



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년11월24일

(11) 등록번호 10-1679023

(24) 등록일자 2016년11월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07C 237/26* (2006.01) *A61K 31/65* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01) *C07C 239/20* (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2011-7005491  
(22) 출원일자(국제) 2009년08월07일  
심사청구일자 2014년08월07일  
(85) 번역문제출일자 2011년03월08일  
(65) 공개번호 10-2011-0058800  
(43) 공개일자 2011년06월01일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/053142  
(87) 국제공개번호 WO 2010/017470  
국제공개일자 2010년02월11일  
(30) 우선권주장  
61/188,307 2008년08월08일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US5574026 A  
US5420272 A  
GB0935384 A

(73) 특허권자  
**테트라페이즈 파마슈티컬스, 인코포레이티드**  
미국 매사추세츠 워터타운 스위트 110 아세널 스트리트 480 (우: 02472)  
(72) 발명자  
**조우, 징에**  
미국 02478 매사추세츠 벨몬트 옥스포드 씨클 14  
**시아오, 시아오-이**  
미국 92130 캘리포니아 샌디에고 톨레이 힐 레인 3851  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**특허법인 남앤드남**

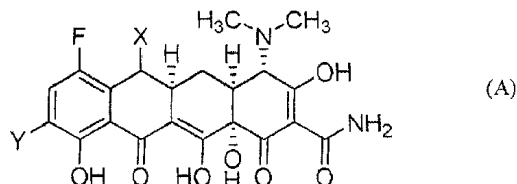
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **C 7-플루오로 치환된 테트라시클린 화합물**

### (57) 요약

본 발명은 하기 구조식(A)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 또한, 하기 구조식(A)의 화합물을 포함하는 약제 조성물 및 이의 치료학적 용도가 기술되어 있다:



구조식(A)에 대한 변수는 본원에서 정의되어 있다.

(72) 발명자

**플라몬돈, 루이스**

미국 02478 매사추세츠 벨몬트 해밀톤 로드 65

**헌트, 다이애나, 캐서린**

미국 02139 매사추세츠 캄브릿지 필 스트리트 #2  
252

**클락크, 로저, 비.**

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 리차드 로드 20

**잘러, 로버트, 비.**

미국 08534 뉴저지 펜닝톤 이스트 웰링 애브뉴 5

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

삭제

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

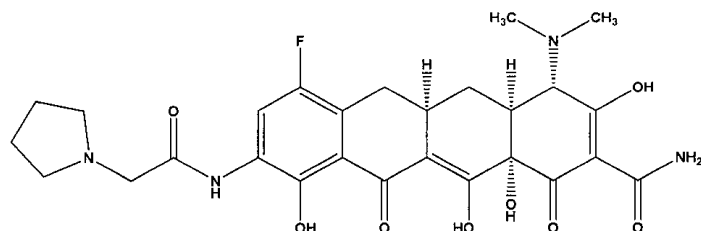
삭제

청구항 30

삭제

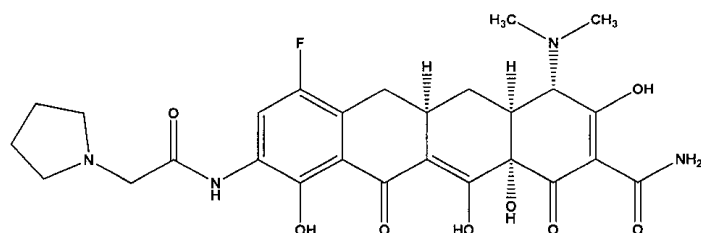
### 청구항 31

하기 구조식에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



### 청구항 32

하기 구조식에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 박테리아에 의한 감염증의 치료에 사용하기 위한 약제 조성물:



### 청구항 33

제 32항에 있어서, 감염증이 그람-양성 박테리아(Gram-positive bacteria)에 의한 것인 약제 조성물.

### 청구항 34

제 33항에 있어서, 박테리아가 스태필로코쿠스 종(*Staphylococcus spp.*), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus spp.*), 프로피오니박테리움 종(*Propionibacterium spp.*), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus spp.*), 바실루스 종(*Bacillus spp.*), 코리네박테리움 종(*Corynebacterium spp.*), 노카디아 종(*Nocardia spp.*), 클로스트리디움 종(*Clostridium spp.*), 악티노박테리아 종(*Actinobacteria spp.*), 및 리스테리아 종(*Listeria spp.*)으로부터 선택되는 약제 조성물.

### 청구항 35

제 34항에 있어서, 박테리아가 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*)인 약제 조성물.

### 청구항 36

제 32항에 있어서, 감염증이 그람-음성 박테리아(Gram-negative bacterial)에 의한 것인 약제 조성물.

### 청구항 37

제 36항에 있어서, 박테리아가 엔테로박테리세아에(*Enterobacteriaceae*), 박테로이다세아에(*Bacteroidaceae*), 파스테우렐라에(*Pasteurellae*), 슈도모나다세아에(*Pseudomonadaceae*), 네이세리아세아에(*Neisseriaceae*), 리케트시아에(*Rickettsiae*), 모락셀라세아에(*Moraxellaceae*), 임의의 프로테아에(*Proteaeae*) 종, 아시네토박터 종(*Acinetobacter spp.*), 헬리코박터 종(*Helicobacter spp.*), 캄필로박터 종(*Campylobacter spp.*) 및 비브리오나세아에(*Vibrionaceae*)로부터 선택되는 방법.

### 청구항 38

제 37항에 있어서, 박테리아가 *E. coli* 또는 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*)인 약제 조성물.

#### 청구항 39

제 36항에 있어서, 박테리아가 *예르시니아 페스티스*(*Yersinia pestis*) 또는 *프란시셀라 툴라렌시스*(*Francisella tularensis*)인 약제 조성물.

#### 청구항 40

제 32항에 있어서, 감염증이 *K. 뉴모니아에*(*K. pneumoniae*), *살모넬라*(*Salmonella*), *E. 히라에*(*E. hirae*), *A. 바우마니*(*A. baumannii*), *M. 카타르할리스*(*M. catarrhalis*), *H. 인플루엔자*(*H. influenzae*), *P. 아에루기노사*(*P. aeruginosa*), *E. 파에시움*(*E. faecium*), *E. coli*, *S. 아우레우스*(*S. aureus*), 및 *E. 파에칼리스*(*E. faecalis*)에 의한 것인 약제 조성물.

#### 청구항 41

제 32항에 있어서, 감염증이 *클라미디아에*(*chlamydiae*), *레지오넬라 종*(*Legionella spp.*), *미코플라즈마 종*(*Mycoplasma spp.*) 또는 *리케트시아에*(*rickettsiae*)에 의한 것인 약제 조성물.

#### 청구항 42

제 32항에 있어서, 감염증이 피부 감염증, 호흡기 감염증 또는 병원 감염증인 약제 조성물.

#### 청구항 43

제 32항에 있어서, 감염증이 복강내 감염증인 약제 조성물.

#### 청구항 44

제 32항에 있어서, 감염증이 요로 감염증인 약제 조성물.

#### 청구항 45

제 32항에 있어서, 감염증이 임질(gonorrhea)인 약제 조성물.

#### 청구항 46

제 32항에 있어서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 단독으로 투여되는 약제 조성물.

#### 청구항 47

삭제

#### 청구항 48

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2008년 8월 8일에 출원된 미국가특허출원번호 제61/188,307호를 우선권으로 주장한다. 상기 출원의 전체 교시는 본원에 참고문헌으로 포함된다.

### 배경 기술

[0003]

테트라시클린은 인간 의학 및 수의학에서 널리 사용되고 있는 광역 항균제이다. 발효 또는 반합성에 의한 테트라시클린의 전체 생산은 매년 수천 미터 톤(metric tons)으로 측정되고 있다.

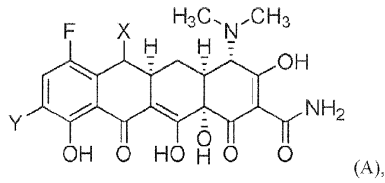
[0004]

치료학적 목적을 위한 테트라시클린의 광범위한 사용은 심지어 매우 취약한 박테리아 종 중에서도 이러한 항생제에 대한 내성 발생을 초래한다. 이에 따라, 다른 테트라시클린 반응성 질환 또는 질병에 대해 개선된 항균 활성 및 효능을 갖는 새로운 테트라시클린 유사체가 요구되고 있다.

## 발명의 내용

[0005] 발명의 요약

[0006] 본 발명은 하기 구조식(A)에 의해 표현되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0007]

[0008] X는 수소,  $-(C_1-C_7)$ 알킬, 카르보시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0009]

Y는 수소,  $-(C_1-C_7)$ 알킬, 카르보시클릴,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-CH=N-OR^A$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-N(R^F)-C(O)-$ 헤테로시클릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 헤테로아릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 카르보시클릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 아릴,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌-카르보시클릴, 및  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌-아릴로부터 선택되며;

[0010]

X 및 Y 중 적어도 하나는 수소가 아니며;

[0011]

각각의  $R^A$  및  $R^B$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $-O-(C_1-C_7)$ 알킬,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-카르보시클릴,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-아릴,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테로시클릴,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $O$ -카르보시클릴,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $O$ -아릴,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $O$ -헤테로시클릴,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $O$ -헤테로아릴,  $-S(O)_m-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -카르보시클릴,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -아릴,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -헤테로시클릴 및  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -헤테로아릴로부터 선택되거나;

[0012]

$R^A$  및  $R^B$ 는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않으며,

[0013]

각각의  $R^D$  및 각각의  $R^E$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 천연발생 아미노산 측쇄 부분으로부터 선택되거나,

[0014]

$R^D$  및  $R^E$ 는 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께 3-7원 카르보시클릴, 또는 4-7원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서  $R^D$  및  $R^E$ 에 의해 형성된 헤테로시클릴은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않으며,

[0015]

$R^F$ 는 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬, 카르보시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0016]

m은 1 또는 2이고, 여기서:

[0017]

각각의 카르보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 독립적으로 할로,  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-O-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬- $O-(C_1-C_4)$ 알킬, 할로-치환된- $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로-치환된- $O-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-C(O)-(플루오로-치환된 (C_1-C_4)알킬)$ ,  $-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N(R^G)(R^G)$ , 및 CN로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

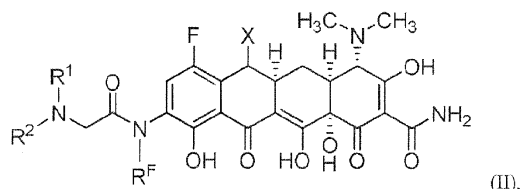
[0018]

$R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^D$  및  $R^E$ 에 의해 표현되는 기들 중 각각의 알킬은 독립적으로 할로,  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-OH$ ,

-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 플루오로-치환된-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)로 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며, 여기서,

[0019] 각각의 R<sup>6</sup>는 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고, R<sup>6</sup>에 의해 표현되는 기들 중 각각의 알킬은 독립적으로 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 할로, -OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0020] 본 발명의 또 다른 구체예는 하기 구조식(II)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0021]

[0022] 상기 식에서,

[0023] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>은 각각 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 아릴옥시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 아릴티오(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 아릴설퍼닐(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 아릴설포닐(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알킬로부터 선택되거나,

[0024] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>은 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴, 또는 모노시클릭, 융합된 바이시클릭, 브릿징된 바이시클릭 또는 스피로 바이시클릭 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로아릴 또는 헤테로사이클은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않으며,

[0025] 여기서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에 의해 표현되는 기들 중 각각의 알킬, 시클로알킬, 알콕시 및 시클로알콕시 부분, 및 함께 취해지는 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>에 의해 표현되는 각각의 헤테로사이클은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설퍼닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설포닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;

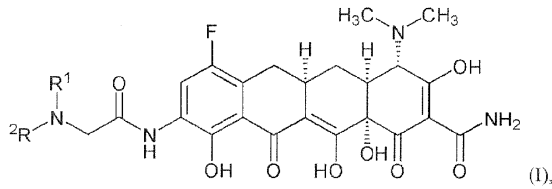
[0026] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에 의해 표현되는 기들 중 각각의 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴설퍼닐 및 아릴설포닐 부분, 및 함께 취해지는 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>에 의해 표현되는 각각의 헤테로아릴은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>); -CN, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고,

[0027] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 -H 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>에 의해 표현되는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0028] X 및 R<sup>F</sup>에 대한 정의는 구조식(A)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

[0029] 본 발명의 또 다른 구체예는 구조식(I)에 의해 표현되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:





[0030]

[0031]

[0032]

[0033]

[0034]

[0035]

[0036]

[0037]

[0038]

[0039]

[0040]

상기 식에서,

$R^1$  및  $R^2$ 은 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_1-C_7)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴옥시( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴티오( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴설퍼닐( $C_1-C_4$ )알킬, 및 아릴설포닐( $C_1-C_4$ )알킬로부터 선택되거나,

$R^1$  및  $R^2$ 은 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴, 또는 모노시클릭, 융합된 바이시클릭, 브릿징된 바이시클릭 또는 스피로 바이시클릭 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로아릴 또는 헤테로사이클은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 하나의 추가의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않으며,

나머지 변수는 구조식(II)에 대해 상기 기술된 바와 같다.

본 발명의 또 다른 구체예는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제, 및 구조식(A), (II) 또는 (I)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다. 약제 조성물은 피검체의 감염증을 치료하는 것과 같은 치료에 사용된다.

본 발명의 또 다른 구체예는 유효량의 구조식(A), (II) 또는 (I)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 피검체에 투여하는 것을 포함하여 피검체의 감염증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 구체예는 유효량의 구조식(A), (II) 또는 (I)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 피검체에 투여하는 것을 포함하여 피검체의 감염증을 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 구체예는 구조식(A), (II) 또는 (I)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의, 피검체의 감염증을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 구체예는 구조식(A), (II) 또는 (I)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의, 피검체의 감염증을 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 구체예는 구조식(A), (II) 또는 (I)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의, 피검체의 감염증을 치료하거나 예방하는 것과 같은 치료를 위한 의약을 제조하기 위한 용도에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041]

[0042]

[0043]

본 발명은 구조식(A)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 구조식(A)에서의 변수에 대한 값 및 대안되는 값은 하기와 같이 정의된다:

X 수소,  $-(C_1-C_7)$ 알킬, 카르보시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 구체예에서, X는 수소이다. 대안적인 구체예에서, X는  $-(C_1-C_7)$ 알킬이다. 다르게는, X는  $-(C_1-C_4)$ 알킬이다. 또 다른 구체예에서, X는 카르보시클릴이다. 또 다른 대안적인 구체예에서, X는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 또 다른 대안적인 구체예에서, X는 페닐이다.

Y는 수소,  $-(C_1-C_7)$ 알킬, 카르보시클릴,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-CH=N-OR^A$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-C_1-C_6$ 알킬,  $-N(R^F)-C(O)-$ 헤테로시클릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 헤테로아릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 카르보시클릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 아릴,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌-카르보시클릴, 및  $-N(R^F)-$

$S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌-아릴로부터 선택되나, 단, X 및 Y 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 일 구체예에서, Y는 수소,  $-(C_1-C_7)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-CH=N-OR^A$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-N(R^F)-C(O)-$ 헤테로시클릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 헤테로아릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 카르보시클릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 아릴,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌-카르보시클릴, 및  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌-아릴로부터 선택되나, 단, X 및 Y 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 일 구체예에서, Y는 수소,  $-(C_1-C_7)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-CH=N-OR^A$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-NH-C(O)-C(R^{D'}) (R^E)-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-N(R^F)-C(O)-$ 헤테로시클릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 헤테로아릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 카르보시클릴,  $-N(R^F)-C(O)-$ 아릴,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌-카르보시클릴, 및  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌-아릴로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, Y는 수소,  $-(C_1-C_7)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $NH-C(O)-(CH_2)_{0-1}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-NH-C(O)-$ 카르보시클릴,  $-NH-C(O)-$ 아릴,  $-NH-C(O)-$ 헤테로시클릴,  $-NH-C(O)-$ 헤테로아릴,  $-NH-C(O)-N(R^A)(R^A)$ ,  $-N(R^{F'})-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ ,  $-NH-C(O)-C(R^{D'}) (R^E)-N(R^A)(R^B)$  및  $NH-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ 로부터 선택된다. 다르게는, 상기 기술된 Y에 의해 표현되는  $-(C_1-C_7)$ 알킬은  $-(C_1-C_4)$ 알킬이다. 또 다른 구체예에서, Y는  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(H)-C(O)-$ 카르보시클릴,  $-N(H)-C(O)-$ 아릴,  $-N(H)-C(O)-$ 헤테로사이클, 및  $-N(H)-C(O)-$ 헤테로아릴로부터 선택된다. 다르게는 Y는  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ 이다. 더욱 구체적으로,  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ 에서  $R^A$  및  $R^B$ 는 각각  $R^1$  및  $R^2$ 이다.

[0044] 각각의  $R^A$  및  $R^B$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $-O-(C_1-C_7)$ 알킬,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-카르보시클릴,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-아릴,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테로시클릴,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $O$ -카르보시클릴,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $O$ -아릴,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $O$ -헤테로시클릴,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $O$ -헤테로아릴,  $-S(O)_m-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -카르보시클릴,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -아릴,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -헤테로시클릴 및  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -헤테로아릴로부터 선택되거나;

[0045]  $R^A$  및  $R^B$ 는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 추가의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는다. 일 구체예에서, 각각의  $R^A$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되며;  $R^B$ 는 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-카르보시클릴,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-아릴,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴,  $-S(O)_m-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -카르보시클릴,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -아릴,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -헤테로사이클 및  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -헤테로아릴로부터 선택되거나;  $R^A$  및  $R^B$ 는 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은  $=O$  및  $-N(R^G)(R^G)$ 로 치환되거나 비치환된다. 또 다른 구체예에서,  $R^A$ 는 수소이고,  $R^B$ 는  $(C_1-C_4)$ 알킬, 및  $-S(O)_2-CH_3$ 으로부터 선택되거나;  $R^A$  및  $R^B$ 는 함께 4-7원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0046] 각각의  $R^D$  및 각각의  $R^E$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 천연발생 아미노산 측쇄 부분로부터 선택되거나,  $R^D$  및  $R^E$ 는 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께 3-7원 카르보시클릴, 또는 4-7원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서  $R^D$  및  $R^E$ 에 의해 형성된 헤테로시클릴은 N, S 및 O로부터 독

립적으로 선택된 1 내지 2개의 추가의 헤테로 원자를 포함하거나 포함하지 않는다. 일 구체예에서,  $R^D$  및  $R^E$ 은 둘 모두 -H이다.

[0047]  $R^F$ 는 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬, 카르보시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 구체예에서,  $R^F$ 는 수소이다. 또 다른 구체예에서,  $R^F$ 는 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서,  $R^F$ 는 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬 및 페닐로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서,  $R^F$ 는 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 및 페닐로부터 선택된다.

[0048]  $R^{D'}$ 는  $(C_1-C_6)$ 알킬, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 천연발생 아미노산 측쇄 부분로부터 선택되거나,  $R^{D'}$  및  $R^E$ 는 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께 3-7원 카르보시클릴, 또는 4-7원 헤테로시클릴을 형성하며, 여기서,  $R^{D'}$  및  $R^E$ 에 의해 형성된 헤테로시클릴은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 추가의 헤테로 원자를 포함하거나 포함하지 않는다. 일 구체예에서,  $R^{D'}$  및  $R^E$ 은 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$ 시클로알킬을 형성한다.

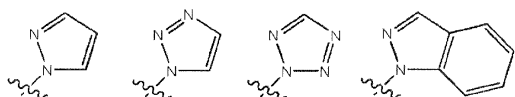
[0049] m은 1 또는 2이다. 일 구체예에서, m은 2이다.

[0050] 상기 기술된 각각의 카르보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴(예를 들어, Y,  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^D$ ,  $R^{D'}$  및  $R^E$ 에 의해 표현되는 기들 중)은 독립적으로 할로,  $-(C_1-C_4)$ 알킬, -OH, =O,  $-O-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-O- $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로-치환된  $-(C_1-C_4)$ 알킬, 할로-치환된  $-O-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-C(O)-(플루오로-치환된 (C_1-C_4)알킬)$ ,  $-S(O)_m-(C_1-C_4)알킬$ ,  $-N(R^G)(R^G)$ , 및 CN로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 일 구체예에서, 각각의 카르보시클릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 독립적으로 할로,  $-(C_1-C_4)$ 알킬, 할로-치환된  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 및  $-N(R^G)(R^G)$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 또 다른 구체예에서, 각각의 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클은 독립적으로  $-CH_3$ , 플루오로, 및  $-N(CH_3)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0051] 상기 기술된 각각의 알킬(예를 들어, Y,  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^D$ ,  $R^{D'}$ ,  $R^E$ ,  $R^F$  및  $R^{F'}$ 에 의해 표현되는 기들 중)은 독립적으로 할로,  $-(C_1-C_4)$ 알킬, -OH,  $-O-(C_1-C_7)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬-O- $(C_1-C_4)$ 알킬, 플루오로-치환된  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬, 및  $-N(R^G)(R^G)$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 일 구체예에서, 각각의 알킬(예를 들어, Y 또는  $R^B$ 에 의해 표현되는 기들 중)은 독립적으로 할로, -OH, 및  $-N(R^G)(R^G)$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0052] 각각의  $R^G$ 는 수소 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬이며, 여기서  $R^G$ 에 의해 표현되는 기들 중의 각각의 알킬은 독립적으로  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 할로, -OH,  $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 및  $(C_1-C_4)$ 알킬-O- $(C_1-C_4)$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 일 구체예에서, 여기서  $R^G$ 에 의해 표현되는 기들 중 각각의 알킬은 독립적으로  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬로 치환되거나 비치환된다.

[0053] 본원에서 사용되는 바와 같이,  $R^A$  및  $R^B$ 가 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하는 경우,  $-NR^A R^B$ 에 의해 표현되는 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은  $R^A$  및  $R^B$ 가 결합되는 질소 원자에 인접한 헤테로원자를 갖는 고리 시스템을 포함할 수 있다. 예를 들어,  $-NR^A R^B$ 는 하기 고리 시스템일 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다:



[0054]

[0055]

유사하게,  $R^D$  및  $R^E$ , 또는  $R^{D'}$  및  $R^E$ 가 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하는 경우, 헤테로시클릴은  $R^D$  및  $R^E$ , 또는  $R^{D'}$  및  $R^E$ 가 결합되는 탄소 원자에 인접한 헤테로원자를 갖는 고리 시스템을 포함할 수 있다.

[0056]

본 발명은 구조식(I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 구조식(I) 또는 (II)의 변수에 대한 값 및 대안적인 값은 하기와 같이 정의된다:

[0057]

$R^1$ 은 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_1-C_7)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴옥시( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴티오( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴설퍼닐( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴설포닐( $C_1-C_4$ )알킬 및  $-O-(C_1-C_7)$ 알킬로부터 선택된다.  $R^1$ 에 의해 표현되는 기들 중 각각의 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시클로알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴설퍼닐 및 아릴설포닐 부분은 구조식(I)에 대해 상기 정의된 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 다르게는,  $R^1$ 은 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_1-C_7)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴옥시( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴티오( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴설퍼닐( $C_1-C_4$ )알킬 및 아릴설포닐( $C_1-C_4$ )알킬로부터 선택된다. 또 다른 대안으로,  $R^1$ 은  $-H$ ,  $(C_1-C_7)$ 알킬, 또는  $-O-(C_1-C_4)$ 알킬이다. 또 다른 대안으로,  $R^1$ 은  $-H$  또는  $(C_1-C_7)$ 알킬이다. 또 다른 대안으로,  $R^1$ 은  $-H$ , 메틸 또는 에틸이다. 또 다른 대안으로,  $R^1$ 은  $-OCH_3$  또는  $-OC(CH_3)_3$ 이다.

[0058]

$R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_1-C_7)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴옥시( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴티오( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴설퍼닐( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴설포닐( $C_1-C_4$ )알킬 및  $-O-(C_1-C_7)$ 알킬로부터 선택된다.  $R^2$ 에 의해 표현되는 기들 중 각각의 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 시클로알콕시, 아릴, 및 아릴옥시 부분은 구조식(I)에 대해 상기 정의된 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 다르게는,  $R^2$ 는 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_1-C_7)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 아릴, 아릴( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴옥시( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴티오( $C_1-C_4$ )알킬, 아릴설퍼닐( $C_1-C_4$ )알킬 및 아릴설포닐( $C_1-C_4$ )알킬로부터 선택된다. 다르게는,  $R^2$ 는  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_1-C_7)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬, 페닐, 페닐( $C_1-C_4$ )알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬 및 할로( $C_1-C_4$ )알킬로부터 선택되며, 여기서  $R^2$ 에 의해 표현되는 기들 중 각각의 알킬, 알콕시 및 시클로알킬 부분은  $(C_1-C_4)$ 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며;  $R^2$ 에 의해 표현되는 기들 중 각각의 페닐 부분은  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $-CN$ , 할로( $C_1-C_4$ )알킬, 및 할로( $C_1-C_4$ )알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 또 다른 대안으로,  $R^2$ 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 페닐, 벤질,  $-(CH_2)_2-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_3OCH_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-(CH_2)_2-CH_2F$ , 및  $-(CH_2)_nCH_3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서  $n$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; 여기서  $R^2$ 에 의해 표현되는 페닐 또는 벤질기는  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 알콕시( $C_1-C_4$ )알킬,  $-CN$ , 할로( $C_1-C_4$ )알킬, 및 할로( $C_1-C_4$ )알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 또 다른 대안으로,  $R^2$ 는 페닐 또는 벤질기는  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로,  $(C_1-$

C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -CN, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 또 다른 대안으로, R<sup>2</sup>는 비치환된 페닐 또는 벤질이다. 또 다른 대안으로, R<sup>2</sup>는 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>로부터 선택된다.

[0059] 다르게는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴, 또는 모노시클릭, 융합된 바이시클릭, 브릿징된 바이시클릭 또는 스피로 바이시클릭 헤테로사이클을 형성할 수 있으며, 여기서 헤테로아릴 또는 헤테로사이클은 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>이 결합되는 N 원자 이외에 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는다. 헤테로아릴 또는 헤테로사이클은 구조식(I)에 대해 상기 기술된 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 다르게는, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클은 N, O 및 S로부터 선택된 하나의 추가의 헤테로원자를 포함한다. 다르게는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 아제티딘, 피롤리딘, 모르폴린, 피페리딘, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤, 이소인돌린, 및 아자비시클로[3.1.0]헥산으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 헤테로사이클은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로겐, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설폰, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설폰, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 더욱 구체적인 구체예에서, 이들 헤테로사이클은 할로겐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 히드록시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 및 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 또 다른 대안적인 구체예에서, 이들 헤테로사이클은 할로겐, 메톡시, 히드록시, 메톡시메틸 및 디메틸아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 다르게는, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 피롤리딘, 모르폴린, 아제티딘, 피페리딘, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤, 이소인돌린, 인다졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 및 테트라졸로부터 선택된 고리를 형성하며, 여기서 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에 의해 형성된 고리는 할로겐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 히드록시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 및 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)로 치환되거나 비치환된다. 더욱 구체적으로, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에 의해 형성된 고리는 플루오로, -OH, -OCH<sub>3</sub>, 또는 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환되거나 비치환된다.

[0060] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 -H 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>에 의해 표현되는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 다르게는, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 둘 모두 메틸이다. 또 다른 대안으로, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 둘 모두 -H이다. 또 다른 대안으로, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 비치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이다.

[0061] 제 1 대안 구체예에서, 본 발명의 화합물은,

[0062] R<sup>1</sup>은 -H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알킬이고;

[0063] R<sup>2</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 페닐, 페닐(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬 및 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로부터 선택되며, 여기서 R<sup>2</sup>에 의해 표현되는 각각의 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬 부분은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며; R<sup>2</sup>에 의해 표현되는 각각의 페닐 부분은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -CN, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되거나; 다르게는, R<sup>2</sup>는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 페닐, 벤질, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>,

$-(CH_2)_2-CH_2F$ , 및  $-(CH_2)_nCH_3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서  $n$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;  $R^2$ 에 의해 표현되는 페닐 또는 벤질기는  $(C_1-C_4)$ 알킬, 할로,  $(C_1-C_4)$ 알콕시,  $(C_1-C_4)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬,  $-CN$ , 할로 $(C_1-C_4)$ 알킬, 및 할로 $(C_1-C_4)$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되거나; 또 다른 대안으로,  $R^2$ 에 의해 표현되는 페닐 또는 벤질기는 비치환되거나; 또 다른 대안으로,  $R^2$ 는 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실,  $-(CH_2)_2-O-CH_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_3$  및  $-CH_2CH_3$ 로부터 선택되는, 구조식(I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0064] 제 2 대안 구체예에서는,  $R^1$ 은 수소, 메틸 또는 에틸이고;  $R^2$ 에 대한 값 및 대안 값은 제 1 대안 구체예에 대해 기술된 바와 같은 구조식(I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다.

[0065] 제 3 대안 구체예에서는,  $R^1$ 은 수소,  $(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $-O-(C_1-C_4)$ 알킬이고;  $R^2$ 는  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬  $(C_1-C_4)$ 알킬,  $(C_1-C_7)$ 알콕시 $(C_1-C_4)$ 알킬, 페닐,  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 및 플루오로 $(C_1-C_4)$ 알킬로부터 선택되거나;  $R^1$  및  $R^2$ 은 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 이소인돌리닐, 인다졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 및 테트라졸릴로부터 선택된 고리를 형성하며, 여기서 이들이 결합되는 질소 원자와 함께  $R^1$  및  $R^2$ 에 의해 형성된 고리는 플루오로,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , 또는  $N(CH_3)_2$ 로 임의로 선택되는, 구조식(I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다. 더욱 구체적으로,  $R^1$ 은 수소, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 3차-부톡시이다.

[0066] 제 4 대안 구체예에서는,  $R^1$ 은 수소, 메틸, 또는 에틸이고;  $R^2$ 는 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 이소프로필,  $n$ -부틸, 2,2-디메틸프로필,  $t$ -부틸, 이소부틸,  $n$ -펜틸,  $(C_4-C_6)$ 시클로알킬,  $(C_3-C_5)$ 시클로알킬메틸, 메톡시에틸, 및 2-플루오로에틸로부터 선택되거나; 이들이 결합되는 질소 원자와 함께  $R^1$  및  $R^2$ 는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라졸릴, 또는 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴로부터 선택된 고리를 형성하고, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께  $R^1$  및  $R^2$ 에 의해 형성된 고리는 플루오로로 치환되거나 비치환되는, 구조식(I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다.

[0067] 제 5 대안 구체예에서는,  $X$ 는 수소이고,  $Y$ 는 수소,  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-CH=N-OR^A$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^{F'})-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-NH-C(O)-C(R^{D'}) (R^{E'})-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^A)$ ,  $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-N(R^F)-C(O)$ -헤테로시클릴,  $-N(R^F)-C(O)$ -헤테로아릴,  $-N(R^F)-C(O)$ -카르보시클릴,  $-N(R^F)-C(O)$ -아릴  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌-카르보시클릴,  $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌-아릴로부터 선택되고;

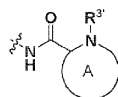
[0068]  $R^{D'}$ 는  $(C_1-C_6)$ 알킬, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 천연발생 아미노산 측쇄 부분로부터 선택되거나,

[0069]  $R^{D'}$  및  $R^E$ 은 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께 3-7원 카르보시클릴, 또는 4-7원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서  $R^{D'}$  및  $R^E$ 에 의해 형성된 헤테로시클릴은 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 추가의 헤테로 원자를 포함하거나 포함하지 않으며;

[0070]  $R^{F'}$ 는  $(C_1-C_7)$ 알킬, 카르보시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는, 구조식(A)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안 값은 구조식(A)에 대해 상기 기술된 바와 같다. 다르게는,  $R^{F'}$ 는  $(C_1-C_4)$ 알킬 및 페닐로부터 선택되며, 나머지 변수는 제 5 대안 구체예에서 상기 기술된 바와 같다.



- [0071] 제 6 대안 구체예에서는, X는 수소, 메틸, 에틸 및 페닐로부터 선택되며; Y는 수소,  $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ ,  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌-NH-C(O)- $[CH_2]_{0-1}-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-NH-C(O)$ -카르보시클릴,  $-NH-C(O)$ -아릴,  $-NH-C(O)$ -헤테로시클릴,  $-NH-C(O)$ -헤테로아릴,  $-NH-C(O)-N(R^A)(R^A)$ ,  $-N(RF')-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ ,  $-NH-C(O)-C(R^{D'}) (R^E)-N(R^A)(R^B)$  및  $-NH-S(O)_m-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $N(R^A)(R^B)$ 로부터 선택되거나;
- [0072] X는 메틸, 에틸 및 페닐로부터 선택되며; Y는  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ 이고, 여기서,
- [0073] 각각의  $R^A$ 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되며;
- [0074]  $R^B$ 는 수소,  $(C_1-C_7)$ 알킬,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-카르보시클릴,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-아릴,  $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테로아릴,  $-S(O)_m-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -카르보시클릴,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -아릴,  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -헤테로시클릴 및  $-(C_0-C_4)$ 알킬렌- $S(O)_m$ -헤테로아릴로부터 선택되거나;
- [0075] 공통의 질소 원자에 결합되는 경우  $R^A$  및  $R^B$ 는 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은  $=O$  및  $-N(R^G)(R^G)$ 로 치환되거나 비치환되고;
- [0076]  $R^{D'}$  및  $R^E$ 는 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$ 시클로알킬을 형성하고;
- [0077] m은 1 또는 2이고;
- [0078] 각각의 카르보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 독립적으로 할로,  $-(C_1-C_4)$ 알킬, 할로-치환된  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 및  $-N(R^G)(R^G)$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고;
- [0079] Y 또는  $R^B$ 에 의해 표현되는 기들 중 각각의 알킬 부분은 독립적으로 할로,  $-OH$ , 및  $-N(R^G)(R^G)$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고; 여기서,
- [0080]  $R^G$ 는 수소 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬이고, 여기서  $R^G$ 에 의해 표현되는 기들 중 각각의 알킬은 독립적으로  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬로 치환되거나 비치환되는, 구조식(A)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다. 나머지 변수는 제 5 대안 구체예에서 상기 기술된 바와 같다.
- [0081] 제 7 대안 구체예에서는, X는 수소 및 메틸로부터 선택되며;
- [0082] Y는  $-N(R^A)(R^B)$ ,  $-N(H)-C(O)$ -카르보시클릴,  $-N(H)-C(O)$ -아릴,  $-N(H)-C(O)$ -헤테로사이클, 및  $-N(H)-C(O)$ -헤테로아릴로부터 선택되거나;
- [0083] X는 메틸이고;
- [0084] Y는  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$ 이고, 여기서
- [0085]  $R^A$ 는 수소이고;
- [0086]  $R^B$ 는  $(C_1-C_4)$ 알킬, 및  $-S(O)_2-CH_3$ 로부터 선택되거나;  $R^A$  및  $R^B$ 는 함께 4-7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고,
- [0087] 여기서, 각각의 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클은 독립적으로  $-CH_3$ , 플루오로, 및  $-N(CH_3)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되는, 구조식(A)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다.



[0088] 제 8 대안 구체예에서는, Y는  $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{3'})-\text{A}$  이고, 여기서 고리 A는 4-7원 헤테로시클릴을 나타내고;  $\text{R}^{3'}$ 는 수소 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬인, 구조식(A)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안 값은 구조식(A)에 대해 상기 기술된 바와 같다. 더욱 구체적으로, 고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각은 할로,  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬, 할로-치환된  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬(예를 들어,  $-\text{CF}_3$ ),  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬, 또는  $-\text{N}(\text{R}^G)(\text{R}^G)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며, 여기서  $\text{R}^G$ 는 수소 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬이다. 더욱 더 구체적으로, 상기 기술된 고리 A는 하나 이상의 플루오로로 치환되거나 비치환된다.

[0089] 제 9 대안 구체예에서는, Y는  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  구조식(A)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안 값은 구조식(A)에 대해 상기 기술된 바와 같다. 더욱 구체적으로,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  헤테로아릴에서의 헤테로아릴은 티에닐, 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴 및 티아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬, 할로-치환된  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬(예를 들어,  $-\text{CF}_3$ ),  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬, 및  $-\text{N}(\text{R}^G)(\text{R}^G)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며, 여기서  $\text{R}^G$ 는 수소 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬이다. 더욱 구체적으로, 피롤릴 및 피라졸릴은 고리 내 N 원자 상의 메틸기로 치환되거나 비치환된다.

[0090] 제 10 대안 구체예에서는, Y는  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  구조식(A)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안 값은 구조식(A)에 대해 상기 기술된 바와 같다. 더욱 구체적으로,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  페닐에서의 페닐은  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬, 할로-치환된  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬(예를 들어,  $-\text{CF}_3$ ),  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬, 및  $-\text{N}(\text{R}^G)(\text{R}^G)$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며, 여기서  $\text{R}^G$ 는 수소 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬이다. 더욱 구체적으로,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$  페닐에서의 페닐은  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$  및  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0091] 제 11 대안 구체예에서, Y는  $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{A}$  페닐,  $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{A}$  헤테로아릴로 표현되는, 구조식(A)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안 값은 구조식(A)에 대해 상기 기술된 바와 같다. 더욱 구체적으로, Y에 의해 표현되는 기들 중 페닐, 헤테로아릴 또는 알킬은  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬, 할로-치환된  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬(예를 들어,  $-\text{CF}_3$ ),  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬, 및  $-\text{N}(\text{R}^G)(\text{R}^G)$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며, 여기서  $\text{R}^G$ 는 수소 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬이다.

[0092] 제 12 대안 구체예에서는, Y는  $-\text{N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$ 에 의해 표현되며, 여기서  $\text{R}^A$  및  $\text{R}^B$ 는 각각 독립적으로 수소,  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ 알킬,  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬- $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 시클로알킬로부터 선택되며, 여기서  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ 알킬은  $-\text{N}(\text{R}^G)(\text{R}^G)$ 로 치환되거나 비치환되며, 여기서  $\text{R}^G$ 는 수소 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬인, 구조식(A)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안 값은 구조식(A)에 대해 상기 기술된 바와 같다.

[0093] 제 13 대안 구체예에서는, Y는  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$ 에 의해 표현되며, 여기서  $\text{R}^A$  및  $\text{R}^B$ 는 각각 독립적으로 수소,  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ 알킬,  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬- $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 시클로알킬로부터 선택되거나,  $\text{R}^A$  및  $\text{R}^B$ 는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고,  $\text{R}^A$  또는  $\text{R}^B$ 에 의해 표현되는  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ 알킬은 독립적으로  $-\text{N}(\text{R}^G)(\text{R}^G)$ 로 치환되거나 비치환되며, 여기서  $\text{R}^G$ 는 수소 또는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬이고,  $\text{R}^G$ 에 의해 표현되는  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬은 F로 치환되거나 비치환되는, 구조식(A)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안 값은 구조식(A)에 대해 상기 기술된 바와 같다.



[0094] 제 14 대안 구체예에서는, Y는  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$ 에 의해 표현되며, 여기서  $\text{R}^A$  및  $\text{R}^B$ 은 각각 독립적으로 수소,  $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ 알킬,  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬- $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 시클로알킬로부터 선택되는, 구조식(A)에 의해 표현되는 화합물에 대한 것이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안 값은 구조식(A)에 대해 상기 기술된 바와 같다.

[0095] 본 발명의 화합물은 하기 표에 보여지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하기 실시예 1 내지 12에서 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 예시된다:

화합물 번호	화학구조
11	
12	

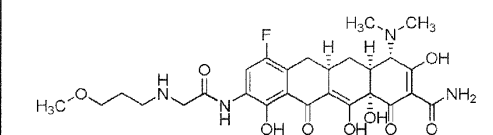
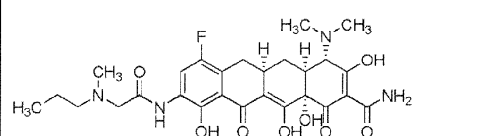
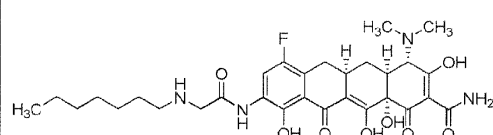
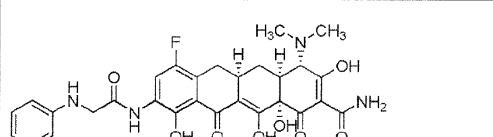
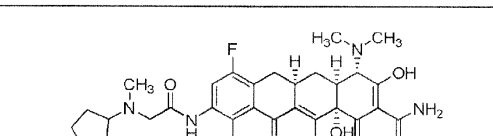
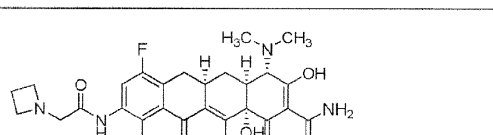
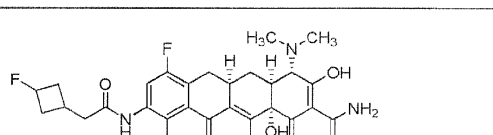
[0096]

13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

[0097]

20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

[0098]

27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

[0099]

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

[0100]

41	
42	
43	
44	
45	
46	

[0101]

[0102]

"알킬"은 특정 수의 탄소 원자를 갖는 포화된 지방족 분지쇄 또는 직쇄 일가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 따라서, "(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알킬"은 선형 또는 분지된 배열로 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. "(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실 및 헵틸을 포함한다. "치환된 알킬"에 대한 적합한 치환기는 이로 제한되는 것은 아니지만 -할로젠, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설퍼닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설포닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)을 포함하며, 여기서 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>은 상기 기술된 바와 같다.

[0103]

"시클로알킬"은 특정 수의 탄소 원자를 갖는 포화된 지방족 고리형 탄화수소 라디칼을 의미한다. (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다. "치환된 시클로알킬"에 대한 적합한 치환기는 할로젠, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설퍼닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설포닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)을 포함하며, 여기서 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>은 상기 기술된 바와 같다.

[0104]

"헤테로사이클"은 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된, 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원의 부분적으로 불포화되거나 포화된 헤테로시클릭 고리를 의미한다. 어느 한 헤테로원자가 S인 경우, 그것은 일- 또는 이-옥시게네이트된다(즉, -S(O)- 또는 -S(O)<sub>2</sub>-). 헤테로사이클은 모노시클릭, 융합된 바이시클릭, 브릿징된 바이시클릭, 또는 스피로 바이시클릭일 수 있다.

[0105]

모노시클릭 헤테로사이클의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 헥사히드로피리미딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드, 테트라히드로-2H-1,2-티아진, 테트라히드로-2H-1,2-티아진 1,1-디옥사이드, 이소티아졸리딘, 이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드를 포함한다.

[0106]

융합된 바이시클릭 헤테로사이클은 공통으로 두개의 인접하는 고리 원자를 갖는 두개의 고리를 갖는다. 제 1

고리는 모노시클릭 헤테로사이클이고, 제 2 고리는 시클로알킬, 부분적으로 불포화된 카르보사이클, 페닐, 헤테로아릴 또는 모노시클릭 헤테로사이클이다. 예를 들어, 제 2 고리는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이다. 다르게는, 제 2 고리는 페닐이다. 융합된 바이시클릭 헤테로사이클의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만 인돌린, 이소인돌린, 2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸, 2,3-디히드로벤조[d]옥사졸, 2,3-디히드로벤조[d]티아졸, 옥타히드로벤조[d]옥사졸, 옥타히드로-1H-벤조[d]이미다졸, 옥타히드로벤조[d]티아졸, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤, 3-아자비시클로[3.1.0]헥산, 및 3-아자비시클로[3.2.0]헵탄을 포함한다.

[0107] 스피로 바이시클릭 헤테로사이클은 공통으로 단지 하나의 고리를 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 제 1 고리는 모노시클릭 헤테로사이클이고, 제 2 고리는 시클로알킬, 부분적으로 불포화된 카르보사이클 또는 모노시클릭 헤테로사이클이다. 예를 들어, 제 2 고리는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬이다. 스피로 바이시클릭 헤테로사이클의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만 아자스피로[4.4]노난, 7-아자스피로[4.4]노난, 아자스피로[4.5]데칸, 8-아자스피로[4.5]데칸, 아자스피로[5.5]운데칸, 3-아자스피로[5.5]운데칸 및 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸을 포함한다.

[0108] 브릿징된 바이시클릭 헤테로사이클은, 공통으로 세개 이상의 인접하는 고리 원자를 갖는 두개의 고리를 갖는다. 제 1 고리는 모노시클릭 헤테로사이클이고, 나머지 고리는 시클로알킬(예컨대, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬), 부분적으로 불포화된 카르보사이클 또는 모노시클릭 헤테로사이클이다. 브릿징된 바이시클릭 헤테로사이클의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만, 아자비시클로[3.3.1]노난, 3-아자비시클로[3.3.1]노난, 아자비시클로[3.2.1]옥탄, 3-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 및 아자비시클로[2.2.2]옥탄, 2-아자비시클로[2.2.2]옥탄을 포함한다.

[0109] 헤테로사이클이 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>이 결합되는 질소 원자 이외의 N 원자를 함유하는 경우, N 원자는 H, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬로 치환될 수 있으며, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 알콕시, 할로알킬, 알킬, 등으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 헤테로사이클은 옥소기(C=O)로 치환되거나 비치환될 수 있으며, 및 옥소 치환된 헤테로시클릭 고리는 이로 제한되는 것은 아니지만, 티오모르폴린 1-옥사이드, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드, 테트라히드로-2H-1,2-티아진 1,1-디옥사이드, 및 이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드, 피롤리딘-2-온, 피페리딘-2-온, 피페라진-2-온, 및 모르폴린-2-온을 포함한다. 헤테로사이클에 대한 다른 선택적 치환기는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬티오, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설퍼닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설포닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), -CN, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 및 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시를 포함한다.

[0110] "헤테로아릴"은 5-12원 일가 헤테로방향족 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리 라디칼이다. 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된, 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴은 이로 제한되는 것은 아니지만, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드, 1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드, 1,3,4-티아디아졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 및 테트라졸을 포함한다. 바이시클릭 헤테로아릴 고리는 이로 제한되는 것은 아니지만 바이시클로[4.4.0] 및 바이시클로[4.3.0] 융합된 고리 시스템, 예를 들어, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 푸린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프틸리딘, 및 프테리딘을 포함한다.

[0111] "카르보사이클"은 4 내지 12원 포화되거나 불포화된 지방족 시클릭 탄화수소 고리를 의미한다.

[0112] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 결합된 알킬 라디칼을 의미한다. "알콕시"는 또한 -O-알킬로서 표시될 수 있다. 예를 들어, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알콕시는 또한 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로서 표시될 수 있다. "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 및 부톡시를 포함한다.

[0113] "알킬티오"는 황 연결 원자를 통해 결합된 알킬 라디칼을 의미한다. "알킬티오"는 또한 -S-알킬로서 표시될 수 있다. 예를 들어, "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬티오"는 -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로서 표시될 수 있다. "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬티오"는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오 및 부틸티오를 포함한다.

[0114] "알킬설퍼닐"은 -S(O)- 연결기를 통해 결합된 알킬 라디칼을 의미한다. "알킬설퍼닐"은 -S(O)-알킬로서 표시될 수 있다. 예를 들어, "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설퍼닐"은 또한 -S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로서 표시될 수 있다. "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설퍼닐"은 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐, 프로필설퍼닐 및 부틸설퍼닐을 포함한다.

- [0115] "알킬설폰닐"은  $-S(O)_2-$  연결기를 통해 결합된 알킬 라디칼을 의미한다. "알킬설폰닐"은  $-S(O)_2$ -알킬로서 표시될 수 있다. 예를 들어, "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설폰닐"은  $-S(O)_2-(C_1-C_4)$ 알킬로서 표시될 수 있다. "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬설폰닐"은 메틸설폰닐, 에틸설폰닐, 프로필설폰닐 및 부틸설폰닐을 포함한다.
- [0116] 할로알킬 및 할로시클로알킬은 모노, 폴리 및 퍼할로알킬기를 포함하며, 각각의 할로젠은 독립적으로 불소, 염소 및 브롬으로부터 선택된다. 할로알킬 및 할로시클로알킬은 또한 각각 할로-치환된 알킬 및 할로-치환된 시클로알킬로서 언급될 수 있다.
- [0117] "시클로알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 결합된 시클로알킬 라디칼을 의미한다. "시클로알콕시"는 또한  $-O-$ 시클로알킬로서 표시될 수 있다. 예를 들어, "(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알콕시"는  $-O-(C_3-C_6)$ 시클로알킬로서 표시될 수 있다. "(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알콕시"는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시 및 시클로헥실옥시를 포함한다.
- [0118] "아릴"은 방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭(예컨대, 바이시클릭 또는 트리시클릭) 카르보시클릭 고리 시스템을 의미한다. 일 구체예에서, "아릴"은 6-12원 모노시클릭 또는 바이시클릭 시스템이다. 아릴 시스템은 이로 제한되는 것은 아니지만, 페닐, 나프탈레닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 및 안트라세닐을 포함한다.
- [0119] "아릴옥시"는 산소 연결 원자를 통해 결합된 아릴 부분을 의미한다. "아릴옥시"는 또한  $-O-$ 아릴로서 표시될 수 있다. 아릴옥시의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만 페녹시를 포함한다.
- [0120] "아릴티오"는 황 연결 원자를 통해 결합된 아릴 부분을 의미한다. "아릴티오"는 또한  $-S-$ 아릴로서 표시될 수 있다. 아릴티오의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만 페닐티오를 포함한다.
- [0121] "아릴설피닐"은  $-S(O)-$  연결기를 통해 결합된 아릴 부분을 의미한다. "아릴설피닐"은 또한  $-S(O)-$ 아릴로서 표시될 수 있다. 아릴설피닐의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만 페닐설피닐을 포함한다.
- [0122] "아릴설폰닐"은  $-S(O)_2-$  연결기를 통해 결합된 아릴 부분을 의미한다. "아릴설폰닐"은 또한  $-S(O)_2-$ 아릴로서 표시될 수 있다. 아릴설폰닐의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만 페닐설폰닐을 포함한다.
- [0123] "헤테로"는 N, S, 및 O로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자에 의한 고리 시스템 중 하나 이상의 탄소 원자 구성원의 대체를 나타낸다. "헤테로"는 또한 비고리 시스템 중의 하나 이상의 탄소 원자 구성원의 대체를 나타낸다. 헤테로 고리 시스템 또는 헤테로 비고리형 시스템은 헤테로원자에 의해 대체되는 1, 2, 또는 3개의 탄소 원자 구성원을 가질 수 있다.
- [0124] 본원에서 사용되는 "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.
- [0125] 본원에서 사용되는 시클로알킬알킬은 알킬렌 시클로알킬로서 표시될 수 있다. 예를 들어, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬은  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬로서 표시될 수 있다.
- [0126] 본원에서 사용되는 알콕시알킬은  $-$ 알킬렌- $O$ -알킬로서 표시될 수 있다. 예를 들어, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬은  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $O$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)알킬로서 표시될 수 있다.
- [0127] 본원에서 사용되는 시클로알콕시알킬은  $-$ 알킬렌- $O$ -시클로알킬로서 표시될 수 있다. 예를 들어, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬은  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $O$ -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로서 표시될 수 있다.
- [0128] 본원에서 사용되는 아릴알킬은  $-$ 알킬렌-아릴로서 표시될 수 있다. 예를 들어, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬은  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌-아릴로서 표시될 수 있다.
- [0129] 본원에서 사용되는 아릴옥시알킬은  $-$ 알킬렌- $O$ -아릴로서 표시될 수 있다. 예를 들어, 아릴옥시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬은  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌- $O$ -아릴로서 표시될 수 있다.
- [0130] 본원에서 사용되는 아릴티오알킬은  $-$ 알킬렌-S-아릴로서 표시될 수 있다. 예를 들어, 아릴티오(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬은  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌-S-아릴로서 표시될 수 있다.
- [0131] 본원에서 사용되는 아릴설피닐알킬은  $-$ 알킬렌-S(O)-아릴로서 표시될 수 있다. 예를 들어, 아릴설피닐(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬은  $-(C_1-C_4)$ 알킬렌-S(O)-아릴로서 표시될 수 있다.

- [0132] 본원에서 사용되는 아릴설폰알킬렌은 -알킬렌-S(O)<sub>2</sub>-아릴로서 표시될 수 있다. 예를 들어, 아릴설폰알(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬렌은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬렌-S(O)<sub>2</sub>-아릴로서 표시될 수 있다.
- [0133] 본 발명의 또 다른 구체예는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제 및 본원에서 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조성물이다.
- [0134] "약제학적으로 허용되는 담체" 및 "약제학적으로 허용되는 희석제"는 본 발명의 조성물 제형에 사용하기에 충분한 순도 및 품위를 가지며, 동물 또는 인간에게 적절하게 투여되는 경우, 일반적으로 부반응을 일으키지 않고, 의약 물질(즉, 본 발명의 화합물)에 대한 비히클로서 사용되는 비치료적 성분을 의미한다.
- [0135] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 또한 포함된다. 예를 들어, 아민 또는 그 밖의 염기성 기를 포함하는 본 발명의 화합물의 산 염은 본 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시켜서 약제학적으로 허용되는 음이온성 염 형태를 형성시킴으로써 얻어질 수 있다. 음이온성 염의 예는 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 칼실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디히드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글리셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 및 트리에티오다이드 염을 포함한다.
- [0136] 카르복실산 또는 그 밖의 산성 작용기를 함유하는 본 발명의 화합물의 염은 적합한 염기와 반응함으로써 제조될 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 양이온을 제공하는 염기로 제조될 수 있으며, 이러한 양이온은 알칼리 금속 염(특히, 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속 염(특히, 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 염 및 암모늄 염, 및 생리적으로 허용되는 유기 염기, 예컨대, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, 피리딘, 피페리딘, 피롤린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-히드록시에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)아민, 트리-(2-히드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 데히드로아비에틸아민, N,N'-비스데히드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 퀴닌, 퀴놀린, 및 염기성 아미노 산, 예컨대 리신 및 아르기닌을 포함한다.
- [0137] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 여러 이성질체 및 혼합물을 포함한다. 본 발명의 특정 화합물은 다양한 입체이성질 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체는 이들의 공간 배열만 다른 화합물이다. 거울상이성질체는 거울상이 중첩되지 않는 입체이성질체 쌍들이며, 이는 거의 통상적으로 키랄 중심으로서 작용하는 비대칭 치환된 탄소 원자를 갖기 때문이다. "거울상이성질체"는 서로 거울상이고, 중첩되지 않는 분자 쌍 중 어느 하나를 의미한다. 부분입체이성질체는 거울상과 관련되어 있지 않은 입체이성질체이며, 이는 거의 통상적으로 두개 이상의 비대칭 치환된 탄소 원자를 함유하기 때문이다. "R" 및 "S"는 하나 이상의 키랄 탄소 원자 주변의 치환기의 배열을 나타낸다. 키랄 중심이 R 또는 S로서 정의되지 않은 경우, 순수한 거울상이성질체 또는 두 배열의 혼합물이 존재한다.
- [0138] "라세메이트" 또는 "라세미 혼합물"은 동일몰량의 두 거울상이성질체로 된 화합물을 의미하며, 여기서 이러한 혼합물은 광학 활성을 나타내지 않는다. 즉, 이들은 편광면을 회전하지 않는다.
- [0139] 본 발명의 화합물은 이성질체-특이적 합성에 의해 개별 이성질체로서 제조되거나 이성질 혼합물로부터 분리될 수 있다. 종래의 분리 기술은 광활성 산을 사용하여 이성질체 쌍의 각각의 이성질체의 유리 염기의 염을 형성시키거나(이후, 유리 염기를 분별 결정하고 재생성함), 광활성 아민을 사용하여 이성질체 쌍의 각각의 이성질체의 산 형태의 염을 형성시키거나(이후, 유리 산을 분별 결정하고 재생성함), 광학적으로 순수한 산, 아민 또는 알코올을 사용하여 이성질체 쌍의 각각의 이성질체의 에스테르 또는 아마이드를 형성시키거나(이후, 키랄 보조물을 크로마토그래피 분리하고 제거함), 널리 공지되어 있는 여러 크로마토그래피 방법을 사용하여 출발 물질 또는 최종 생성물의 이성질 혼합물을 분리하는 것을 포함한다.
- [0140] 기재되는 화합물의 입체화학이 명명되거나 구조식으로 표시되는 경우, 명명되어 있거나 표시된 입체 이성질체는 다른 입체이성질체에 대해 적어도 60중량%, 70중량%, 80중량%, 90중량%, 99중량% 또는 99.9중량% 순수하다. 단일 거울상이성질체가 명명되거나 구조식으로 표시되는 경우, 명명되어 있거나 표시된 입체 이성질체는 다른 입체이성질체에 대해 적어도 60중량%, 70중량%, 80중량%, 90중량%, 99중량% 또는 99.9중량% 광학적으로 순수하다.



광학 순도 중량%는 존재하는 이성질체의 중량을 존재하는 거울상 이성질체와 이의 광학 이성질체 중량의 합으로 나눈 비이다.

[0141] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 피검체에 투여하는 것을 포함하여 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환이 있는 피검체를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

[0142] "테트라시클린-반응성 질병 또는 질환"은 본 발명의 테트라시클린 화합물의 투여에 의해 치료되거나, 예방되거나 다르게는 완화될 수 있는 질병 또는 질환을 나타낸다. 테트라시클린-반응성 질병 또는 질환은 감염증, 암, 염증성 질환, 자가면역 질병, 동맥경화증(arteriosclerosis), 각막 궤양(corneal ulceration), 폐기종(emphysema), 관절염(arthritis), 골다공증(osteoporosis), 골관절염(osteoarthritis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 골육종(osteosarcoma), 골수염(osteomyelitis), 기관지확장증(bronchiectasis), 만성 폐쇄성 폐질환(chronic pulmonary obstructive disease), 피부 및 눈 질병(skin 및 eye diseases), 치주염(periodontitis), 골다공증(osteoporosis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 전립선염(prostatitis), 종양 성장 및 침윤(tumor growth and invasion), 전이(metastasis), 당뇨병(diabetes), 당뇨병 단백뇨(diabetic proteinuria), 세기관지염(panbronchiolitis); 대동맥류 또는 혈관 동맥류(aortic or vascular aneurysms), 피부 조직 상처, 안구 건조, 뼈, 연골 붕괴(cartilage degradation), 말라리아(malaria), 노화(senescence), 당뇨(diabetes), 혈관성 뇌졸중(vascular stroke), 신경 퇴행성 질환(neurodegenerative disorders), 심장병(cardiac disease), 소아 당뇨(juvenile diabetes), 급성 및 만성 기관지염(acute and chronic bronchitis), 부비동염(sinusitis), 및 통상적인 감기를 포함하는 호흡기 감염증(respiratory infections); 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis); 호중구성 피부병(neutrophilic dermatoses) 및 기타 염증성 질병, 예컨대, 포진상 피부염(dermatitis herpetiformis), 백혈구 파괴 혈관염(leukocytoclastic vasculitis), 수포성 홍반성 루푸스(bullous lupus erythematosus), 농포성 건선(pustular psoriasis), 장기 융기성 홍반(erythema elevatum diutinum); 백반증(vitiligo); 원판상 홍반성 루푸스(discoid lupus erythematosus); 괴저성 농괴증(pyoderma gangrenosum); 농포성 건선(pustular psoriasis); 안건염(blepharitis), 또는 검관선염(meibomianitis); 알츠하이머병(Alzheimer's disease); 퇴행성 황반병증(degenerative maculopathy); 급성 및 만성 위장염 및 대장염(acute and chronic gastroenteritis and colitis); 급성 및 만성 방광염 및 요도염(acute and chronic cystitis and urethritis); 급성 및 만성 피부염(acute and chronic dermatitis); 급성 및 만성 결막염(acute and chronic conjunctivitis); 급성 및 만성 장막염(acute and chronic serositis); 요독성심낭염(uremic pericarditis); 급성 및 만성 담낭염(acute and chronic cholecystitis); 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 급성 및 만성 질염(acute and chronic vaginitis); 급성 및 만성 포도막염(acute and chronic uveitis); 약물 반응(drug reactions); 곤충 교상(insect bites); 화상 및 일광화상(burns and sunburn), 골량 질환(bone mass disorder), 급성 폐손상(acute lung injury), 만성 폐질환(chronic lung disorders), 허혈(ischemia), 뇌졸중 또는 허혈성 뇌졸중(stroke or ischemic stroke), 피부 창상(skin wound), 대동맥류 또는 혈관 동맥류(aortic or vascular aneurysm), 당뇨병 망막증(diabetic retinopathy), 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke), 혈관신생(angiogenesis), 및 테트라시클린 화합물이 활성인 것으로 밝혀진 그 밖의 상태(참조, 예를 들어, 미국 특허 제5,789,395호; 제834,450호; 제6,277,061호 및 제5,532,227호, 이들 각각은 본원에 참조로 통합된다)를 포함한다.

[0143] 또한, 산화 질소, 메탈로프로테아제(metalloproteases), 전염증성 매개물질 및 사이토킨, 반응성 산소 화학종; 주화성(chemotaxis), 림프구 전이(lymphocyte transformation), 지연형 과민성(delayed hypersensitivity), 항체 생성(antibody production), 식균작용(phagocytosis), 및 식세포의 산화적 대사작용을 포함하는 면역 반응의 성분의 발현 및/또는 기능을 조절하는데 유리할 수 있는 임의의 질병 또는 질병 상태를 치료하는 방법이 포함된다. 또한, C-반응성 단백질, 신호화 경로(예를 들어, FAK 신호화 경로)의 발현 및/또는 기능을 조절하는데 유리하고/거나 COX-2의 발현 및 PGE<sub>2</sub> 생성을 증대시킬 수 있는 임의의 질병 또는 질병 상태를 치료하는 방법이 포함된다. 신혈관 생성(neovascularization)의 억제에 유리할 수 있는 임의의 질병 또는 질병 상태를 치료하는 방법이 포함된다.

[0144] 본 발명의 화합물은 설사(diarrhea), 요로 감염증(urinary tract infection), 피부 및 피부 구조물의 감염증, 귀, 눈 및 목 감염증, 창상 감염증, 유선염 등과 같은 중요한 포유동물 및 수의 질병을 예방하거나 치료하는데 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 테트라시클린 화합물을 사용하여 신생물(neoplasm)을 치료하는 방법이 포함된다(van der Bozert et al., Cancer Res., 48: 6686-6690(1988)).

[0145] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하는 치료될 수 있는 감염증은 이로 제한되는 것

은 아니지만 피부 감염증, GI 감염증, 요로 감염증, 요로생식기감염증(genito-urinary infections), 호흡기 감염증(respiratory tract infection), 부비동염(sinuses infection), 중이염(middle ear infection), 전신 감염증(systemic infections), 콜레라(cholera), 인플루엔자(influenza), 기관지염(bronchitis), 여드름(acne), 말라리아(malaria), 매독(syphilis) 및 임질(gonorrhea)을 포함하는 성감염증 질병(sexually transmitted disease), 리지오넬라병(Legionnaires' disease), 라임병(Lyme disease), 로키산열(Rocky Mountain spotted fever), Q열(Q fever), 발진티푸스(typhus), 선페스트(bubonic plague), 가스 괴저(gas gangrene), 병원 감염증(hospital acquired infection), 렙토스피라병(leptospirosis), 백일해(whooping cough), 탄저병(anthrax) 및 성병성 림프 육아종(lymphogranuloma venereum)이 원인 되는 효능제에 의한 감염증, 봉입체 결막염(inclusion conjunctivitis), 또는 앵무병을 포함한다. 감염증은 박테리아, 진균, 기생충 및 바이러스 감염증(다른 테트라시클린 화합물에 대해 내성이 있는 것들 포함)일 수 있다.

[0146] 일 구체예에서, 감염증은 박테리아 원인일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 감염증은 그람 양성 박테리아에 의한 것일 수 있다. 이러한 구체예의 특정 양태에서, 감염증은 스태필로코쿠스 종(*Staphylococcus* spp.), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus* spp.), 프로피오니박테리움 종(*Propionibacterium* spp.), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus* spp.), 바실루스 종(*Bacillus* spp.), 코리네박테리움 종(*Corynebacterium* spp.), 노카디아 종(*Nocardia* spp.), 클로스트리디움 종(*Clostridium* spp.), 악티노박테리아 종(*Actinobacteria* spp.), 및 리스테리아 종(*Listeria* spp.)으로부터 선택된 그람 양성 박테리아에 의한 것이다.

[0147] 또 다른 구체예에서, 감염증은 그람 음성 박테리아에 의한 것이다. 이러한 구체예의 일 양태에서, 감염증은 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*), 살모넬라(*Salmonella*), 시겔라(*Shigella*), 그 밖의 엔테로박테리아세아에(*Enterobacteriaceae*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 모락셀라(*Moraxella*), 헬리코박터(*Helicobacter*), 스테노트로포모나스(*Stenotrophomonas*), 브델로비브리오(*Bdellovibrio*), 아세트산 박테리아, 레지오넬라(*Legionella*) 또는 알파-프로테오박테리아, 예컨대 울바키아(*Wolbachia*)를 포함하는 프로테오박테리아(예를 들어, 베타프로테오박테리아 및 감마프로테오박테리아)에 의한 것이다. 또 다른 양태에서, 감염증은 시아노박테리아(*cyanobacteria*), 스피로카에테스(*spirochaetes*), 생 황(*green sulfur*) 또는 생 비황(*non-sulfur*) 박테리아로부터 선택된 그람 음성 박테리아에 의한 것이다. 이러한 구체예의 특정 양태에서, 감염증은 엔테로박테리세아에(*Enterobacteriaceae*)(예를 들어, *E. coli*, 광범위 베타 락타마제(*extended-spectrum  $\beta$ -lactamases*) 및/또는 카르바페네마제(*carbapenemases*)를 함유하는 것들을 포함하는 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*)), 박테로이다세아에(*Bacteroidaceae*)(예를 들어, 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*)), 비브리오나세아에(*Vibrionaceae*)(비브리오 콜레라아에(*Vibrio cholerae*)), 파스테우렐라에(*Pasteurellae*)(예를 들어, 하에모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*)), 슈도모나다세아에(*Pseudomonadaceae*)(예를 들어, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)), 네이세리아세아에(*Neisseriaceae*)(예를 들어, 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*)), 리케트시아에(*Rickettsiae*), 모락셀라세아에(*Moraxellaceae*)(예를 들어, 모락셀라 카타르할리스(*Moraxella catarrhalis*)), 임의의 프로테아에(*Proteae*) 중, 아시네토박터 종(*Acinetobacter* spp.), 헬리코박터 종(*Helicobacter* spp.), 및 캄필로박터 종(*Campylobacter* spp.)으로부터 선택된 그람 음성 박테리아에 의한 것이다.

[0148] 특정 구체예에서, 감염증은 엔테로박테리세아에(*Enterobacteriaceae*)(예를 들어, *E. coli*, 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*)), 슈도모나스 및 아시네토박터 종(*Acinetobacter* spp.)으로 이루어진 군으로부터 선택된 그람 음성 박테리아에 의한 것이다.

[0149] 또 다른 구체예에서, 감염증은 *K. 뉴모니아*에, 살모넬라, *E. 히라에*(*E. hirae*), *A. 바우마니*(*A. baumannii*), *M. 카타르할리스*, *H. 인플루엔자*, *P. 아에루기노사*, *E. 파에시움*(*E. faecium*), *E. coli*, *S. 아우레우스*(*S. aureus*), 및 *E. 파에칼리스*(*E. faecalis*)로 이루어진 군으로부터 선택된 유기체에 의한 것이다.

[0150] 또 다른 구체예에서, 감염증은 리케트시아에(*rickettsiae*), 클라미디아에(*chlamydiae*), 레지오넬라(*Legionella* spp.) 및 미코플라스마 종(*Mycoplasma* spp.)로 이루어진 군으로부터 선택된 유기체에 의한 것이다. 또 다른 구체예에서, 감염증은 테트라시클린 또는 테트라시클린 항생제의 제 1 및 제 2 세대중 임의의 일원(예를 들어, 독시시클린 또는 미노시클린)에 내성이 있는 유기체에 의한 것이다.

[0151] 또 다른 구체예에서, 감염증은 메티실린(*methicillin*)에 내성이 있는 유기체에 의한 것이다.

[0152] 또 다른 구체예에서, 감염증은 반코마이신(*vancomycin*)에 내성이 있는 유기체에 의한 것이다.

[0153] 또 다른 구체예에서, 감염증은 퀴놀론 또는 플루오로퀴놀론에 내성이 있는 유기체에 의한 것이다.

- [0154] 또 다른 구체예에서, 감염증은 티게시클린에 내성이 있는 유기체에 의한 것이다.
- [0155] 또 다른 구체예에서, 감염증은 다약물 내성 병원체(임의의 두개 이상의 항생제에 중간 또는 완전 내성을 갖는)에 의한 것이다. 또 다른 구체예에서, 감염증은 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*) 감염증에 의한 것이다. "바실루스 안트라시스 감염증"은 바실루스 안트라시스 또는 바실루스 세레우스 박테이라 균의 또 다른 일원으로서의 노출 또는 강제 노출에 의한 것이거나 초래된 임의 상태, 질병 또는 질환을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 감염증은 바실루스 안트라시스(안트락스(*anthrax*)), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*)(플라그(*plague*)), 또는 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*)(툴라레미아(*tularemia*))에 의한 것이다.
- [0156] 또 다른 구체예에서, 감염증은 상기 기술된 하나 초과 유기체에 의한 것일 수 있다. 이러한 감염증의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만, 복강내 감염증(*intra-abdominal infection*)(흔히, *E. coli*와 같은 그람 음성 종과 *B. 프라길리스*와 같은 혐기성 생물의 혼합물), 당뇨병성 족부(*diabetic foot*)(스트렙토코쿠스, 세라티아, 스탕필로코쿠스 및 엔테로코쿠스 중, 혐기성 생물의 다양한 조합물(*S.E. Dowd, et al., PloS one 2008;3:e3326*)), 및 호흡기 질병(특히, 낭포성 섬유증(*cystic fibrosis*))과 같은 만성 감염증이 있는 환자에게서 - 예를 들어, *S. 아루레우스 플러스 P. 아에루기노사* 또는 *H. 인플루엔자*, 비정형균(*atypical pathogens*)), 창상 및 농양(*abscesses*)(다양한 그람 음성 및 그람 양성 박테리아, 특히 *MSSA/MRSA*, 코아굴라제 음성 스탕필로코시(*coagulase-negative staphylococci*), 엔테로코시(*enterococci*), 아시네토박터 *P. 아에루기노사* (*Acinetobacter, P. aeruginosa*), *E. coli*, *B. 프라길리스*(*B. fragilis*)), 및 혈류 감염증(13%는 중복감염증이 있음(*H. Wisplinghoff, et al., Clin. Infect. Dis. 2004;39:311-317*)))을 포함한다.
- [0157] 추가의 구체예에서, 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환은 박테리아 감염증이 아니다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 테트라시클린 화합물은 필수적으로 비항균성이다. 예를 들어, 본 발명의 비항균성 화합물은 약 4  $\mu$ g/ml 초과 MIC 값을 가질 수 있다(당해 공지된 검정 및/또는 실시예 14에서 제시된 검정에 의해 측정된 바와 같이). 또 다른 구체예에서, 본 발명의 테트라시클린 화합물은 항균성 및 비항균성 효과 둘 모두를 갖는다.
- [0158] 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환은 또한 염증 과정과 관련된 상태(*inflammatory process associated state*(*IPAS*))와 관련된 질병 또는 질환을 포함한다. 용어 "염증 과정과 관련된 상태"는 염증 또는 염증 인자(예를 들어, 매트릭스 메탈로프로테이나제(*matrix metalloproteinase*(*MMP*)), 산화 질소(*NO*), *TNF*, 인터류킨, 혈장 단백질, 세포 방어 시스템, 사이토킨, 지질 대사물질, 프로테아제, 독성 라디칼, 접합 분자(*adhesion molecules*) etc.)가 비정상적 양으로, 예를 들어 피검체에 이롭게 변경하는데 유리할 수 있는 양으로 소정 영역에 존재하거나 관련되어 있는 상태이다. 염증 과정은 손상되는 살아있는 조직의 반응이다. 염증의 원인은 물리적 손상, 화학 물질, 미생물, 조직 괴사, 암 또는 기타 효능제에 기인할 수 있다. 급성 염증은 단시간 지속으로 단지 수일 지속된다. 그러나, 보다 오래 지속되는 경우, 만성 염증으로 언급될 수 있다.
- [0159] *IPAS*는 염증성 질환을 포함한다. 염증성 질환은 일반적으로, 열, 발적, 팽윤, 통증 및 기능 상실에 의해 특징된다. 염증성 질환의 예는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 미생물 감염증(예를 들어, 박테리아 및 진균 감염증), 물리적 제제(예를 들어, 화상, 방사선 및 외상), 화학제(예를 들어, 독소 및 가성 물질), 조직 괴사 및 다양한 유형의 면역 반응을 포함한다.
- [0160] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 염증성 질환의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만, 골관절염, 류마티스 관절염, 급성 및 만성 감염증(*디프테리아* 및 백일해를 포함하는 박테리아 및 진균); 급성 및 만성 기관지염, 통상의 감기를 포함하는 상기도 감염증; 급성 및 만성 위장염 및 대장염; 염증성 장 질환(*inflammatory bowel disorder*); 급성 및 만성 방광염 및 요도염(*urethritis*); 맥관염(*vasculitis*); 패혈증(*sepsis*); 신염(*nephritis*); 췌장염(*pancreatitis*); 간염(*hepatitis*); 루푸스(*lupus*); 예를 들어, 습진(*eczema*), 피부염(*dermatitis*), 건선(*psoriasis*), 괴저성 농피증(*pyoderma gangrenosum*), 주사(*acne rosacea*) 및 급성 및 만성 피부염을 포함하는 염증성 피부 질환; 급성 및 만성 결막염; 급성 및 만성 장막염(*serositis*)(심낭염(*pericarditis*), 복막염(*peritonitis*), 활액막염(*synovitis*), 늑막염(*pleuritis*) 및 건염(*tendinitis*)); 요독성심낭염(*uremic pericarditis*); 급성 및 만성 담낭염(*cholecystitis*); 급성 및 만성 질염; 급성 및 만성 포도막염(*uveitis*); 약물 반응; 곤충 교상; 화상(열적, 화학적, 전기적), 및 일광화상을 포함한다.
- [0161] *IPAS*는 또한 매트릭스 메탈로프로테이나제 관련 상태(*matrix metalloproteinase associated state*(*MMPAS*))를 포함한다. *MMPAS*는 비정상적 양의 *MMP* 또는 *MMP* 활성화에 의해 특징되는 상태를 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 매트릭스 메탈로프로테이나제 관련 상태("MMPAS")의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만, 동맥경화증(*arteriosclerosis*), 각막 궤양(*corneal*

ulceration), 폐기종(emphysema), 골관절염, 다발성 경화증(Liedtke et al., Ann. Neurol. 1998, 44: 35 46; Chandler et al., J. Neuroimmunol. 1997, 72: 155 71), 골육종(osteosarcoma), 골수염(osteomyelitis), 기관지확장증(bronchiectasis), 만성 폐쇄성 폐질환, 피부 및 눈 질병, 치주염(periodontitis), 골다공증, 류마티스 관절염, 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 염증성 질환, 종양 성장 및 침윤(Stetler Stevenson et al., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9: 541 73; Tryggvason et al., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907: 191 217; Li et al., Mol. Carcinol. 1998, 22: 84 89), 전이, 급성 폐 손상, 뇌졸중, 허혈, 당뇨, 대동맥류 또는 혈관 동맥류, 피부 조직 창상, 안구 건조, 뼈 및 연골 붕괴(Greenwald et al., Bone 1998, 22: 33 38; Ryan et al., Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8: 238 247)를 포함한다. 그 밖의 MMPAS는 그 전문이 본원에 참조로 통합되는 미국 특허 제5,459,135호; 제5,321,017호; 제5,308,839호; 제5,258,371호; 제4,935,412호; 제4,704,383호, 제4,666,897호, 및 RE 34,656에 기술된 것들을 포함한다.

[0162] 추가의 구체예에서, IPAS는 그 전문이 본원에 참조로 통합되는 미국 특허 제5,929,055호; 및 제5,532,227호에 기술된 질환을 포함한다.

[0163] 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환은 또한 NO 관련된 상태와 관련된 질병 또는 질환을 포함한다. 용어 "NO 관련된 상태"는 산화 질소(NO) 또는 유도가능한 산화 질소 신타아제(iNOS)를 포함하거나 관련된 상태를 포함한다. NO 관련된 상태는 비정상적 양의 NO 및/또는 iNOS에 의해 특징되는 상태를 포함한다. 바람직하게는, NO 관련된 상태는 본 발명의 테트라시클린 화합물에 의해 치료될 수 있다. 미국 특허 제6,231,894호; 제6,015,804호; 제5,919,774호; 및 제5,789,395호에 기재된 질환, 질병 및 상태가 NO 관련된 상태로서 포함된다. 이들 특허 각각 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0164] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 NO 관련된 상태와 관련된 질병 또는 질환의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만, 말라리아, 노화, 당뇨, 혈관성 뇌졸중, 신경퇴행성 질환(알츠하이머병 및 헌팅턴병(Huntington's disease)), 심장병(경색 후 재관류 관련된 손상), 소아 당뇨, 염증성 질환, 골관절염, 류마티스 관절염, 급성, 재발성 및 만성 감염증(박테리아, 바이러스 진균); 급성 및 만성 기관지염, 부비강염(sinusitis) 및 통상의 감기를 포함하는 호흡기 감염증; 급성 및 만성 위장염 및 대장염; 급성 및 만성 방광염 및 요도염; 급성 및 만성 피부염; 급성 및 만성 결막염; 급성 및 만성 장막염(심낭염, 복막염, 활액막염, 늑막염 및 건염); 요독성 심낭염; 급성 및 만성 담낭염; 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 급성 및 만성 질염; 급성 및 만성 포도막염; 약물 반응; 곤충 교상; 화상(열적, 화학적 및 전기적) 및 일광화상을 포함한다.

[0165] 또 다른 구체예에서, 테트라시클린 반응성 반응성 질병 또는 질환은 암이다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 암의 예는 모든 고형 종양, 즉, 암종, 예를 들어, 선암(adenocarcinomas) 및 육종(sarcomas)이다. 선암은 종양 세포가 인지할 수 있는 선 구조(glandular structure)를 형성하는 선조직으로부터 또는 선조직에서 유래되는 암종이다. 육종은 광범위하게는 그 세포가 배자결합조직(embryonic connective tissue)과 같은 피브릴 또는 균일 물질에 끼여져 있는 종양을 포함한다. 본 발명의 방법을 사용하여 치료될 수 있는 암종의 예는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 전립선, 유방, 난소, 고환, 폐, 대장, 및 유방 암종을 포함한다. 본 발명의 방법은 이러한 종양 타입의 치료에 제안되지 않고, 임의의 기관 시스템으로부터 유래된 임의의 고형 종양까지 확대된다. 치료가능한 암의 예는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 대장암, 방광암, 유방암, 악성 흑색종(melanoma), 난소 암종(ovarian carcinoma), 전립선 암종(prostate carcinoma), 폐암 및 기타 여러 암을 포함한다. 또한, 본 발명의 방법은 선암에서의 암 성장, 예를 들어, 전립선, 유방, 신장, 난소, 고환 및 대장의 암 성장을 억제시킨다. 일 구체예에서, 본 발명의 방법에 의해 치료되는 암은 그 전문이 본원에 참조로 통합되는 미국 특허 제6,100,248호; 제5,843,925호; 제5,837,696호; 또는 제5,668,122호에 기술된 것들을 포함한다.

[0166] 다르게는, 테트라시클린 화합물은 암 재발 가능성을 예방하거나 감소시키는데 유용하여 예를 들어, 외과 절제술 또는 방사선 요법 이후 잔류 암을 치료할 수 있다. 본 발명에 따라 유용한 테트라시클린 화합물은 다른 암 치료와 비교하여 실질적으로 비독성이기 때문에 특히 유리하다.

[0167] 추가의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 이로 제한되는 것은 아니지만, 화학요법과 같은 일반 암 치료와 병행하여 투여된다.

[0168] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 테트라시클린 반응성 상태의 예는 신경정신성 및 신경퇴행성 질환 둘 모두를 포함하는 신경 질환을 포함하며, 예를 들어, 이로 제한되는 것은 아니지만, 알츠하이머병, 알츠하이머병과 관련된 치매(예를 들어, 픽크병), 파킨슨병, 및 기타미만성 루이소



체 질병(Lewy diffuse body diseases), 노인성 치매(senile dementia), 헌팅톤병, 질 들 라 투렛 증후군(Gilles de la Tourette's syndrome), 다발성 경화증, 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis(ALS)), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 뇌전증(epilepsy), 및 크로츠펠트 야콥병(Creutzfeldt Jakob disease); 자율기능질환, 예컨대, 고혈압 및 수면 장애 및 신경정신 질환, 예컨대, 우울증(depression), 정신분열증(schizophrenia), 분열정동 장애(schizoaffective disorder), 코르사코프 정신병(Korsakoff's psychosis), 조병(mania), 불안 장애(anxiety disorder), 또는 공포 장애증(phobic disorder); 학습 또는 기억 장애(learning or memory disorder), 예를 들어, 기억상실증(amanesia) 또는 노화 관련 기억 상실, 주의력 결핍 장애(attention deficit disorder), 기분부전장애(dysthymic disorder), 주요 우울증(major depressive disorder), 조병(mania), 강박 장애(obsessive compulsive disorder), 향정신성약물 사용장애(psychoactive substance use disorder), 불안(anxiety), 공포증(phobias), 공황장애(panic disorder), 및 양극성 정동 장애(bipolar affective disorder), 예를 들어, 심각한 양극성 정동(기분) 장애(BP-1), 양극성 정동 신경 장애, 예를 들어, 편두통 및 비만을 포함한다.

[0169] 추가의 신경 질환은 예를 들어, 미국 정신 의학 협회의 정신질환 진단 및 통계 편람(American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders(DSM))에 기재된 것들을 포함하며, 가장 최신판의 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0170] 또 다른 구체예에서, 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환은 당뇨병이다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 당뇨병은 이로 제한되는 것은 아니지만, 소아 당뇨, 진성 당뇨(diabetes mellitus), 타입 I 당뇨 또는 타입 II 당뇨를 포함한다. 추가의 구체예에서, 단백질 글리코실화(protein glycosylation)는 본 발명의 테트라시클린 화합물의 투여에 의해 영향받지 않는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 테트라시클린 화합물은 이로 제한되는 것은 아닌 인슐린 요법과 같은 일반적인 당뇨 요법과 병행하여 투여된다.

[0171] 또 다른 구체예에서, 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환은 골량 질환이다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 골량 질환은 피검체 뼈가 형성, 회복 또는 리모델링이 유리한 질환 및 상태인 질환을 포함한다. 골량 질환의 예는 골다공증(예를 들어, 골 강도 및 밀도에서의 감소), 골절, 외과 수술과 관련된 골 형성(예를 들어, 안면 재구성(facial reconstruction)), 골형성 부전(osteogenesis imperfecta)(파쇄골(brittle bone disease)), 저인산증(hypophosphatasia), 파제트병(Paget's disease), 섬유형성이상(fibrous dysplasia), 골석화증(osteopetrosis), 골수종(myeloma bone disease), 및 예를 들어, 일차성 부갑상선기능항진증(primary hyperparathyroidism)과 관련된 것과 같은 뼈내 칼슘 고갈을 포함한다. 골량 질환은 뼈 형성, 회복 또는 리모델링이 피검체에게 유리한 모든 상태 및 본 발명의 테트라시클린 화합물로 치료될 수 있는 피검체의 뼈 또는 골격 시스템과 관련된 그 밖의 모든 질환을 포함한다. 추가의 구체예에서, 골량 질환은 미국 특허 제5,459,135호; 제5,231,017호; 제5,998,390호; 제5,770,588호; RE 34,656; 제5,308,839호; 제4,925,833호; 제3,304,227호; 및 제4,666,897호에 기재된 것들을 포함하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0172] 또 다른 구체예에서, 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환은 급성 폐 손상이다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 급성 폐 손상은 성인호흡장애증후군(adult respiratory distress syndrome (ARDS)), 펌프후 증후군(post pump syndrome(PPS)), 및 외상을 포함한다. 외상은 외제적인 작용제 또는 사건에 의한 생 조직의 임의의 손상을 포함한다. 외상의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만, 압제 손상(crush injuries), 단단한 표면과의 접촉, 또는 절단 또는 그 밖의 폐 손상을 포함한다.

[0173] 본 발명의 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환은 또한 만성 폐질환을 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 만성 폐질환의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만, 천식, 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 폐기종(emphysema)을 포함한다. 추가의 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 급성 및/또는 만성 폐 질환의 예는 미국 특허 제5,977,091호; 제6,043,231호; 제5,523,297호; 및 제5,773,430호에 기술되어 있는 것들을 포함하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0174] 또 다른 구체예에서, 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환은 허혈, 뇌졸중 또는 허혈성 뇌졸중이다.

[0175] 추가의 구체예에서, 본 발명의 테트라시클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 및 본원에서 참조로 통합되는 미국 특허제 6,231,894호; 제5,773,430호; 제5,919,775호 및 제5,789,395호에 기술된 바와 같은 이러한 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

- [0176] 또 다른 구체예에서, 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환은 피부 창상이다. 본 발명은 또한 급성 외상성 손상 (예를 들어, 베인상처, 화상, 찰과상 등)에 대한 상피화된 조직의 치유 반응을 개선시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 급성 창상을 치유하기 위한 상피화된 조직의 능력을 개선시키기 위해 본 발명의 테트라시클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하는 것을 포함한다. 본 발명은 치유 조직의 콜라겐 축적율을 증가시킬 수 있다. 또한, 상기 방법은 MMP의 교원질 분해 및/또는 젤라틴 분해 활성을 감소시킴으로써 상피화된 조직에서 단백질분해 활성을 감소시킬 수 있다. 추가의 구체예에서, 본 발명의 테트라시클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 피부의 표면에 투여된다(예를 들어, 국소적으로). 추가의 구체예에서, 본 발명의 테트라시클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 피부 창상, 및 예를 들어, 미국 특허 제5,827,840호; 제4,704,383호; 제4,935,412호; 제5,258,371호; 제5,308,839호, 제5,459,135호; 제5,532,227호 및 제6,015,804호에 기술된 것과 같은 그 밖의 그러한 질환을 치료하기 위해 사용되며, 이들 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.
- [0177] 또 다른 구체예에서, 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환은 피검체의 혈관 조직의 대동맥류 또는 혈관 동맥류 (예를 들어, 대동맥류 또는 혈관 동맥류 등에 걸려 있거나 걸릴 위험이 있는 피검체)이다. 테트라시클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 혈관 동맥류의 크기를 감소시키는데 효과적이거나, 동맥류가 예방되도록 혈관 동맥류의 발병 전에 피검체에 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 혈관 조직은 동맥, 예를 들어, 대동맥, 예를 들어, 복대동맥이다. 추가의 구체예에서, 본 발명의 테트라시클린 화합물은 그 전문이 본원에 참조로 통합되는 미국 특허 제6,043,225호 및 제5,834,449호에 기술된 질환을 치료하는데 사용된다.
- [0178] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 단독으로 사용되거나 본원에서 기술된 본 발명의 방법의 하나 이상의 치료제와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0179] 또 다른 치료제 또는 치료와 "병용하여"는 단일 병용 투여형으로서 또는 다수의 별개의 투여형으로서 테트라시클린 화합물 및 다른 치료제 또는 치료와 함께 투여하는 것, 테트라시클린 화합물을 먼저 투여한 후, 다른 치료제 또는 치료를 투여하는 것 및 다른 치료제 또는 치료를 먼저 투여한 후, 테트라시클린 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0180] 다른 치료제는 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환의 증상을 치료하거나 예방하거나 감소시키는 것으로 당업자들에게 공지되어 있는 임의의 작용제일 수 있다. 추가의 치료제(들)의 선택은 치료되어야 하는 특정 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환에 의거한다. 이러한 선택은 치료하는 의사가 아는 범위 내에 있다. 또한, 다른 치료제는 테트라시클린 화합물의 투여와 병용하여 투여되는 경우에 환자에게 이로운 임의의 작용제일 수 있다.
- [0181] 본원에서 사용되는 용어 "피검체"는 치료 또는 예방이 필요한 포유동물, 예를 들어, 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이 등), 가축(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소 등) 및 실험용 동물(예를 들어, 래트, 마우스, 기니 피그 등)을 의미한다. 일반적으로, 피검체는 특정 치료가 필요한 인간이다.
- [0182] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 요망되는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 나타낸다. 이러한 효과는 하기 결과 중 하나 이상을 부분적으로 또는 실질적으로 달성하는 것을 포함할 수 있다: 질병, 질환 또는 증상의 정도를 부분적으로 또는 완전히 감소시키는 것; 질환과 관련된 임상적 증상 또는 지표(indicator)를 완화 또는 개선시키는 것; 질병, 질환 또는 증상의 진행 가능성을 지연, 억제 또는 감소시키는 것.
- [0183] 본원에서 사용되는 "예방하는" 또는 "예방"은 질병, 질환 또는 증상의 발병 가능성을 감소시키는 것을 나타낸다.
- [0184] "유효량"은 피검체에 요망되는 생물학적 반응을 도출시키는 활성 화합물 작용제의 양을 의미한다. 일 구체예에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.01mg/kg/day 내지 약 1000mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day, 또는 약 0.5mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day이다.
- [0185] 본 발명은 추가로 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 임의의 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하여 조성물을 제조하는 방법을 포함하며, 이러한 공정으로부터 제조된 조성물을 포함하며, 이러한 공정은 통상적인 약제 기술을 포함한다.
- [0186] 본 발명의 조성물은 눈, 경구, 비강, 경피, 차단(occlusion) 또는 비차단 하의 국소, 정맥내(거관 및 주입 둘 모두), 흡입 및 주사(복강내, 피하, 근내, 종양내 또는 비경구적으로) 제형을 포함한다. 조성물은 눈, 경구, 비강내, 설하, 비경구 또는 직장 투여를 위해, 또는 흡입 또는 통기에 의해, 정제, 환약(pill), 캡슐, 분말, 과

립, 리포솜, 이온 교환 수지, 멸균된 안용액, 안구 전달 디바이스(예컨대, 콘택트 렌즈 및 즉시 방출, 지효 방출, 또는 지속 방출을 용이하게 하는 유사체), 비경구 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 드롭제, 앰푸울, 자동 주입 디바이스, 또는 좌제와 같은 용량 단위로 존재할 수 있다.

[0187] 경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은 환약, 정제, 캡슐릿(caplet), 캡슐(각각은 즉방형, 지효형, 서방형 제형을 포함함), 과립 및 분말과 같은 고체형, 및 용액, 시럽, 일릭서, 에멀전 및 현탁액과 같은 액체형을 포함한다. 안구 투여에 유용한 형태로는 멸균액 또는 안구 전달 디바이스를 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태는 멸균액 에멀전 및 현탁액을 포함한다.

[0188] 본 발명의 조성물은 주 1회 또는 월 1회 투여에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 활성 화합물의 불용성 염은 근내 주입(예를 들어, 데카노에이트 염)을 위한 데포트(depot) 제제를 제공하거나 안과 투여를 위한 용액을 제공하기에 적합할 수 있다.

[0189] 본 발명의 조성물을 함유하는 투여 형태는 치료적 효과를 제공하는데 필요한 유효량의 활성 성분을 함유한다. 조성물은 약 5,000mg 내지 약 0.5mg (바람직하게는, 약 1,000mg 내지 약 0.5mg)의 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 함유하거나, 선택된 투여 양식에 적합한 임의의 형태로 구성될 수 있다. 조성물은 일일 약 1회 내지 약 5회 투여될 수 있다. 일일 투여 또는 후-주기 투여(post periodic dosing)가 사용될 수 있다.

[0190] 경구 투여를 위해, 조성물은 바람직하게는 예를 들어, 500 내지 0.5밀리그램의 활성 화합물을 함유하는 정제 또는 캡슐의 형태로 존재한다. 투여는 치료받는 특정 환자와 관련된 인자(예를 들어, 연령, 체중, 식이 및 투여 시간), 상태의 중증도, 사용되는 화합물, 투여 양식, 및 제제의 강도에 의거하여 달라질 것이다.

[0191] 경구 조성물은 바람직하게는 활성 성분이 혼합물을 통해 균일하게 분산되어 있는 균질 조성물로서 제형되며, 이는 동일량의 본 발명의 화합물을 함유하는 투여 단위로 용이하게 세분될 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 본 발명의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 하나 이상의 임의의 존재하는 약제학적 담체(예컨대, 전분, 당, 희석제, 과립화제, 활택제, 결합제, 및 붕해제), 하나 이상의 임의로 존재하는 불활성 약제학적 부형제(예컨대, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 및 시럽), 하나 이상의 임의로 존재하는 통상적인 타정 성분(예컨대, 옥수수 전분, 락토즈, 수크로즈, 소르비톨, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트, 및 임의의 여러 겔), 임의의 희석제(예컨대, 물)를 혼합함으로써 제조된다.

[0192] 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당(예를 들어, 글루코즈 및 베타-락토즈), 옥수수 감미료(corn sweetener), 및 천연 및 합성 겔(예를 들어, 아카시아 및 트라가칸트)을 포함한다. 붕해제는 전분, 메틸 셀룰로스, 아가(agar) 및 벤토나이트를 포함한다.

[0193] 정제 및 캡슐은 유리한 경구 투여 단위형을 나타낸다. 정제는 표준 기술을 사용하여 당코팅되거나 막코팅될 수 있다. 정제는 또한 연장되는 서방성 치료적 효과를 제공하기 위해 코팅되거나 다르게는 컴파운딩(compounding)될 수 있다. 투여형은 내측 투여 성분 및 외측 투여 성분을 포함하며, 외측 성분은 내측 성분의 외피 형태로 존재한다. 두 성분은 추가로 위내 붕해에 저항하며, 내측 성분이 십이지장으로 그대로 제공되도록 하는 층(예컨대 장내층) 또는 방출을 지연시키거나 지속시키는 층에 의해 분리될 수 있다. 여러 장내 및 비장내 층 또는 코팅 물질(예컨대, 폴리머 산, 셀락(shellac), 아세틸 알코올, 및 셀룰로스 아세테이트 또는 이들의 조합)이 사용될 수 있다.

[0194] 본 발명의 화합물은 또한 서방 조성물을 통해 투여될 수 있으며, 이 경우 조성물은 본 발명의 화합물 및 생분해성 서방 담체(예를 들어, 폴리머 담체) 또는 약제학적으로 허용되는 비-생분해성 서방 담체(예를 들어, 이온 교환 수지)를 포함한다.

[0195] 생분해성 및 비-생분해성 서방 담체는 당해 널리 공지되어 있다. 생분해성 담체는 활성제(들)를 보유하고, 적합한 환경(예를 들어, 수성, 산성, 염기성 등)에서 서서히 분해/용해하여 활성제를 방출하는 입자 또는 매트릭스를 형성하는데 사용된다. 이러한 입자는 체액 중에서 분해/용해하여 그 안에 활성 화합물(들)을 방출한다. 입자는 바람직하게는 나노입자 또는 나노에멀전(예를 들어, 직경이 약 1 내지 500nm 범위, 바람직하게는 직경이 약 50 내지 200nm 범위, 가장 바람직하게는 직경이 약 100nm)이다. 서방 조성물을 제조하기 위한 공정에서, 서방 담체 및 본 발명의 화합물은 먼저 유기 용매 중에서 용해되거나 분산된다. 형성된 혼합물은 임의의 표면 활성제(들)를 함유하는 수용액 중에 첨가되어 에멀전을 생성한다. 이후, 유기 용매가 에멀전으로부터 증발되어 서방 담체 및 본 발명의 화합물을 함유하는 입자의 콜로이드성 현탁액을 제공한다.

[0196] 본원에 기재된 화합물은 수용액, 적합하게는 가미된 시럽, 수성 또는 유성 현탁액, 목화씨유, 참기름, 코코넛유 또는 땅콩유 등과 같은 식용가능한 오일을 함유한 가미된 에멀전과 같은 액체형으로, 또는 일릭서 또는 유사한

약제 비히클로 경구적으로 또는 주입에 의해 투여하도록 혼입될 수 있다. 수성 현탁액에 대한 적합한 분산 또는 현탁제는 합성 및 천연 검, 예컨대, 트라가칸트, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐-피롤리돈, 및 젤라틴을 포함한다. 적합하게 가미된 현탁 또는 분산제 중의 액체 형은 또한 합성 및 천연 검을 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위해, 멸균 현탁액 및 용액이 바람직하다. 일반적으로 적합한 보존제를 함유하는 등장성 제제가 정맥내 투여가 요망되는 경우에 사용된다.

[0197] 본 발명의 화합물은 주사를 통해 비경구적으로 투여될 수 있다. 비경구 제형은 적합한 불활성 액체 담체 중에 용해되거나 혼합된 활성 성분으로 구성될 수 있다. 허용되는 액체 담체는 일반적으로 수성 용매, 및 가용성 또는 보존성을 보조하기 위한 그 밖의 임의의 성분을 포함한다. 이러한 수성 용매는 멸균수, 링거액, 또는 등장성 식염수를 포함한다. 그 밖의 임의 성분으로는 식물성 오일(예컨대, 땅콩유, 목화씨유, 및 참기름), 및 유기 용매(예컨대, 솔케탈(solketal, 글리세롤, 및 포르밀)를 포함한다. 멸균의 비휘발성 오일이 용매 또는 현탁제로서 사용될 수 있다. 비경구 제형은 액체 담체에 활성 성분을 용해시키거나 현탁시킴으로써 제조되며, 이로써 최종 용량 단위는 0.005 내지 10중량%의 활성 성분을 함유한다. 다른 첨가제는 보존제, 등장화제, 가용화제, 안정화제 및 통증-진정제(pain-soothing agent)를 포함한다. 주사가 가능한 현탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이러한 경우, 적합한 액체 담체, 현탁제 등이 사용될 수 있다.

[0198] 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클을 사용하여 비강내 투여될 수 있다.

[0199] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 흡입에 의해 폐에 직접 투여될 수 있다.

[0200] 본 발명의 화합물은 또한 적합한 국소 경피 피히클 또는 경피 패치를 사용함으로써 국소적으로 투여되거나 증대될 수 있다.

[0201] 안구 투여를 위해, 조성물은 바람직하게는 안과용 조성물의 존재한다. 안과용 조성물은 바람직하게는 점안 제형으로서 제형되고, 예를 들어, 적합한 피켓이 구비된 드로퍼(dropper)와 같은 적합한 용기에 충전되어 눈으로의 투여를 용이하게 한다. 바람직하게는, 조성물은 정제수를 사용하여 멸균 및 수성 기반이 된다. 본 발명의 화합물 이외에, 안과용 조성물은 a) 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르와 같은 계면활성제; b) 일반적으로 약 0.05 내지 약 5.0%(wt/vol) 범위의 농도의, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 카르복시비닐 폴리머, 폴리비닐 폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 같은 농후제; c) (질소를 함유하고, 임의로 Fe와 같은 유리 산소 흡수제를 포함하는 용기내 조성물을 저장하는 것의 대안으로서 또는 그에 추가하여), 약 0.00005 내지 약 0.1% (wt/vol) 농도의, 부틸화된 히드록시아니솔, 아스코르브산, 나트륨 티오설페이트, 또는 부틸화된 히드록시톨루엔과 같은 항산화제; d) 약 0.01 내지 0.5%(wt/v) 농도의 에탄올; 및 e) 등장제, 완충제, 보존제 및/또는 pH 조절제와 같은 그 밖의 부형제 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 안과용 조성물의 pH는 바람직하게는 4 내지 8 범위이다.

[0202] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 추가 작용제를 포함한다. 나머지 치료제는 테트라시클린 반응성 질병 또는 질환의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 감소시킬 수 있는 임의의 작용제일 수 있다. 다르게는, 나머지 치료제는 본 발명의 테트라시클린 화합물과 병용하여 투여되는 경우에 환자에게 이로운 임의의 작용제일 수 있다.

[0203] 본 발명은 특히 하기 구체예를 참조로 하여 기술되었으며, 당업자들은 첨부되는 특허청구범위에 포함되는 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 형태 및 세부 사항에 있어서 여러가지 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0204] 실시예



[0205] 하기 약어 및 용어는 명시된 의미를 갖는다:

약어/용어	의미
Ac	아세틸
AIBN	2,2'-아조비스(2-메틸프로피오나이트릴)
aq	수성
Bn	벤질
brine	포화된 수성 소듐 클로라이드
Boc	3차-부톡시 카르보닐 또는 <i>t</i> -부톡시 카르보닐
(Boc) <sub>2</sub> O	디-3차-부틸 디카르보네이트
BBr <sub>3</sub>	보론 트리브로마이드
Bu	부틸
Cbz	벤질옥시카르보닐
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	메틸렌 클로라이드
CH <sub>3</sub> CN 또는 MeCN	아세토니트릴
Cy	트리시클로헥실포스핀
dba	디벤질리덴아세톤
DIBAL-H	디이소부틸알루미늄 히드라이드
DIEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
DMAP	4-(디메틸아미노)피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMPU	1,3-디메틸-3,4-5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미돈
DMSO	디메틸 설펝사이드
EDC	<i>N</i> -(3-디메틸아미노프로필)- <i>N'</i> -에틸카르보디이미드
ESI	전기분무 이온화
equiv.	당량
Et	에틸
Et <sub>2</sub> O	에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
h, hr	시
HCl	염산
KHPO <sub>4</sub>	칼륨 수소인산염
HPLC	고성능 액체크로마토그래피
HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
i	이소
IBX	2-아이오록시벤조산

[0206]

LDA	리튬 디이소프로필아미드
LHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
LTMP	리튬 2,2,6,6-테트라메틸피페리디드
Me	메틸
MeOH	메탄올
MeI	메틸 아이오다이드
min	분
Ms	메탄설폰닐
MS	질량 스펙트럼
MTBE	메틸 3 차-부틸 에테르
MW	분자량
NaHCO <sub>3</sub>	소듐 비카르보네이트
NaOH	소듐 히드록사이드
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	소듐 설페이트
NBS	N-브로모숙신이미드
NCS	N-클로로숙신이미드
NMR	핵자기공명 분광법
Ph	페닐
Pr	프로필
s	2차
t	3차
RP	역상
TMEDA	테트라메틸에틸렌디아민
TBS	3차-부틸디메틸실릴
TEA	트리에틸아민
Tf	트리플루오로메탄설폰닐
TFA	트리플루오로아세트산
TFAA	트리플루오로아세트산 무수물
THF	테트라하이드로퓨란
TLC	박막 크로마토그래피
Ts	파라-톨루엔설폰닐
TsOH	파라-톨루엔설폰산
크산트포스	4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산탄

[0207]

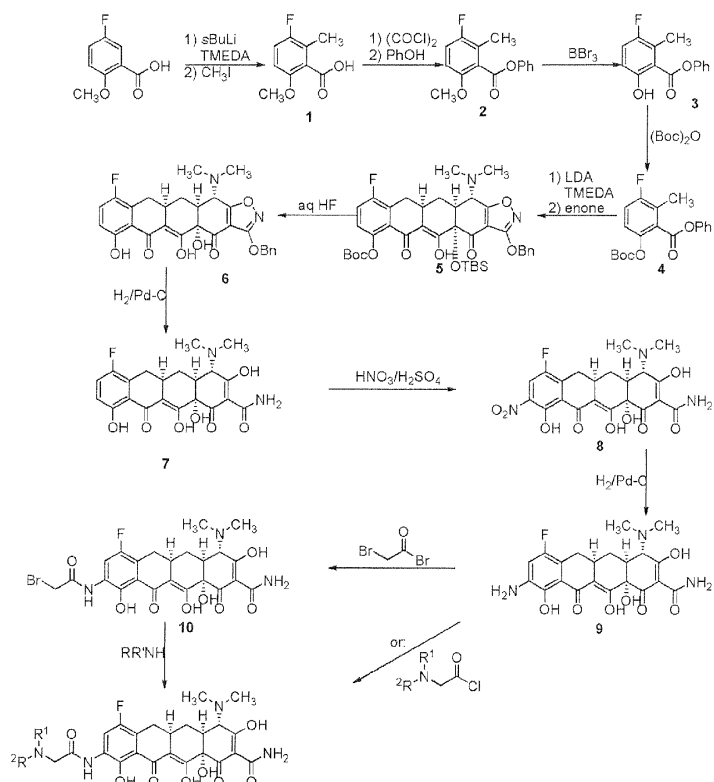
[0208]

[0209]

실시예 1. 구조식(I)의 화합물의 합성.

본 발명의 화합물은 반응식 1에 도시된 합성 반응식에 따라 제조될 수 있다.

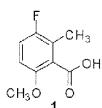
[0210] 반응식 1



[0211]

[0212] 반응식 1로 도시된 반응들에 대한 특정 조건은 하기 실시예에 제시된다.

[0213] 화합물 1



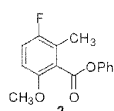
[0214]

[0215] 5-플루오로-2-메톡시벤조산(500mg, 2.94mmol, Aldrich 523097)의 THF 용액에  $-78^\circ\text{C}$ 에서  $s\text{-BuLi}$ (4.60mL, 1.40M, 6.44mmol, 2.2당량) 및 TMEDA(0.97mL, 6.47mmol, 2.2당량)의 THF 용액을 첨가하였다. 반응물질을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. MeI(1.10mL, 17.64mmol, 6.0당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물질을 1시간에 걸쳐  $25^\circ\text{C}$ 로 가온되도록 하고,  $25^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. NaOH(6N, 20mL)를 첨가하였다. 형성된 혼합물을 t-부틸메틸 에테르(20mL  $\times$  2)로 추출하였다. 수성층을 HCl(6N)을 사용하여 pH 1로 산성화시키고, EtOAc(20mL  $\times$  4)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시켜 510mg의 미정제 생성물 1을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (dd,  $J = 9.8, 8.5$  Hz, 1 H), 6.75 (dd,  $J = 9.8, 3.7$  Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  185.12 (M+H).

[0216]

[0217] 화합물 2



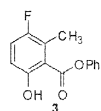
[0218]

[0219] 옥살릴 클로라이드(0.95mL, 11.10mmol, 5.5당량)를 1(510mg, 2.00mmol)의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  용액(15mL, 무수)에 첨가하였다. DMF(0.1mL)를 형성된 혼합물에 첨가하였다. 반응물질을  $25^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 형성

된 고형물을 15mL의 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중에 재용해시켰다. 페놀(520mg, 5.50mmol, 2.8당량), DMAP(670mg, 5.6mmol, 2.8당량), 및 트리에틸아민(1.90mL, 13.90mmol, 7.0당량)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물질을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켰다. EtOAc 및  $\text{H}_2\text{O}$ 을 잔류물에 첨가하였다. 유기층을 NaOH(1N),  $\text{H}_2\text{O}$ , 및 염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시켰다. 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피(40:1 헥산s/EtOAc)에 의해 400mg의 화합물 2(2 단계에 대해 52%)를 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.41 (m, 2 H), 7.31-7.24 (m, 3 H), 7.08 (dd,  $J = 9.2, 9.2$  Hz, 1 H), 6.77 (dd,  $J = 9.2, 3.7$  Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.36 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  261.12 (M+H).

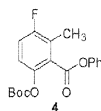
### 화합물 3



$\text{BBr}_3$ (1.85mL, 1M, 1.85mmol, 1.2당량)을 2(400mg, 1.54mmol)의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  용액(8mL)에 -78℃에서 첨가하였다. 반응물질을 -78℃로부터 25℃로 1.5시간 동안 교반하고, 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 켄칭하고, 농축시켰다. EtOAc 및  $\text{H}_2\text{O}$ 을 반응 혼합물에 첨가하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시켜 360mg의 미정제 3을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.66 (s, 1 H), 7.50-7.44 (m, 2 H), 7.36-7.31 (m, 1 H), 7.26-7.18 (m, 3 H), 6.86 (dd,  $J = 9.3, 4.9$  Hz, 1 H), 2.60 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  245.11 (M-H).

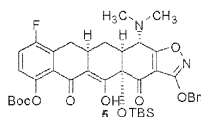
### 화합물 4



$\text{Boc}_2\text{O}$ (350mg, 1.60mmol, 1.1당량) 및 DMAP(20mg, 0.16mmol, 0.1당량)을 미정제 3(360mg)의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  용액에 첨가하였다. 반응물질을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피(35:1 헥산s/EtOAc)에 의해 400mg의 화합물 4(2 단계에 대해 94%)를 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.41 (m, 2 H), 7.31-7.23 (m, 3 H), 7.18 (dd,  $J = 8.8, 8.7$  Hz, 1 H), 7.10 (dd,  $J = 8.8, 4.4$  Hz, 1 H), 2.41 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  345.18 (M-H).

### 화합물 5



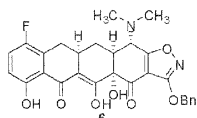
4(487mg, 1.40mmol, 2.0당량)의 THF 용액(6mL)을 LDA(6.30mL, 10% wt, 4.20mmol, 6.0당량) 및 TMEDA(1.70mL, 11.20mmol, 16.0당량)의 THF 용액(5mL)에 -78℃에서 첨가하였다. 반응물질을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 에논(339mg, 0.70mmol, 1.0당량)의 THF 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물질을 -78℃로부터 25℃로 1시간 동안 교반하고, 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. Sunfire Prep C18 OBD 컬럼[5 $\mu\text{m}$ , 19 × 50mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{H}_2\text{O}$ ; 용매 B: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 4.0mL( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); 구배, 15분에 걸쳐:

80→100% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상의 분취용 역상 HPLC를 수행하였다. 6.3-8.0분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 실온에서 로타배프(RotaVap) 상에서 농축시켜 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 형성된 대부분의 수용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시켜 185mg의 순수한 5(35%)를 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.67 (s, 1 H), 7.51-7.46 (m, 2 H), 7.39-7.29 (m, 3 H), 7.21 (dd,  $J = 8.9, 8.9$  Hz, 1 H), 7.03 (dd,  $J = 8.9, 4.0$  Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 3.93 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 3.30-3.21 (m, 1 H), 3.10-3.00 (m, 1 H), 2.57-2.41 (m, 3 H), 2.48 (s, 6 H), 2.17-2.12 (m, 1 H), 1.53 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 0.26 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  735.45 (M+H).

[0232]

#### 화합물 6



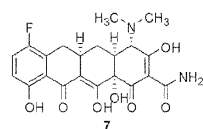
[0234]

수성 HF(3mL, 48%) 및 TFA(4 $\mu$ l)을 25℃에서 폴리프로필렌 튜브 중의 5(210mg, 0.29mmol)의  $\text{CH}_3\text{CN}$  용액(7mL)에 첨가하였다. 반응물질을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 형성된 혼합물을  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  수용액(21g, 150mL 물에 용해됨)에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축시켜 180mg의 미정제 6을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.64 (s, 1 H), 11.47 (s, 1 H), 7.49-7.45 (m, 2 H), 7.39-7.32 (m, 3 H), 7.14 (dd,  $J = 9.2, 8.8$  Hz, 1 H), 6.77 (dd,  $J = 9.2, 4.3$  Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 3.68 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H), 3.09 (dd,  $J = 15.6, 4.6$  Hz, 1 H), 3.02-2.92 (m, 1 H), 2.84-2.79 (m, 1 H), 2.49 (s, 6 H), 2.34-2.22 (m, 1 H), 2.09-2.02 (m, 1 H), 1.55-1.44 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  521.30 (M+H).

[0236]

#### 화합물 7



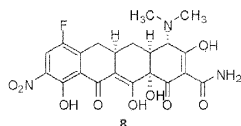
[0238]

탄소상 팔라듐(35mg, 10wt%)을 미정제 6(180mg)의 MeOH/디옥산 용액(4mL/4mL)에 첨가하였다. 반응물질을 수소로 피어징하고,  $\text{H}_2$ (벌룬) 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 소형 셀라이트 플러그를 통해 여과시켰다. 여액을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. Phenomenex Polymerx 10 $\mu$  RP-1 100A 컬럼[10 $\mu$ m, 150  $\times$  21.20mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.05N HCl/물; 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 4.0mL(0.05N HCl/물); 구배, 15분에 걸쳐: 0→100% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상의 분취용 역상 HPLC를 수행하였다. 6.4-8.2분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 51mg의 화합물 7(2 단계에 대해 41%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.26 (dd,  $J = 9.2, 9.2$  Hz, 1 H), 6.80 (dd,  $J = 9.2, 4.3$  Hz, 1 H), 4.09 (br s, 1 H), 3.14 (dd,  $J = 15.0, 4.6$  Hz, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.09-2.91 (m, 2 H), 2.31-2.18 (m, 2 H), 1.68-1.56 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  433.28 (M+H).

[0240]

[0241] 화합물 8

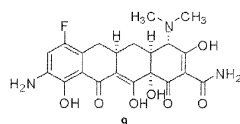


[0242]

[0243]  $\text{HNO}_3$  (8.5  $\mu\text{L}$ , 69%) 및  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.5mL)의 혼합물을 0℃에서 7(51mg, 0.12mmol)의  $\text{H}_2\text{SO}_4$  용액(1mL)에 첨가하였다. 반응물질을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 형성된 혼합물을 격렬하게 교반된 디에틸 에테르(60mL)에 적가하였다. 현탁액을 소형 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 보다 많은 디에틸 에테르로 여러번 세척하였다. 용리액이 무색이 될 때까지 셀라이트 패드를 MeOH로 용리하였다. 황색 MeOH 용리액을 수거하고, 감압 하에 수거하여 미정제 8을 수득하였다:

[0244]

[0245] 화합물 9

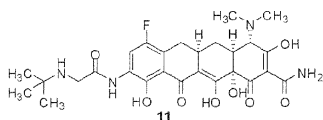


[0246]

[0247] 탄소상 팔라듐(12mg, 10wt%)을 미정제 8의 MeOH 용액(4mL)에 첨가하였다. 반응물질을 수소로 피어징하고,  $\text{H}_2$  (벌룬) 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 소형 셀라이트 패드를 사용하여 여과하였다. 여액을 농축시켜 미정제 9를 수득하였다. Phenomenex Polymerx 10  $\mu$  RP-1 100A 컬럼[10 $\mu\text{m}$ , 150 × 21.20mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.05N HCl; 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 4.0mL(0.05N HCl/물); 구배, 15분에 걸쳐: 0→100% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상의 분취용 역상 HPLC를 수행하였다. 5.0-6.6분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 43mg의 순수한 9(2 단계에 대해 81%)을 수득하였다:

[0248]

[0249] 화합물 11



[0250]

[0251] 2-t-부틸아미노아세틸클로라이드 히드록로라이드(4.2mg, 0.022mmol, 2.0당량)을 25℃에서 9(5mg, 0.011mmol)의 DMF 용액(0.1mL)에 첨가하였다. 반응물질을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.05N HCl(2mL)로 희석하고, Phenomenex Polymerx 10  $\mu$  RP-1 100A 컬럼[10 $\mu\text{m}$ , 150 × 21.20mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.05N HCl; 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 구배, 20분에 걸쳐: 0→100% B; 질량에 의한 분획 수집]이 구비된 Waters Autopurification 시스템에 주입하였다. 6.4-7.0분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 3.9mg의 순수한 11(62%)을 수득하였다:

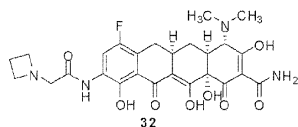
<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.25 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.11 (br s, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.22-2.86 (m, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.33-2.20 (m, 2 H), 1.69-1.57 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 561.39 (M+H).

[0252]

[0253]

화합물 32



[0254]

[0255]

무수 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(16mg, 0.15mmol, 5.5당량)을 9(12mg, 0.027mmol)의 무수 DMPU/아세트니트릴(150μl/50μl)의 용액에 첨가하였다. 브로모아세틸 브로마이드(2.8μl, 0.032mmol, 1.2당량)를 혼합물에 첨가하였다. 반응물질을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. LC/MS 분석에 의해 중간체 10이 완전히 형성된 것으로 나타났다. 아제티딘(36μl, 0.54mmol, 20당량)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물질을 25℃에서 2시간분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, HCl(MeOH 중 0.5N, 0.7mL)로 산성화시켰다. 형성된 혼합물을 격렬하게 교반된 디에틸 에테르(10mL)에 첨가하였다. 현탁액을 소형 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 보다 많은 디에틸 에테르로 여러번 세척하였다. 이후, 셀라이트 패드를 용리액이 무색이 될 때까지 MeOH로 용리하였다. 황색 MeOH 용리액을 수거하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 32를 수거하였다. Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A 컬럼[10μm, 150 × 21.20mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.05N HCl; 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 2.0mL(0.05N HCl/물); 구배, 30분에 걸쳐: 10→20%; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상의 분취용 역상 HPLC를 수행하였다. 10.8-12.5분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 2.0mg의 순수한 32를 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.18 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.41-

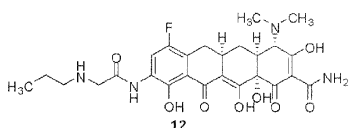
4.31 (m, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 4.24-4.13 (m, 2), 4.08 (br s, 1 H), 3.18-2.86 (m, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.71-2.57 (m, 1 H), 2.54-2.42 (m, 1 H), 2.33-2.16 (m, 2 H), 1.69-1.57 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 545.20 (M+H).

[0256]

[0257]

화합물 12-31 및 화합물 33-46을 화합물 11 또는 32와 유사하게 제조하되, 화합물 11의 합성에서 2-t-부틸아미노아세틸클로라이드로 대체하거나 화합물 32의 합성에서 아제티딘을 시클릭 아민으로 대체하였다.

화합물 12

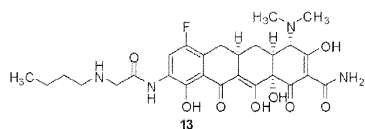


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.23 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H),

3.17-2.97 (m, 11 H), 2.31 (dd, *J* = 14.8, 14.8 Hz, 1 H), 2.24 (ddd, *J* = 14.0, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 1.79-1.72 (m, 2 H), 1.66 (ddd, *J* = 13.6, 13.6, 13.6 Hz, 1 H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 547.2 (M+H).

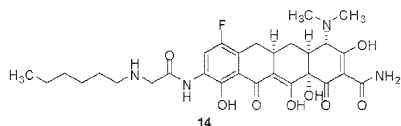
화합물 13

[0258]



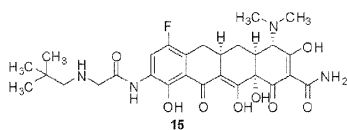
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.16-2.97 (m, 11 H), 2.30 (dd,  $J = 14.8, 14.8$  Hz, 1 H), 2.24 (ddd,  $J = 14.4, 5.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.75-1.69 (m, 2 H), 1.66 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 13.6$  Hz, 1 H), 1.49-1.41 (m, 2 H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  561.2 (M+H).

#### 화합물 14



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 4.06 (s, 2 H), 3.16-2.96 (m, 11 H), 2.28 (dd,  $J = 14.8, 14.8$  Hz, 1 H), 2.22 (ddd,  $J = 14.4, 5.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.77-1.71 (m, 2 H), 1.66 (ddd,  $J = 14.0, 14.0, 14.0$  Hz, 1 H), 1.43-1.35 (m, 6 H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  589.2 (M+H).

#### 화합물 15

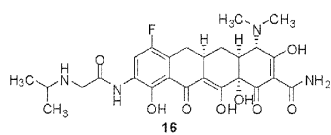


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.15-2.95 (m, 11 H), 2.29 (dd,  $J = 14.4, 14.4$  Hz, 1 H), 2.25 (ddd,  $J = 14.4, 5.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.66 (ddd,  $J = 13.2, 13.2, 13.2$  Hz, 1 H), 1.10 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  575.2 (M+H).

[0259]

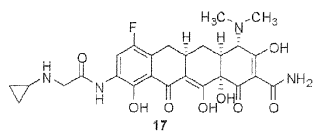


화합물 16



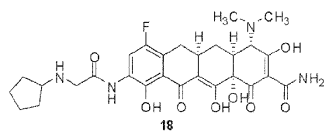
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.20-2.84 (m, 9H), 2.30 (at,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  547.25 (M+H).

화합물 17



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 4.09 (br s, 1 H), 3.19-3.13 (m, 1 H), 3.12-2.89 (m, 2 H), 2.89-2.38 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.35-2.19 (m, 2 H), 1.71-1.59 (m, 1 H), 0.95 (br s, 2), 0.94 (br s, 2); MS (ESI)  $m/z$  545.37 (M+H).

화합물 18

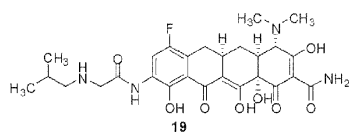


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.68-3.61 (m, 1 H), 3.16-2.97 (m, 9 H), 2.29 (dd,  $J = 14.4, 14.4$  Hz, 1 H), 2.25 (ddd,

[0260]

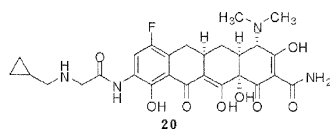
$J = 14.4, 5.2, 2.8$  Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 2 H), 1.98-1.91 (m, 2 H), 1.75-1.68 (m, 4 H), 1.66 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 13.6$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  573.1 (M+H).

화합물 19



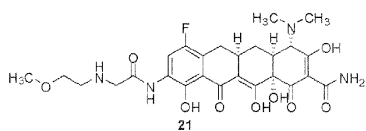
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 4.09 (br s, 3 H), 3.19-2.93 (m, 5 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.35-2.26 (m, 1 H), 2.25-2.18 (m, 1 H), 2.14-2.02 (m, 1 H), 1.71-1.59 (m, 1 H), 1.07 (d,  $J = 6.7$ , 6 H); MS (ESI)  $m/z$  561.24 (M+H).

화합물 20



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 4.08 (br s, 1 H), 3.22-2.92 (m, 5 H), 3.03 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.33-2.24 (m, 1 H), 2.24-2.17 (m, 1 H), 1.69-1.58 (m, 1 H), 1.17-1.07 (m, 1 H), 0.77-0.71 (m, 2 H), 0.46-0.40 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  559.23 (M+H).

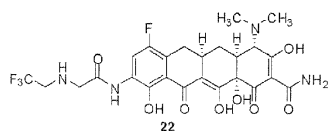
화합물 21



[0261]

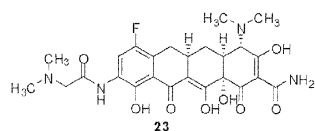
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.19-2.92 (m, 11H), 2.35-2.18 (m, 2H) 1.71-1.58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  563.23 (M+H).

화합물 22



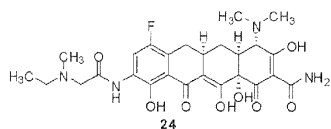
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14-4.05 (m, 3H), 3.18-2.84 (m, 9H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  587.28 (M+H).

화합물 23



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.14-2.93 (m, 15H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.65 (dt,  $J = 13.4, 11.6$  Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z$  533.17 (M+H).

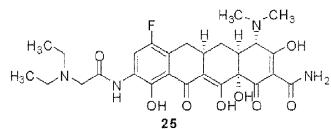
화합물 24



[0262]

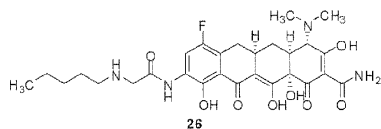
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.19-2.89 (m, 14H), 2.36-2.17 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.38 (t,  $J = 7.32$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  547.25 (M+H).

화합물 25



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 3.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 3.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 3.13-2.99 (m, 9 H), 2.31 (dd,  $J = 14.8, 14.8$  Hz, 1 H), 2.27 (ddd,  $J = 14.8, 5.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.78-1.74 (m, 2 H), 1.68 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 13.6$  Hz, 1 H), 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  561.2 (M+H).

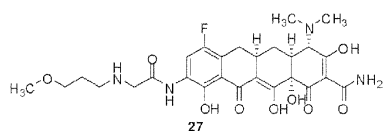
화합물 26



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.16-2.96 (m, 11 H), 2.31 (dd,  $J = 14.4, 14.4$  Hz, 1 H), 2.24 (ddd,  $J = 14.4, 5.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 2 H), 1.66 (ddd,  $J = 14.0, 14.0, 14.0$  Hz, 1 H), 1.45-1.38 (m, 4 H), 0.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  575.2 (M+H).

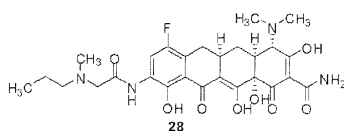
화합물 27

[0263]



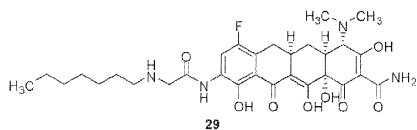
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.59 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.23 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.15-2.94 (m, 9 H), 2.32 (dd,  $J = 15.2, 15.2$  Hz, 1 H), 2.24 (ddd,  $J = 14.0, 5.2, 2.8$  Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 2 H), 1.66 (ddd,  $J = 15.2, 15.2, 15.2$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  577.2 (M+H).

화합물 28



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.18-2.99 (m, 9 H), 3.01 (s, 3 H), 2.33 (dd,  $J = 14.8, 14.8$  Hz, 1 H), 2.29 (ddd,  $J = 15.2, 5.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.78-1.74 (m, 2 H), 1.88-1.81 (m, 2 H), 1.68 (ddd,  $J = 15.6, 15.6, 15.6$  Hz, 1 H), 1.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  561.2 (M+H).

화합물 29

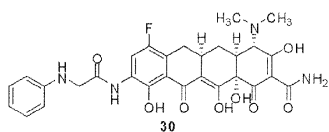


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.18-2.98 (m, 11 H), 2.31 (dd,  $J = 14.8, 14.8$  Hz, 1 H), 2.26 (ddd,  $J = 14.4, 5.2, 2.8$

[0264]

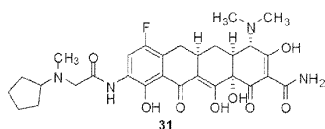
Hz, 1H), 1.78-1.74 (m, 2 H), 1.66 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 13.6$  Hz, 1 H), 1.42-1.30 (m, 8 H), 0.94 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  603.2 (M+H).

화합물 30



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.32 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 7.38-7.34 (m, 2 H), 7.10-7.06 (m, 3 H), 4.17 (s, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 3.18-2.99 (m, 11 H), 2.29 (dd,  $J = 15.6, 15.6$  Hz, 1 H), 2.25 (ddd,  $J = 14.8, 5.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.66 (ddd,  $J = 14.8, 14.8, 14.8$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  581.1 (M+H).

화합물 31

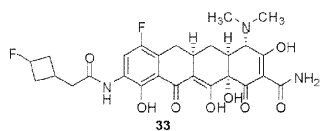


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.68-3.61 (m, 1 H), 3.18-2.98 (m, 9 H), 3.00 (s, 3 H), 2.29 (dd,  $J = 14.4, 14.4$  Hz, 1 H), 2.20-2.10 (m, 3 H), 1.96-1.89 (m, 2 H), 1.78-1.68 (m, 4 H), 1.66 (ddd,  $J = 14.4, 14.4, 14.4$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  587.2 (M+H).

화합물 33

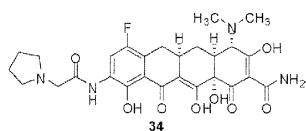
[0265]





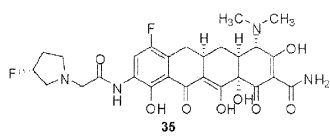
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 5.54-5.33 (m, 2 H), 4.71-4.37 (m, 4 H), 4.40 (s, 2 H), 4.06 (br s, 1 H), 3.17-2.92 (m, 3 H), 2.99 (s, 6 H), 2.33-2.24 (m, 1 H), 2.23-2.16 (m, 1 H), 1.70-1.58 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  563.20 (M+H).

화합물 34



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.25-2.89 (m, 12H), 2.32-2.00 (m, 6H), 1.69-1.56 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  559.39 (M+H).

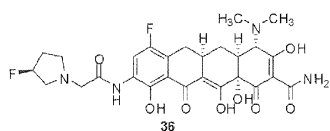
화합물 35



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.54-5.31 (m, 1H), 4.39-4.20 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.09-2.89 (m, 12H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  577.32 (M+H).

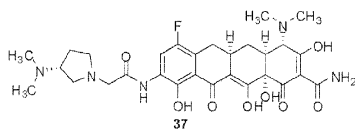
[0266]

화합물 36



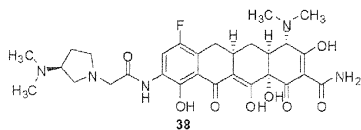
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.57-5.37 (m, 1H), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.15-3.87 (m, 2H), 3.72-3.40 (m, 1H), 3.17-2.83 (m, 12H), 2.55-2.34 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  577.37 (M+H).

화합물 37



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.09-2.57 (m, 18H), 3.26-3.18 (m, 3H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.35-2.06 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  602.37 (M+H).

화합물 38

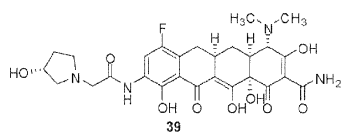


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.00-3.72 (m, 2H), 3.18-2.91 (m, 16H), 2.68-

[0267]

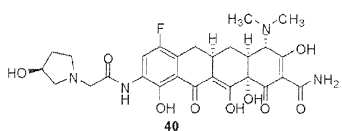
2.56 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  602.37 (M+H).

화합물 39



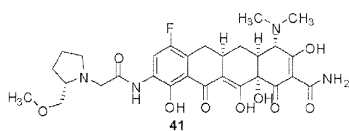
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.48-4.24 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.99-3.69 (m, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.17-2.90 (m, 9H), 2.44-2.11 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  575.27 (M+H).

화합물 40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.99-3.70 (m, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.24-2.84 (m, 9H), 2.40-2.11 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  575.33 (M+H).

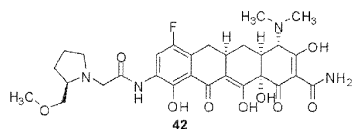
화합물 41



[0268]

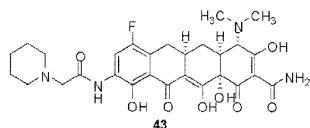
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.23-2.92 (m, 9H), 2.35-2.04 (m, 6H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  603.35 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

화합물 42



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.20-2.92 (m, 9H), 2.35-2.02 (m, 6H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  603.41 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

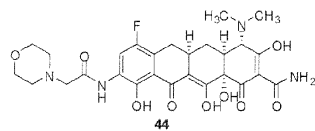
화합물 43



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.19-2.92 (m, 10H), 2.34-2.18 (m, 2H), 2.02-1.79 (m, 6H), 1.69-1.50 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  573.35 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

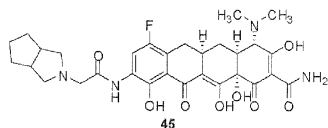
화합물 44

[0269]



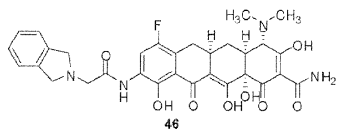
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.20-2.88 (m, 12H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  575.37 (M+H).

화합물 45



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 2:1 mixture of diastereomers)  $\delta$  8.25 (d + d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.29, 4.24 (s + s, 2H), 4.08 (s + s, 1H), 4.01-3.92 (m + m, 3H), 3.20-2.62 (m + m, 13H), 2.35-2.16 (m + m, 3H), 1.83-1.46 (m + m, 5H); MS (ESI)  $m/z$  599.36 (M+H).

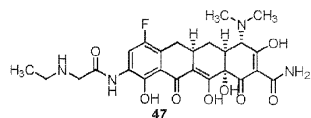
화합물 46



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 7.41 (s, 5H), 4.50-4.37 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 3H), 3.10-2.70 (m, 9H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  607.34 (M+H).

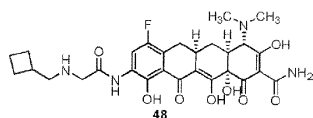
[0270]

화합물 47



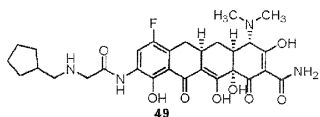
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.00 (s, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 3.10-2.87 (m, 11 H), 2.32-2.12 (m, 2 H), 1.59-1.51 (m, 1 H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  533.1 (M+H).

화합물 48



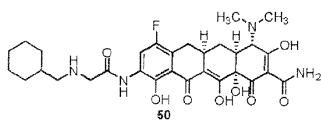
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 4.00 (s, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.08-2.87 (m, 11 H), 2.70-2.61 (m, 1 H), 2.23-2.09 (m, 4 H), 1.97-1.75 (m, 4 H), 1.59-1.51 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  572.2 (M+H).

화합물 49



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.21-2.97 (m, 11 H), 2.35-2.20 (m, 2 H), 2.15-2.05 (m, 1 H), 1.98-1.82 (m, 2 H), 1.77-1.61 (m, 5 H), 1.35-1.26 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  587.1 (M+H).

화합물 50

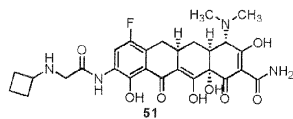


[0271]



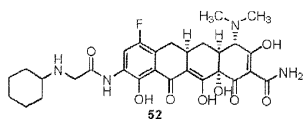
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.20-2.95 (m, 11 H), 2.32-2.20 (m, 2 H), 1.88-1.59 (m, 6 H), 1.39-1.21 (m, 4 H), 1.12-1.02 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  601.1 (M+H).

화합물 51



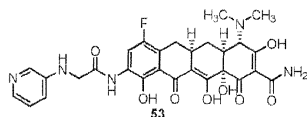
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.00 (s, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 3.77-3.73 (m, 1 H), 3.09-2.87 (m, 9 H), 2.29-2.10 (m, 6 H), 1.88-1.81 (m, 2 H), 1.59-1.50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  559.1 (M+H).

화합물 52



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.17-2.97 (m, 9 H), 2.32-2.09 (m, 4 H), 1.92-1.85 (m, 2 H), 1.75-1.63 (m, 2 H), 1.43-1.26 (m, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  587.2 (M+H).

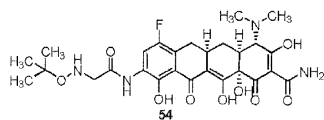
화합물 53



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 8.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.85-7.78 (m, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 4.11 (s, 1 H), 3.18-2.98 (m, 9 H), 2.32-2.21 (m, 2 H), 1.70-1.60 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  582.2 (M+H).

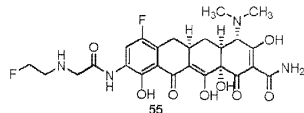
화합물 54

[0272]



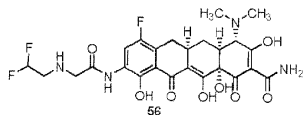
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.24 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 4.11 (s, 1 H), 3.22-2.88 (m, 9 H), 2.36-2.16 (m, 2 H), 1.70-1.56 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 577.41 (M+H).

화합물 55



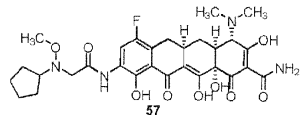
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.15 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 3.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 3.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 3.20-2.87 (m, 9 H), 2.25-2.09 (m, 2 H), 1.59-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 551.0 (M+H).

화합물 56



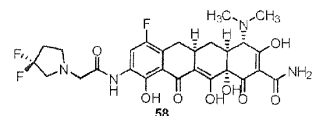
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 6.39 (tt, *J* = 53.6, 3.2 Hz, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 4.13 (s, 1 H), 3.71 (td, *J* = 15.2, 2.8 Hz, 2 H), 3.19-2.91 (m, 9 H), 2.33-2.24 (m, 2 H), 1.70-1.60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 569.0 (M+H).

화합물 57



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.59-3.51 (m, 1 H), 3.12-2.87 (m, 9 H), 2.23-2.12 (m, 2 H), 1.88-1.50 (m, 9 H); MS (ESI) *m/z* 559.1 (M+H).

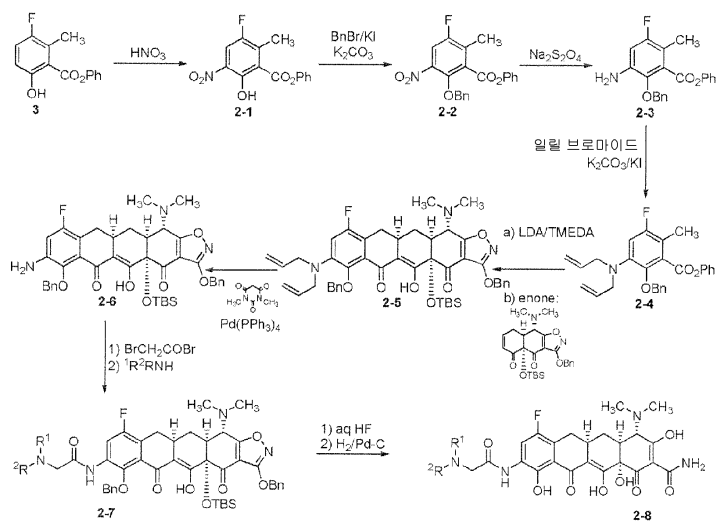
화합물 58



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.12 (s, 1 H), 4.10-4.07 (m, 2 H), 3.93-3.86 (m, 2 H), 3.19-2.90 (m, 9 H), 2.79-2.67 (m, 2 H), 2.37-2.21 (m, 2 H), 1.59-1.51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 595.0 (M+H).

실시예 2. R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 이들이 결합되는 질소와 함께 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴을 형성하는 구조식 (I)의 화합물의 합성.

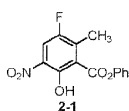
[0276] 반응식 2



[0277]

[0278] 하기 화합물을 반응식 2에 따라 제조하였다.

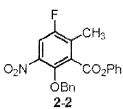
[0279] 화합물 2-1



[0280]

[0281] 250mL 둥근 바닥 플라스크에 화합물 3(14.47g, 56.30mmol, 1.0당량, 미정제), 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.90g, 2.80mmol, 0.05당량), 1,2-디클로로에탄(60mL), 및 물(60mL)을 첨가하였다. 등명한 2-층을  $20^\circ\text{C}$  수조에서 냉각시켰다. 질산(7.2mL, 70wt%, 112.60mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 온도를  $26^\circ\text{C}$ 로 서서히 상승시켰다. 반응물질을 실온에서 밤새 교반하였다(19시간). TLC(헵탄/EtOAc = 9.5/0.5)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 유기층을 분리하고, 물(60mL x 2) 및 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 화합물 2-1을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 방치하여 고화시켰다(17.71g, 정량적). 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

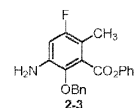
[0282] 화합물 2-2



[0283]

[0284] 250mL 둥근 바닥 플라스크에 화합물 2-1(17.7g, 56.30mmol 1.0당량), 아세톤(177mL), 무수 칼륨 카르보네이트(15.6g, 113.00mmol, 2.0당량), 및 칼륨 요오다이드(0.47g, 2.80mmol, 0.05당량)를 첨가하였다. 교반된 현탁액에 실온에서 벤질 브로마이드(7.03mL, 59.10mmol, 1.05당량)를 첨가하였다. 이후, 현탁액을 4시간 동안  $56^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. TLC(헵탄/EtOAc = 9/1)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 고형물을 여과에 의해 제거하고, 아세톤(30mL)으로 세척하였다. 여과된 것을 농축시켜 페이스트를 얻었다. 페이스트를 메틸 t-부틸 에테르(MTBE, 120mL)과 물(80mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 물(80mL) 및 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 2-2를 갈색 오일(21.09g, 98%)로서 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

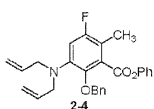
[0285] 화합물 2-3



[0286]

[0287] 1 L 둥근 바닥 플라스크에 화합물 2-2(21.08g, 55.40mmol, 1.0당량) 및 THF(230mL)을 첨가하였다. 용액을 냉수조에서 10℃로 냉각시켰다. 물(230mL)을 포함하는 또 다른 500mL 둥근 바닥 플라스크에 소듐 히드로설파이트( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 56.7g, 276.80mmol, 5.0당량)를 교반하면서 서서히 첨가하였다. 소듐 히드로설파이트의 수용액을 화합물 2-2의 THF 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 온도를 10℃로부터 20.4℃로 신속하게 상승시켰다. 황색 현탁액을 차가운 수조를 밤새 서서히 실온으로 가온시키면서 교반하여 오렌지색의 탁한 용액을 수득하였다. 이 기간 동안 반응 온도는 15℃ 내지 19℃였다. TLC(헵탄/EtOAc = 9/1)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 오렌지색의 탁한 용액을 EtOAc(460mL)로 희석하였다. 유기층을 물(150mL x 2) 및 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 헵탄/EtOAc 9/1로 용리되는 플래시 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망되는 생성물 2-3(15.83g, 80%, 3 단계)을 수득하였다.

[0288] 화합물 2-4



[0289]

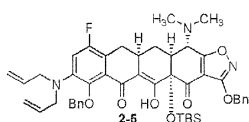
[0290] 아닐린 2-3(10.02g, 28.5mmol, 1당량)의 NMP 용액(50mL)에 알릴 브로마이드(7.65mL, 85.5mmol, 3당량) 및 칼륨 카르보네이트(11.79g, 85.5mmol, 3당량)를 첨가하였다. 칼륨 요오다이드(994.8mg, 6mmol, 0.2당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 두고, 100℃로 가열하였다. 16시간 후, 반응물질을 냉각시키고, 물(60mL)로 희석하고, EtOAc(75mL, 이후 2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2 x 35mL)로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(RediSep, 125g, 구배 헥산 중의 1-6% EtOAc)를 통해 정제하여 10.97의 순수한 2-4(89%)를 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.30 (m, 7 H), 7.42-7.20 (m, 1 H), 7.00 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 6.72 (d,  $J$  = 11.0 HZ, 1 H), 5.77-5.70 (m, 2 H), 5.20-5.12 (m, 6 H), 3.81 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 4 H), 2.26 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  432.34 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

[0291]

[0292] 화합물 2-5



[0293]

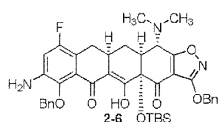
[0294] 2-4(875mg, 2.03mmol, 1.25당량)의 용액을 -78℃에서 THF 중의 LDA(0.051M, 2.03mmol, 40mL, 1.25당량) 및 TMEDA(304 $\mu\text{l}$ , 2.03mmol, 1.25당량)의 새로 제조된 용액에 첨가하였다. 반응물질을 -78℃에서 14분 동안 교반하였다. 에논(784mg, 1.62mmol, 1.0당량)의 THF 용액(6.5mL)을 반응 혼합물에 적가한 후, LHMDs 용액(THF 중의 1.0M, 2.03mL, 2.03mmol, 1.25당량)을 첨가하였다. 반응물질을 -78℃로부터 -10℃로 1시간 동안 교반하고, 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (6mL)로 킨칭하고, 25℃로 가온시켰다. 용액을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (20mL)에 붓고, EtOAc(2 x 75mL)추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. Sunfire Prep C18 OBD 컬럼[5 $\mu\text{m}$ , 19 x 50mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{H}_2\text{O}$ ; 용매 B: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 4x 3.6-4.2mL( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); 구배, 12분에 걸쳐: 88→100% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템을 사용하는 분취용 역상 HPLC을 수행하였다. 6.6-10.6분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 552mg의 순수한 2-5(41%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

16.22 (s, 1 H), 7.49-7.47 (m, 4 H), 7.37-7.31 (m, 6 H), 6.80 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H),  
5.76-5.64 (m, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 5.17-5.11 (m, 4 H), 4.98 (d,  $J = 9.2$ , 1 H), 4.87 (d,  
 $J = 9.8$  Hz, 1 H), 3.96 (m,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 3.83-3.71 (m, 4 H), 3.14 (dd,  $J = 14.7$ ,

4.3 Hz, 1 H), 3.0-2.87 (m, 1 H), 2.55-2.35 (m, 9 H), 2.11 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1 H), 0.82  
(s, 9 H), 0.26 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  820.55 (M+H).

화합물 2-6

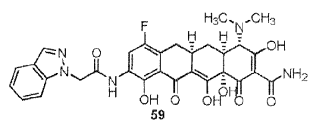


탈기된  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5mL, 1 및 1.5mL 행금으로) 중의 2-5(550mg, 0.671mmol, 1.0당량)의 용액을 실린지를 통해 질소 하에서 N,N-디메틸바르비투르산(324mg, 2.07mmol, 3.0당량), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(56.9mg, 0.0492mmol, 0.07당량)을 함유한 화염 건조된 플라스크에 첨가하였다. 형성된 용액을 35℃로 4시간 동안 가열한 후, 농축시켜 용매를 제거하였다. 형성된 미정제 혼합물을 Sunfire Prep C18 OBD 컬럼[5 $\mu\text{m}$ , 19 × 50mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{H}_2\text{O}$ ; 용매 B: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 3x 3.1mL( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); 구배, 17분에 걸쳐: 80→100% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상의 분취용 역상 HPLC을 통해 정제하였다. 6.1-10.1분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 352mg의 순수한 2-6(71%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.10 (s, 1 H), 7.51-

7.43 (m, 4 H), 7.9-7.29 (m, 6 H), 6.61 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 4.87 (dd,  $J = 22.6$ , 10.4 Hz, 2 H), 3.96 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.12 (dd,  $J = 15.3$ , 10.1 Hz, 1 H), 3.04-2.92 (m, 1 H), 2.55-2.31 (m, 9 H), 2.11 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1 H), 0.82 (s, 9 H), 0.27 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  740.44 (M+H).

화합물 59



THF(600 $\mu\text{L}$ ) 중의 아닐린 2-6(30mg, 0.041mmol, 1당량)의 용액에 브로모아세틸브로마이드(3.7 $\mu\text{L}$ , 0.043mmol, 1.05당량)를 첨가하였다. 15분 후, 인다졸(53mg, 0.45mmol, 10당량)을 첨가하였다. 15시간 후, 반응물질을 80℃로 가열하였다. 26시간 첨가한 후, 추가의 20mg의 인다졸(0.17mmol, 4당량)을 첨가하고, 반응물질을 80℃에서 가열하였다. 20시간 후, 용매를 진공 하에서 제거하고, 형성된 미정제 혼합물을 진공 하에 건조시켰다.

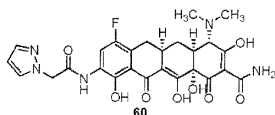
상기 미정제 중간체를 디옥산(1.2mL) 중의 플라스틱 바이알로 옮기고, 불화 수소 수용액(50%, 300 $\mu\text{L}$ )을 첨가하였다. 5시간 후, 반응 용액을  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  수용액(30mL 중의 3.6g)으로 희석하고, EtOAc(2 x 30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다.

탄소상 팔라듐(10%, 10mg)을 디옥산:메탄올(1:1, 1mL) 중의 상기 미정제 중간체의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고, 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전시켰다. 수소 가스를 2분 동안 반응 용액을 통해 버블링시킨 후, 반응물질을 1.5시간 동안 수소 가스 분위기(벌룬) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 오일의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30 × 21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 4.8mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리: 15분에 걸쳐 10→60% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상의 분취용 역상 HPLC 상에서 수행하였다. 14-14.65분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 3.6mg의 화합물 59(15%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1 H), 8.19 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 7.92-7.90 (m, 1 H), 7.72-7.57 (m, 2 H), 7.35-7.29 (m, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 3.16-2.92 (m, 9 H), 2.31-2.18 (m, 2 H), 1.67-1.60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 606.41 (M+H).

[0306]

[0307] 화합물 60



[0308]

[0309] THF(500μl) 중의 아닐린 2-6(22mg, 0.030mmol, 1당량)의 용액에 브로모아세틸브로마이드(2.7μl, 0.031mmol, 1.05당량)를 첨가하였다. 30분 후, 피라졸(36mg, 0.53mmol, 18당량)을 첨가하였다. 20분 후, 반응물질을 1.5시간 동안 80℃로 가열하고, 15시간 동안 실온으로 냉각시킨 후, 4.5시간 동안 80℃에서 가열하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 형성된 미정제 혼합물을 진공 하에 건조시켰다.

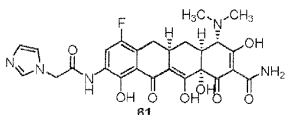
[0310] 상기 미정제 중간체를 아세토니트릴(1.0mL) 중의 플라스틱 바이알로 옮기고, 불화 수소 수용액(50%, 200μl)을 첨가하였다. 20시간 후, 반응 용액을 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 수용액(20mL 중의 2.4g)으로 희석하고, EtOAc(2 x 25mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다.

[0311] 탄소상 팔라듐(10%, 10mg)을 디옥산:메탄올(1:1, 1mL) 중의 상기 미정제 중간체의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전하였다. 수소 가스를 반응 용액을 통해 2분 동안 버블링시키고, 반응물질을 1.5시간 동안 수소 가스 분위기(별론) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 오일의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10μ RP-γ 100R 컬럼[30 × 21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 3.0mL(수중 0.05N HCl 중의 10% CH<sub>3</sub>CN); 구배 용리, 10분에 걸쳐 10→60% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 8.8-10.2분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다. 형성된 황색 고형물을 20분에 걸친 구배로 상기 절차를 사용하여 분취용 역상 HPLC 정제를 통해 2회 정제하였으며, 10.7-12.4분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 8.2mg의 순수한 60(50%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.19 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 8.05-7.92 (m, 2 H), 6.62-6.57 (m, 1 H), 5.33 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 3.16-2.90 (m, 9 H), 2.31-2.17 (m, 2 H), 1.69-1.55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 556.42 (M+H).

[0312]

[0313] 화합물 61



[0314]

[0315] THF(500μl) 중의 아닐린 2-6(23mg, 0.032mmol, 1당량)의 용액에 브로모아세틸브로마이드(2.9μl, 0.034mmol, 1.05당량)를 첨가하였다. 30분 후, 이미다졸(32mg, 0.47mmol, 15당량)을 첨가하고, 용액을 80℃로 가열하였다. 2시간 후, 용액을 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다.

[0316] 상기 미정제 중간체를 디옥산(1.2mL) 중의 플라스틱 바이알에 옮기고, 불화 수소 수용액(50%, 200μl)을 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응 용액을 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 수용액(30mL 중의 2.4g)으로 희석하고, EtOAc(2 x 25mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다.

[0317] 탄소상 팔라듐(10%, 8mg)을 디옥산:메탄올(1:1, 1mL) 중의 상기 미정제 중간체의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전하였다. 수소 가스를 반응 용액을 통해 버블링시키고, 반응물질을 1.5시간 동안 수소 가스 분위기(별론) 하에서 교반하였다. 더욱 많은 팔라듐 촉매를 첨가하고, 소

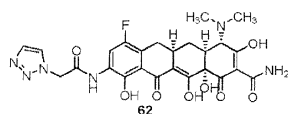
기 및 수소 역충전을 1.5시간 및 5시간 켜 2회 수행하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 오일의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 2.8mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 15분에 걸쳐 10 $\rightarrow$ 60% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 7.0-7.8분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 4.1mg의 순수한 61(23%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.02 (s, 1 H), 8.17 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 3.18-2.90 (m, 9 H), 2.34-2.1.7 (m, 2 H), 1.71-1.56 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  556.45 (M+H).

[0318]

화합물 62



[0320]

THF(500 $\mu$ L) 중의 아닐린 2-6(20.2mg, 0.027mmol, 1당량)의 용액에 브로모아세틸브로마이드(2.5 $\mu$ L, 0.029mmol, 1.05당량)를 첨가하였다. 30분 후, 1H-1,2,3-트리아졸(31 $\mu$ L, 0.54mmol, 20당량)을 첨가하고, 용액을 80 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 17시간 후, 추가의 31 $\mu$ L(20당량)의 1H-1,2,3-트리아졸을 첨가하고, 용액을 22시간 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다.

[0321]

상기 미정제 중간체를 디옥산(1.0mL) 중의 플라스틱 바이알로 옮기고, 불화 수소 수용액(50%, 200 $\mu$ L)을 첨가하였다. 17시간 후, 반응 용액을 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 수용액(20mL 중의 2.4g)으로 희석하고, EtOAc(2 x 25mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다.

[0322]

탄소상 팔라듐(10%, 7mg)을 디옥산:메탄올(1:1, 1mL) 중의 상기 미정제 중간체의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 2회 역충전시켰다. 수소 가스를 반응 용액을 통해 버블링시키고, 반응물질을 1.5시간 동안 수소 가스 분위기(벌룬) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 오일의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 2.5mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 15분에 걸쳐 10 $\rightarrow$ 60% B, 이후 5분 동안 100%로 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 9.25-10.5분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다. 상기과 같이 두번째로 정제를 수행하고, 9.75-10.25분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 1.5mg의 순수한 62(10%)를 수득하였다:

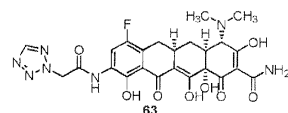
[0323]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (s, 1 H),

8.17 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 3.16-2.92 (m, 9 H), 2.34-2.16 (m, 2 H), 1.71-1.67 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  557.44 (M+H).

[0324]

화합물 63



[0326]

THF(500 $\mu$ L) 중의 아닐린 2-6(16.7mg, 0.023mmol, 1당량)의 용액에 브로모아세틸브로마이드(2.0 $\mu$ L, 0.024mmol, 1.05당량)를 첨가하였다. 20분 후, 테트라졸 용액(CH<sub>3</sub>CN 중의 0.45M, 500 $\mu$ L, 0.23mmol, 10당량)을 첨가하고, 용액을 80 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 4시간 후, 칼륨 카르보네이트(35mg, 0.25mmol, 11당량)를 첨가하고, 반응물질을 35분 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다.

[0327]

상기 미정제 중간체를 디옥산(1.0mL) 중의 플라스틱 바이알로 옮기고, 불화 수소 수용액(50%, 200 $\mu$ L)을 첨가하

[0328]



였다. 18시간 후, 반응 용액을  $K_2HPO_4$  수용액(20mL 중의 2.4g)으로 희석하고, EtOAc(2 x 25mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고( $Na_2SO_4$ ), 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다.

[0329]

탄소상 팔라듐(10%, 7mg)을 디옥산:메탄올(1:1, 1mL) 중의 상기 미정제 중간체의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전시켰다. 수소 가스를 반응 용액을 통해 버블링시키고, 반응물질을 1시간 동안 수소 가스 분위기(별분) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 오일의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10  $\mu$  RP-x 100R 컬럼[30 x 21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B:  $CH_3CN$ ; 주입 부피: 2.5mL(수중 0.05N HCl 중의 10%  $CH_3CN$ ); 구배 용리, 15분에 걸쳐 10→60% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 11.2-12.1분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다. 20분에 걸쳐 연장된 구배로 상기과 같이 두번째로 정제를 수행하였다. 13.7-14.5분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 1.6mg의 순수한 63(13%)를 수득하였다:

$^1H$  NMR

(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.78 (s, 1 H), 8.14 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.17-2.81 (m, 9 H), 2.36-2.16 (m, 2 H), 1.70-1.52 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  558.43 (M+H)

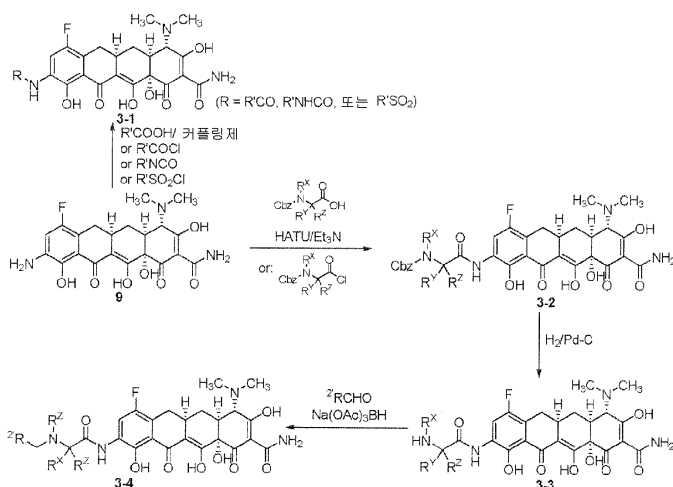
[0330]

[0331]

실시예 3. X가 수소이고, Y가 -NH-C(O)-헤테로시클릴, -NH-C(O)-헤테로아릴, -NH-C(O)[C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>)]<sub>0-1</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>), -NH-C(O)-카르보시클릴, -NH-C(O)-아릴, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -NH-SO<sub>2</sub>-카르보시클릴, -NH-SO<sub>2</sub>-아릴, -NH-SO<sub>2</sub>-헤테로시클릴 또는 -NH-SO<sub>2</sub>-헤테로아릴인 구조식(A)의 화합물의 합성.

[0332]

반응식 3



[0333]

[0334]

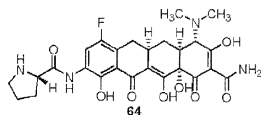
반응식 3에서, R'는 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 또는 -[(C(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>))<sub>0-1</sub>-N(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)]을 나타내고; R<sup>2</sup>'는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)알킬렌-카르보시클릴, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)알킬렌-아릴, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)알킬렌-헤테로아릴, 또는 -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)알킬렌-헤테로시클릴을 나타낸다. 반응식 3에 의해 제조되고, 하기 기재되는 화합물에 있어서, R<sup>Z</sup>는 수소이고, R<sup>X</sup> 및 R<sup>Y</sup>는 이들이 결합되는 탄소 원자 및 질소 원자와 함께 치환되거나 비치환되는 4-7원 포화된 헤테로시클릴을 형성한다. 그러나, 상기 반응식 3은 또한 R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> 및 R<sup>Z</sup>가 구조식(A)에서 정의된 바와 같은 각각의 R<sup>B</sup>, R<sup>D</sup> 및 R<sup>E</sup>인 화합물을 합성하는데 유용할 것임을 당업자들은 용이하게 이해할 것이다.

[0335]

하기 화합물을 반응식 3에 따라 제조하였다.

[0336]

화합물 64



[0337]

[0338]

DMF(200 $\mu$ l) 중의 아닐린 9(17.0mg, 0.038mmol, 1당량)의 용액에 N-벤질옥시카르보닐-L-프롤린산 클로라이드(톨루엔 중 1.0M, 57 $\mu$ l, 1.5당량)를 첨가하였다. 50분 후, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O 중의 0.05N HCl에 의해 3mL로 희석하고, 여과하여 임의의 고형물을 제거하였다. 형성된 용액의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 3.5mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 25분에 걸쳐 10 $\rightarrow$ 20% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 27.1-28.4분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다.

[0339]

탄소상 팔라듐(10%, 10mg)을 디옥산:MeOH(1:3, 2.3mL) 중의 상기 중간체의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전시켰다. 반응 용액을 1.7시간 동안 수소 가스 분위기(벌룬) 하에서 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 잔류물의 절반을 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 1.8mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 10분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 35% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC 정제를 통해 수행하였다. 7.8-8.5분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 1.9mg의 화합물 64(30%)을 수득하였다:

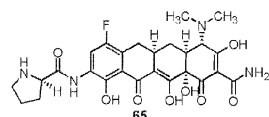
<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.16 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H), 4.59-4.56 (m, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.48-3.33 (m, 2 H), 3.18-2.95 (m, 9 H), 2.59-2.50 (m, 1 H), 2.34-2.05 (m, 5 H), 1.70-1.60 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  545.38 (M+H).

[0340]

[0341]

화합물 65



[0342]

[0343]

DMF(200 $\mu$ l) 중의 아닐린 9(15.7mg, 0.035mmol, 1당량)의 용액에 N-벤질옥시카르보닐-D-프롤린산 클로라이드(톨루엔 중 1.0M, 53 $\mu$ l, 1.5당량)를 첨가하였다. 50분 후, 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O 중의 0.05N HCl에 의해 3mL로 희석하고, 여과하여 임의의 고형물을 제거하였다. 형성된 용액의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 3.5mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 10분에 걸쳐 15 $\rightarrow$ 80% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 6.95-8.10분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다.

[0344]

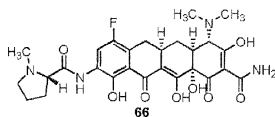
탄소상 팔라듐(10%, 15mg)을 디옥산:MeOH(1:3, 2.3mL) 중의 상기 중간체의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전시키고, 반응물질을 1.5시간 동안 수소 가스 분위기(벌룬) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 잔류물의 절반을 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 1.8mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 10분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 35% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC 정제를 통해 정제하였다. 8.35-8.85분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 0.93mg의 화합물 65(24%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 4.59-4.53 (m, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.48-3.37 (m, 2 H), 3.18-2.90 (m, 9 H), 2.59-2.50 (m, 1 H), 2.34-2.05 (m, 5 H), 1.70-1.59 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  545.37 (M+H).

[0345]

[0346]

화합물 66



[0347]

[0348]

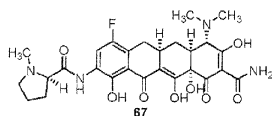
미정제 64(0.012mmol, 1.0당량)의 나머지 절반을 DMF(500 $\mu$ l) 중에 용해시키고, 포름알데히드(37% 수용액, 5.3 $\mu$ l, 0.072mmol, 6당량), 트리에틸아민(5.0 $\mu$ l, 0.036mmol, 3당량), 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(8.4mg, 0.039mmol, 3.2당량)을 순차적으로 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$  중의 0.05N HCl에 의해 1.8mL로 희석하고, Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 1.8mL(수중 0.05N HCl); 구배, 10분에 걸쳐: 0 $\rightarrow$ 30% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC을 통해 정제하였다. 8.6-9.35분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 요망되는 화합물과 과-포르밀화된 생성물의 혼합물을 수득하였다. 형성된 화합물의 혼합물을 4N 수성 HCl 용액(1.5mL)에 용해시키고, 50시간 동안 교반한 후, 동결 건조시켜 1.0mg의 요망되는 화합물 66(15%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 4.36 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.82-3.73 (m, 1 H), 3.20-2.90 (m, 12 H), 2.73-2.68 (m, 1 H), 2.35-2.10 (m, 5 H), 1.70-1.60 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  559.38 (M+H).

[0349]

[0350]

화합물 67



[0351]

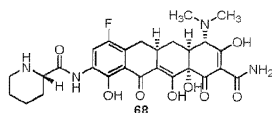
[0352]

미정제 65의 나머지 절반(0.007mmol, 1.0당량)을 DMF(500 $\mu$ l)에 용해시키고, 포름알데히드(37% 수용액, 3.1 $\mu$ l, 0.042mmol, 6당량) 및 TEA(3.0 $\mu$ l, 0.021mmol, 3당량), 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(4mg, 0.026mmol, 2.6당량)을 순차적으로 첨가하였다. 2.2시간 후, 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$  중의 0.05N HCl에 의해 1.8mL로 희석하고, Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 2.0mL(수중 0.05N HCl); 구배, 10분에 걸쳐: 0 $\rightarrow$ 30% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC을 통해 정제하였다. 8.9-9.6분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 요망되는 화합물과 과-포르밀화된 생성물의 혼합물을 수득하였다. 형성된 화합물의 혼합물을 6N 수성 HCl 용액 중에 용해시키고, 50시간 동안 교반한 후, 동결 건조시켜 1.5mg의 요망되는 화합물 67(38%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 4.45-4.34 (m, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.84-3.74 (m, 1 H), 3.20-2.90 (m, 12 H), 2.79-2.65 (m, 1 H), 2.33-2.05 (m, 5 H), 1.70-1.58 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  559.40 (M+H).

[0353]

[0354] 화합물 68



[0355]

[0356]

DMF(200 $\mu$ l) 중의 (S)-(-)-1-Cbz-피페리딘카르복실산(34.2mg, 0.13mmol, 3당량), 및 (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트)(50.0mg, 0.13mol, 3당량)의 용액에 트리에틸아민(18 $\mu$ l, 0.13mmol, 3당량)을 첨가하였다. 30분 후, 아닐린 9(17.5mg, 0.039mmol, 1당량)을 첨가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O 중의 0.05N HCl에 의해 3mL로 희석하고, Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30 × 21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 3.5mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 10분에 걸쳐 15→70% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC을 통해 정제하였다. 9.07-10.0분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다. 탄소상 팔라듐(10%, 4mg)을 디옥산:MeOH(1:3, 1.2mL) 중의 상기 포음의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전시켰다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 수소 가스 분위기(별분) 하에서 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 오일의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30 × 21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 2.0mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 10분에 걸쳐 0→35% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 8.15-8.58분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 0.75mg의 화합물 68(4%)을 수득하였다:

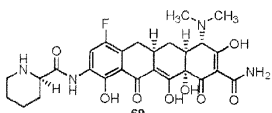
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.15

(d,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H), 4.12-4.06 (m, 2 H), 3.48-3.40 (m, 2 H), 3.20-2.90 (m, 9 H), 2.36-2.18 (m, 3 H), 2.02-1.90 (m, 2 H), 1.82-1.60 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  559.37 (M+H).

[0357]

[0358]

화합물 69



[0359]

[0360]

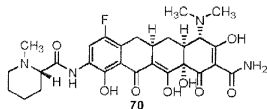
DMF(200 $\mu$ l) 중의 (R)-(+)-1-Cbz-피페리딘카르복실산(35.0mg, 0.13mmol, 3당량), 및 (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트)(50.0mg, 0.13mol, 3당량)의 용액에 TEA(18 $\mu$ l, 0.13mmol, 3당량)를 첨가하였다. 30분 후, 아닐린 9(16.6mg, 0.037mmol, 1당량)을 첨가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O 중의 0.05N HCl에 의해 3mL로 희석하고, Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30 × 21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 3.5mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 10분에 걸쳐 10→50% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC을 통해 정제하였다. 12.1-12.9분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다. 탄소상 팔라듐(10%, 5mg)을 디옥산:MeOH(1:3, 800 $\mu$ l) 중의 이러한 포음의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전시켰다. 반응 혼합물을 1.75시간 동안 수소 가스 분위기(별분) 하에서 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 오일의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30 × 21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 2.0mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 10분에 걸쳐 0→35% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 8.75-9.16분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 0.55mg의 화합물 69(3%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.16

(d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 4.13-4.06 (m, 2 H), 3.50-3.43 (m, 2 H), 3.20-2.90 (m, 9 H), 2.38-2.18 (m, 3 H), 2.04-1.88 (m, 2 H), 1.83-1.60 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  559.38 (M+H).

[0361]

[0362] 화합물 70



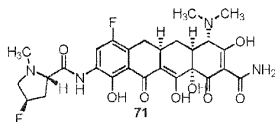
[0363]

[0364] DMF(750 $\mu\text{l}$ ) 중의 화합물 68(0.0138mmol, 1당량)의 용액에 포름알데히드(37% 수용액, 6.2 $\mu\text{l}$ , 0.083mmol, 6당량), TEA(5.8 $\mu\text{l}$ , 0.041mmol, 3당량), 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(11mg, 0.051mmol, 3.7당량)를 순차적으로 첨가하였다. 17시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜 아민을 제거하고, 6N 수성 HCl(500 $\mu\text{l}$ )을 첨가하였다. 19일 후, 반응 용액을 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 2.5mL(수중 0.05N HCl);구배, 15분에 걸쳐: 15 $\rightarrow$ 50% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC을 통해 정제하였다. 5.75-6.2분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 2.4mg의 요망되는 화합물 70(31%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 4.08-4.04 (m, 1 H), 3.59-3.53 (m, 1 H), 3.20-3.10 (m, 5 H), 3.06-2.96 (m, 5 H), 2.90m (s, 3 H), 2.36-2.25 (m, 2 H), 2.11-2.05 (m, 1 H), 2.02-1.94 (m, 2 H), 1.90-1.74 (m, 2 H), 1.71-1.58 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  573.33 (M+H).

[0365]

[0366] 화합물 71



[0367]

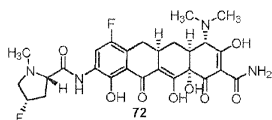
[0368] THF 중의 화합물 9(20mg, 0.045mmol, 1.0당량)에  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (9.5mg, 0.089mmol, 2.0당량), (4R)-4-플루오로-1-메틸-L-프롤린(9.8mg, 0.067mmol, 1.5당량) 및 HATU(34.6mg, 0.047mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. LC-MS 분석에 의해 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. HCl/MeOH(1mL, 4N)을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 혼합물에 첨가하고, 2분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 생성물 71(6.1mg)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 5.51 (d,  $J = 51.6$  Hz, 1 H), 4.76-4.72 (m, 1 H), 4.22-4.16 (m, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.74-3.63 (m, 1 H), 3.21-2.97 (m, 14 H), 2.35-2.21 (m, 2 H), 1.69-1.60 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  577.1 (M+H).

[0369]

[0370] 화합물 72 및 73을 상응하는 아미노산을 사용하여 화합물 71과 유사하게 제조하였다.

[0371] 화합물 72



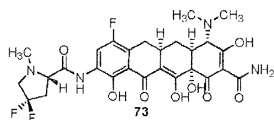
[0372]

[0373] 화합물 71과 유사하게 제조됨:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 5.48 (d,  $J = 51.2$  Hz, 1 H), 4.60-4.56 (m, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 4.05-3.98 (m, 1 H), 3.67-3.54 (m, 1 H), 3.24-2.96 (m, 13 H), 2.55-2.44 (m, 1 H), 2.34-2.22 (m, 2 H), 1.70-1.66 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  577.1 (M+H).

[0374]

[0375] 화합물 73



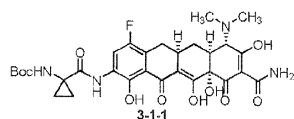
[0376]

[0377] 화합물 71과 유사하게 제조됨:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.76-4.71 (m, 1 H), 4.17-4.12 (m, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.96-3.86 (m, 1 H), 3.67-3.53 (m, 1 H), 3.55-3.53 (m, 1 H), 3.25-2.73 (m, 12 H), 2.33-2.19 (m, 2 H), 1.68-1.59 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  595.3 (M+H).

[0378]

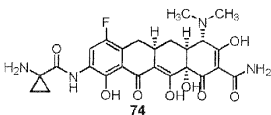
[0379] 화합물 3-1-1



[0380]

[0381] 1-(Boc아미노)시클로프로판카르복실산(67.4mg, 0.335mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(127mg, 0.335mmol), 및 트리에틸아민(0.078mL, 0.56mmol)을 30분 동안 DMF(1mL) 중에서 교반하였다. 화합물 9(50mg, 0.112mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 구배 용리, 10분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 50% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다. 이 물질을 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 구배 용리, 15분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC에 의해 재정제하였다. 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다. 이에 의해 42mg의 화합물 3-1-1(59%, ~80% 순수)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: MS(ESI)  $m/z$  631.41(M+H).

[0382] 화합물 74



[0383]

[0384] 화합물 3-1-1(42mg, 0.067mmol, ~80% 순수)을 1,4-디옥산 중의 4M HCl(5mL) 중에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 구배 용리, 10분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 50% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다. 이 물질을 MeOH(1mL) 중에 용해시키고, 용액을 격렬하게 교반되는 디에틸 에테르(200mL)에 첨가하였다. 형성된 고형물을 셀라이트 패드 상에서 여과하여 수거하였다. 이를 디에틸 에테르로 세척하고(3 times), 고형물을 MeOH 중에 용해시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 이 물질을 동결 건조시켜 25.8mg의 화합물 74를 수득하였다:

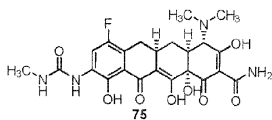


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  with 1 drop DCl)  $\delta$  8.00 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 4.05 (s, 1 H), 3.20-2.85 (m, 9 H), 2.36-2.06 (m, 2 H), 1.70-1.52 (m, 3 H), 1.35-1.22 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  531.33 (M+H).

[0385]

[0386]

화합물 75



[0387]

[0388]

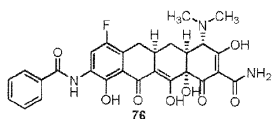
화합물 9(0.260g, 0.50mmol, 1.0당량)의 디클로로메탄(5mL) 현탁액에 실온에 트리에틸아민(0.139mL, 1.00mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 반응물질을 등명한 용액이 형성될 때까지 실온에서 교반하였다. 메틸이소시아네이트(89.4 $\mu$ L, 1.50mmol, 3.0당량)를 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물질을 25℃에서 1시간 동안 교반되게 하였다. 추가의 메틸이소시아네이트(45 $\mu$ L, 0.75mmol, 1.5당량)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. LCMS에 의해 출발 물질이 여전히 존재하는 것으로 나타났다. 용매를 진공 하에 제거하여 미정제 75를 수득하였다. 미정제 생성물을 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 2.0mL(0.05N HCl) 중의 샘플, 구배 용리, 10분에 걸쳐 15→65 % B, 질량에 의한 분획 수집] 상의 HPLC에 의해 정제하여 요망 되는 생성물 75를 황색 고형물(80mg, 31.7 %)로서 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.13 -2.93 (m, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.27-2.15 (m, 2 H), 1.69-1.57 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  505.41 (M+H).

[0389]

[0390]

화합물 76



[0391]

[0392]

THF 중의 화합물 9(20mg, 0.045mmol, 1.0당량)을  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (9.5mg, 0.089mmol, 2.0당량) 및 0.1mL 벤조일 클로라이드 용액(1mL THF 중의 54  $\mu$ L, 0.047mmol, 1.05당량)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS 분석에 의해 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. HCl/MeOH(1mL, 4N)을 0℃에서 혼합물에 첨가하고, 2분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 생성물 76(5.5mg)을 수득하였다:

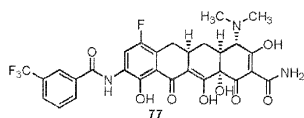
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 7.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.66-7.54 (m, 3 H), 4.11 (s, 1 H), 3.21-2.90 (m, 9 H), 2.37-2.24 (m, 2 H), 1.72-1.66 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  552.1 (M+H).

[0393]

[0394]

화합물 77 및 83을 상응하는 산 클로라이드를 사용하여 화합물 76과 유사하게 제조하였다.

화합물 77

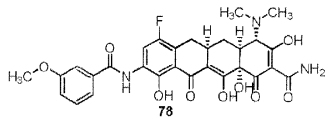


[0395]



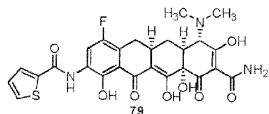
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (s, 1 H), 8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.14 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 7.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.76 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.21-2.89 (m, 9 H), 2.35-2.22 (m, 2 H), 1.71-1.61 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  620.1 (M+H).

#### 화합물 78



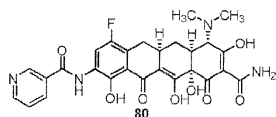
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 7.41-7.33 (m, 3 H), 7.09-7.07 (m, 1 H), 4.00 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.12-2.86 (m, 9 H), 2.23-2.13 (m, 2 H), 1.60-1.50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  582.1 (M+H).

#### 화합물 79



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 7.78 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.22 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.20-2.98 (m, 9 H), 2.36-2.20 (m, 2 H), 1.68-1.61 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  558.1 (M+H).

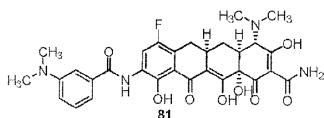
#### 화합물 80



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.34 (s, 1 H), 9.04-9.00 (m, 2 H), 8.20-8.15 (m, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.27-2.94 (m, 9 H), 2.34-2.18 (m, 2 H), 1.68-1.59 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  553.1 (M+H).

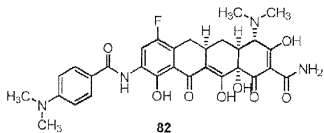
[0396]

화합물 81



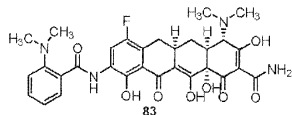
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.13-8.06 (m, 2 H), 7.98 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.77 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.67 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 3.14-2.83 (m, 9 H), 2.27-2.13 (m, 2 H), 1.64-1.52 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  595.1 (M+H).

화합물 82



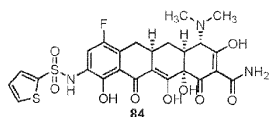
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 4.02 (s, 1 H), 3.19 (s, 6 H), 3.12-2.88 (m, 9 H), 2.24-2.13 (m, 2 H), 1.60-1.51 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  595.1 (M+H).

화합물 83



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19-8.14 (m, 2 H), 8.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.91-7.89 (m, 1 H), 7.76-7.74 (m, 1 H), 4.12 (s, 1 H), 3.32 (s, 6 H), 3.21-2.96 (m, 9 H), 2.41-1.98 (m, 2 H), 1.72-1.59 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  595.0 (M+H).

화합물 84



[0397]

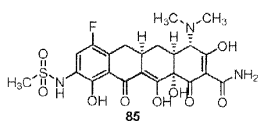
THF 중의 화합물 9(20mg, 0.045mmol, 1.0당량)를 DIEA(11.5mg, 0.089mmol, 2.0당량) 및 2-티오펜설폰닐 클로라이드(12.2mg, 0.067mmol, 1.5당량)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. LC-MS 분석에 의해 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. HCl/MeOH(1mL, 4N)을 0℃에서 혼합물에 첨가하고, 2분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 84(2.0mg)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.75 (dd,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 7.09 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.11-2.92 (m, 9 H), 2.30-2.18 (m, 2 H), 1.68-1.58 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  593.9 (M+H).

[0399]

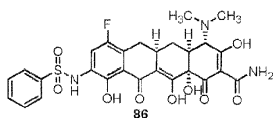
[0400] 화합물 85 및 87을 상응하는 설포닐 클로라이드를 사용하여 화합물 84과 유사하게 제조하였다.

화합물 85



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.21-2.90 (m, 12 H), 2.34-2.22 (m, 2 H), 1.67-1.61 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  526.1 (M+H).

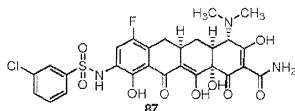
화합물 86



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.58-7.46 (m, 4 H), 4.07 (s, 1 H), 3.10-2.92 (m, 9 H), 2.35-2.25 (m, 2 H), 1.65-1.55 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  552.1 (M+H).

[0401]

화합물 87

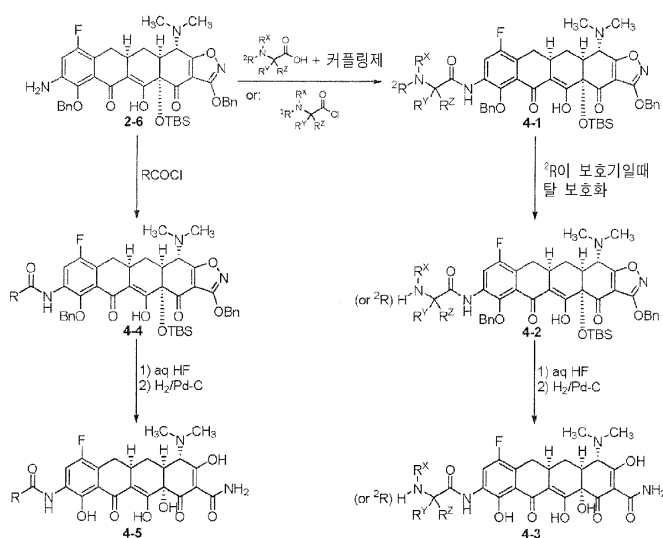


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.72 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.41-7.38 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 3.03-2.82 (m, 9 H), 2.19-2.06 (m, 2 H), 1.53-1.50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  622.1 (M+H).

[0403]

[0404] 실시예 4. X가 수소이고, Y가 -NH-C(O)-헤테로시클릴 또는 -NH-C(O)-헤테로아릴인 구조식(I)의 화합물의 합성.

[0405] 반응식 4



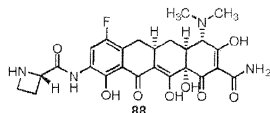
[0406]

[0407] 반응식 4에서, R은 헤테로아릴을 나타내고,  $R^2$ 는 구조식(A)에서 정의된 바와 같은  $R^A$ 이다. 반응식 4에 의해 제조되고, 하기 기재되는 화합물에 있어서,  $R^Z$ 는 수소이고,  $R^X$  및  $R^Y$ 는 이들이 각각 결합되는 탄소 원자 및 질소와

함께 치환되거나 비치환되는 4-7원 포화된 헤테로시클릴을 형성한다. 그러나, 상기 반응식 4는 또한  $R^X$ ,  $R^Y$  및  $R^Z$ 가 구조식(A)에서 정의된 바와 같은 각각의  $R^B$ ,  $R^D$  및  $R^E$ 인 화합물을 합성하는데 유용할 것임을 당업자들은 용이하게 이해할 것이다.

[0408] 하기 화합물을 반응식 4에 따라 제조하였다.

[0409] 화합물 88



[0410]

[0411] THF(1.5mL) 중의 1-Fmoc-L-아세티딘-2-카르복실산(135mg, 0.42mmol, 2.9당량), 및 (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트)(164mg, 0.43mmol, 3당량)의 현탁액에 트리에틸아민(60 $\mu$ L, 0.43mmol, 3당량)을 첨가하였다. 30분 후, 아닐린 2-6(106mg, 0.14mmol, 1당량)을 첨가하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 오일의 분취용 역상 HPLC를 Sunfire Prep C18 OBD 컬럼[5 $\mu$ m, 19  $\times$  50mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.1% HCO<sub>2</sub>H를 함유한 H<sub>2</sub>O; 용매 B: 0.1% HCO<sub>2</sub>H를 함유한 CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 3  $\times$  2.0mL(CH<sub>3</sub>CN); 구배, 15분에 걸쳐: 80 $\rightarrow$ 100% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 10.35-12.0분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 131mg의 황색 분말을 수득하였다.

[0412] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 중의 상기 중간체의 용액에 피페리딘(500 $\mu$ L)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 용액을 pH 7의 인산염 완충액에 붓고, EtOAc(3  $\times$  20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 형성된 미정제 오일을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리사이클, 5g, 헥산 구배의 0 내지 5, 내지 10 내지 50% EtOAc)를 통해 정제하였다.

[0413] 상기 중간체의 절반(24mg)을 아세트니트릴(1mL) 중에 용해시키고, HF의 수용액(50%, 200 $\mu$ L)을 첨가하였다. 18.5시간 후, 반응 용액을 K<sub>3</sub>HPO<sub>4</sub> 수용액(20mL 중의 2.5g)에 붓고, EtOAc(2  $\times$  25mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압하에서 농축하였다.

[0414] 탄소상 팔라듐(10%, 12.5mg)을 디옥산:MeOH(1:1, 1mL) 중의 상기 중간체의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전시켰다. 수소 가스를 반응 용액을 통해 3회 버블링시키고, 반응 혼합물을 4.5시간 동안 수소 분위기(별론) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 오일의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 3.0mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 10분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 30% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 3.0mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 10분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 30% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수집]. 9.8-11.25분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켰다. 형성된 순수하지 않은 분말을 12분에 걸쳐 15 $\rightarrow$ 50% B의 구배 용리로 상기과 같이 분취용 역상 HPLC를 통해 정제하였다. 6.5-8.0분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 2.0mg의 화합물 88(5%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.25 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H), 5.29-5.24 (m, 1 H), 4.20-4.11 (m, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.19-2.89 (m, 10 H), 2.69-2.56 (m, 1 H), 2.33-2.19 (m, 2 H), 1.68-1.56 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  531.30 (M+H).

[0415]

[0416] N-메틸-L-아세티딘-2-카르복실산



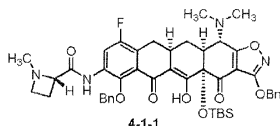
[0417]

[0418] MeOH(3.6mL) 중의 L-아제티딘-2-카르복실산(290mg, 2.87mmol, 1당량)의 현탁액에 포름알데히드 수용액(37%, 235 $\mu$ L, 3.15mmol, 1.1당량) 및 탄소상 팔라듐(10%, 76mg)을 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전시켰다. 반응물질을 19시간 동안 수소 가스의 분위기(별론) 하에서 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하였다. 형성된 용액을 감압 하에서 농축시키고 톨루엔으로부터 3회 농축시키고, 진공 하에서 건조시켜 N-메틸-L-아제티딘-2-카르복실산을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.50 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 1 H), 3.96 (dt,  $J$  = 4.3, 9.8 Hz, 1 H), 3.81 (q,  $J$  = 9.8 Hz, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 2.71-2.60 (m, 1 H), 2.50-2.38 (m, 1 H).

[0419]

[0420] 화합물 4-1-1



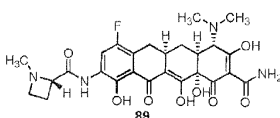
[0421]

[0422] 아닐린 2-6(302mg, 0.408mmol, 1당량) 및 N-메틸-L-아제티딘-2-카르복실산(148mg, 1.28mmol, 3.1당량)의 현탁액에 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(395mg, 1.23mmol, 3당량) 및 DIEA(285 $\mu$ L, 1.64mmol, 4당량)를 첨가하였다. 16.5시간 후, 형성된 오렌지색 용액을 감압 하에서 농축시키고, Sunfire Prep C18 OBD 컬럼[5 $\mu$ m, 19  $\times$  50mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.1% HCO<sub>2</sub>H를 함유한 H<sub>2</sub>O; 용매 B: 0.1% HCO<sub>2</sub>H를 함유한 CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 4 x 2.5-3.0mL(CH<sub>3</sub>CN); 구배, 15분에 걸쳐 50 $\rightarrow$ 90% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC을 통해 정제하였다. 4.6-6.5분 및 6.5-9.4분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 따로따로 수거하고, 동결 건조시켜 147mg의 4-1-1(43%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.04 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H), 8.48 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H), 7.54-7.48 (m, 4 H), 7.40-7.32 (m, 5 H), 5.36 (s, 2 H), 4.99 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1 H), 4.90 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1 H), 3.96 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1 H), 3.54 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 3.39-3.34 (m, 1 H), 3.25-3.19 (m, 1 H), 3.05-2.92 (m, 2 H), 2.58-2.36 (m, 10 H), 2.23-2.06 (m, 4 H), 0.81 (s, 9 H), 0.28 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  837.37 (M+H).

[0423]

[0424] 화합물 89



[0425]

[0426] 디옥산(3.5mL) 중의 4-1-1(147mg, 0.175mmol, 1당량)의 용액에 HF 수용액(50%, 750 $\mu$ L)을 첨가하였다. 4시간 후, 반응 용액을 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 수용액(90mL 중의 9g)에 붓고, EtOAc(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 128.4mg의 미정제 황색 포움을 수득하였다.

[0427]

HF 탈보호 생성물(144mg, 0.199mmol, 1당량)을 디옥산:MeOH(1:1, 4mL) 중에 용해시키고, 탄소상 팔라듐(10%, 43.5mg)을 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전시켰다. 수소 가스를 반응 용액을 통해 3회 버블링시키고, 반응 혼합물을 3.25시간 동안 수소 가스의 분위기(별론) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 이 오일의 분취용 역상 HPLC를 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 2 x 3.2mL(수중 0.05N HCl); 구배, 20분에 걸쳐: 10 $\rightarrow$ 35% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 각각의 수행에 대해 6.10-8.40분 및 6.9-9.4분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 합하였다. 0 $^{\circ}$ C에서 용액의 pH를 0.5M NaOH 수용액(대략 7.8mL)을 적가하고, 전자 pH 미터로 모니터링함으로써 조절하였다(pH 1.8 내지 pH 7.4). 수용액을

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 x 60mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 79.7mg의 화합물 89을 유리 염기(0.146mmol, 73%)로서 수득하였다. 이 황색 고형물을 MeOH(3mL) 중에 용해시키고,  $\text{MeSO}_3\text{H}$ (19 $\mu\text{l}$ , 0.292mmol, 2당량)을 첨가하였다. 용액을 감압 하에서 농축시키고, 진공 하에서 건조시키고, 물로부터 동결 건조시켜 105mg의 89를 디메실레이트 염으로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H), 5.16 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 4.21-4.12 (m, 1 H), 4.09-4.02 (m, 2 H), 3.17-2.85 (m, 10 H), 2.68 (s, 6 H, 메실레이트 H), 2.64-2.59 (m, 1 H), 2.34-2.15 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  545.18 (M+H).

[0428]

[0429]

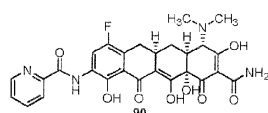
화합물 90 - 94을 제조하기 위한 일반적인 절차

[0430]

THF(0.05-0.09M) 중의 아닐린 2-6(1당량)의 용액에 산 클로라이드(3당량)를 첨가하였다. 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 형성된 오일을 디옥산(1mL) 중에 용해시키고, HF 수용액(50%, 200  $\mu\text{L}$ )을 첨가하였다. 완료되면, 반응물질을  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  수용액(30mL 중의 2.6g)에 붓고, EtOAc(2 x 25mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 탄소상 팔라듐(10%)을 디옥산:MeOH(1:1, 1mL) 중의 상기 미정제 오일의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고, 수소 가스로 3회 역충전시킨 후, 용액을 2분 동안 수소를 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 반응물질을 2시간 동안 수소 가스의 분위기(별론) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용 역상 HPLC에 의해 정제하였다.

[0431]

화합물 90



[0432]

[0433]

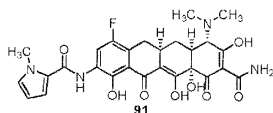
하기 시약: 아닐린 2-6(21.1mg, 0.028mmol, 1당량), 피콜리노일 클로라이드 히드로클로라이드(15.8mg, 0.088, 3당량), 트리에틸아민(11.7 $\mu\text{L}$ , 0.084mmol, 3당량)과 함께, 그리고 10% Pd-C(10mg)을 사용하여 상기 일반적인 절차에 의해 제조하여 미정제 오일을 수득하였다. 미정제 생성물의 분취용 역상 HPLC를 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30 x 21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 2.5mL(수중 0.05N HCl); 구배, 20분에 걸쳐: 10→60% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 14.8-16.4분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 5.8mg의 요망되는 화합물 90(37%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.73-8.69 (m, 1 H), 8.58-8.52 (m, 1 H), 8.27-8.21 (m, 1 H), 8.08-8.00 (m, 1 H), 7.66-7.60 (m, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.29-2.92 (m, 9 H), 2.38-2.18 (m, 2 H), 1.72-1.60 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  553.27 (M+H).

[0434]

[0435]

화합물 91



[0436]

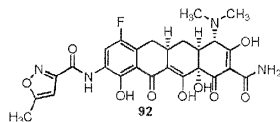
[0437]

하기 시약을 사용하여 상기 일반적인 절차에 의해 제조하였다: 아닐린 2-6(31.0mg, 0.042mmol, 1당량), 1-메틸 피롤-2-카르보닐 클로라이드(22mg, 0.15mmol, 3당량), 및 10% Pd-C(10mg). 미정제 생성물의 분취용 역상 HPLC를 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30 x 21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 2.0mL(수중 0.05N HCl); 구배, 20분에 걸쳐: 20→70% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시키고, 20분에 걸쳐 구배: 10→60% B인 동일한 시스템을 통해 재정제하였다. 15.5-16.5분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는

분획을 수거하고, 동결 건조시켜 2.5mg의 요망되는 화합물 91(11%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H), 6.98-6.86 (m, 2 H), 6.17-6.10 (m, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.19-2.90 (m, 9 H), 2.33-2.18 (m, 2 H), 1.80-1.56 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  555.32 (M+H).

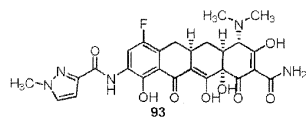
화합물 92



하기 시약을 사용하여 상기 일반적인 절차에 의해 제조하였다: 아닐린 2-6(31.0mg, 0.042mmol, 1당량), 5-메틸이속사졸-3-카르보닐 클로라이드(19.0mg, 0.13mmol, 3당량), 및 10% Pd-C(10mg). 미정제 생성물의 분취용 역상 HPLC를 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 2.8mL(수중 0.05N HCl); 구배, 20분에 걸쳐: 10 $\rightarrow$ 60% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 14.5-15.5분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 4.0mg의 요망되는 화합물 92(17%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.32 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.19-2.90 (m, 9 H), 2.52 (s, 3 H), 2.34-2.18 (m, 2 H), 1.71-1.58 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  557.26 (M+H).

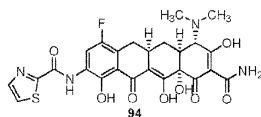
화합물 93



하기 시약을 사용하여 상기 일반적인 절차에 의해 제조하였다: 아닐린 2-6(30.0mg, 0.041mmol, 1당량), 1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐 클로라이드(16.8mg, 0.12mmol, 3당량), 및 10% Pd-C(20mg). 미정제 생성물의 분취용 역상 HPLC를 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 3.2mL(수중 0.05N HCl); 구배, 20분에 걸쳐: 10 $\rightarrow$ 60% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 12.5-14.5분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 11.2mg의 요망되는 화합물 93(49%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 6.82-6.76 (m, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.16-2.90 (m, 9 H), 2.31-2.16 (m, 2 H), 1.70-1.56 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  556.31 (M+H).

화합물 94



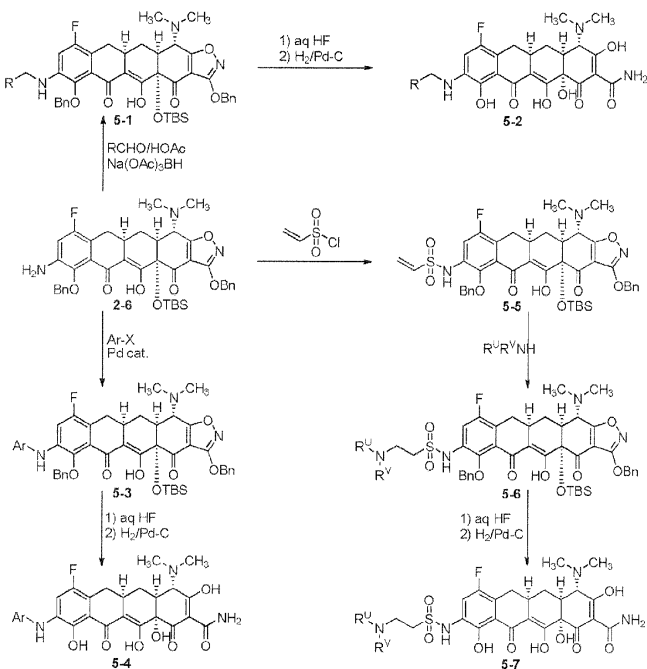
하기 시약을 사용하여 상기 일반적인 절차에 의해 제조하였다: 아닐린 2-6(30.0mg, 0.041mmol, 1당량), 1,3-티아졸-2-카르보닐 클로라이드(17.8mg, 0.12mmol, 3당량), 및 10% Pd-C(15mg). 미정제 생성물의 분취용 역상 HPLC를 Polymerx 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 3.2mL(수중 0.05N HCl); 구배, 20분에 걸쳐: 10 $\rightarrow$ 60% B; 질량에 의한 분획 수집]을 사용하는 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 14.6-17.0분에서 용리되는 요망되는 MW를 갖는 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 5.4mg의 요망되는 화합물 94(23%)을 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H), 8.02 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H), 7.95 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.20-2.90 (m, 9 H), 2.34-2.17 (m, 2 H), 1.70-1.56 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  559.23 (M+H).

[0450]

[0451] 실시예 5. Y가  $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$  또는  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$ 인 구조식(A)의 화합물의 합성

[0452] 반응식 5

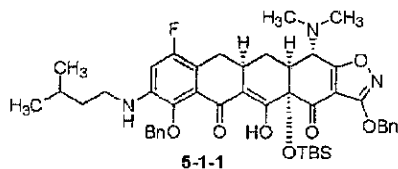


[0453]

[0454] 반응식 5에서, R은  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬,  $-(\text{C}_0-\text{C}_5)$ 알킬렌-카르보시클릴,  $-(\text{C}_0-\text{C}_5)$ 알킬렌-아릴,  $-(\text{C}_0-\text{C}_5)$ 알킬렌-헤테로시클릴,  $-(\text{C}_0-\text{C}_5)$ 알킬렌-헤테로아릴,  $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 알킬렌- $\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$ 이며; Ar은 아릴 또는 헤테로아릴 기이며;  $\text{R}^{\text{U}}$  및  $\text{R}^{\text{V}}$ 는 각각 구조식(B)에서 규정된 바와 같이  $\text{R}^{\text{A}}$  및  $\text{R}^{\text{B}}$ 이다.

[0455] 하기 화합물들을 반응식 5에 따라 제조하였다.

[0456] 화합물 5-1-1

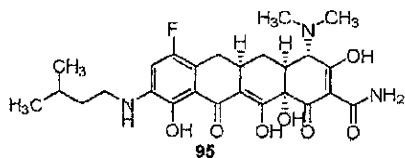


[0457]

[0458] 화합물 2-6(150mg, 0.203mmol, 1.0당량)을 1,2-디클로로에탄(3mL) 중에 용해시켰다. HOAc(58.1 $\mu\text{l}$ , 1.01mmol, 5당량) 및 이소말레르알데히드(32.9 $\mu\text{l}$ , 0.304mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. Na(OAc)<sub>3</sub>BH(129mg, 0.609mmol, 3.0당량)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10mL)로 세척하고, 농축시켜 미정제물 5-1-1(250mg)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다: MS(ESI)  $m/z$  810.59(M+H).

[0459] 화합물 95





[0460]

[0461]

수성 HF(0.3mL, 48-50%)를 25℃에서 플라스틱 바이알에서 5-1-1(250mg 미정제)의 CH<sub>3</sub>CN 용액(1.5mL)에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(2g)의 수용액(10mL)에 부었다. 용액을 EtOAc (3 x 15mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 중간체(155mg)를 수득하였다.

[0462]

10% Pd-C(20mg)를 상기 미정제 중간체의 디옥산/MeOH 용액(4mL, 1:1)에 첨가하였다. HCl/MeOH(0.5mL, 0.5N)를 또한 첨가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>(벌룬)하, 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 미정제 생성물 144mg을 수득하였다. 미정제 생성물을 Polymerx 10μ RP-γ 100R 컬럼 [30 × 21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN, 2.0mL(0.05N HCl) 중 샘플, 15분에 걸쳐 10 → 100% B로 구배 용리, 질량에 의한 분획 수거] 상에서 HPLC로 정제하여 요망되는 생성물 95를 황색 고형물로 수득하였다(82mg, 78 %, 2 단계):

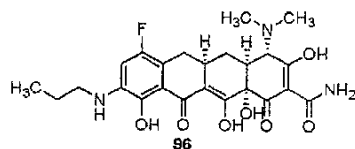
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.12 (s, 1 H), 3.42-3.37 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.21 -2.97 (m, 3 H), 2.39-2.30 (m, 1 H), 2.29-2.22 (m, 1 H), 1.79-1.59 (m, 4 H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 518.43 (M+H).

[0463]

[0464]

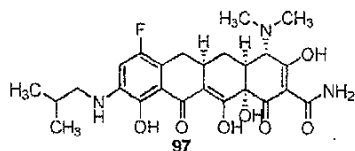
화합물 96-101을 환원성 알킬화 단계에서 상응하는 알데히드를 이용하여 화합물 95와 유사하게 제조하였다.

화합물 96



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.21 -2.95 (m, 3 H), 2.35 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.27-2.20 (m, 1 H), 1.82-1.72 (m, 2 H), 1.71-1.60 (m, 1 H), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 490.32 (M+H).

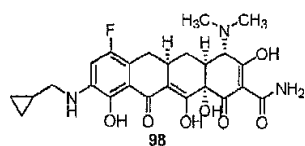
화합물 97



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.24 -2.95 (m, 11 H), 2.33 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.27-2.20 (m, 1 H), 2.11-1.98 (m, 1 H), 1.71-1.60 (m, 1 H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 504.46 (M+H).

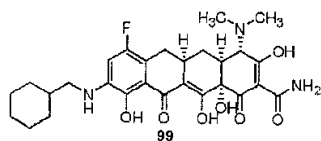
[0465]

화합물 98



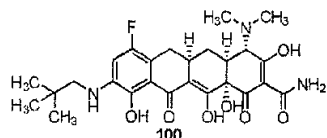
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.28-2.95 (m, 11 H), 2.41-2.31 (m, 1 H), 2.27-2.20 (m, 1 H), 2.11-1.98 (m, 1 H), 1.72-1.60 (m, 1 H), 1.20-1.11 (m, 1 H), 0.74-0.68 (m, 2 H), 0.43-0.38 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  502.40 (M+H).

화합물 99



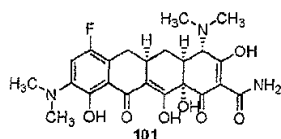
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.97-6.89 (m, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 3.14-2.92 (m, 11 H), 2.30-2.15 (m, 2 H), 1.89-1.59 (m, 7 H), 1.38-1.20 (m, 3 H), 1.11-1.00 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  544.50 (M+H).

화합물 100



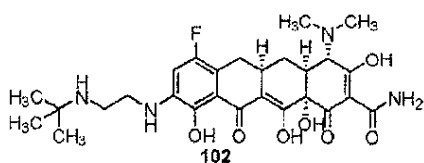
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.83 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 3.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 3.11-2.93 (m, 5 H), 2.27-2.14 (m, 2 H), 1.67-1.57 (m, 1 H), 1.04 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  518.48 (M+H).

화합물 101



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.46-7.42 (m, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.33 (s, 6 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.17-2.95 (m, 3 H), 2.44-2.34 (m, 1 H), 2.29-2.22 (m, 1 H), 1.71-1.60 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  476.29 (M+H).

화합물 102

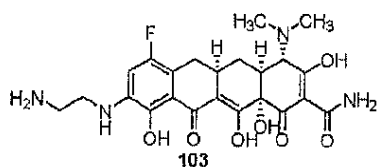


[0470]  $t\text{BuN}(\text{Cbz})\text{CH}_2\text{CHO}$ 를 이용하여 화합물 95와 유사하게 제조하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.72 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.54-3.46 (m, 2 H), 3.26-3.19 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 3.14-2.92 (m, 3 H), 2.23-2.14 (m, 2 H), 1.67-1.55 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  547.51 (M+H).

[0471]

[0472] 화합물 103



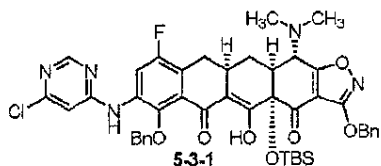
[0473]

[0474] 화합물 103을 또한 화합물 102의 제조로부터 분리하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.71 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.47 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 3.17 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 3.13-2.92 (m, 3 H), 2.23-2.12 (m, 2 H), 1.66-1.54 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  491.42 (M+H).

[0475]

[0476] 화합물 5-3-1



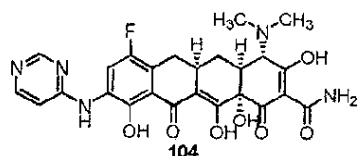
[0477]

[0478] 아닐린 2-6(18.2mg, 0.024mmol, 1당량),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (3.0mg, 0.0033mmol, 0.13당량), 크산트포스(Xantphos)(3.4mg, 0.0059mmol, 0.25당량),  $\text{K}_3\text{PO}_4$ (40mg, 0.188mmol, 7.8당량) 및 4,6-디클로로피리미딘(6.5mg, 0.044mmol, 1.8당량)을 함유한 용기를 소기시키고, 질소 가스로 3회 다시 충전하였다. 디옥산( $500\mu\text{l}$ )을 첨가하고, 반응 혼합물을 격렬하게 교반하고,  $80^\circ\text{C}$ 에서 4.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 얻어진 황색 오일의 분취용 역상 HPLC를 Sunfire Prep C18 OBD 컬럼( $5\mu\text{m}$ ,  $19 \times 50\text{mm}$ ; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{H}_2\text{O}$ ; 용매 B: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 1.8mL( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); 구배: 15분에 걸쳐 80→100% B; 질량에 의한 분획 수거]을 이용하여 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 9.2-9.8분에 용리하는 요망되는 MW를 함유한 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 7.5mg의 화합물 5-3-1(37%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.97 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.33 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 7.52-7.46 (m, 2 H), 7.40-7.28 (m, 8 H), 7.07 (s, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 4.97 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H), 4.88 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 3.95 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 3.28-3.19 (m, 1 H), 3.09-2.98 (m, 1 H), 2.61-2.54 (m, 1 H), 2.54-2.39 (m, 8 H), 2.16 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1 H), 0.83 (s, 9 H), 0.28 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  852.57 (M+H).

[0479]

[0480] 화합물 104



[0481]

[0482]

디옥산(1.4mL) 중 5-3-1(7.5mg, 0.0088mmol, 1당량)의 용액에 HF의 수용액(50%, 200 $\mu$ L)을 첨가하였다. 15.5시간 후에, 반응 용액을 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 수용액(20mL 중 2.4g)에 붓고 EtOAc(2 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 탄소 상 팔라듐(10%, 10mg)을 디옥산:MeOH(1:1, 1mL) 중의 이러한 오일의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀(septum)을 끼우고 소기시키고 수소 가스로 3회 다시 충전하였다. 수소 가스를 3분 동안 반응 용액을 통해 버블링시키고, 반응 혼합물을 수소 가스의 분위기(별론) 하에서 2.5시간 동안 버블링시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압하에서 농축하였다. 얻어진 오일의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 2.0mL(수중 0.05N); 10분에 걸쳐 10 $\rightarrow$ 50% B로 구배 용리, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수거]을 이용하여 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 6.90-7.80분에서 용리하는, 요망되는 MW를 함유한 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 2.2mg의 104(48%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.83 (s, 1 H),

8.37-8.25 (m, 1 H), 8.18-8.05 (m, 1 H), 7.30-7.20 (m, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.20-2.90

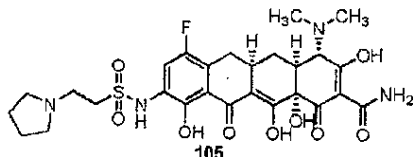
(m, 9 H), 2.40-2.29 (m, 1 H), 2.27-2.19 (m, 1 H), 1.72-1.58 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z*

526.31 (M+H).

[0483]

[0484]

화합물 105



[0485]

[0486]

1,2-디클로로에탄(500 $\mu$ L) 중의 아닐린 2-6(30.0mg, 0.041mmol, 1당량)의 용액에 피리딘(16.3 $\mu$ L, 0.20mmol, 5당량) 및 2-클로로에탄설포닐 클로라이드(21 $\mu$ L, 0.20mmol, 5당량)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 45 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 1시간 후에, 반응물은 고체 황색 겔이었으며, 다른 500 $\mu$ L 1,2-디클로로에탄을 첨가하여 현탁액을 형성시키고, 반응물을 밀봉하고 45 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 18.5시간 후에, 피롤리딘(68 $\mu$ L, 0.82mmol, 20당량)을 첨가하고, 반응물을 45 $^{\circ}$ C로 2.5시간 동안 가열하였다. 용액을 수성 pH 7 인산염 완충액(8mL)에 붓고, EtOAc(2 x 25mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압하에서 농축하였다. CH<sub>3</sub>CN(1.8mL) 중의 이러한 미정제 오일의 용액에, HF의 수용액(50%, 300 $\mu$ L)을 첨가하였다. 15시간 후에, 반응 용액을 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 수용액(30mL 중 3.6g)에 붓고, EtOAc(3 x 15mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 탄소상 팔라듐(10%, 8.4mg)을 디옥산:MeOH(1:1, 1.2mL) 중의 이러한 오일의 용액에 첨가하였다. 플라스크에 셉텀을 끼우고 소기시키고 수소 가스로 3회 다시 충전하고, 반응 혼합물을 수소 가스의 분위기(별론) 하에서 1.5시간 동안 교반하였다. 다른 10mg 팔라듐 촉매를 첨가하고, 반응을 소기시키고, 상기와 같이 수소 가스로 다시 채웠다. 6시간 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 팔라듐 촉매를 제거하고, 감압하에서 농축하였다. 얻어진 오일의 분취용 역상 HPLC 정제를 Polymerx 10 $\mu$  RP- $\gamma$  100R 컬럼[30  $\times$  21.20mm, 10 마이크론, 용매 A: 수중 0.05N HCl, 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 3.5mL(수중 0.05N HCl); 구배 용리, 10분에 걸쳐 0 $\rightarrow$ 100% B, 이후 5분 동안 100%에서 유지; 질량에 의한 분획 수거]을 이용하여 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 6.3-7.1분 및 8.7-9.3분에서 용리하는, 요망되는 MW를 함유한 분획의 두개의 셋트를 별도로 수거하고, 동결 건조시켜 9.7mg의 미정제 화합물(105)을 수득하였다. 20분에 걸쳐 20 $\rightarrow$ 70% B의 구배 용리로 분취용 역상 HPLC에 의한 정제는 3.3mg의 순수 물질(105)(13%)을 수득하였다:

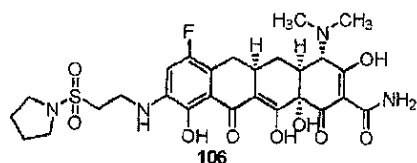
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.44

(d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.79-3.65 (m, 4 H), 3.63-3.56 (m, 2 H), 3.18-2.90 (m, 11 H), 2.35-2.26 (m, 1 H), 2.26-2.10 (m, 3 H), 2.10-1.96 (m, 2 H), 1.69-1.59 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  609.36 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

[0487]

[0488]

화합물 106



[0489]

[0490]

화합물 106(1.7mg, 7%)을 또한 화합물 105의 제조로부터 분리하였다:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.71 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 3.67-3.60 (m, 2 H), 3.38-3.33 (m, 4 H), 3.09-2.90 (m, 9 H), 2.24-2.13 (m, 2 H), 1.95-1.91 (m, 5 H), 1.90-1.85 (m, 1 H), 1.68-1.55 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  609.36 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

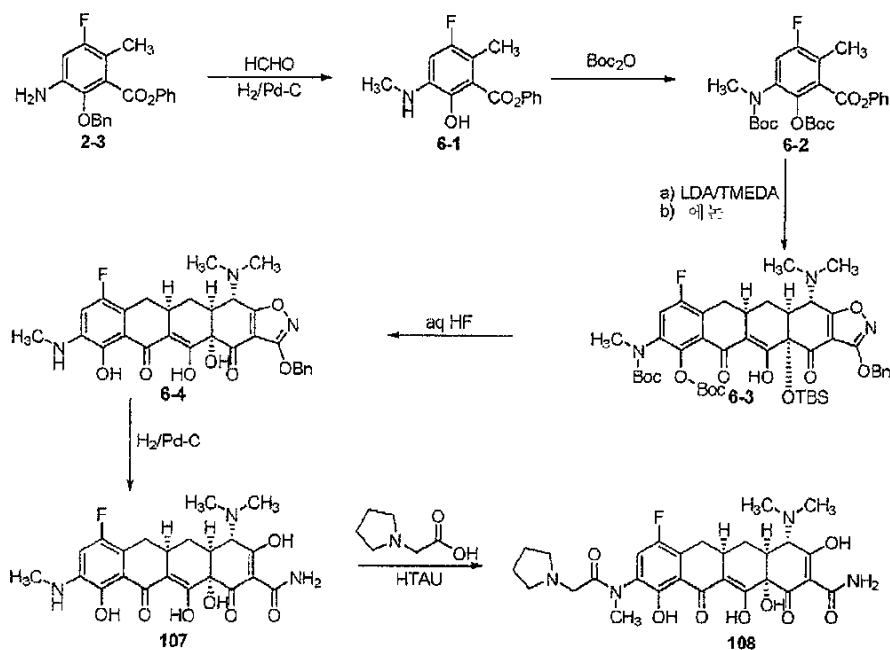
[0491]

[0492]

실시예 6. 화합물(107 및 108)의 합성

[0493]

반응식 6



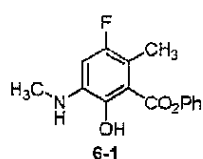
[0494]

[0495]

하기 화합물을 반응식 6에 따라 제조하였다.

[0496]

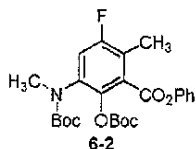
화합물 6-1



[0497]

[0498] MeOH(20mL) 중의 화합물 2-3(5.0g, 14.25mmol, 1.0당량)에 HCHO(2.3g, 37%, 28.50mmol, 2.0당량) 및 탄소상 팔라듐(0.5g, 10wt%)의 수용액을 첨가하였다. 반응을 수소로 퍼징하고 H<sub>2</sub>(별분)하, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 1.3g 미정제 화합물 6-1을 황색 고형물로서 수득하였다.

[0499] 화합물 6-2

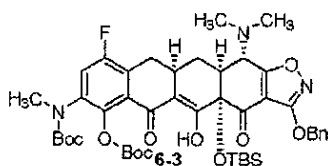


[0500]

[0501] DCM 중의 화합물 6-1(0.9g, 3.27mmol, 1.0당량)에 Boc<sub>2</sub>O(2.14g, 9.81mmol, 3.0당량)를 적가하였다. DMAP(135mg, 15wt%)를 혼합물에 첨가하고, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 1시간 동안 환류하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 미정제 화합물을(PE:EA= 200:1→100:1)로 용리하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 6-2(1.16g, 73.4%)를 옅은 황색 고형물로서 수득하였다.

[0502]

[0503] 화합물 6-3



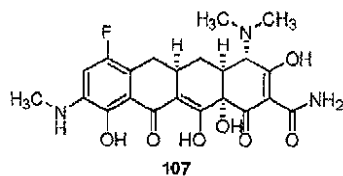
[0504]

[0505] -78℃에서 THF 중의 디이소프로필아민(0.28mL, 3.2mmol, 10.0당량)에 nBuLi(0.8mL, 2.50 M/헥산, 3.2mmol, 10.0당량) 및 TMEDA(0.40mL, 5.0mmol, 10.0당량)를 -78℃에서 적가하였다. 반응을 -78℃에서 40분 동안 교반하였다. THF 중의 화합물 6-2(480mg, 1.0mmol, 3.0당량)를 -78℃에서 반응 혼합물에 적가하였다. 얻어진 진한-적색의 용액을 -78℃에서 60분 동안 교반하고, THF 중의 에논(160mg 0.33mmol, 1.0당량)을 -78℃에서 혼합물에 적가하였다. 진한-적색의 용액을 1시간에 걸쳐 -78℃에서 -20℃로 교반하면서 점차 가온시켰다. 얻어진 옅은 오렌지색 용액을 0℃가 되게 하고, 암모늄 클로라이드 포화수용액(100mL)으로 켄칭하였다. 황녹색 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 순차적으로 0%, 5%, 10%, EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피는 요망되는 생성물 6-3을 옅은 황색 고형물(42mg, 14.8%)로서 수득하였다.

[0506]

[0507] 화합물 107

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.70 (s, 1 H), 7.52-7.50 (m, 2 H), 7.42-7.33 (m, 3 H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 3.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.28-3.23 (m, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.10-3.05 (m, 1 H), 2.58-2.47 (m, 9 H), 2.16 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 1.53 (s, 9 H), 1.42 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.29 (s, 3 H), 0.15 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 864.43 (M+H).



[0508]

[0509]

화합물 6-3(120mg, 0.14mmol)을 THF(5mL)에 용해시키고, 수성 HF(40%, 2mL)를 적가하였다. 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어진 진한 적색의 용액을 교반하면서  $K_2HPO_4$  수용액에 서서히 첨가하였다. 혼합물의 pH를  $K_2HPO_4$  수용액으로 약 8로 조정하였다. 황색 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $Na_2SO_4$ ), 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다.

[0510]

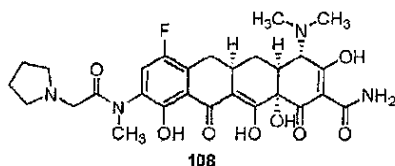
상기 미정제 화합물(120mg, 미정제물, ~0.14mmol, 1.0당량)을 HPLC 등급 MeOH(10mL)에 용해시키고, 10% Pd-C(25mg, 0.03mmol, 0.2당량)를 첨가하였다. 혼합물을, 5분 동안 온화하게 교반하면서 수소를 버블링시킴으로써 퍼징하였다. 반응물을 수소 벌룬 하, 실온에서 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. LC-MS 분석에서는 반응이 완결된 것으로 나타났다. 촉매를 여과하고, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 요망되는 화합물 107(50mg, 78%)을 황색 고형물로서 수득하였다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.462 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 3.21-2.93 (m, 9 H), 3.10 (s, 3 H), 2.38-2.25 (m, 2 H), 1.68-1.62 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  462.2 (M+H).

[0511]

[0512]

화합물 108



[0513]

[0514]

THF(2mL) 중의 화합물 107(15mg, 0.033mmol, 1.0당량)을 피롤리딘-1-일-아세트산(10.2mg, 0.066mmol, 2.0당량),  $Na_2CO_3$ (10.2mg, 0.066mmol, 2.0당량) 및 HATU(25.5mg, 0.066mmol, 2.0당량)와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. LC-MS 분석에서는 반응이 완결된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축하고, 미정제 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 요망되는 화합물 108(2.1mg)을 황색 고형물로서 수득하였다.

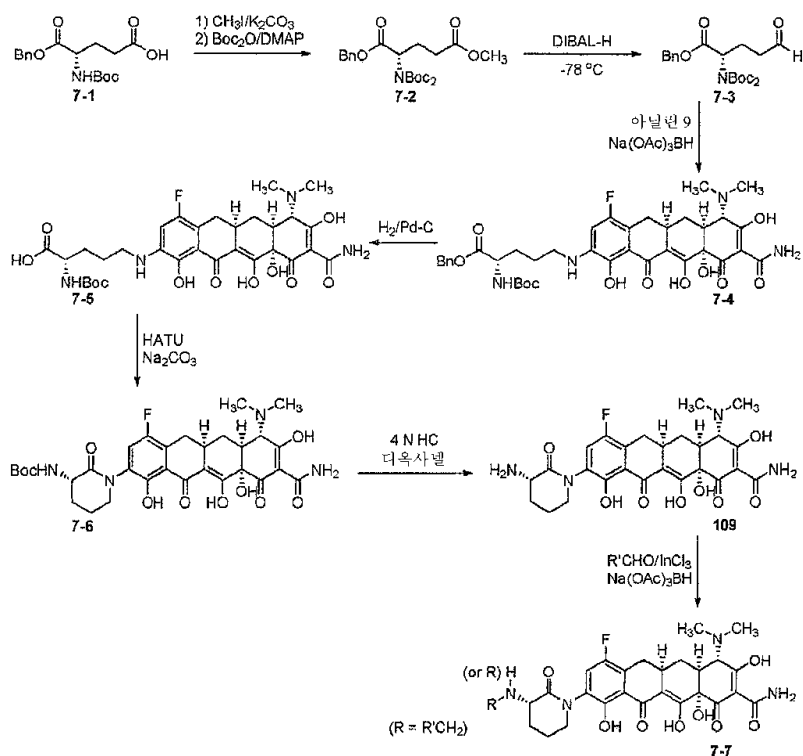
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.44-7.40 (m, 1 H), 4.02-3.97 (m, 2 H), 3.83-3.76 (m, 1 H), 3.60-3.58 (m, 2 H), 3.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 3.03-2.83 (m, 11 H), 2.31-2.13 (m, 2 H), 2.03-1.85 (m, 4 H), 1.61-1.52 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  572.9 (M+H).

[0515]

[0516]

실시예 7. 화합물 109-112의 합성

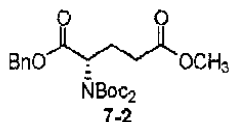
[0517] 반응식 7



[0518]

[0519] 하기 화합물들을 반응식 7에 따라 제조하였다.

[0520] 화합물 7-2



[0521]

[0522] 실온에서 DMF(20mL) 중의 Boc-L-글루탐산-1-벤질 에스테르(7-1)(3.00g, 8.89mmol, 1.0eq)에 칼륨 카르보네이트 (1.84g, 13.33mmol, 1.5eq) 및 메틸 아이오다이드(0.67mL, 10.74mmol, 1.2eq)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석시키고, 물(200mL), 소듐 비카르보네이트 포화수용액(100mL x 2), 및 염수(100mL x 1)로 세척하였다. EtOAc 용액을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 중에 농축하였다:  $R_f$  0.33(20% EtOAc/헥산).

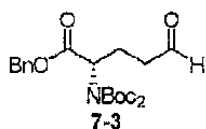
[0523]  $\text{Boc}_2\text{O}$ (2.91g, 13.33mmol, 1.5eq), DMAP(54mg, 0.44mmol, 0.05 eq), 및 DIEA(3.10mL, 17.80mmol, 2eq)를 아세트 니트릴(20mL) 중의 상기 중간체에 첨가하였다. 용액을 실온에서 60시간 동안 교반하고, 소듐 비카르보네이트 포화수용액(100mL)를 첨가하고, EtOAc(100mL x 1, 50mL x 2)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 합하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 중에 농축하여 요망되는 생성물 7-2를 옅은 액체(정량)로서 수득하였다:  $R_f$  0.45(20% EtOAc/헥산);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.35 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 4.95 (dd,  $J = 4.9, 9.8$  Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 2.43-2.52 (m, 1 H), 2.37-2.42 (m, 2 H), 2.15-2.25 (m, 1 H), 1.42 (s, 18 H); MS (ESI)  $m/z$  452.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

[0524]

[0525] 화합물 7-3





[0526]

[0527]

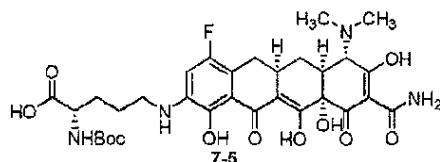
-78℃에서 무수 디에틸 에테르(40mL) 중의 화합물 7-2(8.89mmol, 1eq)에 DIBAL-H(12.33mL, 1 M/헥산, 12.33mmol, 1.25eq)를 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 DIBAL-H(1.20mL, 1 M/헥산, 1.20mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 다른 1시간 동안 교반하고, -78℃에서 HOAc(2.80mL)로 킨칭하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 10% 수성 소듐 카르보네이트(75mL)를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드(200mL x 1, 50mL x 2)로 추출하였다. 메틸렌 클로라이드 추출물을 합하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 진공 중에 농축하여 요망되는 생성물 7-3(정량)을 수득하였다: R<sub>f</sub> 0.40(20% EtOAc/헥산);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.75 (s, 1 H), 7.25-7.35 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 4.87-4.92 (m, 1 H), 2.45-2.65 (m, 3 H), 2.12-2.22 (m, 1 H), 1.42 (s, 18 H); MS (ESI) m/z 422.3 (M+H).

[0528]

[0529]

화합물 7-5



[0530]

[0531]

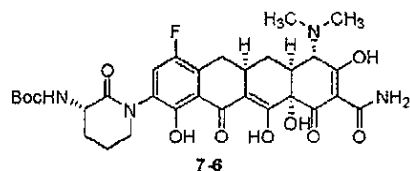
무수 DMF(2mL) 중의 아닐린 9(90mg, 0.20mmol, 비스-HCl 염, 1eq)에 무수물 7-3(101mg, 0.24mmol, 1.2eq), 트리에틸아민(0.028mL, 0.20mmol, 1eq), 및 Na(OAc)<sub>3</sub>BH(64mg, 0.30mmol, 1.5eq)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 빠르게 교반하면서 디에틸 에테르(50mL)에 천천히 첨가하였다. 황색 고형물을 수거하고, 추가의 디에틸 에테르(5mL x 3)로 세척하고, 진공 하에서 건조하여 중간체 7-4를 수득하였다.

[0532]

중간체 7-4를 디옥산/메탄올(5mL, 1:4 v/v, 0.1N HCl 함유)을 디옥산/메탄올(5mL, 1:4 v/v, 0.1N HCl 함유)에 용해시켰다. 10% Pd-C(85mg, 0.04mmol, 0.2eq)를 첨가하였다. 혼합물을 수소로 퍼징하고 1 atm 수소 하, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 촉매를 작은 셀라이트 패드로 여과하고, 메탄올(2mL x 3)로 세척하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 미정제 생성물을 이동상으로서 메탄올 및 0.05N HCl/물을 이용하여 역상 분취용 HPLC로 정제하였다. 자유 건조시켜 주로 Boc-탈보호된 생성물을 갈색 고형물(25mg, 22%, 2 단계)로서 수득하고, 이를 THF/물(5mL, 1:1 v/v) 중 Boc<sub>2</sub>O(11mg, 0.050mmol, 1.1eq) 및 DIEA(0.039mL, 0.22mmol, 5eq)로 실온에서 1시간 동안 처리하여 탈보호하였다. 이를 농축하여 요망되는 생성물 7-5를 황색 고형물로서 수득하였으며: MS(ESI) m/z 663.2(M+H), 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0533]

화합물 7-6

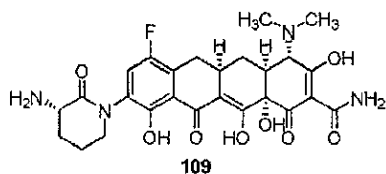


[0534]

[0535]

실온에서 THF 중의 화합물 7-5(0.044mmol, 1eq) 및 소듐 카르보네이트(7mg, 0.066mmol, 1.5eq)의 현탁액에 HATU(20mg, 0.053mmol, 1.2eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 빠르게 교반하였다. 메탄올(5mL)을 첨가하였다. 고형물을 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축하여 미정제물 7-6을 황색 고형물로서 수득하였다: MS(ESI) m/z 645.1(M+H).

[0536] 화합물 109



[0537]

[0538] 화합물 7-6(0.044mmol)을 실온에서 밤새 4N HCl/디옥산(5mL)로 처리하고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 메탄올(1mL)에 다시 용해시키고, 빠르게 교반하면서 디에틸 에테르(50mL)에 적가하였다. 황색 침전물을 수거하고, 추가의 디에틸 에테르(5mL x 3)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 미정제물 109를 갈색 고형물로서 수득하였다.

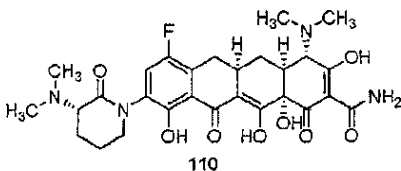
[0539] 상기 미정제 생성물의 1/5을 역상 HPLC로 정제하여 순수 물질 109를 황색 고형물(1.5mg, 31%)로서 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.36

(d, 9.2 Hz, 1 H), 4.09-4.15 (m, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.70-3.80 (m, 1 H), 3.58-3.68 (m, 1 H), 2.90-3.50 (m, 12 H), 2.30-2.45 (m, 2 H), 2.10-2.25 (m, 3 H), 1.95-2.10 (m, 1 H), 1.58-1.70 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  545.1 (M+H).

[0540]

[0541] 화합물 110



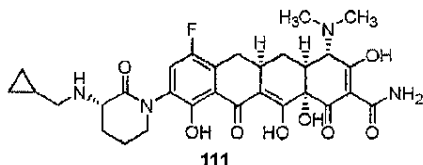
[0542]

[0543] DMF(1mL) 중의 미정제물 109(0.018mmol, 1eq)의 2/5에 수성 포름알데히드(0.007mL, 36.5%/물, 0.094mmol, 5eq),  $\text{InCl}_3$ (0.4mg, 0.002mmol, 0.1eq), 및  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (15mg, 0.071mmol, 4eq)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0.5N HCl/메탄올(1mL)로 켄칭하였다. 용액을 빠르게 교반하면서 디에틸 에테르(100mL)에 적가하였다. 침전물을 수거하고, 추가의 디에틸 에테르(2mL x 4)로 세척하고, 역상 HPLC로 정제하여 요망되는 화합물 110을 황색 고형물(1.8mg, 18%)로서 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.744 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 4.37 (dd,  $J = 6.1, 11.6$  Hz, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.60-3.75 (m, 2 H), 2.92-3.50 (m, 15 H), 2.86 (s, 3 H), 2.10-2.50 (m, 6 H), 1.60-1.72 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  573.3 (M+H).

[0544]

[0545] 화합물 111



[0546]

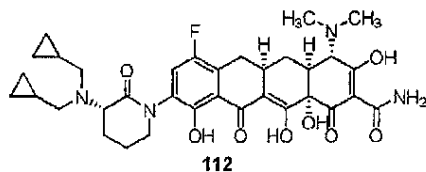
[0547] DMF(1mL) 중의 미정제물 109(0.018mmol, 1eq)의 2/5에 시클로프로판카르복스알데히드(1.4 $\mu\text{L}$ , 0.018mmol, 1eq),  $\text{InCl}_3$ (0.4mg, 0.002mmol, 0.1eq), 및  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (6mg, 0.028mmol, 1.5eq)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 0.5N HCl/메탄올(1mL)로 켄칭하였다. 용액을 빠르게 교반하면서 디에틸 에테르(100mL)에 적가하였다. 침전물을 수거하고, 추가의 디에틸 에테르(2mL x 4)로 세척하고, 역상 HPLC로 정제하여 요망되는 화합물 111을 황색 고형물(1.3mg, 12%)로서 수득하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 4.22 (dd,  $J = 6.1, 11.6$  Hz, 1 H), 4.09 (d, 1 H), 3.60-3.78 (m, 2 H), 2.85-3.50 (m, 12 H), 2.00-2.50 (m, 6 H), 1.60-1.72 (m, 1 H), 1.10-1.20 (m, 1 H), 0.70-0.75 (m, 2 H), 0.40-0.50 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  599.4 (M+H).

[0548]

[0549]

화합물 112



[0550]

[0551]

디아킬화된 생성물 112를 화합물 111의 제조로부터 분리하였다(1.0mg, 황색 고형물, 9%):

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.55-3.80 (m, 3 H), 2.95-3.50 (m, 13 H), 2.10-2.50 (m, 6 H), 1.55-1.75 (m, 1 H), 1.20-1.30 (m, 2 H), 0.68-0.90 (m, 4 H), 0.38-0.58 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  653.3 (M+H).

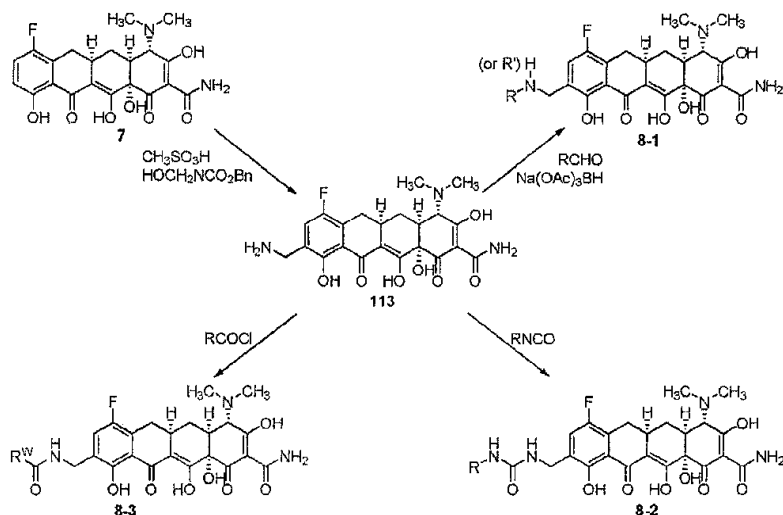
[0552]

[0553]

실시예 8. Y가  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬렌}-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$  또는  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬렌}-\text{N}(\text{R}^{\text{F}})-\text{C}(\text{O})-[\text{C}(\text{R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})]_{0-4}-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$ 인 구조식(A)의 합성

[0554]

반응식 8



[0555]

[0556]

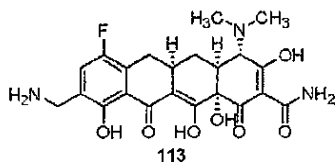
반응식 8에서, R 및 R'는 각각 구조식(A)에서 정의된 바와 같은  $\text{R}^{\text{B}}$  및  $\text{R}^{\text{A}}$ 이며,  $\text{R}^{\text{W}}$ 는  $-\text{C}(\text{R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})]_{1-4}-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$ 이다.

[0557]

하기 화합물들을 반응식 8에 따라 제조하였다.

[0558]

화합물 113



[0559]

[0560]

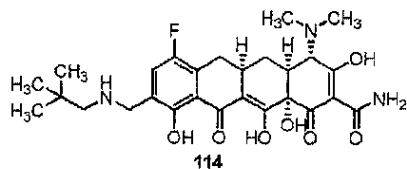
벤질 N-(히드록시메틸)카르바메이트(92mg, 0.51mmol, 2.0당량)를 25℃에서 화합물 7(110mg, 0.25mmol)의 TFA/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H(1mL/1mL) 용액에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 분취용 역상 HPLC 정제를 Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A 컬럼[10μm, 150 × 21.20mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.05N HCl; 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 4.0mL(0.05N HCl/물); 구배: 20분에 걸쳐 0→30% B; 질량에 의한 분획 수거]을 이용하여 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 요망되는 MW를 함유한 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 23mg의 순수물 113을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 4.13 (s, 1 H), 3.21-2.94 (m, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.97 (s, 3), 2.37-2.22 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 462.26 (M+H).

[0561]

[0562]

화합물 114



[0563]

[0564]

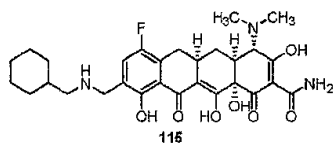
Et<sub>3</sub>N(2μl, 0.0136mmol, 2.0당량)을 25℃에서 DMF(0.1mL) 중의 113(3mg, 0.0065mmol) 및 피발테히드(0.8μl, 0.00715mmol, 1.1당량)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. NaBH(OAc)<sub>3</sub>(3mg, 0.013mmol) 및 HOAc(2μl)를 얻어진 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 분취용 역상 HPLC 정제를 Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A 컬럼[10μm, 150 × 21.20mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.05N HCl; 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 4.0mL(0.05N HCl/물); 구배: 15분에 걸쳐 0→100% B; 질량에 의한 분획 수거]을 이용하여 Waters Autopurification 시스템 상에서 수행하였다. 요망되는 MW를 함유한 분획을 수거하고, 동결 건조시켜 1mg의 화합물 114를 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 3.23-2.93 (m, 5 H), 3.04 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.40-2.19 (m, 2 H), 1.71-1.60 (m, 1 H), 1.05 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 532.27 (M+H).

[0565]

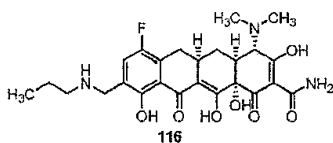
[0566] 화합물 115-118을 상응하는 알데히드를 사용하여 화합물 114와 유사하게 제조하였다.

화합물 115



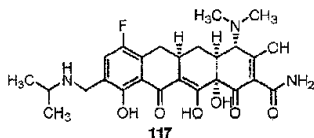
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 3.25-2.90 (m, 5 H), 3.05 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.40-2.21 (m, 2 H), 1.90-1.60 (m, 7 H), 1.42-0.95 (m, 5 H); MS (ESI)  $m/z$  558.31 (M+H).

화합물 116



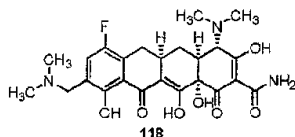
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 3.25-2.90 (m, 5 H), 3.07 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.40-2.21 (m, 2 H), 1.82-1.58 (m, 3 H), 1.01 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  504.22 (M+H).

화합물 117



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 3.25-2.92 (m, 4), 3.02 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.40-2.19 (m, 2 H), 1.71-1.60 (m, 1 H), 1.40 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  504.23 (M+H).

화합물 118

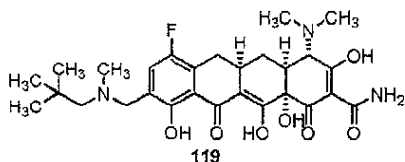


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 3.20-2.85 (m, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 2.42-2.20 (m, 2 H), 1.72-1.60 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  490.19 (M+H).

[0567]

[0568]

화합물 119



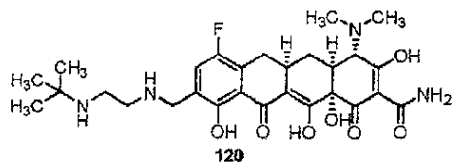
[0569]

[0570] 화합물 114로부터 유사한 조건 하에서 포름알데히드를 이용한 환원성 알킬화로 제조하였다:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 4.61 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1 H), 4.27 (dd,  $J = 12.8, 6.4$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.25-2.90 (m, 5), 3.03 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.42-2.33 (m, 1 H), 2.29-2.20 (m, 1 H), 1.72-1.61 (m, 1 H), 1.10 (d,  $J = 6$  Hz, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  546.30 (M+H).

[0571]

[0572] 화합물 120



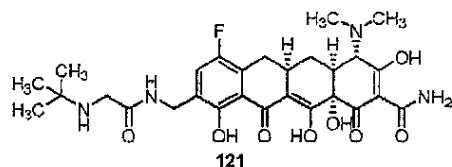
[0573]

[0574]  $t\text{-Bu-N}(\text{Cbz})\text{-CH}_2\text{CHO}$ 로의 화합물 113의 환원성 알킬화 후 수소첨가로 화합물 114와 유사하게 제조하였다:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 3.60-2.95 (m, 7 H), 3.03 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.41-2.30 (m, 1 H), 2.28-2.20 (m, 1 H), 1.72-1.60 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  561.31 (M+H).

[0575]

[0576] 화합물 121



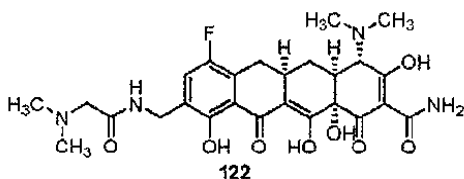
[0577]

[0578] 2- $t$ -부틸아미노아세틸클로라이드 히드로클로라이드(5.8mg, 0.031mmol, 1.2당량)를 25℃에서 화합물 113(12mg, 0.026mmol)의 DMF 용액(0.2mL)에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.05N HCl(2mL)로 희석시키고 Phenomenex Polymerx 10  $\mu$  RP-1 100A 컬럼[10  $\mu$ m, 150  $\times$  21.20mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.05N HCl; 용매 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 구배: 15분에 걸쳐 0→100% B; 질량에 의한 분획 수거]에 주입하였다. 요망되는 MW를 함유한 분획들을 수거하고 동결 건조시켜 3.0mg의 순수 물질 121을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.18-2.92 (m, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.32-2.18 (m, 2 H), 1.69-1.60 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  575.30 (M+H).

[0579]

[0580] 화합물 122



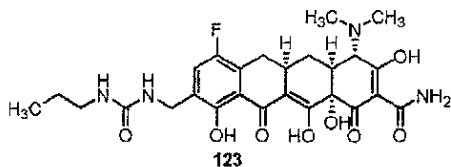
[0581]

[0582] 화합물 121과 유사하게 제조하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.23-2.91 (m, 3), 3.04 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.95 (s, 6 H), 2.32-2.18 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  547.23 (M+H).

[0583]

[0584] 화합물 123



[0585]

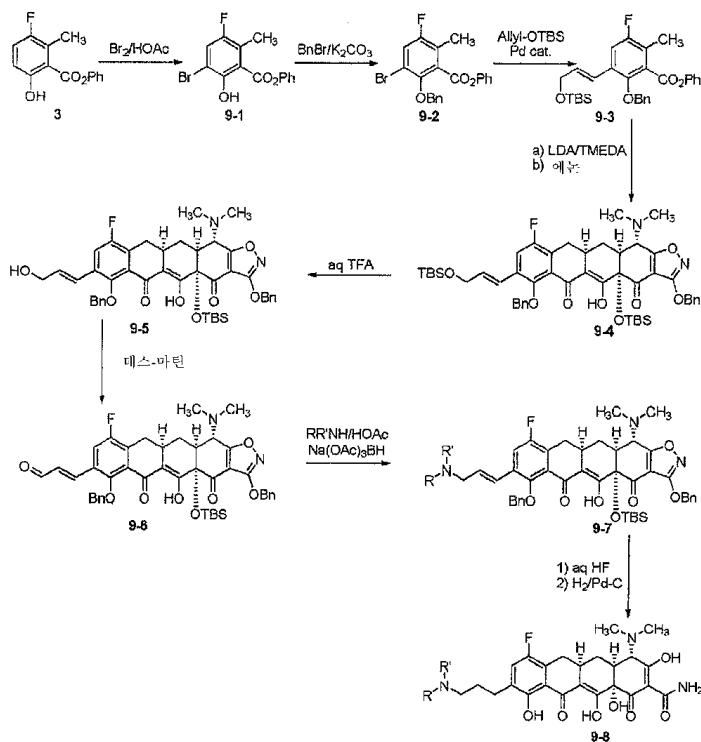
[0586] n-프로필 이소시아네이트를 이용하여 화합물 121과 유사하게 제조하였다:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.24 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 3.18-2.93 (m, 3 H), 3.10 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.32-2.18 (m, 2 H), 1.69-1.58 (m, 1 H), 1.55-1.46 (m, 2 H), 0.92 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  584.01 (M+H).

[0587]

[0588] 실시예 9. Y가  $-(\text{CH}_2)^3-\text{N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$ 인 구조식(A)의 화합물의 합성

[0589] 반응식 9

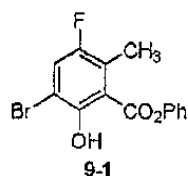


[0590]

[0591] 반응식 9에서, R 및 R'는 각각 구조식(A)에서 정의된 바와 같이,  $\text{R}^A$  및  $\text{R}^B$ 이다.

[0592] 하기 화합물들을 반응식 9에 따라 제조하였다.

[0593] 화합물 9-1



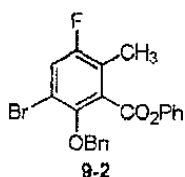
[0594]

[0595]

Br<sub>2</sub>(2.7mL, 52.0mmol, 1.2당량)를 25℃에서 아세트산(100mL) 중의 화합물 3(10.6g, 43.3mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 얼음물(400mL)에 적가하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 25℃로 가온시켰다. 얻어진 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 고형물을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켜 14g의 미정제물 9-1을 수득하였다.

[0596]

화합물 9-2



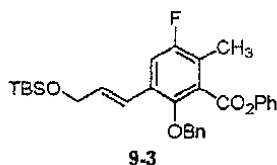
[0597]

[0598]

칼륨 카르보네이트(8.9g, 64.5mmol, 1.5당량) 및 벤질 브로마이드(11.5mL, 96.8mmol, 2.25당량)를 25℃에서 미정제물 9-1(14g, 43mmol)의 아세톤 용액(100mL)에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 농축하였다. 얻어진 혼합물을 H<sub>2</sub>O 및 EtOAc로 분별하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하여 미정제물 9-2를 수득하였다. 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(100:1에서 30:1 헥산/EtOAc)로 15.4g의 화합물 9-2(2 단계에 대해 87%)

[0599]

화합물 9-3



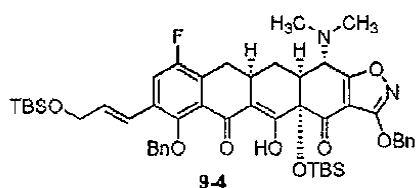
[0600]

[0601]

Pd(OAc)<sub>2</sub>(227mg, 1.0mmol, 0.2당량) 및 P(O-Tol)<sub>3</sub>(462mg, 1.5mmol, 0.3당량)를 화합물 9-2(2.1g, 5.06mmol)의 DMF 용액(10mL)에 첨가하였다. 반응물을 N<sub>2</sub>로 5분 동안 퍼징하였다. Et<sub>3</sub>N(3.5mL, 25.3mmol, 5당량) 및 알릴옥시-*t*-부틸디메틸실란(2.2mL, 10.1mmol, 2당량)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 88℃로 가열하고, 88℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 25℃로 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하여 미정제물 9-3을 수득하였다. 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(100:0에서 100:1 헥산/EtOAc)로 1.2g의 화합물 9-3(47%)을 수득하였다.

[0602]

화합물 9-4



[0603]

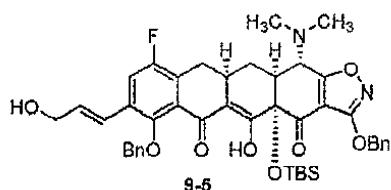
[0604]

*n*-BuLi(1.3mL, 2.07mmol, 5.5당량)를 0℃에서 디이소프로필아민(0.3mL, 2.07mmol, 5.5당량)의 THF 용액(5mL)에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, -78℃로 냉각시켰다. TMEDA(0.8mL, 5.64mmol, 15당량)를 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 용액에 화합물 9-3(475mg, 0.94mmol, 2.5당량)의 THF 용액(5mL)을 첨가하였다.



반응물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 10분 동안 교반하였다. 에논(181mg, 0.376mmol)의 THF 용액(5mL)을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 반응물에 첨가하였다. 반응물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하고, 1시간에 걸쳐  $25^{\circ}\text{C}$ 로 가온시키고, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. Sunfire Prep C18 OBD 컬럼[ $5\mu\text{m}$ ,  $19 \times 50\text{mm}$ ; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{H}_2\text{O}$ ; 용매 B: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 4.0mL( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); 구배: 15분에 걸쳐 100→100% B; 질량에 의한 분획 수거]을 이용한 Waters Autopurification 시스템 상에서의 분취용 역상 HPLC 정제를 수행하였다. 요망되는 MW를 함유한 분획들을 수거하고  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 RotaVap 상에서 농축시켜 대부분의 아세트니트릴을 제거하였다. 얻어진 대부분의 수용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하여 200mg의 화합물 9-4(59%)을 수득하였다.

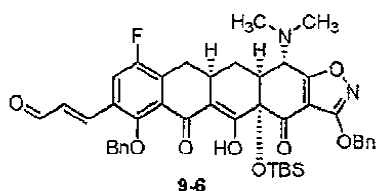
[0605] 화합물 9-5



[0606]

TFA(0.5mL)를  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 화합물 9-4의 THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (2mL/0.5mL) 용액에 첨가하였다. 반응물을  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을  $\text{NaHCO}_3$  포화용액으로 켄칭하였다. 반응물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하여 미정제물 9-5를 수득하였다. Sunfire Prep C18 OBD 컬럼[ $5\mu\text{m}$ ,  $19 \times 50\text{mm}$ ; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{H}_2\text{O}$ ; 용매 B: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 4.0mL( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); 구배: 15분에 걸쳐 80→100% B; 질량에 의한 분획 수거]을 이용한 Waters Autopurification 시스템 상에서의 분취용 역상 HPLC 정제를 수행하였다. 요망되는 MW를 함유한 분획들을 수거하고,  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 RotaVap 상에서 농축하여 대부분의 아세트니트릴을 제거하였다. 얻어진 대부분의 수용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하여 80mg의 화합물 9-5(46%)를 수득하였다.

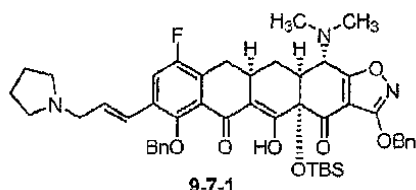
[0608] 화합물 9-6



[0609]

테스-마틴 페리오디난(18mg, 0.043mmol, 1.2당량)을  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 화합물 9-5(28mg, 0.036mmol)의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  용액(1mL)에 첨가하였다. 반응물을  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하고,  $\text{H}_2\text{O}$ 로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 합한  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하여 미정제물 9-6을 수득하였다.

[0611] 화합물 9-7-1

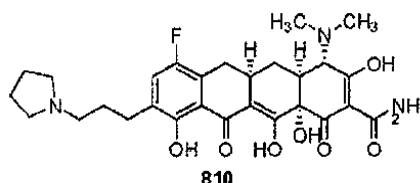


[0612]

피롤리딘( $15\mu\text{L}$ , 0.18mmol, 5당량)을  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 미정제물 9-6(0.036mmol)의 디클로로에탄 용액(1mL)에

첨가하였다. 반응물을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. HOAc(15 $\mu$ l) 및 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(15mg, 0.072mmol, 2당량)를 반응물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O로 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하여 미정제물 9-7-1을 수득하였다. Sunfire Prep C18 OBD 컬럼[5 $\mu$ m, 19 × 50mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.1% HCO<sub>2</sub>H를 함유한 H<sub>2</sub>O; 용매 B: 0.1% HCO<sub>2</sub>H를 함유한 CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 4.0mL(CH<sub>3</sub>CN); 구배: 15분에 걸쳐 0→100% B; 질량에 의한 분획 수거]을 이용한 Waters Autopurification 시스템 상에서의 분취용 역상 HPLC 정제를 수행하였다. 요망되는 MW를 함유한 분획들을 수거하고, 25℃에서 RotaVap 상에서 농축하여 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 얻어진 대부분의 수용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하여 6mg의 화합물 9-7-1(2 단계에 대해 20%)을 수득하였다.

[0614] 화합물 124



[0615]

[0616] 수성 HF(0.3mL, 48%)를 25℃에서 폴리프로필렌 튜브 중에서 화합물 9-7-1(6mg, 0.007mmol)의 CH<sub>3</sub>CN 용액(2mL)에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>의 수용액(2g, 15mL 물 중에 용해)에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하여 미정제의 데실릴 생성물을 수득하였다.

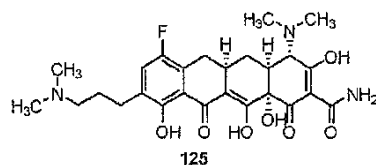
[0617] 탄소상 팔라듐(2mg, 10wt%)을 미정제 데실릴 생성물의 HCl/MeOH 용액(0.5N, 2mL)에 첨가하였다. 반응물을 수소로 피징하고 H<sub>2</sub>(별분)하, 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 작은 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. Phenomenex Polymerx 10 $\mu$  RP-1 100A 컬럼[10 $\mu$ m, 150 × 21.20mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.05N HCl/물; 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 4.0mL(0.05N HCl/물); 구배: 7분에 걸쳐 0→50% B, 3분에 걸쳐 50→100%, 및 5분에 걸쳐 100%; 질량에 의한 분획 수거]를 이용한 Waters Autopurification 시스템 상에서의 분취용 역상 HPLC 정제를 수행하였다. 6.4-8.2분에서 용리하는 요망되는 MW를 함유한 분획들을 수거하고, 동결 건조시켜 1.5mg의 화합물 124를 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.28 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.71-3.63 (m, 2 H), 3.32-2.95 (m, 7 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.81-2.73 (m, 2 H), 2.32-1.98 (m, 8 H), 1.70-1.59 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 544.18 (M+H).

[0618]

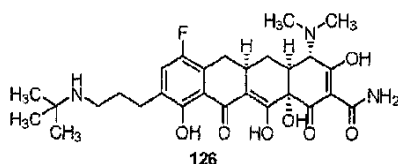
[0619] 화합물 125-127을 환원성 아민화 단계에서 상응하는 아민을 사용하여 화합물 124와 유사하게 제조하였다.

화합물 125



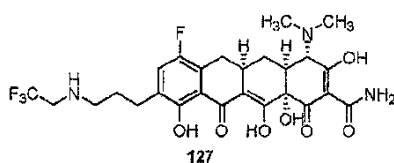
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.25-2.94 (m, 5 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.89 (s, 6 H), 2.80-2.70 (m, 2 H), 2.32-2.18 (m, 2 H), 2.10-2.00 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  518.26 (M+H).

화합물 126



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.27 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.20-2.93 (m, 5 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.82-2.72 (m, 2 H), 2.33-2.19 (m, 2 H), 2.04-1.94 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  546.20 (M+H).

화합물 127

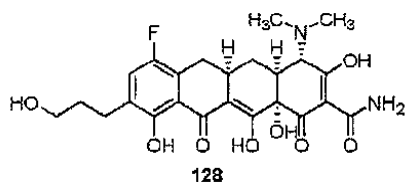


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 4.04 (q,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 3.25-2.95 (m, 5 H), 3.04 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.84-2.75 (m, 2 H), 2.32-2.20 (m, 2 H), 2.13-2.03 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  572.22 (M+H).

[0620]

[0621]

화합물 128



[0622]

[0623]

화합물 128을 유사한 조건하에서 HF 처리 이후 수소첨가로 화합물 9-5로부터 제조하였다:

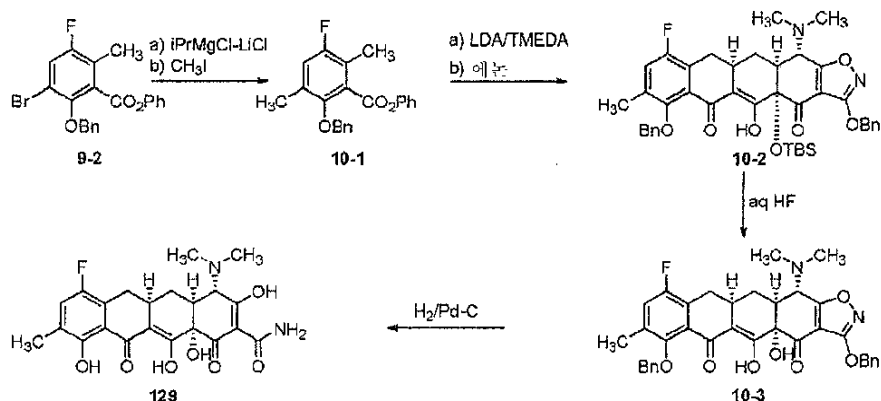
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 9.87$  Hz, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.63-3.57 (m, 2 H), 3.20-2.90 (m, 5 H), 3.04 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.75-2.68 (m, 2 H), 2.32-2.17 (m, 2 H), 1.89-1.79 (m, 2 H), 1.70-1.57 (m, 1 H), 1.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  491.18 (M+H).

[0624]

[0625]

실시예 10. 화합물 129의 합성

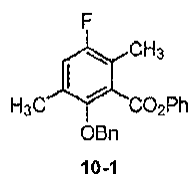
[0626] 반응식 10



[0627]

[0628] 하기 화합물들을 반응식 10에 따라 제조하였다.

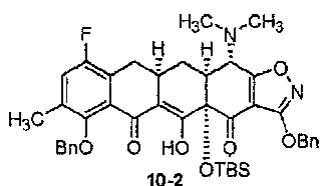
[0629] 화합물 10-1



[0630]

[0631]  $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (0.68mL, 1.2 M, 0.82mmol, 2당량)을  $0^\circ\text{C}$ 에서 화합물 9-2 (170mg, 0.41mmol)의 THF 용액(5mL)에 첨가하였다. 반응물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. MeI (0.2mL, 1.64mmol, 4당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하고, 1시간에 걸쳐  $25^\circ\text{C}$ 로 가온시켰다. 반응을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하여 미정제물 10-1을 수득하였다. 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(30:1 헥산/EtOAc)로 31mg의 화합물 10-1(22%)을 수득하였다.

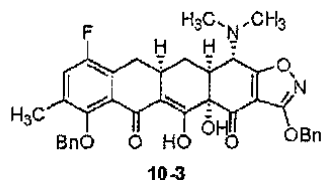
[0632] 화합물 10-2



[0633]

[0634] 화합물 10-1 (31mg, 0.088mmol, 1.7당량)의 THF 용액(1mL)을 LDA (0.13mL, 1.3 M, 0.176mmol, 3.3당량) 및 TMEDA (39 $\mu\text{L}$ , 0.26mmol, 4.9당량)의 THF 용액(1mL)에 첨가하였다. 반응물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 교반하였다. 에논 (26mg, 0.053mmol)의 THF 용액(1mL)을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 반응물에 첨가하였다. 반응물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하고, 1시간에 걸쳐  $25^\circ\text{C}$ 로 가온시키고,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화용액으로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하여 미정제물 10-2를 수득하였다. Sunfire Prep C18 OBD 컬럼[5 $\mu\text{m}$ , 19  $\times$  50mm; 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{H}_2\text{O}$ ; 용매 B: 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ 를 함유한  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 주입 부피: 4.0mL( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); 구배: 15분에 걸쳐 80 $\rightarrow$ 100% B; 질량에 의한 분획 수거]를 이용하여 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC 정제를 수행하였다. 요망되는 MW를 함유한 분획들을 수거하고,  $25^\circ\text{C}$ 에서 RotaVap 상에서 농축하여 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 얻어진 대부분의 수용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하여 10mg의 화합물 10-2(26%)를 수득하였다.

[0635] 화합물 10-3



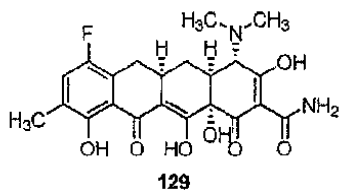
[0636]

[0637]

수성 HF(0.3mL, 48%)를 25℃에서 폴리프로필렌 튜브에서 화합물 10-2(6mg, 0.008mmol)의 CH<sub>3</sub>CN 용액(2mL)에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>의 수용액(2g, 15mL 물 중에 용해)에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하여 미정제물 10-3을 수득하였다.

[0638]

화합물 129



[0639]

[0640]

탄소상 팔라듐(2mg, 10wt%)을 미정제물 10-3의 HCl/MeOH 용액(0.5N, 2mL)에 첨가하였다. 반응물을 수소로 퍼징하고, H<sub>2</sub>(벌룬)하, 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 작은 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A 컬럼[10 μm, 150 × 21.20mm, 유속, 20mL/분; 용매 A: 0.05N HCl/물; 용매 B: CH<sub>3</sub>CN; 주입 부피: 4.0mL(0.05N HCl/물); 구배: 7분에 걸쳐 0→70% B, 3분에 걸쳐 70→100%, 및 5분에 걸쳐 100%; 질량에 의한 분획 수거]을 이용하여 Waters Autopurification 시스템 상에서 분취용 역상 HPLC 정제를 수행하였다. 요망되는 MW를 함유한 분획들을 수거하고, 동결 건조시켜 1.5mg의 화합물 129를 수득하였다:

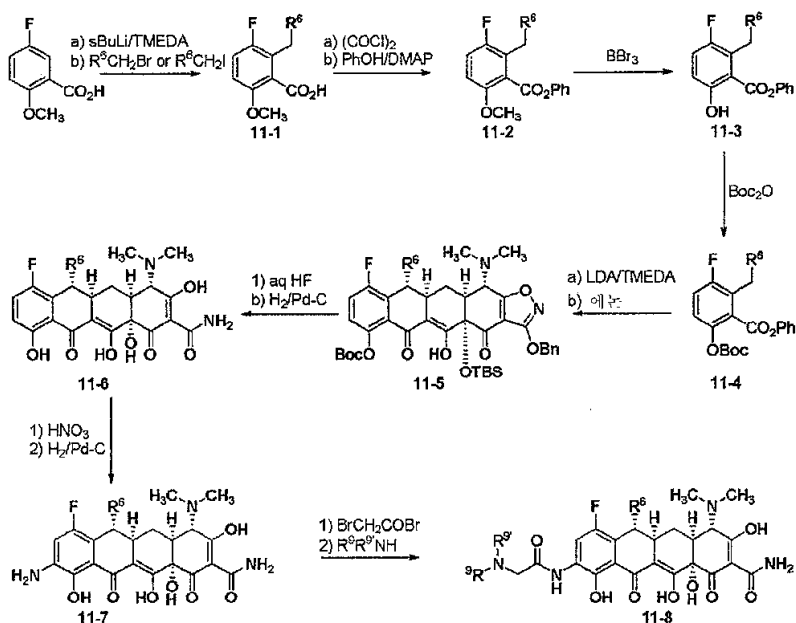
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.19 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.20-2.93 (m, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.31-2.17 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.69-1.58 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 447.23 (M+H).

[0641]

[0642]

실시예 11. 화합물 130-132의 합성

[0643] 반응식 11

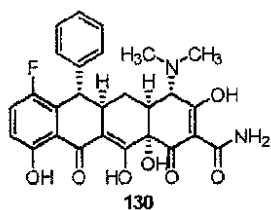


[0644]

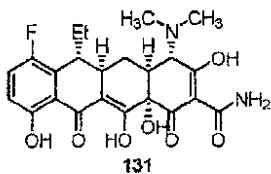
[0645] 반응식 11에서,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^9$ , 및  $\text{R}^{9'}$ 는 각각 구조식(A)에서 정의된 바와 같이  $\text{X}$ ,  $\text{R}^B$ , 및  $\text{R}^A$ 이다.

[0646] 화합물 130-132를 반응식 11에 따라 제조하였다.

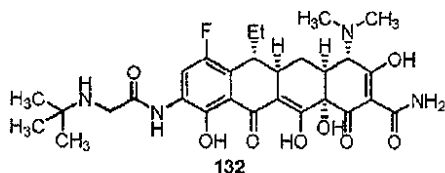
화합물 130



화합물 131



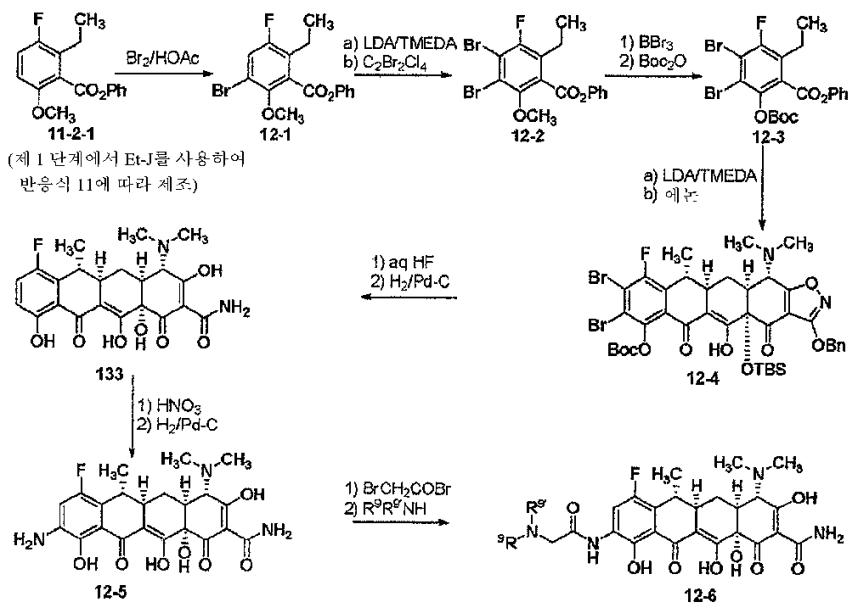
화합물 132



[0647]

[0648] 실시예 12. 화합물 133-135의 합성

[0649] 반응식 12

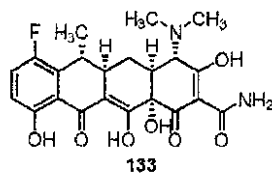


[0650]

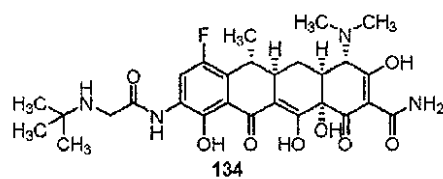
[0651] 반응식 12에서,  $\text{R}^9$  및  $\text{R}^{9'}$ 는 각각 구조식(A)에서 정의된 바와 같이  $\text{R}^B$  및  $\text{R}^A$ 이다.

[0652] 화합물 133-135를 반응식 12에 따라 제조하였다.

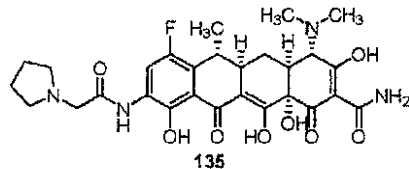
화합물 133



화합물 134



화합물 135



[0653]

[0654] 실시예 13

[0655] 본 발명의 화합물에 대한 항균 활성을 하기 프로토콜에 따라 연구하였다.

[0656] 최소 억제 농도 결정

[0657] 냉동된 박테리아 균주를 해동시키고 물러 힌톤 배지(Mueller Hinton Broth; MHB) 또는 다른 적절한 배지(스트렙 토코쿠스는 혈액을 요구하며, 해모필러스는 헤민 및 NAD를 요구한다) 상에 2차 배양하였다. 밤새 인큐베이션한

후에, 균주를 물러 힌톤 아가 상에 2차 배양하고, 밤새 인큐베이션하였다. 콜로니를 적절한 콜로니 형태 및 오염물의 결여에 대해 관찰하였다. 분리된 콜로니를 선택하여 출발 접종물 당량을 0.5 McFarland 표준으로 제조하였다. 출발 접종물을 추가 사용을 위해 MHB를 이용하여 1:125로 희석시켰다. 멸균수 중에 5.128mg/mL의 최종 농도로 희석시킴으로써 시험 화합물을 제조하였다. 항생제(저장, 냉동, 해동, 및 해동 후 3시간 내에 사용) 및 화합물을 요망되는 작업 농도로 추가로 희석시켰다.

[0658] 검정을 하기와 같이 수행하였다. 50 $\mu$ L의 MHB를 96웰 플레이트의 웰 2-12에 첨가하였다. 100 $\mu$ L의 적절하게 희석된 항생제를 웰 1에 첨가하였다. 항생제를 웰 1로부터 제거하고, 웰 2에 첨가하고, 5회 위 아래로 피펫팅하여 웰 2의 내용물을 혼합하였다. 웰 2에서의 50 $\mu$ L의 혼합물을 제거하고, 웰 3에 첨가하고, 상기와 같이 혼합하였다. 웰 12까지 동일한 방식으로 계단 희석(serial dilution)을 계속하였다. 50 $\mu$ L를 웰 12로부터 제거하여 모두 50 $\mu$ L를 함유하도록 하였다. 50 $\mu$ L의 작업 접종물 및 50 $\mu$ L의 MHB를 빈 웰에 첨가하여 50 $\mu$ L의 작업 접종물 웰을 제조하였다. 이후에, 플레이트를 37°C에서 밤새 인큐베이션하고, 인큐베이터로부터 제거하고, 각 웰을 플레이트 판독 거울(plate reading mirror) 상에서 판독하였다. 박테리아의 성장을 억제하는 시험 화합물의 가장 낮은 농도(MIC)를 기록하였다.

[0659] 예:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03	0.015
성장	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[abt] = 웰 중의 항생제 농도

성장 = 박테리아 성장 (호림)

[0660]

[0661] 판단: MIC = 2  $\mu$ g/mL

[0662] 접종물 농도를 결정하기 위한 프로토콜(생균수 측정법)

[0663] 90 $\mu$ L의 멸균 0.9% NaCl을 96-웰 미세적정 플레이트의 웰 2-6에 피펫팅하였다. 50 $\mu$ L의 접종물을 웰 1에 피펫팅하였다. 10 $\mu$ L를 웰 1로부터 제거하고, 이를 웰 2에 첨가한 후에 혼합하였다. 10 $\mu$ L를 웰 2로부터 제거하고, 웰 3의 내용물과 혼합하고, 웰 6까지 계단 희석을 수행하였다. 10 $\mu$ L를 각 웰로부터 제거하고, 적절한 아가 플레이트 상에 스폿팅하였다. 플레이트를 CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 밤새 배치시켰다. 별도의 콜로니를 함유한 스폿에서의 콜로니를 계수하였다. 콜로니의 갯수를 희석 배수와 곱하여 생균수를 계산하였다.

웰에서의 스폿	1	2	3	4	5	6
희석 배수	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>

[0664]

[0665] 박테리아 균주



[0666] 하기에 기술된 15개의 박테리아 균주를 최소 억제 농도(MIC) 검정에서 시험하였다.

ID	유기체	공급원	내성	비고	그램 Rx
SA100	<i>S. 아우레우스</i>	ATCC 13709	MSSA	스미스 균주 (동물 모델)	양성
SA101	<i>S. 아우레우스</i>	ATCC 29213	MSSA	대조균	양성
SA158	<i>S. 아우레우스</i>	MR, SK75	tet 내성: tetK (유출)		양성
SA161	<i>S. 아우레우스</i>	Micromyx, LLC	tet 내성: tet(M) 리보솜 보호		양성
EF103	<i>E. 파에칼리스</i>	ATCC 29212	tet 중간물/내성 - 메카니즘 특정되지 않음	대조균	양성
EF159	<i>E. 파에칼리스</i>	MR, DS160	tet 내성: tetM (rib 보호)	cip-R, ery-I	양성
SP106	<i>S. 프네우모니아에</i>	ATCC 49619	wt	대조균	양성
SP160	<i>S. 프네우모니아에</i>	MR, 54	tet 내성: tet M (rib 보호)	pen-R, ery-R	양성
EC107	<i>E. coli</i>	ATCC 25922	wt	대조균	음성
EC155	<i>E. coli</i>	MR, 10	tet 내성: tetA (유출)		음성
KP109	<i>K. 프네우모니아에</i>	ATCC 13883	wt		음성
KP153	<i>K. 프네우모니아에</i>	MR, 1	tet 내성: tetA (유출)	cip-R, gen-R	음성
EC108	<i>E. 콜로야카에</i>	ATCC 13047	wt		음성
AB110	<i>A. 바우마니이</i>	ATCC 19606	wt		음성
PA111	<i>P. 아에루기노사</i>	ATCC 27853	wt	대조균	음성

MSSA = 메티실린 감수성 *S. 아우레우스*

wt = 야생형

ATCC = 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection)

MR = 매릴랜드 로버츠, 워싱턴 대학교

tet = 테트라시클린

cip = 시프로플록사신

R = 내성

gen = 겐타마이신

ery = 에리트로마이신

pen = 페니실린

[0667]

[0668] 결과

[0669] 본 발명의 화합물에 대한 최소 억제 농도(MIC)의 값을 표 1a, 1b, 2a, 2b 및 3에 제공하였다.

화합물 ID	MICs (ug/mL)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160
11	0.125	0.25	0.25	0.0625	0.0625	0.125	≤0.0156	≤0.0156
12	≤0.0156	≤0.0156	0.125	0.5	≤0.0156	0.0625	≤0.0156	≤0.0156
13	≤0.0156	≤0.0156	0.0625	0.25	≤0.0156	0.0625	≤0.0156	≤0.0156
14	0.5	0.25	0.5	0.25	0.125	0.25	0.03	0.125
15	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.016	0.016
16	0.125	0.25	0.25	0.5	0.0625	0.0625	≤0.0156	≤0.0156
17	0.25	0.5	1	2	0.25	1	0.0625	0.0625
18	0.0625	≤0.0156	0.0625	0.125	≤0.0156	0.0313	≤0.0156	≤0.0156

[0670]

19	0.125	0.25	0.25	0.25	≤0.0156	0.125	≤0.0156	≤0.0156
20	≤0.0156	0.25	0.25	0.5	≤0.0156	0.0625	≤0.0156	≤0.0156
21	0.25	0.25	0.5	4	0.125	1	≤0.0156	0.0625
22	1	1	2	4	2	4	0.5	1
23	≤0.0156	0.5	0.125	0.25	≤0.0156	0.0313	≤0.0156	≤0.0156
24	0.25	0.25	0.125	0.125	≤0.0156	≤0.0156	≤0.0156	≤0.0156
25	0.125	0.125	0.125	0.0313	≤0.0156	0.0625	≤0.0156	≤0.0156
26	1	1	1	1	0.25	0.5	≤0.0156	≤0.0156
27	2	2	4	16	2	4	0.125	0.5
28	1	2	2	1	1	1	0.125	0.0625
29	4	4	4	2	2	2	1	1
30	2	1	4	2	2	2	2	4
31	1	2	2	1	0.5	1	0.25	0.25

표 1a

화합물 ID	MICs (ug/mL)						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
11	0.25	2	0.5	16	1	1	2
12	0.25	8	1	16	1	1	4
13	0.125	4	0.25	16	1	0.5	2
14	0.5	4	0.25	16	2	1	2
15	1	4	0.125	16	4	2	4
16	0.5	8	1	16	1	1	4
17	2	32	0.5	32	8	4	32
18	0.125	4	0.25	16	0.5	0.5	4
19	0.25	4	0.25	16	2	1	4
20	0.25	8	1	8	1	1	4
21	1	16	2	16	4	2	8
22	16	>32	2	>32	>32	32	>32
23	0.125	8	0.125	8	1	0.5	8
24	0.5	8	0.0313	16	2	1	8
25	0.5	8	0.125	32	2	2	8
26	0.5	4	0.25	16	2	2	4
27	4	32	16	>32	16	8	32
28	2	16	0.5	>32	8	4	16
29	8	8	8	>32	8	8	8
30	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32
31	2	8	0.5	>32	8	4	8

표 1b

[0671]

화합물 ID	MICs (ug/mL)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160
32	0.125	0.5	0.25	0.5	0.0625	0.125	≤0.0156	≤0.0156
33	0.25	0.5	1	2	0.25	1	≤0.0156	0.125
34	≤0.0156	0.0625	0.0625	0.125	≤0.0156	≤0.0156	≤0.0156	≤0.0156
35	0.25	0.25	0.5	0.5	0.125	0.25	0.016	0.016
36	0.25	0.5	0.5	1	0.25	0.25	≤0.0156	≤0.0156
37	8	8	>32	>32	16	16	2	4
38	8	8	16	32	8	16	2	8
39	2	2	2	16	2	2	0.25	0.5
40	1	1	1	16	1	1	0.0625	0.5
41	1	1	2	1	1	2	0.125	0.125
42	0.5	1	2	1	0.5	1	0.125	0.0625
43	0.5	0.5	1	0.5	0.25	0.5	≤0.0156	≤0.0156
44	4	4	8	8	8	8	0.5	1
45	0.5	0.5	1	0.5	0.25	0.5	0.125	0.06
46	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	0.125	0.125

표 2a

화합물 ID	MICs (ug/mL)						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
32	0.25	8	2	8	1	1	4
33	2	>32	4	>32	16	4	>32
34	0.25	2	0.125	16	1	0.5	2
35	1	16	0.25	>32	8	4	8
36	2	32	0.125	>32	4	4	32
37	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
38	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
39	4	>32	32	>32	16	16	>32
40	4	>32	8	32	4	8	32
41	4	16	0.5	>32	16	8	16
42	4	16	0.5	>32	16	8	16
43	1	4	0.125	32	4	2	4
44	32	>32	8	>32	>32	>32	>32
45	1	2	0.06	>32	4	2	4
46	2	4	0.125	>32	32	4	32

표 2b

[0672]

[0673]

표 3. 산시클린, 미노시클린 및 티게시클린과 비교한 본 발명의 화합물에 대한 MIC 수치. A=3개의 대조 화합물 중에서 가장 낮은 MIC 보다 낮거나 이와 동일; B=3개의 대조 화합물 중에서 가장 낮은 MIC 보다 크지만, 3개의 대조 화합물 중에서 가장 높은 MIC 보다 낮음; C=3개 대조 화합물 모두의 MIC 보다 큼. 본 검정의 가장 낮은 농도 한계가 0.016이다. 이에 따라, 0.016의 검정에서 보고된 수치는 0.016 또는 이보다 낮은 MIC임.

화합물	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRS-A <sub>1</sub> tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
11	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
12	A	A	A	B	A	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
13	A	A	A	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
14	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
15	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
16	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
17	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
18	B	B	A	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
19	B	B	B	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
20	A	B	B	B	A	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
21	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
22	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
23	A	B	A	B	A	A	A	A	B	B	B	A	B	B	B
24	B	B	A	B	A	A	A	A	B	B	A	B	B	B	B
25	B	B	A	B	A	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
26	C	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
27	C	C	B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
28	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
29	C	C	B	B	B	B	C	B	B	B	C	C	B	B	B
30	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
31	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
32	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
33	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	C	B	C
34	A	B	A	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
35	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
36	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
37	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C

[0674]

[0675]

화합물	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 29922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
38	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
39	C	C	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
40	C	C	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
41	C	C	B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
42	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
43	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
44	C	C	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
45	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	C	B	B
46	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B
47	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
48	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A
49	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	C	B	B	A
50	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B
51	A	A	B	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
52	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	A
53	C	C	C	C	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C
54	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
55	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	B	B	C
56	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	C
57	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
58	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
59	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
60	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
61	C	C	C	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
62	C	C	B	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
63	B	B	B	C	B	B	A	B	B	C	C	C	B	B	C
64	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C	R	B	B	B
65	C	C	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	B	B	B
66	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
67	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
68	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
69	C	C	B	B	B	B	C	B	B	C	C	C	B	C	B
70	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C

화합물	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSAA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
71	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	C
72	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C	C	C	C
73	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
74	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
75	B	B	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C
76	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
77	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
78	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
79	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
80	C	C	B	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
81	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
82	B	B	A	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
83	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
84	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
85	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	B	B	C
86	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
87	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
88	B	B	A	B	B	B	A	B	B	B	C	A	B	B	B
89	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A
90	B	B	A	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
91	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
92	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
93	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
94	B	B	A	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
95	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
96	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
97	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
98	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
99	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
100	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
101	B	B	B	B	B	B	C	B	B	C	C	C	C	B	C
102	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
103	C	C	C	C	B	C	C	B	B	C	C	C	B	C	C

[0676]

화합물	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA138 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
104	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C
105	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
106	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
107	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
108	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
109	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
110	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
111	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
112	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
113	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
114	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
115	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
116	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
117	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
118	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
119	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
120	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
121	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
122	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
123	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
124	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
125	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
126	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
127	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
128	C	C	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
129	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
131	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
132	C	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C
133	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C
130	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
134	B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	C	C	C	C	C
135	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	C	C	C
미노시플린	0.06	0.06	8	0.03	1	16	0.016	2	0.5	8	0.06	16	2	1	8

[0677]



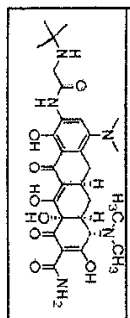
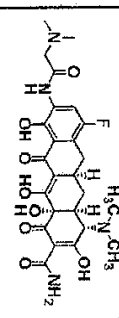


- [0687] 분석물 및 내부 표준물을 희석하고 특정 MRM(다중 반응 모니터링) 변화의 선택을 위한 최적의 이온화, 극성 및 MS/MS 단편화를 결정하기 위해 LC/MS 시스템에 주입하였다. 일반적인 크로마토그래프 조건을 5분 미만의 사이클 시간으로 전개하였다.
- [0688] 풀링된 인간 마이크로솜(Pooled human microsome) 검정을 NADPH 발생 보조인자 시스템(1.3mM NADP+, 3.3mM 글루코즈-6-포스페이트, 0.4U/mL 글루코즈-6-포스페이트 데히드로게나제, 및 3.3mM 마그네슘 클로라이드)로 0.2mg/mL 단백질에서 수행하였다.
- [0689] 시험 화합물을 DMSO 스톡(stock)으로부터 1 $\mu$ M 반응 농도로 희석시켰다. 시간 포인트를 0분 및 60분에서 제거하였다. 단백질을 아세토니트릴과 충돌시킨 후에, 샘플을 LC/MS/MS로 분석하였다. 피크 면적을 시간 0 샘플과 비교하였고, 잔류하는 분석물 백분율을 계산하였다. 보조인자를 함유하지 않은 반응을 비-특이적 결합, 열적 분해 및 용해도로 인한 분석물 손실에 대한 대조군으로 이용하였다.
- [0690] SA MIC90
- [0691] S. 아우레우스의 20개의 무작위적으로 선택된 임상적 분리물을 사용하여 분리물의 90%에 대한 시험 화합물의 최소 억제 농도(MIC)를 측정하였다(MIC<sub>90</sub>). MIC를 상술된 바와 같이 임상 연구실 표준 협회(Clinical Laboratory Standards Institute; CLSI) 가이드라인에 따라 96-웰 포맷에서 미세적정 액체배지 희석을 수행하였다.
- [0692] 생균수를 10배 계단 희석(serial dilution)으로 결정하였다. 희석물을 멸균 0.9% NaCl에서 제조하였다. 10 마이크로리터의 접종물 및 5개의 희석물 각각을 혈액 또는 물러 힌톤 아가 플레이트 상에 플레이팅하고, 37°C에서 밤새 5% CO<sub>2</sub>와 함께 인큐베이션하고, 계수하였다.
- [0693] TetR MIC90
- [0694] 테트라시클린에 대한 내성을 기초로 하여 선택된 10개의 분리물을 사용하여 상술된 바와 같이 MIC<sub>90</sub>을 결정하였다.
- [0695] EC MIC90
- [0696] E. coli의 20개의 무작위적으로 선택된 임상적 분리물을 사용하여 상술된 바와 같이 MIC<sub>90</sub>을 결정하였다.
- [0697] 단백질 결합
- [0698] 시험 화합물을 DMSO 중의 1.0mg/mL 스톡 용액으로서 제조하였다. 분석물 및 내부 표준물을 희석시키고, 특정 MRM(다중 반응 모니터링) 변화의 선택을 위한 최적의 이온화, 극성 및 MS/MS 단편화를 결정하기 위해 LC/MS 시스템에 주입하였다. 일반적인 크로마토그래프 조건을 5분 미만의 사이클 시간으로 전개하였다.
- [0699] DMSO 스톡을 인간 혈장 중에 1 및 10  $\mu$ g/ml로 희석시키고, 37°C에서 4시간 동안 RED 장치에서 인큐베이션하였다. 시간 포인트를 인큐베이션 시간 마지막에 제거하였다. 단백질을 아세토니트릴과 충돌시킨 후에, 샘플을 LC/MS/MS로 분석하였다. 완충액(수용체) 및 샘플(공여체) 챔버에 대한 피크 면적을 비교하고, 단백질 결합 분획을 계산하였다. 분석을 2회 수행하였다.
- [0700] 허벅지 부담(Thigh burden)
- [0701] 암컷 CD-1 마우스를 시클로포스파미드로 사전처리하여 마우스 neutropenic를 제공하였다. 마우스를 우측 허벅지 근육에 마우스 당 0.1mL의 주입에 의해 S. 아우레우스 ATCC 13709로 감염시켰다. 감염시키고 1시간 30분 후에 마우스를 시험 화합물로 0.3 내지 30mg/kg 또는 0.3 내지 20mg/kg의 용량으로 IV 치료하였다. 4마리의 마우스를 각 약물 농도로 치료하였다. 치료하고 24시간 후에, 마우스를 CO<sub>2</sub> 흡입으로 마취시켰다. 마우스의 우측 허벅지를 무균적으로 제거하고, 계량하고, 균질화하고, 연속적으로 희석시키고, TSA 배지 상에 플레이팅하였다. 플레이트를 37°C에서 밤새 5% CO<sub>2</sub> 중에서 인큐베이션하였다. 플레이팅된 콜로니를 계산한 후에 계단 희석 및 허벅지의 무게를 조정하여 허벅지 1 그램 당 콜로니 형성 단위를 계산하였다.
- [0702] 상술된 생물학적 활성 연구에 대한 결과를 표 4에 기술하였다.

[0703] 표 4

	ED50 IV	Meta Stab %	SA MIC 90	Tetr MIC90	EC MIC90	Prot Bind%	Tetr 배양증	GN 배양증	회박기 수감
	0.3	104%	0.03	2	0.5	90	0.4	62	4.41 log10 감소
	0.55	72%	0.03	4	1	95.6	3.5	14.3	5.01 log10 감소
	0.07	85%	0.03	4	0.5	87.1			
	0.3	86%	0.03	2	0.5	79.4	1	4.36	5.24 log10 감소
	0.55	65%	0.03	8	2	87.9			
	0.3	96%	0.06	2	1	96.9			

[0704]

	
0.97	0.073
55%	109%
0.06	0.06
1	4
0.5	4
69.1	93.6
0.55	0.62
2.1	4.3
4.89 log10 감소	4.12 log10 감소

[0705]

[0706]

ED<sub>50</sub>: S. 아우레우스 스미스 균주를 갖는 셉티세미아 모델(septicemia model)에서 마우스의 50%를 보호하는데 요구되는 mg/kg.

[0707]

Meta Stab%: 인간 간 마이크로솜과 함께 37℃에서 60분 동안 인큐베이션 후 잔류하는 화합물의 %.

[0708]

SA MIC90: S. 아우레우스 임상 분리물 중 90%를 억제하는데 요구되는 농도( $\mu\text{g/ml}$ )(n=20).

[0709]

TetR MIC90: 테트라시클린-내성 S. 아우레우스 중 90%를 억제하는데 요구되는 농도( $\mu\text{g/ml}$ )(n=10).

[0710]

EC MIC90: E. coli 임상적 분리물 중 90%를 억제하는데 요구되는 농도( $\mu\text{g/ml}$ )(n=20).

[0711]

Prot Bind%: 10  $\mu\text{M}$ 에서 화합물과의 인간 혈장에서의 단백질 결합 %.

[0712]

TetR 패혈증: 테트라시클린-내성 S. 아우레우스 균주를 갖는 셉티세미아 모델에서 마우스 중 50%를 보호하는데 요구되는 mg/kg.

[0713]

GN 패혈증: E. coli 균주를 갖는 셉티세미아 모델에서 마우스의 50%를 보호하는데 요구되는 mg/kg.

[0714]

허벅지 부담: 비처리된 대조군과 비교하여 박테리아의 최대 log10 감소.

[0715]

최대 log10 감소: 시험된 용량에서 달성되는 최대 박테리아 갯수(log10) 감소.

[0716]

본 발명이 이의 구체예를 참고로 하여 구체적으로 도시되고 기술되어 있지만, 형태 및 상세한 내용의 다양한 변형예가 첨부된 청구범위에 의해 포함된 본 발명의 범위를 벗어나지 않게 범위내에서 이루어질 수 있는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다.