, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 3H), 8.03-8.05 (d, J=8 Hz, 2H); ESIMS을 이용하여  $C_{17}H_{20}BN_5O_6$  m/z 356.1 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0386] 2-((3R,6S)-3-(2-(2-아미노피리딘-4-일)아세타미도)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **61**은 TFA 염과 같이 분리되었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.58-1.66 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 3H), 2.31-2.36 (dd, J:15 Hz, J:6 Hz, 1H), 2.39-2.44 (dd, J:15 Hz, J:7 Hz, 1H), 2.65-2.68 (t, J:4 Hz, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 6.85-6.87 (d, J=7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.81-7.82 (d, J=7 HZ, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{13}H_{18}BN_3O_5$  m/z 290.1 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0387] 방법 E를 따라, 반응 혼합물 진공에서 증발시켰고, 공비혼합물 MeCN (3 x 5 mL)을 넣고, 잔여물을 에터 (5 mL)을 처리하여 가루화시켰다. 침전물을 여과하였고, 다이옥세인-물 혼합물에 용해시키고, 동결 건조하여 솜털 형태 고체 같은 TFA(25 mg) 염으로서 2-((3R)-3-((Z)-2-(2-아미노싸이아졸-4-일)-2-((1,5-디히드록시-4-옥시-1,4-디하이드로피리딘-2-일)메톡시이미노)아세타미도)-2-히드록시-1,2-옥시보리난-6-일)아세트산 **62**을 얻었다. ESIMS을 이용하여  $C_{17}H_{20}BN_5O_9S$  m/z 464.0 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0388] 2-((3R)-3-아미노-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 히드로클로라이드 **7**의 합성. **7**의 합성 실시예는 제조방법 10 및 실시예 2에 기재되었다.

[0389] 실시예 2

[0390] 단계 1

[0391] THF (5 mL)에 들어 있는 6-(*tert*-부톡시)-4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-1-클로로-6-옥소-1-[(2S,6R)-2,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헥세인 **XLI** (515 mg, 0.97 mmol)을 질소 하에서 -78°C로 냉각하였다. LiHMDS(1 mL, THF 내에서 1.0 M, 1 mmol, 1.0 당량) 용액을 천천히 첨가하였고, 반응 플라스크를 실온까지 가열하여, 16 시간 동안 교반시켰다. 황색 용액을 감압 하에 농축시켜 오일을 얻었다. 헥세인(10 mL)을 오일에 첨가하면 침전물이 형성되었다. 이를 셀라이트에 통과시켜 여과하였고, 감압 농축시켜 1-[비스(트리메틸실릴)아미노]-6-(*tert*-부톡시)-4-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-6-옥소-1-[(2S,6R)-2,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일] **XLII**을 얻었다.

[0392] 단계 2

[0393] 반응 순서는 실시예 1 방법 D에 기재된 것과 동일하다. 화합물 **7**을 흰색 파우더(120 mg, 0.573 mmol, 수율 59.1%)과 같이 분리하였다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.43-1.66 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 1H), 1.97-2.30 (m, 1H), 2.40-2.71 (m, 3H), 4.34-4.54 (m, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_6H_{12}BNO_4$  m/z 174 (63%) ( $M+H$ )을 확인하였다.

[0394] 2-((3R)-2-히드록시-3-(2-싸이오펜-2-일)아세타미도)-1,2-옥사보레판-7-일)아세트산 **63**의 합성. **63**의 합성 실시예는 제조방법 11 및 실시예 3에 기재되었다.

[0395] 실시예 3

[0396] 단계 1

[0397] DCM(15 mL)에 들어 있는 **XLVI** (674 mg, 3.92 mmol) *tert*-부틸-3-히드록시펜트-4-엔오에이트 용액에, 디이소프로필알릴보로네이트 XLV(2 g, 11.76 mmol)을 주사기를 이용하여 주입하였다. 이 후 혼합물에 1 세대 Grubbs 촉

매(260 mg, 0.31 mmol, 7.5 mol%)를 첨가하였고 아르곤 기체로 용기를 세척하였다. 반응은 질소 하에서 18 시간 동안 6℃로 가열하였다. 혼합물을 감압 증류시키고, 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(100% 헥세인 → 30% EtOAc/헥세인)으로 정제하여, *tert*-부틸-2-(2-히드록시-3,6-디하이드로-2H-1,2-옥사보리닌-6-일)아세테이트 **XLVII** (770 mg, 3.63 mmol, 수율 92.7%)을 얻었다.

[0398] 단계 2

[0399] EtOAc (45 mL)에 들어있는 *tert*-부틸-2-(2-히드록시-3,6-디하이드로-2H-1,2-옥사보리닌-6-일)아세테이트 **XLVII** (770 mg, 3.63 mmol) 용액에 10% Pd/C (135 mg)을 첨가하였다. 진공 조건을 가하여 용기를 증발시켰고, 수소 기체로 씻어 내었다. 반응을 수소 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였고, 추가적인 EtOAc (15 mL)을 이용하여 세척하였다. 여과액으로부터 *tert*-부틸-2-(2-히드록시-1,2-옥사보리닌-6-일)아세테이트 **XLVIII** (641 mg, 3.00 mmol, 수율 94.8%)을 얻었다.

[0400] 단계 3

[0401] THF(20 mL)에 있는 *tert*-부틸-2-(2-히드록시-1,2-옥사보리닌-6-일)아세테이트 **XLVIII** (641 mg, 3.00 mmol) 용액에 (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-트리메틸비사이클로[3.1.1]헵테인-2,3-디올 (509 mg, 3 mmol)을 실온 조건에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하였고, 감압 농축하였다. 잔여물을 실리카로 충전된 컬럼 크로마토그래피(100% 헥세인 → 40% EtOAc/헥세인)에서 정제하여 *tert*-부틸-3-히드록시-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헥산오에이트 **XLIX** (790 mg, 2.16 mmol, 수율 71.9%)을 얻었다.

[0402] 단계 4

[0403] DMF (7.5 mL)에 있는 알코올 **XLIX** (790 mg, 2.16 mmol) 용액에 이미다졸 (548 mg, 8.06 mmol)을 첨가하였고, 뒤이어 TBDMSCl (580 mg, 3.87 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였고, 감압 농축하였다. 흰 슬러리를 EtOAc 100 mL에 용해시키고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (20 mL), 물 (2 x 10 mL)으로 세척한 다음, 건조(황산 나트륨)시켰다. 유기 추출물을 감압 농축하였고, 잔여물을 실리카가 충전된 컬럼 크로마토그래피(100% 헥세인 → 30% EtOAc/헥세인)에서 정제하여 *tert*-부틸-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헥산오에이트 **L** (1 g, 2.08 mmol, 수율 96.3%)을 얻었다.

[0404] 단계 5

[0405] THF (5 mL)에 있는 DCM (0.26 mL, 4.16 mmol)의 용액에 -100℃에서 헥세인(1 mL, 2.5 mmol)에 있는 2.5 M의 *n*-부틸 리튬을 질소 하에서 천천히 첨가하였고, -90℃보다 낮은 온도를 유지한 채로 플라스크의 내벽으로 흘러내렸다. 반응 생성물인 흰색 고체를 30 분 동안 교반하였고, THF (3 mL)에 있는 **L**(1 g, 2.08 mmol)을 첨가하였다. 이 후 염화 아연(5 mL, THF에서 0.5 M, 2.5 mmol)을 반응 혼합물에 -90℃ 조건에서 첨가하였고, 실온까지 가열하여 16 시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드를 처리하여 반응을 중단시키고, 층을 분리하였다. 이후 수용층에 디에틸 에터(2 x 10 mL)을 가하여 추출하였고, 뒤섞인 유기 추출물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과한 후, 감압 농축시켰다. 그 다음, 농축된 물질을 크로마토그래피(100% 헥세인 → 20% EtOAc/헥세인)로 정제하여 *tert*-부틸-(7S)-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-7-클로로-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헵탄오에이트 **LI** (740 mg, 1.40 mmol, 수율 67.2%)을 얻었다.

[0406] 단계 6

[0407] THF (7 mL)에 있는 클로로 중간체 **LI**(727 mg, 1.37 mmol)를 질소 기체 하에서 -78℃로 냉각시켰다. THF (1.37 mL, 1.37 mmol)에 있는 1 M LiHMDS를 -78℃에서 천천히 첨가시켰다. 첨가를 완전히 마친 후, 반응 플라스크를 실온까지 가열하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 감압 농축하였고, 헥세인 (20 mL)을 첨가하였다. 침전된 리튬 염을 셀라이트 패드에 통과시켜 여과시켰고, 헥세인을 더 첨가하여 세척하고, 혼합된 여과액을 감압 하에 농축시켜 조생성물인 *tert*-부틸-(7S)-7-[비스(트리메틸실릴)아미노]-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헵탄오에이트 **LII** 을 얻었다.

[0408] 단계 7

[0409] 0℃, 질소하에서, DCM (45 mL)에 있는 2-싸이오펜아세트산 (232 mg, 1.64 mmol)의 교반시킨 용액에 EDCI (391 mg, 2.05 mmol) 및 HOBT (221 mg, 1.64 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반시킨 후, DCM (10 mL)에 있는 비스-실릴 아마이드 **LII** 중간체 (1.37 mmol) 용액과 N-메틸-모폴린 (0.3 mL, 2.74 mmol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하였다. 첨가를 마친 후, 반응 플라스크를 실온까지 가열하였다. 실온에서 밤새도록 교반시킨 후, 반응 혼합물을 물로 세척하고, 건조시키고, 감압농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(100% DCM → 50% EtOAc/DCM)으로 정제하여, *tert*-부틸 (7S)-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-7-[2-(싸이오펜-2-일)아세타미도]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헵탄오에이트 **LIII** (340 mg, 0.54 mmol, 두 단계에 걸쳐 수율 39.4%)을 얻었다.

[0410] 단계 8

[0411] 1,4-다이옥세인 (9 mL)에 있는 아마이드 **LIII** (300 mg, 0.47 mmol)의 용액에 3 N HCl 9 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 분 동안 환류시켜 가열하였다. 이후, 냉각시킨 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석시키고, 디에틸 에터 (2 x 10mL)로 추출하였다. 수용층을 농축시키고, 공비혼합물 MeCN (3 x 10 mL)을 첨가하여 끈적한 고체를 얻었다. 잔여물을 40% 다이옥세인-물에 용해시키고, 동결건조하여 2-((3R)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세타미도)-1,2-옥사보레핀-7-일)아세트 산 **63**을 오프-화이트(off-white) 색 고체 (100 mg, 32.1 mmol, 수율 68.4%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.21-1.38 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.32-2.47 (m, 2H), 2.54-2.58 (dd, J=15 Hz, J=6 Hz, 1H), 3.97-3.98 (d, J=8 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H); ESIMS를 이용하여 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>S m/z 294.0 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0412] 2-((3R)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세타미도)-2,3,4,7-테트라하이드로-1,2-옥사보레핀-7-일)아세트산 **64**의 합성. 64의 합성 실시예는 제조방법 12와 실시예 4에 기술되었다.

[0413] 실시예 4

[0414] 단계 1

[0415] THF (25 mL)에 있는 *tert*-부틸 2-(2-히드록시-3,6-디하이드로-2H-1,2-옥사보리닌-6-일)아세테이트 **XLVII** (770 mg, 4.58 mmol)의 교반된 용액에 (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-트리메틸바이사이클로[3.1.1]헵테인-2,3,-디올 (980 mg, 4.58 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하였고, 감압 농축하였다. 잔여물을 실리카가 충전된 컬럼 크로마토그래피(100% 헥세인 → 30% EtOAc/헥세인)에 정제하여, *tert*-부틸-(4Z)-3-히드록시-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헥세-4-엔오에이트 **LIV** (1 g, 2.75 mmol, 수율 59.9%)을 얻었다.

[0416] 단계 2

[0417] DMF (10 mL)에 있는 알코올 **LIV** (650 mg, 1.78 mmol) 용액에 이미다졸 (484 mg, 7.12 mmol)을 첨가하고, 다시 TBDMSCl (534 mg, 3.56 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였고, 감압 농축하였다. 흰색 슬러리를 EtOAc 100 mL에 용해하였고, 물로 세척(2 x 10 mL)하고, 브라인 후, 건조시켰다(황산 나트륨). 유기 추출물을 감압 농축하였고, 잔여물을 실리카가 충전된 컬럼 크로마토그래피(100% 헥세인 → 20% EtOAc/헥세인)에 정제하여, *tert*-부틸-(4Z)-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헥세-4-엔오에이트 **LV** (800 mg, 1.67 mmol, 수율 93.9%)를 얻었다.

[0418] 단계 3

[0419] -100℃, 질소하에서, THF (8 mL)에 있는 DCM (0.3 mL, 4.68 mmol) 용액에 헥세인 (1.12 mL, 2.8 mmol)에 있는 2.5 M n-부틸 리튬을 천천히 첨가하였고 -90℃보다 낮은 온도를 유지한 채로 플라스크의 내벽으로 흘러내렸다. 생성된 흰색 침전물을 30 분 간 교반한 후, THF (3 mL)에 있는 **LV** (1.12 g, 2.34 mmol)를 -90℃에서 첨가하였고, 실온까지 가열하여 반응시켜 16 시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 포화 용액을 가하여 반응을 중단시켰을 때, 층이 분리되었다. 이 후 디에틸 에터 (2 x 10 mL)을 가하여 수용층에서 추출하고, 뒤섞인 유기 추출물을 황산 나트륨을 처리하여 건조시키고, 여과시키고, 감압 농축하였다. 농축된 물질을 크로마토그래피 (100% 헥세인 → 20% EtOAc/헥세인)으로 정제하여 *tert*-부틸-(4Z, 7S)-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-7-클로로-7-

[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헥세-4-엔오에이트 LVI (820 mg, 1.56 mmol, 수율 66.5%)을 얻었다.

[0420] 단계 4

[0421] THF (10 mL)에 있는 클로로 중간체 LVI (790 mg, 1.49 mmol)을 질소 하에서 -78℃으로 냉각시켰다. THF (1.5 mL, 1.5 mmol)에 있는 1M의 LiHMDS 용액을 -78℃에서 천천히 첨가하였다. 첨가를 마친 후, 반응 플라스크를 실온으로 가열하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 감압 농축하였고, 헥세인 (20 mL)에 첨가시켰다. 침전된 리튬 염을 셀라이트 패드에 통과시켜 여과하였고, 감압 농축시켜, *tert*-부틸-(4Z, 7S)-7-[비스(트리메틸실릴)아미노]-3-(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헵테-4-엔오에이트 LVII 을 얻었다.

[0422] 단계 5

[0423] 0℃, 질소 하에서, DCM (35 mL)에 있는 2-싸이오펜아세트산 (252 mg, 1.78 mmol)의 교반 용액에 EDCI (426 mg, 2.23 mmol)과 HOBt (240 mg, 1.78 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 30 분 간 교반한 후에, DCM (10 mL)에 있는 비스-실릴 아마이드 LVII 중간체 용액과 N-메틸-모폴린 (0.32 mL, 3 mmol) 조용액을 0℃에서 차례대로 첨가하였다. 첨가를 마친 후에, 반응 플라스크를 실온까지 가열하였다. 실온에서 밤새도록 교반한 후에, 반응 혼합물을 물로 세척하고, 건조한 후 감압농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(100% DCM → 25% EtOAc/DCM)로 정제하여, *tert*-부틸-(4Z, 7S)-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-7-[2-(싸이오펜-2-일)아세타미도]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-트리메틸-3,5-디옥사-4-보라트리사이클로[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-4-일]헵테-4-엔오에이트 LVIII 을 얻었다.

[0424] 단계 6

[0425] 0℃, 아니솔 (5 mL)에 있는 아마이드 LVIII 용액에 전-냉각시킨 aq. 트리플루오로아세트산 (10 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가열시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시키고, 공비혼합물 MeCN (10 mL)을 넣었다. 잔여물을 물 (10 mL)과 에터 (10 mL) 안에서 소니케이션 시켰다. 수용층이 분리되었고, 에터(2 x 5 mL)로 세척하고, 동결 건조시켜, 숄트 형태의 고체인 2-((3R)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세타미도)-2,3,4,7-테트라하이드로-1,2-옥사보레핀-7-일)아세트산 64 (15 mg, 0.05 mmol, 수율 32.3%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.23-2.35 (m, 2H), 2.40-2.61 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 5.34-5.40 (m, 1 H), 5.53-5.74 (m, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H); ESIMS를 이용하여 C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BNO<sub>5</sub>S m/z 292 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>를 확인하였다.

[0426] 에틸 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세테이트 65의 합성. 65의 합성 실시예는 제조방법 13과 실시예 5에 기술하였다.

[0427] 무수 에탄올 4 mL에 있는 5 (400 mg, 1.35 mmol)의 용액에 EtOAc (4 mL, 4 mmol)에 있는 무수 1 M HCl을 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반하여 반응 시켰다. 이 후 혼합물을 농축하고, 아세트니트릴 (3 x 10 mL)을 공비혼합물로 넣어 끈적한 고체를 얻었다. 에터 (10 mL)를 공비혼합물이 들어 있는 끈적한 고체에 첨가하였고, 침전물을 여과하였다. 여과된 고체를 에터 (5 mL)를 추가로 넣어 세척하고, 건조시켜 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세타미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세테이트 65 (300 mg, 0.92 mmol, 수율 68.5%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.98-1.09 (q, J:14 Hz, 1H), 1.23-1.26 (t, J:7 Hz, 3H), 1.49-1.54 (dd, J:14 Hz, J:3 Hz, 1H), 1.57-1.64 (dt, J:11 Hz, J:2 Hz, 1H), 1.72-1.78 (brd, J:14 Hz, 1H), 2.24-2.28 (dd, J:15 Hz, J:6 Hz, 1H), 2.34-2.39 (dd, J:15 Hz, J:8 Hz, 1H), 2.63 (brs, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.07-4.13 (q, J:4 Hz, 3H), 6.99-7.01 (t, J=4 Hz, 1H), 7.05-7.06 (d, J=3 Hz, 1H), 7.35-7.36 (dd, J:5 Hz, J:1.3 Hz, 1H); ESIMS를 이용하여 C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>5</sub>S m/z 308.1 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>를 확인하였다.

[0428] 2-((3R,7R)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세타미도)-2,3,4,7-테트라하이드로-1,2-옥사보레핀-7-일)아세테이트 67의 합성. 67의 합성 실시예는 제조방법 14과 실시예 6에 기술하였다.

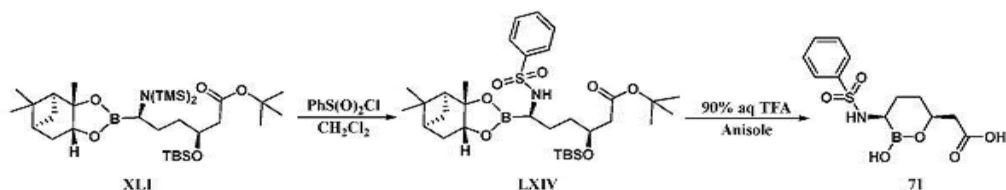
[0429] 실시예 6

- [0430] 단계 1
- [0431] 광학이성질적으로 순수한 (R)-*tert*-부틸 3-히드록시펜트-4-엔오에이트(J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177)로부터 상기 실시예 3의 단계 3에 기재된 제조 방법에 따라 제조되었다.
- [0432] 단계 2 - 7
- [0433] 상기 실시예 4의 단계 1 - 6에 기재된 제조방법에 따라 제조되었다.
- [0434] 흰색 솜털 형태인 고체 (23 mg, 0.074 mmol, 수율 47%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2.29-2.31 (m, 1H), 2.40-2.68 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 4.74-4.82 (m, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 5.53-5.58 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H); ESIMS를 이용하여  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$  m/z 292 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.
- [0435] 2-((3R,7R)-2-히드록시-3-(2-(싸이오펜-2-일)아세타미도)-2,3,4,7-테트라하이드로-1,2-옥사보레핀-7-일)아세트 산 68의 합성. 68의 합성 실시예는 제조방법 15과 실시예 7에 기술하였다.
- [0436] 실시예 7
- [0437] 단계 1
- [0438] 광학이성질적으로 순수한 (S)-*tert*-부틸 3-히드록시펜트-4-엔오에이트(J. Med. Chem, (2010), 53, 4654-4667)로부터 상기 실시예 3의 단계 1에 기재된 제조 방법에 따라 제조되었다.
- [0439] 단계 2-7
- [0440] 상기 실시예 4의 단계 1 - 6에 기재된 제조방법에 따라 제조되었다.
- [0441] 흰색 솜털 형태인 고체 (45 mg, 0.146 mmol, 수율 39%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2.15-2.18 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H) 4.00 (s, 2H), 5.24-5.27 (m, 1 H), 5.57-5.63 (m, 1H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H); ESIMS를 이용하여  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$  m/z 292 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.
- [0442] 2-((3R,6S-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6일)아세트산 69의 합성. 69의 합성 실시예는 제조방법 16과 실시예 8에 기술하였다.
- [0443] 실시예 8
- [0444] 단계 1
- [0445] DCM (5 mL)에 있는 비스-실릴 아마이드 **XLI** 용액을 0℃로 냉각시키고, 벤질 클로로포메이트 (0.056 mL, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 이 후, 냉각 수조를 제거하고 외기 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 넣어 반응을 중단시켰고, EtOAc를 두 차례 가하여 추출하였다. 유기 층을 모아, 물로 세척하고, 브라인을 넣고, 건조시키고 (황산 나트륨), 진공 조건에서 농축하여 얻은 황식 오일을 조 생성물로 얻었다. 잔여물을 실리카가 충전된 크로마토그래피(100% DCM  $\rightarrow$  40% EtOAc/DCM)으로 정제하여 카바메이트 **LXIII** (90 mg, 0.143 mmol, 수율 71.5%)를 얻었다.
- [0446] 단계 2
- [0447] 아니솔 (5 mL)에 있는 카바메이트 **LXIII** (70 mg, 0.11 mmol)의 용액에 전-냉각처리한 90% aq 트리플루오로아세트산 (10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가열시키고 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시키고, MeCN (3 x 5 mL)를 공비혼합물로 넣었다. 잔여물을 물 (10 mL)과 에터 (10 mL)로 소니케이팅시켰다. 수층을 분리하였고, 에터(2 x 5 mL)로 세척하고, 동결 건조시켜, 2-((3R,6S-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-히드록시-1,2-옥사보리난-6일)아세트산 69를 솜털 형태인 고체 (10 mg, 0.033 mmol, 수율 29.6%)를 얻었다. ESIMS를 이용하여  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BNO}_6\text{S}$  m/z 289.9 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 을 확인하였다.
- [0448] 다음의 화합물을 상기 실시예 8에 기재된 방법에 따라서 제조하였다.
- [0449] 오프-화이트색 고체(20 mg, 0.073 mmol, 수율 27%)으로서의 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(이소부톡시카르보닐아미노)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트 산 70.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 0.95 (d, J=7 Hz, 6H), 1.62-1.67 (m, 1H),

1.70-1.75 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.42-2.60 (m, 3H), 3.77-3.86 (m, 2H), 4.35-4.38 (m, 1H); ESIMS을 이용하여  $C_{11}H_{20}BNO_6S$  m/z 256 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0450] 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(페닐술폰아미도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **71**의 합성. **71**의 합성 실시예는 제조 방법 17과 실시예 9에 기술하였다.

[0451] 제조방법 17(Scheme 17)



[0452]

[0453] 실시예 9

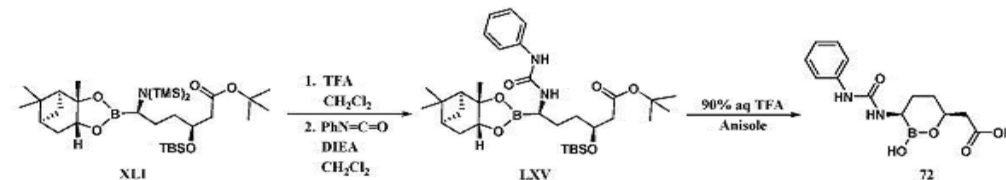
[0454] 단계 1-2

[0455] 상기 실시예 8의 단계 1-2에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0456] 오프-화이트색 고체 (30 mg, 0.096 mmol, 수율 43%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.57-1.83 (series of m, 4 H), 2.49-2.71 (series of m, 3H), 4.35-4.89 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.85-7.89 (m, 2H); ESIMS을 이용하여  $C_{12}H_{16}BNO_6S$  m/z 296.1 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

[0457] 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(페닐유레이도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **72**의 합성. **72**의 합성 실시예는 제조 방법 18과 실시예 10에 기술하였다.

[0458] 제조방법 18(Scheme 18)



[0459]

[0460] 실시예 10

[0461] 단계 1

[0462] 0℃, DCM (5 mL)에 있는 비스-실릴 아마이드 **XLI** (0.2 mmol)의 용액에 헥세인 에 있는 TFA (0.6 mmol) 용액을 첨가하였다. 0℃에서 20 분 간 교반시켰고 이 후, 페닐 이소시아네이트 (0.04 mL, 0.4 mmol)을 첨가하고, 다시 N,N-디이소프로필아민 (0.18 mL, 1 mmol)을 첨가하였다. 다음, 냉각 수조를 제거하였고, 용액을 외기 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 넣어 반응을 중단시켰고, EtOAc를 두 차례 사용하여 추출하였다. 유기 층을 모아, 물로 세척하고, 브라인을 넣고, 건조 시켜(황산 나트륨), 진공 하에서 농축하여 얻은 황색 오일인 조 생성 물을 얻었다. 잔여물을 실리카가 충전된 컬럼 크로마토그래피(100% DCM → 25% EtOAc/DCM)를 이용하여 정제하여 순수 유레아 (50 mg, 0.081 mmol, 수율 40.7%)를 얻었다.

[0463] 단계 2

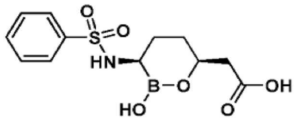
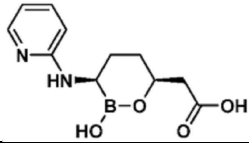
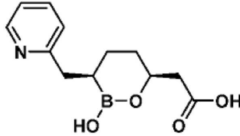
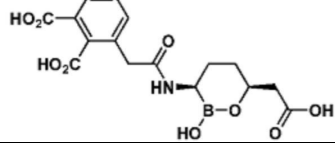
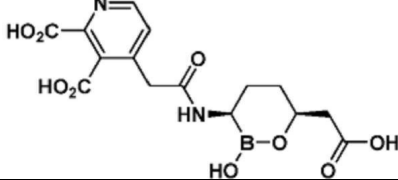
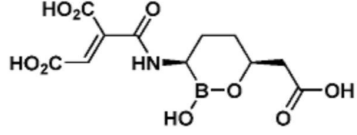
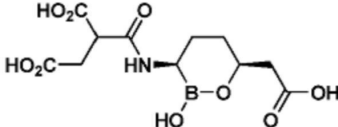
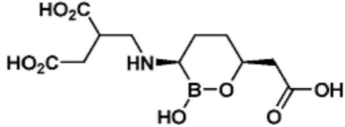
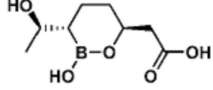
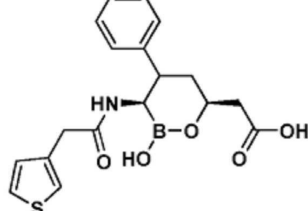
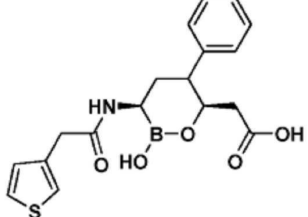
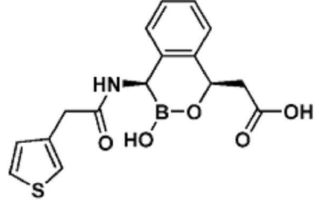
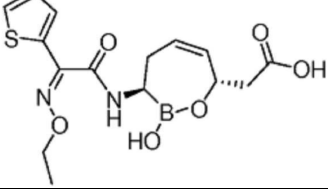
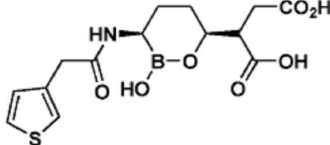
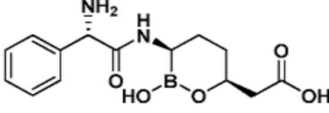
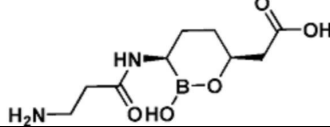
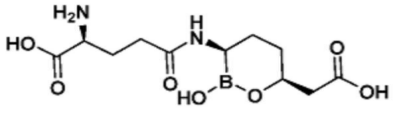
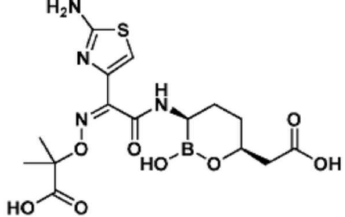
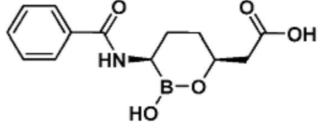
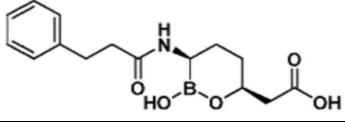
[0464] 상기 실시예 8의 단계 2에 기재된 방법에 따라 탈보호 반응을 수행하여, 흰색 고체 2-((3R,6S)-2-히드록시-3-(페닐유레이도)-1,2-옥사보리난-6-일)아세트산 **72**(20 mg, 0.068 mmol, 수율 86%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.24-1.31 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 2H) 1.78-1.81 (m, 1H), 2.36-2.40 (dd, J=15 Hz, J=6 Hz, 1H), 2.46-2.58 (dd, J=13 Hz, J=7 Hz, 1H), 2.68-2.71 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 4H); ESIMS을 이용하여  $C_{13}H_{17}BN_2O_5$  m/z 275.1 ( $M-H_2O$ )<sup>+</sup>을 확인하였다.

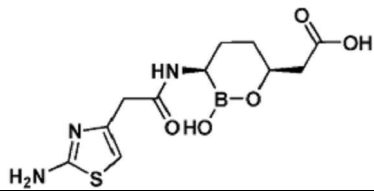
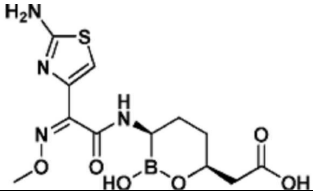
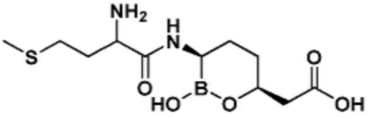
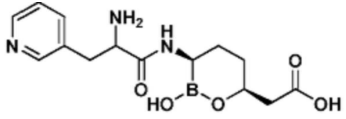
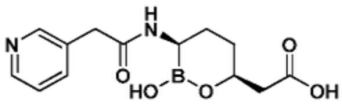
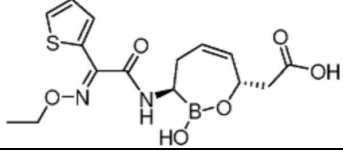
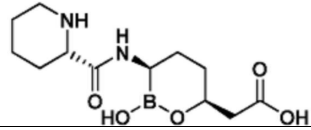
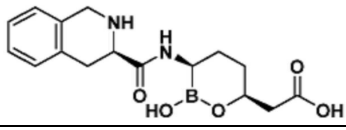
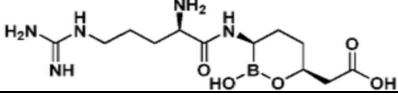
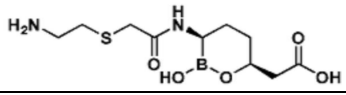
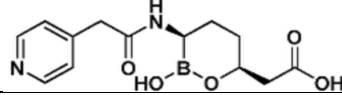
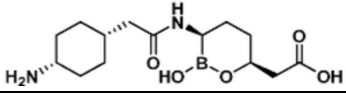
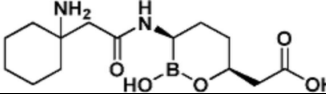
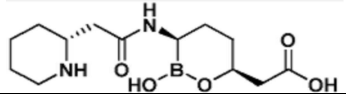
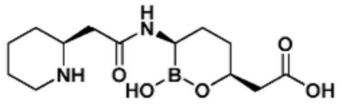
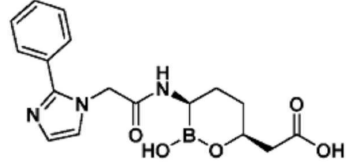
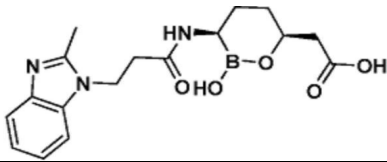
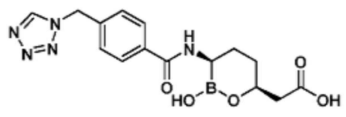
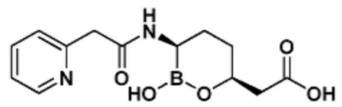
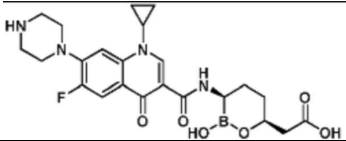
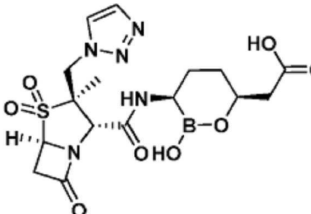
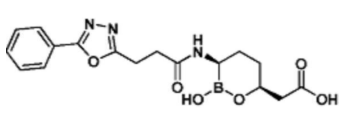
[0465] 화학식 (I)의 예시적 화합물을 하기 표 1에 기재하였다. 일부 구조는 선택된 입체 중심에서 정의된 입체 배위를

보여주고 있으나, 하기 기재된 입체화학으로 한정되는 것을 의미하지 않으며, 하기 기재된 구조의 모든 가능한 입체 이성질체들이 본 명세서에 포함되어 있는 것으로 간주된다. 또한, 제시된 어떠한 구조의 거울상 이성질체와 부분입체이성질체의 혼합물과 같이, 입체 중심의 절대적 배위와 상대적 배위를 가지는 어떠한 화합물도 본 명세서에서 포함된다.

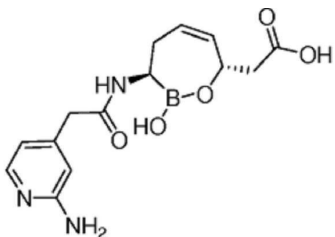
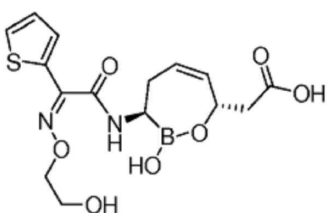
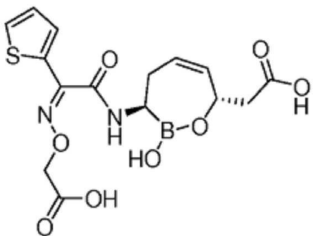
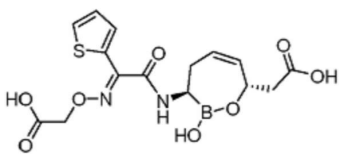
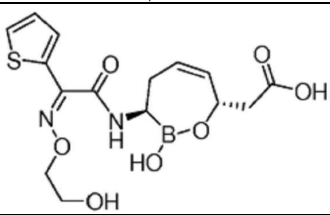
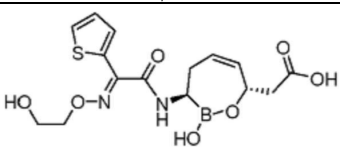
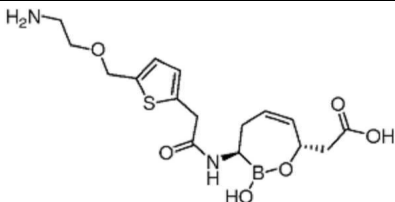
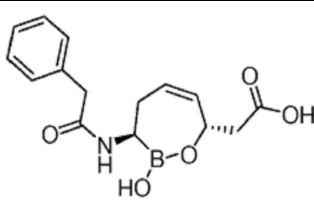
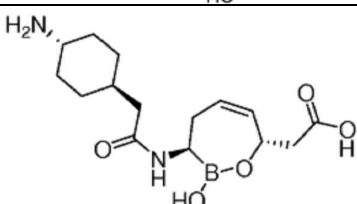
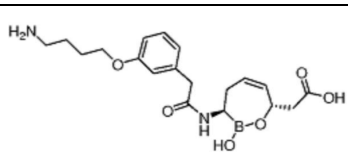
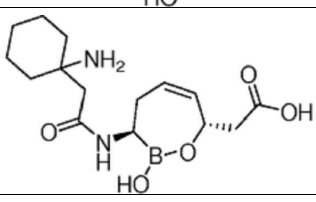
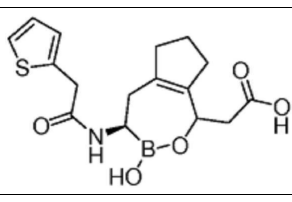
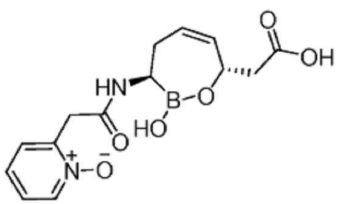
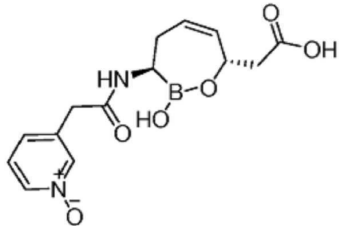
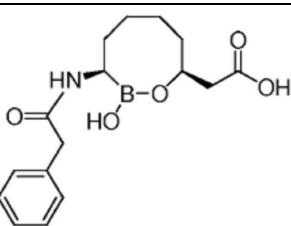
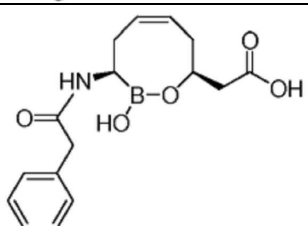
표 1

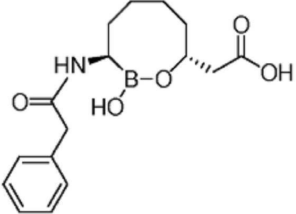
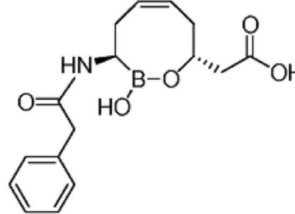
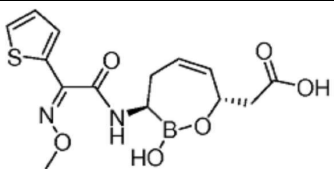
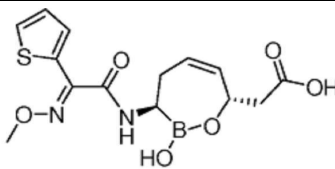
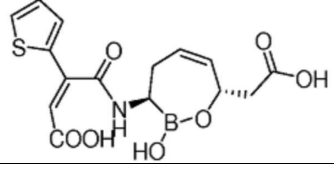
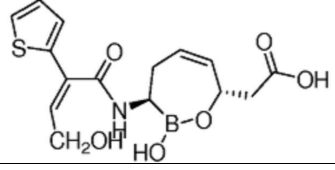
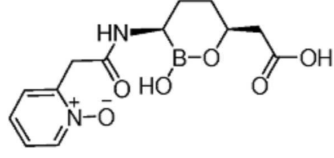
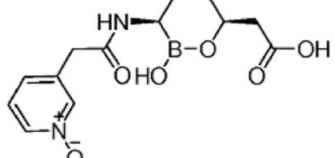
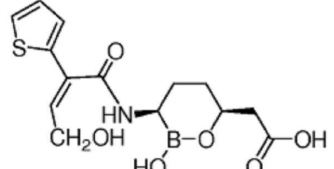
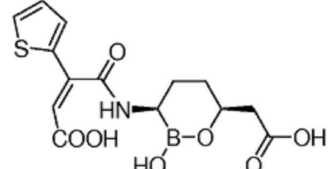
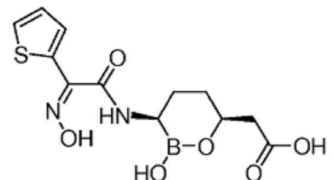
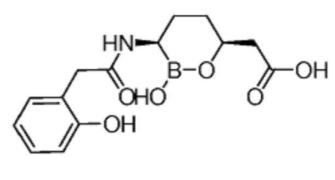
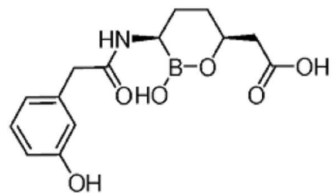
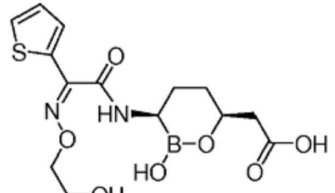
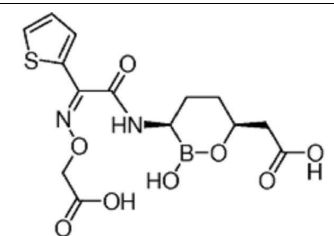
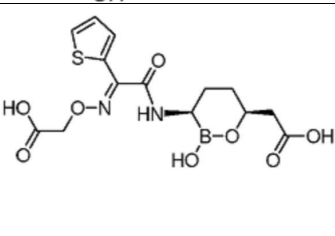
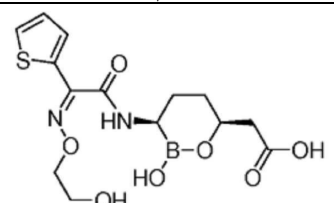
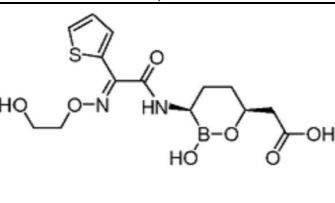
| 실시예 | 구조 | 실시예 | 구조 |
|-----|----|-----|----|
| 1   |    | 2   |    |
| 3   |    | 4   |    |
| 5   |    | 6   |    |
| 7   |    | 8   |    |
| 9   |    | 10  |    |
| 11  |    | 12  |    |
| 13  |    | 14  |    |
| 15  |    | 16  |    |
| 실시예 | 구조 | 실시예 | 구조 |
| 17  |    | 18  |    |

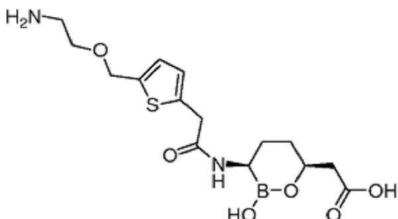
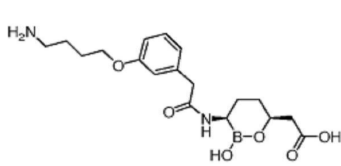
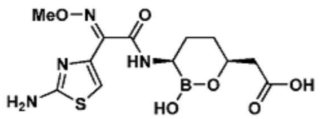
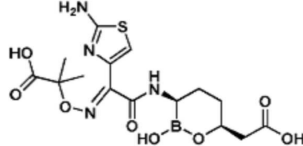
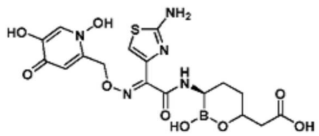
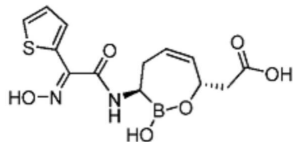
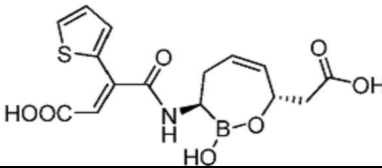
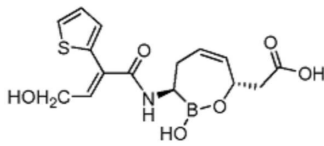
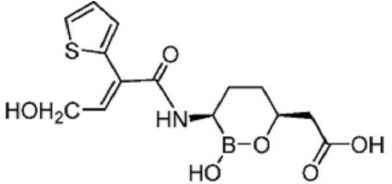
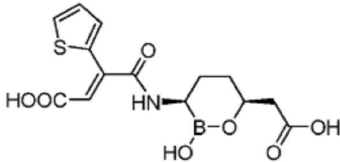
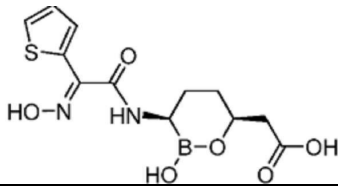
|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 19  |    | 20  |    |
| 21  |    | 22  |    |
| 23  |    | 24  |    |
| 25  |    | 26  |    |
| 27  |    | 28  |   |
| 29  |  | 30  |  |
| 31  |  | 32  |  |
| 실시예 | 구조                                                                                  | 실시예 | 구조                                                                                    |
| 33  |  | 34  |  |
| 35  |  | 36  |  |
| 37  |  | 38  |  |

|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 39  |    | 40  |    |
| 41  |    | 42  |    |
| 43  |    | 44  |    |
| 45  |    | 46  |    |
| 47  |    | 48  |    |
| 49  |    | 50  |    |
| 51  |   | 52  |   |
| 실시예 | 구조                                                                                  | 실시예 | 구조                                                                                    |
| 53  |  | 54  |  |
| 55  |  | 56  |  |
| 57  |  | 58  |  |
| 59  |  | 60  |  |

|     |    |     |    |
|-----|----|-----|----|
| 61  |    | 62  |    |
| 63  |    | 64  |    |
| 65  |    | 66  |    |
| 실시예 | 구조 | 실시예 | 구조 |
| 67  |    | 68  |    |
| 69  |    | 70  |    |
| 71  |    | 72  |    |
| 73  |    | 74  |    |
| 75  |    | 76  |    |

|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 77  |    | 78  |    |
| 79  |    | 80  |    |
| 실시예 | 구조                                                                                  | 실시예 | 구조                                                                                    |
| 81  |    | 82  |    |
| 83  |   | 84  |   |
| 85  |  | 86  |  |
| 87  |  | 88  |  |
| 89  |  | 90  |  |
| 91  |  | 92  |  |

|     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 93  |    | 94  |    |
| 실시예 | 구조                                                                                  | 실시예 | 구조                                                                                    |
| 95  |    | 96  |    |
| 97  |    | 98  |    |
| 99  |    | 100 |    |
| 101 |   | 102 |   |
| 103 |  | 104 |  |
| 105 |  | 106 |  |
| 107 |  | 108 |  |
| 실시예 | 구조                                                                                  | 실시예 | 구조                                                                                    |
| 109 |  | 110 |  |

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 111 |    | 112 |   |
| 113 |    | 114 |   |
| 115 |    | 116 |   |
| 117 |    | 118 |   |
| 119 |   | 120 |  |
| 121 |  |     |                                                                                      |

[0467] 실시예 11 베타-락타메이즈 억제제 들의 효능 및 범위는 이의 항생제 상승작용 활성을 측정함으로써 판단한다.

[0468] 상승 효과는 베타-락타메이즈 억제제(BLIs)가 있는 데서 베타-락탐 항생제의 최소 억제 농도의 감소를 통해 확인된다. 세프트라지딴(ceftazidime) 또는 비아페넴(biapenem)과 결합하는 BLI의 활성은 임상검사표준위원회(National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS)에서 추천하는 브로스 마이클로딜루션 법(Broth microdilution method)을 이용한 체커보드 분석법(Antimicrobial Combinations. In Antibiotics in Laboratory Medicine, Ed. Victor Lorian, M.D., Fourth edition, 1996, pp 333-338)을 통해 측정된다((National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 1997. Methods for Dilution of Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically - Fourth Edition; Approved Standard. NCCLS Document M7-A4, Vol 17 No.2)). 본 분석법으로, 두 약제, BLI 및 베타-락탐(세프트라지딴 또는 비아페넴)의 다중회석은 단독적으로 및 조합 상태에서, 동일한 농도에서, 이들의 최소 억제 농도(MICs)의 위아래에서 테스트한다. BLI를 10% DMSO 용매에 10 mg/ml의 농도로 용해시킨다. 특별한 분석에 필요한 요구에 따라, 뮐러 힌튼 배지(Mueller Hinton Broth)에서 저장액을 추가적으로 회석하였다. 저장액은 -80℃에서 저장될 수 있다.

[0469] 미세적정 판에서 체커보드(CB) 분석법을 수행한다. 각 열(column)은 단일 항생제의 농도를 포함하여, 세프트라지딴 또는 비아페넴을 x 축으로 회석한다. 각 행(row)은 동일 농도의 BLI를 포함하여, BLI를 y 축으로 회석한다. 이러한 조작을 통해 두 약제의 특정의 농도의 조합을 포함하는 미세적정 판의 각 웰을 제작한다. 이 분석은 5 x 10<sup>5</sup> CFU/mL(초기-대수(log)기 배지로부터)의 최종 박테리아 접종물을 갖는 MHB에서 수행된다. 미세적정 판을 37℃에서 20 시간 동안 배양하고, 이를 미세적정 판 리딩 거울로 목시관측하는 것과 마찬가지로 650 nm에서 미세적정 리더기(Molecular Devices)를 사용하여 관측한다. MIC는 조합의 범위 내에서 항생제의 가장 낮은 농도로 정의되며, 이 때 미생물의 가시적인 성장은 완전히 억제된다. BLI 활성은 MPC8(또는 항생제 8-폴드의 MIC를 감

소시키기 위한 최소 상승 농도)에 보고된다.

[0470] 세프트리지딤 상승 작용은 베타-락타메이즈 가수분해 효소의 발현에 의해서 세프트리지딤에 내성을 갖는 다양한 박테리아 균주에서 연구된다. 체커보드 실험에 사용된 균주 패널엔 베타-락타메이즈를 함유하며, 여기엔 모든 알려진 효소 클래스(클래스 A, B, C 및 D)들이 속해 있다. 화합물 1의 활성은 40  $\mu\text{g/mL}$ 의 최대 농도에서 측정된다. 이 농도에서 측정된 모든 세균의 성장이 억제되지 않음이 나타나지만, 0.6  $\mu\text{g/mL}$  정도의 낮은 농도에서는 일부 세균에서(표 2 참조) 세프트리지딤 8 배에 대한 MIC가 감소된다. CB 테스트 결과에 근거할 때, 화합물 1은 베타-락타메이즈를 발현하는 균주에 대항하는 베타-락탐 상승 활성 범위가 넓다. 화합물 1은 KPC들과 다른 클래스 A계 효소(CTX-M-3), 클래스 C계 효소 (MIR-1, CMY-2), 그리고 클래스 D계 효소 (OXA-2) 효소를 발현하는 균주에 대하여 가장 상승 효과가 높았다.

표 2

[0471]

| 균주                            | 미생물         | 설명               | PCR      | 클래스 | MPC8 |
|-------------------------------|-------------|------------------|----------|-----|------|
| KP1005                        | 클레브시엘라 뉴모니아 | ESBL             | CTX-M-14 | A   | Z    |
| KP1009                        | 클레브시엘라 뉴모니아 | ESBL             | CTX-M-15 | A   | Y    |
| ec1008                        | 에스케리키아 콜라이  | ESBL             | CTX-M-3  | A   | X    |
| KP1004                        | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈       | KPC-2    | A   | X    |
| KP1008                        | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈       | KPC-2    | A   | X    |
| EC1007                        | 에스케리키아 콜라이  | 세린 카바페네메이즈       | KPC-3    | A   | X    |
| KP1010                        | 클레브시엘라 뉴모니아 | ESBL             | SHV-12   | A   | Y    |
| KP1012                        | 클레브시엘라 뉴모니아 | ESBL             | SHV-18   | A   | Y    |
| Ec306                         | 에스케리키아 콜라이  | 최초로 BSBL로 기술됨    | SHV-2    | A   | Y    |
| Ec307                         | 에스케리키아 콜라이  | 일반적인 SHV ESBL    | SHV-4    | A   | Y    |
| Ec308                         | 에스케리키아 콜라이  | 일반적인 SHV ESBL    | SHV-5    | A   | Y    |
| EC1009                        | 에스케리키아 콜라이  | ESBL             | TEM-10   | A   | Z    |
| Ec302                         | 에스케리키아 콜라이  | 미국에서 일반적인 ESBL   | TEM-10   | A   | Z    |
| Ec1002                        | 에스케리키아 콜라이  | ESBL             | TEM-12   | A   | Y    |
| Ec303                         | 에스케리키아 콜라이  | 미국에서 일반적인 ESBL   | TEM-12   | A   | Y    |
| Ec1011                        | 에스케리키아 콜라이  | ESBL             | TEM-26   | A   | Z    |
| Ec304                         | 에스케리키아 콜라이  | 미국에서 일반적인 ESBL   | TEM-26   | A   | Z    |
| Ec300                         | 에스케리키아 콜라이  | 프랑스에서 일반적인 ESBL  | TEM-3    | A   | Y    |
| Ec301                         | 에스케리키아 콜라이  | ESBL             | TEM-6    | A   | Z    |
| Cf1000                        | 시트로박터 프레운디  | 하이퍼 AmpC 발현      |          | C   | Y    |
| Ec11003                       | 엔테로박터 클로아새  | 하이퍼 AmpC 발현      |          | C   | Z    |
| Ec310                         | 에스케리키아 콜라이  | E. 클로아새-유사 Amp-C | ACT-1    | C   | X    |
| Ec1004                        | 에스케리키아 콜라이  | pAmpC            | CMY-2    | C   | X    |
| Ec1010                        | 에스케리키아 콜라이  | pAmpC            | CMY-6    | C   | Y    |
| 균주                            | 미생물         | 설명               | PCR      | 클래스 | MPC8 |
| EC1014                        | 에스케리키아 콜라이  | pAmpC            | DHA-1    | C   | Z    |
| EC1006                        | 에스케리키아 콜라이  | pAmpC            | FOX-5    | C   | Y    |
| EC1016                        | 에스케리키아 콜라이  | PampC            | FOX-5    | C   | Z    |
| EC309                         | 에스케리키아 콜라이  | E. 클로아새-유사 Amp-C | MIR-1    | C   | X    |
| KP1007                        | 클레브시엘라 뉴모니아 | ESBL             | OXA-10   | D   | Y    |
| KX1000                        | 클레브시엘라 옥시토카 | ESBL             | OXA-2    | D   | X    |
| X = 2.5 666g/mL 또는 그 이하의 MPC8 |             |                  |          |     |      |
| Y = 2.5 내지 10 666g/mL의 MPC8   |             |                  |          |     |      |
| Z = 10 666g/mL의 MPC8          |             |                  |          |     |      |

[0472] 다음, 베타-락타메이즈 가수분해 효소를 발현시키는 균주의 큰 패널을 이용하여 일부 고리형 보론산 에스터 유도체의 세프트리지딤 상승 활성을 측정하였다. 단독으로 그리고 고정된 농도를 가지는 다양한 고리형 보론산 에스터 유도체가 존재하는 환경에서 세프트리지딤의 MIC를 결정하였다. 대부분 화합물들은 10  $\mu\text{g/mL}$ 에서 측정되었다. 고리형 보론산 에스터 유도체는 베타-락타메이즈에 의존하여 세프트리지딤 MIC가 4에서 64-배 이상 줄일 수 있었다(표 3).

표 3

[0473]

| 균주      | 미생물         | 설명               | PCR    | 클래스 | 고리형 보론산 에스터 유도체 유무에 따른 세프타지딴 MIC(666g/mL) |                    |                    |                    |                    |                    |
|---------|-------------|------------------|--------|-----|-------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|         |             |                  |        |     | 단독                                        | 3 at 10<br>666g/mL | 4 at 10<br>666g/mL | 5 at 10<br>666g/mL | 6 at 10<br>666g/mL | 7 at 10<br>666g/mL |
| EC1007  | 에스케리키아 콜라이  | 세린 카바페네메이즈       | KPC-3  | A   | Z                                         | X                  | X                  | X                  | X                  | Z                  |
| KP1010  | 클레브시엘라 뉴모니아 | ESBL             | SHV-12 | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Y                  | Y                  | Z                  |
| KP1012  | 클레브시엘라 뉴모니아 | ESBL             | SHV-18 | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Y                  | Y                  | Z                  |
| ec306   | 에스케리키아 콜라이  | 최초 ESB로 기술됨      | SHV-2  | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  |
| ec307   | 에스케리키아 콜라이  | 일반적인 ESB         | SHV-4  | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Y                  | Z                  | Z                  |
| ec308   | 에스케리키아 콜라이  | 일반적인 SHV ESB     | SHV-5  | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  |
| KP1011  | 클레브시엘라 뉴모니아 | ESBL             | SHV-5  | A   | Y                                         | X                  | X                  | X                  | X                  | ND                 |
| EC1009  | 에스케리키아 콜라이  | ESBL             | TEM-10 | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  |
| ec302   | 에스케리키아 콜라이  | 미국에서 일반적인 ESB    | TEM-10 | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  |
| EC1012  | 에스케리키아 콜라이  | ESBL             | TEM-12 | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Y                  | Y                  | Z                  |
| ec303   | 에스케리키아 콜라이  | 미국에서 일반적인 ESB    | TEM-12 | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Y                  | Y                  | Z                  |
| EC1011  | 에스케리키아 콜라이  | ESBL             | TEM-26 | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  |
| ec300   | 에스케리키아 콜라이  | 프랑스에서 일반적인 ESB   | TEM-3  | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Y                  | Z                  | Z                  |
| ec301   | 에스케리키아 콜라이  | ESBL             | TEM-6  | A   | Z                                         | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  |
| KP1014  | 클레브시엘라 뉴모니아 | 메탈로 베타-락타메이즈     | Vim-1  | B   | Z                                         | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  | ND                 |
| CF1000  | 시트로박터 프레운디  | 하이퍼 AmpC 발현      |        | C   | Z                                         | Z                  | Z                  | Y                  | Y                  | Z                  |
| CF1001  | 시트로박터 프레운디  | 하이퍼 AmpC 발현      |        | C   | Z                                         | Z                  | Z                  | Y                  | Y                  | ND                 |
| ECL1002 | 엔테로박터 클로아세  | 하이퍼 AmpC 발현      |        | C   | Z                                         | Z                  | Y                  | Y                  | Y                  | Z                  |
| 균주      | 미생물         | 설명               | PCR    | 클래스 | 고리형 보론산 에스터 유도체 유무에 따른 세프타지딴 MIC(666g/mL) |                    |                    |                    |                    |                    |
|         |             |                  |        |     | 단독                                        | 3 at 10<br>666g/mL | 4 at 10<br>666g/mL | 5 at 10<br>666g/mL | 6 at 10<br>666g/mL | 7 at 10<br>666g/mL |
| ECL1003 | 엔테로박터 클로아세  | 하이퍼 AmpC 발현      |        | C   | Z                                         | Z                  | Z                  | Z                  | Z                  | ND                 |
| ec310   | 에스케리키아 콜라이  | E. 클로아세-유사 Amp-C | ACT-1  | C   | Z                                         | Y                  | Y                  | X                  | X                  | Z                  |

|                                                                                        |              |                  |        |   |   |   |   |   |   |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|--------|---|---|---|---|---|---|----|
| EC1004                                                                                 | 에스케리키아 콜라이   | pAmpC            | CMY-2  | C | Z | Y | Y | Y | Y | Z  |
| SA1000                                                                                 | 살모넬라         | pAmpC            | CMY-2  | C | Z | Z | Y | Y | X | ND |
| KP1013                                                                                 | 클레브시엘라 뉴모니아  | pAmpC            | CMY-2  | C | Z | Z | Y | Y | Y | ND |
| EC1010                                                                                 | 에스케리키아 콜라이   | pAmpC            | CMY-6  | C | Z | Z | Y | Y | Y | Z  |
| EC1014                                                                                 | 에스케리키아 콜라이   | pAmpC            | DHA-1  | C | Z | Y | Y | X | X | Z  |
| EC1006                                                                                 | 에스케리키아 콜라이   | pAmpC            | FOX-5  | C | Z | Y | Z | Y | Y | Z  |
| EC1016                                                                                 | 에스케리키아 콜라이   | pAmpC            | FOX-5  | C | Z | Z | Z | Z | Z | ND |
| ec309                                                                                  | 에스케리키아 콜라이   | pAmpC            | MIR-1  | C | Z | Y | Y | X | X | Z  |
| PAM2005                                                                                | 슈도모나스 아에루지노사 | ampC             |        | C | Z | Z | Z | Z | Z | Z  |
| PAM2035                                                                                | 슈도모나스 아에루지노사 | ampC<br>mexA:tet |        | C | Z | Z | Z | Y | Y | Z  |
| KP1007                                                                                 | 클레브시엘라 뉴모니아  | ESBL             | OXA-10 | D | Z | Z | Z | Y | Y | Z  |
| KX1000                                                                                 | 클레브시엘라 뉴모니아  | ESBL             | OXA-2  | D | Z | Z | Y | Y | Y | Y  |
| AB1054                                                                                 | 아시네토박터 바우마니  | OXA-카바페네메이즈      | OXA-23 | D | Z | Z | Z | Z | Z | Z  |
| AB1052                                                                                 | 아시네토박터 바우마니  | OXA-카바페네메이즈      | OXA-24 | D | Z | Z | Z | Z | Z | ND |
| AB1057                                                                                 | 아시네토박터 바우마니  | OXA-카바페네메이즈      | OXA-58 | D | Z | Z | Z | Z | Z | Z  |
| X = 1 666g/mL 미만인 MIC<br>Y = 1 내지 8 666g/mL 인 MIC<br>Z = 8 666g/mL 초과인 MIC<br>ND = 불확정 |              |                  |        |   |   |   |   |   |   |    |

[0474] 비아페넴은 카바페넴 베타-락탐으로, 단지 선택된 베타-락타메이즈들 만이 이 항생제 군에 내성을 가진다. 개중에는 클래스 A와 D에 속하는 세린 카바페네메이즈이다. 비아페넴 상승 효과는 CB 분석법을 사용하여 이들 군으로부터 다양한 카바페네메이즈를 발현하는 균주에서 연구된다. 다양한 고리형 보론산 에스터 유도체는 클래스 A 카바페네메이즈를 발현하는 균주에 대항하는 비아페넴의 주요 상승 효과를 나타내어 MPC8(비아페넴 8-배의 MIC를 감소시키기 위한 고리형 보론산 에스터 유도체 최소 상승 농도( $\mu\text{g/mL}$ ))가 0.02  $\mu\text{g/mL}$  부터 0.16  $\mu\text{g/mL}$ 임을 보여주었다(표 4). 고리형 보론산 에스터 유도체는 비아페넴 MIC를 약 1000배까지 감소시킬 수 있었다(표 4).

표 4

[0475]

| 균주      | 미생물         | 설명         | PCR   | 클래스 | 화합물 | MPC8 |
|---------|-------------|------------|-------|-----|-----|------|
| ECL1004 | 엔테로박터 클로아새  | 세린 카바페네메이즈 | NMC-A | A   | 1   | Y    |
| EC1007  | 에스케리키아 콜라이  | 세린 카바페네메이즈 | KPC-3 | A   | 1   | X    |
| KP1004  | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈 | KPC-2 | A   | 1   | Y    |
| SM1000  | 세라티아 마르세센스  | 세린 카바페네메이즈 | SME-2 | A   | 1   | Y    |
| ECL1004 | 엔테로박터 클로아새  | 세린 카바페네메이즈 | NMC-A | A   | 2   | Y    |
| EC1007  | 에스케리키아 콜라이  | 세린 카바페네메이즈 | KPC-3 | A   | 2   | X    |
| KP1004  | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈 | KPC-2 | A   | 2   | X    |
| SM1000  | 세라티아 마르세센스  | 세린 카바페네메이즈 | SM-2  | A   | 2   | Y    |
| ECL1004 | 엔테로박터 클로아새  | 세린 카바페네메이즈 | NMC-A | A   | 3   | X    |
| EC1007  | 에스케리키아 콜라이  | 세린 카바페네메이즈 | KPC-3 | A   | 3   | X    |

|                              |             |             |            |            |            |             |
|------------------------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| KP1004                       | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈  | KPC-2      | A          | 3          | X           |
| KP1008                       | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈  | KPC-2      | A          | 3          | X           |
| SM1000                       | 세라티아 마르세센스  | 세린 카바페네메이즈  | SME-2      | A          | 3          | Y           |
| AB1052                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-24     | D          | 3          | Z           |
| AB1054                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-23     | D          | 3          | Z           |
| AB1057                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-58     | D          | 3          | Z           |
| ECL1004                      | 엔테로박터 클로아새  | 세린 카바페네메이즈  | NMC-A      | A          | 4          | X           |
| EC1007                       | 에스케리키아 콜라이  | 세린 카바페네메이즈  | KPC-3      | A          | 4          | X           |
| <b>균주</b>                    | <b>미생물</b>  | <b>설명</b>   | <b>PCR</b> | <b>클래스</b> | <b>화합물</b> | <b>MPC8</b> |
| KP1004                       | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈  | KPC-2      | A          | 4          | X           |
| KP1008                       | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈  | KPC-2      | A          | 4          | X           |
| SM1000                       | 세라티아 마르세센스  | 세린 카바페네메이즈  | SME-2      | A          | 4          | X           |
| AB1052                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-24     | D          | 4          | Z           |
| AB1054                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-23     | D          | 4          | Z           |
| AB1057                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-58     | D          | 4          | Z           |
| ECL1004                      | 엔테로박터 클로아새  | 세린 카바페네메이즈  | NMC-A      | A          | 5          | Y           |
| EC1007                       | 에스케리키아 콜라이  | 세린 카바페네메이즈  | KPC-3      | A          | 5          | X           |
| KP1004                       | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈  | KPC-2      | A          | 5          | X           |
| SM1000                       | 세라티아 마르세센스  | 세린 카바페네메이즈  | SME-2      | A          | 5          | Y           |
| AB1052                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-24     | D          | 5          | Z           |
| AB1054                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-23     | D          | 5          | Z           |
| AB1057                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-58     | D          | 5          | Z           |
| ECL1004                      | 엔테로박터 클로아새  | 세린 카바페네메이즈  | NMC-A      | A          | 6          | Y           |
| EC1007                       | 에스케리키아 콜라이  | 세린 카바페네메이즈  | KPC-3      | A          | 6          | X           |
| KP1004                       | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈  | KPC-2      | A          | 6          | X           |
| SM1000                       | 세라티아 마르세센스  | 세린 카바페네메이즈  | SME-2      | A          | 6          | Y           |
| AB1052                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-24     | D          | 6          | Z           |
| AB1054                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-23     | D          | 6          | X           |
| AB1057                       | 아시네토박터 바우마니 | OXA-카바페네메이즈 | OXA-58     | D          | 6          | Z           |
| X = 0.16 666g/mL 미만인 MPC8    |             |             |            |            |            |             |
| Y = 0.16 내지 1 666g/mL 인 MPC8 |             |             |            |            |            |             |
| Z = 1 666g/mL 초과인 MPC8       |             |             |            |            |            |             |

[0476] 실시예 12세프타지딤과 비아페넴의 가수분해를 억제하는 베타-락타메이즈 억제제의 능력을 연구하였다. 세포 용해물은 효소의 근원으로 다양한 베타-락타메이즈를 발현하는 박테리아로부터 제조된다. 박테리아 세포 용해물을 하기와 같이 준비하였다. 신선한 오버-나이트 플레이트로부터 얻은 단일 콜로니를 5 mL의 LB 배지로 옮기고 OD<sub>600</sub> 수치가 0.6 내지 0.8로 측정될 때까지 배양시켰다. 다음, 이 배지를 500 mL의 LB 배지로 옮겨 OD<sub>600</sub> 수치가 0.7 내지 0.9로 측정될 때까지 배양시켰다. 실온에서 약 5000 rpm 속도로 15분 동안 원심 분리기를 사용하여 세포를 펠렛화시켰다. 펠렛을 10 mL의 PBS에 재차 재현탁시켰다. 다음, -20℃에서 세포를 동결시키고, 실온에서 융해시키는 동결 융해를 5 번 가하였다. 마지막 융해 단계 후, 세포를 18K에서 30 분 동안 원심 분리시켜 상등액을 모았다. 이 세포 용해물은 -20℃에서 보관하였다.

[0477] 다음, 세프타지딤과 비아페넴 분해에 대한 박테리아 세포 용해물의 활성을 다음에 따라 시각화하였다. 완충용액 A(50 mM 인산염 나트륨 pH=7; 0.5% 글루코스, 1 mM MgCl<sub>2</sub>)를 50 µl씩 96-웰 UV-투과 플레이트에 있는 각 웰에 분주하였다. 96-웰 플레이트 열에 수직으로 세포 용해물의 50 µl를 적정하여 2-배의 세포 용해물 희석액을 만들었다. 100 µl의 완충용액 A를 각 웰에 분주하여 37℃에서 플레이트 리더에 두었고 15분 간 배양하였다. 완충용액 A(37℃에서 15분 간 전-배양시킴)에 있는 세프타지딤 또는 비아페넴 용액 50 µg/mL 중 50 µl씩 각 웰에 분주하였다. 세프타지딤과 비아페넴의 가수분해를 250 nm와 296 nm에서 각각 측정하였다. 이 실험은 1 시간이 넘도록 OD값이 대략 0.3 내지 0.5로 감소되는 상대적인 UV 신호 직선을 만들어내는 최적의 세포 용해물 희석액을 결정하는데 사용된다.

[0478] 마지막으로, 박테리아 세포 용해물에 의해 고리형 보론산 에스터 유도체의 세프타지딤과 비아페넴 분해를 억제하는 능력을 결정하였다. 완충용액 A 100 µl(50 mM 인산염 나트륨 pH =7; 0.5% 글루코스, 1 mM MgCl<sub>2</sub>)을 96-웰 UV-투과 플레이트의 각 웰에 분주하였다. 완충용액 A 내에 있는 고리형 보론산 에스터 유도체 용액 50 µl를 수

직으로 적정하여 6 번 96-웰 플레이트 열에 분주하여 3-배 희석액을 만들었다. 완충용액 A(최적의 희석액은 상기 실험에 의해 결정된다)에 있는 희석된 세포 용해물 50  $\mu$ l을 분주하였고, 플레이트를 37°C에서 플레이트 리더에 두었고 15분 간 배양하였다. 완충용액 A(37°C에서 15분 간 전-배양시킴)에 있는 세프타지딤 또는 비아페넴 용액 50  $\mu$ g/mL 중 50  $\mu$ l씩 각 웰에 분주하였다. 세프타지딤과 비아페넴의 가수분해를 250 nm와 296 nm에서 각각 측정하였다. 억제 EC<sub>50</sub>은 고리형 보론산 에스터 유도체 농도에 대한 세프타지딤 또는 비아페넴 분해율을 측정하여 결정되었다.

[0479] 이들 실험들의 결과는 표 5와 표 6에 나타내었다. 이들 실험은 기술된 화합물이 다양한 베타-락타메이즈에 대한 넓은 스펙트럼 활성을 가지는 억제제임을 보여준다.

표 5

[0480]

| 균주                                                                                                                                         | 미생물           | 설명             | PCR      | 클래스 | 세프타지딤 가수분해의 억제 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL) |   |   |   |   |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|----------|-----|-----------------------------------------------|---|---|---|---|----|
|                                                                                                                                            |               |                |          |     | 타조박탐                                          | 3 | 4 | 5 | 6 | 7  |
| KP1005                                                                                                                                     | 클레브시엘라 뉴 모니애  | ESBL           | CTX-M-14 | A   | X                                             | Z | Z | X | Y | 1  |
| KP1009                                                                                                                                     | 클레브시엘라 뉴 모니애  | ESBL           | CTX-M-15 | A   | X                                             | Z | Z | X | Y | 2  |
| pa1063                                                                                                                                     | 슈도모나스 아에 루지노사 | ESBL           | GES-1    | A   | Y                                             | X | Y | X | Y | 3  |
| KP1004                                                                                                                                     | 클레브시엘라 뉴 모니애  | 세린 카바페네메 이즈    | KPC-2    | A   | Z                                             | X | X | X | X | 4  |
| KP1008                                                                                                                                     | 클레브시엘라 뉴 모니애  | 세린 카바페네메 이즈    | KPC-3    | A   | Z                                             | Y | X | X | X | 5  |
| EC1007                                                                                                                                     | 에스케리키아 콜 라이   | 세린 카바페네메 이즈    | SHV-12   | A   | Z                                             | Y | X | X | X | 6  |
| KP1010                                                                                                                                     | 클레브시엘라 뉴 모니애  | ESBL           | SHV-18   | A   | X                                             | Y | X | X | X | 7  |
| KP1012                                                                                                                                     | 클레브시엘라 뉴 모니애  | ESBL           | SHV-18   | A   | X                                             | Z | Z | Y | Y | 8  |
| ec306                                                                                                                                      | 에스케리키아 콜 라이   | 최초 ESB로 기술된    | SHV-2    | A   | Y                                             | Z | Z | Y | Y | 9  |
| ec308                                                                                                                                      | 에스케리키아 콜 라이   | 일반적인 ESB       | SHV-5    | A   | X                                             | Z | Z | Z | Z | 10 |
| ec302                                                                                                                                      | 에스케리키아 콜 라이   | 미국에서 일반적인 ESB  | TEM-10   | A   | X                                             | Y | Z | X | Y | 11 |
| ec303                                                                                                                                      | 에스케리키아 콜 라이   | 미국에서 일반적인 ESB  | TEM-12   | A   | X                                             | Z | Z | Y | Z | 12 |
| ec304                                                                                                                                      | 에스케리키아 콜 라이   | 미국에서 일반적인 ESB  | TEM-26   | A   | X                                             | Z | Z | Y | Y | 13 |
| ec300                                                                                                                                      | 에스케리키아 콜 라이   | 프랑스에서 일반적인 ESB | TEM-3    | A   | X                                             | Z | Z | Y | Z | 14 |
| ec301                                                                                                                                      | 에스케리키아 콜 라이   | ESBL           | TEM-6    | A   | X                                             | Z | Z | Y | Y | 15 |
| ECL1003                                                                                                                                    | 엔테로박터 클로 아새   | 하이퍼 AmpC 발 현   |          | C   | ND                                            | Z | Z | Y | Z | 16 |
| EC1014                                                                                                                                     | 에스케리키아 콜 라이   | pAmpC          | DHA-1    | C   | ND                                            | Z | Z | Y | Z | 17 |
| KP1007                                                                                                                                     | 클레브시엘라 뉴 모니애  | ESBL           | OXA-10   | D   | Y                                             | Z | Z | Y | Z | 18 |
| KX1000                                                                                                                                     | 클레브시엘라 옥 시토카  | ESBL           | OXA-2    | D   | X                                             | Z | Z | X | Y | 19 |
| X = 0.1 $\mu$ g/mL 미만인 IC <sub>50</sub><br>Y = 0.1 내지 1 $\mu$ g/mL 인 IC <sub>50</sub><br>Z = 1 $\mu$ g/mL 초과인 IC <sub>50</sub><br>ND = 불확정 |               |                |          |     |                                               |   |   |   |   |    |

표 6

[0482]

| 균주                                                                                                                          | 미생물         | 설명         | PCR   | 클래스 | 비아페넴 가수분해의 억제 IC <sub>50</sub> (μg/mL) |   |   |   |   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-------|-----|----------------------------------------|---|---|---|---|----|
|                                                                                                                             |             |            |       |     | 타조박탐                                   | 3 | 4 | 5 | 6 | 7  |
| EC1007                                                                                                                      | 에스케리키아 콜라이  | 세린 카바페네메이즈 | KPC-3 | A   | Z                                      | Y | Y | X | X | Z  |
| KP1004                                                                                                                      | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈 | KPC-2 | A   | Z                                      | Z | Y | X | Y | ND |
| KP1008                                                                                                                      | 클레브시엘라 뉴모니아 | 세린 카바페네메이즈 | KPC-2 | A   | Z                                      | Z | Z | Y | Y | ND |
| SM1000                                                                                                                      | 세리티아 마르세센스  | 세린 카바페네메이즈 | SME-2 | A   | Y                                      | Z | Y | X | Y | Z  |
| X = 0.1 μg/mL 미만인 IC <sub>50</sub><br>Y = 0.1 내지 1 μg/mL 인 IC <sub>50</sub><br>Z = 1 μg/mL 초과인 IC <sub>50</sub><br>ND = 불확정 |             |            |       |     |                                        |   |   |   |   |    |

[0483]

또한 베타-락타메이즈 억제제의 효능과 범위는 다양한 베타-락타메이즈의 발현에 기인하는 아스트레오남에 내성을 가지는 다양한 박테리아 균주를 이용한 일회용 적정 상승 분석법에서 아스트레오남 상승 활성을 측정하여 결정된다. 아스트레오남은 모노박탐 항생제로, 세프트지딤과 유사하게, 클래스 A, C 또는 D(클래스 B는 아님)에 속하는 베타-락타메이즈들 중 많은 수에 의해 가수분해 된다. 상승 효과는 아스트레오남의 준-억제적 농도가 존재할 때 성장을 억제하는 BLI 화합물의 효능으로서 관찰된다. 시험 균주의 MIC는 32 μg/mL 내지 128 μg/mL에 걸쳐 있다. 아스트레오남은 4 μg/mL의 시험 배지 내에 존재한다. 화합물을 40 μg/mL의 최고 농도에서 시험하였다. 본 분석에서, 화합물의 효능은 4 μg/mL의 아스트레오남 (MPC<sub>@4</sub>)이 존재하는 가운데 박테리아의 성장을 억제하는 BLI의 농도로 결정된다. 표 7, 8과 9에서는 클래스 A (ESBLs), 클래스 A (KPCs), 클래스 C 및 클래스 D 베타-락타메이즈를 각각 발현하는 다양한 균주에 대한 아스트레오남 상승(MPC<sub>@4</sub>)의 BLI 효능을 정리하였다. 또한 각 균주에 대한 아스트레오남 MIC를 나타내었다. 표 7은 클래스 A ESBL을 발현하는 균주에 대항하는 아스트레오남을 상승시키는 BLI의 활성을 정리하였다. 표 8은 클래스 A KPC를 발현하는 균주에 대항하는 아스트레오남을 상승시키는 BLI의 활성을 정리하였다. 표 9는 클래스 C와 클래스 D 효소를 발현하는 균주에 대항하는 아스트레오남을 상승시키는 BLI의 활성을 정리하였다.

표 7

[0484]

| 아스트레오남 MIC (1 μg/Ml) | >128                                       | >128                                       | 64                                     | >128                                     | 32                                       | 128                                      | >128                                    | 64                                      |
|----------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                      | AZT MPC <sub>4</sub><br>CTX-M-14<br>KP1005 | AZT MPC <sub>4</sub><br>CTX-M-15<br>KP1009 | AZT MPC <sub>4</sub><br>SHV-5<br>ec308 | AZT MPC <sub>4</sub><br>SHV-12<br>KP1010 | AZT MPC <sub>4</sub><br>SHV-18<br>KP1005 | AZT MPC <sub>4</sub><br>TEM-10<br>EC1009 | AZT MPC <sub>4</sub><br>TEM-10<br>ec302 | AZT MPC <sub>4</sub><br>TEM-26<br>ec304 |
| 클라불란산                | 1.25                                       | 1.25                                       | 0.08                                   | 0.04                                     | 0.04                                     | 0.16                                     | 0.3                                     | 0.04                                    |
| 타조박탐                 | 10                                         | 20                                         | 10                                     | 1.25                                     | 1.15                                     | 2.5                                      | 5                                       | 0.6                                     |
| 3                    | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Z                                        | Z                                        | Z                                        | Z                                       | Z                                       |
| 4                    | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Z                                        | Z                                        | Z                                        | Z                                       | Z                                       |
| 5                    | Z                                          | Y                                          | Y                                      | Y                                        | X                                        | Y                                        | Z                                       | Y                                       |
| 6                    | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Y                                        | Y                                        | Y                                        | Z                                       | Y                                       |
| 7                    | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Z                                        | Y                                        | X                                        | Y                                       | Y                                       |
| 33                   | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Z                                        | Z                                        | Z                                        | Z                                       | Z                                       |
| 34                   | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Z                                        | Z                                        | Z                                        | Z                                       | Z                                       |
| 35                   | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Z                                        | Z                                        | Z                                        | Z                                       | Z                                       |
| 36                   | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Y                                        | Y                                        | Z                                        | Z                                       | Y                                       |
| 37                   | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Y                                        | X                                        | Y                                        | Z                                       | Y                                       |
| 38                   | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Y                                        | Z                                        | Z                                        | Z                                       | Z                                       |
| 39                   | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Z                                        | Y                                        | Z                                        | Z                                       | Y                                       |
| 40                   | Z                                          | Z                                          | Z                                      | Y                                        | Z                                        | Z                                        | Z                                       | Z                                       |

|                                                                                                                                             |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 41                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 42                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 43                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Y | Y | Y | Z | Y |
| 45                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 46                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 47                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 48                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 49                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Y | Z | Z | Z |
| 50                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 51                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Y | Y | Z | Z |
| 52                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 53                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 54                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 55                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Y |
| 56                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 57                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Y | Z | Z | Z |
| 58                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 59                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 60                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 61                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Y | Y | Z | Z | Z |
| 62                                                                                                                                          | X | X | X | X | X | X |   | X |
| 63                                                                                                                                          | Y | Y | Y | X | X | Y | Z | Y |
| 64                                                                                                                                          | Y | Y | X | X | X | Y | Y | X |
| 65                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| 66                                                                                                                                          | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z |
| X = 5 $\mu$ g/mL 미만인 MPC <sub>@4</sub><br>Y = 5 내지 20 $\mu$ g/mL 인 MPC <sub>@4</sub><br>Z = 20 $\mu$ g/mL 초과인 MPC <sub>@4</sub><br>ND = 불확정 |   |   |   |   |   |   |   |   |

표 8

[0485]

| 아즈테오남<br>MIC | >128                                       | 64                                         | >128                                       | 아즈테오남<br>MIC | >128                                       | 64                                         | >128                                       |
|--------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|              | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>KPC-2<br>KP1004 | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>KPC-2<br>KP1008 | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>KPC-3<br>EC1007 |              | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>KPC-2<br>KP1004 | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>KPC-2<br>KP1008 | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>KPC-3<br>EC1007 |
| 클라불란산        | >40                                        | 20                                         | 40                                         | 클라불란산        | >40                                        | 20                                         | 40                                         |
| 타조박탐         | >40                                        | >40                                        | >40                                        | 타조박탐         | >40                                        | >40                                        | >40                                        |
| 3            | X                                          | X                                          | X                                          | 48           | X                                          | X                                          | X                                          |
| 4            | X                                          | X                                          | X                                          | 49           | X                                          | X                                          | X                                          |
| 5            | X                                          | X                                          | X                                          | 50           | X                                          | X                                          | X                                          |
| 6            | X                                          | X                                          | X                                          | 51           | X                                          | X                                          | X                                          |
| 33           | X                                          | X                                          | X                                          | 52           | Y                                          | X                                          | X                                          |
| 34           | X                                          | X                                          | X                                          | 53           | Y                                          | X                                          | X                                          |
| 35           | Y                                          | X                                          | Y                                          | 54           | Z                                          | X                                          | Y                                          |
| 36           | Z                                          | Z                                          | Z                                          | 55           | Y                                          | X                                          | X                                          |
| 37           | X                                          | X                                          | X                                          | 56           | Y                                          | X                                          | X                                          |
| 38           | Z                                          | X                                          | X                                          | 57           | X                                          | X                                          | X                                          |
| 39           | Y                                          | X                                          | X                                          | 58           | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 40           | Z                                          | Y                                          | Z                                          | 59           | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 41           | Y                                          | X                                          | X                                          | 60           | Z                                          | Y                                          | Y                                          |
| 42           | Y                                          | X                                          | X                                          | 61           | X                                          | X                                          | X                                          |
| 43           | X                                          | X                                          | X                                          | 62           | Y                                          | X                                          | Y                                          |
|              |                                            |                                            |                                            | 63           | Z                                          | Y                                          | Y                                          |

|                                                                                                                              |   |   |   |    |   |   |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|----|---|---|---|
| 45                                                                                                                           | Z |   | X | 64 | Z | X | Y |
| 46                                                                                                                           | X | X | X | 65 | Z | Z | Z |
| 47                                                                                                                           | Z | Y | Y | 66 | Y | X | X |
| X = 5 µg/mL 미만인 MPC <sub>@4</sub><br>Y = 5 내지 20 µg/mL 인 MPC <sub>@4</sub><br>Z = 20 µg/mL 초과인 MPC <sub>@4</sub><br>ND = 불확정 |   |   |   |    |   |   |   |

표 9

[0486]

| 클래스          | C                                  | C                                          | C                                  | D                                          | D                                           |
|--------------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 아즈테오남<br>MIC | >128                               | >128                                       | 64                                 | >128                                       | 32                                          |
|              | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>ECL1002 | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>CMY-6<br>EC1010 | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>PAM2035 | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>qnrB4<br>KP1007 | AZT<br>MPC <sub>4</sub><br>OXA-2<br>KPx1001 |
| 클라불란산        | >40                                | 40                                         | >40                                | 0.08                                       | 5                                           |
| 타조박탐         | >40                                | 20                                         | 20                                 | 5                                          | >40                                         |
| 3            | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 4            | Y                                  | Y                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 5            | Y                                  | Y                                          | X                                  | X                                          | Y                                           |
| 6            | Y                                  | Z                                          | Y                                  | Y                                          | Z                                           |
| 33           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 34           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 35           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 36           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Y                                          | Z                                           |
| 37           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | X                                           |
| 38           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 39           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 40           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 41           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 42           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 43           | Y                                  | Y                                          | Y                                  | Z                                          | Y                                           |
| 45           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 46           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 47           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 48           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 49           | Z                                  | Z                                          | Y                                  | Z                                          | Y                                           |
| 50           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Y                                           |
| 51           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Y                                           |
| 52           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 53           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Y                                           |
| 54           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 55           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 56           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Y                                           |
| 57           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 58           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 59           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 60           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 61           | Y                                  | Y                                          | Y                                  | Y                                          | Y                                           |
| 62           | Z                                  | X                                          | X                                  | X                                          | Y                                           |
| 63           | Y                                  | Y                                          | Y                                  | Y                                          | Y                                           |
| 64           | Y                                  | Z                                          | Y                                  | X                                          | Y                                           |
| 65           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |
| 66           | Z                                  | Z                                          | Z                                  | Z                                          | Z                                           |

X = 5  $\mu$ g/mL 미만인 MPC<sub>@4</sub>  
Y = 5 내지 20  $\mu$ g/mL 인 MPC<sub>@4</sub>  
Z = 20  $\mu$ g/mL 초과인 MPC<sub>@4</sub>  
ND = 불확정

[0487] 또한, 베타-락타메이즈 억제제의 효능과 범위는 세린 카바페네메이즈(KPC와 같은)을 발현하는 균주를 이용한 일회용 적정 상승 분석법에서 비아페넴 상승 활성을 측정하여 결정된다. 상승 효과는 비아페넴의 준-억제적 농도가 존재할 때 성장을 억제하는 BLI 화합물의 효능으로서 관찰된다. 시험 균주의 MIC는 4  $\mu$ g/mL 내지 1  $\mu$ g/mL에 걸쳐 있다. 화합물을 40  $\mu$ g/mL의 최고 농도에서 시험하였다. 본 분석에서, 화합물의 효능은 4  $\mu$ g/mL의 비아페넴 (MPC<sub>@1</sub>)이 존재하는 가운데 박테리아의 성장을 억제하는 BLI의 농도로 결정된다. 표 10은 비아페넴 상승 (MPC<sub>@1</sub>)의 BLI 효능을 정리하였다. 또한 각 균주에 대한 비아페넴 MIC도 나타내었다.

표 10

| 비아페넴<br>MIC                                                                                                                               | >8                                          | 8                                           | 4                                           | 8                                           | 비아페넴<br>MIC | >8                                          | 8                                           | 4                                           | 8                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                           | BPM<br>MPC <sub>@1</sub><br>KP1004<br>KPC-2 | BPM<br>MPC <sub>@1</sub><br>KP1008<br>KPC-2 | BPM<br>MPC <sub>@1</sub><br>KP1007<br>KPC-3 | BPM<br>MPC <sub>@1</sub><br>KP1004<br>NMC-A |             | BPM<br>MPC <sub>@1</sub><br>KP1004<br>KPC-2 | BPM<br>MPC <sub>@1</sub><br>KP1008<br>KPC-2 | BPM<br>MPC <sub>@1</sub><br>KP1007<br>KPC-3 | BPM<br>MPC <sub>@1</sub><br>KP1004<br>NMC-A |
| 타조박탐                                                                                                                                      | 40                                          | 0.3                                         | 5                                           | 0.6                                         | 타조박탐        | 40                                          | 0.3                                         | 5                                           | 0.6                                         |
| 3                                                                                                                                         | X                                           | X                                           | X                                           | Y                                           | 48          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 4                                                                                                                                         | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           | 49          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 5                                                                                                                                         | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           | 50          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 6                                                                                                                                         | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           | 51          | X                                           | X                                           | X                                           | Y                                           |
| 33                                                                                                                                        | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           | 52          | X                                           | X                                           | X                                           | Y                                           |
| 34                                                                                                                                        | X                                           | X                                           | X                                           | Y                                           | 53          | X                                           | X                                           | X                                           | Y                                           |
| 35                                                                                                                                        | X                                           | X                                           | X                                           | Y                                           | 54          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 36                                                                                                                                        | Z                                           | X                                           | Y                                           | X                                           | 55          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 37                                                                                                                                        | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           | 56          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 38                                                                                                                                        | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           | 57          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 39                                                                                                                                        | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           | 58          | Z                                           | Z                                           | Z                                           | Z                                           |
| 40                                                                                                                                        | Y                                           | X                                           | Y                                           | Y                                           | 59          | Y                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 41                                                                                                                                        | X                                           | X                                           | X                                           | Y                                           | 60          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 42                                                                                                                                        | X                                           | X                                           | X                                           | Y                                           | 61          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 43                                                                                                                                        | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           | 62          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
|                                                                                                                                           |                                             |                                             |                                             |                                             | 63          | Y                                           | X                                           | Y                                           | Y                                           |
| 45                                                                                                                                        | Y                                           | X                                           | X                                           | Z                                           | 64          | Y                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| 46                                                                                                                                        | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           | 65          | Y                                           | X                                           | Y                                           | Z                                           |
| 47                                                                                                                                        | Y                                           | X                                           | X                                           | Z                                           | 66          | X                                           | X                                           | X                                           | X                                           |
| X = 1 $\mu$ g/mL 미만인 MPC <sub>@1</sub><br>Y = 1 내지 5 $\mu$ g/mL 인 MPC <sub>@1</sub><br>Z = 5 $\mu$ g/mL 초과인 MPC <sub>@1</sub><br>ND = 불확정 |                                             |                                             |                                             |                                             |             |                                             |                                             |                                             |                                             |

[0489] 또한, 아스트레오남 및 니트로세핀의 분해에 대한 일부 박테리아 세포 용해물을 최적화시켰다. 억제 EC50은 BLI 농도 대비 아스트레오남 또는 니트로세핀 분해율을 플롯팅한 것에 의해 결정된다. 이들 실험의 결과는 하기 표 11에 나타내었다. 이들 실험으로 기술된 화합물이 다양한 베타-락타메이즈에 대해 넓은-범위의 활성을 가지는 억제제임을 확인하였다.

표 11

[0490]

|                                                                                                                                            | AZT IC <sub>50</sub><br>KP1005<br>CTX-M-14 | AZT IC <sub>50</sub><br>KP1005<br>CTX-M-14 | AZT IC <sub>50</sub><br>KP1005<br>CTX-M-14 | AZT IC <sub>50</sub><br>KP1005<br>CTX-M-14 | AZT IC <sub>50</sub><br>KP1005<br>CTX-M-14 | AZT IC <sub>50</sub><br>KP1005<br>CTX-M-14 | AZT IC <sub>50</sub><br>KP1005<br>CTX-M-14 | AZT IC <sub>50</sub><br>KP1005<br>CTX-M-14 | AZT IC <sub>50</sub><br>KP1005<br>CTX-M-14 | AZT IC <sub>50</sub><br>KP1005<br>CTX-M-14 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 클라불<br>란산                                                                                                                                  | 0.0548                                     | 0.247                                      | 0.027                                      | 0.027                                      | 0.74                                       | 2.22                                       | 1.48                                       | 1.48                                       | 0.08                                       | ND                                         |
| 타조박탐                                                                                                                                       | <0.0274                                    | 0.027                                      | 0.055                                      | 0.027                                      | 0.74                                       | 2.22                                       | 0.74                                       | 4.44                                       | 0.0274                                     | ND                                         |
| 3                                                                                                                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | Y                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 4                                                                                                                                          | X                                          | Y                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 5                                                                                                                                          | X                                          | Y                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | X                                          | Z                                          |
| 6                                                                                                                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 33                                                                                                                                         | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 34                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 35                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 36                                                                                                                                         | X                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Y                                          | Y                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 37                                                                                                                                         | X                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Y                                          | Y                                          | X                                          |
| 38                                                                                                                                         | X                                          | Y                                          | Z                                          | Y                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          |
| 39                                                                                                                                         | Y                                          | Y                                          | Z                                          | Y                                          | X                                          | Y                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 40                                                                                                                                         | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          | X                                          | Y                                          |
| 41                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 42                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 43                                                                                                                                         | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 45                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 46                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 47                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 48                                                                                                                                         | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | Y                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 49                                                                                                                                         | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 50                                                                                                                                         | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 51                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          |
| 52                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | Y                                          | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 53                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | Y                                          | Y                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 54                                                                                                                                         | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          |
| 55                                                                                                                                         | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Y                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 56                                                                                                                                         | X                                          | Y                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          |
| 57                                                                                                                                         | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 58                                                                                                                                         | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 59                                                                                                                                         | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Y                                          | X                                          | Y                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 60                                                                                                                                         | Y                                          | Y                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          |
| 61                                                                                                                                         | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 62                                                                                                                                         | Y                                          | Y                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          |
| 63                                                                                                                                         | Y                                          | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          | Y                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          |
| 65                                                                                                                                         | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | Y                                          | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Y                                          | Z                                          |
| 66                                                                                                                                         | Y                                          | Z                                          | Z                                          | Z                                          | X                                          | X                                          | X                                          | Z                                          | X                                          | Z                                          |
| X = 0.5 $\mu$ g/mL 미만인 IC <sub>50</sub><br>Y = 0.5 내지 2 $\mu$ g/mL 인 IC <sub>50</sub><br>Z = 2 $\mu$ g/mL 초과인 IC <sub>50</sub><br>ND = 불확정 |                                            |                                            |                                            |                                            |                                            |                                            |                                            |                                            |                                            |                                            |

[0491]

실시예 13 또한, 선택된 베타-락타메이즈를 가지고 모노박탐 티게모남을 상승시키는 이들의 능력을 테스트 하였다. 상승 효과는 BLI 화합물이 준-억제적 티게모남의 농도 조건에서 생장을 억제시키기 위한 정도로 관찰된다. 시험 균주의 MIC는 8  $\mu$ g/mL 내지 128  $\mu$ g/mL에 걸쳐있다. 티게모남은 4  $\mu$ g/mL에서 시험 배지 내에 생존한다. 화합물은 40  $\mu$ g/mL의 최고 농도에서 측정하였다. 이 분석에서, 화합물의 효능은 4  $\mu$ g/mL의 아스트레오남 (MPC<sub>@4</sub>)이 존재하는 가운데 박테리아의 생장을 억제하는 BLI의 농도로 결정된다. 표 12와 13에서는 클래스 A (ESBLs), 클래스 C 및 클래스 D 베타-락타메이즈를 발현하는 다양한 균주에 대한 티게모남 상승(MPC<sub>@4</sub>)의 BLI

효능을 정리하였다. 또한 각 균주에 대한 티게모남 MIC를 나타낸다. 표 12는 클래스 A ESBL을 발현하는 균주에 대항하는 티게모남을 상승시키는 BLI의 활성을 정리하였다. 표 13은 클래스 C와 클래스 D 효소를 발현하는 균주에 대항하는 아스트레오남을 상승시키는 BLI의 활성을 정리하였다.

표 12

| 티게모남<br>MIC                                                                                                                  | 512                                    | 256                                    | >512                               | 256                                  | 64                                   | 256                                  | >512                                | 512                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                                                              | MPC <sub>4</sub><br>CTX-M-14<br>KP1005 | MPC <sub>4</sub><br>CTX-M-15<br>KP1009 | MPC <sub>4</sub><br>SHV-5<br>ec308 | MPC <sub>4</sub><br>SHV-12<br>KP1010 | MPC <sub>4</sub><br>SHV-18<br>KP1012 | MPC <sub>4</sub><br>TEM-10<br>EC1009 | MPC <sub>4</sub><br>TEM-10<br>ec302 | MPC <sub>4</sub><br>TEM-26<br>ec304 |
| 타조박탐                                                                                                                         | 10                                     | 10                                     | 5                                  | 1.25                                 | 1.25                                 | 2.5                                  | 5                                   | 1.25                                |
| 클라불란산                                                                                                                        | 2.5                                    | 1.25                                   | <=0.6                              | <=0.6                                | <=0.6                                | <=0.6                                | 2.5                                 | <=0.6                               |
| 5                                                                                                                            | Z                                      | Z                                      | Z                                  | Z                                    | Z                                    | Z                                    | Z                                   | Z                                   |
| 9                                                                                                                            | Z                                      | Z                                      | Z                                  | Z                                    | Z                                    | Z                                    | Z                                   | Z                                   |
| 18                                                                                                                           | X                                      | X                                      | Y                                  | X                                    | X                                    | X                                    | Y                                   | Y                                   |
| 37                                                                                                                           | Z                                      | Z                                      | Z                                  | Z                                    | Z                                    | Z                                    | Z                                   | Z                                   |
| 48                                                                                                                           | Z                                      | Z                                      | Z                                  | Z                                    | Z                                    | Z                                    | Z                                   | Z                                   |
| 63                                                                                                                           | Z                                      | Y                                      | Z                                  | Y                                    | Y                                    | Z                                    | Z                                   | Z                                   |
| 64                                                                                                                           | Z                                      | Y                                      | Y                                  | X                                    | Y                                    | Y                                    | Z                                   | Z                                   |
| 67                                                                                                                           | Z                                      | Y                                      | Z                                  | Y                                    | Y                                    | Z                                    | Z                                   | Z                                   |
| 68                                                                                                                           | Y                                      | Y                                      | Y                                  | X                                    | X                                    | Y                                    | Y                                   | Y                                   |
| X = 2 µg/mL 미만인 MPC <sub>@4</sub><br>Y = 2 내지 10 µg/mL 인 MPC <sub>@4</sub><br>Z = 10 µg/mL 초과인 MPC <sub>@4</sub><br>ND = 불확정 |                                        |                                        |                                    |                                      |                                      |                                      |                                     |                                     |

표 13

| 클래스                                                                                                                          | C                           | C                                   | C                           | D                                    | S                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 티게모남 MIC<br>(µg/mL)                                                                                                          | 32                          | 16                                  | 8                           | 256                                  | 8                                    |
|                                                                                                                              | MPC <sub>4</sub><br>ECL1002 | MPC <sub>4</sub><br>CMY-6<br>EC1010 | MPC <sub>4</sub><br>PAM2035 | MPC <sub>4</sub><br>OXA-10<br>KP1007 | MPC <sub>4</sub><br>OXA-2<br>KPX1001 |
| 타조박탐                                                                                                                         | 10                          | 2.5                                 | 5                           | 5                                    | 40                                   |
| 클라불란산                                                                                                                        | >40                         | 40                                  | >40                         | <=0.6                                | 1.25                                 |
| 5                                                                                                                            | Y                           | X                                   | X                           | Z                                    | X                                    |
| 9                                                                                                                            | Y                           | Y                                   | Y                           | Z                                    | X                                    |
| 18                                                                                                                           | Y                           | X                                   | X                           | Y                                    | Y                                    |
| 37                                                                                                                           | X                           | X                                   | X                           | Z                                    | X                                    |
| 48                                                                                                                           | Y                           | X                                   | Y                           | Z                                    | X                                    |
| 63                                                                                                                           | Y                           | X                                   | Y                           | Y                                    | X                                    |
| 64                                                                                                                           | X                           | X                                   | Y                           | X                                    | Y                                    |
| 67                                                                                                                           | Y                           | X                                   | X                           | Z                                    | X                                    |
| 68                                                                                                                           | Y                           | X                                   | Y                           | X                                    | X                                    |
| X = 2 µg/mL 미만인 MPC <sub>@4</sub><br>Y = 2 내지 10 µg/mL 인 MPC <sub>@4</sub><br>Z = 10 µg/mL 초과인 MPC <sub>@4</sub><br>ND = 불확정 |                             |                                     |                             |                                      |                                      |

실시에 14체커보드 분석을 사용하여 KPC를 단독으로 발현하거나, 추가적인 베타-락타메이즈와 결합하여 발현하는 균주에 대항하는 카르바페넴 류(비아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴 및 메로페넴)를 상승시키는 화합물 5의 효능을 측정하였다. 화합물 5의 최고 농도는 10 mg/L였다. 결과는 하기 표 14에 나타내었다. 화합물 5는

다양한 카르바페넴을 상당히 상승시킬 수 있었다.

표 14

[0495]

|                |        | 카바페넴(mg/L)을 상승효과를 나타내기 위한<br>화합물 5의 농도 (mg/L) |       |   |      |      |       |      |     |    |    |
|----------------|--------|-----------------------------------------------|-------|---|------|------|-------|------|-----|----|----|
| 미생물            | 균주     | 효소                                            | 항생제   | 0 | 0.16 | 0.31 | 0.625 | 1.25 | 2.5 | 5  | 10 |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1004 | KPC-2                                         | 비아페넴  | Z | X    | X    | X     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1004 | KPC-2                                         | 도리페넴  | Y | Y    | X    | X     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1004 | KPC-2                                         | 에르타페넴 | Z | Z    | Y    | Y     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1004 | KPC-2                                         | 이미페넴  | Z | X    | X    | X     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1004 | KPC-2                                         | 메로페넴  | Z | Y    | Y    | X     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1008 | KPC-2                                         | 비아페넴  | Z | X    | X    | X     | X    | X   | NG | NG |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1008 | KPC-2                                         | 도리페넴  | Y | X    | X    | X     | X    | X   | NG | NG |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1008 | KPC-2                                         | 에르타페넴 | Z | X    | X    | X     | X    | X   | NG | NG |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1008 | KPC-2                                         | 이미페넴  | Y | X    | X    | X     | X    | X   | NG | NG |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1008 | KPC-2                                         | 메로페넴  | Y | X    | X    | X     | X    | X   | NG | NG |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1082 | KPC-2<br>SHV-1                                | 비아페넴  | Y | X    | X    | X     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1082 | KPC-2<br>SHV-1                                | 도리페넴  | Y | X    | X    | X     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1082 | KPC-2<br>SHV-1                                | 에르타페넴 | Y | X    | X    | X     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1082 | KPC-2<br>SHV-1                                | 이미페넴  | Y | X    | X    | X     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1082 | KPC-2<br>SHV-1                                | 메로페넴  | Y | X    | X    | X     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1087 | KPC-2, CTX-<br>M-15, SHV-<br>11, TEM-1        | 비아페넴  | Z | Z    | Z    | Z     | Y    | Y   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1087 | KPC-2, CTX-<br>M-15, SHV-<br>11, TEM-1        | 도리페넴  | Z | Z    | Z    | Z     | Z    | Y   | Y  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1087 | KPC-2, CTX-<br>M-15, SHV-<br>11, TEM-1        | 에르타페넴 | Z | Z    | Z    | Z     | Z    | Z   | Y  | Y  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1087 | KPC-2, CTX-<br>M-15, SHV-<br>11, TEM-1        | 이미페넴  | Z | Y    | Y    | Y     | Y    | Y   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아 | KP1087 | KPC-2, CTX-<br>M-15, SHV-<br>11, TEM-1        | 메로페넴  | Z | Z    | Z    | Z     | Z    | Y   | Y  | X  |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1019 | KPC-2, OXA-<br>2                              | 비아페넴  | Z | Y    | Y    | Y     | Y    | Y   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1019 | KPC-2, OXA-<br>2                              | 도리페넴  | Y | Y    | Y    | Y     | X    | X   | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1019 | KPC-2, OXA-<br>2                              | 에르타페넴 | Z | Y    | Y    | Y     | Y    | Y   | X  | X  |

|                |         |                      |       |   |   |   |   |   |   |    |    |
|----------------|---------|----------------------|-------|---|---|---|---|---|---|----|----|
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1019  | KPC-2, OXA-2         | 이미페넴  | Y | Y | Y | Y | X | X | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1019  | KPC-2, OXA-2         | 메로페넴  | Y | Y | Y | X | X | X | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1017  | KPC-2, OXA-2, SHV-30 | 비아페넴  | Y | Y | Y | X | X | X | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1017  | KPC-2, OXA-2, SHV-30 | 도리페넴  | Y | Y | Y | Y | X | X | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1017  | KPC-2, OXA-2, SHV-30 | 에르타페넴 | Z | Y | Y | Y | Y | X | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1017  | KPC-2, OXA-2, SHV-30 | 이미페넴  | Z | Y | X | X | X | X | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1017  | KPC-2, OXA-2, SHV-30 | 메로페넴  | Y | Y | Y | X | X | X | X  | X  |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1018  | KPC-2, SHV-40, OXY-1 | 비아페넴  | Z | X | X | X | X | X | NG | NG |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1018  | KPC-2, SHV-40, OXY-1 | 도리페넴  | Y | X | X | X | X | X | NG | NG |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1018  | KPC-2, SHV-40, OXY-1 | 에르타페넴 | Z | X | X | X | X | X | NG | NG |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1018  | KPC-2, SHV-40, OXY-1 | 이미페넴  | Y | X | X | X | X | X | NG | NG |
| 클레브시엘라<br>옥시토카 | KX1018  | KPC-2, SHV-40, OXY-1 | 메로페넴  | Y | X | X | X | X | X | NG | NG |
| 에스케리키아<br>콜라이  | EC1007  | KPC-3                | 비아페넴  | Z | X | X | X | X | X | X  | X  |
| 에스케리키아<br>콜라이  | EC1007  | KPC-3                | 도리페넴  | Y | X | X | X | X | X | X  | X  |
| 에스케리키아<br>콜라이  | EC1007  | KPC-3                | 에르타페넴 | Z | X | X | X | X | X | X  | X  |
| 에스케리키아<br>콜라이  | EC1007  | KPC-3                | 이미페넴  | Z | X | X | X | X | X | X  | X  |
| 에스케리키아<br>콜라이  | EC1007  | KPC-3                | 메로페넴  | Y | X | X | X | X | X | X  | X  |
| 엔테로박터<br>클로아새  | ECL1058 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 비아페넴  | Z | Y | Y | Y | X | X | X  | X  |
| 엔테로박터<br>클로아새  | ECL1058 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 도리페넴  | Z | Y | Y | Y | Y | X | X  | X  |
| 엔테로박터<br>클로아새  | ECL1058 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 에르타페넴 | Z | Z | Z | Z | Y | Y | X  | X  |
| 엔테로박터<br>클로아새  | ECL1058 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 이미페넴  | Z | Y | Y | Y | X | X | X  | X  |
| 엔테로박터<br>클로아새  | ECL1058 | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 메로페넴  | Z | Y | Y | Y | Y | X | X  | X  |
| 엔테로박터<br>클로아새  | ECL1059 | KPC-3, SHV-12, TEM-1 | 비아페넴  | Y | X | X | X | X | X | X  | X  |
| 엔테로박터<br>클로아새  | ECL1059 | KPC-3, SHV-12, TEM-1 | 도리페넴  | Y | X | X | X | X | X | X  | X  |
| 엔테로박터<br>클로아새  | ECL1059 | KPC-3, SHV-12, TEM-1 | 에르타페넴 | Y | X | X | X | X | X | X  | X  |
| 엔테로박터<br>클로아새  | ECL1059 | KPC-3, SHV-12, TEM-1 | 이미페넴  | Y | X | X | X | X | X | X  | X  |

|                                                                               |         |                      |       |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 엔테로박터<br>클로아세                                                                 | ECL1059 | KPC-3, SHV-12, TEM-1 | 메로페넴  | Y | X | X | X | X | X | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1083  | KPC-3, SHV-1, TEM-1  | 비아페넴  | Z | Y | X | X | X | X | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1083  | KPC-3, SHV-1, TEM-1  | 도리페넴  | Z | Y | X | X | X | X | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1083  | KPC-3, SHV-1, TEM-1  | 에르타페넴 | Z | Y | X | X | X | X | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1083  | KPC-3, SHV-1, TEM-1  | 이미페넴  | Z | Y | X | X | X | X | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1083  | KPC-3, SHV-1, TEM-1  | 메로페넴  | Z | Y | X | X | X | X | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1084  | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 비아페넴  | Z | Z | Z | Z | Z | Y | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1084  | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 도리페넴  | Z | Z | Z | Z | Z | Y | Y | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1084  | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 에르타페넴 | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Y | Y |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1084  | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 이미페넴  | Z | Z | Z | Y | Y | Y | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1084  | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 메로페넴  | Z | Z | Z | Z | Z | Y | Y | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1088  | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 비아페넴  | Z | Y | X | X | X | X | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1088  | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 도리페넴  | Y | Y | Y | X | X | X | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1088  | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 에르타페넴 | Z | Z | Y | X | X | X | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1088  | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 이미페넴  | Z | Y | X | X | X | X | X | X |
| 클레브시엘라<br>뉴모니아                                                                | KP1088  | KPC-3, SHV-11, TEM-1 | 메로페넴  | Z | Y | Y | X | X | X | X | X |
| X = 0.5 미만인 MIC<br>Y = 0.5 내지 4 mg/L인 MIC<br>Z = 4 mg/L 초과인 MIC<br>NG = 생장 없음 |         |                      |       |   |   |   |   |   |   |   |   |

[0496] 실시예 15 생체 내 모델은 시험 화합물의 일회 복용량의 약물 동력학과 절대 경구 생체이용률을 측정하는데 사용될 수 있다. 하기 보다 구체적으로 기술된 바와 같이, 시험 화합물은 시험 디자인하고 약물 동력학 성질 및 생체 이용률을 측정된 결과를 확인하는 크로스오버 연구로 스프라그-돌리(SD) 래트에 정맥내 투여 또는 경구 투여될 수 있다.

[0497] 정맥내 투여에 있어서, 수컷 래트의 대퇴정맥 캐놀라를 통해 화합물 5을 20 또는 50 mg/kg의 정맥내 주입량을 30 분간 주입시켰다. 주입 후 0.17, 0.33, 0.47, 0.58, 0.68, 0.75, 1, 2, 3, 4 그리고 6 시간에서 경정맥 캐놀라에서 플라즈마 샘플 (0.3 ml)을 취하였다. 경구 투여에 있어서, 경구 가바주 팀을 이용하여 화합물 5 (생리 식염수에 있는) 또는 화합물 62 (100% 에탄올에 있는) 50 mg/kg을 경구 투여하였다. 주입 후 0.08, 0.17, 0.25, 0.33, 0.75, 1, 2, 3, 4 그리고 6 시간에서 각 래트로부터 플라즈마 샘플 (0.3 ml)을 취하였다.

[0498] 10 ng/mL인 화합물 5와 100 ng/mL인 화합물 62의 최저 검출 한계로 LC/MS/MS 법을 이용하여 화합물의 플라즈마 농도를 특정하였다. 추출 : 샘플에서 플라즈마 50  $\mu$ L 부피와 스탠더드를 100 mM 암모늄 아세테이트, 2  $\mu$ g/mL 가티플록사신(화합물 5에 대한 내부 기준)이 들어 있는 200  $\mu$ L의 메탄올을 이용하여 추출하였다. 샘플을 혼합하고, 3000 x-g에서 30분 동안 원심 분리하였다. 상층액 150  $\mu$ L을 제거하고, 450  $\mu$ L의 물을 첨가하였다.

[0499] HPLC - 질량 분석계: Agilent 1100HPLC 펌프, HTC PAL 오토샘플러와 Sciex 3200Q 질량 분석계는 분리와 정제에 사용된다. 화합물 62와 5의 내부 기준은 +ESI를 이용하여 검출된다. 화합물 5와 5의 내부 기준은 -ESI를 이용

하여 검출된다. LC/MS/MS: 1) 컬럼: Chromolith FastGradient RP-18e, 50 x 2 mm; 2) 이동 상 A: 0.1% TFA가 있는 Aqueous Water, 유기 층 B: 0.1% TFA가 있는 아세트니트릴; 유량: 600  $\mu$ L/분; 주입 부피: 10  $\mu$ L; HPLC 그래디언트: 5% B→60%B, 0.01→1.5 분; 60% B, 1.5→1.6 분; 60%B→5%B, 1.6→1.7 분; 5%B, 1.7→2.7 분.

[0500] WinNolin<sup>®</sup> (Pharsight Corp, Mountain View, CA)을 이용하여 플라스마 농도를 모델링하였다.

[0501] 본 실험에서, 수컷 스프라그-돌리 래트 3 마리에 화합물 5를 정맥내 투여 또는 경구투여 하였다. 지정된 시점에, 혈액을 채취하여 분석하였다. 하기 표 15 및 도 1에 나타난 바와 같이 화합물 5는 래트에서 선형 PK를 가진다. 그러나 화합물 5는 경구 투여를 통해서 흡수되지 않는다.

표 15

| 투여경로 | 복용량/(mg/kg) | T <sub>1/2</sub> (시간) | 농도 <sub>최대</sub><br>(mg/L) | CL/F<br>(L/h/kg) | AUC<br>(mg*h/L) |
|------|-------------|-----------------------|----------------------------|------------------|-----------------|
| IV   | 20          | 1.56                  | 19.82                      | 1.65             | 12.15           |
| IV   | 50          | 4.53                  | 45.93                      | 1.77             | 28.19           |
| PO   | 50          | 1.55                  | 0.29                       | 60.38            | 0.81            |

[0503] 본 실험에서, 수컷 스프라그-돌리 래트 3 마리에 화합물 62(화합물 5의 전구약물)를 정맥내 투여 또는 경구투여 하였다. 지정된 시간에 플라스마 샘플을 채취하여 화합물 5의 존재 하에서 분석하였다. 본 연구는 화합물 5의 전구약물인 화합물 62의 경구 생체 이용률을 측정하기 위해 디자인하였다. 도 2에서 나타난 바와 같이 화합물 5의 전구약물은 80%보다 높은 생체 이용률을 가진다. 이에 한정되지 않으나, 시차주사열량법(DSC), 열 중량분석(TGA)와 파우더 X-선 회절법(PXRD)와 같이 널리 알려진 기술을 이용하여 다형성을 발견하고, 동정하고, 분류하고, 특성화할 수 있다.

[0504] 실시예 16

[0505] 화합물 5의 결정 구조를 X-선 파우더 회절법("PXRD")를 이용하여 분석하였다. X-선 회절 데이터는 자동 시료 교환기, 세타-세타 측각기, 자동 빔 발산 슬릿, 2차 분광기, 섬광 계수기로 세팅된 PANalytical X' Pert Pro 회절기 (Cu K $\alpha$  방사선)를 이용하여 실온에서 수집되었다. Si 제로 백그라운드 와이퍼 재물에 안에서 커팅된 직경 12 mm, 깊이 0.25 mm의 구멍 안에 파우더를 채워 분석을 위한 샘플을 준비하였다. 45 kV/40mA에서 작동되는 X-선 튜브를 가지고 구리-알파 1 X-선(파장 = 1.5406 Å)으로 조사되는 동안 샘플이 회전된다. 2° 내지 5° 의 이 세타(two theta) 범위에서 0.02° 간격으로 5초 동안 연속 모드로 구동하는 측각기를 가지고 분석한다.

[0506] 숙련된 결정학자라면 잘 인식하듯, 도 3에 언급된 다양한 피크의 상대적 강도는 X-선 빔에서 결정의 위치 효과 또는 분석되는 물질의 순도, 샘플의 결정화 정도와 같은 여러 요소에 기인한다. 또한 샘플 높이에서 변화를 위해 피크 위치가 이동할 것이나, 대체로는 도 3에 정의된 것처럼 그 위치가 유지될 것이다. 또한, 숙련된 결정학자라면 브래그 방정식 -  $n\lambda = 2d \sin \theta$ 에 따라 다른 파장을 이용한 측정으로 다른 이동 결과가 나타나는 것을 쉽게 인지할 것이다. 대체되는 파장의 사용에 의해 발생하는 추가적인 PXRD 패턴은 본 발명의 범위 내에서 본 발명에서 결정 물질의 PXRD 패턴의 대체되는 표현으로 인지된다.

[0507] 표 16에 도 3의 PXRD에 대한 피크 위치와 상대적 강도를 표시하였다. 따라서, 일부 실시예는 9.0°, 15.7°, 17.3°, 17.6°, 18.1°, 21.3°, 22.4°, 23.5°, 24.9°, 27.2°, 27.4°, 28.1°, 29.1°, 31.2°, 35.7° 2 $\theta$ 로부터 선택된 세 개 또는 그 이상, 4 개 또는 그 이상, 5 개 또는 그 이상, 6 개 또는 그 이상, 7 개 또는 그 이상, 8 개 또는 그 이상, 9 개 또는 그 이상, 10 개 또는 그 이상의 특징적 PXRD(파장 = 1.5406 Å) 피크를 가지는 화합물 5의 결정 형태를 포함한다. 일부 실시예는 9.0°, 17.3°, 17.6°, 18.1°, 22.4°, 27.2° 2 $\theta$ 로부터 선택된 세 개 또는 그 이상, 4 개 또는 그 이상, 5 개 또는 그 이상, 6 개 또는 그 이상의 특징적 PXRD(파장 = 1.5406 Å) 피크를 가지는 화합물 5의 결정 형태를 포함한다. 일부 실시예는 9.1°, 17.3°, 17.6°, 18.1° 2 $\theta$ 로부터 선택된 특징적 PXRD(파장 = 1.5406 Å) 피크를 가지는 화합물 5의 결정 형태를 포함한다.

표 16

[0508]

| $^{\circ} 2\theta$ | 에어리어<br>[cts $^{\circ} 2\theta$ ] | d-스페이싱<br>[Å] |
|--------------------|-----------------------------------|---------------|
| 9.0088             | 870.8                             | 9.80831       |
| 12.0132            | 29.19                             | 7.36118       |
| 13.2369            | 19.12                             | 6.68332       |
| 15.34527           | 55.73                             | 5.72961       |
| 16.6911            | 41.97                             | 5.30719       |
| 17.3464            | 285.76                            | 5.10815       |
| 17.59              | 171.25                            | 5.03794       |
| 18.1212            | 475.59                            | 4.89145       |
| 19.9585            | 23.95                             | 4.4451        |
| 20.1214            | 18.12                             | 4.40949       |

[0509]

당업계에서 잘 인식되듯, 다른 기기로 측정하면 다른 X-선 패턴으로 측정될 때, 만일 이 세타 ( $2\theta$  값이  $0.2^{\circ}$  이내(예컨대,  $0.2^{\circ}$ )인 경우 피크 위치는 동일한 것으로 간주한다. 예를 들어, 미국 약전(United States Pharmacopeia)에서는 10 개의 가장 센 회절 피크의 각 설정이 기준 물질 대비  $0.2^{\circ}$  이내로 만족한다면, 피크의 상대적 세기가 20% 이상 다르지 않다면, 동일성이 확인된다고 기술한다. 실시예 17

[0510]

시차주사 열량 측정법(DSC)에서 결정형 구조가 변하거나 또는 그것이 녹을 때 열을 흡수하거나 방출할 때의 열적 전이 온도를 측정한다. 열 중량 분석법(TGA)은 샘플이 가열 될 때, 무게의 변화를 모니터링하여 열적 안정성과 샘플의 휘발 구성요소 일부를 측정하는데 사용된다. 만일 슈도폴리모피즘(pseudopolymorph)의 TGA 분석 동안에 빠져나가는 휘발성 구성요소에 대한 적외선 분광법을 수행하면, 슈도폴리모피즘의 분자 구성요소가 결정될 수 있다. 이러한 기술들은 용매 화합물 및/또는 수화물로서 존재하는 고체 상태 형을 특징화하는데 유용하다.

[0511]

시차주사 열량 측정법(DSC)을 이용하여 화합물 5를 분석하였다. 자동 시료기와 질소 배출(40 mL/분)형 냉동 냉각 시스템을 장착한 TA Instruments Q100 시차주사 열량 측정기를 이용하여 분석을 수행하였다. 각 샘플을 머리에 뚜껑이 달린 알루미늄 팬 안에서, 질소가 배출되면서, 분당  $1^{\circ}\text{C}5$ 씩  $2^{\circ}\text{C}5$ 에서  $300^{\circ}\text{C}$ 까지 가열하였다. 시차주사 열량 측정 분석으로부터 얻은 데이터는 가열 속도, 샘플의 순도, 결정 크기, 샘플 크기 등을 포함하는 여러 요인들에 영향을 받는다. 화합물 5의 샘플에서 얻은 DSC 온도 기록은 TGA 온도 기록에 더하여 하기 도 4에 나타내었다. 이들 데이터는  $1^{\circ}\text{C}55$ 에서 단일의 흡열 전이 온도를 보여준다.

[0512]

가스 유입 셀과 DTGS 검출기와 함께 외부 TGA-IR 모듈가 장착된 Nicolet 6700 FT-IR 스펙트로메터(Thermo Electron)이 접속된 TA Instruments사의 열중량 분석계를 이용하여 열중량-적외선(TG-IR) 분석을 수행하였다. 폴리스타이렌을 이용하여 FT-IR 파장 확인을 하였고, TG 눈금 기준은 니켈과 Alumel<sup>TM</sup>이었다. 샘플을 백금 또는 알루미늄 샘플 팬에 두었고, 팬을 TG 노 내부로 집어 넣었다. TG 기기를 작동시키고, 곧바로 FT-IR 기기를 작동시켰다. TG 기기는 배출과 균형을 위해 각각 90과 10 cc/분의 헬륨 유량 하에서 작동시켰다. 노를 질소 하에서 분당  $1^{\circ}\text{C}5$  승온 속도로  $230^{\circ}\text{C}$ 까지 가열시켰다. IR 스펙트라는 대략 13 분 동안 매 32초마다 수집하였다. 각 IR 스펙트라는  $4\text{ cm}^{-1}$ 의 스펙트라 해상도에서 수집된 32 co-added 스캔을 사용하였다. 화합물 5의 샘플에서 얻은 TGA 온도 기록은 DSC 온도 기록과 더불어 하기 도 4에 나타내었다. 이들 배출된 가스의 IR 분석이 있는 TGA 데이터는 유입 물질이 용매 화합물이 아니지만, 135 내지  $181^{\circ}\text{C}$  사이의 물의 1 당량을 잃어버린다는 것을 보여준다.

[0513]

본 명세서에서 인용한 모든 참고 문헌들은 공개된 출원, 미공개된 출원, 등록 특허와 문헌 자료를 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 본 명세서 전체로서 포함되어, 본 명세서의 일부를 구성한다. 본 명세서에 포함되는 개시를 반박하는 레퍼런스에 의해 통합된 공개 및 특허 또는 특허출원에 있어, 본 명세서는 그러한 반박하는 것들을 대체 및/또는 그러한 반박하는 것들보다 우선한다.

[0514]

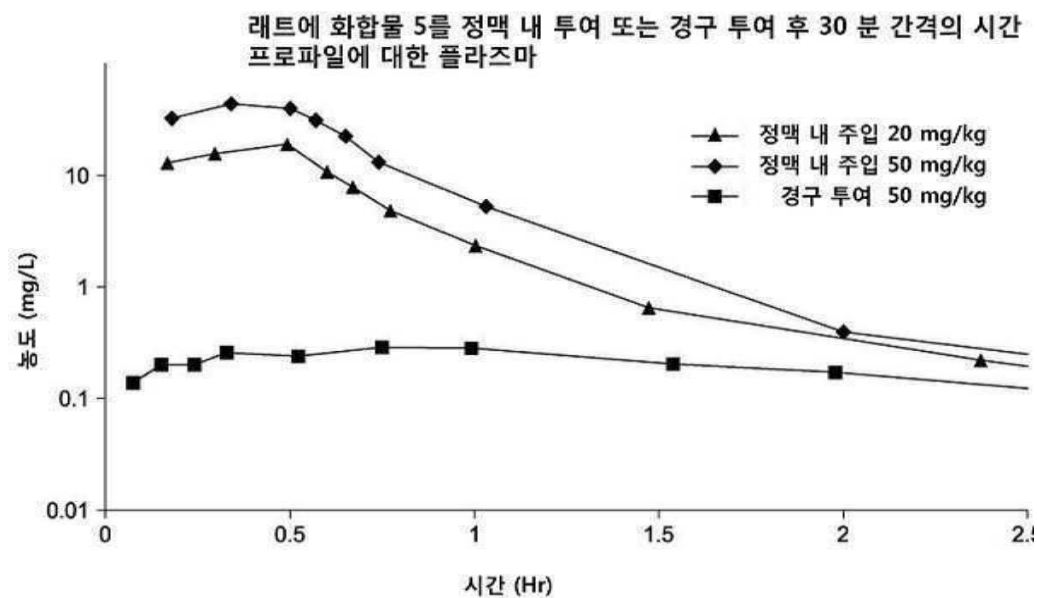
여기에서 사용되는 용어 "포함하는(comprising)"은 "포함하는(including)", "포함하는(containing)" 또는 "~로 구성되는(characterized by)"와 동의어이고, 포괄적이고 제한이 없으며, 추가적이고 인용되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다.

[0515] 본 명세서에서 사용된 구성요소의 양, 반응 조건 등을 표현하는 모든 숫자는 용어 "약"에 의해 모든 경우에서 조정될 수 있다고 이해된다. 따라서, 반대로 명시되지 않으면, 여기에서 언급한 수치 파라미터들은 얻고자하는 특성에 따라 다를 수 있는 근사치이다. 적어도, 본 발명에 우선권을 주장하는 어떠한 출원의 어느 클레임의 범위에 균등론의 적용을 제한하는 시도로서가 아니라, 각 수치 파라미터는 중요한 숫자와 일반적인 접근법을 고려하여 이해되어야 한다.

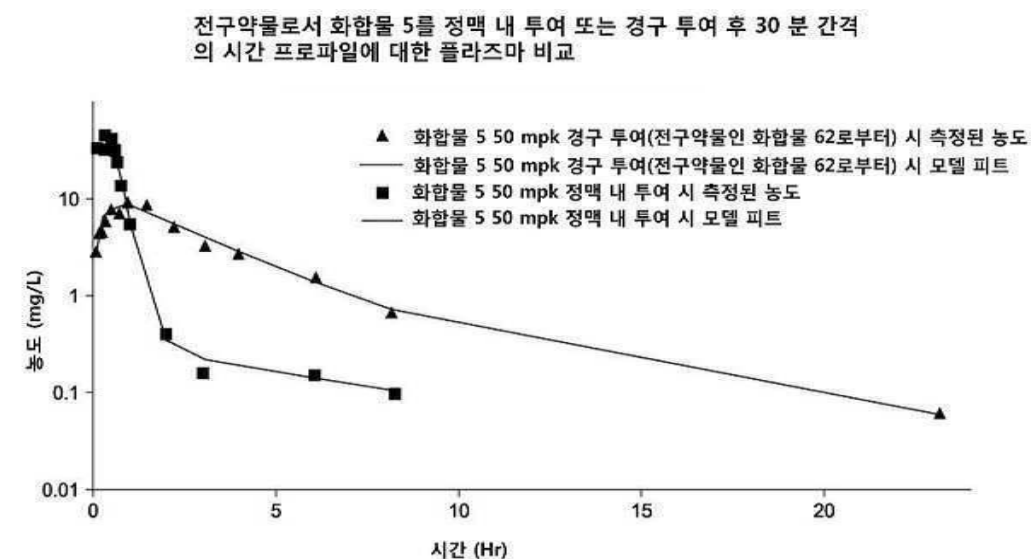
[0516] 상기 내용은 본 발명의 몇 가지 방법과 물질을 개시한다. 본 발명은 방법과 물질의 변형뿐만 아니라 제조 방법과 장비의 개조에도 민감하다. 상기 변형은 업계의 통상의 기술자가 여기에서 개시된 발명의 공개 또는 실행을 고려할 때 명백하게 된다. 따라서, 본 발명은 여기에서 개시된 특정 실시예들로 한정되지 않고, 모든 변형 및 개조를 본 발명의 실제 범위 내에서 포함한다.

## 도면

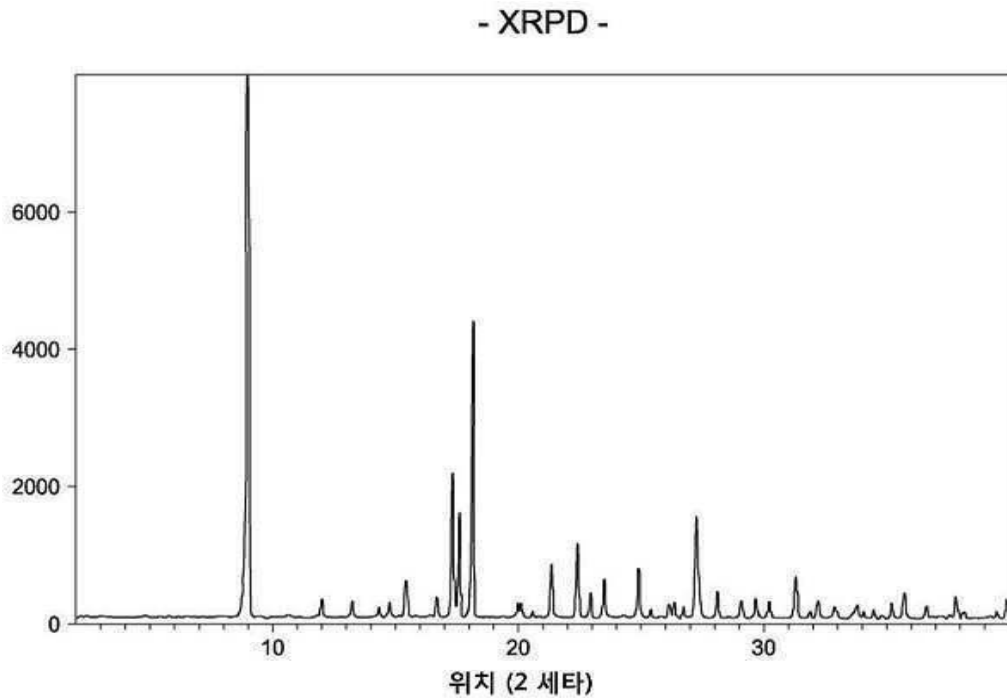
### 도면1



### 도면2



도면3



도면4

