



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0135739  
(43) 공개일자 2016년11월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 7/62* (2006.01) *A61K 38/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 7/62* (2013.01)  
*A61K 38/12* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7027152
- (22) 출원일자(국제) 2015년03월11일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년09월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/055046
- (87) 국제공개번호 WO 2015/135976  
국제공개일자 2015년09월17일
- (30) 우선권주장  
1404301.2 2014년03월11일 영국(GB)  
1421019.9 2014년11월26일 영국(GB)

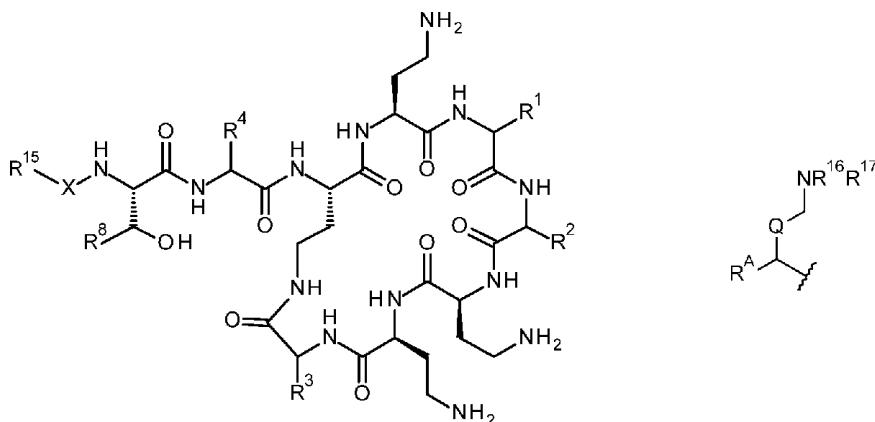
- (71) 출원인  
뉴 파마 라이센스 홀딩스 리미티드  
몰타, 브이엘티 1436, 발레타, 스트레이트 스트리트, 103 팔라초 피에트로 스티제스
- (72) 발명자  
브라운, 파멜라  
영국, 버크셔 알지1 9엘에스, 리딩, 조지 스트리트, 리딩 브릿지 하우스, 4층, 캠벨 앤티-인펙티브스 리미티드 내  
도슨, 마이클  
영국, 버크셔 알지1 9엘에스, 리딩, 조지 스트리트, 리딩 브릿지 하우스, 4층, 캠벨 앤티-인펙티브스 리미티드 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
손민

전체 청구항 수 : 총 79 항

(54) 발명의 명칭 폴리미신 유도체 및 상이한 항생제와의 조합 요법에 있어서의 이들의 용도

### (57) 요 약

본 발명은 화학식 (III)의 화합물, 및 치료 방법, 예컨대 미생물 감염의 치료 방법에서 화학식 (III)의 화합물의 용도를 제공한다. 화학식 (III)의 화합물은 하기와 같다:



상기 식에서  $-R^{15}$ 은 아미노-함유 기이고,  $-R^1$ ,  $-R^2$ ,  $-R^3$ ,  $-R^4$ ,  $-R^8$ ,  $-R^A$ , Q,  $-R^{16}$ ,  $-R^{17}$ 은 발명의 상세한 설명 내에 구체적으로 기재된 바와 같다.

(72) 발명자

**시모노빅, 모나**

영국, 버크셔 알지1 9엘에스, 리딩, 조지  
스트리트, 리딩 브릿지 하우스, 4층, 캔탭 안티-인  
웨티브스 리미티드 내

**보악스, 스티븐**

영국, 버크셔 알지1 9엘에스, 리딩, 조지  
스트리트, 리딩 브릿지 하우스, 4층, 캔탭 안티-인  
웨티브스 리미티드 내

**두페르치, 에스더**

영국, 버크셔 알지1 9엘에스, 리딩, 조지  
스트리트, 리딩 브릿지 하우스, 4층, 캔탭 안티-인  
웨티브스 리미티드 내

---

**스탠웨이, 스티븐 제임스**

영국, 에섹스 씨엠5 0지에스, 온가, 파이필드  
로드, 파이필드 비즈니스 앤드 리서치 파크, 셀시  
아 리미티드 내

**월슨, 앙투아네트**

영국, 에섹스 씨엠5 0지에스, 온가, 파이필드  
로드, 파이필드 비즈니스 앤드 리서치 파크, 셀시  
아 리미티드 내

**모스, 스티븐 프레드릭**

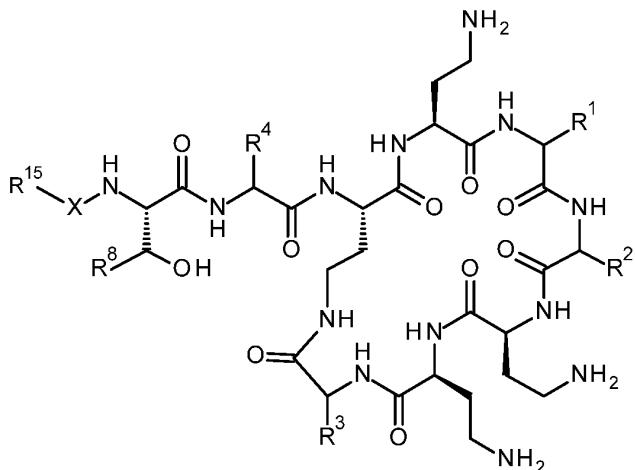
영국, 에섹스 씨엠5 0지에스, 온가, 파이필드  
로드, 파이필드 비즈니스 앤드 리서치 파크, 셀시  
아 리미티드 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 (III)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 염, 보호된 형태, 용매화물 및 수화물, 예컨대 약제학적으로 허용되는 그의 염 및 수화물:



상기 식에서

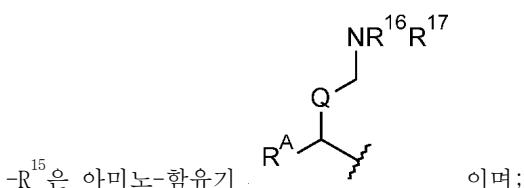
$-X-$ 는  $-C(O)-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-CH_2-$  또는  $-SO_2-$ 를 나타내고;

$-R^1$ 은 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 페닐알라닌, 류신, 또는 발린 잔기이며;

$-R^2$ 는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 류신, 이소-류신, 페닐알라닌, 트레오닌, 발린, 또는 노르-발린 잔기이고;

$-R^3$ 은 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 트레오닌 또는 류신 잔기이며;

$-R^4$ 는 1개의 하이드록실기 또는 1개의 아미노기에 의해 치환된  $C_{1-6}$  알킬이고;



여기에서

$-R^A$ 는  $-L^A-R^{AA}$  또는 수소이고;

$-Q-$ 는 공유 결합 또는  $-CH(R^B)-$ 이며;

$-R^B$ 는 수소 또는  $-L^B-R^{BB}$ 이거나;

$-Q-$ 가  $-CH(R^B)-$ 인 경우  $-R^A$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 카보사이클을 형성하거나,  $-R^A$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하며;

$-Q-$ 가 공유 결합인 경우  $-R^A$ 는  $-L^A-R^{AA}$ 이며,  $-Q-$ 가  $-CH(R^B)-$ 인 경우  $-R^A$  및  $-R^B$  중의 하나 또는 양자 모두는 수소

가 아니며;

$-R^{16}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

$-R^{17}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이거나;

$-NR^{16}R^{17}$ 은 구아니딘기이거나;

$-R^{17}$  및  $-R^A$ 는 함께 5- 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하거나;

$-Q-$ 가  $-CH(R^B)-$ 인 경우  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤�테로사이클을 형성하며;

$-R^{17}$  및  $-R^A$ 가 함께 모노사이클릭 질소-함유 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환되며, 모노사이클릭 헤�테로사이클은 존재하는 경우  $-R^C$ ,  $-R^N$ ,  $-R^{NA}$  및  $-L^B-R^{BB}$  중에서 선택되는 적어도 하나의 기에 의해 치환되고,

$-R^{17}$  및  $-R^B$ 가 함께 모노사이클릭 질소-함유 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환되고, 모노사이클릭 헤�테로사이클은 존재하는 경우  $-R^C$  및  $-R^N$  중에서 선택되는 적어도 하나의 기에 의해 치환되거나,  $-R^A$ 가  $-L^A-R^{AA}$ 인 경우 모노사이클릭 헤�테로사이클은 임의로 치환되며,

모노사이클릭 질소-함유 헤�테로사이클은 임의로 하나의 추가 질소, 산소, 또는 황 환원자를 함유하고, 추가의 질소 환원자가 존재하는 경우 이는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환되며, 예외적으로  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 연결된 추가의 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되고;

$-R^{17}$  및  $-R^A$  또는  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 가 함께 비사이클릭 질소-함유 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^{17}$  및  $-R^A$  또는  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^D$ 에 의해 일- 또는 이-치환되고;

비사이클릭 질소-함유 환원자 헤테로원자는 1개, 2개 또는 3개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하며, 여기에서 각각의 헤�테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 추가의 질소 환원자가 존재하는 경우 각각의 추가의 질소 환원자는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환되며, 예외적으로  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 연결된 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되고;

$-R^A$  및  $-R^B$ 가 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 카보사이클 또는 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환되고, 존재하는 경우 모노사이클릭 헤�테로사이클의 질소 환원자는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환되며, 예외적으로  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 연결된 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되고;

$-R^A$  및  $-R^B$ 가 함께 5- 내지 10-원 비사이클릭 카보사이클 또는 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^D$ 에 의해 일- 또는 이-치환되고, 존재하는 경우 비사이클릭 헤�테로사이클의 질소 환원자는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환되며, 예외적으로  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 연결된 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되고;

$R^{17}$  및  $-R^A$  또는  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 가 함께 5- 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤�테로사이클을 형성하거나,  $-R^A$  및  $-R^B$ 가 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 카보사이클을 형성하거나, 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^{17}$  및  $-R^A$ ,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ , 또는  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 탄소 환원자는 임의로 대안적으로 옥소(=O)에 의해 치환되고;

각각의  $-R^C$ 는 독립적으로  $-L^C-R^{CC}$ 이며;

각각의  $-R^D$ 는 독립적으로  $-R^C$ , 할로,  $-NO_2$ ,  $-OH$ , 및  $-NH_2$  중에서 선택되고;

각각의  $-R^N$ 은 독립적으로  $-L^N-R^{NN}$ 이며;

각각의  $-R^{NA}$ 는 독립적으로  $-R^L-R^{NN}$  또는  $-R^{NN}$ 이고;

$-R^{AA}$ ,  $-R^{BB}$ , 및 각각의  $-R^{CC}$  및  $-R^{NN}$ 은 존재하는 경우 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{4-10}$  헤테로사이클릴, 및  $C_{5-12}$  아릴 중에서 선택되며;

각각의  $-L^A$ 는 독립적으로 공유 결합이거나  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-OC(O)-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)-L^{AA}-*$  중에서 선택되는 연결기이고, 여기에서 별표는  $-R^{AA}$ 에 대한  $-L^A$  기의 결합 포인트를 표시하며;

각각의  $-L^B$  및  $-L^C$ 는 독립적으로 공유 결합이거나  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-OC(O)-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})C(O)-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)O-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택되는 연결기이고, 임의로  $-N(R^{11})S(O)-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})S(O)_2-L^{AA}-*$ ,  $-S(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$ , 및  $-S(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 추가로 선택되며, 여기에서 별표는  $-R^{BB}$ 에 대한  $-L^B$  기 또는  $-R^{CC}$ 에 대한  $-L^C$  기의 결합 포인트를 표시하고;

각각의  $-L^N$ 은 독립적으로 공유 결합이거나  $-S(O)-L^{AA}-*$ ,  $-S(O)_2-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$  및  $-C(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택되는 기이며, 여기에서 별표는  $-R^{NN}$ 에 대한  $-L^N$  기의 결합 포인트를 표시하고;

각각의  $-L^{AA}$ 는 독립적으로 공유 결합이거나  $-R^L$ 이며;

각각의  $-R^L$ 은 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬렌,  $C_{2-12}$  헤테로알킬렌,  $C_{3-10}$  사이클로알킬렌 및  $C_{5-10}$  헤테로사이클릴렌 중에서 선택되고, 여기에서  $-L^{AA}$ 는  $C_{1-12}$  알킬기에 연결되며,  $-R^L$ 은  $C_{1-12}$  알킬렌이 아니고;

각각의  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{4-10}$  헤테로사이클릴,  $C_{5-12}$  아릴,  $C_{1-12}$  알킬렌,  $C_{2-12}$  헤테로알킬렌,  $C_{3-10}$  사이클로알킬렌 및  $C_{5-10}$  헤�테로사이클릴렌기는 임의로 치환되며, 여기에서  $-R^S$ 는 탄소에 대한 임의 치환기이고  $-R^{12}$ 는 질소에 대한 임의 치환기이며;

각각의  $-R^S$ 는 독립적으로  $-OH$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ , 할로,  $-R^{12}$ ,  $-NHR^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NHC(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-SH$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^{12}$  및  $C(O)NR^{12}R^{13}$  중에서 선택되고, 단  $-R^{12}$ 는  $C_{1-12}$  알킬기에 대한 치환기가 아니거나; 탄소 원자가  $-R^S$ 에 의해 이-치환되는 경우, 이들 기는 이들이 결합되어 있는 탄소와 함께  $C_{3-6}$  카보사이클 또는  $C_{5-6}$  헤테로사이클을 형성할 수 있으며, 여기에서 카보사이클 및 헤�테로사이클은 임의로 하나 이상의  $-R^{12}$  기에 의해 치환되고;

각각의  $-R^{12}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐 또는 벤질이며;

각각의  $-R^{13}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐 또는 벤질이거나;

$-R^{12}$  및  $-R^{13}$ 은 N에 결합된 경우 함께  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

각각의  $-R^{11}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이며;

$-R^8$ 은 수소 또는 메틸이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

$-X-$ 가  $-C(0)-$ 인 화합물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

$-R^8$ 이 메틸인 화합물.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^1$ 이 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 페닐알라닌 잔기인 화합물.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^2$ 가 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 류신 잔기인 화합물.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^3$ 가 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 트레오닌 잔기인 화합물.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^4$ 가 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께  $\alpha, \gamma$ -디아미노부티르산(Dab), 세린 잔기, 트레오닌 잔기, 리신 잔기, 오르니틴 잔기, 또는  $\alpha, \beta$ -디아미노프로파온산(Dap)인 화합물.

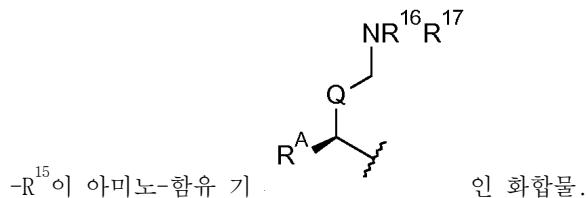
### 청구항 8

제7항에 있어서,

$-R^4$ 가 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께  $\alpha, \gamma$ -디아미노부티르산(Dab)인 화합물.

### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,



### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

-Q-가 공유 결합인 화합물.

### 청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

-Q-가  $-\text{CH}(\text{R}^{\text{B}})-$ 인 화합물.

### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

$-\text{R}^{16}$ 이 수소인 화합물.

### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

$-\text{R}^{17}$ 이 수소인 화합물.

### 청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

$-\text{R}^{17}$  및  $-\text{R}^{\text{A}}$ 가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자들과 함께 질소-함유 헤테로사이클을 형성하는 화합물.

### 청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

$-\text{R}^{17}$  및  $-\text{R}^{\text{B}}$ 가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자들과 함께 질소-함유 헤�테로사이클을 형성하는 화합물.

### 청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

$-\text{R}^{\text{A}}$ 가  $-\text{L}^{\text{A}}-\text{R}^{\text{AA}}$ 인 화합물.

### 청구항 17

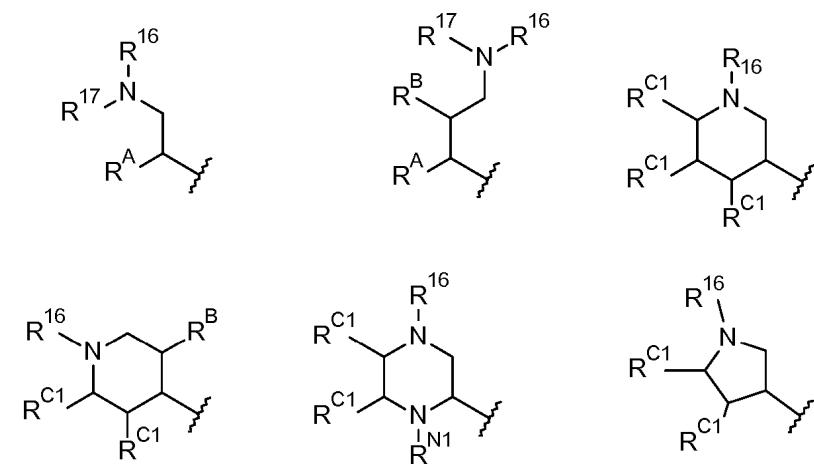
제11항에 있어서,

$-\text{R}^{\text{B}}$ 가  $-\text{L}^{\text{B}}-\text{R}^{\text{BB}}$ 인 화합물.

### 청구항 18

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{15}$ 이 하기로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:

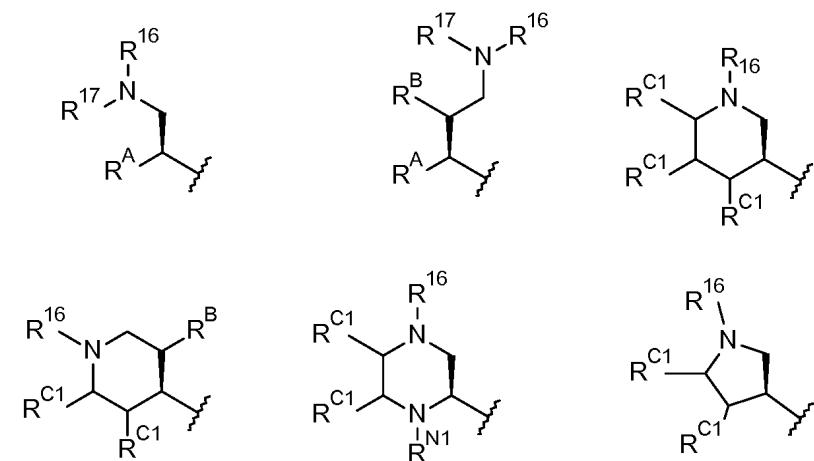


상기 식에서  $-R^{C1}$ 이 수소 또는  $-R^C$ 이고  $-R^{N1}$ 이 수소 또는  $-R^{NA}$ 이다.

### 청구항 19

제18항에 있어서,

$-R^{15}$ 이 하기로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:



### 청구항 20

제18항에 있어서,

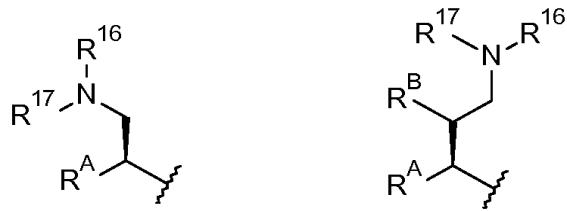
$-R^{15}$ 이 하기로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:



### 청구항 21

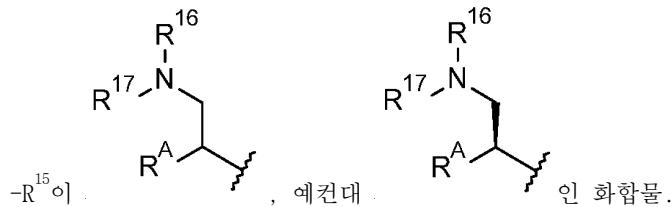
제19항에 있어서,

$-R^{15}$ 이 하기로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:



### 청구항 22

제20항에 있어서,



### 청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^A$ 가  $-L^A-R^{AA}$ 인 화합물.

### 청구항 24

제23항에 있어서,

$-L^A$ 가 공유 결합인 화합물.

### 청구항 25

제23항에 있어서,

$-L^A$ 가  $C_{1-12}$  알킬렌인 화합물.

### 청구항 26

제25항에 있어서,

$-L^A$ 가  $-CH_2-$ 인 화합물.

### 청구항 27

제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{AA}$ 가  $C_{1-12}$  알킬, 예컨대 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기에 의해 치환된  $C_{6-10}$  알킬인 화합물.

### 청구항 28

제27항에 있어서,

$-R^{AA}$ 가  $C_{1-12}$  알킬, 예컨대  $C_{6-10}$  알킬인 화합물.

### 청구항 29

제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{AA}$  가 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기 또는 하나 이상의  $-R^N$  기에 의해 치환된  $C_{5-12}$  아릴인 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서,

$-R^{AA}$  가  $C_{5-12}$  아릴인 화합물.

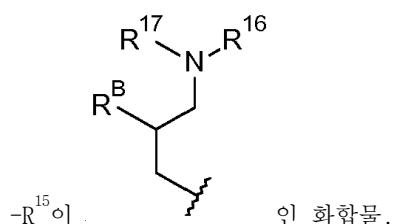
청구항 31

제29항에 있어서,

$-R^{AA}$  가 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기에 의해 치환된 페닐인 화합물.

청구항 32

제18항 내지 제21항 중 어느 항에 있어서,



청구항 33

제18항 내지 제21항 및 제32항 중 어느 항에 있어서,

$-R^{BB}$  가  $-L^B -R^{BB}$  이 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서.

### -L<sup>B</sup>-가 공유 결합인 화합물.

청구학 35

### 제33항에 있어서

- $\text{I}_1^{\text{B}}$ -가  $\text{C}_{1-12}$  알킬렌이 화합물.

청구항 36

제33항에 있어서.

-[<sub>n</sub><sup>B</sup>-가-CH<sub>2</sub>-오]- 화합물.

청구항 37

제18항 내지 제21항 및 제32항 내지 제36항 중 어느 항에 있어서.

$-R^{BB}$  가 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{4-10}$  헤테로사이클릴 및  $C_{5-12}$  아릴 중에서 선택되는 기이고, 각각의 기는 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기 또는 하나 이상의  $-R^N$  기에 의해 치환되는 화합물.

## 청구항 38

제37항에 있어서,

$-R^{BB}$  가 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기에 의해 치환되는  $C_{1-12}$  알킬인 화합물.

## 청구항 39

제38항에 있어서,

$-R^{BB}$  가  $C_{1-12}$  알킬인 화합물.

## 청구항 40

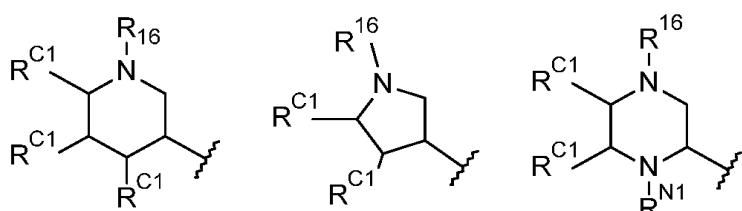
제18항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{16}$  및  $-R^{17}$ 이 각각 수소인 화합물.

## 청구항 41

제18항에 있어서,

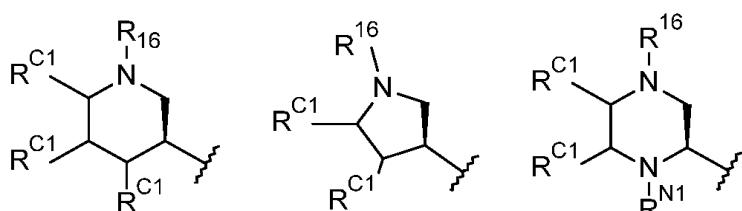
$-R^{15}$ 이 하기로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:



## 청구항 42

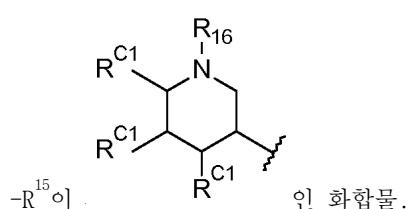
제41항에 있어서,

$-R^{15}$ 이 하기로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:



## 청구항 43

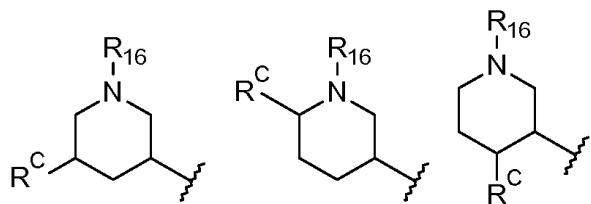
제41항에 있어서,



## 청구항 44

제43항에 있어서,

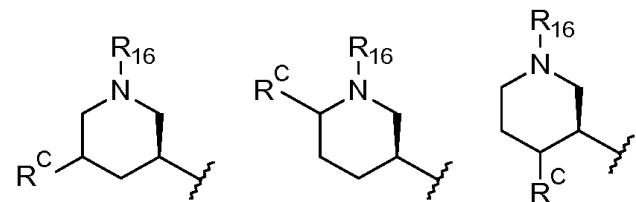
$-R^{15}$ 이 하기로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:



청구항 45

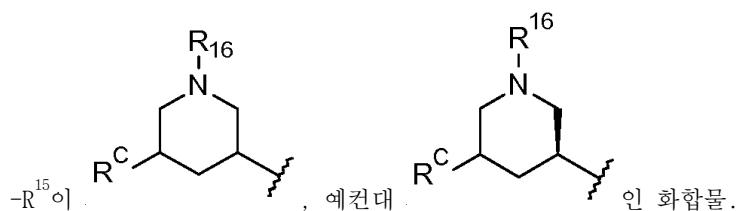
제44항에 있어서,

$-R^{15}$ 이 하기로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:



청구항 46

제44항에 있어서,



청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^C$ 가  $-L^C-R^{CC}$ 인 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서,

$-L^C$ 가 공유 결합인 화합물.

청구항 49

제47항에 있어서,

$-L^C$ 가  $C_{1-12}$  알킬렌인 화합물.

청구항 50

제47항에 있어서,

$-L^C$ 가  $-CH_2-$ 인 화합물.

청구항 51

제44항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{CC}$  가 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기에 의해 치환되는  $C_{1-12}$  알킬인 화합물.

### 청구항 52

제51항에 있어서,

$-R^{CC}$  가  $C_{1-12}$  알킬인 화합물.

### 청구항 53

제44항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{CC}$  가 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기 또는 하나 이상의  $-R^N$  기에 의해 치환되는  $C_{5-12}$  아릴인 화합물.

### 청구항 54

제53항에 있어서,

$-R^{CC}$  가  $C_{5-12}$  아릴, 예컨대 페닐인 화합물.

### 청구항 55

제44항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{CC}$  가 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기에 의해 치환되는  $C_{3-10}$  사이클로알킬인 화합물.

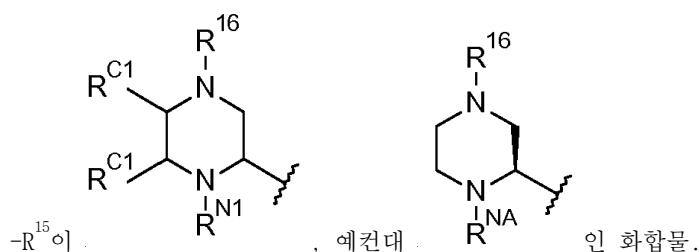
### 청구항 56

제55항에 있어서,

$-R^{CC}$  가  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 예컨대 사이클로헥실인 화합물.

### 청구항 57

제44항에 있어서,



### 청구항 58

제41항, 제42항 및 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{NA}$  가  $-R^{NN}$  또는  $-R^L-R^{NN}$  인 화합물.

### 청구항 59

제58항에 있어서,

$-R^L$  이  $C_{1-12}$  알킬렌인 화합물.

**청구항 60**

제58항에 있어서,

$-R^L$  이  $-CH_2-$ 인 화합물.

**청구항 61**

제41항, 제42항 및 제57항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{NN}$  이 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기에 의해 치환되는  $C_{1-12}$  알킬인 화합물.

**청구항 62**

제61항에 있어서,

$-R^{NN}$  이  $C_{1-12}$  알킬인 화합물.

**청구항 63**

제41항, 제42항 및 제57항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{NN}$  이 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기 또는 하나 이상의  $-R^N$  기에 의해 치환되는  $C_{5-12}$  아릴인 화합물.

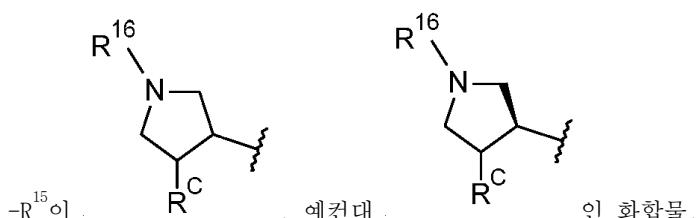
**청구항 64**

제63항에 있어서,

$-R^{NN}$  이  $C_{5-12}$  아릴, 예컨대 페닐인 화합물.

**청구항 65**

제41항에 있어서,

**청구항 66**

제65항에 있어서,

$-R^C$  가  $-L^C-R^{CC}$ 인 화합물.

**청구항 67**

제66항에 있어서,

$-L^C$  가 공유 결합인 화합물.

**청구항 68**

제66항에 있어서,

$-L^C$  가  $C_{1-12}$  알킬렌인 화합물.

**청구항 69**

제66항에 있어서,

$-L^C$ -가  $-CH_2-$ 인 화합물.

**청구항 70**

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{CC}$ 가 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기에 의해 치환되는  $C_{1-12}$  알킬인 화합물.

**청구항 71**

제70항에 있어서,

$-R^{CC}$ 가  $C_{1-12}$  알킬인 화합물.

**청구항 72**

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{CC}$ 가 임의로 하나 이상의  $-R^S$  기 또는 하나 이상의  $-R^N$  기에 의해 치환되는  $C_{5-12}$  아릴인 화합물.

**청구항 73**

제72항에 있어서,

$-R^{CC}$ 가  $C_{5-12}$  아릴, 예컨대 페닐인 화합물.

**청구항 74**

제41항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{16}$ 이 수소인 화합물.

**청구항 75**

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서,

존재하는 경우  $-R^S$ 가  $-OR^{12}$ , 할로, 및  $-R^{12}$  중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 76**

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 화합물과 생물학적으로 허용되는 부형제를, 임의로 제2 활성제와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 77**

치료 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제86항의 약제학적 조성물.

**청구항 78**

미생물 감염의 치료 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제76항의 약제학적 조성물.

**청구항 79**

화학식 (III)의 화합물과, 리팜피신, 푸시드산, 노보비오신, 옥사실린, 아지트로마이신, 아스트레오남, 메로페넴, 티케사이클린, 및 시프로플록사신 및 약제학적으로 허용되는 그의 염 및 용매화물로 구성된 그룹 중에서 선

택되는 활성제로 감염을 치료하는 단계를 포함하는 미생물 감염의 치료 방법에 사용하기 위한 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제76항의 약제학적 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 출원은 양자 모두의 전체 내용이 원용에 의해 본 출원에 포함되는 2014년 3월 11일자(11/03/2014) 출원된 GB 1404301.2호 및 2014년 11월 26일자(26/11/2014) 출원된 GB 1421019.9호에 대한 우선권의 이익을 주장한다.

[0002] 본 발명은 신규 화합물, 화합물의 배합물, 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 화합물의 용도, 치료 예를 들어 미생물 감염, 특히 그램-음성 박테리아 감염의 치료용 약제학적 조성물 및 배합물에 관한 것이다.

### 배경기술

[0003] 병에 걸리기 쉬운 개체에서, 특정의 그램-음성 박테리아, 예컨대 에제리치아 콜라이(*Escherichia coli*), 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 및 아시네토박터 바우만니이(*Acinetobacter baumannii*)는 심각한 감염, 예컨대 폐렴, 요로 감염, 피부 및 연조직 감염, 예컨대 상처 감염, 귀 감염, 눈 감염, 복강내 감염, 위장관 박테리아 과성장 및 균혈증/폐혈증을 유발할 수 있다. 임상 실무에서 심각한 박테리아 감염의 치료는 항생제 내성에 의해 복잡해질 수 있다. 최근 몇 년 동안 광범위 스펙트럼의 항생제, 예컨대 아미노글리코시드, 세팔로스포린 및 심지어 카르바페넴을 포함하는 많은 유형의 항미생물제에 내성을 갖는 그램-음성 박테리아에 의한 감염이 증가되어 왔다. 따라서, 그램-음성 박테리아, 특히 다중약물 내성 그램-음성 박테리아에 대해 효과적인 새로운 항미생물제를 동정할 필요성이 대두되었다.

[0004] 폴리믹신(Polymixin)은 그램-양성 박테리아 바실루스 폴리믹사(*Bacillus polymyxa*)에 의해 생성되는 항생제 부류이다. 1940년대 후반에 처음 동정된 폴리믹신, 특히 폴리믹신 B 및 폴리믹신 E(콜리스틴, 보통은 그의 전구 약물 콜리스틴 메탄 세포네이트로서)가 그램-음성 감염을 치료하는데 사용되었다. 그러나, 이들 항생제는 신경 독성 및 신독성(nephrotoxicity)과 같은 부작용을 나타내었다. 그럼에도 불구하고, 현재, 폴리믹신은 달리 취할 수 있는 방법의 결여로 인하여 MDR 그램-음성 감염의 치료법에 중요한 역할을 수행하고 있다. 그러나, 치료법에서 이들의 용도는 최후 수단의 치료에 국한되고 있다.

[0005] WO 2008/017734호는 적어도 2개 그러나 3개 이하의 양전하를 수반하는 폴리믹신 유도체를 제공함으로써 이러한 독성 문제를 다루고자 시도하였다. 이들 화합물은 신장 독성이 감소된 효과적인 항균제로 언급된다. 상기 기술에서는, 양전하 개수가 감소하면 분리된 랫트(rat) 신장 조직에 대한 화합물의 친화성을 감소시켜 신독성의 감소를 유도할 수 있는 것으로 가정되어 있다.

[0006] 특정의 데스-지방 아실 폴리믹신 유도체도 마우스에서의 급성 독성이 감소된 한편 슈도모나드에 대해 양호한 활성을 보유하는 것으로 개시되어 있다(문헌[Katsuma et al. Chem. Pharm. Bull. 2009; 57, 332-336]; 문헌[Sato et al. Chem. Pharm. Bull. 2011; 59, 597-602]). 이 화합물들은 이. 콜라이(*E. coli*) 및 케이. 뉴모니아에(*K. pneumoniae*)에 대해 폴리믹신 B에 비해 활성이 유의하게 낮았다.

[0007] WO 2010/075416호는 폴리믹신 B와 비교하여 유사한 활성을 나타내지만 신독성은 감소된 것으로 보고된 우레아 연결된 아릴 폴리믹신 데카펩티드, 예컨대 CB182,804를 제공한다. 페닐 사이클로프로판 폴리믹신 유도체도 US 8,415,307호에 기재되어 있다. 이들 화합물은 폴리믹신 B와 비교하여 유사하거나 감소된 활성을 나타내는 것으로 보인다.

[0008] WO 2012/168820호는 폴리믹신 B와 비교하여 감소된 독성을 나타내며, 때때로 활성이 증진된 것으로 보고된 폴리믹신 유도체의 추가 계열을 제공하며, 여기에서 트리펩티드 측쇄에서 위치 3의 디아미노부티레이트기는 디아미노프로파이오네이트 모이어티로 대체된다.

[0009] 표적 병원체에 대해 일관되게 강력한 활성과 허용가능한 독성을 지닌 치료 제제를 제공하는, 독성이 낮은 폴리믹신 유도체에 대한 요구가 여전히 존재한다.

[0010] 본 발명자들은 기존에, 각각의 내용이 전체적으로 본 명세서에 포함된 WO 2013/072695호, TW 101142961호 및 GCC 2012/22819호에서 미생물 감염의 치료에 사용하기 위한 폴리믹신 화합물을 기재하였다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0011] 놀랍게도, 본 발명자들은 특정의 폴리믹신 유도체가 폴리믹신 또는 콜리스틴과 비교하여 감소된 독성을 나타내며 그램-음성 박테리아에 대해 특별히 효과적임을 발견하였다.

### 과제의 해결 수단

[0012] 일반적인 측면에서 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물, 및 치료 또는 예방 방법에 있어서의 그의 용도를 제공한다. 화학식 (III)의 화합물은 미생물 감염, 예컨대 그램-음성 박테리아 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0013] 본 발명의 제1 측면에서, 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 그의 염, 보호된 형태, 용매화물 및 수화물, 예컨대 약제학적으로 허용되는 그의 염 및 수화물이 제공된다.

[0014] 본 발명의 제2 측면에서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0015] 본 발명의 제3 측면에서, 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한, 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물 또는 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0016] 본 발명의 제4 측면에서, 박테리아 감염의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물 또는 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0017] 대안적인 측면에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 진균 감염의 치료에 사용하기에 적합하다.

[0018] 본 발명의 추가 측면에서, 활성제와 조합되어 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물이 제공되며, 예컨대, 여기에서 활성제는 그램-음성 박테리아에 대해 활성을 나타낸다.

[0019] 본 발명의 다른 측면들이 본 명세서에 구체적으로 논의되어 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 발명은 화학식 (III)의 화합물 및 의학적 치료에 있어서 이들의 용도를 제공한다.

[0021] 대략, 화학식 (III)의 화합물은 아미노 작용기를 함유하는 N 말단기를 갖는 폴리믹신 화합물이다. 이에 부가하여, 또는 대안으로서, N 말단기는 질소-함유 헤테로사이클릴(또는 헤테로사이클릴렌)기 및/또는 질소-함유 헤테로알킬렌기를 갖는다. 말단기 내부에 염기성 아미노기의 존재는 하기 더욱 구체적으로 논의하는 바와 같은 특별한 이점과 연계되어 있다.

[0022] 화학식 (III)의 화합물은 적합한 항균 활성을 나타내는 한편, 명백하게 낮은 독성, 특히 신독성을 나타낸다. 화합물은 하나 이상의 이. 콜라이, 피. 아에루기노사(*P. aeruginosa*), 케이. 뉴모니아에, 또는 에이. 바우만니(*A. baumannii*) 박테리아 균주에 대해 폴리믹신 B 또는 콜리스틴과 비교하여 유사하거나 개선된 생물학적 활성을 나타낼 수 있다. 이러한 화합물은 앞서 당업계에 기재된 폴리믹신 유형 화합물에 대한 유용한 대안이다.

[0023] 당업계의 일부 폴리믹신 화합물 또는 폴리믹신 유도체는 열등한 독성 프로파일을 나타내는 것으로 공지되어 있거나 예상되고 있다. 예를 들어, 폴리믹신 B 및 콜리스틴과 같이 N 말단에 지방 아실쇄를 갖는 화합물의 용도는 신독성과 연계된다.

[0024] 문헌[Vaara *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 3229]은 폴리믹신 화합물의 약리학적 및 독성 특성이 폴리믹신 폴리펩티드 서열에 대한 변화에 의해 변경될 수 있다고 제시하였다. 특히, 바라 등은 단지 3개의 양전하를 갖는 폴리믹신 화합물을 제조한 반면, 폴리믹신 B 노나펩티드는 5개의 양전하를 수반한다.

[0025] 반면에, 본 발명자들은 폴리믹신 화합물의 N 말단에 대한 각색(adaptation)이 신독성을 감소시킬 수 있음을 보였다. 본 명세서에 기재한 바와 같이, N 말단은 아미노기를 함유하는 치환기(이는 질소-함유 헤테로사이클의 형태일 수 있다)를 가진다.

[0026] 또한, 화학식 (III)의 화합물은 제2 항미생물 제제, 예컨대 리팜피신의 항미생물 활성을 증가시킬 수 있다. 이

러한 배합물은, 예를 들어, 하나 이상의 이. 콜라이, 피. 아에루기노사, 케이. 뉴모니아에, 또는 에이. 바우만니이 균주에 대해 제2 제제와 폴리믹신 B 또는 콜리스틴의 배합물과 비교하여 유사하거나 개선된 생물학적 활성을 나타낸다. 예를 들어, 화학식 (III)의 화합물은 하나 이상의 이. 콜라이, 피. 아에루기노사, 케이. 뉴모니아에, 또는 에이. 바우만니이 균주에 대해 폴리믹신 B 또는 콜리스틴과 비교하여 유사한 생물학적 활성을 나타낼 수 있다. 그러나, 이러한 화합물이 제2 활성제와 조합하여 사용되는 경우, 배합물은 폴리믹신 B 또는 콜리스틴과 동일한 활성제와의 배합물과 비교하여 예상치 못한 우월한 활성을 나타낸다. 앞에서 주목한 바와 같이, 화학식 (III)의 화합물은 고유의 항미생물 활성을 보유할 수도 있다.

[0027] 또한, 본 발명자들은 각각의 화학식 (III)의 화합물이 광범위한 박테리아에 대해 활성을 나타내며, 각 화합물이, 예를 들어, 이. 콜라이, 피. 아에루기노사, 케이. 뉴모니아에, 또는 에이. 바우만니이 균주에 대한 제2 활성제의 활성을 강화시킬 수 있음을 발견하였다. 반면에, 당업계에 앞서 기재된 화합물은 다양한 프로파일의 생물학적 활성을 나타내며, 특정 폴리믹신 화합물이 제2 제제의 활성을 강화하는 정도를 예측하기는 어렵다.

[0028] 화학식 (III)의 화합물은 우수한 미생물 활성을 나타내는 한편, 예를 들어, HK-2 세포에 대해 측정되는 바와 같이 폴리믹신 B 또는 콜리스틴과 비교하여 낮은 독성을 나타낸다. 일부 경우에 화합물은 폴리믹신 B와 콜리스틴에 대해 내성이 있거나 감수성이 낮아진 미생물 균주에 대해서도 활성이 있다. 활성은 N 말단기 내부의 특정 위치에서 아미노 작용기의 존재와 연계된다. N 말단기에 소정의 치환기가 존재하며 말단기의 키랄 중심이 특정 입체화학을 나타내는 경우에도 추가의 활성 개선이 발견된다.

#### 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물

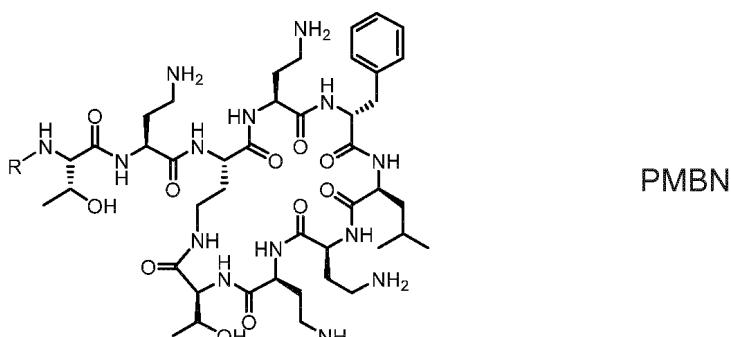
[0030] 화학식 (III)의 화합물은 폴리믹신 계열 화합물의 N 말단 유도체이다. 화학식 (III)의 화합물의 코어는 폴리믹신 화합물의 노나펩티드 버전, 예컨대 데아실화 폴리믹신 B 노나펩티드(PMBN, 폴리믹신 2-10)이다.

[0031] 본 발명자들은 폴리믹신 노나펩티드의 N 말단에 결합되어 있는 기가 생물학적 활성 및 화합물 독성의 중요한 결정자임을 발견하였다. 본 발명자들은 증진된 활성을 보이고/보이거나 폴리믹신 B 또는 콜리스틴과 비교하여 낮은 독성을 나타내는 소정의 N 말단 치환기를 동정하였다.

[0032] 폴리믹신에서, 위치 1의 아미노기 잔기는 그의 N-말단이 지방 아실쇄로 아실화되어 있는 디아미노부티르산(Dab) 잔기이다. 본 발명의 화합물에서, Dab와 지방 아실쇄를 포함하는 폴리믹신의 N-말단기는 추가의 치환기에 연결되어 있지만 아미드 결합을 통해 연결되어 있지는 않은 아민-함유 모이어티에 의해 대체된다.

[0033] 기준에, 폴리믹신 B의 위치 1의 Dab 아미노산 잔기의 존재는 활성에 중요하지 않으며, 이 아미노산이 결실될 수 있는 것으로 생각되었다. 따라서, 폴리믹신 노나펩티드는 미생물의 치료에 사용하기 위한 것으로 당업계에 공지되었다.

[0034] 예비적 작업에서, 본 발명자들은 다양한 미생물에 대한 3 가지 폴리믹신 B 유사체의 활성을 주목하였다. 다른 연구원들과 마찬가지로, 본 발명자들은 폴리믹신 B의 위치 1에서 Dab 잔기를 결실시키는 것이 화합물의 활성에 거의 효과가 없음을 발견하였다(하기 표 A에서 화합물 CC4 및 CC6을 비교할 것). 그러나, 본 발명자들이 Dab 잔기가 Gly에 의해 대체되는 경우의 추가 유사체를 주목할 때, 생물학적 활성의 실질적인 저하가 주목되었다(CC5 및 CC4를 비교할 것). 본 발명자들은 폴리믹신 화합물의 말단에 아미노 작용기가 존재하는 것이 활성을 유지하는데 중요하다고 믿는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 폴리믹신 화합물의 N 말단에 아미노 작용기를 포함한다. 폴리믹신 B 노나펩티드 구조를 하기에 나타내었으며, 여기에서 -R은 N 말단기의 변형이다.



[0036]

[표 A]

Ex.	-R	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니이	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA- 747
CC4		0.5	0.25	1	0.25	1	0.5	ND	1
CC5		8	8	8	8	4	1	>8	>8
CC6		0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	4	4

[0037]

[0038]

여기에서 측쇄 -R은 폴리믹신 B 노나펩티드(PMBN)의 N 말단에 결합되며, 데이터는  $\mu\text{g}/\text{ml}$  단위의 MIC 값이다.

[0039]

최상의 활성을 위하여, 본 발명자들은 자연-발생적인 폴리믹신 구조의 Dab 측쇄를 모방하는데 아미노 치환기가 필요하다고 믿는다. 따라서, 본 발명자들은 폴리믹신 노나펩티드의 N-말단에서 -X-기에 대해  $\beta$  또는  $\gamma$ 인 탄소 원자에 아미노기  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  또는  $-\text{N}(\text{R}^{16})-\text{O}-$ 가 제공되는 화학식 (III)의 화합물을 제공하였다. -X-기는 위치 1의 아미노산 잔기의 카보닐 부위  $-\text{C}(\text{O})-$ 의 균등물로서 간주될 수 있다. 본 발명자들은 -X-기에 대해  $\alpha$ 인 탄소 원자에만 아미노기가 제공된 화합물이 열등한 생물학적 활성을 나타냄을 발견하였다(표 B의 실시예 화합물 D4 및 D6와 CC7을 비교할 것).

[0040]

[표 B]

Ex.	-R	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니이	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA- 747
CC7		2	1	2	2	1	0.25	8	8
D6		0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	1

[0041]

Ex.	-R	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니이	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA- 747
D4		1	0.5	1	0.5	0.5	0.25	2	4

[0042]

여기에서 측쇄 -R은 폴리믹신 B 노나펩티드의 N 말단에 결합되며, 데이터는  $\mu\text{g}/\text{ml}$  단위의 MIC 값이다.

[0043]

PMBN의 N-말단의 -X-기에 대해  $\beta$  또는  $\gamma$ 인 탄소 원자에 아민 치환기가 제공되어 있는 화합물이 WO 2013/072695호에 기재되어 있다. 그러나, 이들 화합물은 치환되는 경우 아민에 결합된 탄소 상의 치환기를 갖는다. 본 발명자들은 추가의 치환기가 제공되며, 또한 이 치환기는 아민에 결합된 탄소 상에 존재하지 않는 것이 중요함을 발견하였다(표 C에서 실시예 화합물 D9 및 D37에 대해 B5 및 B6를 비교할 것, 여기에서 B5 및 B6는 각각 WO 2013/072695호의 실시예 6 및 29임). 따라서, 화학식 (III)의 화합물에서는 아미노기  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  또는

$-\text{N}(\text{R}^{16})-\text{O}$  메틸렌 탄소기 ( $-\text{CH}_2-$ )에 연결된다.

[0045] [표 C]

Ex.	-R	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747
B5		4	2	8	1	2	1	4	4
B6		8	8	ND	ND	ND	4	>8	ND
D9		0.25	0.25	0.5	0.25	1	0.25	0.5	1
D37		2	0.5	1	0.5	1	0.5	1	1

[0046] 여기에서 측쇄 -R은 폴리믹신 B 노나펩티드의 N 말단에 결합되며, 데이터는  $\mu\text{g}/\text{ml}$  단위의 MIC 값이다.

[0047] 일부 경우에, 입체화학은 예를 들어 추가의 치환기가  $-X-$ 기에 대해 a인 탄소 원자에 제공되는 경우 활성의 중요한 결정자이다. 이를 경우에, 이 위치에서의 입체화학이 폴리믹신 B에서 L-Dab 잔기의 것과 동일한 것이 바람직하다(표 D에서, 광학 활성 카복실산으로부터 제조된 화합물 D29와 부분입체이성체 D24 및 D25를 비교할 것, 여기에서 B7은 WO 2013/072695호의 실시예 12임). 표 D의 데이터는 또한 치환기의 중요성을 보여준다: 예를 들어, B7을 D29와 비교할 것.

[0048] [표 D]

Ex.	-R	이. 콜라이 (E. coli)		케이. 뉴모니아에 (K. pneumoniae)		피. 아에루기노사 (P. aeruginosa)		에이. 바우만니 (A. baumannii)	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747
B7		>8	8	4	8	2	1	>8	>8
D29		ND	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5
D24		>8	>8	>8	>8	>8	1	>8	>8
D25		0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	0.5

[0049] 여기에서 측쇄 -R은 폴리믹신 B 노나펩티드의 N 말단에 결합되며, 데이터는  $\mu\text{g}/\text{ml}$  단위의 MIC 값이다. 절대 입

체화학은 굵은 쇄기선 또는 점 쇄기선으로 도시한다.

[0052] 아미노기가  $-X-$  기에 대해  $\beta-$  또는  $\gamma-$ 로 남아있다면, 아민기는 질소-함유 헤테로사이클의 일부일 수 있다. WO 2013/072695호는 노나펩티드의 N 말단에 질소-함유 헤�테로사이클을 갖는 화합물을 기재한다. 그러나, 이들 화합물은 치환되어 있지 않다. 본 발명자들은 치환기의 부가가 활성을 개선함을 발견하였다. 따라서, 아민- $N(R^{16})$ -이 환 구조의 일부인 본 발명의 화합물은 환 치환기를 가진다(표 E의 실시예 화합물 D2 및 D39와 B8을 비교할 것, 여기에서 B8은 WO 2013/072695호의 실시예 13임).

[0053] [표 E]

Ex.	-R	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA- 747
B8		4	4	8	2	2	1	4	8
D2		1	0.5	0.25	0.5	1	0.5	1	2
D39		0.125	0.5	0.125	0.25	0.25	1	0.5	0.25

[0054]

여기에서 측쇄  $-R$ 은 폴리믹신 B 노나펩티드의 N 말단에 결합되며, 데이터는  $\mu\text{g}/\text{mL}$  단위의 MIC 값이다. 상대 입체화학은 굵은선 또는 점선으로 도시한다. 절대 입체화학은 굵은 쇄기선 또는 점 쇄기선으로 도시한다.

[0056]

화학식 (III)의 화합물을 지방 아실쇄와 위치 1의 L-Dab 기의  $\alpha$  탄소에서의 아미노기로부터 형성된 폴리믹신의 아미드 작용기를 보유하지 않으므로, 화학식 (III)의 화합물은 폴리믹신 데카펩티드에 대해 특징적이다. 본 발명의 화합물에서, 아미노기가  $\alpha$  탄소에 제공되는 경우, 이는 아미드기의 일부가 아니다.

[0057]

짧은 아실쇄(예: 부타노일)가 아미드 결합을 통해 위치 1의 L-Dab 잔기에 연결되어 있는 폴리믹신 데카펩티드 유도체는 열등한 항균 활성을 나타내는 것으로 공지되어 있다. 예컨대, 펜타노일 및 부타노일 유도체가 폴리믹신 B보다 10-20배 더 낮은 활성을 나타내는 것으로 보고되어 있다(문헌[de Visser et al. *J. Pept. Res.* 2003, 61, 298]). 화합물 D9(표 C 참조)은 아미노부티르산 모이어티에 결합된 짧은 이소부틸 모이어티를 갖는다. 이는 드 비서(de Visser)에 의해 기술된 알카노일 유도체의 유사체이지만, 이들 유도체의 아미드기를 포함하지 않는다. 화합물 D9은 천연 폴리믹신과 유사한 생물학적 활성을 나타내며, 이는 폴리믹신 B에 비해 12배 독성이 낮다(HK-2 어세이에서  $\text{IC}_{50}$  값으로 측정됨).

[0058]

추가의 예를 실시예 화합물 D36을 기준 화합물 CC8과 비교함으로써 볼 수 있다(표 F 참조). 아미노기가  $\alpha$  탄소에 제공되는 경우, 이는 아미드기의 일부가 아니어야 한다.

[0059] [표 F]

Ex.	-R	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747
CC8		8	>8	8	>8	8	2	4	8
D36		0.25	0.06	ND	0.25	1	0.25	0.25	0.5

[0060]

여기에서 측쇄  $-R$ 은 폴리믹신 B 노나펩티드의 N 말단에 결합되며, 데이터는  $\mu\text{g}/\text{ml}$  단위의 MIC 값이다. 절대 입체화학은 굽은 쇄기선 또는 점 쇄기선으로 도시한다.

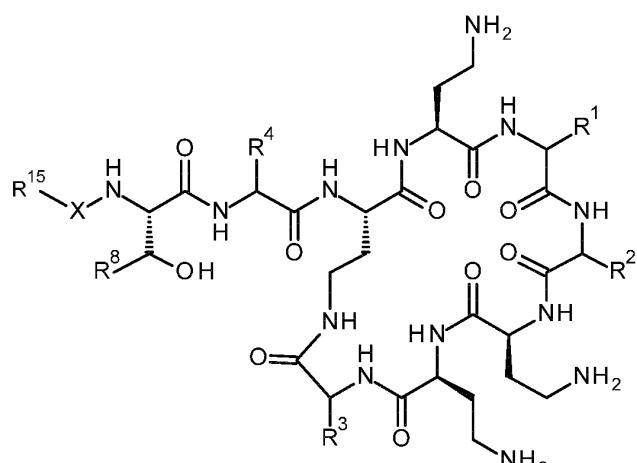
앞에서 주목한 바와 같이,  $\alpha$  탄소에 아미노기가 존재하는 것만으로는 양호한 활성을 제공하기에 충분하지 않다.  $\beta$  또는  $\gamma$  탄소의 아미노기가 필요하다. 아미노기, 예컨대  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  또는  $-\text{N}(\text{R}^{16})_2$ -이  $\beta$  또는  $\gamma$  탄소에 제공되는 경우, 추가 치환된 아미노기가  $\alpha$  탄소에 제공될 수 있다(그리고 이 아미노기는 아미드 결합의 일부를 형성하지 않음). 이러한 화합물은 양호한 활성을 나타낸다. 이를 활성이 폴리믹신 B와 유사한 화합물 D51에서 볼 수 있다(표 G).

[豆 G]

Ex.	-R	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니이	
		NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747
D51		0.5	0.5	0.5	0.125	1	0.5	1	1
PMB		0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25

여기에서 츄체  $-R$ 은 폴리미신 B 뉴카세птид의 N 말단에 결합되며, 테이터는  $\mu\text{g}/\text{ml}$  단위의 MIC 값이다.

본 발명은 화학식 (III)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 염, 보호된 형태, 용매화물 및 수화물, 예컨대 약제학적으로 허용되는 그의 염 및 수화물, 및 치료 방법에 있어서의 이 화합물의 용도를 제공한다. 따라서, 화학식 (III)의 화합물을 다음과 같이 나타낸다:



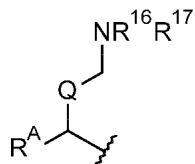
상기 식에서  $-X-$ 는  $-C(O)-$ ,  $-NHC(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-CH_2-$  또는  $-SO_2-$ 를 나타내고;

$-R^1$ 은 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 페닐알라닌, 류신, 또는 발린 잔기이며;

$-R^2$ 는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 류신, 이소-류신, 페닐알라닌, 트레오닌, 발린, 또는 노르-발린 잔기이고;

$R^3$ 는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 친수 및 카보닐기와 함께 트레오닌 또는 루신 잡기이며;

[0073]  $-R^4$ 는 1개의 하이드록실기 또는 1개의 아미노기에 의해 치환된  $C_{1-6}$  알킬이고;



[0074]  $-R^{15}$ 은 아미노-합유기이며,

[0075] 여기에서

[0076]  $-R^A$ 는 수소 또는  $-L^A-R^{AA}$ 이고;

[0077]  $-Q-$ 는 공유 결합 또는  $-CH(R^B)-$ 이며;

[0078]  $-R^B$ 는 수소 또는  $-L^B-R^{BB}$ 이거나;

[0079]  $-Q-$ 가  $-CH(R^B)-$ 인 경우,  $-R^A$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 카보사이클을 형성하거나,  $-R^A$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하며;

[0080]  $-Q-$ 가 공유 결합인 경우  $-R^A$ 는  $-L^A-R^{AA}$ 이며,  $-Q-$ 가  $-CH(R^B)-$ 인 경우  $-R^A$  및  $-R^B$  중의 하나 또는 양자 모두는 수소가 아니며;

[0081]  $-R^{16}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0082]  $-R^{17}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이거나;

[0083]  $-NR^{16}R^{17}$ 은 구아니딘기이거나;

[0084]  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 는 함께 5- 내지 10-원 질소-합유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤�테로사이클을 형성하거나;

[0085]  $-Q-$ 가  $-CH(R^B)-$ 인 경우  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-원 질소-합유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤�테로사이클을 형성하며;

[0086]  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 가 함께 모노사이클릭 질소-합유 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환되며, 모노사이클릭 헤�테로사이클은 존재하는 경우  $-R^C$ ,  $-R^N$ ,  $-R^{NA}$  및  $-L^B-R^{BB}$  중에서 선택되는 적어도 하나의 기에 의해 치환되고,

[0087]  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 가 함께 모노사이클릭 질소-합유 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환되고, 모노사이클릭 헤�테로사이클은 존재하는 경우  $-R^C$  및  $-R^N$  중에서 선택되는 적어도 하나의 기에 의해 치환되거나,  $-R^A$ 가  $-L^A-R^{AA}$ 인 경우 모노사이클릭 헤�테로사이클은 임의로 치환되며,

[0088] 모노사이클릭 질소-합유 헤�테로사이클은 임의로 하나의 추가 질소, 산소, 또는 황 환원자를 함유하고, 추가의 질소 환원자가 존재하는 경우 이는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환되며, 예외적으로  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 연결된 추가의 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되고;

[0089]  $-R^{17}$  및  $-R^A$  또는  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 가 함께 비사이클릭 질소-합유 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^{17}$  및  $-R^A$  또는  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^D$ 에 의해 일- 또는 이-치환되고;

[0090] 비사이클릭 질소-합유 환원자 헤�테로사이클은 1개, 2개 또는 3개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하며, 여기에서 각각의 헤�테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 추가의 질소 환원자가 존재하는 경우 각각의 추가의 질소 환원자는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환되며, 예외적으로  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소

에 연결된 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되고;

[0091]  $-R^A$  및  $-R^B$ 가 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하는 경우  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환되고, 존재하는 경우 모노사이클릭 헤테로사이클의 질소 환원자는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환되며, 예외적으로  $-X-$  기에 대해 a인 탄소에 연결된 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되고;

[0092]  $-R^A$  및  $-R^B$ 가 함께 5- 내지 10-원 비사이클릭 카보사이클 또는 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^D$ 에 의해 일- 또는 이-치환되고, 존재하는 경우 비사이클릭 헤�테로사이클의 질소 환원자는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환되며, 예외적으로  $-X-$  기에 대해 a인 탄소에 연결된 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되고;

[0093]  $R^{17}$  및  $-R^A$  또는  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 가 함께 5- 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤�테로사이클을 형성하거나,  $-R^A$  및  $-R^B$ 가 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 카보사이클을 형성하거나, 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤�테로사이클을 형성하는 경우  $-R^{17}$  및  $-R^A$ ,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ , 또는  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 탄소 환원자는 임의로 대안적으로 옥소(=O)에 의해 치환되고;

[0094] 각각의  $-R^C$ 는 독립적으로  $-L^C-R^{CC}$ 이며;

[0095] 각각의  $-R^D$ 는 독립적으로  $-R^C$ ,  $-NO_2$ , 할로,  $-OH$ , 및  $-NH_2$  중에서 선택되고;

[0096] 각각의  $-R^N$ 은 독립적으로  $-L^N-R^{NN}$ 이며;

[0097] 각각의  $-R^{NA}$ 는 독립적으로  $-R^L-R^{NN}$  또는  $-R^{NN}$ 이고;

[0098]  $-R^{AA}$ ,  $-R^{BB}$ , 및 각각의  $-R^{CC}$  및  $-R^{NN}$ 은 존재하는 경우 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{4-10}$  헤테로사이클릴, 및  $C_{5-12}$  아릴 중에서 선택되며;

[0099] 각각의  $-L^A-$ 는 독립적으로 공유 결합이거나  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)-L^{AA}-*$  중에서 선택되는 연결기이고, 여기에서 별표는  $-R^{AA}$ 에 대한  $-L^A-$  기의 결합 포인트를 표시하며;

[0100] 각각의  $-L^B-$  및  $-L^C-$ 는 독립적으로 공유 결합이거나  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-OC(O)-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})C(O)-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)O-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택되는 연결기이고, 임의로  $-N(R^{11})S(O)-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})S(O)_2-L^{AA}-*$ ,  $-S(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$ , 및  $-S(O)_2N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 추가로 선택되며, 여기에서 별표는  $-R^{BB}$ 에 대한  $-L^B-$  기 또는  $-R^{CC}$ 에 대한  $-L^C-$  기의 결합 포인트를 표시하고;

[0101] 각각의  $-L^N-$ 은 독립적으로 공유 결합이거나  $-S(O)-L^{AA}-*$ ,  $-S(O)_2-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$  및  $-C(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택되는 기이며, 여기에서 별표는  $-R^{NN}$ 에 대한  $-L^N-$  기의 결합 포인트를 표시하고;

[0102] 각각의  $-L^{AA}-$ 는 독립적으로 공유 결합이거나  $-R^L-$ 이며;

[0103] 각각의  $-R^L-$ 은 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬렌,  $C_{2-12}$  헤테로알킬렌,  $C_{3-10}$  사이클로알킬렌 및  $C_{5-10}$  헤테로사이클릴렌 중에서 선택되고, 여기에서  $-L^{AA}-$ 는  $C_{1-12}$  알킬기에 연결되며,  $-R^L-$ 은  $C_{1-12}$  알킬렌이 아니고;

[0104] 각각의  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{4-10}$  헤�테로사이클릴,  $C_{5-12}$  아릴,  $C_{1-12}$  알킬렌,  $C_{2-12}$  헤테로알킬렌,  $C_{3-10}$  사이클로알킬렌 및  $C_{5-10}$  헤�테로사이클릴렌기는 임의로 치환되며, 여기에서  $-R^S$ 는 탄소에 대한 임의 치환기이고

$-R^{12}$ 는 질소에 대한 임의 치환기이며;

[0105] 각각의  $-R^S$ 는 독립적으로  $-OH$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ , 할로,  $-R^{12}$ ,  $-NHR^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NHC(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-SH$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^{12}$  및  $C(O)NR^{12}R^{13}$  중에서 선택되고, 단  $-R^{12}$ 는  $C_{1-12}$  알킬기에 대한 치환기가 아니거나; 탄소 원자가  $-R^S$ 에 의해 이-치환되는 경우, 이들 기는 이들이 결합되어 있는 탄소와 함께  $C_{3-6}$  카보사이클 또는  $C_{5-6}$  헤테로사이클을 형성할 수 있으며, 여기에서 카보사이클 및 헤테로사이클은 임의로 하나 이상의  $-R^{12}$ 기에 의해 치환되고;

[0106] 각각의  $-R^{12}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐 또는 벤질이며;

[0107] 각각의  $-R^{13}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐 또는 벤질이거나;

[0108]  $-R^{12}$  및  $-R^{13}$ 은 N에 결합된 경우 함께  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐 또는 벤질에 의해 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0109] 각각의  $-R^{11}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이며;

[0110]  $-R^8$ 은 수소 또는 메틸이다.

[0111] 일 실시양태에서,  $-X-$ 는  $-C(O)-$ 이다. 일 실시양태에서,  $-X-$ 기에 대해  $\alpha$ 인  $R^{15}$ 의 탄소 원자는 메틴( $-CH-$ )기의 일부이며, 즉,  $-R^A$ 는 수소가 아니다. 일 실시양태에서,  $-X-$ 기에 대해  $\beta$ 인  $R^{15}$ 의 탄소 원자는 메틴( $-CH-$ )기의 일부이며, 즉,  $-R^B$ 는 수소가 아니다. 일 실시양태에서,  $-X-$ 기에 대해  $\beta$ 인  $R^{15}$ 의 탄소 원자는 메틸렌기의 일부이다. 따라서,  $-Q-$ 가 존재하는 경우,  $-R^B$ 는 수소이다.  $-Q-$ 가 공유 결합인 경우,  $-X-$ 기에 대해  $\beta$ 인  $R^{15}$ 의 탄소 원자( $-CH_2NR^{16}R^{17}$ 의 탄소)는 항상 메틸렌기의 일부이다.

[0112] 일 실시양태에서, 화합물은 염 형태이며, 예를 들어, 화합물은 아세테이트염이다. 일 실시양태에서, 화합물은 보호된 형태이며, 예를 들어, 여기에서 아미노 및 하이드록실 작용기가 보호되어 있다.

[0113] 폴리믹신 B

[0114] 폴리믹신 B 노나펩티드는 하기에 나타낸 구조를 갖는다:

$H_2N-Thr^2-Dab-Dab^4-Dab-D-Phe-Leu-Dab-Dab-Thr^{10}$

[0115] [0116] 상기 식에서, 위치 2, 4 및 10이 표시되어 있고(폴리믹신 B 데카펩티드에 대해 사용된 번호부여 시스템을 참조함), 아미노산 잔기는 달리 표시되어 있지 않는 한 L-임체배치이다.

[0117] 본 발명의 화합물은 폴리믹신 B 노나펩티드의 유도체이며, 여기에서 (i) N 말단 아미노기,  $-NH_2$ 는 본 명세서에 기재된  $-NH-A-X-R^5$  또는  $-NH-X-R^{15}$ 기에 의해 대체되고, 선택적으로 (ii) 위치 2, 3, 6, 7 및 10의 아미노산 잔기는 다른 아미노산 잔기에 의해 치환된다.

[0118] 편의상, 본 발명의 화합물은 화학식 (III)으로 나타내며, 여기에서 위치 2, 3, 6, 7 또는 10의 아미노산은 각각  $R^8$ ,  $R^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 기의 성질에 의해 결정된다. 상기 변형체(variant)를 포함하는 본 발명의 화합물은 생물학적으로 활성이다.

[0119] 화합물의 변형체는 하나 이상, 예를 들어, 1 내지 5개, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개 아미노산이 다른 아미노산에 의해 치환된 화합물이다. 아미노산은 위치 2, 3, 6, 7 또는 10(폴리믹신 B에서 사용된 잔기의 번호부여를 참조함) 중에서 선택된 위치에 있을 수 있다. 치환은 다른 아미노산 또는 임체이성체에 대한 것일 수 있다.

[0120] 여기에는 화학식 (III)의 화합물에 적용되는 다양한 실시양태들을 정리하였다. 실시양태들은 임의로 조합될 수

있다.

[0121] -Q-

[0122] 일 실시양태에서, -Q-는 공유 결합이다.

[0123] 일 실시양태에서, -Q-는  $-\text{CH}(\text{R}^{\text{B}})$ -이다. 본 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{B}}$ 는  $-\text{L}^{\text{A}}-\text{R}^{\text{BB}}$  기일 수 있거나  $-\text{R}^{\text{B}}$ 는  $-\text{R}^{\text{17}}$ 과 함께 하기 보다 구체적으로 기재하는 바와 같은 5- 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성할 수 있다.  $-\text{R}^{\text{17}}$  및  $-\text{R}^{\text{A}}$ 가 함께 질소-함유 헤테로사이클을 형성하는 경우, -Q- 기는 바람직하게 공유 결합이다.

[0124] 일 실시양태에서, -Q-는  $-\text{CH}(\text{R}^{\text{B}})$ -이고, 질소-함유 헤�테로사이클의 일부를 형성한다. 본 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{B}}$ 는 수소일 수 있다.

[0125]  $-\text{R}^{\text{16}}$  및  $-\text{R}^{\text{17}}$

[0126] 일 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{16}}$ 은 수소이다. 일 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{16}}$ 은  $\text{C}_{1-4}$  알킬, 예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필, 예컨대 메틸이다. 일 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{17}}$ 은 수소이다. 일 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{17}}$ 은  $\text{C}_{1-4}$  알킬, 예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필, 예컨대 메틸이다. 일 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{17}}$  및  $-\text{R}^{\text{A}}$ 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 질소-함유 헤�테로사이클을 형성한다. 일 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{17}}$  및  $-\text{R}^{\text{B}}$ 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 질소-함유 헤�테로사이클을 형성한다. 이는 하기에서 보다 구체적으로 논의된다.

[0127] 일 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{17}}$ 이 수소, 메틸 또는 에틸인 경우  $-\text{R}^{\text{16}}$ 은 에틸이 아니다. 일 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{17}}$ 이 수소, 메틸 또는 에틸인 경우  $-\text{R}^{\text{16}}$ 은 메틸이 아니다.

[0128] 일 실시양태에서,  $-\text{R}^{\text{16}}$ 은 수소이고  $-\text{R}^{\text{17}}$ 은 수소이다. 일 실시양태에서,  $-\text{NR}^{\text{16}}\text{R}^{\text{17}}$ 은 구아니딘기가 아니다.

[0129] 질소-함유 헤테로사이클

[0130]  $-\text{R}^{\text{17}}$  및  $-\text{R}^{\text{A}}$  기는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 질소-함유 헤�테로사이클을 형성할 수 있다. 유사하게,  $-\text{R}^{\text{17}}$  및  $-\text{R}^{\text{B}}$ 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 질소-함유 헤�테로사이클을 형성할 수 있다. 질소-함유 헤�테로사이클의 질소는  $-\text{N}(\text{R}^{\text{16}})$ -의 질소 원자를 지칭한다.

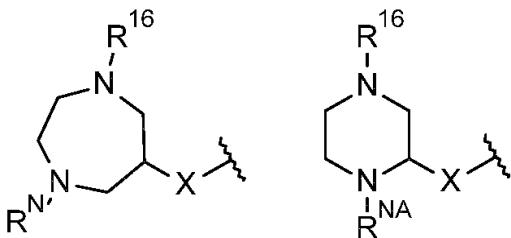
[0131] 질소-함유 헤�테로사이클은 모노사이클릭 또는 비사이클릭 질소-함유 헤�테로사이클일 수 있다. 비사이클릭 질소-함유 헤�테로사이클은 2개의 융합환을 가진다. 질소-함유 헤�테로사이클은 총 5 내지 10개의 환원자를 함유한다. 질소-함유 헤�테로사이클이 모노사이클릭인 경우, 이는 5 내지 7개의 환원자, 예를 들어, 5 내지 6개, 예컨대 6개의 환원자를 가질 수 있다. 질소-함유 헤�테로사이클이 비사이클릭인 경우, 이는 8 내지 10개의 환원자, 예컨대 9 내지 10개, 예컨대 10개의 환원자를 가질 수 있다. 비사이클릭 헤�테로사이클 내의 각각의 환원은 5 내지 7개의 환원자, 예를 들어, 5 또는 6개, 예컨대 6개의 환원자를 가질 수 있다.

[0132] 질소-함유 헤�테로사이클이 비사이클릭인 경우, 1개의 환원은 방향족이거나 부분적으로 불포화될 수 있다.  $-\text{X}-$  기에 대해  $\alpha$  및  $\beta$ 인 탄소 원자와 함께 형성되는 환(제1 환)은 방향족이 아니다. 방향족일 수 있는 것은 제1 환과 융합되는 환인 제2 환이다. 제1 환은 포화되지만, 제2 환과 공유되는 탄소 환원자(브릿지 원자)는 제외되며, 이는 예를 들어 제2 환의 방향족 환 시스템의 일부일 수 있다.

[0133] 질소-함유 헤�테로사이클이 모노사이클릭인 경우,  $-\text{R}^{\text{17}}$  및  $\text{R}^{\text{A}}$  중의 각각의 탄소 환원자 또는  $-\text{R}^{\text{17}}$  및  $-\text{R}^{\text{B}}$  중의 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-\text{R}^{\text{C}}$ 에 의해 일- 또는 이-치환된다.

[0134] 질소-함유 헤�테로사이클이 비사이클릭인 경우, 경우에 따라,  $-\text{R}^{\text{17}}$  및  $-\text{R}^{\text{A}}$ 의 각각의 탄소 환원자 또는  $-\text{R}^{\text{17}}$  및  $-\text{R}^{\text{B}}$ 의 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-\text{R}^{\text{D}}$ 에 의해 일- 또는 이-치환된다. 탄소 환원자가 방향족 환 시스템의 일부이거나 불포화 결합의 일부이면, 탄소 환원자는 비치환되거나  $-\text{R}^{\text{D}}$ 에 의해 일-치환될 수 있다.

- [0135]  $-R^D$  기는  $-R^C$  기를 포함한다. 일 실시양태에서, 질소-함유 혜테로사이클이 비사이클릭인 경우, 제2 환의 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-R^D$ 에 의해 일- 또는 이-치환되며 제1 환의 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환된다.
- [0136] 일 실시양태에서, 질소-함유 혜테로사이클은 모노사이클릭 질소-함유 혜테로사이클이다. 일 실시양태에서, 질소-함유 혜테로사이클은 비사이클릭 질소-함유 혜테로사이클이다.
- [0137] 일 실시양태에서, 질소-함유 혜테로사이클의 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환, 예컨대 일-치환되거나, 존재하는 경우  $-L^B-R^{BB}$ 에 의해 치환되며, 예를 들어,  $-R^C$ 에 의해 일-치환된다. 일 실시양태에서,  $-R^{17}$  및  $-R^A$  또는  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$ , 예를 들어,  $-L^A-R^{CC}$ 에 의해 일- 또는 이-치환, 예컨대 일-치환된다. 이들 실시양태에서, 질소-함유 혜테로사이클의 나머지 탄소 원자는 비치환된다. 질소-함유 혜테로사이클이 모노사이클릭인 경우 이 실시양태가 바람직하다.
- [0138] 질소-함유 혜테로사이클이 비사이클릭인 경우, 질소-함유 혜테로사이클의 각각의 탄소 환원자는 비치환될 수 있다. 대안적으로, 질소 혜테로사이클이 비사이클릭인 경우 질소-함유 혜테로사이클의 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$  또는  $-L^B-R^{BB}$ 에 의해, 예컨대  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환, 예컨대 일-치환될 수 있다. 예를 들어, 질소 혜테로사이클이 비사이클릭인 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^A$  또는  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$ , 예를 들어,  $-L^A-R^{CC}$ 에 의해 일- 또는 이-치환, 예컨대 일-치환된다. 이들 실시양태에서, 질소-함유 혜테로사이클의 나머지 탄소 원자는 비치환된다.
- [0139] 질소-함유 혜테로사이클은 질소, 산소 및 황 중에서 독립적으로 선택되는 추가의 혜테로 환원자를 함유할 수 있다. 질소-함유 혜테로사이클이 모노사이클릭인 경우, 혜테로사이클은 임의로 하나의 추가 질소, 산소 또는 황 환원자를 함유한다. 질소-함유 혜테로사이클이 비사이클릭 질소-함유 혜테로사이클인 경우, 혜테로사이클은 임의로 1개, 2개 또는 3개의 추가 혜테로원자를 함유하며, 여기에서 각각의 혜테로원자는 질소, 산소 및 황으로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택된다. 비사이클릭 시스템에서, 추가의 혜테로원자가 제1 또는 제2 환, 예컨대 제1 환에 제공될 수 있다.
- [0140] 일 실시양태에서, 추가의 혜테로원자가 제공되는 경우, 당해 혜테로원자는 질소이다. 일 실시양태에서, 하나의 추가 혜테로원자, 예컨대 하나의 추가 질소 혜테로원자가 제공된다. 일 실시양태에서, 질소-함유 혜테로사이클은 추가의 혜테로원자를 함유하지 않는다.
- [0141] 2개의 혜테로원자가 환에 제공되는 경우, 이들은 비치환된 메틸렌기( $-CH_2-$ ) 또는 일-치환된 메틸렌기(예:  $-CH(R^C)-$ )에 의해 분리되지 않으며, 임의로 이들은 이-치환된 메틸렌기(예:  $-C(R^C)_2-$ )에 의해 분리되지 않는다.
- [0142] 추가의 질소 환원자가 언급되는 경우, 환원자는  $-NH-$  기로서 제공될 수 있으며, 경우에 따라, 질소 원자는  $-R^N$  또는  $-R^{NA}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 추가의 질소 환원자가 방향족 환 시스템의 일부이거나 불포화 결합의 일부인 경우, 이는 비치환될 수 있다.
- [0143] 추가의 황 환원자가 언급되는 경우, 황 환원자는  $-S-$ ,  $-S(O)-$  또는  $-S(O)_2-$ , 예컨대  $-S-$ 로서 제공될 수 있다.
- [0144] 각각의 추가 질소 환원자는 경우에 따라  $-R^N$  기에 의해 임의로 치환되며, 예외적으로  $-X-$  기에 대해  $a$ 인 탄소에 연결된 추가의 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환된다. 이를 추가의 질소 환원자를 함유하는 모노사이클릭 혜테로사이클을 포함하는 2 가지 예시적인  $R^{15}-X-$  기에 대해 하기에 도식적으로 나타내었다:



[0145]

여기에서 우측의 환 시스템은  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소 원자에 연결된 질소 환원자를 가진다. 이러한 질소 원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되며,  $-R^N$ 에 의해 치환된 것으로 나타내었다. 좌측의 환 시스템은  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소 원자에 연결되지 않은 질소 환원자(이는  $-X-$  기에 대해  $\beta$ 인 탄소에 결합됨)를 가진다. 이러한 질소 원자는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환되며,  $-R^N$ 에 의해 치환된 것으로 나타내었다. 상기 나타낸 예시적인 환 구조에서 탄소 환원자는 비치환된 것으로 나타내었다. 본 명세서에 기재한 바와 같이,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 에 존재하는 탄소 환원자는 임의로 일- 또는 이-치환된다.

[0147]

$-R^N$ 에 대한 정의는 추가의 질소 환원자와 함께 아미드기를 형성하는 기를 포괄하지 않음이 주목된다.

[0148]

제2 환이 존재하고 당해 제2 환이 하나 이상의 추가 질소 원자를 함유하는 방향족 환인 경우, 방향족 환의 질소 원자는 경우에 따라  $-R^N$  기에 의해 치환되지 않을 수 있다.

[0149]

추가의 질소 환원자가 경우에 따라  $-R^N$  또는  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되는 경우, 질소-함유 혼합로사이클의 각각의 탄소 환원자는 비치환될 수 있다.

[0150]

$-R^{17}$  및  $-R^A$ 가 함께 모노사이클릭 질소-함유 혼합로사이클을 형성하는 경우, 혼합로사이클은  $-R^C$ , 및  $-R^N$ ,  $-R^{NA}$  및  $-L^B-R^{BB}$  중에서 선택되는 적어도 하나의 기에 의해 치환되며, 즉, 이를 기의 적어도 하나가 적절한 위치에서 환 치환기로 존재하여야 한다. 따라서, 본 실시양태에서, 질소-함유 혼합로사이클이 모노사이클릭이며 추가의 질소 원자를 함유하지 않는 경우, 적어도 하나의 탄소 환원자는 존재하는 경우  $-R^C$  또는  $-L^B-R^{BB}$ 에 의해 치환되어야 한다. 추가로, 본 실시양태에서, 질소-함유 혼합로사이클이 모노사이클릭이고 추가의 질소 원자를 함유하며 당해 질소 원자가 비치환되는 경우, 적어도 하나의 탄소 환원자는 존재하는 경우  $-R^C$  또는  $-L^B-R^{BB}$ 에 의해 치환되어야 한다. 모노사이클릭 질소-함유 혼합로사이클의 추가 질소 원자가  $-R^N$  또는  $-R^{NA}$  기에 의해 치환되는 경우, 탄소 환원자는 비치환되거나 임의로 일- 또는 이-치환될 수 있다.

[0151]

$-R^{17}$  및  $-R^B$ 가 함께 모노사이클릭 질소-함유 혼합로사이클을 형성하는 경우, 혼합로사이클은 존재하는 경우  $-R^C$  및  $-R^N$  중에서 선택되는 적어도 하나의 기에 의해 치환된다. 대안적으로,  $-R^A$ 가  $-L^A-R^{AA}$ 인 경우, 혼합로사이클은 임의로 치환된다. 일 실시양태에서,  $-R^A$  기가  $-L^A-R^{AA}$ 인 경우, 모노사이클릭 질소-함유 혼합로사이클은 비치환된다.  $-R^A$ 가 수소인 경우, 모노사이클릭 질소-함유 혼합로사이클은 존재하는 경우  $-R^C$  및  $-R^N$  중에서 선택되는 적어도 하나의 기에 의해 치환되어야 한다. 이때, 질소-함유 혼합로사이클이 모노사이클릭이고 추가의 질소 원자를 함유하지 않는 경우, 적어도 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$ 에 의해 치환되어야 한다. 추가로, 본 실시양태에서, 질소-함유 혼합로사이클이 모노사이클릭이고 추가의 질소 원자를 함유하며 당해 질소 원자가 비치환된 경우, 적어도 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$ 에 의해 치환되어야 한다. 모노사이클릭 질소-함유 혼합로사이클의 추가의 질소 원자가  $-R^N$  기에 의해 치환되는 경우, 탄소 환원자는 비치환되거나 임의로 일- 또는 이-치환될 수 있다.

[0152]

질소-함유 혼합로사이클이 비사이클릭인 경우, 각각의 추가 질소 환원자는 비치환될 수 있다. 대안적으로, 질소 혼합로사이클이 비사이클릭인 경우 하나의 추가 질소 환원자는  $-R^N$  기에 의해 치환될 수 있지만, 예외적으로 추가의 질소 환원자가  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 연결되는 경우, 당해 추가의 질소 환원자는  $-R^{NA}$ 에 의해 치환된다.

[0153]

일 실시양태에서, 모노사이클릭 질소-함유 혼합로사이클은  $-R^C$ 에 의해 일-치환된다. 따라서,  $-R^{17}$  및  $-R^A$  또는

$-R^{17}$  및  $-R^B$  기의 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$ 에 의해 일-치환된다. 일 실시양태에서, 추가의 질소 환원자를 함유하는 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클은  $-R^C$ ,  $-R^N$  또는  $-R^{NA}$  기에 의해 일-치환되고, 예를 들어,  $-R^N$  또는  $-R^{NA}$  기에 의해 일-치환되거나  $-R^C$  기에 의해 일-치환된다. 따라서,  $-R^{17}$  및  $-R^A$  또는  $-R^{17}$  및  $-R^B$  기의 하나의 환원자는 일-치환된다.

[0154] 질소-함유 혼테로사이클은 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 1,4-디아제핀, 인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린, 1,2,3,4,6,7,8,8a-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진, 1,2,3,4-테트라하이드로피롤로[1,2-a]피라진, 5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘 및 1,2,3,4-테트라하이드로-2,6-나프티리딘으로 구성된 그룹 중에서 선택될 수 있다. 비사이클릭 시스템에서 방향족 환은 존재하는 경우 제2 환으로 제공된다.

[0155] 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클인 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 및 1,4-디아제핀은 상기 논의된 바와 같이 치환된다. 비사이클릭 질소-함유 혼테로사이클인 인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 및 1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린은 상기 논의된 바와 같이 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0156] 질소-함유 혼테로사이클은 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 및 1,4-디아제핀으로 구성된 그룹 중에서 선택될 수 있다. 일 실시양태에서, 질소-함유 혼테로사이클은 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택된다.

[0157] 일 실시양태에서, 비사이클릭 질소-함유 혼테로사이클은 방향족 환일 수 있는 제2 환에 융합된 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 중에서 선택되는 제1 환을 가진다. 제2 환의 예로는 사이클로헥산, 벤젠 및 피리딘 환을 들 수 있다.

[0158] 일 실시양태에서,  $-Q-$ 가 공유 결합인 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 기는 함께 질소 혼테로사이클을 형성한다. 이때,  $-NR^{16}-$ 기는  $-X-$ 기에 대해  $\beta$ 인 탄소 원자 상에 위치한다. 다른 실시양태에서,  $-Q-$ 가 공유 결합이 아닌 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 기는 함께 질소 혼테로사이클을 형성한다. 이때,  $-NR^{16}-$ 기는  $-X-$ 기에 대해  $\gamma$ 인 탄소 원자 상에 위치한다.

[0159] 일 실시양태에서,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 는  $*-CH(R^{C1})CH(R^{C1})CH(R^{C1})-$ ,  $*-CH(R^{C1})CH(R^{C1})-$ , 및  $*-N(R^{NA})CH(R^{C1})CH(R^{C1})-$  중에서 선택되며, 여기에서  $*$ 는  $-X-$ 기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 대한 결합 포인트를 표시하고,  $-R^{C1}$ 은 수소 또는  $-R^C$ 이며, 적어도 하나의 탄소 또는 질소 원자는 경우에 따라  $-R^C$  또는  $-R^{NA}$ 에 의해 치환된다.

[0160] 예시적인 질소-함유 혼테로사이클 구조가 하기  $-R^{15}$  섹션에서 제시된다.

[0161] 카보사이클 및 혼테로사이클

[0162] 일 실시양태에서,  $-R^A$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-원 카보사이클 또는 혼테로사이클을 형성한다. 이때,  $-Q-$ 는 공유 결합이 아니다. 카보사이클 또는 혼테로사이클은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0163] 카보사이클 또는 혼테로사이클은 모노사이클릭 또는 비사이클릭일 수 있다. 비사이클릭 카보사이클 또는 혼테로사이클은 2개의 융합환을 가진다. 카보사이클 또는 혼테로사이클은 총 5 내지 10개의 환원자를 함유한다. 카보사이클 또는 혼테로사이클이 모노사이클릭인 경우 이는 5 내지 7개의 환원자, 예를 들어, 5 내지 6개, 예컨대 6개의 환원자를 가질 수 있다. 카보사이클 또는 혼테로사이클이 비사이클릭인 경우 이는 8 내지 10개의 환원자, 예컨대 9 내지 10개, 예컨대 10개의 환원자를 가질 수 있다. 비사이클릭 시스템에서 각각의 환은 5 내지 7개의 환원자, 예를 들어, 5 또는 6개, 예컨대 6개의 환원자를 가질 수 있다.

[0164] 카보사이클 또는 혼테로사이클이 비사이클릭인 경우, 하나의 환은 방향족이거나 부분적으로 불포화될 수 있다.  $-X-$ 기에 대해  $\alpha$  및  $\beta$ 인 탄소 원자와 함께 형성된 환(제1 환)은 방향족이 아니다. 제1 환에 융합된 환인 제2 환은 방향족일 수 있다. 제1 환은 포화되지만, 제2 환과 공유되는 탄소 환원자(브릿지 원자)는 제외되며, 이는 제2 환의 방향족 환 시스템의 일부일 수 있다.

[0165] 비사이클릭 혼테로사이클은 제1 또는 제2 환에 혼테로원자, 예컨대 N, S, 또는 O를 갖는 혼테로사이클이다. 일 실시양태에서, 혼테로원자는 제1 환에 존재한다. 일 실시양태에서, 혼테로원자는 제2 환에 존재한다.

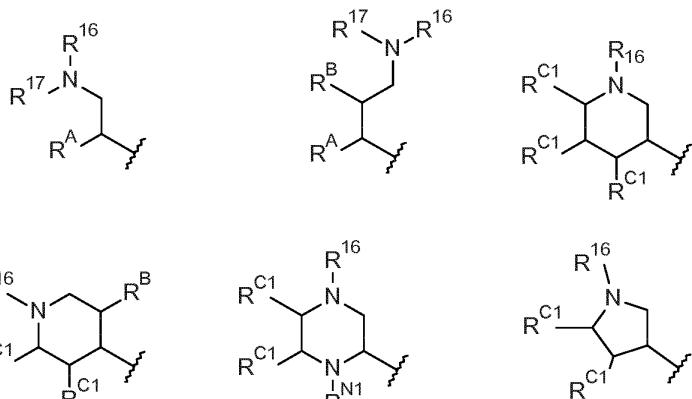
- [0166] 헤테로사이클은 N, S, 및 O 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 일 실시양태에서 헤테로사이클은 1개 또는 2개, 예컨대 1개의 헤테로원자를 포함한다. 일 실시양태에서, 헤테로원자는 질소이다. 일 실시양태에서, 1개의 헤테로원자, 예컨대 1개의 질소 헤테로원자가 존재한다.
- [0167] 카보사이클 또는 헤테로사이클이 모노사이클릭인 경우,  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환된다. 카보사이클 또는 헤테로사이클이 비사이클릭인 경우,  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-R^C$ 를 포함하는  $-R^D$ 에 의해 일- 또는 이-치환된다.
- [0168] 질소 환원자가 언급되는 경우, 환원자는  $-NH-$  기로서 제공될 수 있으며, 경우에 따라, 질소 원자는  $-R^N$  또는  $-R^{NA}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 추가의 질소 환원자가 방향족 환 시스템의 일부이거나 불포화 결합의 일부인 경우, 이는 비치환될 수 있다.
- [0169] 헤테로사이클의 황 환원자가 언급되는 경우, 황 환원자는  $-S-$ ,  $-S(O)-$  또는  $-S(O)_2-$ , 예컨대  $-S-$ 로서 제공될 수 있다.
- [0170] 일 실시양태에서, 카보사이클 또는 헤테로사이클의 하나의 탄소 환원자는 경우에 따라  $-R^C$  또는  $-R^D$ 에 의해 일- 또는 이-치환, 예컨대 일-치환된다. 본 실시양태에서, 카보사이클 또는 헤테로사이클의 나머지 탄소 원자는 비치환될 수 있다. 카보사이클 또는 헤테로사이클이 모노사이클릭인 경우 본 실시양태가 바람직하다.
- [0171] 일 실시양태에서, 헤테로사이클은 질소 환원자를 가지며 당해 원자는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환되고, 예외적으로  $-X-$ 기에 대해 a인 탄소에 연결된 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환된다. 일 실시양태에서, 질소 환원자가 헤테로사이클에 존재하는 경우, 당해 환원자는 치환될 수 있다. 본 실시양태에서, 카보사이클 또는 헤테로사이클의 나머지 탄소 원자는 비치환될 수 있다. 헤테로사이클이 모노사이클릭인 경우, 본 실시양태가 바람직하다.
- [0172]  $-R^{NA}$ 에 대한 정의는 질소 환원자와 함께 아미드기를 형성하는 기를 포괄하지 않음이 주목된다. 제2 환이 존재하고 당해 제2 환이 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 방향족 환인 경우, 방향족 환의 질소 원자는 경우에 따라  $-R^N$ 기에 의해 치환될 수 있다.
- [0173] 일 실시양태에서, 모노사이클릭 카보사이클은 사이클로헥산 및 사이클로펜탄 중에서 선택되며, 이는 상기 논의한 바와 같이 치환될 수 있다. 일 실시양태에서, 모노사이클릭 헤테로사이클은 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진, 1,4-디옥산, 모폴린, 티오모폴린 및 1,4-디아제핀 중에서 선택되며, 이는 상기 논의한 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0174] 일 실시양태에서, 모노사이클릭 카보사이클은 인단 및 테트랄린 중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 비사이클릭 헤테로사이클은 인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린, 크로만, 및 디하이드로벤조푸란 중에서 선택되며, 이는 상기 논의한 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0175]  $-R^{15}$
- [0176]  $-R^{15}$ 기는  $-X-$ 와 함께 화학식 (III)의 화합물에서 N 말단 치환기로서 간주될 수 있다.  $-R^{15}$ 은  $-NR^{16}R^{17}$ 기 또는  $-NR^{16}-$ 기일 수 있는 아미노기를 함유하며, 여기에서 질소는 질소-함유 헤테로사이클의 환원자로서 존재한다.
- [0177] 본 발명의 화합물에서, 질소 기  $-NR^{16}R^{17}$ 은 하나의 메틸렌기(즉,  $-CH_2-$ 기)에 결합되어야 한다. 따라서,  $-R^{15}$ 은  $-CH_2NR^{16}R^{17}$ 기를 함유하여야 한다.
- [0178] 질소 기  $-NR^{16}$ -이 질소-함유 헤테로사이클에 제공되는 경우(즉,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 가 환을 형성하거나,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 가 환을 형성하는 경우), 질소 원자는 메틸렌기의 일부인 하나의 이웃한 탄소 원자에 결합되어야 한다. 이는  $-R^{15}$ 기에 대한 요건이다. 그러나, 다른 이웃한 환 탄소 원자는 필수적으로 메틸렌기(이는 메틸렌 또는 메틴기일 수 있음)의 일부인 것은 아니다. 일 실시양태에서,  $-NR^{16}-$ 의 질소 원자는 2개의 환 메틸렌기(즉, 이웃한 환 탄소

원자 양자 모두가 메틸렌기에서 제공됨)에 결합된다. 일 실시양태에서,  $-NR^{16}$ -의 질소 원자는 메틸렌기의 일부인 탄소 환원자 및 메틸렌 또는 메틴기의 일부인 탄소 환원자에 결합된다.

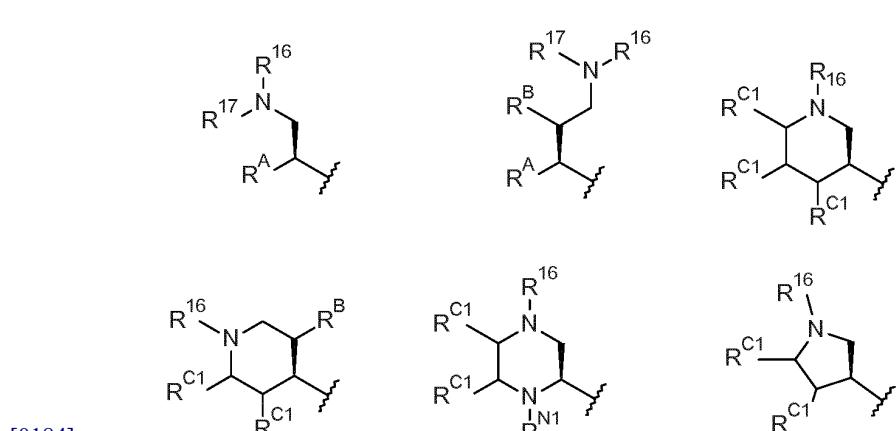
[0179] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기 열거된 기 중에서 선택된다. 하기 나타낸 기들은  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 가 함께 질소-함유 헤테로사이클을 형성하는 기들을 포함한다.

[0180] 하기 실시양태에서,  $-R^{C1}$ 은 수소 또는  $-R^C$ 이고;  $-R^{N1}$ 은 수소 또는  $-R^{NA}$ 이며;  $-R^{D1}$ 은 수소 또는  $-R^D$ 이고;  $-R$ 는 수소 또는  $-L^A-R^{AA}$ 이며;  $-R^B$ 는 수소 또는  $-L^B-R^{BB}$ 이고;  $-R^{16}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이며;  $-R^{17}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이거나;  $-NR^{16}R^{17}$ 은 구아닌딘기이다. 앞에서 주목한 바와 같이,  $-Q-$ 가 공유 결합이고  $-R^A$ 가  $-L^A-R^{AA}$ 인 경우, 및  $-Q-$ 가  $-CH(R^B)-$ 인 경우  $-R^A$  및  $-R^B$  중의 하나 또는 양자 모두는 수소가 아니다. 질소-함유 헤�테로사이클이 모노사이클릭인 경우, 이는  $-R^C$ , 및  $-L^B-R^{BB}$ ,  $-R^{NA}$  및  $-R^N$  중에서 선택되는 적어도 하나의 기에 의해 치환되어야 한다.

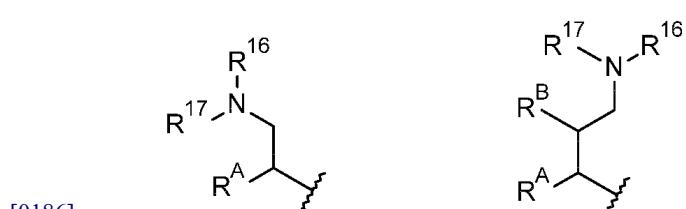
[0181] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



[0182] [0183] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



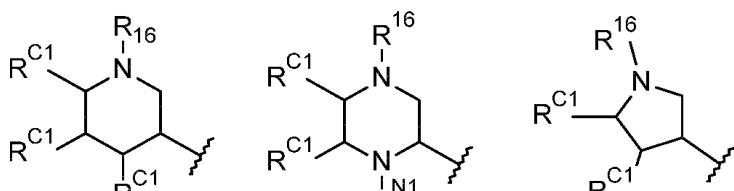
[0184] [0185] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



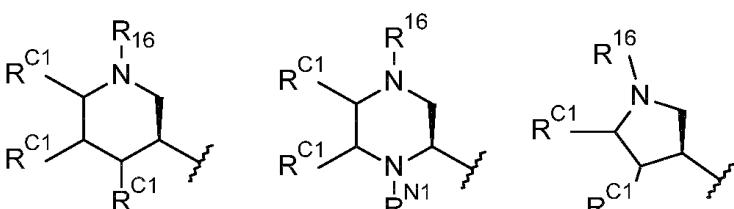
[0187] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



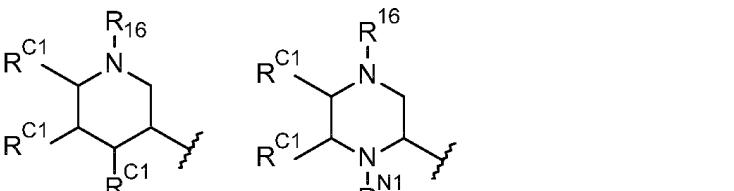
[0188] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



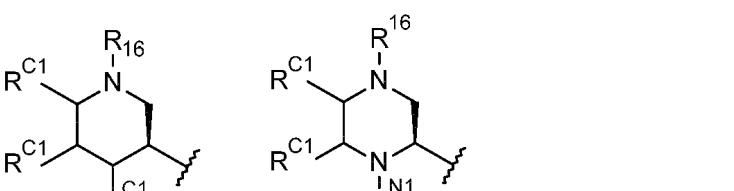
[0189] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



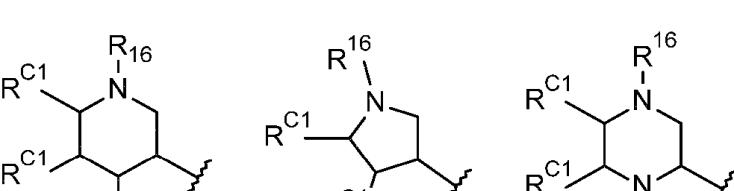
[0190] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



[0191] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



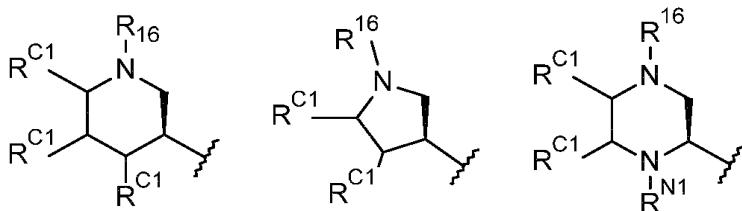
[0192] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



[0193] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:

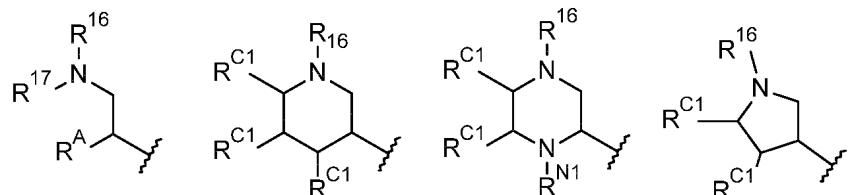


[0199] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



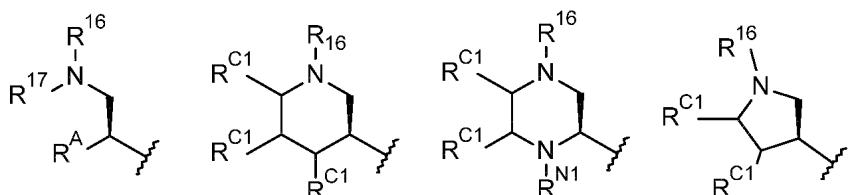
[0200]

[0201] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



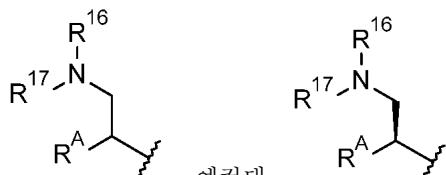
[0202]

[0203] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:



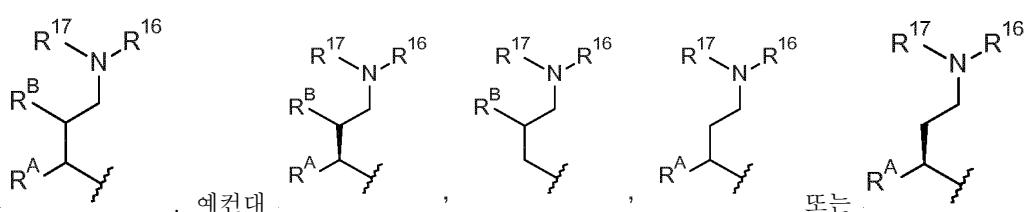
[0204]

[0205] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기와 같다:



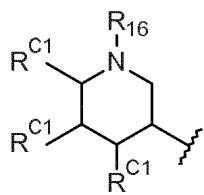
[0206]

[0207] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기와 같다:

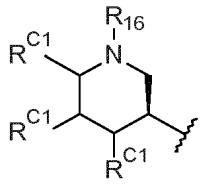


[0208]

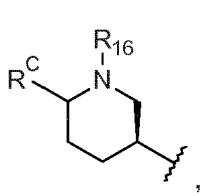
[0209] 일 실시양태에서,  $-R^{15}$ 은 하기와 같다:



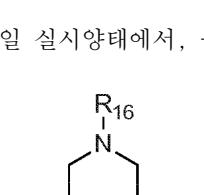
[0210] 예컨대



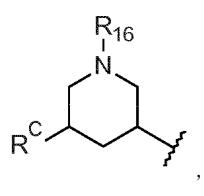
[0211]



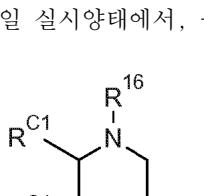
[0212]



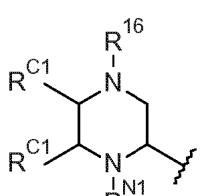
[0213] 일 실시양태에서, -R&lt;sup&gt;15&lt;/sup&gt;은 하기와 같다:



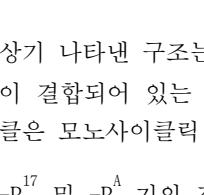
[0214] 예컨대



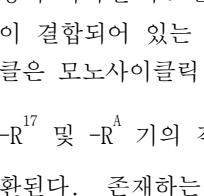
[0215] 일 실시양태에서, -R&lt;sup&gt;15&lt;/sup&gt;은 하기와 같다:



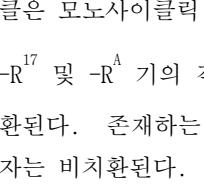
[0216] 예컨대



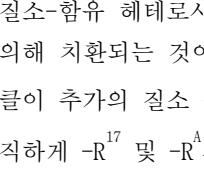
[0217] 상기 나타낸 구조는 -R&lt;sup&gt;15&lt;/sup&gt;이 질소-함유 혼합화합물을 함유하는 예들을 포함한다. 이들은 -R&lt;sup&gt;17&lt;/sup&gt; 및 -R&lt;sup&gt;A&lt;/sup&gt; 기가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 질소 혼합화합물을 형성하는 화합물이다. 상기 나타낸 질소 혼합화합물은 모노사이클릭 질소 혼합화합물이다.



[0218] -R&lt;sup&gt;17&lt;/sup&gt; 및 -R&lt;sup&gt;A&lt;/sup&gt; 기의 각각의 탄소 환원자는 -R&lt;sup&gt;C&lt;/sup&gt;에 의해 치환될 수 있다. -R&lt;sup&gt;C&lt;/sup&gt;이 수소인 경우, 탄소 환원자는 비치환된다. 존재하는 경우, -R&lt;sup&gt;17&lt;/sup&gt; 및 -R&lt;sup&gt;A&lt;/sup&gt; 기의 질소 환원자는 -R&lt;sup&gt;N&lt;/sup&gt;에 의해 치환된다. -R&lt;sup&gt;N&lt;/sup&gt;이 수소인 경우, 질소 환원자는 비치환된다.



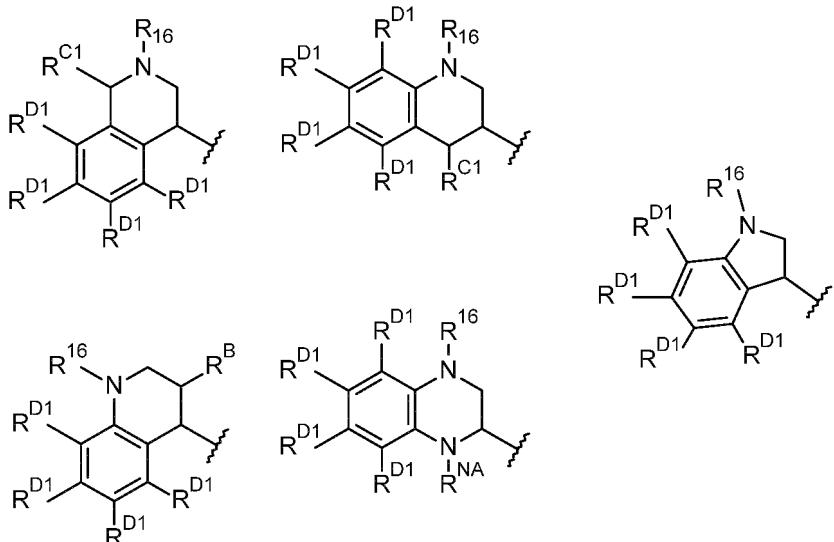
[0219] 질소-함유 혼합화합물이 추가의 질소 원자를 함유하는 경우, 추가의 질소 원자가 경우에 따라 -R&lt;sup&gt;N&lt;/sup&gt; 또는 -R&lt;sup&gt;NA&lt;/sup&gt;에 의해 치환되는 것이 바람직하다. 본 실시양태에서, 환 탄소 원자는 비치환될 수 있다. 질소-함유 혼합화합물이 추가의 질소 원자를 함유하지 않는 경우, 탄소 환원자 중의 하나는 -R&lt;sup&gt;C&lt;/sup&gt; 또는 -L&lt;sup&gt;B&lt;/sup&gt;-R&lt;sup&gt;BB&lt;/sup&gt;에 의해 치환되며, 바람직하게 -R&lt;sup&gt;17&lt;/sup&gt; 및 -R&lt;sup&gt;A&lt;/sup&gt;의 탄소 환원자 중의 하나는 -R&lt;sup&gt;C&lt;/sup&gt;에 의해 치환된다.



[0220] 본 발명의 화합물은 또한, -R&lt;sup&gt;17&lt;/sup&gt; 및 -R&lt;sup&gt;A&lt;/sup&gt;가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 비사이클릭 질소 혼합화합물을 형성하는 화합물을 포함한다. 본 실시양태에서, -R&lt;sup&gt;17&lt;/sup&gt; 및 -R&lt;sup&gt;A&lt;/sup&gt;의 탄소 또는 질소 환원자가 치환되는 것이 필수

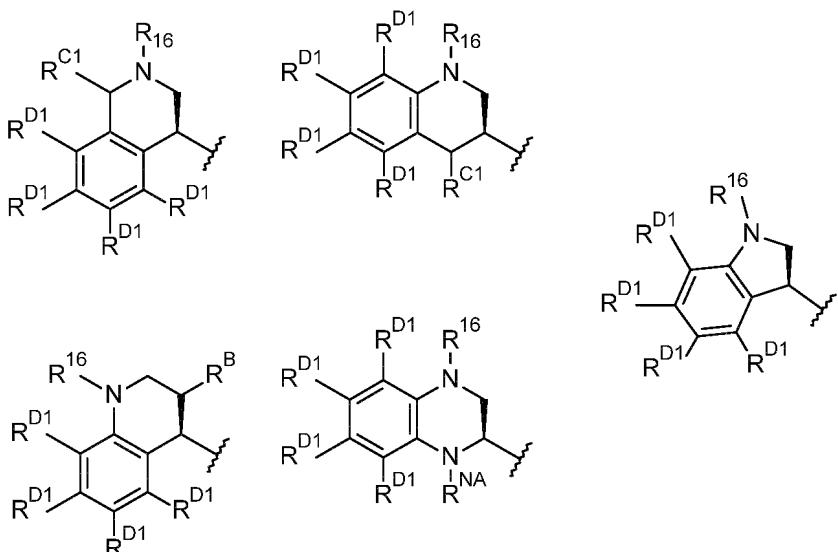
적이지는 않다(즉,  $-R^D$  및  $-R^N$  각각은 수소일 수 있음).

[0221] 상기 나타낸  $-R^{15}$  기에 대해 부가적으로 또는 대안적으로,  $-R^{15}$ 은 하기 중에서 선택된다:



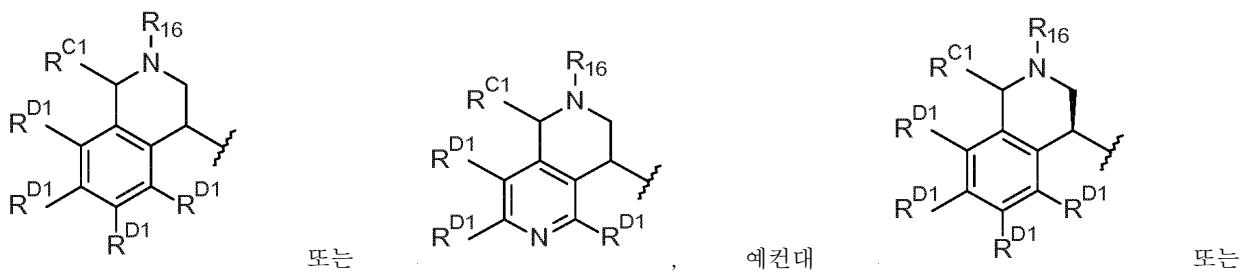
[0222]

[0223] 상기 나타낸  $-R^{15}$  기에 대해 부가적으로 또는 대안적으로,  $-R^{15}$ 은 하기 중에서 선택된다:

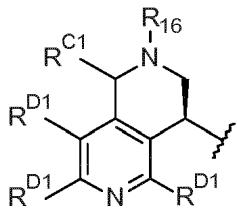


[0224]

[0225] 상기 나타낸  $-R^{15}$  기에 대해 부가적으로 또는 대안적으로, 일 실시양태에서  $-R^{15}$ 은 하기 중에서 선택된다:



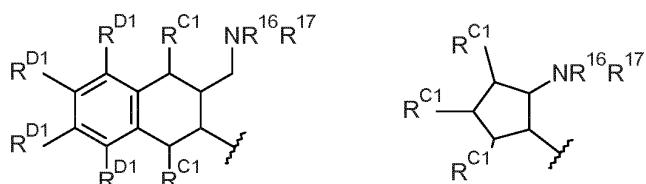
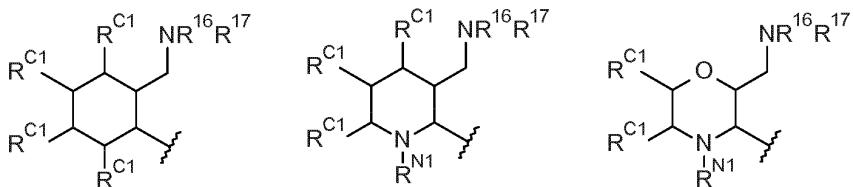
[0226]



[0227] 일 실시양태에서,  $-R^A$  및  $-R^B$ 는 함께 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 카보사이클 또는 헤테로사이클의 환원자는 임의로 치환될 수 있다. 탄소 환원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환될 수 있다. 존재하는 경우, 질소 환원자는  $-R^N$ 에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 예외적으로  $-X-$  기에 대해 a인 탄소에 연결된 질소 환원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환된다.

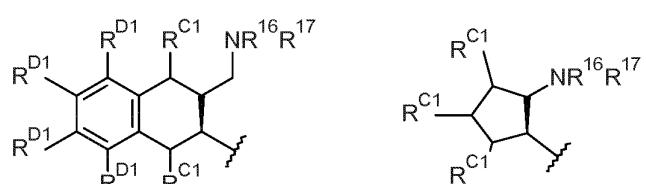
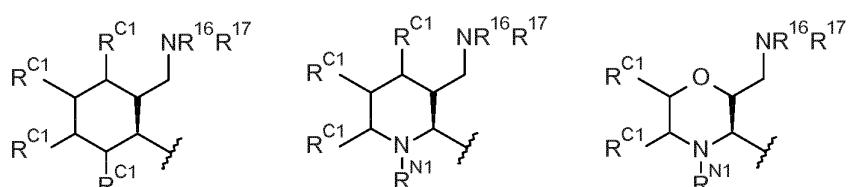
[0228] 하기 실시양태에서  $-R^{C1}$ 은 수소 또는  $-R^C$ 이고;  $-R^{N1}$ 은 수소 또는  $-R^{NA}$ 이며;  $-R^{D1}$ 은 수소 또는  $-R^D$ 이고;  $-R^{16}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이며;  $-R^{17}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이거나;  $-NR^{16}R^{17}$ 은 구아니딘기이다. 질소-함유 카보사이클 헤테로사이클이 모노사이클릭인 경우, 이는  $-R^C$ , 및  $-R^{NA}$  및  $-R^N$  중에서 선택되는 적어도 하나의 기에 의해 임의로 치환된다.

[0229] 상기 나타낸  $-R^{15}$  기에 대해 부가적으로 또는 대안적으로, 일 실시양태에서  $-R^{15}$ 은 하기 중에서 선택된다:



[0230]

[0231] 상기 나타낸  $-R^{15}$  기에 대해 부가적으로 또는 대안적으로, 일 실시양태에서  $-R^{15}$ 은 하기 중에서 선택된다:



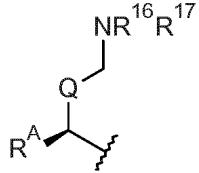
[0232]

$-R^A$

[0234] 일 실시양태에서,  $-R^A$ 는 수소가 아니다. 일 실시양태에서,  $-R^A$ 는  $-L^A-R^{AA}$ 이다. 일 실시양태에서,  $-R^A$ 는

$-R^A$ 이다. 이를 실시양태에서, 존재하는 경우  $-R^B$ 는 수소일 수 있다.

[0235] 일 실시양태에서,  $-R^A$ 가 수소가 아닌 경우, 예를 들어,  $-R^A$ 가  $-L^A-R^{AA}$ 이거나  $-R^A$  및  $-R^{17}$ 이 함께 질소-함유 헤테로사이클을 형성하는 경우,  $-R^B$ 는 아미노-함유 기이다.



사이클을 형성하는 경우,  $-R^B$ 는 아미노-함유 기이다.

[0236]  $-R^A$ 가  $-L^A-R^{AA}$ 인 경우, 당해 기는  $-C(O)N(R^{11})-$  기를 함유하는 치환기를 포함하지 않음이 주목되며, 여기에서 별 표는  $-X-$ 기에 대해 a인 탄소에 대한 결합 포인트를 표시한다. 본 발명자들은  $-C(O)N(R^{11})-$  기가 존재하는 경우 생물학적 활성이 감소됨을 발견하였다.

[0237] 일 실시양태에서,  $-R^A$  및  $-R^{17}$ 은 함께 5- 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성한다.

[0238] 일 실시양태에서,  $-R^A$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-원 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성한다. 이때,  $-Q-$ 는 공유 결합이 아니다.

[0239] 일 실시양태에서,  $-R^A$ 는  $-NHEt$  또는  $-NET_2$ 가 아니며, 예를 들어, 여기에서  $R^{15}-X-$ 는 폴리믹신 B 노나펩티드 (PMBN)에 대한 N 말단 치환기이다.

[0240] 일 실시양태에서,  $-R^A$ 는  $-NHR^{PA}$  또는  $-N(R^{PA})_2$ 가 아니며, 여기에서 각각의  $-R^{PA}$ 는  $C_{1-10}$  알킬, 예컨대  $C_{8-10}$  알킬, 예컨대  $C_{1-8}$  알킬, 예컨대  $C_{1-4}$  알킬, 예컨대  $C_{1-2}$  알킬이고, 예를 들어, 여기에서  $R^{15}-X-$ 는 폴리믹신 B 노나펩티드 (PMBN)에 대한 N 말단 치환기이다.

[0241] 일 실시양태에서,  $-R^A$ 는  $-X-$ 기에 대해 a인 탄소에 결합된 산소 원자를 갖는 기가 아니다. 일 실시양태에서,  $-R^A$ 는  $-X-$ 기에 대해 a인 탄소에 결합된 질소 원자를 갖는 기가 아니다.  $-L^A-R^{AA}$ 기에 대한 정의는 이에 따라 해석될 수 있다.

$-R^B$

[0243] 일 실시양태에서, 존재하는 경우,  $-R^B$ 는 수소이다. 일 실시양태에서,  $-Q-$ 는 공유 결합이고 따라서  $-R^B$ 는 존재하지 않는다. 일 실시양태에서,  $-R^B$ 는  $-L^A-R^{BB}$ 이다. 일 실시양태에서,  $-R^B$ 는  $-R^{BB}$ 이다. 이들 실시양태에서,  $-R^A$ 는 수소일 수 있다.

[0244] 일 실시양태에서,  $-R^B$ 는  $C_{3-10}$  사이클로알킬이 아니며, 예를 들어, 사이클로헥실이 아니다.

[0245] 일 실시양태에서,  $-R^B$  및  $-R^{17}$ 은 함께 5- 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성한다.

[0246] 일 실시양태에서,  $-R^A$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-원 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성한다. 이때,  $-Q-$ 는 공유 결합이 아니다.

[0247]  $-Q-$ 가 존재하고 질소-함유 헤테로사이클의 일부이며,  $-R^B$ 가  $-L^A-R^{BB}$ 인 경우, 질소-함유 헤테로사이클은 임의로 치환된다. 따라서,  $-R^B$  및  $-R^{17}$ 의 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 치환되고,  $-R^B$  및  $-R^{17}$ 의 각각의 질소 환원자는 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환된다.

[0248] 일 실시양태에서  $-R^A$  및  $-R^B$  중의 하나는 수소이다. 따라서,  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 다른 하나는 수소가 아니다.

- [0249]  $-L-R^{BB}$  기가  $-C(O)N(R^{11})-$  \* 기를 함유하는 치환기를 포함함이 주목되며, 여기에서 별표는  $-X-$  기에 대해  $\beta$ 인 탄소에 대한 결합 포인트를 표시한다.
- [0250]  $-R^C$ ,  $-R^N$  및  $-R^{NA}$
- [0251]  $-R^A$  및  $-R^{17}$  또는  $-R^B$  및  $-R^{17}$  기는 함께 5- 내지 10-원 질소-함유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성할 수 있으며,  $-R^A$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 카보사이클을 형성하거나, 함께 5- 내지 10-모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤�테로사이클을 형성할 수 있다. 질소-함유 헤�테로사이클 및 카보사이클 또는 헤�테로사이클에 존재하는 환원자는 본 명세서에 기재된 바와 같이 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0252] 질소-함유 헤�테로사이클은  $-R^A$  및  $-R^{17}$  또는  $-R^B$  및  $-R^{17}$ 의 일부인 환원자를 포함한다.  $-R^A$  및  $-R^{17}$  또는  $-R^B$  및  $-R^{17}$ 이 질소-함유 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤�테로사이클을 형성하는 경우,  $-R^A$  및  $-R^{17}$  기 또는  $-R^B$  및  $-R^{17}$  기의 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 치환될 수 있다. 이들 탄소 환원자는  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환될 수 있다. 일 실시양태에서, 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일-치환된다.
- [0253] 본 명세서에 기재한 바와 같이, 질소-함유 모노사이클릭 헤�테로사이클은 치환되어야 한다. 치환기는  $-R^A$  및  $-R^{17}$  또는  $-R^B$  및  $-R^{17}$ 의 일부인 환원자에 대한 치환기로서 존재할 수 있다. 따라서, 경우에 따라,  $-R^C$ ,  $-R^N$  또는  $-R^{NA}$  기가 존재한다. 대안적으로, 치환기는  $-X-$  기에 대한 탄소에 존재할 수 있다. 즉,  $-L-R^{BB}$ 가 존재한다.
- [0254] 질소-함유 헤�테로사이클은 추가의 질소 환원자를 함유할 수 있다. 각각의 추가 질소 환원자는 경우에 따라  $-R^N$ 에 의해 임의로 치환될 수 있다. 그러나, 추가의 질소 원자가  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 결합되는 경우, 당해 환 질소 원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환된다.
- [0255] 일 실시양태에서,  $-R^A$  및  $-R^B$ 는 함께 5- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 카보사이클 또는 헤�테로사이클을 형성한다. 모노사이클에서,  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환된다. 이들 탄소 환원자는  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환될 수 있다. 일 실시양태에서, 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일-치환된다. 비사이클에서,  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 각각의 환 탄소 원자는 임의로  $-R^D$ 에 의해 일- 또는 이-치환된다. 이들 탄소 환원자는  $-R^D$ 에 의해 일- 또는 이-치환될 수 있다.
- [0256] 5- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤�테로사이클은 질소 환원자를 함유할 수 있다. 각각의 질소 환원자는 경우에 따라 임의로  $-R^N$ 에 의해 치환될 수 있다. 그러나, 추가의 질소 원자가  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 결합되는 경우, 당해 환 질소 원자는 임의로  $-R^{NA}$ 에 의해 치환된다.
- [0257]  $-R^A$  및  $-R^{17}$ ,  $-R^B$  및  $-R^{17}$ , 또는  $-R^A$  및  $-R^B$ 의 일부인 탄소 환원자 중의 하나는 옥소( $=O$ )에 의해 치환될 수 있다.  $-N(R^{16})-$ 의 질소 원자에 연결된 환 탄소 원자는 옥소에 의해 치환되지 않는다. 이러한 탄소 환원자가 옥소에 의해 치환되는 경우, 이는 추가의 질소 환원자(이와 같이 존재하는 경우)에 결합되어 아미드기를 형성할 수 있다. 추가의 질소 원자가  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소 원자에 연결될 수 있음이 주목된다. 본 발명자들은 아미드기가  $-X-$  기에 대한  $\beta$  탄소의 치환기로서 질소-함유 헤�테로사이클 내에 존재하는 경우 생물학적 활성이 감소되지 않는 것으로 이해한다.
- [0258] 일 실시양태에서, 환 탄소 원자가  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소 원자에 연결된 추가의 질소 환원자에 연결되는 경우, 당해 환 탄소 원자는 옥소에 의해 치환되지 않는다.
- [0259] 유사하게, 이러한 탄소 환원자가 옥소에 의해 치환되는 경우, 이는 추가의 산소 환원자에 결합될 수 있고(이와 같이 존재하는 경우) 에스테르기가 형성될 수 있다.
- [0260] 일 실시양태에서, 질소-함유 헤�테로사이클은 환 아미드, 카바메이트, 우레아 또는 에스테르기를 포함하지 않는다. 일 실시양태에서,  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 연결된 추가의 질소 환원자는 아미드, 카바메이트 또는 우레

아기의 일부가 아니다. 일 실시양태에서,  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 연결된 추가의 산소 환원자는 카바메이트 또는 에스테르기의 일부가 아니다.

[0261]  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 가 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하는 경우, 하나의 환원자( $-X-$  기에 대해  $\alpha$  및  $\beta$  탄소 원자와 함께 형성된)는 치환되어야 한다. 이때 모노사이클릭 질소 혼테로사이클은 탄소 환원자 또는 존재하는 경우 추가의 질소 환원자 상에 존재하는 치환기를 가져야 한다. 따라서, 적어도 하나의 기  $-R^C$ ,  $-R^N$ ,  $-R^{NA}$  또는  $-L^B-R^{BB}$ 는 질소-함유 혼테로사이클에 대한 치환기로서 존재하여야 한다. 일 실시양태에서, 적어도 하나의 기  $-R^C$ ,  $-R^N$  및  $-R^{NA}$ 는 질소-함유 혼테로사이클에 대한 치환기로서 존재하여야 한다.

[0262] 일 실시양태에서,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 가 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하는 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 1개 또는 2개의 환원자가 치환된다.  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 나머지 환원자는 비치환된다. 일 실시양태에서,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 하나의 환원자는 치환된다.

[0263] 일 실시양태에서,  $R^{17}$  및  $-R^A$ 가 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하는 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$ 에 의해 치환되며  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 나머지 환원자는 비치환된다. 일 실시양태에서,  $R^{17}$  및  $-R^A$ 가 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하고, 혼테로사이클이 추가의 질소 환원자를 갖는 경우, 추가의 질소는 경우에 따라  $-R^N$  또는  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되고,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 나머지 환원자는 비치환된다. 일 실시양태에서,  $R^{17}$  및  $-R^A$ 가 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하고, 혼테로사이클이 추가의 질소 환원자를 갖는 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$ 에 의해 치환되고,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 나머지 환원자는 비치환된다.

[0264]  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 가 모노사이클릭 질소 혼테로사이클을 형성하는 경우, 환( $-X-$  기에 대해  $\beta$ 인 탄소 원자와 함께 형성된)의 환원자는 치환될 필요가 없다.  $-R^A$ 기가 수소인 경우, 모노사이클릭 질소 혼테로사이클은 탄소 환원자 또는 존재하는 경우 추가의 질소 환원자 상에 존재하는 치환기를 가져야 한다. 그러나,  $-R^A$ 기가 수소가 아니면, 탄소 환원자 또는 존재하는 경우 추가의 질소 환원자는 치환될 필요가 없다.

[0265] 일 실시양태에서,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 가 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하는 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 1개 또는 2개의 환원자가 치환된다.  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 나머지 환원자는 비치환된다. 일 실시양태에서,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 하나의 환원자는 치환된다. 이들 실시양태에서,  $-R^A$ 는 수소일 수 있다.

[0266] 일 실시양태에서,  $R^{17}$  및  $-R^B$ 가 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하는 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$ 에 의해 치환되고,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 나머지 환원자는 비치환된다. 일 실시양태에서,  $R^{17}$  및  $-R^B$ 가 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하고, 혼테로사이클이 추가의 질소 환원자를 갖는 경우, 추가의 질소는  $-R^N$ 에 의해 치환되고,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 나머지 환원자는 비치환된다. 일 실시양태에서,  $R^{17}$  및  $-R^B$ 가 모노사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하고, 혼테로사이클이 추가의 질소 환원자를 갖는 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 하나의 탄소 환원자는  $-R^C$ 에 의해 치환되고,  $-R^{17}$  및  $-R^B$ 의 나머지 환원자는 비치환된다.

[0267] 비사이클릭 질소-함유 혼테로사이클은 비치환될 수 있다. 이때, 제2 용합환은 제1 환에 대한 치환기로서 간주될 수 있다. 일 실시양태에서,  $R^{17}$  및  $-R^A$ 가 비사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하는 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 하나의 탄소 환원자는  $-R^D$ 에 의해 치환되고,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 나머지 환원자는 비치환된다.

[0268] 일 실시양태에서,  $R^{17}$  및  $-R^A$ 가 비사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하고, 혼테로사이클이 추가의 질소 환원자를 갖는 경우, 추가의 질소는 경우에 따라  $-R^N$  또는  $-R^{NA}$ 에 의해 치환되고,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 나머지 환원자는 비치환된다. 일 실시양태에서,  $R^{17}$  및  $-R^A$ 가 비사이클릭 질소-함유 혼테로사이클을 형성하고, 혼테로사이클이 추가의 질소 환원자를 갖는 경우,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 하나의 탄소 환원자는  $-R^D$ 에 의해 치환되고,  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 나머지 환원자는 비치환된다.

[0269] 일 실시양태에서,  $-R^D$  기가 비사이클릭 질소-함유 헤테로사이클의 제1 환 상의 치환기로서 제공되는 경우, 이는  $-R^C$  이다.

[0270]  $-R^D$

[0271] 일 실시양태에서, 각각의  $-R^D$ 는 독립적으로  $-R^C$ , 할로,  $-OH$ , 및  $-NH_2$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 각각의  $-R^D$ 는 독립적으로  $-R^C$  및 할로 중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 각각의  $-R^D$ 는 독립적으로  $-R^C$ 이다. 일 실시양태에서, 각각의  $-R^D$ 는 독립적으로  $-L^C-R^{CC}$ 이다.

[0272] 비사이클릭 질소-함유 헤테로사이클은 제1 환 및 제2 환을 함유한다. 제1 환은  $-X-$  기에 대해  $\beta$ 인 탄소 원자를 포함하는 질소 헤테로사이클이다. 일 실시양태에서, 제1 환의 일부인  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 각각의 탄소 환원자는 임의로  $-R^C$ 에 의해 일- 또는 이-치환된다. 제2 환은 제1 환에 융합된 환이다. 제2 환의 일부인  $-R^{17}$  및  $-R^A$ 의 각각의 탄소 환원자는  $-R^D$ 에 의해 임의로 일- 또는 이-치환된다.

[0273]  $-L^A-$

[0274]  $-L^A-$  기는 공유 결합일 수 있다. 대안적으로  $-L^A-$ 는 연결기일 수 있다. 별표는  $-R^{AA}$ 에 대한  $-L^A-$  기의 그룹 결합 포인트에서의 점을 표시하기 위해 사용된다. 따라서, 나머지 결합 포인트는  $-X-$  기에 대해  $\alpha$ 인 탄소에 연결한다.

[0275]  $-L^A$ 는  $-N(R^{11})C(O)-*$  기가 아니며 여기에서 별표는  $-R^{AA}$ 에 대한 결합 포인트임이 주목된다. 본 발명자들은 상기 논의한 바와 같이 이러한 기들이 열등한 생물학적 활성을 나타냄을 발견하였다.

[0276] 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$  및  $-C(O)-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ , 및  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$  및  $-O-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ 이다.

[0277]  $-L^B-$

[0278]  $-L^B-$  기는 공유 결합일 수 있다. 대안적으로  $-L^B-$ 는 연결기일 수 있다. 별표는  $-R^{BB}$ 에 대한  $-L^B-$  기의 그룹 결합 포인트에서의 점을 표시하기 위해 사용된다. 따라서, 나머지 결합 포인트는  $-X-$  기에 대해  $\beta$ 인 탄소(즉,  $-CH(R^B)-$ 에서의 탄소 원자)에 연결한다.

[0279] 일 실시양태에서, 연결기는  $R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-OC(O)-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)O-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)O-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)O-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ , 및  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ 이다.

[0280] 부가적으로 또는 대안적으로, 연결기는  $-N(R^{11})S(O)-L^{AA}-*$  및  $-N(R^{11})S(O)_2-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-N(R^{11})S(O)_2-L^{AA}-*$ 이다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-N(R^{11})S(O)_2-*$ 이다.

[0281] 부가적으로 또는 대안적으로, 연결기는  $-S(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$ , 및  $-S(O)_2N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태

에서, 연결기는  $-S(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$ 이다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-S(O)_2N(R^{11})-L^{AA}-*$ 이다.

[0282]  $-L^C-$

[0283]  $-L^C-$ 기는 공유 결합일 수 있다. 대안적으로  $-L^C-$ 는 연결기일 수 있다. 별표는  $-R^{CC}$ 에 대한  $-L^C-$ 기의 그룹 결합 포인트에서의 점을 표시하기 위해 사용된다. 따라서, 나머지 결합 포인트는 탄소 환원자에 연결한다.

[0284] 일 실시양태에서, 연결기는  $R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-OC(O)-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)O-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)O-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ ,  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$ , 및  $-C(O)O-L^{AA}-*$  중에서 선택된다.

[0285] 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ ,  $-O-L^{AA}-*$ , 및  $-N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-R^L-*$ 이다.

[0286] 부가적으로 또는 대안적으로, 연결기는  $-N(R^{11})S(O)-L^{AA}-*$  및  $-N(R^{11})S(O)_2-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-N(R^{11})S(O)_2-L^{AA}-*$ 이다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-N(R^{11})S(O)_2-*$ 이다.

[0287] 부가적으로 또는 대안적으로, 연결기는  $-S(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$ , 및  $-S(O)_2N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-S(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$ 이다. 일 실시양태에서, 연결기는  $-S(O)_2N(R^{11})-L^{AA}-*$ 이다.

[0288]  $-L^{AA}-$

[0289] 일 실시양태에서,  $-L^{AA}-$ 기는 독립적으로 공유 결합이다. 일 실시양태에서,  $-L^{AA}-$ 기는 독립적으로  $-R^L$ 이다.

[0290]  $-L^N-$

[0291] 일 실시양태에서,  $-L^N-$ 기는 독립적으로 공유 결합이다. 일 실시양태에서,  $-L^N-$ 기는 연결기이다. 별표는  $-R^{NN}$ 에 대한  $-L^N-$ 기의 결합 포인트를 표시하기 위해 사용된다. 따라서, 나머지 결합 포인트는 질소 환원자에 연결한다.

[0292] 연결기는 독립적으로  $-S(O)-L^{AA}-*$ ,  $-S(O)_2-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$  및  $-C(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택될 수 있다. 따라서, 연결기는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 각각 설피아미드, 설피아미드, 아미드 및 우레아 작용기를 형성할 수 있다. 일 실시양태에서, 연결기는 독립적으로  $-S(O)_2-L^{AA}-*$ ,  $-C(O)-L^{AA}-*$  및  $-C(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 연결기는 독립적으로  $-S(O)_2-L^{AA}-*$  및  $-C(O)N(R^{11})-L^{AA}-*$  중에서 선택된다.

[0293]  $-L^N-$ 기는  $-X-$ 기에 대해 a인 탄소에 연결되지 않은 추가의 환 질소 원자의 치환기로서만 존재함이 주목된다. 추가의 환 질소 원자가  $-X-$ 기에 대해 a인 탄소에 연결된 경우, 이는 임의로  $-R^L-R^{NN}$ 에 의해 치환된다.  $-R^L-R^{NN}$ 기는  $-X-$ 기에 대해 a인 탄소에 연결된 설피아미드, 설피아미드, 아미드 및 우레아기에 대해 허용되지 않는다. 설피아미드, 설피아미드, 아미드 및 우레아 작용기의 존재는 다른 환 위치에서 용인되는 것으로 믿어진다.

[0294]  $-R^L-$

[0295] 일 실시양태에서, 각각의  $-R^L-$ 은 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬렌,  $C_{2-12}$  헤테로알킬렌,  $C_{3-10}$  사이클로알킬렌 및  $C_{5-10}$  헤테로사이클릴렌 중에서 선택된다. 그러나,  $-L^{AA}-$ 가  $C_{1-12}$  알킬기에 연결되는 경우,  $-R^L-$ 은  $C_{1-12}$  알킬렌이 아니다. 추가의 실시양태에서,  $-L^{AA}-$ 가  $C_{1-12}$  알킬기에 연결되는 경우  $-R^L-$ 은  $C_{1-12}$  알킬렌이 아니며, 이는  $C_{2-12}$

혜테로알킬렌이 아니다.

[0296]  $-R^L$ -이 혜테로알킬렌인 경우 이는 존재하는 경우 혜테로알킬렌기의 혜테로원자, 예컨대 N, O 또는 S, 또는 혜테로알킬렌기의 탄소 원자를 통해  $-R^{AA}$ ,  $-R^{BB}$ ,  $-R^{CC}$ , 또는  $-R^{NN}$ 에 연결될 수 있다. 예를 들어, 혜테로알킬렌이 탄소 원자 또는 혜테로원자, 예컨대 N, O 또는 S에 결합되는 경우, 다른 연결 포인트가 혜테로알킬렌기의 탄소 원자를 통해 만들어진다. 예를 들어, 혜테로알킬렌이 탄소 원자에 결합되는 경우, 다른 연결 포인트가 혜테로알킬렌기의 혜테로원자를 통해 만들어질 수 있다. 그러나, 특히  $-R^L$ -이  $-L^{AA}$ -기에 존재하는 경우, 다른 연결 포인트가 혜테로알킬렌기의 탄소 원자를 통해 만들어지는 것이 바람직하다.

[0297]  $-R^L$ -이 혜테로사이클릴렌인 경우 이는 존재하는 경우 혜테로사이클릴렌기의 환 질소 혜테로원자, 또는 혜테로사이클릴렌기의 탄소 환원자를 통해  $-R^{AA}$ ,  $-R^{BB}$ ,  $-R^{CC}$ , 또는  $-R^{NN}$ 에 연결될 수 있다. 예를 들어, 혜테로사이클릴렌이 탄소 원자 또는 혜테로원자, 예컨대 N, O 또는 S에 결합되는 경우, 다른 연결 포인트가 혜테로사이클릴렌기의 환 탄소 원자를 통해 만들어진다. 예를 들어, 혜테로사이클릴렌이 탄소 원자에 결합되는 경우, 다른 연결 포인트가 혜테로사이클릴렌기의 환 질소 혜테로원자를 통해 만들어질 수 있다.

[0298] 일 실시양태에서,  $-R^L$ -기는 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬렌, 및  $C_{2-12}$  혜테로알킬렌 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $-R^L$ -기는 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬렌 및  $C_{3-10}$  사이클로알킬렌 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $-R^L$ -기는 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬렌이다.

[0299]  $-R^L$ -기는 하나 이상의  $-R^S$ 기에 의해 치환될 수 있다. 따라서, 각각의  $C_{1-12}$  알킬렌,  $C_{2-12}$  혜테로알킬렌,  $C_{3-10}$  사이클로알킬렌 및  $C_{5-10}$  혜테로사이클릴렌은 임의로 하나 이상의  $-R^S$ 기에 의해 치환된다. 특정 기들이 비치환되거나 일-치환될 수 있다.  $-R^S$ 기는 탄소 원자에 대한 치환기로서 존재할 수 있다. 탄소 원자는  $-R^S$ 에 의해 임의로 일- 또는 이-치환될 수 있다. 질소 원자가 기, 예컨대 혜테로사이클릴렌기 또는 혜테로알킬렌기 내에 존재하는 경우, 당해 질소 원자는  $-R^{12}$ 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0300] 일 실시양태에서,  $-R^L$ -기는 비치환된다. 일 실시양태에서,  $C_{1-12}$  알킬렌기는  $C_{1-6}$  알킬렌,  $C_{1-4}$  알킬렌,  $C_{2-6}$  알킬렌, 및  $C_{2-4}$  알킬렌 중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 알킬렌기는 선형이다. 일 실시양태에서,  $C_{1-12}$  알킬렌기는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , 및  $-CH(CH_3)-$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $C_{1-12}$  알킬렌기는, 예를 들어, 사이클로알킬, 혜테로사이클릴, 또는 아릴기에 연결되는 경우,  $-CH_2-$ 이다.

[0301] 일 실시양태에서,  $C_{2-12}$  혜테로알킬렌기는  $C_{2-6}$  혜테로알킬렌, 및  $C_{2-4}$  혜테로알킬렌 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $C_{2-12}$  혜테로알킬렌기는  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2CH_2NH-$ ,  $-CH_2N(R^{12})-$ , 및  $-CH_2CH_2N(R^{12})-$  중에서 선택되며, 여기에서 별표는  $-R^{AA}$ ,  $-R^{BB}$ ,  $-R^{CC}$ , 또는  $-R^{NN}$ 에 대한 결합 포인트를 표시한다. 따라서, 혜테로알킬렌기의 혜테로원자는  $-R^{AA}$ ,  $-R^{BB}$ ,  $-R^{CC}$ , 또는  $-R^{NN}$ 에 연결될 수 있다. 다른 연결 포인트는 혜테로알킬렌기의 탄소 원자를 통해 만들어질 수 있다. S 원자가 혜테로알킬렌기 중에 존재하는 경우, 이는 S, S(O) 또는 S(O)<sub>2</sub>의 형태일 수 있다.

[0302] 일 실시양태에서,  $C_{3-10}$  사이클로알킬렌은 사이클로프로필렌, 사이클로펜틸렌 및 사이클로헥실렌 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $C_{3-10}$  사이클로알킬렌은 사이클로헥실렌이다.

[0303] 일 실시양태에서,  $C_{5-10}$  혜테로사이클릴렌은  $C_{5-6}$  혜테로사이클릴렌이다. 일 실시양태에서,  $C_{5-10}$  혜테로사이클릴렌은 피페리디넨, 피페라지넨, 모폴리넨 및 티오모폴리넨 중에서 선택된다. 혜테로사이클릴렌은 환 탄소 또는 환 질소 원자를 통해  $-R^{AA}$ ,  $-R^{BB}$ ,  $-R^{CC}$ , 또는  $-R^{NN}$ 에 연결될 수 있다. 다른 연결 포인트가 혜테로사이클릴렌기의 탄소 원자를 통해 만들어질 수 있다. 존재하는 경우, 질소 원자는 임의로  $-R^{12}$ 에 의해 치환된다. S 원자가 혜테로사이클릴렌기 중에 존재하는 경우, 이는 S, S(O) 또는 S(O)<sub>2</sub>의 형태일 수 있다.

[0304]  $-R^{AA}$ ,  $-R^{BB}$ ,  $-R^{CC}$ , 및  $-R^{NN}$

[0305] 각각의  $-R^{AA}$ ,  $-R^{BB}$ ,  $-R^{CC}$ , 및  $-R^{NN}$ 은 존재하는 경우 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{4-10}$  헤테로사이클릴, 및  $C_{5-12}$  아릴 중에서 선택된다.

[0306] 일 실시양태에서,  $C_{1-12}$  알킬기는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-7}$  알킬,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{2-6}$  알킬,  $C_{2-4}$  알킬,  $C_{3-10}$  알킬,  $C_{3-7}$  알킬,  $C_{4-10}$  알킬 및  $C_{6-10}$  알킬 중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 알킬기는 선형이다. 일 실시양태에서, 알킬기는 분지형이다.

[0307] 일 실시양태에서,  $C_{1-12}$  알킬기는  $C_8$  알킬을 포함하지 않는다.

[0308] 일 실시양태에서,  $C_{3-10}$  사이클로알킬기는  $C_{3-6}$  사이클로알킬 또는  $C_{5-6}$  사이클로알킬이다. 일 실시양태에서,  $C_{3-10}$  사이클로알킬기는 사이클로헥실이다.

[0309] 일 실시양태에서,  $C_{4-10}$  헤테로사이클릴기는  $C_{5-10}$  헤테로사이클릴,  $C_{6-10}$  헤테로사이클릴,  $C_{5-7}$  헤테로사이클릴 및  $C_{5-6}$  헤테로사이클릴 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $C_{4-10}$  헤테로사이클릴기는 테트라하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 피페리디닐 및 피페라지닐 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $C_{4-10}$  헤�테로사이클릴기는 테트라하이드로피라닐, 모폴리닐, 피페리디닐 및 피페라지닐 중에서 선택된다. S 원자가 헤�테로사이클릴기에 존재하는 경우, 이는 S,  $S(O)$  또는  $S(O)_2$ 의 형태일 수 있다. 존재하는 경우, 질소 원자는 임의로  $-R^{12}$ 에 의해 치환된다.

[0310] 헤테로사이클릴기는 환 질소 헤테로원자 또는 환 탄소 원자를 통해 연결될 수 있다. 헤테로사이클릴기가 질소 원자(예:  $-R^L-$  기 중에 존재함)에 대한 치환기인 경우, 헤�테로사이클릴기는 환 탄소 원자를 통해 당해 질소 원자에 연결된다. 아릴기, 특히 헤테로아릴기, 예컨대 인돌은 환 질소 헤�테로원자 또는 환 탄소 원자를 통해 연결될 수 있다. 헤�테로아릴기가 질소 원자에 대한 치환기인 경우, 헤�테로아릴기는 환 탄소 원자를 통해 당해 질소 원자에 연결된다. 전형적으로, 아릴기는 환 탄소 원자를 통해 연결된다.

[0311] 일 실시양태에서,  $C_{5-12}$  아릴은  $C_{6-12}$  카보아릴 및  $C_{5-12}$  헤테로아릴 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $C_{5-12}$  아릴은 임의로 1,3-벤조디옥솔릴 및 피리도닐과 함께, 폐닐, 피리딜, 및 나프틸 중에서 선택된다.

[0312] 일 실시양태에서,  $C_{6-12}$  카보아릴은 폐닐, 나프틸, 크로마닐, 이소크로마닐 및 1,3-벤조디옥솔릴 중에서 선택된다. 크로마닐, 이소-크로마닐 및 1,3-벤조디옥솔릴기는 방향족 환 탄소 원자를 통해 연결된다. 용어 카보아릴의 의미에 대한 추가의 논의가 -G 기를 참조하여 하기에 제공된다. 일 실시양태에서,  $C_{6-12}$  카보아릴은 폐닐 및 나프틸 중에서 선택된다.

[0313] 일 실시양태에서,  $C_{5-12}$  헤�테로아릴은  $C_{5-10}$  헤�테로아릴 및  $C_{5-6}$  헤�테로아릴 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $C_{5-12}$  헤�테로아릴은 독립적으로 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴 및 피리도닐로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 용어 헤테로아릴의 의미에 대한 추가의 논의가 -G 기를 참조하여 하기에 제공된다.

[0314] 각각의  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{4-10}$  헤�테로사이클릴, 및  $C_{5-12}$  아릴기는 존재하는 경우 탄소에서의  $-R^S$  및 질소에서의  $-R^{12}$ 에 의해 임의로 치환된다. 각각의 기는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의  $-R^S$  기를 가질 수 있다. 일 실시양태에서, 헤�테로사이클릴기 또는 헤�테로아릴기는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의  $-R^{12}$  기를 가질 수 있다. 일 실시양태에서, 기는 일-치환된다. 일 실시양태에서, 기는 비치환된다.

[0315]  $-R^S$  기는 탄소 원자에 대한 치환기로서 존재한다. 탄소 원자는 임의로  $-R^S$ 에 의해 일- 또는 이-치환될 수 있다. 질소 원자가, 예컨대 헤�테로사이클릴기 또는 헤�테로아릴기에 제공되는 경우, 당해 질소는 임의로  $-R^{12}$  기에 의해 치환될 수 있다.

[0316] 일 실시양태에서,  $-R^{AA}$ 는 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬 및  $C_{5-12}$  아릴 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $-R^{AA}$ 는 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬이다. 일 실시양태에서,  $-R^{AA}$ 는 독립적으로  $C_{2-12}$  알킬, 예컨대  $C_{3-12}$  알킬이다. 일 실시양태에서,  $-R^{AA}$ 는 독립적으로  $C_{5-12}$  아릴이다.

[0317] 일 실시양태에서,  $-R^{BB}$ 는, 예를 들어,  $-L^B$ -가 공유 결합인 경우 또는, 예를 들어,  $-R^A$ 가 수소인 경우, 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{4-10}$  헤테로사이클릴, 및  $C_{5-12}$  아릴 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $-R^{BB}$ 는, 예를 들어,  $-R^B$ 가 헤테로사이클 환 탄소 원자에 대한 치환기인 경우, 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{4-10}$  헤테로사이클릴, 및  $C_{5-12}$  아릴 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $-R^{BB}$ 는 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬 및  $C_{5-12}$  아릴 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $-R^{BB}$ 는 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬이다. 일 실시양태에서,  $-R^{BB}$ 는 독립적으로  $C_{2-12}$  알킬, 예컨대  $C_{3-12}$  알킬이다. 일 실시양태에서,  $-R^{BB}$ 는 독립적으로  $C_{5-12}$  아릴이다.

[0318] 일 실시양태에서,  $-R^{NN}$ 기는 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬 및  $C_{5-12}$  아릴 중에서 선택된다. 일 실시양태에서,  $-R^{NN}$ 은 독립적으로  $C_{1-12}$  알킬이다. 일 실시양태에서,  $-R^{NN}$ 은 독립적으로  $C_{2-12}$  알킬, 예컨대  $C_{3-12}$  알킬이다. 일 실시양태에서,  $-R^{NN}$ 은 독립적으로  $C_{5-12}$  아릴이다.

[0319]  $-R^S$

[0320]  $-R^S$ 기는 각각의  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{4-10}$  헤�테로사이클릴,  $C_{5-12}$  아릴,  $C_{1-12}$  알킬렌,  $C_{2-12}$  헤테로알킬렌,  $C_{3-10}$  사이클로알킬렌 및  $C_{5-10}$  헤�테로사이클릴렌기에 대한 임의의 치환기이다. 기가 임의로 치환되는 경우, 이는 하나 이상의  $-R^S$ 기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 기는  $-R^S$ 에 의해 임의로 일-치환될 수 있다.

[0321]  $-R^S$ 기는 탄소 원자에 대한 임의의 치환기이다. 탄소 원자는 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있다.

[0322] 일 실시양태에서, 존재하는 경우, 각각의  $-R^S$ 는 독립적으로  $-OH$ ,  $-OR^{12}$ , 할로,  $-R^{12}$ ,  $-NHR^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-COOH$  및  $-COOR^{12}$  중에서 선택된다.

[0323] 일 실시양태에서, 존재하는 경우, 각각의  $-R^S$ 는 독립적으로  $-OR^{12}$ , 할로,  $-R^{12}$ ,  $-NHR^{12}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-COOH$  및  $-COOR^{12}$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 존재하는 경우, 각각의  $-R^S$ 는 독립적으로  $-OR^{12}$ , 할로, 및  $-R^{12}$  중에서 선택된다.  $-R^S$ 가 알킬기에 대한 치환기인 경우,  $-R^S$ 는  $-R^{12}$ 가 아니다.

[0324]  $-R^S$ 가 할로인 경우, 이는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도, 예컨대 클로로 및 브로모, 예컨대 클로로 중에서 선택될 수 있다.

[0325] 일 실시양태에서, 탄소 원자가  $-R^S$ 에 의해 이-치환되는 경우, 이들 기는 이들이 결합된 탄소와 함께  $C_{3-6}$  카보사이클 또는  $C_{5-6}$  헤테로사이클을 형성할 수 있고, 여기에서 카보사이클 및 헤�테로사이클은 임의로 하나 이상의  $-R^{12}$ 기에 의해 치환된다. S 원자가 헤테로사이클기에 존재하는 경우, 이는 S,  $S(O)$  또는  $S(O)_2$ 의 형태일 수 있다. 일 실시양태에서,  $C_{3-6}$  카보사이클은 사이클로펜坦 또는 사이클로헥산, 예컨대 사이클로헥산이다. 일 실시양태에서,  $C_{5-6}$  헤�테로사이클은 피페리딘, 피페라진, 모폴린, 티오모폴린, 테트라하이드로푸란 및 테트라하이드로피란 중에서 선택된다.

[0326]  $-R^{12}$  및  $-R^{13}$

[0327] 각각의  $-R^{12}$  및  $-R^{13}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐 또는 벤질이다.  $-R^{12}$  및  $-R^{13}$ 이 양자 모두 N에

결합되는 경우, 이들은 N 원자와 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클, 예컨대 피롤리딘, 피페라진, 피페리딘, 티오모폴린 또는 모폴린을 형성할 수 있다. 헤테로사이클의 환은 임의로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 페닐 또는 벤질에 의해 치환된다.

[0328] 일 실시양태에서, -R<sup>12</sup> 또는 -R<sup>13</sup>기는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, 페닐 또는 벤질이다. 일 실시양태에서, -R<sup>12</sup> 또는 -R<sup>13</sup>기는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬이다.

[0329] 일 실시양태에서, C<sub>1-6</sub> 알킬은 메틸 및 에틸 중에서 선택된다. 일 실시양태에서, C<sub>1-6</sub> 할로알킬은 -CF<sub>3</sub>이다.

[0330] -R<sup>11</sup>

[0331] 일 실시양태에서, -R<sup>11</sup>기는 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸 중에서 선택된다. 일 실시양태에서, -R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소이다.

[0332] -R<sup>1</sup>

[0333] -R<sup>1</sup> 위치는 폴리믹신 화합물에서 아미노산 위치 6에 해당한다. 일 실시양태에서 -R<sup>1</sup>은 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 페닐알라닌 잔기, 예를 들어, D-페닐알라닌, 또는 류신 잔기, 예컨대 D-류신 잔기이다.

[0334] -R<sup>2</sup>

[0335] -R<sup>2</sup> 위치는 폴리믹신 화합물에서 아미노산 위치 7에 해당한다. 일 실시양태에서 -R<sup>2</sup>는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 류신 또는 트레오닌 잔기, 예컨대 L-류신 또는 L-트레오닌이다.

[0336] -R<sup>3</sup>

[0337] -R<sup>3</sup> 위치는 폴리믹신 화합물에서 아미노산 위치 10에 해당한다. 일 실시양태에서 -R<sup>3</sup>는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 트레오닌 잔기, 예컨대 L-트레오닌이다.

[0338] -R<sup>4</sup>

[0339] -R<sup>4</sup> 위치는 폴리믹신 화합물에서 아미노산 위치 3의 측쇄에 해당한다.

[0340] -R<sup>4</sup>기는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 아미노- 또는 하이드록실-함유 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이다.

[0341] 일 실시양태에서, -R<sup>4</sup>는 1개의 아미노 또는 1개의 하이드록실 치환기를 갖는 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 일 실시양태에서, -R<sup>4</sup>는 1개의 아미노 치환기를 갖는다. 일 실시양태에서, -R<sup>4</sup>는 1개의 하이드록실 치환기를 갖는다. 아미노기는 -NH<sub>2</sub>, -NHMe 또는 -NHEt일 수 있다. 일 실시양태에서, 아미노기는 -NH<sub>2</sub>이다.

[0342] 일 실시양태에서, -R<sup>4</sup>는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께  $\alpha$ ,  $\gamma$ -디아미노부티르산(Dab), 세린 잔기, 트레오닌 잔기, 리신 잔기, 오르니틴 잔기, 또는  $\alpha$ ,  $\beta$ -디아미노프로피온산(Dap)이다. 일 실시양태에서, -R<sup>4</sup>는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께  $\alpha$ ,  $\gamma$ -디아미노부티르산(Dab), 세린 잔기, 리신 잔기, 또는  $\alpha$ ,  $\beta$ -디아미노프로피온산(Dap)이다. 일 실시양태에서, -R<sup>4</sup>는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께  $\alpha$ ,  $\gamma$ -디아미노부티르산(Dab) 또는  $\alpha$ ,  $\beta$ -디아미노프로피온산(Dap), 예컨대 L-Dab 또는 L-Dap이다.

[0343] 일 실시양태에서, -R<sup>4</sup>는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께  $\alpha$ ,  $\gamma$ -디아미노부티르산(Dab) 또는  $\alpha$ ,  $\beta$ -디아미노프로피온산(Dap), 예컨대 L-Dab 또는 L-Dap이다. 일 실시양태에서, -R<sup>4</sup>는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 리신 잔기, 예컨대 L-Lys이다. 일 실시양태에서,

$-R^4$ 는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 Dab, 예컨대 L-Dab이다.

[0344]  $-R^4$ 가 Dab 측쇄인 본 발명의 화합물은 폴리미신 B와 같은 화합물로부터 얻을 수 있다.  $-R^4$ 가 Dap 측쇄인 화합물은 WO 2012/168820호에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있다.  $-R^4$ 가 세린 측쇄인 화합물은 문헌[Vaara *et al.*; 예를 들어, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 3229 참조]에 의해 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0345]  $-R^8$

[0346]  $-R^8$  기를 포함하는 아미노산 잔기는 폴리미신에서 위치 2에 해당한다. 일 실시양태에서,  $-R^8$ 은 메틸이다. 따라서, 생성된 아미노산은 Thr이다. 일 실시양태에서,  $-R^8$ 은 H이다. 따라서, 생성된 아미노산은 Ser이다.

[0347]  $-X-$

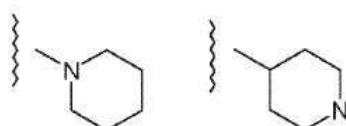
[0348]  $-X-$ 기는  $-NHC(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-CH_2-$  및  $-SO_2-$  중에서 선택될 수 있다. 일 실시양태에서  $-X-$ 는  $-C(O)-$ ,  $-SO_2-$  및  $-CH_2-$  중에서 선택된다. 일 실시양태에서  $-X-$ 는  $-C(O)-$ 이다. 일 실시양태에서  $-X-$ 는  $-SO_2-$ 이다. 일 실시양태에서  $-X-$ 는  $-CH_2-$ 이다.

[0349]  $-X-$ 기의 우측면은 위치 2의 아미노산의 아미노 말단인 NH에 대한 결합 포인트이다.  $-X-$ 기의 좌측면은  $-R^5$  또는  $-R^{15}$ 에 대한 결합 포인트이다.

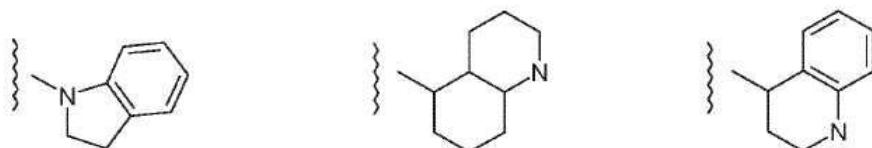
[0350] 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 아릴

[0351] 의문을 피하기 위하여, "C<sub>4-7</sub> 헤테로사이클릴" 등과 같은 용어에서 지수 "C<sub>x-y</sub>"는 환 원자의 개수를 지칭하며, 환 원자는 탄소 원자 또는 헤테로원자(예: N, O, S)일 수 있다. 예를 들어, 피페리디닐은 C<sub>6</sub>헤테로사이클릴기의 예이다.

[0352] -D 기와 관련된 용어 "헤테로사이클릴"은 (1) 환 시스템의 일부를 형성하는 하나 이상의 헤테로원자(예: N, O, S)를 가지며, 여기에서 환 시스템이 1개의 환 또는 2개 이상의 융합환을 포함하고, 여기에서 환 시스템의 적어도 하나의 환이 비-방향족 환이며, (2) 비-방향족 환 원자(즉, 환 시스템의 일부인 비-방향족 환의 일부인 환 원자)에 의해 분자의 나머지에 결합되는 기를 지칭한다. 예를 들어, 피페리디노 및 피페리딘-4-일은 양자 모두 C<sub>6</sub>헤테로사이클릴기의 예이고; 2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일은 C<sub>9</sub>헤테로사이클릴기의 예이며; 테카하이드로퀴놀린-5-일 및 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-4-일은 양자 모두 C<sub>10</sub>헤테로사이클릴기의 예이다.



피페리디노      피페리딘-4-일

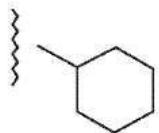


[0353] 2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일      테카하이드로-퀴놀린-5-일      1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-4-일

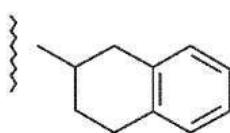
[0354] 일 실시양태에서, 헤테로사이클릴기가 2개 이상의 융합환을 함유하는 경우, 각각의 환은 비-방향족이다. 일 실시양태에서, 헤테로사이클릴기는 1개의 환을 포함한다.

[0355] 의문을 피하기 위하여, "사이클로알킬"은 (1) 1개의 환 또는 2개 이상의 융합환을 포함하는 환 시스템을 가지며, 여기에서 융합환 시스템의 1개의 환이 방향족 환일 수 있고, (2) 비-방향족 환 원자(즉, 환 시스템의 일부인 비-방향족 환의 일부인 환 원자)에 의해 분자의 나머지에 결합되는 기를 지칭한다. 예를 들어, 사이클

로알킬은  $C_6$  사이클로알킬기의 예이고; 테트랄린-2-일은  $C_{10}$  사이클로알킬기의 예이다.



사이클로헥실



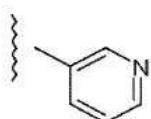
테트랄린-2-일

[0356]

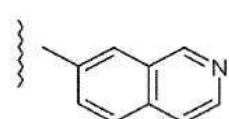
[0357] 방향족 환이 존재하는 경우, 이는 임의로 치환될 수 있다. 일 실시양태에서, 사이클로알킬이 2개 이상의 융합환을 포함하는 경우, 각각의 환은 비-방향족이다. 일 실시양태에서, 사이클로알킬기는 1개의 환을 포함한다.

[0358]

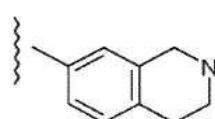
의문을 피하기 위하여, "헤테로아릴"은 (1) 환 시스템의 일부를 형성하는 하나 이상의 헤테로원자(예: N, O, S)를 가지며, 여기에서 환 시스템은 1개의 환 또는 2개 이상의 융합환을 포함하고, 여기에서 환 시스템의 적어도 1개의 환이 방향족 환이며, (2) 방향족 환 원자(즉, 환 시스템의 일부인 방향족 환의 일부인 환 원자)에 의해 분자의 나머지에 결합되는 기를 지칭한다. 예를 들어, 피리딜은  $C_6$  헤테로아릴기의 예이고; 이소퀴놀릴은  $C_{10}$  헤테로아릴기의 예이며; 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-일은  $C_{10}$  헤테로아릴기의 예이다.



피리드-3-일



이소퀴놀린-7-일



1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-일

[0359]

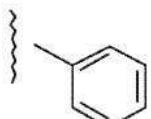
[0360] 일 실시양태에서, 헤테로아릴이 2개 이상의 융합환을 포함하는 경우, 각각의 환은 방향족 환이다. 일 실시양태에서, 헤테로아릴기는 1개의 방향족 환을 포함한다.

[0361]

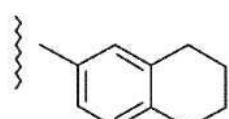
[0361] 헤테로아릴기는 피리도닐기를 포함할 수도 있으며, 이는 2- 또는 4-하이드록실 치환기를 갖는 피리디닐기에 해당하는 구조로 간주될 수 있다. 일 실시양태에서, 헤�테로아릴기는 피리도닐기가 아니다.

[0362]

[0362] 유사하게, "카보아릴"은 (1) 1개의 환 또는 2개 이상의 융합환을 포함하는 환 시스템을 가지며, 여기에서 환 시스템의 적어도 하나의 환이 방향족 환이고, (2) 방향족 환 원자(즉, 환 시스템의 일부인 방향족 환의 일부인 환 원자)에 의해 분자의 나머지에 결합되는 기를 지칭한다. 예를 들어, 페닐은  $C_6$  카보아릴기의 예이고; 테트랄린-6-일은  $C_{10}$  카보아릴기의 예이다.



페닐



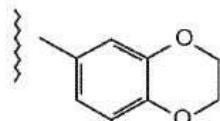
테트랄린-6-일

[0363]

[0364] 일 실시양태에서, 카보아릴이 2개 이상의 융합환을 포함하는 경우, 각각의 환은 방향족 환이다.

[0365]

[0365] 비-방향족 환이 존재하는 경우, 당해 환은 카보사이클일 수 있거나(예컨대, 테트랄린에 대해 상기 나타냄), 환은 디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일기에 대해 하기 나타낸 것과 같은 헤테로사이클일 수 있다.



[0366]

디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일

[0367] 염, 용매화물 및 다른 형태

[0368]

[0368] 화학식 (III) 화합물의 염의 예로는 모든 약제학적으로 허용되는 염, 예컨대, 제한 없이, 강광물산의 산부가염, 예컨대 HCl 및 HBr 염 및 강유기산의 부가염, 예컨대 메탄설휠산염을 들 수 있다. 염의 추가 예로는 설페이트

및 아세테이트, 예컨대 트리플루오로아세테이트 또는 트리클로로아세테이트를 들 수 있다.

[0369] 일 실시양태에서 염은 아세테이트 염이다.

[0370] 일 실시양태에서 본 발명의 화합물은 설페이트염 또는 트리플루오로아세트산(TFA)염으로 제공된다. 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 아세테이트염으로 제공된다.

[0371] 화학식 (III)의 화합물은 또한 전구약물로 제형화될 수 있다. 전구약물은 하나 이상의 아미노기가 생체내에서 분해될 수 있는 기에 의해 보호되어 생물학적으로 활성인 화합물을 유리시킬 수 있는, 본 명세서에 기재된 항균화합물을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서 전구약물은 "아민 전구약물"이다. 아민 전구약물의 예로는, 예를 들어, 문헌[Bergen *et al*, *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 2006, 50, 1953]에 기재된 설포메틸 또는, 예를 들어, 문헌[Schechter *et al*, *J.Med Chem* 2002, 45(19) 4264]에 기재된  $\text{HSO}_3\text{-FMOC}$  및 그의 염을 들 수 있다. 아민 전구약물의 추가 예는 문헌[Krise and Oliyai in *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects*, 2007, 5(2), 101-131]에 의해 제공된다.

[0372] 일 실시양태에서 화학식 (III)의 화합물이 전구약물로서 제공된다.

[0373] 화학식 (III)의 화합물에 대한 언급은 또한 당해 화합물의 용매화물을 언급하는 것이다. 용매화물의 예로는 수화물을 들 수 있다.

[0374] 화학식 (III)의 화합물은 한 원자가 자연적으로 발생하거나 비-자연적으로 발생하는 동위원소에 의해 대체된 화합물을 포함한다. 일 실시양태에서 동위원소는 안정한 동위원소이다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물은, 예를 들어, 중수소 함유 화합물 등을 포함한다. 예를 들어, H는 임의의 동위원소 형태, 예컨대  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H(D)}$ , 및  $^3\text{H(T)}$ 일 수 있으며; C는 임의의 동위원소 형태, 예컨대  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 및  $^{14}\text{C}$ 일 수 있고; O는 임의의 동위원소 형태, 예컨대  $^{16}\text{O}$  및  $^{18}\text{O}$ 일 수 있으며; 그와 유사한 것일 수 있다.

[0375] 화학식 (III)의 특정 화합물은 하나 이상의 특정 기하학적 형태, 광학적 형태, 거울상 이성체 형태, 부분입체 이성체 형태, 에피머 형태, 아트로프 형태, 입체이성체 형태, 토토머 형태, 입체배좌(conformational) 형태, 또는 아노머(anomeric) 형태, 예컨대 비제한적으로 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; c-, t-, 및 r-형태; 엔도- 및 엑소-형태; R-, S-, 및 메소-형태; D- 및 L-형태; d- 및 l-형태; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형태; 신(syn)- 및 안티(anti)-형태; 향사(synclinal)- 및 배사(anticlinal)-형태;  $\alpha$ - 및  $\beta$ -형태; 축방향(axial) 및 적도방향(equatorial) 형태; 보트(boat)-, 체어(chair)-, 트위스트(twist)-, 엔벨롭(envelope)-, 및 하프체어(halfchair)-형태; 및 그의 조합(이하에서는 전체적으로 "이성체"(또는 "이성체 형태")로서 지칭됨)으로 존재할 수 있다.

[0376] 토토머 형태에 대해 하기 논의하는 것을 제외하고는, 본 명세서에서 사용된 용어 "이성체"로부터 구조(또는 구성) 이성체(즉, 단지 공간에서의 원자 위치보다는 원자 사이의 연결이 상이한 이성체)가 구체적으로 제외됨에 주목하여야 한다. 예를 들어, 메톡시기  $-\text{OCH}_3$ 의 언급은 그의 구조 이성체인 하이드록시메틸기  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 언급하는 것으로 해석되지 않는다. 유사하게, 오르토-클로로페닐의 언급은 그의 구조 이성체인 메타-클로로페닐을 언급하는 것으로 해석되지 않는다. 그러나, 한 부류의 구조를 언급하는 것이 당해 부류에 포함되는 구조적 이성체 형태들을 포함하는 것은 당연하다(예:  $\text{C}_{1-6}$ 알킬은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고; 부틸은 n-, 이소-, sec-, 및 tert-부틸을 포함하며; 메톡시페닐은 오르토-, 메타-, 및 파라-메톡시페닐을 포함함).

[0377] 달리 특정되지 않는 한, 특정 화합물의 언급은 이러한 모든 이성체 형태, 예컨대 그의 혼합물(예: 라세믹 혼합물)을 포함한다. 이러한 이성체 형태의 제조(예: 비대칭 합성) 및 분리(예: 분별 결정화 및 크로마토그래피 수단) 방법은 당업계에 공지되어 있거나, 본 명세서에 교시된 방법 또는 공지 방법을 공지된 방식으로 채용하여 쉽게 얻는다.

[0378] 화학식 (III) 화합물의 소정의 치환기, 예컨대  $\text{R}^{15}$ 이 특이적 입체화학적 입체배치로 제공됨이 주목된다.

[0379] 본 발명의 일 측면은 실질적으로 정제된 형태 및/또는 실질적으로 불순물이 없는 형태의 화합물에 관한 것이다.

[0380] 일 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 적어도 50 중량%, 예를 들어, 적어도 60 중량%, 예를 들어, 적어도 70 중량%, 예를 들어, 적어도 80 중량%, 예를 들어, 적어도 90 중량%, 예를 들어, 적어도 95 중량%, 예를 들어, 적어도 97 중량%, 예를 들어, 적어도 98 중량%, 예를 들어, 적어도 99 중량%이다.

- [0381] 특정되지 않는 한, 실질적으로 정제된 형태는 임의의 입체이성체 또는 거울상 이성체 형태의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 일 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 즉, 다른 화합물에 대해 정제된 입체이성체 혼합물을 지칭한다. 일 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 하나의 입체이성체, 예를 들어, 광학적으로 순수한 입체이성체를 지칭한다. 일 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 거울상 이성체 혼합물을 지칭한다. 일 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 거울상 이성체의 동물량 혼합물(즉, 라세미 혼합물, 라세미체)을 지칭한다. 일 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 하나의 거울상 이성체, 예를 들어, 광학적으로 순수한 거울상 이성체를 지칭한다.
- [0382] 일 실시양태에서, 불순물은 50 중량% 이하, 예를 들어, 40 중량% 이하, 예를 들어, 30 중량% 이하, 예를 들어, 20 중량% 이하, 예를 들어, 10 중량% 이하, 예를 들어, 5 중량% 이하, 예를 들어, 3 중량% 이하, 예를 들어, 2 중량% 이하, 예를 들어, 1 중량% 이하를 나타낸다.
- [0383] 특정되지 않는 한, 불순물은 입체이성체 또는 거울상 이성체 이외의 다른 화합물을 지칭한다. 일 실시양태에서, 불순물은 다른 화합물 및 다른 입체이성체를 지칭한다. 일 실시양태에서, 불순물은 다른 화합물 및 다른 거울상 이성체를 지칭한다.
- [0384] 일 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 적어도 60% 광학적으로 순수한(즉, 몰 기준으로 60%의 화합물이 목적하는 입체이성체 또는 거울상 이성체이고, 40%가 목적하지 않은 입체이성체 또는 거울상 이성체임), 예를 들어, 적어도 70% 광학적으로 순수한, 예를 들어, 적어도 80% 광학적으로 순수한, 예를 들어, 적어도 90% 광학적으로 순수한, 예를 들어, 적어도 95% 광학적으로 순수한, 예를 들어, 적어도 97% 광학적으로 순수한, 예를 들어, 적어도 98% 광학적으로 순수한, 예를 들어, 적어도 99% 광학적으로 순수한 것이다.
- [0385] 본 발명의 화합물은 또한 그의 화학적으로 보호된 형태를 포함한다. 예를 들어, 화합물 내의 아미노 작용기는 *tert*-부톡시(-Boc) 형태로 보호될 수 있다. 추가의 예로서, 화합물 내의 하이드록실 작용기는 *tert*-부틸(t-Bu) 형태로 보호될 수 있다. 보호된 형태는 하기 섹션에서 구체적으로 논의된다.
- [0386] **보호된 형태**
- [0387] 화학식 (III)의 화합물은 보호된 형태로 제공될 수 있다. 이때, 반응성 작용기, 예컨대 아미노 작용기는 합성 단계 중에 그의 반응을 방지하기 위하여 차폐될 수 있다. 보호기는 반응성 작용기를 차폐하기 위해 제공되며, 이 보호기는 합성 이후 단계에서 제거되어 원래의 반응성 작용기를 드러낼 수 있다.
- [0388] 보호된 형태의 화학식 (III)의 화합물인 화학식 (IIIa)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다. 예를 들어, 화합물 (III)에 존재하는 아미노, 하이드록실, 카복실 및 티올 작용기가 본 명세서에 기재된 바와 같은 보호기로 보호될 수 있다. 화학식 (IIIa)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물을 제조하기 위한 중간체일 수 있다. 따라서, 화합물 (III)은 예를 들어 보호기의 제거("탈보호")에 의해 화합물 (IIIa)로부터 제조될 수 있다.
- [0389] 일 실시양태에서, 보호된 형태는 아미노, 하이드록실, 티올, 및/또는 카복실 작용기가 보호기에 의해 보호된(차폐된) 화합물이다. 일 실시양태에서, 보호된 형태는 화합물의 아미노산 잔기의 측쇄 작용기가 보호된 화합물이다.
- [0390] 화학식 (III)의 화합물에서 위치 5, 8 및 9의 아미노산 잔기는 Dab 잔기이며, Dab 잔기의 측쇄는 아미노 작용기를 포함한다. 각각의 Dab 잔기의 아미노산 작용기는 본 명세서에 기재한 바와 같이 아미노 보호기로 보호될 수 있다.
- [0391] 본 발명의 소정의 실시양태에서,  $-R^3$ 는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 측쇄가 하이드록실 작용기를 포함하는 아미노산 잔기이다.  $-R^3$ 를 포함하는 아미노산 잔기의 예로는 트레오닌을 들 수 있다. 이 잔기의 하이드록실 작용기는 본 명세서에 기재한 바와 같은 하이드록실 보호기로 보호될 수 있다.
- [0392]  $-R^8$ 기는 측쇄가 하이드록실 작용기를 포함하는 아미노산 잔기의 일부이다.  $-R^8$ 기를 포함하는 아미노산 잔기는 세린 또는 트레오닌일 수 있다. 이들 잔기의 하이드록실 작용기는 본 명세서에 기재한 바와 같은 하이드록실 보호기로 보호될 수 있다.
- [0393]  $-R^4$ 기는 그것이 결합되어 있는 탄소에 대한 알파 질소 및 카보닐기와 함께 측쇄가 하이드록실 작용기 또는 아미노 작용기를 포함하는 아미노산 잔기이다.  $-R^4$ 를 포함하는 아미노산 잔기의 예는 Dab이다. 이들 잔기의 하이

드록실 또는 아미노 작용기는 본 명세서에 기재한 바와 같은 하이드록실 또는 아미노 보호기로 보호될 수 있다.

[0394] 소정의 실시양태에서  $-R^{15}$  기는 아미노, 하이드록실 카복실 또는 티올 작용기와 같은 작용기를 함유한다. 아미노, 하이드록실 카복실 또는 티올 작용기는 본 명세서에 기재한 바와 같은 아미노, 하이드록실 카복실 또는 티올 보호기로 보호될 수 있다.

[0395] 아미노산 잔기에 대한 것들과 같은 보호기는 주지되어 있으며 당업계에 잘 기술되어 있다.

[0396] 임의로 아미노 및 카복시 보호와 함께 측쇄기 보호를 갖는 아미노산은 상업적으로 구입가능하다. 따라서, 보호된 폴리믹신 화합물을 적절히 보호된 아미노산 출발 물질로부터 제조할 수 있다.

[0397] 문헌[Velkov *et al.*]은 적합하게 보호된 아미노산을 사용하여 고체상으로 폴리믹신 화합물의 단계적인 제조를 기술하고 있다. 트레오닌과 Dab의 보호된-형태의 사용이 개시되어 있다(보충 정보 참조).

[0398] 문헌[Velkov *et al.*]은 적어도 문헌[Velkov *et al.*] 내에  $-R^{15}$  기가 기재되거나 예시되지 않는다는 이유로 화학식 (III)의 화합물을 기재하지 않는다.

[0399] 보호기가 사용되는 경우 이는 실질적으로 폴리믹신 코어 구조를 봉괴하지 않는 조건, 예를 들어, 아미노산 잔기의 입체화학을 변경하지 않는 조건 하에 제거할 수 있다.

[0400] 일 실시양태에서, 보호기는 산-불안정성, 염기 불안정성이거나 환원 조건 하에 제거할 수 있다.

[0401] 아미노 작용기에 대한 보호기의 예로는 Boc(*tert*-부톡시카보닐), Bn(벤질, Bz1), CbZ(Z), 2-CL-Z(2-클로로), Dde(1-[4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴]-3-메틸부틸), Fmoc(플루오레닐메틸옥시카보닐),  $HSO_3$ -Fmoc(설포닐화 Fmoc, 예컨대 문헌[Schechter *et al.*, *J. Med Chem* 2002, 45(19) 4264]에 기재된 2-설포-Fmoc), iVDde(1-[4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴]에틸), Mmt(4-메톡시트리틸), Mtt(4-메틸트리틸), Nvoc(6-니트로베라트로일옥시카보닐), 및 Tfa(트리플루오로아세틸)를 들 수 있다.

[0402] 방향족 질소 작용기에 대한 보호기의 예로는 Boc, Mtt, Trt 및 Dnp(디니트로페닐)를 들 수 있다.

[0403] 일 실시양태에서, 아미노 작용기에 대한 보호기는 Boc, CbZ, Bn 및 Fmoc 및  $HSO_3$ -Fmoc 중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 아미노 작용기에 대한 보호기는 Boc, Fmoc 또는 CbZ이다.

[0404] 하이드록실 작용기에 대한 보호기의 예로는 Trt(트리틸), Bn(벤질), tBu(*tert*-부틸), 및 2-아세트아미도-2-데옥시-3,4,6-트리-0아세틸- $\alpha$ -갈락토피라노실을 들 수 있다. 일 실시양태에서, 하이드록실 작용기에 대한 보호기는 Trt이다.

[0405] 하이드록실 작용기에 대한 보호기의 추가 예로는 실릴 에테르 보호기, 예컨대 TMS, TES, TBS, TIPS, TBDMS, 및 TBDPS를 들 수 있다. 이러한 보호기는, 예를 들어, TBAF로 제거할 수 있다.

[0406] 카복실 작용기에 대한 보호기의 예로는 Bn(벤질, Bz), tBu(*tert*-부틸), TMSET(트리메틸실릴에틸) 및 Dmab({1-[4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴]-3-메틸부틸}아미노벤질)을 들 수 있다.

[0407] 일부 실시양태에서, 일부 유형의 작용기만이 보호된다. 예를 들어, 아미노기, 예컨대 아미노산 잔기의 측쇄의 아미노기만이 보호될 수 있다.

[0408] 일 실시양태에서, 아미노기와 하이드록실기가 보호된다.

#### 활성제

[0410] 화학식 (III)의 화합물은 각각 제2 제제와 함께 사용될 수 있다. 본 발명자들은 이러한 조합이 화합물 양자 모두의 개별적인 활성으로부터 예상되는 것보다 큰 생물학적 활성을 나타냄을 발견하였다. 화학식 (III)의 화합물은 제2 제제의 활성을 강화하기 위해 사용될 수 있다. 특히, 화학식 (III)의 화합물은 제2 제제와 함께 사용되어, 예를 들어, 그램-음성 박테리아에 대한 당해 제제의 항미생물 활성을 증진시킬 수 있다.

[0411] 이론에 의해 구애되고자 하는 것은 아니지만, 화학식 (III)의 화합물은 세포, 예를 들어, 그램-음성 박테리아 세포의 외막에 작용하여 당해 세포 내로 제2 제제가 흡수되는 것을 촉진하는 것으로 믿어진다. 따라서, 외막을 통과할 수 없거나 잘 통과하지 못하는 제제는 화학식 (III)의 화합물의 작용에 의해 표적 세포 내로 진입할 수 있다.

[0412] 일 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물과 제2 제제의 조합은 그램-음성 박테리아에 대해 활성을 나타낸다.

이때, 화학식 (III)의 화합물 또는 제2 제제가 개별적으로 그램-음성 박테리아에 대해 활성을 나타내는 것이 필수적이지는 않다.

[0413] 일 실시양태에서, 제2 제제는 특정 미생물, 예컨대 박테리아에 대해 10 마이크로그램/mL 미만, 5 마이크로그램/mL 미만, 또는 1 마이크로그램/mL 미만의 측정 MIC 값을 나타내는 제제이다. 미생물은 그램-음성 박테리아, 예컨대 이. 콜라이, 에스. 엔테리카(*S. enterica*), 케이. 뉴모니아에, 케이. 옥시토카(*K. oxytoca*); 이. 클로아카에(*E. cloacae*), 이. 아에로게네스(*E. aerogenes*), 이. 아글로메란스(*E. agglomerans*), 에이. 칼코아세티쿠스(*A. calcoaceticus*), 에이. 바우만니이; 슈도모나스 아에루기노사, 스테노트로포모나스 말토필라(*Stenotrophomonas maltophilia*), 프로비덴시아 스튜아르티이(*Providencia stuartii*), 피. 미라빌리스(*P. mirabilis*), 및 피. 불가리스(*P. vulgaris*)로 구성된 그룹 중에서 선택되는 그램-음성 박테리아일 수 있다.

[0414] 그램-음성 박테리아에 대한 활성을 나타내는 제2 제제의 예로는 베타-락탐, 테트라사이클린, 아미노글리코사이드 및 퀴놀론을 들 수 있다.

[0415] 일 실시양태에서, 제2 제제는 특정 미생물, 예컨대 그램-음성 박테리아에 대해 4 마이크로그램/mL 초과, 8 마이크로그램/mL 초과, 16 마이크로그램/mL 초과 또는 32 마이크로그램/mL 초과의 측정 MIC 값을 나타내는 제제이다. 본 실시양태에서, 제2 제제는 그램-양성 박테리아에 대해 활성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 제2 제제는 특정 그램-양성 박테리아에 대해 10 마이크로그램/mL 미만, 5 마이크로그램/mL 미만, 또는 1 마이크로그램/mL 미만의 측정 MIC 값을 나타내는 제제이다. 이때, 화학식 (III)의 화합물은 제2 제제가 그램-음성 박테리아 세포 내로 흡수되는 것을 촉진하는 작용을 한다. 따라서, 제2 제제는 그램-음성 박테리아 세포 내부의 표적에 작용할 수 있으며, 이 표적은 그램-양성 박테리아 세포 내 제2 제제의 표적과 동일할 수 있다.

[0416] 그램-양성 박테리아는 스타필로코커스(*Staphylococcus*) 및 스트렙토코커스(*Streptococcus*) 박테리아, 예컨대 에스. 아우레우스(*S. aureus*)(MRSA 포함), 에스. 에피데르미스(*S. epidermidis*), 이. 파에칼리스(*E. faecalis*), 및 이. 파에시움(*E. faecium*)으로 구성된 그룹 중에서 선택될 수 있다.

[0417] 그램-양성 박테리아에 대해 활성을 나타내고(예를 들어, 상기 제공된 MIC 값에서) 그램-음성 박테리아에 대해 보통의 활성을 나타내는 제2 제제의 예로는 리팜피신, 노보비오신, 마크롤라이드, 플루로무틸린을 들 수 있다. 일 실시양태에서, 그램-음성 박테리아에 대해 보통의 활성을 나타내는 화합물은 그램-음성 박테리아에 대해 32 마이크로그램/mL 미만, 64 마이크로그램/mL 미만, 또는 128 마이크로그램/mL 미만의 측정 MIC 값을 나타낼 수 있다.

[0418] 또한, 그램-양성 박테리아에 대해 활성을 나타내고 그램-음성 박테리아에 대해서는 본질적으로 비활성인 제제가 사용하기에 적합하다. 푸시드산, 옥사졸리디닌(예: 리네졸리드), 글리코펩티드(예: 반코마이신), 담토마이신 및 란티비오틱을 예로 들 수 있다. 일 실시양태에서, 그램-음성 박테리아에 대해 본질적으로 활성이 없는 화합물은 그램-음성 박테리아에 대해 32 마이크로그램/mL 초과, 64 마이크로그램/mL 초과, 128 마이크로그램/mL 초과, 256 마이크로그램/mL 초과의 측정 MIC 값을 나타낼 수 있다.

[0419] 정상적인 환경에서 이러한 제제는 그램-음성 박테리아 세포의 외막을 통과함에 대한 이들의 상대적으로 열등한 능력으로 인하여 그램-음성 박테리아에 대해 사용하기에 반드시 적합한 것은 아니다. 앞에서 설명한 바와 같이, 화학식 (III)의 화합물과 함께 사용되는 경우, 이러한 제제는 사용하기에 적합하다.

[0420] 일 실시양태에서, 활성제는 리팜피신(리팜핀), 리파부틴, 리팔라질, 리파펜틴, 리팍시민, 아스트레오남, 옥사실린, 노보비오신, 푸시드산, 아지트로마이신, 시프로플록사신, 메로페넴, 티게사이클린, 에리트로마이신, 클라리트로마이신 및 뮤피로신, 및 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물 및 전구약물 형태로 구성된 그룹 중에서 선택될 수 있다.

[0421] 본 발명자들은 화학식 (III)의 폴리믹신 화합물이 미생물 감염을 치료하기 위하여 리파마이신 계열의 소정의 화합물과 함께 사용될 수 있음을 발견하였다. 리파마이신 계열은 리파마이신 A, B, C, D, E, S 및 SV 분리물, 및 이들 화합물의 합성 유도체 버전, 예컨대 리팜피신(리팜핀), 리파부틴, 리팔라질, 리파펜틴, 및 리팍시민, 및 약제학적으로 허용되는 그의 염 및 용매화물을 포함한다. 일 실시양태에서, 활성제는 리팜피신(리팜핀) 및 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물 및 전구약물 형태이다.

## 치료 방법

[0422] 화학식 (III)의 화합물, 또는 이들 화합물을 함유하는 약제학적 제형은 치료 및 예방 방법에서 사용하기에 적합하다. 화합물은 이를 필요로 하는 대상에게 투여될 수 있다. 화합물은 활성제("제2 활성제"), 예를 들어, 항

미생물체인 제2 활성제와 함께 사용하기에 적합하다.

[0424] 화학식 (III)의 화합물은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용된다. 본 발명의 일부 측면에서, 화학식 (III)의 화합물은 미생물 감염을 치료하기 위하여 포유류 대상, 예컨대 인간에 투여될 수 있다.

[0425] 본 발명의 다른 측면은 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 (III) 화합물의 용도에 관한 것이다. 일 실시양태에서, 의약은 화학식 (III)의 화합물을 포함한다. 일 실시양태에서, 의약은 미생물 감염의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0426] 용어 "미생물 감염"은 병원성 미생물이 숙주 동물에 침입하는 것을 지칭한다. 이는 동물 신체 내 또는 상에 정상적으로 존재하는 미생물의 과잉 성장을 포함한다. 더욱 일반적으로, 미생물 감염은 미생물 개체군(들)의 존재가 숙주 동물에 피해를 주는 임의의 상황일 수 있다. 따라서, 동물은 미생물 개체군의 과도한 개수가 동물 신체 내 또는 상에 존재하는 경우 또는 미생물 개체군(들)의 존재가 동물의 세포 또는 다른 조직에 피해를 주는 경우 미생물 감염으로부터 "고통"을 당한다.

[0427] 화합물은 미생물에 감염되었거나 미생물, 예컨대 박테리아에 감염될 위험이 있는 대상을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0428] 미생물 감염은 박테리아 감염, 예컨대 그램-음성 박테리아 감염일 수 있다.

[0429] 그램-음성 박테리아의 예로는 비제한적으로 에쉐리치아 종(*Escherichia spp.*), 클레브시엘라 종(*Klebsiella spp.*), 엔테로박터 종(*Enterobacter spp.*), 살모넬라 종(*Salmonella spp.*), 쇠겔라 종(*Shigella spp.*), 시트로박터 종(*Citrobacter spp.*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 예르시니아 슈도투베르콜로시스 (*Yersinia pseudotuberculosis*) 및 다른 엔테로박테리아세아에(*Enterobacteriaceae*), 슈도모나스 종(*Pseudomonas spp.*), 아시네토박터 종(*Acinetobacter spp.*), 모락셀라(*Moraxella*), 헬리코박터(*Helicobacter*), 스테노트로포모나스(*Stenotrophomonas*), 브델로비브리오(*Bdellovibrio*), 아세트산 박테리아, 레지오넬라(*Legionella*) 및 알파-프로테오박테리아, 예컨대 올바키아(*Wolbachia*) 및 다수의 기타를 들 수 있다.

[0430] 의학적으로 관련된 그램-음성 구균(*cocci*)은 성병(sexually transmitted disease; 네이세리아 고노로에아에 (*Neisseria gonorrhoeae*)), 뇌막염(네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*)), 및 호흡기 증상(모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*))을 유발하는 3가지 유기체를 포함한다.

[0431] 의학적으로 관련된 그램-음성 간균(*bacilli*)은 다수의 종을 포함한다. 이들중 일부는 주로 호흡기 문제(해모필루스 인플루엔자에(*Hemophilus influenzae*), 클레브시엘라 뉴모니아에, 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 슈도모나스 아에루기노사), 주로 비뇨기 문제(에쉐리치아 콜라이, 엔테로박터 클로아카에), 및 주로 위장 문제(헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 살모넬라 엔테리카(*Salmonella enterica*))를 유발한다.

[0432] 원내 감염과 연계되는 그램-음성 박테리아는 균혈증, 2차 뇌막염, 및 병원 시설 집중-치료 병동에서의 인공호흡기-관련 폐렴을 유발하는 아시네토박터 바우만니이를 포함한다.

[0433] 일 실시양태에서, 그램-음성 박테리아 종은 이. 콜라이, 에스. 엔테리카, 케이. 뉴모니아에, 케이. 옥시토카; 이. 클로아카에, 이. 아에로게네스, 이. 아글로메란스, 에이. 칼코아세티쿠스, 에이. 바우만니이; 슈도모나스 아에루기노사, 스테노트로포모나스 말토필라, 프로비덴시아 스투아르티이, 피. 미라빌리스, 및 피. 불가리스로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 일 실시양태에서, 그램-음성 박테리아 종은 이. 콜라이, 케이. 뉴모니아에, 슈도모나스 아에루기노사, 및 에이. 바우만니이로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0434] 화학식 (III)의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물은 피부 및 연조직 감염, 위장 감염, 요로 감염, 폐렴, 폐혈증, 복강내 감염 및 산과/부인과 감염의 치료에 유용하다. 감염은 그램-양성 또는 그램-음성 박테리아 감염일 수 있다.

[0435] 화학식 (III)의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물은 슈도모나스 감염, 예컨대 피. 아에루기노사 감염, 예를 들어, 피부 및 연조직 감염, 위장 감염, 요로 감염, 폐렴 및 폐혈증의 치료에 유용하다.

[0436] 화학식 (III)의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물은 폐렴, 요로 감염 및 폐혈증의 경우 아시네토박터 감염, 예컨대 에이. 바우만니이 감염의 치료에 유용하다.

[0437] 화학식 (III)의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물은 폐렴, 요로 감염, 뇌막염 및 폐혈증의 경우 클레브시엘라

감염, 예컨대 케이. 뉴모니아에 감염의 치료에 유용하다.

[0438] 화학식 (III)의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물은 균혈증, 담낭염, 담관염, 요로 감염, 신생아 뇌막염 및 폐렴의 경우 이. 콜라이 감염, 예컨대 이. 콜라이 감염의 치료에 유용하다.

### 치료

[0440] 병태의 치료 맥락에서 본 명세서에 사용된 용어 "치료"는 일반적으로 인간 이건 동물(예: 수의과 투여)이건, 어떤 목적하는 치료 효과, 예를 들어, 병태의 진행의 저해가 달성되는 치료 및 요법에 관한 것이며, 진행 속도의 감소, 진행 속도의 중단, 증상 또는 병태의 경감, 병태의 완화, 및 병태의 치유를 포함한다. 예방적 수단(즉, 예방)으로서의 치료도 포함된다. 예를 들어, 병태가 아직 발생하지 않았지만 병태가 발생할 위험이 있는 환자에 대한 사용도 용어 "치료"에 의해 포함된다.

[0441] 본 명세서에서 사용된 용어 "치료적-유효량"은 목적하는 치료 용법에 따라 투여되는 경우 어떤 목적하는 치료 효과를 나타내기에 효과적이고 합리적인 이익/위험비에 걸맞은 화합물, 또는 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투여형의 양에 관한 것이다.

[0442] 용어 "치료"는 본 명세서에 기재된 바와 같이 2가지 이상의 치료 또는 요법이, 예를 들어, 순차적으로 또는 동시에 조합되는 조합 치료 및 요법을 포함한다.

### 조합 요법

[0444] 화학식 (III)의 화합물은 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 동시에, 분리하여 또는 순차적으로 될 수 있다.

[0445] 투여 방법 및 방식은 화학식 (III)의 화합물 및 제2 제제의 약동력학에 좌우될 것이다.

[0446] "동시" 투여는 화학식 (III)의 화합물 및 제2 제제가 동일한 투여 경로에 의해 단일 용량으로 대상에게 투여되는 것을 의미한다.

[0447] "분리" 투여는 화학식 (III)의 화합물 및 제2 제제가 동시에 발생하는 2가지 상이한 투여 경로에 의해 대상에게 투여되는 것을 의미한다. 이는, 예를 들어, 하나의 제제가 주입(infusion)에 의해 투여되고 다른 하나가 주입 과정 중에 경구로 공급되는 경우에 발생할 수 있다.

[0448] "순차적인"은 2가지 제제가 상이한 시점에 투여되지만, 먼저 투여된 제제의 활성이 제2 제제가 투여되는 시간에 대상 내에 존재하고 계속 진행중인 것을 의미한다.

[0449] 일반적으로, 순차적인 용량은 2가지 제제 중 제2 제제가 제1 제제로 부터 48 시간 이내, 바람직하게 24 시간 이내, 예컨대 12, 6, 4, 2 또는 1 시간(들) 이내 투여되도록 발생할 것이다. 대안적으로, 활성제가 먼저 투여된 다음, 화학식 (III)의 화합물이 투여될 수 있다.

[0450] 결국, 조합 치료에서 화합물 및 제2 제제의 투여 순서 및 시간은 각각의 약동력학적 특성에 좌우될 것이다.

[0451] 대상에 투여되는 화학식 (III) 화합물의 양은 궁극적으로 대상의 성질 및 치료하고자 하는 질환에 좌우될 것이다. 마찬가지로, 대상에 투여하고자 하는 활성제의 양도 궁극적으로 대상의 성질 및 치료하고자 하는 질환에 좌우될 것이다.

### 제형

[0453] 일 측면에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 부가적으로 제2 활성제를 포함할 수 있다. 대안적인 실시양태에서, 제2 제제를 요법에 사용하고자 제공하는 경우, 제2 제제는 화학식 (III)의 화합물과 분리하여 제형화될 수 있다. 따라서, 화학식 (III)의 화합물과 관련된 하기 코멘트는 분리하여 제형화되는 제2 제제에도 적용될 수 있다.

[0454] 화학식 (III)의 화합물을 단독으로 또는 제2 제제와 함께 투여하는 것이 가능하기는 하지만, 이를 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제, 아쥬반트, 충전제, 완충제, 병부제, 항산화제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제(예: 습윤제), 차폐제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 포함하지만 이로 제한되지는 않는 당업자에게 주지된 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용되는 성분과 함께, 명세서에 기재된 적어도 하나의 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 제형(예: 조성물, 제제, 의약)으로 제공하는 것이 바람직하다. 제형은 다른 활성제, 예를 들어, 다른 치료 또는 예방 제제를 추가로 포함할 수 있다.

- [0455] 따라서, 본 발명은 추가로 상기 정의한 바와 같은 약제학적 조성물, 및 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화학식 (III)의 화합물을, 예를 들어, 담체, 희석제, 부형제 등과 같이 당업자에게 주지된 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용되는 성분과 함께 혼합하는 단계를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다. 분리된 단위(예: 정제 등)로 제형화되는 경우, 각각의 단위는 화합물의 소정의 양(투여량)을 함유한다. 조성물은 임의로 소정의 양의 제2 활성제를 추가로 포함한다.
- [0456] 본 명세서에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서 합리적인 이익/위험비에 걸맞게 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제나 합병증 없이 문제가 되는 대상(예: 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 성분, 물질, 조성물, 투여형 등에 관한 것이다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 제형의 다른 성분들과의 상용성의 의미에서 "허용되는" 것이어야 한다.
- [0457] 적합한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약제학적 교재, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990] 및 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005]에서 발견할 수 있다.
- [0458] 제형은 약제학 분야에 주지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 이러한 방법은 화학식 (III)의 화합물을 하나 이상의 부성분을 구성하는 담체와 연합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 화합물과 담체(예: 액체 담체, 미분된 고체 담체 등)를 균일하고 긴밀하게 연합시킨 다음 필요에 따라 생성물로 성형하는 단계에 의해 제조된다.
- [0459] 제형은 신속하거나 느린 방출; 즉시 방출, 지연성 방출, 지효성 방출 또는 서방성 방출; 또는 그의 조합으로 제공하기 위해 제조될 수 있다.
- [0460] 제형은 적합하게 액체, 용액(예: 수성, 비-수성), 혼탁액(예: 수성, 비-수성), 에멀젼(예: 수중유, 유중수), 엘릭시르, 시럽, 연약(electuary), 구강 청결제(mouthwash), 드롭제, 정제(예컨대, 코팅정), 과립, 산제, 로젠지(losenge), 파스틸(pastille), 캡슐(예컨대, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐), 카시에(cachet), 환제, 앰플, 볼루스, 좌제, 페서리(pessary), 텅크제(tincture), 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일, 폼, 스프레이, 미스트, 또는 에어로졸의 형태일 수 있다.
- [0461] 제형은 적합하게 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용되는 성분, 예컨대 침투제, 투과제, 및 흡수 촉진제가 함침되어 있는 패치, 반창고, 밴드, 드레싱 등으로 제공될 수 있다. 제형은 적합하게 데포(depot) 또는 저장소(reservoir)의 형태로 제공될 수도 있다.
- [0462] 화합물은 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용되는 성분 내에 용해되거나, 혼탁되거나, 함께 혼합될 수 있다. 화합물은, 예를 들어, 혈액 구성요소 또는 하나 이상의 기관에 대해 화합물을 표적화하기 위해 고안된 리포솜 또는 다른 미세 미립자 내에 제공될 수 있다. 리포솜이 사용되는 경우, 리포솜은 화학식 (III)의 화합물 및 제2 제제를 양자 모두 함유할 수 있음이 주목된다.
- [0463] 경구 투여(예: 섭취에 의해)에 적합한 제형으로는 액체, 용액(예: 수성, 비-수성), 혼탁액(예: 수성, 비-수성), 에멀젼(예: 수중유, 유중수), 엘릭시르, 시럽, 연약, 정제, 과립, 산제, 캡슐, 카시에, 환제, 앰플, 볼루스를 들 수 있다.
- [0464] 구강 투여에 적합한 제형으로는 구강 청결제, 로젠지, 파스틸뿐 아니라 패치, 반창고, 데포 및 저장소를 들 수 있다. 로젠지는 전형적으로 향미 기제, 보통 수크로즈 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 화합물을 포함한다. 파스틸은 전형적으로 불활성 매트릭스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로즈 및 아카시아 중에 화합물을 포함한다. 구강 청결제는 전형적으로 적합한 액체 담체 중에 화합물을 포함한다.
- [0465] 설화 투여에 적합한 제형으로는 정제, 로젠지, 파스틸, 캡슐, 및 환제를 들 수 있다.
- [0466] 경구 경점막 투여에 적합한 제형으로는 액체, 용액(예: 수성, 비-수성), 혼탁액(예: 수성, 비-수성), 에멀젼(예: 수중유, 유중수), 구강 청결제, 로젠지, 파스틸뿐 아니라 패치, 반창고, 데포 및 저장소를 들 수 있다.
- [0467] 비-경구 경점막 투여에 적합한 제형으로는 액체, 용액(예: 수성, 비-수성), 혼탁액(예: 수성, 비-수성), 에멀젼(예: 수중유, 유중수), 좌제, 페서리, 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일뿐 아니라 패치, 반창고, 데포, 및 저장소를 들 수 있다.
- [0468] 경피 투여에 적합한 제형으로는 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 및 오일뿐 아니라 패치, 반창고, 밴드, 드레

싱, 데포, 및 저장소를 들 수 있다.

[0469] 정제는 관용적인 수단, 예를 들어, 임의로 하나 이상의 부성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압축 정제는 자유-유동 형태, 예컨대 산제 또는 과립의 화합물을 임의로 하나 이상의 결합제(예: 포비돈, 젤라틴, 아카시아, 솔비톨, 트라가칸트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈); 충전제 또는 희석제(예: 락토즈, 미세결정성 셀룰로즈, 칼슘 하이드로겐 포스페이트); 윤활제(예: 마그네슘 스테아레이트, 활석, 실리카); 봉해제(예: 소듐 스타치 글리콜레이트, 가교 포비돈, 가교 소듐 카복시메틸 셀룰로즈); 계면활성제 또는 분산제 또는 습윤제(예: 소듐 라우릴 설페이트); 방부제(예: 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 솔브산); 향미제, 향미증진제, 및 감미제와 함께 혼합하여 적합한 기계에서 압축하는 단계에 의해 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제를 사용하여 가습된 분말화 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하는 단계에 의해 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅되거나 눈금을 새길 수 있으며, 예를 들어, 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈를 사용하여 정제에 포함된 화합물의 느리거나 제어된 방출을 제공하도록 제형화하여 목적하는 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 정제는 임의로, 예를 들어, 방출에 영향을 주기 위한 코팅, 예를 들어, 장용 코팅과 함께 제공되어 위 이외의 내장 부분에서의 방출을 제공할 수 있다.

[0470] 연고는 전형적으로 화합물 및 파라핀계 또는 수-혼화성 연고 기체로부터 제조된다.

[0471] 크림은 전형적으로 화합물 및 수중유 크림 기체로부터 제조된다. 필요한 경우, 크림 기체의 수성상은, 예를 들어, 적어도 약 30% w/w의 다가 알콜, 즉, 2개 이상의 하이드록실기를 갖는 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 솔비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제형은 바람직하게 피부 또는 기타 영향을 받는 부위를 통한 화합물의 흡수 또는 침투를 촉진하는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 촉진제의 예로는 디메틸실록사이드 및 관련 유사체를 들 수 있다.

[0472] 에멀젼은 전형적으로 화합물과 함께, 임의로 단순히 유화제(달리 에멀젠틱(emulgant)로 알려짐)를 포함할 수 있거나 적어도 하나의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 양자 모두의 혼합물을 포함할 수 있는 오일상으로부터 제조된다. 바람직하게, 친수성 유화제가 안정화제로 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 오일 및 지방 양자 모두를 포함하는 것도 바람직하다. 더불어, 안정화제(들) 존재 또는 부재하의 유화제(들)는 소위 에멀젼화(emulsifying) 왁스를 구성하며, 오일 및/또는 지방과 함께 왁스는 크림 제형의 오일성 분산상을 형성하는 소위 에멀젼화 연고 기체를 구성한다.

[0473] 적합한 에멀젠틱 및 에멀젼 안정화제로는 트윈 60, 스팬 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 소듐 라우릴 설페이트를 들 수 있다. 약제학적 에멀젼 제형에서 사용될 가능성이 높은 대부분의 오일에서 화합물의 용해도가 매우 낮을 수 있으므로, 제형을 위한 적합한 오일 또는 지방은 목적하는 화장품 특성의 달성을 기초로 하여 선택한다. 따라서, 크림은 바람직하게 튜브 또는 다른 용기로부터의 누출을 피하기 위한 적합한 주도를 동반하는 기름기없고, 착색이 없으며 세척가능한 제품이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일- 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올리에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 또는 크로다몰 CAP로 알려진 분지쇄 에스테르의 블렌드가 사용될 수 있고, 마지막 3가지가 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 고용점 지질, 예컨대 백색 연성 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 기타 광유가 사용될 수 있다.

[0474] 담체가 액체인 경우 비강내 투여에 적합한 제형은, 예를 들어, 비강 스프레이, 비강 드롭제, 또는 분무기(nebuliser)에 의한 에어로졸 투여에 의한 것을 포함하며, 화합물의 수성 또는 유성 용액을 포함한다. 대안적인 투여 방법으로, 건조 산제 전달을 분무되는 에어로졸의 대안으로 사용할 수 있다.

[0475] 담체가 고체인 경우, 비강내 투여에 적합한 제형으로는, 예를 들어, 스너프(snuff)가 채용되는 방식, 즉, 코에 가까이 대고 있는 산제 용기로부터 비강 통로를 통해 신속하게 흡입함에 의해 투여되는, 예를 들어, 약 20 내지 약 500 마이크로미터 범위의 입자 크기를 나타내는 조약한 산제로서 제공되는 것들을 들 수 있다.

[0476] 폐 투여(예: 흡입(inhalation) 또는 흡입제(insufflation) 요법에 의해)에 적합한 제형으로는 적합한 주진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 다른 적합한 기체를 사용하여 가압 팩으로부터 에어로졸 스프레이로서 제공되는 것들을 들 수 있다. 부가적으로 또는 대안적으로, 폐 투여용 제형은 분무기 또는 건조 산제 흡입기로부터의 투여용으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 제형은 담체 또는 리포솜과 함께 제공되어 폐의 적절한 부위에 도달하기 위한 적합한 입자 크기를 제공하

고, 적절한 용량의 전달을 보조하여 폐 조직에서의 체류를 증진할 수 있다.

[0477] 안투여(ocular administration)에 적합한 제형으로는 화합물이 적합한 담체, 특히 화합물용 수성 용매에 용해되거나 혼탁되어 있는 점안액을 들 수 있다.

[0478] 직장 투여에 적합한 제형은, 예를 들어, 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반-액체 또는 액체 폴리올, 예를 들어, 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 기제를 사용한 좌제로서; 또는 관장에 의한 치료용 용액 또는 혼탁액으로서 제공될 수 있다.

[0479] 질 투여에 적합한 제형은 화합물에 부가하여 적절한 것으로서 당업계에 알려진 담체를 함유하는 폐서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼, 또는 스프레이 제형으로서 제공될 수 있다.

[0480] 비경구 투여(예: 주사)용으로 적합한 제형은 화합물이 용해되거나, 혼탁되거나, 달리 제공되는(예: 리포솜 또는 다른 미세 미립자 내에) 수성 또는 비-수성, 등장성, 무-발열원, 멸균 액체(예: 용액, 혼탁액)를 포함한다. 이러한 액체는 부가적으로 다른 약제학적으로 허용되는 성분, 예컨대 항산화제, 완충제, 방부제, 안정화제, 세균 발육 저지제, 혼탁화제, 중점제, 및 제형을 의도된 수용자의 혈액(또는 기타 관련 체액)과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있다. 부형제의 예로는, 예를 들어, 물, 일콜, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등을 들 수 있다. 이러한 제형에 사용하기에 적합한 등장성 담체의 예로는 염화나트륨 주사액, 링거액, 또는 락테이티드 링거 주사액을 들 수 있다. 전형적으로, 액체 내 화합물의 농도는 약 1 ng/mL 내지 약 100  $\mu$ g/mL, 예를 들어, 약 10 ng/mL 내지 약 10  $\mu$ g/mL, 예를 들어, 약 10 ng/mL 내지 약 1  $\mu$ g/mL이다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량의 밀봉된 용기, 예를 들어, 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있고, 멸균 액체 담체, 예를 들어, 주사용 수를 사용 직전에 첨가하는 것만을 요구하는 냉동-건조(동결건조) 조건하에 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 혼탁액이 멸균 산체, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다.

### 투여량

[0482] 일반적으로, 본 발명의 방법은 항미생물 효과를 제공하도록 화학식 (III)의 화합물의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물은 제2 활성제의 활성을 강화하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 제2 활성제는 항미생물 효과를 제공하기에 효과적인 양으로 대상에게 투여된다.

[0483] 화학식 (III)의 화합물 또는 활성제, 및 화학식 (III)의 화합물 또는 활성제를 포함하는 조성물의 적절한 투여량이 환자마다 다를 수 있다는 점이 당업자에 의해 인정될 것이다. 최적의 투여량 결정은 일반적으로 임의의 위험 또는 유해한 부작용에 대해 치료 이익 수준의 균형을 맞추는 단계를 포함할 것이다. 선택되는 투여량 수준은 화학식 (III)의 특정 화합물 또는 활성제의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 화합물의 배설률, 치료 기간, 조합에 사용되는 기타 약물, 화합물, 및/또는 물질, 병태의 중증도, 및 환자의 종, 성별, 연령, 체중, 병태, 일반적인 건강, 및 이전 병력을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 다양한 인자들에 좌우될 것이다. 화학식 (III)의 화합물 또는 활성제의 양 및 투여 경로는 궁극적으로 의사, 수의사, 또는 임상의의 재량에 따를 것이지만, 일반적으로 투여량은 실질적으로 유해하거나 해로운 부작용을 유발하지 않고 목적하는 효과를 달성하는, 작용 부위에서 국소 농도를 달성하도록 선택될 것이다.

[0484] 투여는 치료 과정 전반에 걸쳐 연속적으로 또는 간헐적으로(예: 적절한 간격에 분리된 용량으로) 하나의 용량으로 이루어질 수 있다. 투여의 가장 효과적인 수단 및 투여량을 결정하는 방법은 당업자에게 주지되어 있으며, 요법에 사용되는 제형, 요법의 목적, 치료하고자 하는 표적 세포(들), 및 치료하고자 하는 대상에 따라 변화할 것이다. 단일 또는 다중 투여는 치료하는 의사, 수의사, 또는 임상의에 의해 선택되는 용량 수준 및 패턴에 따라 수행될 수 있다.

[0485] 일반적으로, 화학식 (III)의 화합물 또는 활성제의 적합한 용량은 1일에 대상의 체중 킬로그램당 약 10  $\mu$ g 내지 약 250 mg(더욱 전형적으로 약 100  $\mu$ g 내지 약 25 mg)의 범위이다. 화학식 (III)의 화합물 또는 활성제가 염, 에스테르, 아미드, 전구약물 등인 경우, 투여되는 양은 모 화합물을 기준으로 계산되며, 따라서 사용되는 실제 중량은 비례하여 증가된다.

### 키트

[0487] 본 발명의 일 측면은 (a) 예를 들어, 바람직하게 적합한 용기 내에 및/또는 적합한 포장과 함께 제공되는 화학식 (III)의 화합물, 또는 화학식 (III)의 어느 하나에서 정의된 화합물을 포함하는 조성물; 및 (b) 사용 설명서, 예를 들어, 화합물 또는 조성물을 투여하는 방법에 대한 서면 설명서를 포함하는 키트에 관한 것이다.

- [0488] 서면 설명서는 또한, 화학식 (III)의 화합물이 적합한 치료를 제공하는 적응증의 목록을 포함할 수 있다.
- [0489] 일 실시양태에서, 키트는 (c) 제2 활성제, 또는 제2 활성제를 포함하는 조성물을 추가로 포함한다. 이때, 서면 설명서는 화학식 (III)의 화합물과 함께 제2 활성제가 적합한 치료를 제공하는 적응증의 목록을 포함할 수도 있다.
- [0490] **투여 경로**
- [0491] 화학식 (III)의 화합물, 제2 제제, 또는 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 전신적으로/말초적으로 또는 국소적으로(즉, 목적하는 작용 부위에) 임의의 편리한 투여 경로로 대상에게 투여할 수 있다.
- [0492] 투여 경로는 경구(예: 섭취에 의해); 구강; 설하; 경피(예컨대, 패치, 붕대 등에 의해); 경점막(예컨대, 패치, 붕대 등에 의해); 비강내(예: 비강 스프레이에 의해); 눈(예: 점안액에 의해); 폐(예: 예를 들어, 입 또는 코를 통해, 예를 들어, 에어로졸을 사용하는 흡입 또는 흡입제 요법에 의해); 직장(예: 좌제 또는 관장에 의해); 질(예: 폐서리에 의해); 비경구, 예를 들어, 피하, 피내(intradermal), 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척추강내, 척수내, 피막내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 피내(subcuticular), 관절내, 지주막하, 및 흉골내를 포함하는 주사; 예를 들어, 피하 또는 근육내로의 데포 또는 저장소의 임플란트를 포함하지만 이로 제한되지는 않는다.
- [0493] **대상/환자**
- [0494] 대상/환자는 척색동물, 척추동물, 포유류, 태반이 있는 포유류, 유대목 동물(예: 캥거루, 웜뱃), 설치류(예: 기니아피그, 햄스터, 랫트, 마우스), 쥐과(예: 마우스), 토끼목(예: 토끼), 조류(예: 새), 개과(예: 개), 고양이과(예: 고양이), 말과(예: 말), 돼지과(예: 돼지), 양과(예: 양), 소과(예: 암소), 영장류, 원숭이과(예: 원숭이 또는 유인원), 원숭이(예: 마모셋, 개코원숭이), 유인원(예: 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이), 또는 인간일 수 있다. 또한, 대상/환자는, 예를 들어, 태아와 같이 그의 발생 형태 중 임의의 것일 수 있다.
- [0495] 바람직한 일 실시양태에서, 대상/환자는 인간이다.
- [0496] 본 발명이 미생물 감염을 나타내는 비-인간 동물에 대해서도 실시될 수 있다는 점이 또한 예상된다. 비-인간 포유류는 설치류일 수 있다. 설치류는 랫트, 마우스, 기니아피그, 친칠라, 및 기타 실험실 연구에서 사용되는 유사한 크기의 작은 설치류를 포함한다.
- [0497] **제조 방법**
- [0498] 화학식 (III)의 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여, 관용적인 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 적합한 방법으로는 예컨대 문헌[Yamada *et al*, *J. Peptide Res.* 64, 2004, 43-50]에 기재된 용액-상 합성, 또는 예컨대 문헌[Visser *et al*, *J. Peptide Res.*, 61, 2003, 298-306] 및 문헌[Vaara *et al*, *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 52, 2008, 3229-3236]에 기재된 고체-상 합성을 들 수 있다. 이들 방법은 적합한 보호 전략, 및 폐환 단계용 방법을 포함한다. 대안적으로, 화합물은 쉽게 이용가능한 폴리믹신으로부터, 예를 들어, 폴리믹신의 N-말단 아미노산(잔기 1)의 제거에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 폴리믹신 B 및 E의 잔기 2-10을 기본으로 하는 화합물의 제조에 관해 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0499] 본 명세서에 나타낸 바와 같이, 폴리믹신 화합물의 측쇄에 존재하는 아미노기의 유도체화 없이, 테아실화 폴리믹신 화합물, 예컨대 테아실화 폴리믹신 B 및 테아실화 폴리믹신 B 노나펩티드의 N 말단기의 유도체화가 가능하다. 본 명세서에 기재한 바와 같이, 폴리믹신 화합물의 측쇄는 N 말단기를 보호하지 않고도 선택적으로 보호할 수 있다. 그 후, N 말단기를 반응시켜 적절한 N 말단 치환기를 제공할 수 있다. 그 다음에 측쇄 보호를 제거 할 수 있다.
- [0500] 아미노산 1-3의 분해에 의해 보호된 폴리믹신을 상응하는 헵타펩티드로 분해할 수도 있다. 이 분해 방법은 WO 2012/168820호 및 WO 1988/00950호에 기재되어 있다. 본 명세서에 나타낸 바와 같이, 적절히 치환된 디펩티드 또는 트리펩티드에 이를 커플링시켜 유도체화함으로써 신규한 폴리믹신 유도체를 제공할 수 있다.
- [0501] **기타 기본적 설정**
- [0502] 상기 설명된 실시양태들의 각각 및 모든 상용성 조합은 마치 각각 및 모든 조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 언급된 것과 같이 본 명세서에 명시적으로 개시된다.
- [0503] 본 발명의 다양한 추가 측면 및 실시양태는 본 개시내용에 비추어 당업자에게 명백해질 것이다.

[0504] 본 명세서에 사용되는 경우 "및/또는"은 2가지 특정된 특징 또는 구성요소 각각이 다른 하나의 존재 또는 부재 하에 구체적으로 개시된 것으로 받아들여진다. 예를 들어, "A 및/또는 B"는 마치 각각이 개별적으로 본 명세서에 제시된 것처럼 (i) A, (ii) B, 및 (iii) A 및 B 각각을 구체적으로 개시한 것으로 받아들여진다.

[0505] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 상기 제시된 특징의 설명 및 정의는 본 발명의 임의의 특정 측면 또는 실시양태로 제한되지 않으며 설명된 모든 측면 및 실시양태에 균등하게 적용된다. 기술적으로 적절한 경우, 실시양태가 조합됨으로써 본 개시내용은 명세서에 제공된 실시양태의 모든 순열(permuation) 및 조합에까지 확장될 수 있다.

[0506] 본 발명의 특정 측면 및 실시양태가 이제 실시예에 의거하여 그리고 앞에서 설명된 도면을 참조하여 설명될 것이다.

[0507] **약어**

약어	의미
PMBN	폴리믹신 B 노나펩티드
PMB	폴리믹신 B
Thr	트레오닌
Ser	세린
DSer	D-세린
Leu	류신
Ile	이소류신
Phe	페닐알라닌
Dphe	D-페닐알라닌
Val	발린
Dab	$\alpha, \gamma$ -디아미노부티르산
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
BOC-ON	1-(Boc-옥시이미노)-2-페닐 아세토니트릴
EDC	1-에틸-3-(3- 옥타미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드
PyBOP	(벤조트리아졸-1-일- 옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
HATU	2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)- 1,1-3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HOAt	1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸
DCM	디클로로메탄
TPA	트리플루오로아세트산
ND	결정되지 않음
N/A	적용되지 않음
DMF	N,N-디메틸포름아미드
PMBH	폴리믹신 B 헬타펩티드(3-10)
PMBD	폴리믹신 B 데카펩티드
Pro	프롤린
Dap	$\alpha, \beta$ -디아미노프로파온산
Gly	글리신
Thr	트레오닌
His	히스티딘
Phe	페닐알라닌

[0508]

**실시예**

[0510] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위해서만 제공되며 본 명세서에 기재된 본 발명의 범위를 제한하고자 하지 않는다.

[0511] 명명 - 화합물은 이들이 합성적으로 유래된 천연 폴리믹신 코어를 기본으로하여 명명된다.

[0512] **합성 실시예**[0513] **중간체 1 - 폴리믹신 B 노나펩티드**

EDTA(1.4 g), 염화칼륨(1.1 g), 및 L-시스테인(0.12 g)의 혼합물을 물(475 mL) 및 인산칼륨 완충액(pH 7, 25 mL)에 용해시켰다. 반응액을 37 °C에서 10 분간 교반한 다음 폴리믹신 B(10.3 g)를 가하였다. 37 °C에서 2 시간 동안 교반한 후 파파인(3.36 U/mg)을 가하고 37 °C에서 18 시간 동안 추가로 교반하였다. 표 1에 개요가 서술된 조건을 사용하여 LC-MS로 반응 진행을 감시하였다. 비정제 물질을 87 mL 분획으로 분리하고 10 g SCX 카트리지(×6)를 사용하여 정제하고, 먼저 메탄올(100 mL)로 용출한 다음 메탄올(100 mL) 중의 20% 암모니아(aq, sp.g.880)로 용출하였다. 암모니아 분획을 분리하고 증발시켜 생성물을 베이지색 고체로 얻었다. 수율 4.95 g, 60%  $m/z$  482,  $[M+2H]^{2+}$ .

[0515] 표 1 - LC-MS 조건

[0516] 마이크로질량 플랫폼 LC

[0517] 칼럼: Zorbax 5  $\mu$  C18 (2) 150 x 4.6 mm

[0518] 이동상 A: 90% 물 중의 10% 아세토니트릴, 0.15% TFA 또는 0.1% 포름산

[0519] 이동상 B: 10% 물 중의 90% 아세토니트릴, 0.15% TFA 또는 0.1% 포름산

[0520] 유속: 1 mL/분

[0521] 구배: 시간 0 분 100% A 0% B

[0522] 시간 10 분 0% A 100% B

[0523] 시간 11 분 0% A 100% B

[0524] 시간 11.2 분 100% A 0% B

[0525] 시간 15 분 100% A 0% B

[0526] 사이클 시간 15 분

[0527] 주입 부피: 20  $\mu$ l

[0528] 검출: 210 nm

[0529] **중간체 2 - 테트라-(Boc) 폴리믹신 B 노나펩티드**

폴리믹신 B 노나펩티드의 Dab 잔기 상의 자유  $\gamma$ -아미노기의 선택적 BOC 보호를 문현[H. O'Dowd *et al*, *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 2003-2005]의 절차를 사용하여 수행하였다. 폴리믹신 B 노나펩티드(중간체 1, 1.00 g, 1.0 mmol)를 물(4.4 mL), 디옥산(4.4 mL), 트리에틸아민(4.4 mL)에 용해시키고, 혼합물을 10 분간 교반한 다음 1-(Boc-옥시이미노)-2-페닐 아세토니트릴(Boc-ON)(0.77 g; 3.11 mmol)을 가하였다. 18 시간 동안 교반한 후, Boc-ON(0.1g, 0.4 mmol)을 추가로 가하고 혼합물을 추가로 3 시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LC-MS로 추적하고, 종결되면 혼합물에 20% 메탄올성 암모니아(50 mL)를 가하여 켄칭하였다. 그 후, 혼합물을 증발하여 건조시키고 메탄올에 재-용해한 다음 실리카 상에 로딩하였다. 실리카 젤(40 g) 상의 크로마토그래피(용리액 디클로로메탄 중의 0-20% 메탄올)를 사용하여 비정제 물질을 정제하여 테트라-(Boc) 폴리믹신 B 노나펩티드를 백색 고체로 얻었다(0.5 g, 36%). TLC,  $R_f$  0.2 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올).  $m/z$  1362.8[MH] $^{+}$ .

[0531] **중간체 3 - 콜리스틴(폴리믹신 E) 노나펩티드**

37 °C에서 32 시간 동안 온화하게 진탕하면서 콜리스틴(폴리믹신 E, 5 g)을 고정 파파인(185 ELU/g), 인산칼륨 완충액(25 mM; pH 7, 1.25 L), 염화칼륨(30 mM), EDTA(10 mM), 및 시스테인(1 mM)으로 처리하여 콜리스틴(폴리믹신 E) 노나펩티드를 생성하였다. 중간체 1의 표 1에 개요가 서술된 조건을 사용하여 LC-MS로 반응 진행을 감시하였다. 여과하여 고정 파파인을 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켜 고체 잔류물을 남기고 이를 10% 수성 메탄올에 재-현탁시키고 밤새 실온에 방치하였다. 상등액을 기울여 따르고 진공하에 농축시켰다. C18 실리카(10 gm)상의 SPE에 의해 0-25% 수성 메탄올로 용출하여 콜리스틴(폴리믹신 E) 노나펩티드를 잔류물로부터 정제하였다. 적절한 분획을 증발시켜 백색 고체로 생성물을 얻었다.  $m/z$  465.32  $[M+2H]^{2+}$ .

## [0533] 중간체 4 - 테트라-(Boc) 콜리스틴(폴리믹신 E) 노나펩티드

콜리스틴(폴리믹신 E) 노나펩티드(2.5 g, 2.69 mmol)를 초음파처리하여 물(35 mL)에 혼탁시켰다. 디옥산(35 mL) 및 트리에틸아민(35 mL)을 가하고, 혼합물을 얼음 속에서 10 분간 냉각시킨 다음 1-(Boc-옥시이미노)-2-페닐 아세토니트릴(Boc-ON)(2.65 g; 10.76 mmol)을 가하였다. LC-MS로 반응 진행을 추적하고, 10 분 후 종결에 도달하면 20% 메탄올성 암모니아(25 mL)를 가하여 혼합물을 켄칭하였다. 액체 상을 기울여 따르고, 잔류 고체를 물에 재-용해시키고, 디클로로메탄 및 이소-부탄올을 사용하여 순차적으로 추출하였다. LC-MS 분석을 기초로 하여, 기울여 따른 액체와 디클로로메탄 및 이소-부탄올 추출물 양자 모두를 함께 모아서 전공하에 농축시켜 황색 검을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피(Si 60A- 35-70) 상에 로딩하였다. 칼럼을 디클로로메탄 중의 0-20% 메탄올(2% 암모니아 함유)로 용출시켰다. 칼럼 분획을 디클로로메탄 중의 7-10% 메탄올(2% 암모니아 함유)로 용출시켜 테트라-(Boc) 콜리스틴(폴리믹신 E) 노나펩티드를 백색 고체로 얻었다(1.18 g, 33%).  $m/z$  1329.7  $[M+H]^+$ .

## [0535] 중간체 5 - 트리-(Boc) 폴리믹신 B 헵타펩티드

PMB 살레이트(2 g)를 물(20 mL)에 용해시킨 다음 1,4 디옥산(40 mL)을 가하고 실온에서 10 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 Boc 무수물(4.42 g)을 고체로 가하고 반응액을 실온에서 교반하면서 HPLC로 감시하였다. 그 후, 1 M HCl을 사용하여 반응 혼합물을 pH 6으로 조정하고, 형성된 침전을 여과하고 물(50 mL) 및 헵탄(50 mL)으로 세척하여 백색 고체로  $Boc_5PMB$ 를 남겼다(2.4 g, 85%). 이 물질(1 g)을 1,4-부탄디올(112.5 mL)에 용해시키고 혼합물을 40 °C에서 밤새 교반하였다. 용액에 인산칼륨(75 mL, 0.12 5M pH 8.0)을 1 분에 걸쳐 가하여 백색 혼탁액의 형성을 유발하였다. 반응액에 112.5 mL의 부탄디올 및 75 mL의 인산칼륨(0.125 M pH 8.0)을 가하여 회석하여도, 백색 애멸전이 유지되었다. 반응액의 온도를 37 °C로 낮춘 다음 사비나제(Savinase) 16L(250  $\mu$ L)을 가하고 반응액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 진행됨에 따라 더욱 가용성인 PMBH-Boc<sub>3</sub>의 형성으로 인하여 백색 애멸전이 맑아져서 투명한 용액을 형성하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 회석한 다음 DCM(100 mL)으로 추출하였다. DCM 총을 수집하고 전공하에 증발시켜 무색 오일을 얻었다. 생성된 오일을 50% 메탄올(수성)에 회석하고 4개의 전처리된 10 g Varian Bond Elut SCX 카트리지에 로딩하고 통과액을 수집하였다. 카트리지를 칼럼 부피 2배의 50% 메탄올(수성)로 세척한 다음 칼럼 부피 2배의 메탄올 중 20% 암모니아를 사용하여 칼럼으로부터 PMBH-Boc<sub>3</sub>를 용출시켰다. 생성된 용출액을 전공하에 증발 건조시켜 정제된 PMBH-Boc<sub>3</sub>(610 mg)를 얻었다.  $m/z$  1062.6  $[M+H]^+$ .

[0537] 중간체 7 -  $Thr(O-^tBu)$  테트라-(N-Boc) 폴리믹신 B 노나펩티드

단계 1 - (S)-2-((S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-tert-부톡시-부티릴아미노)-4-tert-부톡시카보닐아미노-부티르산 메틸 에스테르

DCM(60 mL) 및 DMF(120 mL)의 혼합물 중의 (S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-tert-부톡시-부티르산 DHCA 염(3.65 g, 7.4 mmol) 및 (S)-2-아미노-4-tert-부톡시카보닐아미노-부티르산 메틸 에스테르 HCl 염(2.0 g, 7.4 mmol) 혼탁액을 교반하고, 여기에 N,N-다이소프로필에틸아민(3.85 mL, 22.1 mmol)을 가하였다. 이 교반된 혼합물을 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(1.0 g, 7.3 mmol)을 가한 다음, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 HCl 염(1.42 g, 7.4 mmol)을 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 17 시간 동안 교반한 다음 흡인 여과하여 불용성 부산물을 제거하고, 이를 버렸다. 여액을 농축시켜 황색 오일을 얻고 이를 EtOAc/Et<sub>2</sub>O(1:1)의 용매 혼합물(250 mL)과 0.5 M 염산(200 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 신선한 용매 혼합물(100 mL)로 재-추출하고, 유기 추출물을 합하여 물(150 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(150 mL)을 사용하여 연속해서 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켜 무색 오일을 얻었다(3.72g). 이 오일을 EtOAc/i-헥산(0-70%)의 용매 구배로 용출하는 100g SepPak 카트리지 상에서 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들(EtOAc/i-헥산 3:7에서 R<sub>f</sub> 0.26, KMnO<sub>4</sub> 스프레이로 가시화됨)을 모아서 농축시켜 무색 품으로 표제 화합물을 얻었다(3.58 g, 6.8 mmol, 92% 수율).  $m/z$  524 ( $MH^+$ , 100%).

단계 2 - (S)-2-((S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-tert-부톡시-부티릴아미노)-4-tert-부톡시카보닐아미노-부티르산

물(16 mL) 중의 수산화리튬 1수화물(0.861 g, 20.5 mmol) 용액을 주변 온도에서 메탄올(64 mL) 중의 (S)-2-

((S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-*tert*-부톡시-부티릴아미노)-4-*tert*-부톡시카보닐아미노-부티르산 메틸 에스테르 (3.58 g, 6.8 mmol)의 교반된 용액에 가하고 19 시간 동안 교반하였다. 이 용액에 1M HCl(24 mL)을 가하여 우윳빛 혼합물(pH 1)을 얻고, 이를 재빨리 DCM으로 추출하였다(3 x 135 mL). 유기 추출물을 합하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켜 무색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다(3.27 g, 6.4 mmol, 94% 수율). *m/z* 532 [MNa]<sup>+</sup>, 1041 [2M+Na]<sup>+</sup>.

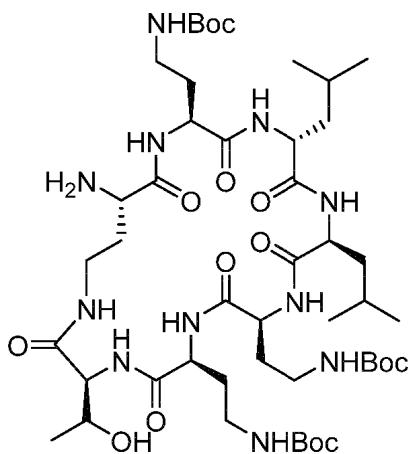
[0542] 단계 3 - CbzHNPMBN(OBu)(Boc)<sub>4</sub>

(S)-2-((S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-*tert*-부ток시-부티릴아미노)-4-*tert*-부톡시카보닐아미노-부티르산(1.73 g, 3.39 mmol) 및 중간체 5(3.0 g, 2.8 mmol)를 플라스크에 채우고, 여기에 무수 DCM(85 mL) 및 무수 DMF(17 mL)를 교반하면서 가하였다. 교반된 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.46 mL, 8.4 mmol)을 가하고 5 분간 교반한 후에 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(1.29 g, 3.39 mmol)를 단번에 가하였다. 혼합물을 2 분간 초음파처리한 다음 주변 온도에서 18 시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 반응 혼합물을 중발시키고 잔류물을 톨루엔(3 x 100 mL)으로부터 재증발시켰다. 잔류물을 진공하여 3 시간 동안 건조시켜 톨루엔을 확실히 제거하였다. 이 물질에 물(50 mL)을 가하고 혼합물을 간헐적으로 초음파처리하면서 3 시간 동안 빠르게 교반하였다. 흡인 여과에 의해 표제 화합물을 백색의 미세 고체로서 수집하고 물(2 x 25 mL)로 세척한 다음 15 시간 동안 진공 하에 건조시켰다(4.6 g, 3.0 mmol, 100% 수율). *m/z* 1554 [MH<sup>+</sup>].

[0544] 단계 4 - 표제 화합물

단계 3의 생성물(5.41 g, 3.48 mmol), 포름산암모늄(6.6 g, 104.4 mmol) 및 10% Pd-C(2.0 g)를 N<sub>2</sub> 하에 플라스크에 채웠다. MeOH(270 mL)를 가하고 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 4.5 시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물의 MH<sup>+</sup> 및 출발물질의 손실을 보여주었다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 흡인 여과하고 MeOH(50 mL)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 증발시켜 무색 오일을 얻고, 이를 EtOAc/MeOH(4:1)(250 mL)의 용매 혼합물과 물(250 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 동일한, 신선한 용매 혼합물로 추가로 추출하였다(2 x 100 mL). 유기 추출물을 합하여 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 중발시켜 무색 오일(~ 6g)을 얻었다. 이 물질을 MeOH/EtOAc(0-4%) 구배를 사용하여 용출하는 실리카겔(100 g SepPak 칼럼) 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들(EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95:5:1에서의 R<sub>f</sub> 0.30, KMnO<sub>4</sub> 스프레이에 의해 가시화됨)을 모아서 증발시켜 바삭바삭한 폼으로 표제 화합물을 얻었다(4.0 g, 2.8 mmol, 81% 수율). *m/z* 1420 [MH<sup>+</sup>].

[0546] 중간체 9 - 트리-(BOC)-폴리미신 E 헵타펩티드



[0547] [0548] 콜리스틴 설레이트(5.0 g, 3.95 mmol)을 아세토니트릴(50 mL) 및 물(25 mL)에 용해시키고 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 트리에틸아민(3.2 mL, 23.0 mmol)을 가하고 혼합물을 10 분 동안 추가로 교반하였다. 그 후, 디-*tert*-부틸 디카보네이트(5.0 g, 23.0 mmol)를 단번에 가하고 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 그 후, 사비나제(15 mL)를 가한 다음, 4 M 수산화나트륨 용액(0.5 mL)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 5 일 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 층을 분리한 후, 유기상을 0.1M 수산화나트륨 용액(x2) 다음에 물로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 증발

시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중의 0 - 100%(80:20:2 EtOAc:MeOH:880NH<sub>3</sub>)로 용출하는 실리카 젤 크로마토 그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(2.28g, 56%). *m/z* 1028, [MH]<sup>+</sup>

[0549] 중간체 10 - *Thr(O-<sup>t</sup>Bu)-테트라-(N-Boc)-폴리믹신 E 노나펩티드*

[0550] 중간체 7에 대한 단계 3 및 4의 방법에 따라 (S)-2-((S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-*tert*-부톡시-부티릴아미노)-4-*tert*-부톡시카보닐아미노-부티르산과 중간체 9로부터 표제 화합물을 제조하였다. *m/z* 1385, [MH]<sup>+</sup>

[0551] 중간체 11 - *테트라-(N-Boc)-L-Thr(O-<sup>t</sup>Bu)-L-Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드*

[0552] 중간체 7에 대한 단계 3 및 4의 방법에 따라 (S)-2-((S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-*tert*-부톡시-부티릴아미노)-3-*tert*-부톡시카보닐아미노-프로피온산과 중간체 5로부터 표제 화합물을 제조하였다. *m/z* 1405, [MH]<sup>+</sup>

[0553] 중간체 12 - *테트라-(N-Boc)-L-Ser(O-<sup>t</sup>Bu)-L-Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드*

[0554] 중간체 7에 대한 단계 3 및 4의 방법에 따라 (S)-2-((S)-2-((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-(*tert*-부톡시)프로판아미도)-3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노산과 중간체 5로부터 표제 화합물을 제조하였다. *m/z* 1391 [MH]<sup>+</sup>

[0555] 중간체 13 - *테트라-(N-Boc)-L-Thr(O-<sup>t</sup>Bu)-D-Ser-폴리믹신 B 헵타펩티드*

[0556] 중간체 7에 대한 단계 3 및 4의 방법에 따라 (S)-2-((S)-2-((벤질옥시)카보닐)-0-(<math>tert</math>-부틸)-L-트레오닐)-0-(<math>tert</math>-부틸)-D-세린과 중간체 5로부터 표제 화합물을 제조하였다. *m/z* 1362 [MH]<sup>+</sup>

[0557] 중간체 14 - *테트라-(N-Boc)-L-Thr(O-<sup>t</sup>Bu)-L-Dap-폴리믹신 E 헵타펩티드*

[0558] 중간체 7에 대한 단계 3 및 4의 방법에 따라 (S)-2-((S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-*tert*-부톡시-부티릴아미노)-3-*tert*-부톡시카보닐아미노-프로피온산과 중간체 9로부터 표제 화합물을 제조하였다. *m/z* 1372, [MH]<sup>+</sup>

[0559] 중간체 15 - *테트라-(N-Boc)-L-Thr(O-<sup>t</sup>Bu)-D-Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드*

[0560] 중간체 7에 대한 단계 3 및 4의 방법에 따라 (R)-2-((S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-*tert*-부톡시-부티릴아미노)-3-*tert*-부톡시카보닐아미노-프로피온산과 중간체 5로부터 표제 화합물을 제조하였다. *m/z* 1406, [MH]<sup>+</sup>

[0561] 중간체 16 - (S)-4-(Boc)아미노-2-하이드록시부타노일 *Thr(O-<sup>t</sup>Bu)-테트라-(N-Boc)-폴리믹신 B 노나펩티드* [*Thr-10(O-트리에틸실릴)*]

[0562] 단계 1

[0563] 중간체 7(*Thr(O-<sup>t</sup>Bu)-테트라-(N-Boc)-폴리믹신 B 노나펩티드*)(250 mg, 0.18 mmol)을 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 2,6-루티딘(1 mL)으로 처리하고, 질소 대기하에 0 °C로 냉각시켰다. (트리에틸실릴)트리플루오로메탄설포네이트(0.26 mL, 3.3 당량)를 적가하여 용액을 처리한 다음 밤새 실온으로 승온되도록 하였다. 포화 염화암모늄 수용액(10 mL)을 사용하여 용액을 켄칭하고 생성물을 디에틸 에테르 내로 추출하였다(2 x 20 mL). 유기 추출물을 합하고 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 0-20%(메탄올 중의 10% 암모니아)로 용출하는 실리카 크로마토그래피에 적용하였다. 생성물-함유 분획들을 합하여 증발시켜 백색 고체(117 mg, 43%)를 얻었다. 400MHz <sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>) (*inter alia*) 0.46 (6H, q, SiCH<sub>2</sub>), 0.80-0.88 (12H, m, incl t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.12 (9H, s, O<sup>t</sup>Bu), 1.34-1.40 (36H, m, BOC).

[0564] 단계 2

[0565] 단계 1의 트리에틸 실릴 보호된 노나펩티드(117 mg)를 방법 2A, 단계 1의 커플링에 대해 기재된 조건 하에 (S)-4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-하이드록시부타노산(33 mg)과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다(95 mg, 71%).

400 MHz  $^1\text{H}$  nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) (inter alia) 0.48 (6H, q,  $\text{SiCH}_2$ ), 0.80–0.88 (12H, m, incl t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.22 (9H, s,  $\text{O}^t\text{Bu}$ ), 1.36–1.42 (36H, m, BOC).

[0566] 방법 1 – 노나펩티드 아미드 유도체를 제조하는 일반적인 방법

[0567] 단계 1. 상응하는 카복실산(폴리믹신 기질에 대해 5 당량)을 디클로로메탄(2 mL/mmol)에 용해시켰다. 그 후,  $N,N$ -디이소프로필에틸아민(5.0 당량) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(5.0 당량)를 반응 혼합물에 가하였다. 실온에서 30 분간 교반한 후, 중간체 2 또는 중간체 4의 화합물(1.0 당량)을 가하였다. 16 시간 후, 반응 종결을 LC-MS로 확인하고, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(용리액 디클로로메탄 중의 0–10% 메탄올)를 사용하여 정제하였다. 적절한 분획들을 농축시켜 무색 오일로 생성물을 얻었다(전형적인 수율 58%).

[0568] 단계 2. 단계 1의 생성물을 디클로로메탄(20 mL/mmol)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(60 당량)을 가하고 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반한 다음, LC-MS로 반응 종결을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 무색 오일의 트리플루오로아세트산염을 얻었다. 여기에 물(10 mL/mmol)을 가하고 혼합물을 5 분간 초음파 처리하였다. 혼합물이 pH 9에 도달할 때까지 얻어진 혼탁액에 1 M  $\text{NaHCO}_3$ 를 가하였다. 그 후, 0, 40, 50, 60, 70, 80, 및 100% 수성 메탄올을 사용하여 순차적으로 용출시키면서 혼합물을 10 g의 C18 SPE 칼럼에 통과시켰다. 생성물-함유 분획들을 모으고 증발시켰다. 잔류물을 물에 혼탁시키고 pH 7에 도달할 때까지 0.1 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 를 가하였다. 용액을 밤새 동결건조하여 백색 고체로 황산염을 얻었다. 화합물 순도를 표 2에 개요가 서술된 조건을 이용하여 HPLC로 산정하였다.

[0569] 표 2 – 분석적 HPLC 조건

[0570] 칼럼: Zorbax 5  $\mu$  C18 (2) 150 x 4.6 mm

[0571] 이동상 A: 90% 물 중의 10% 아세토니트릴, 0.15% TFA 또는 0.1% 포름산

[0572] 이동상 B: 10% 물 중의 90% 아세토니트릴, 0.15% TFA 또는 0.1% 포름산

[0573] 유속: 1 mL/분

[0574] 구배: 시간 0 분 100% A 0% B

[0575] 시간 10 분 0% A 100% B

[0576] 시간 11 분 0% A 100% B

[0577] 시간 11.2 분 100% A 0% B

[0578] 사이클 시간 15 분

[0579] 주입 부피: 20  $\mu\text{l}$

[0580] 검출: 210 nm

[0581] 방법 2 – 노나펩티드 아미드를 제조하는 일반적인 방법

[0582] 단계 1 – BOC 보호된 노나펩티드를 방법 1의 조건을 사용하여 제조하였다. 반응 종결 후, 비정제 반응 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고 디클로로메탄 중의 0–20% 메탄올로 용출시키는 실리카 카트리지 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획들을 합하고 증발시켜 백색 품을 얻었다. 이렇게 얻어진 생성물을 실리카 젤 크로마토그래피로 재-정제하여 백색 품으로 생성물을 얻었다.

[0583] 단계 2 – 단계 2의 정제된 생성물을 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, TFA(1 mL)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 톨루엔과 공비중류하여 백색 고체를 얻었다. 이것을 물(10 mL)에 용해시키고 디클로로메탄(5 mL)으로 세척하였다. 수성상을 적은 부피가 되도록 증발시키고 밤새 동결건조하여 백색 고체로 생성물의 TFA 염을 얻었다.

[0584] 방법 2A – 노나펩티드 아미드를 제조하는 추가의 일반적인 방법

[0585] 단계 1 – 보호된 폴리믹신 기질(0.07 mmol)을 디클로로메탄(4 mL)에 용해시키고, 상응하는 카복실산(폴리믹신 기질에 대해 1.5 당량) 및  $N,N$ -디이소프로필에틸아민(3.0 당량), 이어서 HATU(2.0 당량)로 처리하였다. 16 시

간 후 반응 종결을 LC-MS로 확인하고 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 물(~10 mL)을 가하고 혼합물을 바순 다음(트리turated) 1 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 얻어진 침전을 여과로 수집하여 진공하에 밤새 건조시켰다.

[0586] 단계 2 - 단계 1의 Boc-보호된 유도체를 디클로로메탄(3 mL)에 용해시키고 TFA(1 mL)로 처리하였다. LCMS로 탈보호의 종결을 확인할 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 방법 3의 단계 6 조건을 이용하여 분취용 HPLC로 잔류물을 크로마토그래피하였다. 생성물-함유 분획들을 합하고 적은 부피가 되도록 증발시키고, 동결건조시켜 TFA 염으로 생성물을 얻었다.

[0587] 방법 3 - 폴리믹신 B 헵타펩티드의 디펩티드 아미드 유도체를 제조하는 일반적인 방법

[0588] 단계 1 - 아미노산 1의 메틸 에스테르와 카복실산의 커플링

[0589] 적절한 카복실산(1.1 당량), 적절한(N-Boc 또는 OBu<sup>t</sup>) 아미노산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(1 당량), EDC 하이드로클로라이드(1.1 당량), 및 HOAt(1.1 당량)을 플라스크에 채웠다. DCM(아미노산 메틸 에스테르에 대해 8 mL/mmol)을 가하고 교반된 혼합물에 질소 하에서 DIPEA(3 당량)를 가하여 황색 용액을 얻었다. 용액을 18 시간 동안 교반하고, 동부피의 DCM으로 희석하고 용액을 연속하여 물(아미노산에 대해 16 mL/mmol) 및 탄산수소나트륨 용액(16 mL/mmol)으로 세척하였다. 용액을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(EtOAc/이소-헥산을 사용하는 구배 용출)로 정제하였다. 관련 분획들을 모아서 증발시켜 목적하는 메틸 에스테르 생성물(LCMS 스펙트럼에서  $m/z [M+H]^{+}$  검출가능)을 얻었다. 라세믹산이 사용되는 경우, 생성물은 부분입체이성체의 혼합물로 얻어진다.

[0590] 단계 2 - 단계 1의 메틸 에스테르 생성물의 가수분해

[0591] 단계 1에서 얻은 생성물(1 당량)의 교반된 메탄올 용액(메틸 에스테르에 대해 5 mL/mmol)에 수산화리튬 1수화물(3 당량) 수용액(0.5 mL/mmol의 시약)을 가하였다. 얻어진 용액을 주변 온도에서 24 시간 동안 교반한 다음 물(메틸 에스테르에 대해 25 mL/mmol)에 부었다. 이 용액에 1 M 염산(3 당량)을 가하여 pH 1로 조정하고 혼합물을 DCM으로 추출하였다(3 x). 유기 추출물을 합하여 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켜 목적하는 카복실산(LCMS 스펙트럼에서  $m/z [M+H]^{+}$  검출가능)을 얻었다. 단계 1에서 라세믹산이 사용되는 경우, 생성물은 부분입체이성체의 혼합물로 얻어진다.

[0592] 단계 3 - 단계 2의 카복실산 생성물과 아미노산 2의 메틸 에스테르의 커플링

[0593] 단계 2의 카복실산과 적절한(N-Boc 또는 OBu<sup>t</sup>) 아미노산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드를 사용하여, 단계 1에 기재된 것과 동일한 방식으로 본 단계를 수행하였다. 메틸 에스테르 생성물(LCMS 스펙트럼에서  $m/z [M+H]^{+}$  검출가능)을 단계 1에 기재한 바와 같이 분리하였다. 단계 1에서 라세믹산이 사용되는 경우, 생성물은 부분입체이성체의 혼합물로 얻어진다.

[0594] 단계 4 - 단계 3의 메틸 에스테르 생성물의 가수분해

[0595] 단계 3의 메틸 에스테르를 사용하여, 단계 2에 기재된 것과 동일한 방식으로 본 단계를 수행하였다. 카복실산 생성물(LCMS 스펙트럼에서  $m/z [M+H]^{+}$  검출가능)을 부분입체이성체의 혼합물로 분리하였다.

[0596] 단계 5 - 단계 4의 카복실산 생성물과 트리-(Boc) 폴리믹신 B 헵타펩티드(중간체 5)의 커플링

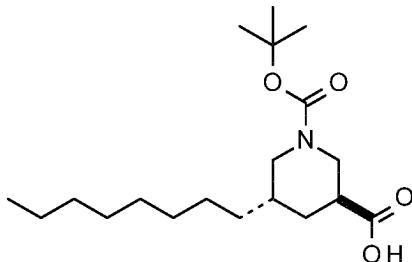
[0597] 단계 4의 카복실산(2 당량)의 교반된 무수 DCM(산에 대해 15 mL/mmol) 용액에 PyBOP(2 당량)를 가하였다. 그 후, DIPEA(2 당량)를 가하고, 용액을 30 분간 교반하였다. 그 후, 이 용액에 무수 DCM(산에 대해 12 mL/mmol)과 무수 DMF(산에 대해 1.5 mL/mmol) 중의 중간체 5(1 당량) 용액을 가하고 전체 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 증발시켜 걸쭉한 오일을 얻고 이를 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 포화탄산수소나트륨 용액으로 세척한 다음 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 증발시켜 품을 얻었다. 물질을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제(MeOH/EtOAc를 사용하여 구배 용출)하여 폴리펩티드 생성물(LCMS 스펙트럼에서  $m/z [M+H]^{+}$  검출가능)을 얻었다. 단계 1에서 라세믹산이 사용되는 경우, 생성물은 부분입체이성체의 혼합물로 얻어진다.

[0598] 단계 6 - 단계 5의 폴리믹신 B 헵타펩티드 생성물의 탈보호

- [0599] 단계 5의 폴리펩티드의 교반된 DCM 용액(60 mL/mmol)에 TFA(폴리펩티드에 대해 30 mL/mmol)를 가하였다. 용액을 3.5 시간 동안 교반한 다음 중발시키고 진공하에 1 시간 동안 건조시켰다. 잔류물을 HPLC(조건은 하기 참조)로 정제하고 동결건조시켜 백색 고체로 생성물의 TFA 염을 얻었다. 단계 1에서 라세믹산이 사용되는 경우, 부분입체이성체의 혼합물을 생성물을 얻었다(예를 들어, 표 4 참조).
- [0600] 표 3 - 분취용 HPLC 조건
- [0601] 칼럼: Sunfire C18 OBD 5  $\mu$ m x 30 mm x 150 mm
- [0602] 이동상 A: 아세토니트릴 + 0.15% TFA
- [0603] 이동상 B: 물 + 0.15% TFA
- [0604] 유속: 25 mL/분
- [0605] 구배: 시간 0 분 3% A 97% B
- [0606] 시간 2 분 3% A 97% B
- [0607] 시간 25 분 40% A 60% B
- [0608] 시간 30 분 97% A 3% B
- [0609] 시간 32 분 97% A 3% B
- [0610] 검출: 210 nm
- [0611] 방법 3A
- [0612] 단계 3의 CBZ-보호된 아미노산을 사용하여 방법 3에 기재된 바와 같이 커플링을 수행하였다. 부가적인 CBZ 탈보호 단계(단계 5A)를 단계 6 전에 포함시켰다.
- [0613] 단계 5A - CBZ 탈보호:
- [0614] 에탄올(4 mL) 중의 단계 5의 보호된 중간체(0.0573 mmol) 및 10% Pd/C 페이스트(10 mg) 혼합물을 수소 대기하에 18 시간 동안 교반하였다. 10% Pd/C 페이스트(10 mg)를 추가로 가하고 추가로 24 시간 동안 계속하여 교반하였다. 셀라이트 패드를 통해 반응 혼합물을 여과하고 여과케이크를 에탄올(2 x)로 세척하였다. 유기물을 합하여 중발시켜 비정제 오일을 얻었다. 방법 3, 단계 6의 조건을 이용하여 역상 분취용 HPLC에 의해 이를 정제하여 무색 유리로 목적하는 생성물을 얻었다(20%). (LCMS 스펙트럼에서  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 검출가능).
- [0615] 방법 3B
- [0616] 방법 3B에서는 방법 3A의 단계 1-2를 수행한 다음 BOC-보호된 PMBN(중간체 2)에 커플링하여 보호된 데카펩티드를 얻었다. CBZ 탈보호에 대한 방법 3A, 단계 5A 및 Boc 탈보호에 대한 단계 6에 따라 탈보호하여 목적하는 화합물을 얻었다.
- [0617] 아세테이트염의 일반적인 제조
- [0618] TFA 염(50 mg)을 물에 용해시키고, 1 M NaHCO<sub>3</sub>을 사용하여 pH 9로 하였다. 그 후, 혼합물을 1 g C18 SPE 칼럼을 통해 물(20 mL) 다음에 80% 메탄올/물로 용출시켰다. 생성물-함유 분획들을 모아 0.1 M 아세트산(10 당량)으로 처리하였다. 감압하에 용액을 농축시킨 다음 밤새 동결건조시켜 백색 고체로서 아세테이트염을 얻었다. 화합물 순도는 표 2에 개요가 서술된 조건을 이용하는 HPLC에 의해 산정하였다.
- [0619] 아세테이트염의 대안적인 제조
- [0620] TFA 염(20 mg)을 물(0.5 mL)에 용해시키고, AG1-X2 수지(BioRad)(1 g, 아세테이트 형태, 물 중의 10% 아세트산으로 먼저 세척한 다음 물 중의 1% 아세트산으로 세척함) 칼럼에 적용하였다. 칼럼을 물(8 mL)로 용출시키고 용출액을 감압하에 농축시킨 다음 밤새 동결건조시켜 백색 고체로 아세테이트염을 얻었다(14 mg). 화합물 순도는 표 2에 개요가 서술된 조건을 이용하는 <sup>1</sup>H NMR 및 HPLC에 의해 산정하였다.
- [0621] 카복실산의 합성
- [0622] 폴리믹신 유도체의 조립에 사용되는 카복실산을 상업적 공급원을 통해 확보하거나 당업자에게 공지된 방법을 이

용하여 제조하였다. 하기 카복실산의 실험적 상세사항은 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 유사한 산 중간체의 합성에 대한 대표적인 실시예로 작용한다.

[0623] 트랜스-1-*tert*-부톡시카보닐-5-옥틸-피페리딘-3-카복실산(상대적 입체화학)



[0624]

(i) - 에틸 5-옥트-1-이닐피리딘-3-카복실레이트

[0625]

에틸 아세테이트(20 mL) 중의 에틸-5-브로모니코티네이트(1.15 g, 5.0 mmol) 용액에 트리에틸아민(1.1 mL, 7.5 mmol), 1-옥틴(1.1 mL, 7.5 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(176 mg, 0.25 mmol), 및 요오드화구리(10 mg, 0.05 mmol)를 질소하에 가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 50 °C에서 교반한 다음, 셀라이트를 통해 흡인 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 이소-헥산 중의 0-50% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(1.20 g, 93%).  $m/z$  260(MH $^+$ ), C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> 정밀 질량 259.157

[0626]

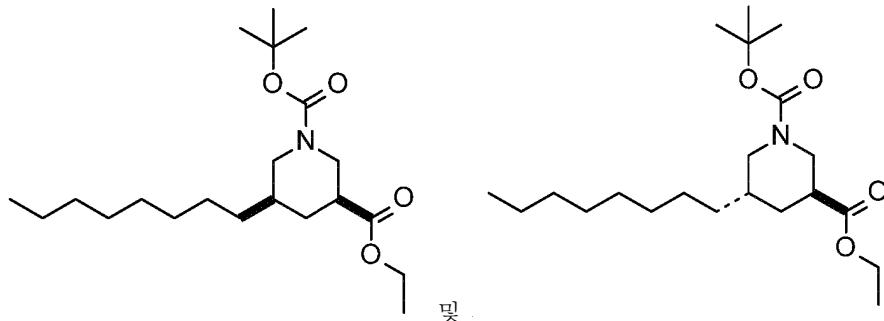
(ii) - 에틸 5-옥틸피페리딘-3-카복실레이트

[0627]

아세트산(100 mL) 중의 에틸 5-옥트-1-이닐피리딘-3-카복실레이트(1.20 g, 4.60 mmol) 용액에 산화백금(100 mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 수소화한 다음 셀라이트를 통해 흡인 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하에 증발시킨 다음 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. .880 암모니아를 가하여 수충을 pH 10으로 조정하였다. 충을 분리한 후, 수상을 에틸 아세테이트로 재-추출한 다음 유기층을 합하여 소수성 프릿(frit)에 통과시켰다. 감압하에 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중의 0 - 100%(80:20:2 에틸 아세테이트:메탄올:.880 암모니아)로 용출하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 에틸 5-옥틸피페리딘-3-카복실레이트(876 mg, 71%)를 얻었다.  $m/z$  270(MH $^+$ ), C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub> 정밀 질량 269.235.

[0628]

(iii) - 시스-01-*tert*-부틸 03-에틸 5-옥틸피페리딘-1,3-디카복실레이트 및 트랜스-01-*tert*-부틸 03-에틸 5-옥틸피페리딘-1,3-디카복실레이트(상대적 입체화학)



[0629]

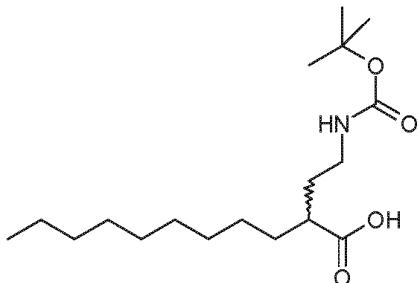
디클로로메탄(50 mL) 중의 에틸 5-옥틸피페리딘-3-카복실레이트(870 mg, 3.20 mmol) 용액에 트리에틸아민(680  $\mu$ L, 4.8 mmol)을 가한 다음, 디-*tert*-부틸 디카보네이트(1.06 g, 4.8 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르에 용해시키고 염화암모늄 용액으로 세척하였다. 충을 분리한 후, 수상을 디에틸 에테르로 재-추출하였다. 유기상을 합하여 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성물을 이소-헥산 중의 0-30% 디에틸 에테르로 용출하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하였다. 첫 번째 용출된 생성물을 시스 입체화학으로 배정하였다(470 mg, 40%)(문헌 [Syn Comm, 2008, 38, 2799]의 사이클로헥실 유사체와 비교한 경우).  $m/z$  314(M-tBu) $^+$ . 칼럼으로부터의 추가 용출물로 트랜스 유도체를 얻었다(333 mg, 28%).  $m/z$  314(M-tBu) $^+$ .

[0630]

(iv) - 트랜스-1-*tert*-부톡시카보닐-5-옥틸-피페리딘-3-카복실산(상대적 입체화학)

[0633] 디옥산(5 mL) 및 물(2 mL) 중의 트랜스-01-*tert*-부틸 03-에틸 5-옥틸파페리딘-1,3-디카복실레이트(330 mg, 0.89 mmol) 용액에 수산화리튬 1수화물(76 mg, 1.80 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음 2 일간 추가량의 수산화리튬 1수화물(100 mg)로 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 1 M 염산을 가하여 수상을 산성화하고 생성물을 에틸 아세테이트 내로 추출하였다. 유기상을 소수성 프릿에 통과시키고 용매를 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다(275 mg, 91%).  $m/z$  342( $MH^+$ ),  $C_{19}H_{35}NO_4$  정밀 질량 341.257

[0634] 2-(2-*Tert*-부톡시카보닐아미노-에틸)-운데카노산



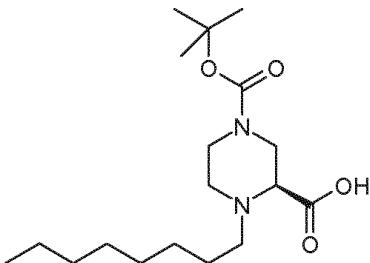
[0635]

[0636] (i) - 2-시아노메틸-운데카노산

[0637] THF(30 mL)를  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 *n*-부틸리튬의 교반된 용액(헥산 중 2.5 M, 9.4 mL, 23.5 mmol)에 가하였다. 이 용액에 디에틸아민(0.5 mL, 4.8 mmol)을 2 분에 걸쳐 가하였다. 용액을 15 분 동안  $0^{\circ}\text{C}$ 로 가온한 다음  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 재냉각시켰다. THF(20 mL) 중의 운데카노산 용액(2.0 g, 10.7 mmol)을 20 분에 걸쳐 가하였다. 생성된 혼합물을 30 분 동안  $0^{\circ}\text{C}$ 로 가온하여 용액을 얻었다. 용액을  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 재냉각시킨 다음 이 교반된 혼합물을 THF(10 mL) 중의 브로모아세토니트릴(0.75 mL, 10.7 mmol) 용액을 25 분에 걸쳐 가하였다. 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 30 분 동안 교반한 다음 주변 온도로 가온하여 21 시간 동안 교반되도록 하였다. 이 시간 후, 물(250 mL)을 천천히 가하여 혼합물을 켄칭하여 pH 14의 혼합물을 얻었다. 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하고(2 x 150 mL), 약간의 염수를 가하여 에멀젼을 최소화하였다. 이를 추출물을 버렸다. 추출로부터의 수성상을 진한 염산(약 1.5 mL)으로 pH 1까지 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다(2 x 150 mL). 추출 중에 형성된 에멀젼을 셀라이트를 통해 여과하여 맑아지게 하였다. 유기 추출물을 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ) 진공 하에 증발시켜 갈색 오일을 얻었다. 오일을 아세톤/톨루엔 구배로 용출하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 희백색 고체로 표제 화합물을 얻었다(0.36 g, 1.6 mmol, 15%),  $m/z$  226 ( $MH^+$ ),  $C_{13}H_{23}NO_2$  정밀 질량 225.17.

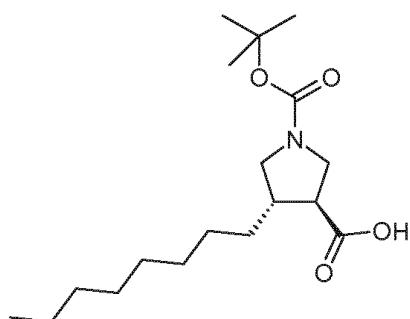
[0638] (ii) - 2-(2-*Tert*-부톡시카보닐아미노-에틸)-운데카노산

[0639] 주변 온도에서 메탄올(50 mL) 중의 2-시아노메틸-운데카노산(577 mg, 2.6 mmol)의 교반된 용액에 염화니켈 6수화물(609 mg, 2.6 mmol)을 가하여 용액을 얻었다.  $\text{N}_2$  하에 열음조에서 냉각시킨 이 용액에 소듐 보로하이드린(688 mg, 18.2 mmol)를 10 분에 걸쳐 나누어 가하였다. 검정색 혼합물을 주변 온도에서 16 시간 동안 교반한 다음 셀라이트를 통해 흡인 여과하고 메탄올(2 x 15 mL)을 사용하여 세척하였다. 여액 및 세척액을 증발시켜 백색 고체(2.6 g)를 얻고 이를 디클로로메탄/메탄올(3:1)(25 mL) 혼합물과 함께 10 분 동안 교반하고 재여과하였다. 여액을 증발시켜 백색 고체를 얻고 이를 진공하에 1 시간 동안 건조시켰다(1.89 g). 이 고체를 메탄올(30 mL)에 재용해시키고, 교반된 용액에 트리에틸아민(0.67 mL, 4.8 mmol) 다음에 메탄올(5 mL) 중의 디-*tert*부틸 디카보네이트(590 mg, 2.7 mmol) 용액을 가하고, 전체 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 혼합물을 증발시키고 잔류물을 물(40 mL)에 재용해시켜 pH 11의 용액을 얻었다. 용액을 디에틸 에테르로 추출하고(30 mL) 추출물을 버렸다. 수성상에 1 M 염산(약 9.5 mL)을 가하여 pH 4로 산성화하고 에틸 아세테이트(2 x 30 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다(30 mL). 추출액을 합하여 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발시켜 오일을 얻었다. 이 물질을 디에틸 에테르/이소-헥산 구배로 용출하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(309 mg, 0.94 mmol, 36%),  $m/z$  330 ( $MH^+$ ),  $C_{18}H_{35}NO_4$  정밀 질량 329.26.

[0640] (S)-4-옥틸-피페라진-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르

[0641]

[0642] 테트라하이드로푸란(2 mL) 중의 옥탄알(0.68 mL, 4.3 mmol) 용액을 테트라하이드로푸란(115 mL) 중의 교반된 (S)-피페라진-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르(1.0 g, 4.3 mmol) 용액에 가하였다. 아세트산(0.9 mL, 15.8 mmol)을 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드리드(1.37 g, 6.5 mmol)를 5 분에 걸쳐 나누어 가하고 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 중발시켜 오일(1.47 g)을 얻었다. 오일을 디에틸 에테르(20 mL)와 함께 교반하고 불용성 고체를 여과해내고 메탄올/에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다(287 mg, 0.84 mmol, 19%),  $m/z$  343 ( $MH^+$ ).  $C_{18}H_{34}N_2O_4$  정밀 질량 342.25.

[0643] 트랜스 4-옥틸-피롤리딘-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 라세미체

[0644]

[0645] (i) - 트랜스 1-벤질-4-옥틸-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르 라세미체

[0646] 벤질-메톡시메틸-트리메틸실라닐메틸-아민(0.53 mL, 2.1 mmol)을  $N_2$  하에 무수 톨루엔(4 mL) 중의 (E)-운텍-2-에노산 에틸 에스테르(합성에 대해 문헌[J. Org. Chem., 2007, 72(17), 6628-30] 참조)(400 mg, 1.9 mmol)의 교반된 용액에 가하였다. 이 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(70  $\mu$ L, 0.95 mmol)을 가하고 교반된 용액을  $N_2$  하에 17 시간 동안 50 °C로 가열하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액(50 mL)에 끓고 에틸 아세테이트로 추출하였다(2 x 40 mL). 추출물을 합하여 건조시키고( $Na_2SO_4$ ) 중발시켜 오렌지색 오일을 얻었다. 오일을 디에틸 에테르/이소-헥산 구배로 용출하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(300 mg, 0.87 mmol, 46%),  $m/z$  346 ( $MH^+$ ).  $C_{22}H_{35}NO_2$  정밀 질량 345.27.

[0647] (ii) - 트랜스 4-옥틸-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르 라세미체

[0648] 트랜스 1-벤질-4-옥틸-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르 라세미체(330 mg, 1.0 mmol)의 에탄올(4.9 mL) 용액 중의 30% Pd/C(330 mg) 혼탁액과 포름산(2.1 mL)을 주변 온도에서 22 시간 동안  $N_2$  하에 교반하였다. 이 시간 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 중발시켜 잔류물을 얻었다. 이를 에틸 아세테이트(20 mL)에 재용해시키고 포화 탄산수소나트륨 용액(20 mL)으로 세척하였다. 후자를 에틸 아세테이트로 재추출하고(2 x 20mL) 추출물을 합하여 건조시키고( $Na_2SO_4$ ) 중발시켜 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(174 mg, 0.68 mmol, 68%),  $m/z$  256 ( $MH^+$ ).  $C_{15}H_{29}NO_2$  정밀 질량 255.22.

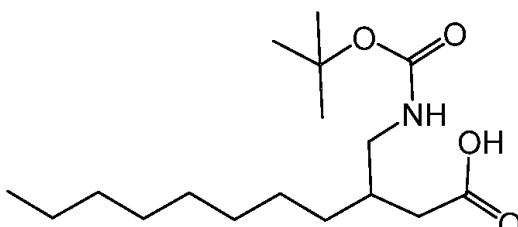
[0649] (iii) - 트랜스 4-옥틸-피롤리딘-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 3-에틸 에스테르 라세미체[0650] 트리에틸아민(114  $\mu$ L, 0.82 mmol)과 디클로로메탄(2 mL) 중의 디-*tert* 부틸 디카보네이트(178 mg, 0.82

mmol) 용액을 연속하여 디클로로메탄(8 mL) 중의 교반된 트랜스 4-옥틸-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(174 mg, 0.68 mmol) 라세미체 용액에 가하였다. 용액을 20 시간 동안 교반한 후 이를 디에틸 에테르(20 mL)로 희석하고 용액을 포화 염화암모늄 용액(30 mL)으로 세척하였다. 후자를 디에틸 에테르로 재추출하고(20 mL) 추출물을 합하여 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 중발시켜 무색 오일을 얻었다. 오일을 에틸 아세테이트/이소-헥산 구배로 용출하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다(196 mg, 0.55 mmol, 81%),  $m/z$  356 ( $\text{MH}^+$ ).  $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  정밀 질량 355.27.

[0651] (iv) - 트랜스 4-옥틸-피롤리딘-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 라세미체

[0652] 수산화리튬 1수화물(81 mg, 1.9 mmol) 수용액(1.5 mL)을 주변 온도에서 메탄올(6 mL) 중의 트랜스 4-옥틸-피롤리딘-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 3-에틸 에스테르(228 mg, 0.64 mmol) 라세미체의 교반된 용액에 가하였다. 용액을 17 시간 동안 교반한 다음 물(20 mL)로 희석하고 1 M 염산(1.85 mL)을 사용하여 pH 2로 조정하였다. 생성된 우윳빛 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고(3 x 15 mL) 추출물을 합하여 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 중발시켜 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(193 mg, 0.59 mmol, 92%),  $m/z$  328 ( $\text{MH}^+$ ).  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_4$  327.24.

[0653] *Tert*-부톡시카보닐-3-아미노메틸 운데카노산



[0654]

[0655] (i) - 3-니트로메틸 운데카노산 에틸 에스테르

[0656] 아세토니트릴(5.84 mL) 중의 (E)-운데카노산 에틸 에스테르(1.46 g, 6.8 mmol) 용액에 실온에서 니트로메탄(1.86 mL, 34.3 mmol)과 DBU(1.05 mL, 7.0 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 65 °C로 가열하고, 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(20 mL)와 물(20 mL) 사이에 분배하였다. 수층을 에틸 아세테이트(20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 0.1M HCl(30 mL), 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 추가 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 비정제 물질을 헥산 중의 0-80% 에틸 아세테이트로 용출하는 자동화 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 분획들을 분리하고 농축시켜 무색 오일을 얻었다. 수율 0.48 g, 26%.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (m, 16H,  $\text{CH}_2$ ), 1.42 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

[0657] (ii) - 3-아미노메틸 운데카노산 에틸 에스테르

[0658] 아세트산(5 mL) 중의 3-니트로메틸 운데카노산 에틸 에스테르(200 mg, 0.73 mmol) 용액에 실온에서 THF(10.52 mL), 물(2.1 mL), 진한 HCl(820  $\mu\text{l}$ ), 및 조금씩 나누어 Zn 분진(dust)(600 mg, 9.2 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 격렬하게 2.5 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼탁액을 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM(20 mL)으로 희석하고 물(20 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 아세테이트염을 얻었다. 수율 150 mg, 88%.  $m/z$  244.2 ( $\text{MH}^+$ ).  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_2$  243.22.

[0659] (iii) - *Tert*-부톡시카보닐-3-아미노메틸 운데카노산 에틸 에스테르

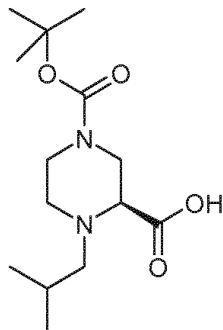
[0660] THF(20 mL) 중의 3-아미노메틸 운데카노산 에틸 에스테르(150 mg, 0.6 mmol) 용액에 트리에틸 아민(170  $\mu\text{l}$ , 1.2 mmol)을 가하였다. 10 분 후, 디-*tert*-부틸 디카보네이트(147 mg, 0.67 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중발 건조시키고; 비정제 물질을 물(20 mL)에 재용해시키고 DCM으로 추출하였다(20 mL). 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 비정제 물질을 헥산 중의 0-80% 에틸 아세테이트로 용출하는 자동화 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제

하였다. 분획들을 분리하고 증발시켜 무색 오일을 얻었다. 수율 70 mg, 33%.  $m/z$  ( $MH^+$ ). C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>N<sub>0</sub>4<sub>2</sub> 343.27.

[0661] (iv) - *Tert*-부톡시카보닐-3-아미노메틸 운데카노산

[0662] *Tert*-부톡시카보닐-3-아미노메틸 운데카노산 에틸 에스테르(70 mg, 0.2 mmol)를 THF(600  $\mu$ L)에 용해시켰다. 용액에 1M NaOH(4 mL)를 가하고 반응액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 물(20 mL)에 재용해시키고, DCM으로 추출하였다(20 mL). 수층을 분리하고, 1M HCl을 사용하여 pH 1로 산성화하고, DCM으로 추출하였다(20 mL). 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 황색 오일을 얻었다. 수율 40 mg, 63%.  $m/z$  316.63 ( $MH^+$ ). C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>0</sub>4 315.24.

[0663] (S)-4-이소부틸-피페라진-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르

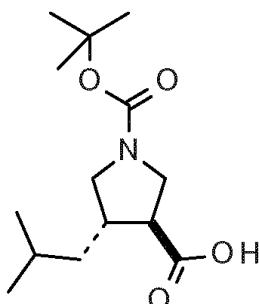


[0664]

[0665] (S)-4-옥틸-피페라진-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르에 대해 기재된 방법을 이용하여 이소-부틸알데히드와 (S)-피페라진-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르로부터 43% 수율로 표제 화합물을 제조하였다.  $m/z$  287 ( $MH^+$ ), C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 286.19.

[0666]

트랜스-4-이소부틸-피롤리딘-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 라세미체

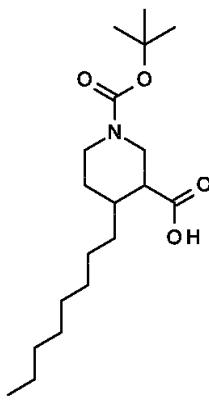


[0667]

[0668] 트랜스 4-옥틸-피롤리딘-1,3-디카복실산 1-*tert*-부틸 에스테르 라세미체에 대해 기재된 것과 유사한 반응순서로 (E)-5-메틸-헥스-2-에노산 에틸 에스테르(제조에 대해 문헌[*Synthesis* 2009, 15, 2634-45] 참조)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 경우,  $m/z$  272 ( $MH^+$ ), C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>0</sub>4 271.18.

[0669]

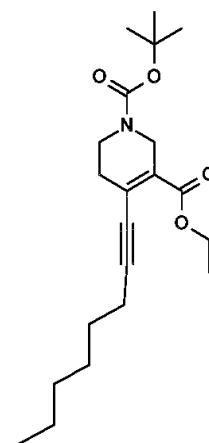
1-Tert-부톡시카보닐-4-옥틸-피페리딘-3-카복실산



[0670]

[0671]

(i) - 1-Tert-부틸 5-에틸 4-옥트-1-이닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1,5-디카복실레이트



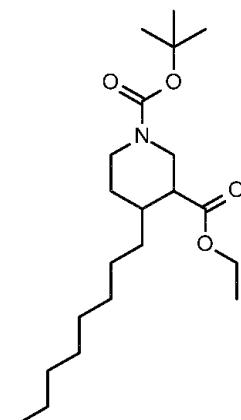
[0672]

[0673]

에틸 아세테이트(15 mL) 중의 1-*tert*-부틸 5-에틸 4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1,5-디카복실레이트(US 2011/0190278)(620 mg, 1.53 mmol) 용액에 1-옥틴(340  $\mu$ L, 2.31 mmol), 트리에틸아민(320  $\mu$ L, 2.30 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(54 mg, 0.077 mmol) 및 요오드화구리(3 mg, 0.015 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 50 °C에서 교반한 다음, 셀라이트를 통해 흡인 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 이소-헥산 중의 0 - 30% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(364 mg, 66%).  $m/z$  364 (MH $^+$ ), C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> 정밀 질량 363.241.

[0674]

(ii) - 1-Tert-부틸 3-에틸 4-옥틸피페리딘-1,3-디카복실레이트



[0675]

[0676]

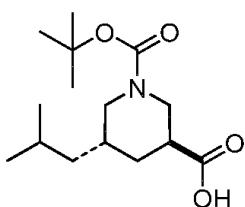
아세트산(25 mL) 중의 1-*tert*-부틸 5-에틸 4-옥트-1-이닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1,5-디카복실레이트(360 mg, 0.99 mmol) 용액에 산화백금(40 mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 수소화한 다음 추가량의

산화백금(50 mg)을 가하고 추가로 4 시간 동안 수소화하였다. 그 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 흡인여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하에 증발시킨 후 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 880 암모니아를 가하여 수층을 pH 10으로 조정하였다. 층을 분리한 후, 수성상을 에틸 아세테이트로 재추출한 다음 유기층을 합하여 소수성 프릿을 통과시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 이소-헥산 중의 0 - 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 {상대적 입체화학, 시스로 추정됨}(133 mg, 36%).  $m/z$  370 ( $MH^+$ ), C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>N<sub>0</sub>4 정밀 질량 369.288.

[0677] (iii) - 1-Tert-부톡시카보닐-4-옥틸-피페리딘-3-카복실산

[0678] 테트라하이드로푸란(2 mL)과 메탄올(2 mL) 중의 01-*tert*-부틸 03-에틸 4-옥틸피페리딘-1,3-디카복실레이트(110 mg, 0.30 mmol) 용액에 2 M 수산화나트륨 용액(2 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고 1M 염산을 가하여 pH 2로 조정하였다. 층을 분리한 후, 유기상을 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 얻었다(102 mg, 100%).  $m/z$  342 ( $MH^+$ ), C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>N<sub>0</sub>4 정밀 질량 341.257.

[0679] 트랜스-1-(*tert*-부톡시카보닐)-5-이소부틸피페리딘-3-카복실산 라세미체



[0680]

[0681] (i) - 5-이소부틸-니코틴산 에틸 에스테르

[0682] 이소부틸마그네슘 클로라이드(THF 중의 2 M 용액)(9.25 mL, 18.52 mmol)를 N<sub>2</sub> 하에 0 °C에서 THF(30 mL) 중의 브롬화아연(4.17 g, 18.52 mmol) 용액에 적가하고 생성된 혼탁액을 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고 디클로로메탄(252 mg, 0.309 mmol)과 착물을 이룬 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)를 가한 다음 THF(5 mL) 중의 5-브로모-니코틴산 에틸 에스테르(1.42 g, 6.17 mmol) 용액을 가하였다. 5 분 후, 반응액을 실온으로 가온시키고 3 시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고 상을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하여 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 용매를 증발시켜 비정제 오일을 얻었다. 이를 0 내지 50% EtOAc/i-헥산으로 용출하는 Biotage SP4, 50 g SNAP 카트리지로 정제하여 5-이소부틸-니코틴산 이소부틸 에스테르(365 mg) 다음에 5-이소부틸-니코틴산 에틸 에스테르(576 mg)를 얻었다.

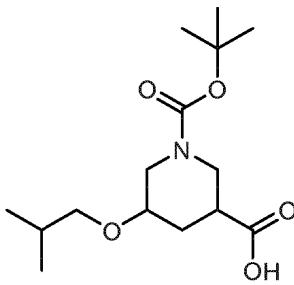
[0683] 5-이소부틸-니코틴산 이소부틸 에스테르: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.10 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.10 (1H, s), 4.15 (2H, d), 2.55 (2H, d), 2.10 (1H, sept), 1.95 (1H, sept), 1.05 (6H, d), 0.95 (6H, d).

[0684] 5-이소부틸-니코틴산 에틸 에스테르: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.05 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.10 (1H, s), 4.45 (2H, q), 2.55 (2H, d), 1.90 (1H, sept), 1.45 (3H, t), 0.95 (6H, d).

[0685] (ii) - 트랜스-1-(*tert*-부톡시카보닐)-5-이소부틸피페리딘-3-카복실산 라세미체

[0686] 트랜스-1-(*tert*-부톡시카보닐)-5-옥틸 3-카복실산에 대해 기재한 것과 동일한 조건하에 5-이소부틸-니코틴산 에틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다.  $m/z$  (ES<sup>-</sup>) 284 (M-H). C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>0</sub>4 285.19.

[0687] 화합물의 트랜스 기하형태는 표제 화합물의 탈보호 형태의 NMR 분석에 의해 확인하였다.

[0688] 1-*tert*-부톡시카보닐-5-이소부톡시-피페리딘-3-카복실산

[0689]

(i) - 메틸 5-이소부톡시피페리딘-3-카복실레이트

[0691]

디메틸포름아미드(20 mL) 중의 메틸 5-하이드록시니코티네이트(1.5 g, 9.80 mmol) 용액에 탄산칼륨(2.7 g, 19.6 mmol)과 1-브로모-2-메틸프로판(1.2 mL, 11.0 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 5 시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리한 후, 수성상을 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 이소-헥산 중의 0 - 100% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(1.29 g, 63%).  $m/z$  210 ( $MH^+$ ),  $C_{11}H_{15}NO_3$  정밀 질량 209.105.

[0692]

(ii) - 메틸 5-이소부톡시피페리딘-3-카복실레이트

[0693]

아세트산(50 mL) 중의 메틸 5-이소부톡시피페리딘-3-카복실레이트(1.5 g, 7.18 mmol) 용액에 산화백금(100 mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 3 일 동안 수소화한 다음 추가 량의 산화백금(50 mg)을 가하고 혼합물을 추가로 5 시간 동안 수소화하였다. 그 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 흡인여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하에 증발시킨 다음 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 880 암모니아를 첨가하여 수층을 pH 10으로 조정하였다. 층을 분리한 후, 수성상을 에틸 아세테이트로 재추출한 다음 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후 여과하였다. 용매를 감압 증발시켜 비정제 표제 화합물을 얻었다(961 mg).  $m/z$  216 ( $MH^+$ ),  $C_{11}H_{21}NO_3$  정밀 질량 215.152.

[0694]

(iii) 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 5-이소부톡시피페리딘-1,3-디카복실레이트

[0695]

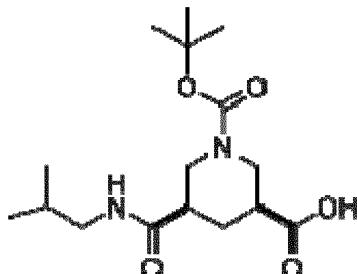
디클로로메탄(50 mL) 중의 메틸 5-이소부톡시피페리딘-3-카복실레이트(960 mg, 4.49 mmol) 용액에 디-*tert*-부틸 디카보네이트(1.1 g, 5.04 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음 감압 농축시켰다. 잔류물을 이소-헥산 중의 0 - 100% 디에틸 에테르로 용출하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(665 mg, 47%).  $m/z$  260 ( $MH^+ - tBu$ ),  $C_{12}H_{21}NO_5$  정밀 질량 259.142.

[0696]

(iv) - 1-*tert*-부톡시카보닐-5-이소부톡시-피페리딘-3-카복실산

[0697]

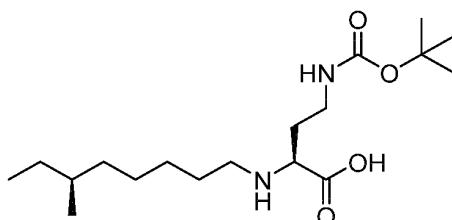
디옥산(5 mL)과 물(2.5 mL) 중의 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 5-이소부톡시피페리딘-1,3-디카복실레이트(660 mg, 2.1 mmol) 용액에 수산화리튬 1수화물(266 mg, 6.33 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음 부분적으로 감압 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고 1 M 염산을 가하여 수층을 pH 1로 조정하였다. 층을 분리한 후, 수성상을 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 얻었다(348 mg, 55%).  $m/z$  302 ( $MH^+$ ),  $C_{15}H_{27}NO_5$  정밀 질량 301.189.

[0698] (3RS,5SR)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-5-(이소부틸카바모일) 피페리딘-3-카복실산

[0699]

[0700] THF(5 mL) 중의 2,4-디옥소-3-옥사-7-아자-비사이클로[3.3.1]노난-7-카복실산 *tert*-부틸 에스테르(합성에 대해 서는 US2008/0319018 A1호 참조)(70 mg, 0.27 mmol) 용액에 이소부틸아민(27  $\mu$ L, 0.27 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반되도록 하였다. 그 후, 반응 혼합물을 증발 건조시켜 연황색 고체를 얻었다(수율 90 mg, 정량적)  $m/z$  329.0 ( $MH^+$ ), C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 328.20.

[0701]

(S)-4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노-2-((S)-6-메틸옥틸)아미노)부타노산

[0702]

[0703] (i) (S)-6-메틸옥탄알

[0704] 질소 기체 대기하에, DCM (3 mL) 중의 (S)-(+)-6-메틸-1-옥탄올(197 mg, 1.36 mmol)[TCI Ltd]을 실온에서 0.3M 데스 마르틴 페리오디난 용액(Dess Martin periodinane solution)(5 mL, 1.5 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 에테르(50 mL)에 재현탁시키고 여과하였다. 여액을 증발시켜 무색 오일을 얻었다. 오일을 헥산/에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(80 mg, 41%).

[0705] (ii) 메틸 (S)-4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-((S)-6-메틸옥틸)아미노)부타노에이트

[0706] (S)-4-옥틸-피페라진-1,3-디카복실산 1-*tert* 부틸 에스테르에 대해 기재된 환원적 알킬화 방법을 이용하여 (S)-6-메틸옥탄알을 메틸 (S)-4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-아미노부타노에이트와 반응시켰다. 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다(80 mg, 42%),  $m/z$  359.2 ( $MH^+$ ). C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 정밀 질량 358.28.

[0707]

(S)-4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노-2-((S)-6-메틸옥틸)아미노)부타노산

[0708] 메탄올(5 mL) 중의 메틸 (S)-4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2-((S)-6-메틸옥틸)아미노)부타노에이트(80 mg, 0.22 mmol) 용액에 물(1 mL) 중의 수산화리튬(11 mg, 0.44 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 1M 염산으로 수성상을 산성화하고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 증발시켜 표제 화합물을 얻었다(50 mg, 66%),  $m/z$  345.2 ( $MH^+$ ), C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 정밀 질량 344.27.

[0709] 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로헥실부타노산

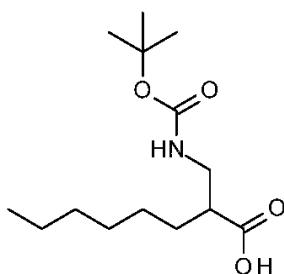


[0710]

[0711] 아세트산(2 mL) 중의 산화백금(80 mg, 0.28 mmol) 혼탁액을 아세트산(20 mL) 중의 교반된 4-Boc-아미노-2-페닐-부티르산(300 mg, 1.07 mmol) 용액에 가하였다. 반응액을 주변 온도 및 대기압 하에 24 시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 아세트산(20 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압 증발시켜 황색 오일을 얻었다(300 mg, 98%).  $m/z$  285.9( $M^+$ ),  $C_{15}H_{27}NO_4$  정밀 질량 285.19.

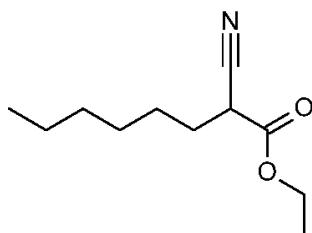
[0712]

2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]메틸]옥타노산



[0713]

(i) 에틸 2-시아노옥타노에이트



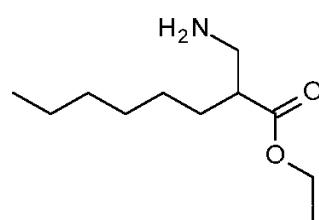
[0715]

[0716]

아세톤(100 mL) 중의 에틸 시아노아세테이트(2 mL, 19.0 mmol), 1-요오도헥산(3.0 mL, 20.0 mmol) 및 탄산칼륨(2.76 g, 20.0 mmol) 혼합물을 4 시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 아세톤으로 세척하였다. 여액을 감압 증발시킨 다음 디클로로메탄과 포화 염화암모늄 용액 사이에 분배하였다. 층을 분리한 후, 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성물을 이소-헥산 중의 0 - 30% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(2.29 g, 61%).  $m/z$  198 ( $MH^+$ ),  $C_{11}H_{19}NO_2$  정밀 질량 197.14.

[0717]

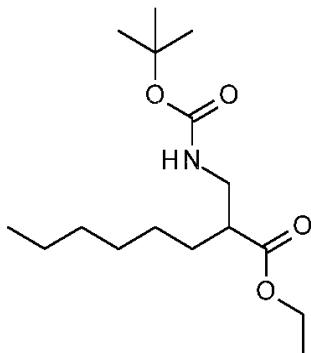
(ii) 에틸 2-(아미노메틸)옥타노에이트



[0718]

[0719] 메탄올(40 mL) 중의 에틸 2-시아노옥타노에이트(880 mg, 4.47 mmol) 용액에 염화코발트(1.14 g, 8.76 mmol)를 가하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 다음 소듐 보로하이드(1.67 g, 44 mmol)로 나누어 처리하였다. 첨가가 종료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 추가로 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M 염산으로 켓칭하고 2 분 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물에 .880 암모니아를 가하여 ~ pH 11로 염기성화하고 생성물을 디클로로메탄으로 추출하였다(×4). 유기상을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 연갈색 오일로서 비정제 표제 화합물을 얻었다(775 mg, 86%).  $m/z$  202 ( $MH^+$ ),  $C_{11}H_{23}NO_2$  정밀 질량 201.17.

[0720] (iii) 에틸 2-[*(tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]옥타노에이트

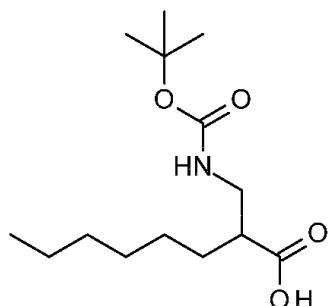


[0721]

[0722] 디클로로메탄(50 mL) 중의 에틸 2-(아미노메틸)옥타노에이트(775 mg, 3.86 mmol) 용액에 디-*tert*-부틸 디카보네이트(1.0 g, 4.58 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 생성물을 이소-헥산 중의 0 - 20% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(818 mg, 71%).  $m/z$  246 ( $M-BOC^+$ ),  $C_{16}H_{31}NO_4$  정밀 질량 301.22.

[0723]

(iv) 2-[*(tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]옥타노산



[0724]

[0725] 디옥산(12 mL)과 물(6 mL) 중의 에틸 2-[*(tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]옥타노에이트(816 mg, 2.71 mmol) 용액에 수산화리튬(350 mg, 8.33 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음 감압하에 부분적으로 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르와 물 사이에 분배하고 1 M 염산을 가하여 pH 1로 조정하였다. 총을 분리한 후, 수성상을 디에틸 에테르로 재추출하였다(×2). 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 무색 오일을 얻었다(715 mg, 97%).  $m/z$  272 ( $M-H^-$ ),  $C_{14}H_{27}NO_4$  정밀 질량 273.19.

[0726]

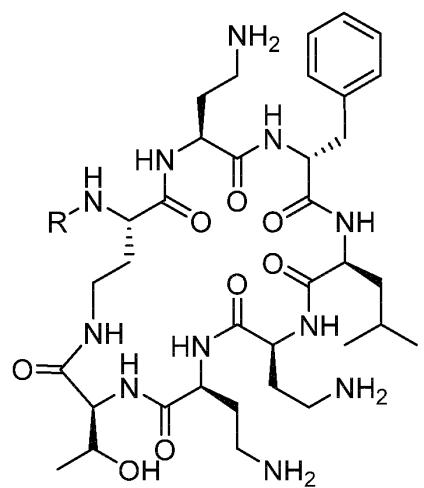
합성 실시예

[0727]

표 4A는 본 발명의 실시예를 포함한다.

[0728]

달리 특정되지 않는 한 모든 화합물들은 TFA 염으로 분리되었다. 화합물 D9, D11, D15 및 D25는 또한 본 명세서에 기재된 일반적 방법에 따라 아세테이트염으로 제조되었다. 표의 구조들은 폴리믹신 B 헵타펩티드 골격(이하, PMBH) 상의 N-말단기(-R)와 측쇄를 도시한다. 상대적 입체화학은 굽은선 또는 점선으로 도시한다. 절대적 입체화학은 굽은 쇄기 결합 또는 점 쇄기 결합으로 도시한다. PMBH 골격은 다음과 같다:



[0729]

[0730]

#### 표 4A - 실시예 화합물

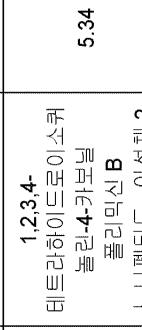
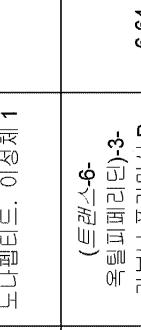
Ex.	R	화학식	질량	제조방법	sm	명칭	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D1		C54H85 N15O12	1135.7	2A	Int. 7	트랜스-4-페닐풀리민-3-카보닐풀리민산 B 노나페놀디드. 이성체 1	5.13	1136 [MH <sup>+</sup> ]
D2		C54H85 N15O12	1135.7	2A	Int. 7	트랜스-4-페닐풀리민-3-카보닐풀리민산 B 노나페놀디드. 이성체 2	5.23	1137 [MH <sup>+</sup> ]
D3		C54H87 N15O12	1137.7	2A	Int. 7	4-아미노-2-벤질부타노일풀리민산 B 노나페놀디드. 이성체 1	5.17	1139 [MH <sup>+</sup> ] 570 [M+2H] <sup>2+</sup>
D4		C54H87 N15O12	1137.7	2A	Int. 7	4-아미노-2-벤질부타노일풀리민산 B 노나페놀디드. 이성체 2	5.44	1139 [MH <sup>+</sup> ] 570 [M+2H] <sup>2+</sup>

[0731]

Ex.	R	화학식	질량	제조방법	sm	명칭	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D5		C53H85 N15O12	1123.7	2A	Int. 7	3-아미노-2-부틸프로파노일풀리미노나펜티드. 이성체 1	5.57	1124 [MH <sup>+</sup> ] 563 [M+2H] <sup>2+</sup>
D6		C53H85 N15O12	1123.7	2A	Int. 7	3-아미노-2-부틸프로파노일풀리미노나펜티드. 이성체 2	5.83	1124 [MH <sup>+</sup> ] 563 [M+2H] <sup>2+</sup>
D7		C55H87 N15O12	1149.7	2A	Int. 7	(5-페닐-피페리딘)-3-카보닐풀리미신 B 노나펜티드. 이성체 1	5.66	1151 [MH <sup>+</sup> ]
D8		C55H87 N15O12	1149.7	2A	Int. 7	(5-페닐-피페리딘)-3-카보닐풀리미신 B 노나펜티드. 이성체 2	5.93	1151 [MH <sup>+</sup> ] 577 [M+2H] <sup>2+</sup>
D9		C51H89 N15O12	1103.7	2A	Int. 7	3(S)-3-아미노메틸-5-메틸 헥사노일풀리미신 B 노나펜티드	5.29	1104 [MH <sup>+</sup> ]

[0732]

[0733]

Ex.	R	화학식	질량	제조방법	sm	명칭	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D15		C53H83 N15O12	1121.6	2A	Int. 7	1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴 놀린-4-카보닐 풀리미신 B 노나펩티드. 이성체 2	5.34	1122 [MH <sup>+</sup> ] 561 [M+2H] <sup>2+</sup>
D16		C57H99 N15O12	1185.8	2A	Int. 7	( <i>4</i> / <i>5</i> -6- 옥틸페퍼리딘)-3- 카보닐풀리미신 B 노나펩티드. 이성체 1	6.20	594 [M+2H] <sup>2+</sup>
D17		C57H99 N15O12	1185.8	2A	Int. 7	( <i>4</i> / <i>5</i> -6- 옥틸페퍼리딘)-3- 카보닐풀리미신 B 노나펩티드. 이성체 2	6.60	1186 [MH <sup>+</sup> ] 594 [M+2H] <sup>2+</sup>
D18		C57H99 N15O12	1185.8	2A	Int. 7	(트리스-6- 옥틸페퍼리딘)-3- 카보닐풀리미신 B 노나펩티드. 이성체 1	6.37	594 [M+2H] <sup>2+</sup>
D19		C57H99 N15O12	1185.8	2A	Int. 7	(트리스-6- 옥틸페퍼리딘)-3- 카보닐풀리미신 B 노나펩티드. 이성체 2	6.64	1186 [MH <sup>+</sup> ] 594 [M+2H] <sup>2+</sup>

Ex.	R	화학식	질량	제조방법	sm	명칭	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D20		C57H99 N15O12	1185.8	2A	Int. 7	( <i>4/5</i> -5-옥틸피페리딘)-3-카보닐 폴리익신 B 노나헵티드. 이성체 1	6.29	594 [M+2H] <sup>2+</sup>
D21		C57H99 N15O12	1185.8	2A	Int. 7	( <i>4/5</i> -5-옥틸피페리딘)-3-카보닐 폴리익신 B 노나헵티드. 이성체 2	6.75	1187 [MH <sup>+</sup> ]
D22		C57H99 N15O12	1185.8	2A	Int. 7	(트랜스-5-옥틸피페리딘)-3-카보닐 폴리익신 B 노나헵티드. 이성체 1	6.36	1187 [MH <sup>+</sup> ] 594 [M+2H] <sup>2+</sup>
D23		C57H99 N15O12	1185.8	2A	Int. 7	(트랜스-5-옥틸피페리딘)-3-카보닐 폴리익신 B 노나헵티드. 이성체 2	6.81	1186 [MH <sup>+</sup> ] 594 [M+2H] <sup>2+</sup>
D24		C50H87 N15O12	1089.7	2A	Int. 7	2-아미노 메틸-4-헵ти노일 폴리익신 B 노나헵티드. 이성체 1	5.14	1090 [MH <sup>+</sup> ] 546 [M+2H] <sup>2+</sup>

Ex.	R	화학식	질량	제조방법	sm	명칭	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D25		C50H87 N15O12	1089.7	2A	Int. 7	2-아미노메틸-4-메틸 펜타노일풀리믹신 B 노나펩티드. 이성체 2	5.21	1090 [M+H] 546 [M+2H] <sup>2+</sup>
D26		C56H99 N15O12	1173.8	2A	Int. 7	2-(2-아미노에틸)- 운데카노일풀리믹신 B 노나펩티드. 이성체 1	6.62	1174 [M+H] 588 [M+2H] <sup>2+</sup>
D27		C56H99 N15O12	1173.8	2A	Int. 7	2-(2-아미노에틸)- 운데카노일풀리믹신 B 노나펩티드. 이성체 2	6.14	1175[MH +] 588 [M+2H] <sup>2+</sup>
D28		C56H98 N16O12	1186.8	2A	Int. 7	(S)-1-옥틸-파페라진- 2-카보닐풀리믹신 B 노나펩티드.	5.99	1187 [M+H] 594 [M+2H] <sup>2+</sup>
D29		C51H89 N15O12	1103.7	2A	Int. 7	(S)-2-아미노메틸-4- 디메틸 펜타노일풀리믹신 B 노나펩티드	5.36	1105 [M+H] 553 [M+2H] <sup>2+</sup>

Ex.	R	화학식	질량	제조방법	sm	명칭	HPLC 재류 시간(분)	m/z
D30		C56H97 N15O12	1171.7	2A	Int. 7	트랜스-4-옥틸피롤리딘-3-카보닐 폴리믹신 B 노나펩타드. 이성체 1	6.51	1173 [M+H] 587 [M+2H] <sup>2+</sup>
D31		C56H97 N15O12	1171.7	2A	Int. 7	트랜스-4-옥틸피롤리딘-3-카보닐 폴리믹신 B 노나펩타드. 이성체 2	6.10	1173 [M+H] 587 [M+2H] <sup>2+</sup>
D32		C55H97 N15O12	1159.7	2A	Int. 7	3-0-(2-아미노에틸-운데카노일 폴리믹신 B 노나펩타드. 이성체 1	6.31	1161 [M+H] 581 [M+2H] <sup>2+</sup>
D33		C55H97 N15O12	1159.7	2A	Int. 7	3-0-(2-아미노에틸-운데카노일 폴리믹신 B 노나펩타드. 이성체 2	6.41	1161 [M+H] 581 [M+2H] <sup>2+</sup>

Ex.	R	화학식	질량	제조방법	sm	명칭	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D34		C57H99 N15O12	1185.8	2A	Int. 7	<b>4-옥틸피페리딘-3-카보닐풀리미신 B</b> 노나펜티드. 이성체 1	6.19	1187 [MH <sup>+</sup> ] 594 [M+2H] <sup>2+</sup>
D35		C57H99 N15O12	1185.8	2A	Int. 7	<b>4-옥틸피페리딘-3-카보닐풀리미신 B</b> 노나펜티드. 이성체 2	6.76	1187 [MH <sup>+</sup> ] 594 [M+2H] <sup>2+</sup>
D36		C52H90 N16O12	1130.7	2A	Int. 7	<u><b>(S)-1-(2-아미노메틸프로필)-</b></u> <u><b>피페리진-2-카보닐</b></u> <u><b>풀리미신 B</b></u> <u><b>노나펜티드</b></u>	5.28	1132 [MH <sup>+</sup> ] 567 [M+2H] <sup>2+</sup>
D37		C51H89 N15O12	1103.7	2A	Int. 7	<b>3(R)-3-아미노메틸-5-</b> <b>메틸 헥사노일</b> <b>풀리미신 B</b> <b>노나펜티드</b>	5.28	553 [M+2H] <sup>2+</sup>

[0738]

Ex.	R	화학식	질량	제조방법	sm	명칭	HPLC 채류 시간(분)	m/z
D38		C52H89 N15O12	1115.7	2A	Int. 7	트랜스-4-(2-메틸프로필)파롤리딘-3-카보닐풀리믹신 B-노나펩티드. 0성체 1	5.18	1117 [M+H] 559 [M+2H] <sup>2+</sup>
D39		C52H89 N15O12	1115.7	2A	Int. 7	트랜스-4-(2-메틸프로필)파롤리딘-3-카보닐풀리믹신 B-노나펩티드. 0성체 2	5.43	1117 [M+H] 559 [M+2H] <sup>2+</sup>
D40		C57H87 N15O12	1173.7	2A	Int. 7	2-아이노메틸-3-나프탈렌-2-일-프로파노일풀리믹신 B-노나펩티드. 0성체 1	5.60	1175[MH] +
D41		C57H87 N15O12	1173.7	2A	Int. 7	2-아이노메틸-3-나프탈렌-2-일-프로파노일풀리믹신 B-노나펩티드. 0성체 2	5.94	1175[MH] +
D42		C50H87 N15O12	1089.6	3	Int 5	3(S)-3-아미노메틸-5-메틸 헥사노일 L-Trp-L-Dap-풀리믹신 B-헵타펩티드	5.41	1090 [M+H] 546 [M+2H] <sup>2+</sup>

[0740]

Ex.	R	화학식	질량	제조방법	명칭	HPLC 측정 시간(분)	m/z
D48		C53H91 N15O12	1129.7	2A	Int 7 (2S)-5-(2- 메틸프로필)- 피페리딘)-3-카보닐 풀리믹신 B 노나펩티드 이성체 2	5.61	1130 [M+H] 566 [M+2H] <sup>2+</sup>
D49		C53H91 N15O12	1129.7	2A	Int 7 (트랜스-5-(2- 메틸프로필)- 피페리딘)-3-카보닐 풀리믹신 B 노나펩티드 이성체 1	5.25	1130 [M+H] 566 [M+2H] <sup>2+</sup>
D50		C53H91 N15O12	1129.7	2A	Int 7 (트랜스-5-(2- 메틸프로필)- 피페리딘)-3-카보닐 풀리믹신 B 노나펩티드 이성체 2	5.58	1130 [M+H] 566 [M+2H] <sup>2+</sup>
D51		C50H88 N16O12	1104.7	2A	Int 7 (S)-2-(2- 메틸프로필아미노)-3- 아미노프로파노일 풀리믹신 B 노나펩티드	5.23	1105 [M+H] 552 [M+2H] <sup>2+</sup>
D52		C55H88 N16O12	1164.7	2A	Int 7 (S)-1-벤질 피페라진-2- 카보닐 풀리믹신 B 노나펩티드.	5.45	1166 [M+H] 583 [M+2H] <sup>2+</sup>

[0741]

비교 화합물은 폴리믹신 B(PMB), C1(NAB-739) 및 C2(CB-182,804)였다.

[0743]

CB-182,804(C2)는 N-말단에 아릴 우레아 치환기를 갖는 폴리믹신 데카펩티드 유도체이며, 이는 폴리믹신 B(WO 2010/075416호에 화합물 5로 제시됨)보다 낮은 독성을 나타내는 것으로 청구되었고, 본 발명자들에 의해 제조되었다. C1 역시 회사 내에서 제조되었으며, NAB-739(예를 들어, WO 2008/017734호에서 바라(Vaara) 등에 의해 기재됨)에 해당한다. 다른 비교 화합물들을 표 4B에 나타낸 바와 같이 회사 내에서 제조하였다.

[0744]

표 4B - 추가의 비교 화합물

Ex.	-R	화학식	질량	제조방법	sm	영성	HPLC 체류 시간(분)	m/z
CC3		C58H87 N17O14	1245.7	3B	Int 5	문현[T.M. Magee et al, J. Med. Chem., 2013, 56(79)]의 조합물 5x	5.24	1247 [MH <sup>+</sup> ]
CC4		C55H96 N16O13	1189.5	3B	Int 7	옥타노일 폴리믹신 B 데카페티드	5.97	1190 [MH <sup>+</sup> ] 595 [M+2H] <sup>2+</sup> 397 [M+3H] <sup>3+</sup>
CC5		C53H91 N15O13	1146.4	3B	Int 7	옥타노일-Gly- 폴리믹신 B 노나페티드	6.17	1147 [MH <sup>+</sup> ]
CC6		C51H88 H14O12	1088.7	1	Int 2	옥타노일 폴리믹신 B 노나페티드, 설파이트염	6.29	1089.6 [MH <sup>+</sup> ]

[0745]

Ex.	화학식	질량 C52H83 N15O12	제조방법 2A	sm Int 7	영성 D-Phe 폴리믹신 B 노나펩티드	HPLC 체류 시간(분) 5.43	m/z 1110 [M+H] 555 [M+2H] 2+
CC7							
CC8		C53H90 N16O13	2A	Int 7		5.30	1159 [M+H] 580 [M+2H] 2+

[0746]

#### 추가 합성 실시예

[0747]

표 4C는 본 발명의 부가적인 화합물을 포함한다. 마지막 커플링 단계에서 디사이클로헥실 카보디이미드를 사용하는 실시예 D93과 달리, 모든 화합물을 상기 기재한 바와 같이 일반적인 방법 2A를 사용하여 제조하였다. 모든 화합물을 TFA 염으로 분리하였다. 화합물 D65, D67, D69, D76, D77, D78, D81 및 D86은 또한 아세테이트 염으로 제조하였다.

[0748]

구조들은 폴리믹신 B 또는 폴리믹신 E 헵타펩티드 골격(이하, PMBH 또는 PMEH) 상의 N-말단기와 측쇄를 도시한다. 상대적 입체화학은 굽은선 또는 점선으로 도시한다. 절대적 입체화학은 굽은 쇄기 결합 또는 점 쇄기 결합으로 도시한다.

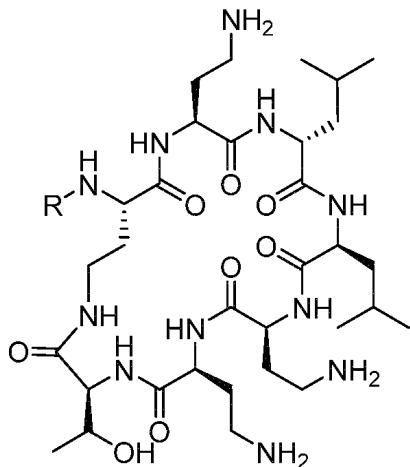
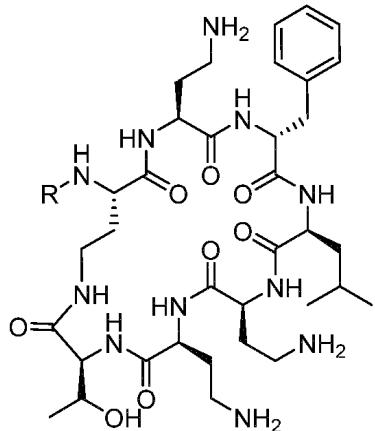
[0749]

표 4C에서, 골격은 하기 나타낸 바와 같이 폴리믹신 B("B") 및 폴리믹신 E("E") 골격을 지칭한다. R- 은 헵타펩티드 상의 N-말단 및 측쇄이다.

[0750]

유사하게, 표 4D에서, 골격은 하기 나타낸 바와 같이 폴리믹신 B("B") 및 폴리믹신 E("E") 골격을 지칭한다.

R- 은 헵타펩티드 상의 N-말단 및 측쇄이다.



[0752]

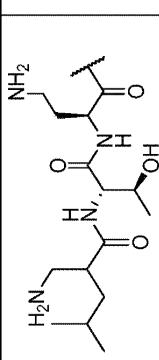
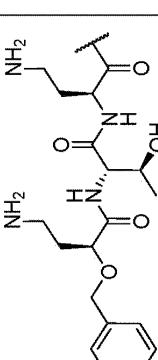
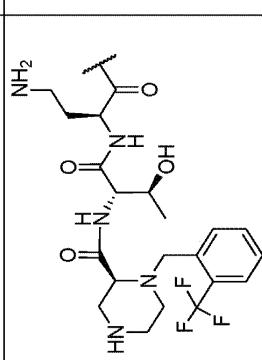
[0753] 폴리믹신 B 헵타펩티드 골격(PMBH)

폴리믹신 E 헵타펩티드 골격(PMEH)

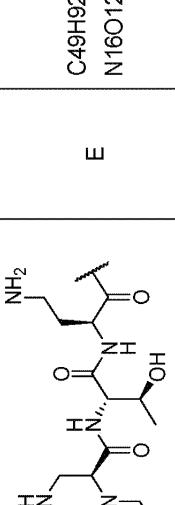
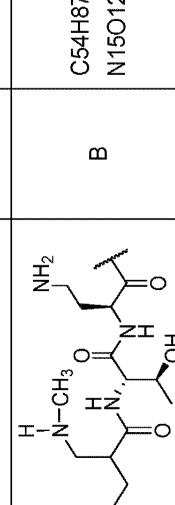
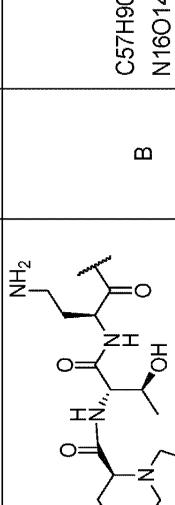
[0754] 표 4D: 모든 화합물을 TFA 염으로 분리하였다. 화합물 D95, D100, D101, D102, D103, D104, D105, D106, D107 및 D114는 또한 아세테이트 염으로 제조하였다.

[0755]

표 4C - 추가 실시예 화합물

Ex	R- 스캐폴드 (Scaffold)	화학식	질량 C47H89 N15O12	출발물질 Int. 10	명칭 2-아미노메틸-4- 메틸 펜타노일폴리미- 신 E 노나펩티드.	HPLC 체류 시간(min)	m/z 1056[MH <sup>+</sup> ] 529[M+2H] <sup>2+</sup>
D53		E				5.27	
D54		B	C54H87 N15O13	Int 7	(S)-4-아미노-2- (벤질옥시)부탄-2- 일폴리미신 B 노나펩티드	5.47	1154[MH <sup>+</sup> ] 578[M+2H] <sup>2+</sup>
D55		B	C56H87 F3N16O 12	Int 7	1-(2- 트리플루오로메- 틸벤질)피페라진- 2-카보닐 폴리미신 B 노나펩티드	5.88	1234[MH <sup>+</sup> ] 617[M+2H] <sup>2+</sup>

[0756]

Ex	R-	스카폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	영성	HPLC 채류 시간(min)	m/z
D56		E	C49H92 N16O12	1096.7	Int 10	(S)-1-(2- 메틸프로필)- 피페리진-2- 카보닐 폴리믹신 B 노나펩티드	5.07	578[M+2H] <sup>2+</sup>
D57		B	C54H87 N15O12	1137.7	Int 7	2-번질-3- (메틸아미노)프로 파노일 폴리믹신 B 노나펩티드	5.49	1138.6[MH <sup>+</sup> ]
D58		B	C57H90 N16O14	1222.7	Int 7	(S)-1-((2,3- 디하이드로벤조[ b][1,4][디옥신-6- 일)메틸)피페라진 -2-카보닐 폴리믹신 B 노나펩티드	5.38	1224[MH <sup>+</sup> ] 613[M+2H] <sup>2+</sup>
D59		B	C53H86 N16O12	1138.7	Int 7	(S)-3-0[0]노-2- (벤질아미노)프로 파노일 폴리믹신 B 노나펩티드	5.27	1140[MH <sup>+</sup> ] 570[M+2H] <sup>2+</sup>

Ex	R-	스캐폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 체류 시간[min]	시간[min]	m/z
D60		B		C60H91 N17O13	1257.7	Int 7	(S)-1-((6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로페리디인-3-일)메틸)페리진-2-카보닐 폴리믹신 B 노나펩티드	5.19	1259[MH <sup>+</sup> ] 630[M+2H] <sup>2+</sup>
D61		B		C53H85 N15O13	1139.6	Int 7	(S)-3-아이노-2-(벤질옥시)프로파노일 폴리믹신 B 노나펩티드	5.10	1141[MH <sup>+</sup> ] 571[M+2H] <sup>2+</sup>

[0759]

Ex	R-	스캐폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	영장	HPLC 채류 λ t(min)	m/z
						헵타펩티드		
D66			C57H90 N16O13	1206.7	Int 7	4/5- (벤질카바모일)피 페리딘-3-카보닐 폴리믹신 B 노나펩티드	5.45	1207.7 [MH <sup>+</sup> ]
D67			C55H88 N16O13	1180.7	Int7	1-(2- 하이드록시벤질) 피페리진-2- 카보닐 폴리믹신 B 노나펩티드	5.83	1181[MH <sup>+</sup> ] 591[M+2H] <sup>2+</sup>

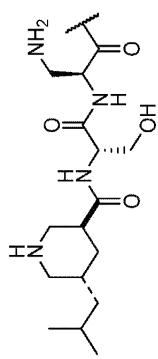
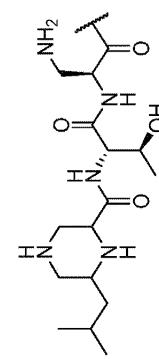
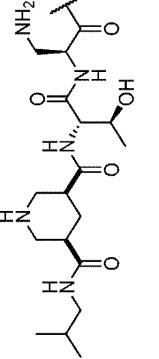
Ex	R-	스캐폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 채류 시간(min)	m/z
D68		B	C51H87 N15O12	1101.7	Int 11	트랜스-4-(2-메틸프로필) 피롤리딘-3-카보닐-L-Thr-L-Dap-폴리익신 B 헵타펩티드	5.34	1103[MH <sup>+</sup> ] 552[M+2H] <sup>2+</sup>
D69		B	C51H88 N16O12	1116.7	Int11	(S)-1-0-소부틸 피페라진-2-카보닐-L-Thr-L-Dap-폴리익신 B 헵타펩티드	5.20	1118[MH <sup>+</sup> ] 559[M+2H] <sup>2+</sup>
D70		B	C52H89 N15O13	1131.7	Int11	5- 0-소부특시피페 리딘-3-카보닐-L-Thr-L-Dap- 폴리익신 B 헵타펩티드	5.47	1133 [MH <sup>+</sup> ] 567 [M+2H] <sup>2+</sup>

Ex	R-	스카폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	영장	HPLC 체류 시간(min)	m/z
D71		B		C55H86 F3N16O 12	Int 11	1- <i>(2</i> - 트리플루오로메 틸벤질)파페라진- 2-카보닐 L-Thr- L-Dap-풀리미신 B 헬타펩티드	5.85	1219[MH <sup>+</sup> ] 610[M+2H] <sup>2+</sup> 407[M+3H] <sup>3+</sup>
D72		E		C53H89 F3N16O 12	Int 10	1- <i>(2</i> - 트리플루오로메 틸벤질)파페라진- 2-카보닐 풀리미신 E 노나펩티드	5.70	1200[MH <sup>+</sup> ] 600[M+2H] <sup>2+</sup>
D73		B		C53H92 N16O14 S	Int 7	5- <i>(2</i> - 메틸프로필)셀포 아미도)파페리딘- 3-카보닐- 풀리미신 B	5.42	1210[MH <sup>+</sup> ] 609[M+2H] <sup>2+</sup>

Ex	R-	스카폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 채류 시간(min)	m/z
					노나펩티드			
D74	 B	 C52H90 N16O12	 1130.7	Int 11	4- (0 소부틸아미노) 피페리딘-3- 카보닐 L-Thr-L- Dap-풀리믹신 B 헵타펩티드	5.14	566[M+2H] <sup>2+</sup>	
D75	 B	 C56H88 N16O13	 1192.7	Int 11	4/-5- (벤질카바모일)피 페리딘-3-카보닐 L-Thr-L-Dap- 풀리믹신 B 헵타펩티드	5.58	1193.8 [M+H] <sup>+</sup>	

Ex	R-	스캐폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 체류 시간(min)	m/z
D76		B	C53H83 F3N16O 12	1192.6	Int 11	(S)-3-0-[D]-2- (2- 트리플루오로메 틸벤질)아미노)프 로파노일 L-Thr- L-Dap-폴리믹신 B 헬타펩티드	5.77	5977[M+2H] <sup>2+</sup>
D77		E	C49H91 N15O12	1081.7	Int 14	(트랜스-5- (0-소부틸 - 페리딘)-3- 카보닐 L-Thr-L- Dap-폴리믹신 E 헵타펩티드	5.52	1083[MH] <sup>+</sup> 542[M+2H] <sup>2+</sup>
D78		B	C54H91 N15O12	1141.7	Int 11	(트랜스-5- (시이클로헥실 - 페리딘)-3- 카보닐 L-Thr-L- Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드	5.92	1143[MH] <sup>+</sup> 572[M+2H] <sup>2+</sup>

[0764]

Ex	R-	스캐폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 셰류 시간(min)	m/z
D79		B	C51H87 N15O12	1101.7	Int 12	( $\text{D}-\text{L}$ -5-(0-소부틸-3-아미노하이드로프로판오일)프로판-1-아민) 카보닐 L-Ser-L-Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드	5.61	552[M+2H] <sup>2+</sup>
D80		B	C51H88 N16O12	1116.7	Int 11	$\text{D}-$ 0-소부틸프라 진-2-카보닐 L- Thr-L-Dap- 폴리믹신 B 헵타펩티드	5.45	1118[MH] <sup>+</sup> 559[M+2H] <sup>2+</sup>
D81		B	C53H90 N16O13	1158.7	Int 11	$\text{D}-$ (0-소부틸카바모 일)프라린-3- 카보닐 L-Thr-L- Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드	5.54	1159.9 [MH] <sup>+</sup>

Ex	R-	스캐폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 채류 시간(min)	m/z
D82		B	C52H88 N14O13	1116.7	Int 13	(트랜스-5- (0-소부틸- 피페리딘)-3- 카보닐 L-Thr-D- Ser-폴리믹신 B 헵타펩티드	5.49	1117[MH <sup>+</sup> ] 559[M+2H] <sup>2+</sup>
D83		B	C52H89 N15O12	1115.7	Int 7	4-(0-소부틸- 피페리딘)-3- 카보닐 L-Thr-L- Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드	5.32	1116.7[MH <sup>+</sup> ] 559[M+2H] <sup>2+</sup>
D84		B	C54H85 N15O12	1135.7	Int 7	(트랜스-5-페닐- 피페리딘-3- 카보닐 L-Thr-L- Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드	5.38	1136.6 [MH <sup>+</sup> ]

Ex	R-	스캐폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 채류 시간(min)	m/z
D85		B	C54H85 N15O12	1135.7	Int 7	시아클로헥실 - 피페리딘-3- 카보닐 L-Thr-L- Dap-풀리신 B 헵타펩티드	5.55	1136.7 [M+H <sup>+</sup> ]
D86		E	C51H93 N15O12	1107.7	Int 14	트랜스-5- 시아클로헥실 - 피페리딘-3- 카보닐 L-Thr-L- Dap-풀리신 E 헵타펩티드	5.69	1109[M+H <sup>+</sup> ] 555[M+2H] <sup>2+</sup>
D87		B	C52H89 N15O12	1115.7	Int 15	(트랜스-5- (이소부틸 - 피페리딘)-3- 카보닐 L-Thr-D- Dap-풀리신 B 헵타펩티드	5.82	1117[M+H <sup>+</sup> ] 559[M+2H] <sup>2+</sup>

Ex	R-	스카폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 체류 시간(min)	m/z
D88		B	C <sub>54</sub> H <sub>85</sub> F <sub>3</sub> N <sub>16</sub> O <sub>12</sub>	1206.7	Int 11	(S)-4-아미노-2-((2-(트리풀루오로메틸벤질)아미노)부타노일-L-Thr-L-Dap-풀리막신 B-헵타펩티드	5.57	1207.7[MH <sup>+</sup> ] 605[M+2H] <sup>2+</sup>
D89		B	C <sub>55</sub> H <sub>95</sub> N <sub>15</sub> O <sub>12</sub>	1157.7	Int 11	(S)-4-아미노-2-((2-(2-옥틸페놀리딘-3-카보닐-L-Thr-L-Dap-풀리막신 B-헵타펩티드	6.55	1159[MH <sup>+</sup> ]
D90		B	C <sub>56</sub> H <sub>101</sub> N <sub>16</sub> O <sub>12</sub>	1188.7	Int 7	(S)-4-아미노-2-((S)-6-(메틸옥틸)아미노)	6.34	1189.7[MH <sup>+</sup> ]

Ex	R-	스캐폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 셰류 시간[min]	m/z
						부탄-1-올 폴리미신 B 노나펩티드		
D91			C54H95 N15O12	1145.7	Int 11	3-아미노메틸- 운데카노일 L- Thr-L-Dap- 폴리미신 B 헵타펩티드 이성체 1	6.47	1146.8[MH <sup>+</sup> ]
D92			C54H95 N15O12	1145.7	Int 11	3-아미노메틸- 운데카노일 L- Thr-L-Dap- 폴리미신 B 헵타펩티드 이성체 2	6.53	1146.7[MH <sup>+</sup> ]

Ex	R-	스캐폴드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 채류 시간(min)	m/z
D93			C56H97 N15O14	1203.7	Int 7	(S)-4-아미노-2-(((S)-6-메틸옥타노일)옥시)부타노일 풀리미신 B 노나펩티드	6.46	1204.8[MH <sup>+</sup> ] 603[M+2H] <sup>2+</sup>
D94			C52H90 N16O14 S	1194.7	Int 11	/S-5-(N-이소부틸설파모일)피페리딘-3-일 카보닐 L-Thr-L-Dap-풀리미신 B 헵타펩티드	5.38	1195.8[MH <sup>+</sup> ]

Ex.	R-	스캐폴드 (Scaffold) d)	화학식	질량	출발물질	영성	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D95			B	C56H85 N15O12	1159.7	Int 11	2-아미노메틸-3-나프탈렌-2-일-프로파노일-L-Thr-L-Dap-풀리믹신 B-헵타펩티드	1160.6 [MH <sup>+</sup> ]
D96			B	C55H85 N15O12	1157.7	Int 11	4-옥틸피롤리딘-3-카보닐-L-Thr-L-Dap-풀리믹신 B-헵타펩티드	1158.8 [MH <sup>+</sup> ] 579.9 [M+2H] <sup>2+</sup>
D97			B	C52H89 N15O12	1115.7	Int 11	3-아미노-2-(사이클로헥실메틸)프로파노일-L-Thr-L-Dap-풀리믹신 B-헵타펩티드	1116.8 [MH <sup>+</sup> ]

Ex.	R-	스카фф(d) (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	형성	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D98		B	C51H81 N15O12	1095.6	Int 11	3-(0[이노-2-페닐프로파노일 L-Thr-L-Dap-풀리막신 B-헵타펩티드)	5.44	549[M+2H] <sup>2+</sup>
D99		B	C51H87 N15O12	1101.7	Int 11	3-(0[이노-2-사이클로헥실프로파노일 L-Thr-L-Dap-풀리막신 B-헵타펩티드)	5.69	552 [M+2H] <sup>2+</sup>
D100		B	C54H95 N15O12	1145.7	Int 7	2-(0[이노메틸)-데카노일풀리막신 B-노나펩티드	6.7	1146.5 [MH] <sup>+</sup> 573.9 [M+2H] <sup>2+</sup>
D101		B	C52H91 N15O12	1117.7	Int 7	2-(0[이노메틸)-옥타노일풀리막신 B-노나펩티드	6.16	1119 [MH] <sup>+</sup>

Ex.	R-	스캐플드 (Scaffol- d)	화학식	질량	출발물질	영성	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D102		B	C51H89 N15O12	1103.7	Int 11	2-(0H0노메틸)- 옥타노일 L-Thr-L- Dap-풀리믹신 B 헵타펩티드	6.16	1105 [MH <sup>+</sup> ]
D103		B	C53H93 N15O12	1131.7	Int 7	2-(2- 아미노에틸)옥타노일 풀리믹신 B 노나펩티드	6.16	1133 [MH <sup>+</sup> ]
D104		B	C51H89 N15O12	1103.7	Int 15	2-(0H0노메틸)- 옥타노일 L-Thr-D- Dap-풀리믹신 B 헵타펩티드	6.40	1105 [MH <sup>+</sup> ]
D105		B	C51H89 N15O12	1103.7	Int 11	3-(0H0노메틸)- 옥타노일 L-Thr-L- Dap-풀리믹신 B 헵타펩티드	5.89	1104.8 [MH <sup>+</sup> ]

Ex.	R- 스캐폴드 (Scaffold) d)	화학식	질량	출발물질	영성	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D106		B C53H89 N15O12	1127.7	Int 11	트랜스-4- 사이클로헥실프로필 단-3-카보닐 L-Thr-L- Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드	5.9	1128 [MH] <sup>+</sup> 564 [M+2H] <sup>2+</sup>
D107		B C52H91 N15O12	1117.7	Int 11	2-(2- 아미노에틸)옥타노일 L-Thr-L-Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드	5.84	1119 [MH] <sup>+</sup>
D108		B C52H91 N15O12	1117.7	Int 7	3-(0-아노메릴) 옥타노일 폴리믹신 B 노나펩티드	5.45	1116.6 [MH] <sup>+</sup>
D109		B C54H96 N16O12	1160.7	Int 11	(S)-3-아미노-2-((S)- 6-메틸옥틸)아미노 프로파노일 L-Thr-L- Dap-폴리믹신 B 헵타펩티드	6.30	1162 [MH] <sup>+</sup> 582 [M+2H] <sup>2+</sup>

Ex.	R-	스캐플드 (Scaffold)	화학식	질량	출발물질	영성	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D110			C55H98 N16O12	1174.8	Int 11	(S)-4-아미노-2-((S)-6-메틸옥틸)아미노) 부탄노일 L-Thr-L- Dap-풀리악신 B 헵타펩티드	6.18	1176 [M+H] <sup>+</sup> 589 [M+2H] <sup>2+</sup>
D111			C52H89 N15O12	1115.7	Int 11	4-아미노-3- 사이클로헥실부탄노 일 L-Thr-L-Dap- 풀리악신 B 헵타펩티드 1	5.34	1116.7 [M+H] <sup>+</sup>
D112			C52H89 N15O12	1115.7	Int 11	4-아미노-3- 사이클로헥실부탄노 일 L-Thr-L-Dap- 풀리악신 B 헵타펩티드 2	5.42	1116.6 [M+H] <sup>+</sup>
D113			C51H89 N15O12	1103.7	Int 11	2-(0-아미노메틸)-6- 메틸헵타노일 L-Thr-L- Dap-풀리악신 B 헵타펩티드	5.75	553 [M+2H] <sup>2+</sup>

Ex.	R-	스카포드 (Scaffol- d)	화학식	질량	출발물질	명칭	HPLC 체류 시간(분)	m/z
D114		B	C53H91 N15O12	1129.7	Int 11	4-아이노-2- (사이클로헥실메틸) 부타노일 L-Thr-L- Dap-풀리믹신 B 헵타펩티드	5.73	1130.7 [MH <sup>+</sup> ]
D115		B	C54H95 N15O12	1130.4	Int 11	2-(0[아이노메틸]-4- 사이클로헥실부타노 일 L-Thr-L-Dap- 풀리믹신 B 헵타펩티드)	6.16	1131 [MH <sup>+</sup> ], 566[M+2H] <sup>2+</sup>
D116		B	C52H89 N15O12	1115.7	Int 11	4-아이노-2- (사이클로헥실부타노 일 L-Thr-L-Dap- 풀리믹신 B 헵타펩티드)	5.61	1116.7 [MH <sup>+</sup> ] 559[M+2H] <sup>2+</sup>
D117		B	C51H89 N15O12	1103.7	Int 11	2-(0[아이노메틸]-4- 에틸헥사노일 L-Thr-L- Dap-풀리믹신 B 헵타펩티드)	5.80	1105 [MH <sup>+</sup> ]

[0776]

### 생물학적 활성

[0778]

화합물 단독 및 다른 제제와의 조합 양자 모두에 대해 효능 및 스펙트럼을 평가하기 위하여, 4가지 그램 음성 병원균인 에쉐리치아 콜라이, 슈도모나스 아에루기노사, 클레브시엘라 뉴모니아에 및 아시네토박터 바우만니이 각각의 적어도 2개 균주에 대해 감수성 시험을 실행하였다.

[0779]

### MIC 결정

[0780]

0.5 맥파랜드 표준(McFarland standard)으로 조정된 분리된 콜로니(18-24 시간 뮬러-힌톤 한천 플레이트로부터 선별됨)의 직접적인 혼탁액을 제조하여 접종물을 준비하였다. 멸균 96-웰 마이크로타이터 플레이트에서 170  $\mu$ l (항미생물제를 함유하는 150  $\mu$ l 브로쓰, 20  $\mu$ l 접종물)의 총 부피로 양이온-조정된 뮬러-힌톤 브로쓰에서 2-배의 연속적인 항생제 희석에 의해 MIC 시험을 실행하였다. 어세이는 중복실험으로 실행되었다. 35 °C에서 18-20 시간 동안 진탕없이 호기적으로 플레이트를 인큐베이션하였으며, MIC는 가시적인 성장을 막는 약물의 최저 농도로 정의하였다. 중복실험 값이 2-배 미만에서 변화하는 경우에, 2개 중 더 적은 값을 보고하였다. 2-배를 초과하는 변화가 관찰되는 경우, 어세이는 유효하지 않은 것으로 간주하였다. 여러 개의 화합물에 다중 시험을

적용하였으며, 이 경우에 MIC는 얻어지는 최빈값(modal value)를 반영하였다.

[0781] 조합 활성

[0782] 하기 표 5C는 리팜피신 존재하에 실시예 화합물의 MIC 값으로 나타낸 활성을 보여준다. MIC 값은 실시예 화합물 및 비교 화합물 C1 및 C2 및 CC3의 경우 고정 농도( $2 \mu\text{g/mL}$ )의 리팜피신 존재하에서 이. 콜라이 및 케이. 뉴모니아에에 대해 결정되었고, 리팜피신  $0.25 \mu\text{g/mL}$ 의 존재하에서 에이. 바우만니이에 대해 결정되었다.

[0783] CB-182,804(C2)는 N-말단에 아릴 우레아 치환기를 갖는 폴리믹신 데카펩티드 유도체이며, 이는 폴리믹신 B(WO 2010/075416호에 화합물 5로 제시됨)보다 낮은 독성을 나타내는 것으로 청구되었고, 본 발명자들에 의해 제조되었다. C1 역시 회사 내에서 제조되었으며, NAB-739(예를 들어, WO 2008/017734호에서 바라(Vaara)에 의해 기재됨)에 해당한다. CC3는 문헌[Magee et al., *J. Med. Chem.* 2013, 56, 5079]의 화합물 5x에 해당한다.

표 5C – 리팜피신( $2 \mu\text{g/mL}$  또는  $0.25 \mu\text{g/mL}$ )과 조합된 실시예 화합물의 MIC 값(마이크로그램/mL).

	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		에이. 바우만니이	
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	NCTC 13424	ATCC BAA- 747
PMB	0.03	$\leq 0.015$	0.25	0.06	ND	0.03
C1	1	1	2	1	ND	0.25
C2	0.25	$\leq 0.015$	ND	0.06	1	0.125
CC3	0.06	0.06	0.25	0.06	0.03	ND
D9	$\leq 0.015$	$\leq 0.015$	0.125	0.03	ND	$\leq 0.015$
D11	0.06	$\leq 0.015$	1	0.06	0.5	0.06
D15	0.03	$\leq 0.015$	0.125	0.03	$\leq 0.015$	$\leq 0.015$
D25	0.03	$\leq 0.015$	0.06	$\leq 0.015$	ND	$\leq 0.015$

[0785]

[0786] 표 5D는 리팜피신 존재하에 추가 실시예 화합물의 MIC 값을 보여준다. MIC 값은 고정 농도( $2 \mu\text{g/mL}$ )의 리팜피신 존재하에서 이. 콜라이 및 케이. 뉴모니아에에 대해 결정되었고, 리팜피신  $0.25 \mu\text{g/mL}$ 의 존재하에서 에이. 바우만니이에 대해 결정되었다.

[0787]

표 5D - 리팜피신(2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  또는 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )과 조합된 추가 실시예 화합물의 MIC 값(마이크로그램/mL).

실시예	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		에이. 바우만니	
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	NCTC 13424	ATCC BAA- 747
D2	0.03	$\leq 0.015$	0.125	0.03	$\leq 0.015$	0.03
D5	0.06	0.03	0.25	0.03	$\leq 0.015$	0.25
D6	0.03	$\leq 0.015$	0.06	ND	$\leq 0.015$	0.06
D7	0.5	0.06	0.5	0.125	0.03	1
D8	ND	$\leq 0.015$	0.06	0.03	$\leq 0.015$	0.03
D9	0.06	$\leq 0.015$	0.06	0.03	0.03	$\leq 0.015$
D10	0.5	ND	0.25	0.125	$\leq 0.015$	0.5
D11	0.06	0.125	0.5	0.125	0.25	0.125
D12	0.25	0.06	0.25	0.125	0.03	0.5
D13	0.125	0.06	0.125	0.125	0.06	0.125
D15	0.03	$\leq 0.015$	0.125	$\leq 0.015$	$\leq 0.015$	$\leq 0.015$
D25	0.03	$\leq 0.015$	0.06	$\leq 0.015$	ND	$\leq 0.015$
D26	1	0.25	4	0.5	1	2
D27	ND	0.125	4	0.5	1	1
D28	0.5	1	2	0.5	1	1
D29	$\leq 0.015$	$\leq 0.015$	0.125	0.03	0.06	0.03

[0788]

표 5E는 각각 리팜피신과 1:1(wt/wt) 조합으로 시험된 추가 실시예(D50 및 D65) 및 폴리믹신에 대해 기록된 MIC 값(마이크로그램/mL)을 보여준다.

[0789]

표 5E - 리팜피신과 1:1 조합된 시험 화합물의 MIC 값(마이크로그램/mL)

	이. 콜라이				케이. 뉴모니아에			피. 아에루기 노사	에이. 바우만니 이
	058	059	060	ATCC 25922	CCUG 59348	062	063		
PMB	1	$\leq 0.5$	1	$\leq 0.5$	1	1	16	1	$\leq 0.5$
D50	ND	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	1	32	1	$\leq 0.5$
D65	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	1	1	16	1	$\leq 0.5$

[0790]

MIC 값(마이크로그램/mL)은 총 약물 농도(즉, 시험 제제 + 리팜피신)를 지칭한다.

시험관내 신장 세포 독성을 평가하였다.

화합물의 신장 세포 독성을 정상적인 인간 신장에서 유래된 불멸화 균위 세뇨관 세포주인 HK-2 세포주를 사용하여 시험관내 어세이에서 평가하였다. 화합물의 독성을 기술하기 위한 종료점은 세포의 대사 활성과 상호 관련된 레자주린(resazurin)의 환원이었다. 세포를 150  $\text{cm}^2$  플라스크에서 25  $\text{mL}$ 의 보강된 KSF(5  $\text{ng}/\text{mL}$  EGF 및 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  BPE에 의해)에서 배양하였다. 세포를 최대 25회 계대하여 70%의 포화상태(confluence)를 유지하였다.

[0791]

제1일: 배지를 제거하고 세포를 10  $\text{mL}$  DPBS로 세척하였다. 그 후, EDTA를 동반하는 6  $\text{mL}$ 의 0.25% 트립신 용액

을 플라스크에 가하고 세포를 인큐베이터로 돌려보냈다. 1 내지 2 분의 인큐베이션 후, 14 mL의 배지를 플라스크에 가하여 트립신을 불활성화하였다. 세포 혼탁액을 원심분리 투브로 옮기고 세포를 1000 rpm에서 6 분간 펠렛화하였다. 그 후, 세포 펠렛을 EGF 및 BPE가 보강된 신선한 배지에 재현탁시켰다. 세포 수를 계수하고, 세포를 상피 성장 인자(EGF) 및 소의 뇌하수체 추출물(BPE)이 보강된 신선한 배지에 46875 세포/mL로 희석하였다. 7500개 세포를 각각의 웰에 160  $\mu$ L의 부피로 분주하고 37 °C에서 24 시간 동안 인큐베이션하였다.

[0796] 제2일: 최종 어세이에서 0.5% 이하의 DMSO, 또는 5% 이하의 물이 되도록 시험 화합물을 직접 배지 내로 준비하거나, 저장액으로부터 준비하였다. 신선한 배지에서 2-배 희석으로 1000  $\mu$ g/mL 내지 1.95  $\mu$ g/mL로 9개 포인트 농도를 준비하였다. 마이크로타이터 플레이트를 인큐베이터에서 제거하고 배지를 화합물 용액의 희석액 100  $\mu$ L로 대체하였다. 모든 세트의 농도를 3중 실험으로 수행하였고, 양성 및 음성 대조군을 각각의 플레이트에 가하였다. 그 후, 플레이트를 24 시간 동안 37 °C에서 가습된 대기하에 5% CO<sub>2</sub>로 인큐베이션하였다.

[0797] 제3일: 레자주린(CellTiter-Blue, Promega)을 함유하는 시약을 PBS에 희석하고(1:4) 각각의 웰에 20%(v/v)로 가하였다. 그 후, 플레이트를 37 °C에서 2 시간 동안 인큐베이션한 다음 형광성 감소 생성물을 검출하였다.

[0798] 그래프패드 프리즘을 이용하여 데이터를 분석하기 전에 배지만 존재하는 경우의 배경값을 빼었다. 화합물 농도 값을 로그값으로 도시하여 용량-반응 곡선을 적합시키고 IC<sub>50</sub> 값을 결정하였다.

[0799] 폴리믹신 B에 대해 표시한 데이터를 표 6에 나타내었다.

[0800] 단독 활성

[0801] 하기 표 6B는 제2 계제의 부재하에 실시예 화합물의 MIC 값으로 나타낸 활성, 및 HK-2 세포주에 대한 독성(IC<sub>50</sub> 값과 관련하여 측정되며 폴리믹신 B의 값에 대해 표현됨)을 보여준다.

[0802] 본 명세서에 기재된 바와 같이 MIC를 결정하였다. HK-2 세포 IC<sub>50</sub> 값을 본 명세서에 기재한 바와 같이 결정하였다. 폴리믹신 B에 대한 값으로 보고하였다.

[0803] MIC 값을 문헌에 공지된 화합물과 비교하였다. 데이터를 표 6B에 나타내었다. C2(CB-182,804)는 큐비스트가 기술한 폴리믹신 테카펩티드 유도체이고(WO 2010/075416호의 화합물 5로 나타냄), C1은 NAB-739이다(예를 들어, WO 2008/01773호에서 바라(Vaara)가 기술함). CC3는 문헌[Magee *et al*, *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5079]의 화합물 5x에 해당한다.

[0804] 표 6B - 실시예 화합물의 MIC 값(마이크로그램/mL) 및 HK-2 세포 독성(IC<sub>50</sub> 값에 관하여 측정되고 폴리믹신 B의 값에 대해 표현됨)

Ex.	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만나이		PMB 에 대한 HK-2 IC <sub>50</sub> *
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA- 747	
PMB	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	1
C1	1	2	2	ND	>8	8	2	ND	17
C2	2	1	2	1	1	0.5	0.5	0.5	2
CC3	1	2	ND	0.5	1	1	1	0.5	17
D1	4	4	1	2	2	0.5	4	4	5.7
D2	0.5	1	0.25	ND	0.5	0.25	1	2	7.6
D3	0.5	0.25	2	1	1	0.5	>8	>8	ND
D4	1	0.5	ND	ND	0.5	0.25	2	4	7.5
D5	>8	8	>8	8	>8	1	>8	>8	15.3
D6	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	1	3.7
D7	>8	>8	>8	8	>8	2	>8	>8	ND
D8	0.25	0.125	0.5	0.125	1	0.5	0.5	0.25	ND
D9	0.25	0.25	0.5	0.25	1	0.25	0.5	1	11.7
D10	4	4	>8	8	2	1	8	>8	4.4
D11	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	1	2.5
D12	>8	>8	>8	>8	4	1	>8	>8	ND
D13	0.125	0.25, 1	0.25	0.125	0.5	0.5	0.125	0.5	4.1
D14	>8	>8	>8	>8	4	1	>8	>8	ND
D15	0.5	0.25	ND	ND	0.5	0.25	2	2	17
D16	>8	>8	>8	>8	1	8	>8	>8	ND
D17	2	2	2	2	0.5	0.5	4	2	ND
D18	4	4	>8	8	2	4	>8	>8	ND

[0805]

Ex.	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니아		PMB 예
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA- 747	대한 HK-2 IC <sub>50</sub> *
D19	2	2	4	2	1	0.5	ND	2	ND
D20	4	4	>8	8	1	0.5	>8	>8	ND
D21	0.5	0.5	1	0.25	0.5	0.5	2	0.5	ND
D22	4	4	>8	ND	1	2	>8	>8	ND
D23	1	ND	1	ND	0.5	0.5	0.25	0.25	0.8
D24	>8	>8	>8	>8	>8	1	>8	>8	ND
D25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	0.5	8
D26	2	0.5	2	1	0.5	0.5	2	0.5	ND
D27	0.06	0.125	0.5	0.25	0.5	0.5	1	0.25	1
D28	0.125	0.125	0.5	0.25	1	0.5	1	0.25	1.3
D29	1	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5	ND
D30	2	2	ND	1	1	1	2	1	ND
D31	1	2	ND	0.5	1	0.5	2	1	1.8
D32	1	1	ND	1	1	0.5	1	2	ND
D33	2	1	ND	2	1	0.5	2	1	ND
D34	1	1	2	2	2	1	2	2	ND
D35	1	1	2	2	1	1	1	2	ND
D36	0.25	0.06	ND	0.25	1	0.25	0.25	0.5	4.5
D37	2	0.5	1	0.5	1	0.5	1	1	ND
D38	8	8	8	4	2	1	2	>8	6.3
D39	0.5	0.125	0.25	0.125	1	0.25	0.25	0.5	5.4
D40	2	2	4	2	1	0.5	8	>8	ND

[0806]

Ex.	아. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니아		PMB 에 대한 HK-2 $IC_{50}^*$
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA- 747	
D41	1	1	ND	2	1	0.5	1	2	ND
D42	0.25	0.25	0.5	0.125	0.5	0.25	0.5	0.25	6.6
D43	4	2	4	2	2	1	4	4	ND
D44	0.5	1	0.5	ND	0.5	0.25	ND	0.25	1.3
D45	2	0.5	2	0.5	4	1	4	8	ND
D46	1	1	1	0.5	1	0.5	2	1	ND
D47	8	4	8	4	>8	2	>8	>8	ND
D48	0.125	0.125	0.25	0.125	1	0.25	0.5	0.5	ND
D49	8	8	8	4	4	2	>8	>8	ND
D50	0.06	0.06	0.125	0.06	1	0.5	0.25	0.25	7.4
D51	0.5	0.5	0.5	0.125	1	0.5	1	1	34
D52	0.125	0.125	0.25	0.125	0.5	0.5	0.25	0.5	ND

[0807]

추가의 단독 활성

[0808]

다양한 그램 음성 박테리아에 대해 추가 합성 실시예를 시험하고 HK-2 세포 독성을 시험하였다. 데이터는 표 6C에 포함되어 있다. 합성 및 추가 합성 실시예를 포함하는 모든 작업 실시예도 폴리믹신 B에 내성을 갖는 다양한 그램 음성 박테리아(즉, 폴리믹신 B가 상승된 MIC 값을 나타내는 균주들)에 대해 시험하였다. 데이터는 표 6D에 포함되어 있다.

[0810]

표에서 ND는 결정되지 않은 것이다.

[0811]

표 6C - 부가적인 실시예 화합물의 MIC 값(마이크로그램/mL) 및 HK-2 세포 독성( $IC_{50}$  값)에 관하여 측정되고 폴리믹신 B의 값에 대해 표현됨)

Ex.	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니아		PMB 에 대 한 HK-2 IC <sub>50</sub> *
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA- 747	
D53	1	1	1	0.25	1	0.5	2	1	18.2
D54	0.5	0.25	0.25	0.125	1	0.5	4	1	5.8
D55	0.25	0.25	0.5	0.25	1	0.5	0.5	0.25	ND
D56	0.25	0.25	0.25	0.125	1	0.5	0.5	0.5	22
D57	0.5	0.25	0.25	0.25	1	0.5	2	4	ND
D58	0.25	0.25	0.25	0.25	1	0.5	0.5	1	ND
D59	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	2	6.6
D60	0.5	0.25	0.5	0.25	2	1	2	4	ND
D61	0.5	0.5	0.25	0.25	1	0.5	1	2	ND
D62	1	0.5	1	0.5	2	1	4	4	ND
D63	0.125	0.06	0.125	0.125	0.5	0.5	0.25	0.25	6.3
D64	0.25	0.25	0.25	0.25	1	1	2	2	11
D65	0.06	0.03	0.125	0.03	0.25	0.25	0.125	0.06	8.2
D66	0.125	0.125	0.06	0.125	0.5	0.5	0.25	0.25	4.6
D67	0.125	0.06	0.06	0.03	0.5	0.25	0.25	0.5	5.1
D68	0.25	0.25	ND	0.125	0.5	0.5	0.5	0.25	5.3
D69	0.125	0.25	ND	0.125	0.5	0.5	0.5	0.25	16.6
D70	0.125	0.125	ND	0.06	0.5	0.25	0.125	0.06	6.3
D71	0.25	0.25	0.5	0.25	1	0.5	0.25	0.5	2.9
D72	0.25	0.25	0.25	0.125	1	0.5	ND	0.125	2.2
D73	0.5	0.25	0.5	0.5	2	1	2	4	11.3
D74	0.25	0.25	0.5	0.125	0.5	0.25	2	2	29.6

[0812]

Ex.	이. 콜라이		케이. 뉴모니아에		피. 아에루기노사		에이. 바우만니이		PMB 에 대 한 HK-2 IC <sub>50</sub> *
	NCTC 13441	ATCC 25922	ATCC BAA- 2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA- 747	
D75	0.125	0.06	0.125	0.06	0.5	0.5	0.125	0.06	10.1
D76	0.25	0.125	0.125	0.06	0.25	0.25	0.25	0.06	3.1
D77	0.06	0.06	0.125	0.125	1	0.5	0.06	0.06	13.3
D78	0.125	0.125	0.125	0.06	0.5	0.5	0.06	0.06	5.2
D79	0.125	0.125	0.125	0.06	0.25	0.25	0.125	0.06	7.5
D80	ND	0.5	ND	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	ND
D81	ND	0.06	0.06	0.06	0.5	0.25	0.06	0.03	ND
D82	ND	0.125	ND	0.06	4	2	0.125	0.06	ND
D83	0.06	0.125	ND	0.06	0.5	0.25	0.125	0.06	7.1
D84	0.06	0.25	ND	0.125	0.5	0.5	0.25	0.06	ND
D85	0.125	0.06	ND	0.06	0.25	0.125	0.06	≤0.015	6.6
D86	ND	0.125	ND	0.03	0.5	0.25	0.06	0.03	ND
D87	ND	0.03	ND	0.06	1	0.25	0.03	0.03	18.9
D88	ND	0.06	ND	0.06	0.5	0.125	0.06	0.06	ND
D89	0.125	0.5	0.5	ND	1	0.5	0.5	0.5	2.6
D90	ND	0.25	ND	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.7
D91	ND	0.5	ND	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	ND
D92	ND	0.5	ND	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	2.7
D93	ND	0.25	ND	0.25	1	0.25	0.5	0.25	ND
D94	ND	0.03	ND	ND	1	0.5	0.06	0.06	ND

[0813]

[0814] \* 수치는 3회 이하의 독립적인 연구로부터 얻어진 평균값을 나타낸다.

[0815]

표 6D - 폴리믹신 B에 대해 상승된 MIC를 나타내는 균주 이. 콜라이, 케이. 뉴모니아에, 피. 아에루기노사 및 에이. 바우만니이에 대한 실시예 화합물 및 비교 화합물 폴리믹신 B, C1, C2, 및 CC3의 MIC 값(마이크로그램/mL)

Ex.	O/L. 콜리(O/L. coli)						O/L. 페모리(O/L. <i>K. pneumoniae</i> )						III. O/L. 아루기/노사( <i>P. aeruginosa</i> )			O/L. 바우만니( <i>A. baumannii</i> )		
	058	059	060	061	655	062	063	064	065	066	067	068	070	053	056			
PMB	4	4	4	16	32	128	32	8	4	8	128	8	32	128	32			
C1	ND	32	32	64	16	64	8	ND	8	>64	64	32	>64	>64	>64			
C2	16	32	16	64	>128	64	32	ND	16	>128	32	128	64	ND	32			
CC3	32	32	64	32	>256	64	8	16	16	>128	8	16	64	ND	8			
D20	ND	4	16	32	>64	>64	>64	ND	64	>64	32	64	>64	>64	>64			
D21	1	0.5	1	2	32	2	32	1	ND	2	4	1	2	8	4			
D22	ND	8	16	64	>256	>64	>64	ND	>64	>64	4	4	>64	>64	>64			
D23	0.5	0.25	1	1	4	4	4	1	0.5	1	8	1	1	2	0.5			
D25	16	64	16	64	128	256	128	32	ND	64	>128	64	128	128	128			
D26	ND	0.5	2	4	4	2	4	0.5	ND	1	8	2	2	8	4			
D27	2	2	4	16	64	16	64	16	ND	16	>64	2	4	64	32			
D28	0.5	0.5	2	4	16	8	16	2	0.5	4	32	4	4	32	16			
D30	1	1	1	4	2	ND	4	1	0.5	0.5	16	2	1	16	8			
D31	2	8	4	16	>256	64	>128	64	16	32	>64	4	4	>128	64			
D32	ND	1	2	8	32	8	32	2	ND	4	32	4	8	32	8			
D33	ND	2	2	8	32	2	16	2	ND	4	32	4	4	32	16			
D35	1	0.5	2	4	4	1	2	1	0.25	1	4	1	1	32	8			
D36	16	16	16	32	128	256	128	32	16	32	>256	64	>128	>256	>256			
D42	8	16	16	32	64	>256	64	16	4	32	>256	16	128	>256	256			
D44	2	ND	ND	32	ND	ND	2	1	0.5	64	ND	ND	ND	ND	ND			
D50	4	8	4	8	16	64	16	4	6	>256	8	16	128	32	32			
D63	16	ND	ND	32	ND	128	ND	4	4	32	>256	ND	ND	ND	128			

Ex.	0f. 콜라杆菌(E. coli)				0f. 키모나이트(K. pneumoniae)				0f. 아에루기노나이(P. aeruginosa)				0f. 바우만나이(P. baumannii)		
	058	059	060	061	655	062	063	064	065	066	067	068	070	053	056
D64	64	128	64	64	ND	>256	128	64	64	>256	128	>256	>256	>256	256
D65	1	2	1	2	4	32	8	2	1	64	2	4	16	16	1
D66	8	16	8	32	ND	128	64	32	16	32	>256	32	ND	>256	128
D67	8	64	16	ND	ND	128	ND	4	ND	ND	64	ND	ND	>256	ND
D68	8	16	8	32	ND	64	64	16	16	>256	16	ND	ND	>256	128
D69	8	16	8	32	ND	ND	128	32	16	32	>256	32	ND	>256	256
D70	4	8	4	16	32	64	64	6	4	16	>256	8	32	>256	16
D71	1	8	4	8	32	32	16	4	0.5	1	16	4	8	64	16
D72	ND	16	8	16	64	64	32	ND	ND	ND	ND	64	128	>128	128
D75	4	8	4	8	64	128	64	8	4	8	ND	16	32	64	8
D76	4	6	2	8	16	64	16	2	2	2	64	8	16	64	16
D77	2	4	1	4	16	32	16	4	4	2	128	4	4	64	ND
D78	0.5	0.5	1	1	4	ND	4	1	1	0.5	32	1	1	8	≤0.25
D79	8	8	4	8	128	64	>128	8	16	8	>128	8	16	128	32
D81	8	16	8	32	64	ND	64	16	2	16	>128	32	32	128	32
D82	4	4	4	8	8	32	16	1	0.5	ND	64	32	32	16	8
D83	4	8	2	8	16	32	16	2	2	2	32	8	16	>64	32
D84	4	8	4	8	16	>64	32	8	8	2	>64	8	16	>64	32
D85	2	16	4	16	32	ND	64	16	4	16	>128	8	8	64	4
D86	0.5	1	1	4	4	1	8	1	0.5	0.25	32	1	2	16	≤0.25
D87	1	1	1	4	4	8	8	0.5	0.5	0.25	64	2	2	32	2
D88	2	8	4	16	16	32	16	1	0.25	1	>64	8	16	>64	32
D89	1	1	0.5	2	8	8	4	1	0.5	1	16	0.5	0.5	8	4

Ex.	제 01. <i>클라리제(E. coli)</i>						제 02. <i>노포리아( <i>K. pneumoniae</i> )</i>						제 03. <i>아에로기노스( <i>P. aeruginosa</i> )</i>						제 04. <i>부우반니( <i>A. baumannii</i> )</i>					
	058	059	060	061	655	062	063	064	065	066	067	068	070	053	056									
D90	2	2	2	8	16	16	32	4	0.25	8	32	2	2	32	8									
D91	1	0.5	2	4	8	8	16	4	ND	2	16	2	1	8	2									
D92	0.5	0.5	1	4	4	2	8	2	0.5	1	8	1	1	8	4									
D93	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND									
D94	16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	32	ND	ND	ND	ND	ND	ND									

[0818]

표 6E - 부가적인 실시예 화합물의 PMB에 대한 MIC 값(마이크로그램/mL) 및 HK-2 세포 독성. PMB는 비교물질로 포함된다.

	<i>Op. 쿨라토 (E. coli)</i>	<i>Op. 캐비토 (E. pneumoniae)</i>	<i>Op. 아모나토 (K. pneumoniae)</i>	<i>Op. 아에루기노사 (P. aeruginosa)</i>	<i>Op. 바우만니 (A. baumannii)</i>	PMB에 대한 HK-2			
Ex.	CCUG 59342	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	ATCC 4352	CCUG 59347	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747	
PMB	0.125	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	1
95	ND	0.125	ND	0.06	0.5	0.25	0.25	0.06	>3.3
96	0.25	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5	2.3
97	ND	0.25	ND	0.125	0.5	0.25	0.125	ND	13.3
98	ND	0.25	ND	0.125	0.25	0.125	0.5	0.5	ND
99	ND	ND	ND	0.03	0.25	0.25	0.125	0.06	ND
100	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	1.6
101	0.06	ND	0.06	0.06	0.25	0.125	0.125	0.06	ND
102	0.125	0.06	0.06	0.125	0.25	0.125	0.06	0.06	ND
103	0.125	0.06	0.125	0.06	0.5	0.25	0.25	0.25	ND
104	0.125	0.06	0.125	0.125	0.25	0.25	0.125	0.06	4.2
105	0.125	0.06	0.06	0.06	0.25	0.125	0.06	0.06	7.2
106	0.06	0.06	0.06	ND	0.5	0.25	0.25	0.125	3
107	0.125	0.06	0.125	ND	0.25	0.25	0.125	0.25	8.3
108	ND	0.125	ND	ND	0.25	0.125	0.03	0.06	ND
109	ND	1	ND	0.5	2	0.5	1	0.5	ND
110	ND	0.5	ND	0.5	1	0.5	0.5	0.5	ND
111	ND	0.125	ND	0.125	0.5	0.06	0.25	0.125	ND
112	ND	0.25	ND	0.25	0.5	0.125	0.25	0.25	ND
113	ND	0.03	ND	ND	0.25	0.125	0.03	ND	ND

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	PMB			
Ex.	CCUG 59342	ATCC 25922	ATCC BAA-2146	CCUG 4352	ATCC 27853	NCTC 13424	ATCC BAA-747	대한 HK-2
114	ND	0.06	ND	ND	0.5	0.25	0.125	ND
115	ND	ND	ND	ND	0.25	0.25	ND	ND
116	ND	ND	ND	ND	0.25	0.25	$\leq 0.015$	ND
117	ND	ND	ND	ND	0.125	0.125	ND	ND

[0821]

표 6F - 폴리믹신 B에 대해 상승된 MIC를 나타내는 균주 이. 콜라이, 케이. 뉴모니아에, 피. 아에루기노사 및 에이. 바우만니이에 대한 부가적인 실시예 화합물의 MIC 값(마이크로그램/mL). PMB는 비교물질로 포함된다.

Ex	coli (E. coli)										K. pneumoniae (K. pneumoniae)										P. aeruginosa										
	O. 콜라(0) (E. coli)					O. 노제(0) (K. pneumoniae)					O. 르기노사 (P. aeruginosa)					O. 우만(0) (A. baumannii)															
PMB	058	059	060	061	0655	062	063	064	065	066	067	068	070	053	056																
95	4	4	4	16	32	128	32	8	4	8	128	8	32	128	32																
96	2	2	2	8	8	16	16	2	1	2	>64	2	2	32	16																
96	1	1	1	2	4	4	4	1	0.5	1	16	1	1	8	2																
97	4	4	4	16	32	8	32	4	2	ND	ND	4	16	>64	32																
98	16	16	16	32	64	>64	32	16	32	>64	16	16	64	32	16																
99	4	8	4	8	32	32	64	2	8	8	>64	8	16	64	32																
100	1	2	2	4	16	4	16	2	1	4	32	2	4	16	ND																
101	2	8	2	8	16	16	32	2	1	2	>64	4	16	32	16																
102	1	2	1	4	8	4	16	2	0.5	ND	64	2	8	16	ND																
103	4	8	4	16	16	4	8	1	1	1	64	8	32	ND	16																
104	2	2	2	8	4	1	8	0.5	0.25	0.25	8	4	4	16	32	16															
105	4	8	4	16	32	ND	32	4	2	ND	>64	8	16	ND	16																
106	4	8	4	16	16	>64	16	4	1	4	>64	8	16	>64	32	ND															
107	1	ND	ND	8	32	8	2	0.25	2	ND	>64	2	8	>64	32	ND															
108	8	16	8	32	32	>64	64	16	2	8	>64	32	2	ND	ND																
109	2	1	2	8	16	8	16	4	2	4	32	2	2	32	ND																
110	2	2	2	8	32	16	8	1	8	32	2	2	32	16	ND																
111	8	8	8	16	32	>64	32	16	4	8	>64	8	16	>64	32	ND															
112	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND															

Ex	0f. 쿨라토 (E. coli)	케이. 뉴모나토 (K. pneumoniae)										0f. 르기노사 (P. aeruginosa)	0f. 바우만나토 (A. baumannii)	
		0f. 0f. 0f. 0f. 0f.					0f. 0f. 0f. 0f. 0f.							
058	059	060	061	655	062	063	064	065	066	067	068	070	053	056
113	2	2	1	8	16	ND	32	4	4	>64	2	8	>64	32
114	4	8	4	16	32	ND	32	2	2	>64	4	16	>64	>64
115	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
116	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	ND	ND	ND	ND	ND
117	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[0824]

마우스에서 피. 아에루기노사 ATCC 27853 대퇴부 감염에 대한 생체내 효능

[0825]

본 연구에서는 각각의 화합물 처리군에 대해 4 마리의 수컷 마우스를 사용하였고 비히를 대조군에 대해 6 마리의 수컷 마우스를 사용하였다. 감염시키기 4 일 전에 150 mg/kg 및 감염시키기 1 일 전에 100 mg/kg의 사이클로포스파미드를 복강내 주사하여 면역억제시킴으로써 일시적으로 마우스를 호중구 감소성으로 만들었다. 제2 라운드의 면역억제 후 24 시간에,  $\sim 2.5$  내지  $5 \times 10^5$  CFU/마우스 대퇴부로 흡입 마취 하에 양쪽 측면 대퇴부 근육 내로 마우스를 피. 아에루기노사 ATCC 27853에 의해 근육내 감염시켰다. 화합물을 측면 꼬리 정맥 내로 정맥내(IV) 볼루스 주사에 의해 용액으로 투여하였다. 이를 10 mL/kg(0.25 mL/25 g 마우스)의 용량 부피로 감염 후 1, 3.5 및 6 시간에 3회 실행하였다. 비히를 대조군도 감염 후 1, 3.5 및 6 시간에 10 mL/kg IV로 3회 0.9% 주사용 식염수로 처리하였다.

[0826]

감염 후 1 시간에, 4 마리 동물을 펜타바르비톤 과용량을 사용하여 인도적으로 안락사시켜 사전-처리 대조군을 제공하였다. 감염 후 9 시간에, 모든 동물의 임상적 병태를 평가한 다음, 펜타바르비톤 과용량을 사용하여 이들을 인도적으로 안락사시켰다. 동물 체중을 측정한 다음 양쪽 대퇴부를 제거하고 개별적으로 무게를 재었다.

개별적인 대퇴부 조직 샘플을 냉동각 멸균 포스페이트 완충 식염수에서 균질화하였다. 그 후, 대퇴부 균질물을 정량적으로 시스틴 락토즈 전해질 결핍(cystine lactose electrolyte deficient; CLED) 한천에서 배양하고 37 °C에서 24 시간 동안 인큐베이션한 다음 콜로니를 계수하였다.

[0828] 생체내 마우스 대퇴부 효능 연구를 통해 1.7 mg/Kg 및 3.4 mg/Kg 유리 염기 등가물의 D9, D11, D15 및 D25를 0.85, 1.7 및 3.4 mg/kg 유리 염기 등가물의 폴리믹신 설페이트와 비교하였다. 감염 수준은  $\sim 1 \times 10^4$  CFU/마우스 대퇴부였다. 결과를 표 17에 나타내었다.

[0829] 표 17 - 9 시간 감염 모델에서 감염 후 1, 3.5 및 6 시간에 화합물을 IV 투여한 다음 마우스 대퇴부로부터 회수된 피. 아에루기노사 ATCC 27853 부담(burden)의 평균  $\log_{10}$  감소

처리군	용량 (mg/kg)	비히클로부터의 Log 감소 (CFU/g)
사전-처리	ND	1.89
비히클	ND	0.00
D9	1.7	0.67
	3.4	3.54
D11	1.7	3.42
	3.4	3.86
D15	1.7	0.19
	3.4	3.89
D25	1.7	3.10
	3.4	3.90
폴리믹신 B	0.85	1.19
	1.7	4.04
	3.4	4.23

[0830]

[0831] 표의 용량은 kg 당 mg 약물 기제로 표시되었다.

[0832] 모든 화합물은 3.4 mg/kg의 유리 염기 등가물 용량에서  $> 3\text{-log}$ 의 박테리아 계수 감소를 제공하였다. 실시예 D11 및 D25는 1.7 mg/kg의 유리 염기 등가물 용량에서  $> 3\text{-log}$ 의 박테리아 계수 감소를 제공하였다.

[0833] 마우스에서 에쉐리치아 콜라이 ATCC 25922 대퇴부 감염에 대한 추가의 생체내 효능

[0834] 이. 콜라이의 9 시간 마우스 대퇴부 감염 모델에서 본 발명의 5 가지 화합물(D25, D31, D36, D50 및 D52)의 생체내 효능을 평가하였다. 본 모델은 각각의 대퇴부로 전달되는  $3.3 \times 10^5$  CFU의 에쉐리치아 콜라이 분리물 ATCC 25922를 사용하여 본 명세서에 기재된 슈도모나스 감염에서와 같이 수립하였다. 결과를 표 18에 요약하였다.

[0835] 시험 화합물을 2 가지 농도(0.43 및 1.7 mg/kg 유리 염기와 등가물임)로 투여하였다. 3 가지 용량 수준의 폴리믹신 B 설페이트를 비교 화합물로 사용하였다 (0.43, 1.7 및 3.4 mg/kg 유리 염기와 등가물임). 결과를 표 18에 나타내었다.

[0836] 표 18 - 9 시간 감염 모델에서 감염 후 1, 3.5 및 6 시간에 화합물을 IV 투여한 다음 마우스 대퇴부로부터 회수된 이. 콜라이 ATCC 25922 부담의 평균  $\log_{10}$  감소

실시예	용량(mg/kg/용량) 유리 염기	대조군에 대한 평균 $\log_{10}$ CFU 감소
폴리믹신 B	0.43	3.72
	1.7	4.08
	3.4	4.32
D25	0.43	3.31
	1.7	4.17
D31	0.43	4.16
	1.7	4.37
D36	0.43	4.50
	1.7	4.13
D50	0.43	4.05
	1.7	4.33
D52	0.43	3.57
	1.47	4.04

[0837]

[0838] 모든 화합물은 동일 용량에서 폴리믹신 B에 의해 달성된 것과 유사하거나 더 큰 박테리아 계수의 감소를 제공하였다.

[0839] 마우스에서 아시네토박터 바우만나이 NCTC 13301 - 대퇴부 감염에 대한 추가의 생체내 효능

[0840] 예이. 바우만나이의 마우스 대퇴부 감염 모델에서 본 발명의 3 가지 화합물(D36, D50 및 D65)의 생체내 효능을 평가하였다. 본 모델은 화합물이 감염 후 2, 6 및 10 시간에 SC 전달되고 대퇴부가 감염 후 16 시간에 채취되는 것을 제외하고는 상기 기재한 바와 같이 수립하였다. 약  $1.4 \times 10^5$  CFU의 예이. 바우만나이 분리물 NCTC 13301의 접종물을 각각의 마우스 대퇴부로 전달하였다. 시험 화합물과 비교 화합물 폴리믹신 B를 5 가지 농도로 투여하였다(0.215, 0.86, 2.6, 8.6 및 17.2 mg/kg 유리 염기와 등가물임). 결과를 표 19에 요약하였다.

[0841] 표 19 - 16 시간 감염 모델에서 감염 후 2, 6 및 10 시간에 화합물을 SC 투여한 다음 마우스 대퇴부로부터 회수된 예이. 바우만나이 NCTC 13301 부담의 평균  $\log_{10}$  감소

실시예	용량(mg/kg/용량) 유리 염기	대조군에 대한 평균
		$\log_{10}$ CFU 감소
풀리믹신 B	0.215	0.17
	0.86	1.64
	2.6	5.44
	8.6	6.15
	17.2	6.53
D36	0.215	0.51
	0.86	1.60
	2.6	4.57
	8.6	5.92
	17.2	6.07
D50	0.215	0.69
	0.86	4.74
	2.6	5.05
	8.6	5.79
	17.2	5.69
D65	0.215	0.71
	0.86	2.40
	2.6	5.42
	8.6	6.05
	17.2	6.59

[0842]

[0843] 모든 시험 화합물은 균등한 용량의 풀리믹신 B를 사용하여 얻어지는 것과 비교하여 양호한 용량 반응 및 유사하거나 더 큰 효능을 보였다.

[0844]

마우스에서 아시네토박터 바우만나이 NCTC 13301 - 폐 감염에 대한 추가의 생체내 효능

[0845]

예이. 바우만나이 NCTC 13301의 마우스 폐 감염 모델에서 본 발명의 2 가지 화합물(D36, D65)의 생체내 효능을 평가하였다. 결과를 표 20에 요약하였다.

[0846]

21.5-27.5 g 체중의 7 마리 수컷 호중구 감소성 특이적-병원균-결여 CD-1 마우스 그룹을 사용하였다. 제0일에, 0.04 mL의 접종물을 비강내 점액 주입으로 마우스 콧구멍 속으로 감염시키고 줄 선반 위에서 직립 자세로 감염 후 ~ 10 분 동안 유지하였다. 접종물 농도는 약  $8 \times 10^8$  CFU/mL의 예이. 바우만나이 분리물 NCTC 13301(3.5 x  $10^7$  CFU/폐)였다. 2 시간에, 3 마리의 마우스로부터 CFU를 계수하고 나머지 마우스(시험 화합물 그룹 당 7 마리)를 감염 후 + 2, 6 및 10 시간에 피하주사로 약물처리하였다. 시험 화합물과 비교 화합물인 풀리믹신 B를 4 가지 농도(2.6, 8.6, 17.2 및 25.8 mg/kg 유리 염기)로 투여하였다. 비히클 대조군(7 마리 마우스)은 감염 후 2, 6 및 10 시간에 0.9% 주사용 식염수로 처리하였다.

[0847]

감염 후 16 시간에, 마우스를 인도적으로 안락사시켰다. 각 동물의 폐를 채취하고, 균질화하고 CFU 측정을 위해 CLED 한천 위로 정량적으로 배양하였다. 감염 후 16 시간에 각 용량 그룹 당 대조군 계수와 비교하여 총 CFU의 감소를 결정하였다.

[0848]

표 20 - 16 시간 감염 모델에서 감염 후 2, 6 및 10 시간에 화합물을 SC 투여한 다음 마우스 폐로부터 회수된 예이. 바우만나이 NCTC 13301 부담의 평균  $\log_{10}$  감소

실시예	용량(mg/kg/용량) 유리 염기	대조군에 대한 평균
		$\log_{10}$ CFU 감소
폴리믹신 B	2.6	0.79
	8.6	0.58
	17.2	0.54
	25.8	1.10
D36	2.6	0.95
	8.6	1.37
	17.2	2.56
	25.8	3.74
D65	2.6	1.07
	8.6	1.91
	17.2	2.89
	25.8	8.15

[0849]

[0850] 모든 용량에서 실시예 D36 및 D65는 균등한 용량의 폴리믹신 B를 사용하여 관찰되는 것보다 큰 효능을 보였다.

[0851] 마우스에서 슈도모나스 아에루기노사 ATCC 27853 - 폐 감염에 대한 추가의 생체내 효능

[0852] 피. 아에루기노사 ATCC 27853의 마우스 폐 감염 모델에서 본 발명의 4 가지 화합물(D25, D36, D42 및 D50)의 생체내 효능을 평가하였다. 본 모델은 8 마리 이하의 마우스 그룹이 비강내 접적 주입을 통해  $\sim 2.5 \times 10^6$  CFU의 피. 아에루기노사 분리물 ATCC 27853( $1.0 \times 10^5$  CFU/폐)으로 접종되는 것을 제외하고는 상기 기재한 바와 같이 수립되었다. 시험 화합물을 2 가지 농도(4.3 및 17.2 mg/kg 유리 염기와 등가물임)로 투여하였다. 3 가지 용량 수준의 폴리믹신 B 세라이트를 비교 화합물로 사용하였다(4.3, 8.6 및 17.2 mg/kg 유리 염기와 등가물임). 결과를 표 21에 요약하였다.

[0853] 표 21 - 16 시간 감염 모델에서 감염 후 2, 6 및 10 시간에 화합물을 SC 투여한 다음 마우스 폐로부터 회수된

피. 아에루기노사 ATCC 27853 부담의 평균  $\log_{10}$  감소

실시예 번호	용량(mg/kg/용량) 유리 염기	대조군에 대한 평균 $\log_{10}$ CFU 감소
폴리믹신 B	4.3	0.36
	8.6	1.46
	17.2	2.87
D25	4.3	3.68
	17.2	5.55
D36	4.3	1.19
	17.2	5.30
D42	4.3	1.23
	17.2	5.34
D50	4.3	1.44
	17.2	5.29

[0854]

- [0855] 모든 시험 화합물은 더 높은 17.2 mg/kg/용량이 투여되는 경우 모델의 겸출 한계 또는 그 미만에서 많은 샘플에 있어서 폴리믹신 B의 균등한 용량이 나타내는 것보다 큰 효능을 보였다.
- [0856] **참조문헌**
- [0857] 본 명세서에 언급된 모든 문서들은 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0858] de Visser *et al.*, *J. Peptide Res.*, 61, 2003, 298-306
- [0859] GCC 2012/22819
- [0860] Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005
- [0861] Katsuma *et al.* *Chem. Pharm. Bull.* 2009; 57, 332-336
- [0862] PCT/GB2012/052844,
- [0863] Petrosillo *et al.* *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14, 816-827
- [0864] Quale *et al.* *Microb. Drug Resist.* 2012; 18, 132-136
- [0865] Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990
- [0866] Sato *et al.* *Chem. Pharm. Bull.* 2011; 59, 597-602
- [0867] TW 101142961
- [0868] US 8,415,307
- [0869] Vaara *et al.* *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 52, 2008. 3229-3236
- [0870] Vaara *et al.* *Microbiol. Rev.* 1992; 56, 395-411
- [0871] WO 1988/00950
- [0872] WO 2008/017734
- [0873] WO 2010/075416
- [0874] WO 2012/168820
- [0875] Yamada *et al.*, *J. Peptide Res.* 64, 2004, 43-50
- [0876] Yousef *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 4044-4049