



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월01일
(11) 등록번호 10-1413094
(24) 등록일자 2014년06월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/10 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7005063
(22) 출원일자(국제) 2006년07월31일
심사청구일자 2011년07월29일
(85) 번역문제출일자 2008년02월29일
(65) 공개번호 10-2008-0039961
(43) 공개일자 2008년05월07일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/064847
(87) 국제공개번호 WO 2007/014934
국제공개일자 2007년02월08일
(30) 우선권주장
05107155.3 2005년08월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004011436 A1
전체 청구항 수 : 총 12 항

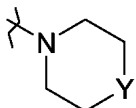
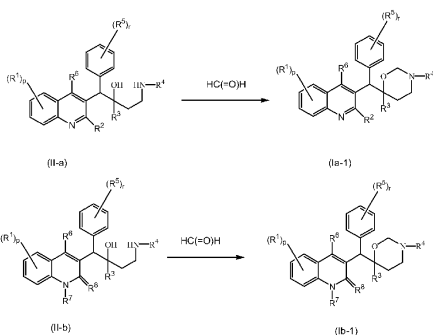
(73) 특허권자
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
안드리스 코엔라드 요제프 로데비이크 마르셀
벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30
얀센 파마슈티카엔.브이.
코울 아널
벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30
얀센 파마슈티카엔.브이.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최규팔, 이은선

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 항박테리아제로서의 퀴놀린 유도체

(57) 요약

마이코박테리아 감염을 제외한 박테리아 감염을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 화합물의 용도로서, 상기 화합물은 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 화합물, 염, 그의 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기 부가염, 그의 4차 아민, 그의 입체화학적 이성체, 그의 토포머 또는 N-옥사이드 형태이다: 상기식에서, R¹은 수소, 할로, 할로알킬, 시아노, 하이드록시, Ar, Het, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이고; p는 1, 2, 3 또는 4이고; R²는 수소, 하이드록시, 티오, 알킬옥시, 알킬옥시알킬옥시, 알킬티오, 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 화학식 (II)의 라디칼이고; R³은 알킬, Ar, Ar-알킬, Het 또는 Het-알킬이며; R⁴는 수소, 알킬 또는 벤질이고; R⁵는 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, Ar, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이거나; 또는, 두개의 인접한 R⁵ 라디칼은 함께 그들이 부착되는 페닐 환과 함께 나프틸을 형성할 수 있고; r은 1, 2, 3, 4 또는 5이며; R⁶은 수소, 알킬, Ar 또는 Het이고; R⁷은 수소 또는 알킬이며; R⁸은 옥소이거나; R⁷ 및 R⁸은 함께 라디칼 -CH=CH-N=을 형성하고; Z는 CH₂ 또는 C(=O)이다.



화학식 (III)

(72) 발명자

귤레몽 제롬 에밀 조지

프랑스 27106 발 드 루일 세텍스 캠퍼스 드 마이그
레몬 비피 615디비전 오브 얀센-실락 리서치 앤드
디벨롭먼트 존슨 앤드 존슨파마슈티칼

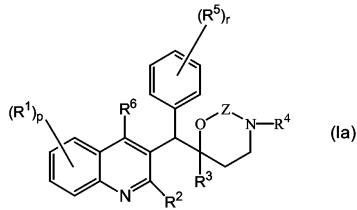
파스퀴어 엘리자베스 테레즈 잔느

프랑스 27106 발 드 루일 세텍스 캠퍼스 드 마이그
레몬 비피 615디비전 오브 얀센-실락 리서치 앤드
디벨롭먼트 존슨 앤드 존슨파마슈티칼

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (Ia)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기 부가염, 그의 4차 아민, 그의 입체화학적 이성체, 그의 토토머 또는 N-옥사이드를 포함하는 마이코박테리아 감염을 제외한 박테리아 감염 치료용 의약:



상기 식에서,

R^1 은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 페닐 또는 푸라닐이고;

p는 1의 정수이며;

R^2 는 C_{1-6} 알킬옥시이고;

R^3 은 페닐 또는 나프틸이며;

R^4 는 C_{1-6} 알킬이고;

R^5 는 수소 또는 할로이고;

r은 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이며;

R^6 은 수소이고;

Z는 CH_2 이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R^1 이 할로인 의약.

청구항 3

제 1항에 있어서, r이 1인 의약.

청구항 4

제 1항에 있어서, 알킬이 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼인 의약.

청구항 5

제 1항에 있어서, 박테리아 감염이 그람-양성 박테리아로 인한 감염인 의약.

청구항 6

삭제

청구항 7

약제학적으로 허용가능한 담체 및 활성 성분으로서, 치료적 유효량의 (a) 제 1항에서 정의된 바와 같은 화학식 (Ia)의 화합물 및 (b) 항마이코박테리아제가 아닌, 하나 이상의 다른 항박테리아제를 포함하는, 마이코박테리아 감염을 제외한 박테리아 감염 치료용 약제학적 조성물.

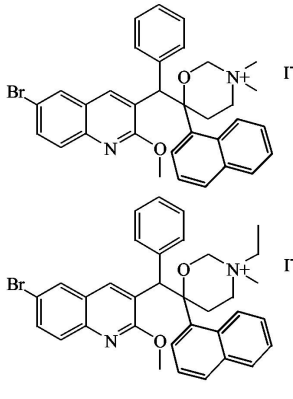
청구항 8

삭제

청구항 9

박테리아 감염의 치료에서 동시, 분리 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서, (a) 제 1항에서 정의된 바와 같은 화학식 (Ia)의 화합물 및 (b) 항마이코박테리아제가 아닌, 하나 이상의 다른 항박테리아제를 함유하는 제품.

청구항 10



그의 입체화학적 이성체 또는 그의 N-옥사이드로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

제 1항 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염이 스태필로코키(Staphylococci), 엔테로코키(Enterococci) 또는 스트렙토코키(Streptococci)로의 감염인 의약.

청구항 12

삭제

청구항 13

제 1항 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염이 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA), 메티실린 내성 코아굴라제 음성 스태필로코키 (MRCNS), 페니실린 내성 *Streptococcus pneumoniae* 및 복수의 내성 *Enterococcus faecium*으로의 감염인 의약.

청구항 14

삭제

청구항 15

제 1항 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염이 *Staphylococcus aureus* 또는 *Streptococcus pneumoniae*로의 감염인 의약.

청구항 16

삭제

청구항 17

제 1항 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염이 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus*로의 감염인 의약.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 박테리아 감염 치료용 의약의 제조를 위한 퀴놀린 유도체의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 제 1 선 항균제에 대한 내성이 최근의 문제이다. 일부 주요 예는 페니실린-내성 스트렙토코쿠스 뉴모니아 (*Streptococcus pneumoniae*), 반코마이신-내성 엔테로코키 (*enterococci*), 메티실린-내성 스태필로코쿠스 아우테우스 (*Staphylococcus aureus*), 다중-내성 살모넬라를 포함한다.

[0003] 항생제에 대한 내성의 결과는 심각하다. 내성 미생물에 의해 야기된 감염은 치료에 대한 대응에 실패하도록 하며, 장기간의 병 및 죽음의 더 큰 위험을 낳는다. 치료 실패는 또한 더 긴 기간의 감염성을 이끌며, 이는 공동체 내에서 이동하는 감염된 사람의 수를 증가시켜 내성 균주 감염에 접촉하는 위험성에 일반 인구를 노출시키게 된다. 병원은 세계적으로 항미생물 내성 문제의 심각한 주범이다. 매우 감수성있는 환자, 강하고 지속적인 항미생물제의 사용 및 교차 감염의 조합은 매우 내성있는 박테리아 병원균의로의 감염을 만들어낸다.

[0004] 항미생물제의 자가-투약은 내성에 공헌하는 또다른 주요 인자이다. 자가-투약된 항바이러스제는 불필요할 수 있으며, 때때로 부적당하게 투약되거나, 활성 약물의 적당한 양을 함유하지 않을 수 있다.

[0005] 추천된 치료로의 환자의 순응도는 또다른 중요한 문제점이다. 환자는 그들이 좋아졌다고 느끼기 시작할 때 투약을 잊어 그의 치료를 방해하거나 전체 과정을 제공할 수 없어, 미생물이 죽기보다는 적응하기에 이상적인 환경을 만들어낸다.

[0006] 다수의 항생제에 대해 출현하는 내성 때문에, 의사들은 효과적 치료법이 없는 감염에 직면하고 있다. 이환률, 사망률 및 그러한 감염의 재정적인 비용이 전세계적으로 건강 관리 체계에 대해 증가하는 부담을 지우고 있다.

[0007] 그러므로, 박테리아 감염을 치료하기 위한, 특히 내성 균주에 의해 야기된 감염의 치료를 위한 새로운 화합물에 대한 필요가 높다.

[0008] 치환된 퀴놀린은 미국 특허 5,965,572 (미국)호에 이미 항생제 내성 감염 치료에 대하여, 그리고, WO 00/34265 호에는 박테리아성 미생물의 성장을 억제하는 것이 개시되었다.

[0009] WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 및 WO 2005/075428호는 마이코박테리아, 특히 마이코박테리움 튜버쿨로시스 (*Mycobacterium tuberculosis*)에 대한 활성을 갖는 치환된 퀴놀린 유도체를 개시한다. 이들 치

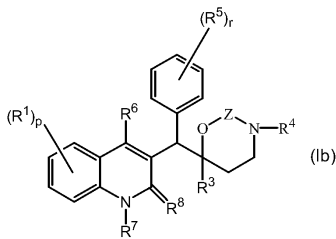
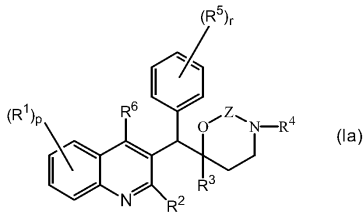
환된 퀴놀린 유도체중에서 하나의 특별한 화합물은 Science (2005), 307, 223-227에 기술되었다.

[0010] 이들 문헌중 본원의 치환된 퀴놀린 유도체의 용도를 개시한 것은 없다.

발명의 상세한 설명

[0011] 발명의 요약

[0012] 본 발명은 마이코박테리아 감염을 제외한 박테리아 감염 치료용 의약의 제조를 위한 화합물의 용도에 관한 것으로, 상기 화합물은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기 부가염, 그의 4차 아민, 그의 입체화학적 이성체, 그의 토포머 또는 N-옥사이드 형태이다:



[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] R¹은 수소, 할로, 할로알킬, 시아노, 하이드록시, Ar, Het, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이고;

[0016] p는 1, 2, 3 또는 4의 정수이며;

[0017] R²은 수소, 하이드록시, 메르캅토, 알킬옥시, 알킬옥시알킬옥시, 알킬티오, 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 화학

식 의 라디칼이고 여기에서, Y는 CH₂, O, S, NH 또는 N-알킬이고;

[0018] R³은 알킬, Ar, Ar-알킬, Het 또는 Het-알킬이며;

[0019] R⁴는 수소, 알킬 또는 벤질이고;

[0020] R⁵는 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, Ar, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이거나;

[0021] 또는, 두개의 인접한 R⁵ 라디칼은 함께 그들이 부착되는 페닐 환과 함께 나프틸을 형성할 수 있고;

[0022] r은 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이며;

[0023] R⁶은 수소, 알킬, Ar 또는 Het 이고;

[0024] R⁷은 수소 또는 알킬이며;

[0025] R⁸은 옥소이거나;

[0026] R⁷ 및 R⁸은 함께 라디칼 -CH=CH-N=을 형성하고;

- [0027] Z는 CH₂ 또는 C(=O)이며;
- [0028] 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼; 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼; 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼에 결합되어 있는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼이고; 여기에서, 각 탄소 원자는 하이드록시, 알킬옥시 또는 옥소로 임의로 치환될 수 있고;
- [0029] Ar은 각각 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 할로알킬옥시, 카복실, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 모르폴리닐 및 모노- 또는 디알킬아미노카보닐의 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 각각의 치환체로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 아세나프틸, 테트라하이드로나프틸의 그룹으로부터 선택되는 호모사이클이며;
- [0030] Het는 N-페녹시피페리디닐, 피페리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐의 그룹으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클; 또는 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 또는 벤조[1,3]디옥솔릴의 그룹으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 각 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 할로, 하이드록시, 알킬 또는 알킬옥시의 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 탄소 원자상에서 임의로 치환될 수 있고;
- [0031] 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도 그룹으로부터 선택되는 치환체이며;
- [0032] 할로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼에 결합되어 있는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼이고; 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 하나 이상의 할로 원자로 치환된다.
- [0033] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 특히 온혈 포유동물, 보다 특히 인간에서 마이코박테리아 감염이 아닌 박테리아 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0034] 예를 들면, R⁸이 옥소인 화학식 (Ib)의 화합물은 R²가 하이드록시인 화학식 (Ia)의 화합물의 토토머 등가물 (케토-에놀 호변이성)이라는 점에서 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물은 상호 관련성을 갖는다.
- [0035] 상세한 설명
- [0036] 본 명세서의 관점에서, 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼; 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼; 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼에 결합되어 있는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼이다 (여기에서, 각 탄소 원자는 하이드록시, 알킬옥시 또는 옥소로 임의로 치환될 수 있다). 바람직하게, 알킬은 메틸, 에틸 또는 사이클로헥실메틸이다. 이전 또는 이후에 이용된 모든 정의에서 알킬의 관심의 구체에는 할로알킬을 포함하여, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸-에틸, 펜틸, 헥실 등과 같은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 나타내는 C₁₋₆알킬이다. C₁₋₆알킬의 바람직한 하위그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸-에틸 등과 같은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 나타내는 C₁₋₄알킬이다.
- [0037] 본 명세서의 관점에서, Ar은 각각 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 할로알킬옥시, 카복실, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 모르폴리닐 및 모노- 또는 디알킬아미노카보닐의 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 각각의 치환체로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 아세나프틸, 테트라하이드로나프틸의 그룹으로부터 선택되는 호모사이클이다. 바람직하게 Ar은 각각 1 또는 2개의 할로 치환체로 임의로 치환된 나프틸 또는 페닐이다.
- [0038] 본 명세서의 관점에서, Het는 N-페녹시피페리디닐, 피리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐의 그룹으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클; 또는 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴,

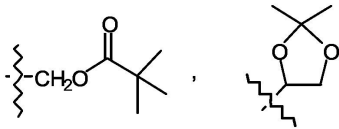
벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 또는 벤조[1,3]디옥솔릴의 그룹으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 각 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 할로, 하이드록시, 알킬 또는 알킬옥시의 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환체로 탄소 원자상에서 치환될 수 있다. 바람직하게, Het는 티에닐 또는 푸라닐 또는 피리닐이고, 가장 바람직하게 Het는 푸라닐이다.

- [0039] 본 명세서의 관점에서, 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도 그룹으로부터 선택되는 치환체이고 할로 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼에 결합되어 있는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼이고; 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 하나 이상의 할로 원자로 치환된다. 바람직하게, 할로는 브로모, 플루오로 또는 클로로이고 바람직하게, 할로알킬은 모노- 또는 폴리할로치환된 C₁₋₆알킬, 예를 들어 하나 이상의 플루오르 원자를 갖는 메틸, 예를 들어 디플루오르메틸 또는 트리플루오르메틸, 1,1-디플루오르-에틸 등으로서 정의된 폴리할로C₁₋₆알킬이다. 할로알킬 또는 폴리할로C₁₋₆알킬의 정의 내에서 하나 이상의 할로 원자가 알킬 그룹에 결합되는 경우 그들은 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0040] Het의 정의에서, 이는 헤테로사이클의 모든 가능한 이성체를 포함하는 것으로, 예를 들어 피롤릴은 1H-피롤릴 및 2H-피롤릴을 포함한다.
- [0041] 이전 또는 이후에서 언급된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 치환체의 정의에서 나열된 Ar 또는 Het (예를 들어 R³ 참조)는 달리 특정하지 않는다면, 적당한 임의의 환 탄소 또는 헤테로원자를 통해 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 따라서, 예를 들어 Het가 이미다졸릴일때, 그것은 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴 동일 수 있다.
- [0042] 치환체로부터 환 시스템 내로 그려진 선은 결합이 임의의 적합한 환 원자에 결합될 수 있음을 나타낸다.
- [0043] 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성인 비독성 산 부가염 형태를 포함하는 것으로 정의된다. 상기 산 부가염은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 염기 형태와 적절한 산, 예를 들어, 무기 산, 예를 들어, 할로겐화수소산, 특히, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산; 유기산, 예를 들어 아세트산, 하이드록시아세트산, 프로판산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시클람산, 살리실산, p-아미노살리실산 및 파몬산을 처리함으로써 취득될 수 있다.
- [0044] 산성 양자를 함유한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 또한, 적절한 유기 및 무기 염기로 처리함으로써, 그들의 치료적으로 활성인 비독성 염기 부가염으로 전환될 수 있다. 적절한 염기 염 형태는, 예를 들어, 암모늄 염, 알칼리성 및 알칼리 토금속 염, 특히, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염, 유기 염기와와 염, 예를 들어, 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 하이브라민 (hybramine) 염, 및 아미노산, 예를 들어 아르기닌 및 리신의 염을 포함한다.
- [0045] 반대로, 상기 산 또는 염기 부가염 형태는 적절한 염기 또는 산으로 처리함으로써 유리 형태로 전환될 수 있다.
- [0046] 본 발명의 범위에서 사용된 용어 부가염은 또한, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 및 그의 염이 형성할 수 있는 용매화물을 포함한다. 이러한 용매화물은 예를 들어, 수화물 및 알콜화물이다.
- [0047] 상기 사용된 바와 같은 용어 "4차 아민"은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 염기성 질소와 적절한 4차화제, 예를 들어, 임의로 치환된 알킬할라이드, 아릴알킬할라이드, 알킬카보닐할라이드, Ar카보닐할라이드, Het알킬할라이드 또는 Het카보닐할라이드, 예를 들어, 메틸아이오다이드 또는 벤질아이오다이드의 반응으로 형성될 수 있는 4차 암모늄 염을 정의한다. 바람직하게, Het는 푸라닐 또는 티에닐로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클; 또는 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클을 나타내고; 각각의 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 각각의 치환체는 할로, 알킬 및 Ar의 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게, 4차화제는 알킬할라이드이다. 우수한 이탈기를 가진 다른 반응물이 또한 사용될 수 있고, 예를 들어, 알킬 트리플루오로메탄설포네이트, 알킬 메탄설포네이트 및 알킬 p-톨루엔설포네이트이다. 4차 아민은 양성으로 하전된 질소를 갖는다. 약제학적으로 허용가능한 상대이온은 클로로, 브로모, 아이오도, 트리플루오로아세테이트, 아세테이트, 트리플레이트, 설페이트, 설포네이트를 포함한다. 바람직하게, 상대이온은 아이오도이다. 선택한 상대이온은

이온 교환 수지를 사용하여 도입될 수 있다.

- [0048] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 및 중간체 화합물의 일부는 변함없이 그의 구조에서 적어도 4개의 입체화학적 으로 상이한 구조를 유도할 수 있는 적어도 두개의 입체 중심을 갖는다.
- [0049] 본원에서 사용되는 용어 "입체화학적 이성체"는 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 가질 수 있는 모든 가능한 이성체로 정의된다. 달리 언급 또는 지시하지 않는 한, 화합물의 화학적 명명은 모든 가능한 입체이성체의 혼합 물을 나타내고, 상기 혼합물은 기본 분자 구조의 디아스테레오머 및 에난티오머를 포함한다. 보다 특히, 입체 중심은 R- 또는 S-배위를 가질 수 있고; 2가 사이클릭 (부분적으로) 포화 라디칼 상의 치환체는 시스 (cis)- 또는 트랜스 (trans)-배위를 가질 수 있다. 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 입체화학적 이성체가 본 발명의 범위내에 포함되는 것은 자명하게 의도된다.
- [0050] CAS 명명법 규정에 따라 공지된 절대 배위의 두 개의 입체 중심이 분자 내에 존재할 경우, R 또는 S 기술어 (Cahn-Ingold-Prelog 나열 규칙에 기초)가 참조 중심인 가장 낮은 번호의 키랄 중심으로 지정된다. 두번째 입체 중심의 배위는 상대적인 기술어[R*, R*] 또는 [R*, S*]를 사용하여 표시되며, 여기에서, R*는 항상 참조 중심으로서 지정되고 [R*, R*]은 동일한 키랄성을 갖는 중심을 나타내고 [R*, S*]은 상이한 키랄성을 갖는 중심을 나타낸다. 예를 들면, 분자 내 가장 낮은 번호의 키랄 중심은 S 배위를 갖고 두번째 중심은 R일 경우, 입체 기술어는 S-[R*, S*]로 기술된다. "α" 및 "β"가 사용되는 경우: 가장 낮은 환 번호를 갖는 환 시스템 중 비대칭 탄소 원자 상의 가장 우선의 치환체의 위치는 항상 임의로 상기 환 시스템에 의해 결정된 평균 평면 (mean plane)의 "α" 위치에 존재한다. 참조 원자 상의 가장 우선하는 치환체의 위치에 상대하여 환 시스템에서 다른 비대칭 탄소 원자 상의 가장 우선의 치환체의 위치는 환 시스템에 의해 결정된 평균 평면의 동일 측상에 존재하는 경우 "α" 이거나, 환 시스템에 의해 결정된 평균 평면의 다른 측상에 존재하는 경우 "β"로 명명된다.
- [0051] 특이적 입체이성체를 나타낼 때, 이는 상기 형태가 다른 이성체(들)와 실질적으로 관련 없음, 즉, 다른 이성체(들)와 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 보다 바람직하게는 10% 미만, 더욱 더 바람직하게는 5% 미만, 또 더욱 바람직하게는 2% 미만 및 가장 바람직하게는 1% 미만의 관련됨을 의미한다. 따라서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 예를 들어 (αR, βS)로서 특정될 때, 이는 화합물이 (αS, βR) 이성체가 실질적으로 없음을 의미한다.
- [0052] 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물은 공지된 분할 과정에 따라 서로로부터 분리될 수 있는 에난티오머의 라세미 혼합물 형태로 합성될 수 있다. 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 라세미 화합물은 적절한 키랄산과의 반응에 의해 상응하는 디아스테레오머 염 형태로 전환될 수 있다. 상기 디아스테레오머 염 형태는 이어서 예를 들어 선택적 또는 분획적 결정화에 의해 분리되고, 에난티오머는 그로부터 알칼리에 의해 방출된다. 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물의 에난티오머를 분리하는 또다른 방법은 키랄 정지상을 이용하는 액체 크로마토그래피를 포함한다. 상기 순수한 입체화학적 이성체는 또한 반응이 입체특이적으로 일어난다면 적절한 출발 물질의 상응하는 순수 입체화학적 이성체로부터 유도될 수 있다. 바람직하게는, 특이적 입체이성체를 원한다면, 상기 화합물은 제조의 입체특이적 방법에 의해 합성될 수 있다. 이들 방법은 유리하게는 에난티오머적으로 순수한 출발 물질을 이용한다.
- [0053] 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물의 토포머는 예를 들어, 에놀 그룹이 케토 그룹으로 전환 (케토-에놀 호변이성)된 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물의 이들 화합물을 포함하는 것을 의미한다.
- [0054] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)에 따른 화합물의 N-옥사이드 형태는 하나 또는 수개의 질소 원자가 소위 N-옥사이드로 산화된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 포함하는 것을 의미하고, 특히 그들 N-옥사이드는 아민 라디칼의 질소가 산화된 것이다.
- [0055] 본 발명은 또한 생체 내에서 분해되어 본 발명에 따른 화합물을 수득하는, 본 발명에 따른 약물학적으로-활성인 화합물의 유도체 화합물 (일명 "프로-드럭")을 포함한다. 프로-드럭은 일반적으로 (항상 그렇지는 않음) 그들이 분해되는 화합물보다 표적 수용체에서 더욱 낮은 유효성을 갖는다. 프로-드럭은 특히 원하는 화합물이 그의 투여를 어렵게 하거나 비효과적으로 하는 화학 또는 물리적 성질을 갖는 경우 유용하다. 예를 들면, 원하는 화합물이 단지 불완전한 가용성일 경우, 이는 점막상피세포를 통해 전달되기 어렵거나, 바람직스럽지 못하게 짧은 혈장 반감기를 가질 수 있다. 추가로, 프로-드럭에 대한 논의는 Stella, V. J. et al., "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176 및 *Drugs*, 1985, 29, pp. 455-473에서 찾을 수 있다.
- [0056] 본 발명에 따른 약물학적-활성인 화합물의 프로-드럭 형태는 일반적으로 에스테르화되거나 아미드화된 산 그룹을 갖는 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기 부가염, 그의 입체화학적 이성체, 그의 토포머 및 그의 N-옥사이드 형태에 따른 화합물일 것이다. 상기 에스테르화되는 산 그룹에 화학

식 $-COOR^X$ 의 그룹이 포함되고, 여기에서, R^X 는 C_{1-6} 알킬, 페닐, 벤질 또는 하기 그룹 중의 하나이다:



[0057]

[0058] 아미드화 그룹은 화학식 $-CONR^Y R^Z$ 의 그룹을 포함하고, 여기에서, R^Y 는 H, C_{1-6} 알킬, 페닐 또는 벤질이고 R^Z 는 $-OH$, H, C_{1-6} 알킬, 페닐 또는 벤질이다.

[0059] 아미노 그룹을 갖는 본 발명에 따른 화합물은 케톤 또는 포름알데히드와 같은 알데히드로 유도하여 만니치(mannich) 염기를 형성할 수 있다. 이 염기는 수용액 중 1차 동역학으로 가수분해될 것이다.

[0060] 이후 사용될 때마다, 용어 "화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물"은 또한 그의 N-옥사이드 형태, 그의 염, 그의 4차 아민, 그의 토토머 또는 그의 입체화학적 이성체를 포함하는 것을 의미한다. 특별히 관심있는 것은 입체화학적으로 순수한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물들이다.

[0061] 본 발명의 중요한 구체예는 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기 부가 염, 그의 입체화학적 이성체, 그의 토토머 및 그의 N-옥사이드에 관한 것이다:

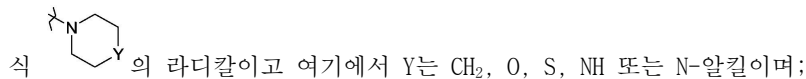
[0062] 상기식에서,

[0063] Z는 CH_2 이고;

[0064] R^1 은 수소, 할로, 할로알킬, 시아노, 하이드록시, Ar, Het, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이며;

[0065] p는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이고;

[0066] R^2 는 수소, 하이드록시, 메르캅토, 알킬옥시, 알킬옥시알킬옥시, 알킬티오, 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 화학



[0067] R^3 는 알킬, Ar, Ar-알킬, Het 또는 Het-알킬이고;

[0068] R^4 는 수소, 알킬 또는 벤질이며;

[0069] R^5 는 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, Ar, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이거나;

[0070] 두개의 인접한 R^5 라디칼은 함께 그들이 부착되는 페닐 환과 함께 나프틸을 형성할 수 있고;

[0071] r은 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이며;


[0072] R^6 는 수소, 알킬, Ar 또는 Het 이고;

[0073] R^7 은 수소 또는 알킬이며;

[0074] R^8 은 옥소이거나;

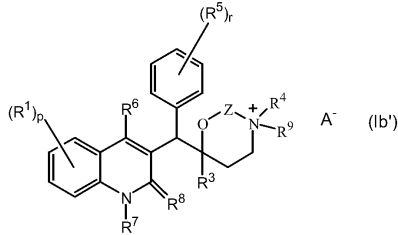
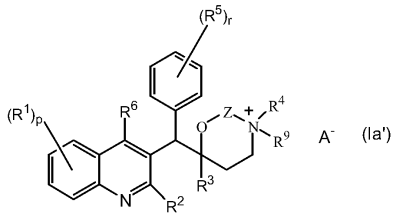
[0075] R^7 및 R^8 은 함께, 라디칼 $-CH=CH-N^8$ 을 형성하고;

[0076] 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼; 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼; 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼에 결합되어 있는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼이고; 여기에서, 각 탄소 원자는 할로, 하이드록시, 알킬옥시 또는 옥소로 임의로 치환될 수 있고;

- [0077] Ar은 각각 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 할로알킬옥시, 카복실, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 모르폴리닐 및 모노- 또는 디알킬아미노카보닐의 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 각각의 치환체로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 아세나프틸, 테트라하이드로나프틸의 그룹으로부터 선택되는 호모사이클이고;
- [0078] Het는 N-페녹시피페리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐의 그룹으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클이거나; 또는 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 또는 벤조[1,3]디옥솔릴의 그룹으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 각각의 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 탄소 원자상에서 할로, 하이드록시, 알킬 또는 알킬옥시의 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며;
- [0079] 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도의 그룹으로부터 선택된 치환체이고,
- [0080] 할로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼이고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 하나 이상의 할로 원자로 치환된다.
- [0081] 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기에서 언급된 바와 같이 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, R⁵는 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, Ar, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이다.
- [0082] 바람직하게, 본 발명은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물에 관한 것이고;
- [0083] 여기에서,
- [0084] R¹은 수소, 할로, 시아노, Ar, Het, 알킬 및 알킬옥시이고;
- [0085] p는 1, 2, 3 또는 4의 정수이며;
- [0086] R²는 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬옥시알킬옥시, 알킬티오 또는 화학식 의 라디칼이고, 여기에서, Y는 O이고;
- [0087] R³은 알킬, Ar, Ar-알킬 또는 Het이며;
- [0088] R⁴는 수소, 알킬 또는 벤질이고;
- [0089] R⁵는 수소, 할로 또는 알킬이거나; 또는 두개의 인접한 R⁵ 라디칼은 함께 그들이 부착되는 페닐 환과 함께 나프틸을 형성할 수 있으며;
- [0090] r은 정수 1이고;
- [0091] R⁶은 수소이며;
- [0092] R⁷은 수소 또는 알킬이고;
- [0093] R⁸은 옥소이거나;
- [0094] R⁷ 및 R⁸은 함께 라디칼 -CH=CH-N=을 형성하고;
- [0095] 알킬은 1 ~ 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼이거나; 또는 3 ~ 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼이거나; 또는 1 ~ 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼에 부착된 3 ~ 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 라디칼이고; 여기에서, 각각의 탄소 원자는 할로 또는 하이드록시로 임의로 치환될 수 있으며;
- [0096] Ar은 각각 할로, 할로알킬, 시아노, 알킬옥시 및 모르폴리닐의 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또

는 3개의 각각의 치환체로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 아세나프틸, 테트라하이드로나프틸의 그룹으로부터 선택되는 호모사이클이고;

- [0097] Het는 N-페녹시피페리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피리디닐, 피리미디닐의 그룹으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클이거나; 또는 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 또는 벤조[1,3]-디옥솔릴의 그룹으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 각각의 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 탄소 원자상에서 1, 2 또는 3개의 알킬 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 할로는 플루오로, 클로로 및 브로모의 그룹으로부터 선택되는 치환체이다.
- [0098] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물에 대하여, 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, R^1 은 수소, 할로, Ar, Het, 알킬 또는 알킬옥시이다. 더욱 바람직하게, R^1 은 할로이다. 가장 바람직하게, R^1 은 브로모이다.
- [0099] 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, p는 1이다.
- [0100] 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, R^2 는 수소, 알킬옥시 또는 알킬티오이다. 더욱 바람직하게, R^2 는 알킬옥시이다. 가장 바람직하게, R^2 는 메틸옥시이다.
- [0101] 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, R^3 은 나프틸, 페닐 또는 Het, 특히, 나프틸 또는 페닐이고, 각각은 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며, 치환체는 바람직하게 할로 또는 할로알킬이고, 가장 바람직하게는 할로이다. 더욱 바람직하게, R^3 은 나프틸 또는 페닐이다. 가장 바람직하게, R^3 은 나프틸이다. 또는, 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, R^3 은 알킬, Ar 또는 Ar-알킬이다.
- [0102] 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, R^4 는 수소 또는 알킬이고, 더욱 바람직하게는 알킬, 예를 들어, 메틸 또는 에틸이다. 가장 바람직하게 R^4 는 메틸이다.
- [0103] 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, R^5 는 수소, 알킬 또는 할로이다. 더욱 바람직하게, R^5 는 수소 또는 할로이고, 가장 바람직하게 R^5 는 수소이다.
- [0104] 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, r은 1 또는 2이고, 더욱 바람직하게는 1이다.
- [0105] 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, R^6 은 수소 또는 메틸이다. 가장 바람직하게, R^6 은 수소이다.
- [0106] 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, Z는 CH_2 이다.
- [0107] 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0108]

[0109] 상기식에서, R⁹는 알킬, 알킬카보닐, Ar, Ar-알킬, Ar-카보닐, Het¹-알킬 또는 Het¹-카보닐을 나타내고; 여기에서 Het¹은 푸라닐 또는 티에닐로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클이거나; 또는 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 각각의 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 각각의 치환체가 할로, 알킬 및 Ar의 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며; A⁻는 약제학적으로 허용가능한 상대이온, 예를 들어 할로, 예를 들어, 클로로, 브로모, 아이오도; 트리플루오로아세테이트; 아세테이트; 트리플레이트; 설페이트; 설포네이트이다.

[0110] 바람직하게, 화학식 (Ia') 또는 (Ib')의 화합물에서, R⁹는 알킬, 특히, 메틸 또는 에틸이고, 보다 특히, 메틸이다. 바람직하게, 화학식 (Ia') 또는 (Ib')의 화합물에서, A⁻는 할로, 특히, 아이오도이다.

[0111] 화학식 (Ib)의 화합물만에 대하여, 바람직하게, 본 발명은 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 관한 것이고, 여기에서, R⁷은 알킬, 바람직하게, 메틸이고, R⁸은 산소이다.

[0112] 화합물의 중요한 그룹은 화학식 (Ia)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기 부가염, 그의 4차 아민, 그의 입체화학적 이성체, 그의 토포머 또는 그의 N-옥사이드 형태이다.

[0113] 화합물의 중요한 그룹은 화학식 (Ia)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기 부가염, 그의 4차 아민, 그의 입체화학적 이성체, 그의 토포머 또는 그의 N-옥사이드 형태이고, 여기에서, R¹은 수소, 할로, Ar, Het, 알킬 또는 알킬옥시이고; p = 1; R²는 수소, 알킬옥시 또는 알킬티오, 특히, 알킬옥시이며; R³은 나프틸, 페닐 또는 Het이고, 각각은 할로 및 할로알킬의 그룹, 특히 할로로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되고; R⁴는 수소 또는 알킬, 특히, 알킬이며; R⁵는 수소, 알킬 또는 할로, 특히, 수소 또는 할로이고; r은 1이며, R⁶은 수소이다.

[0114] 화합물의 중요한 그룹은 화학식 (Ia)의 화합물이고, 여기에서, R¹은 수소; 할로, 예를 들어, 브로모; 알킬, 예를 들어, 메틸; Ar, 예를 들어, 페닐, 또는 Het, 예를 들어, 푸라닐이고; R²는 알킬옥시, 예를 들어, 메틸옥시이며; R³은 나프틸, 페닐 또는 Het, 특히, 나프틸 또는 페닐이고, 각각은 1 또는 2개의 할로로 임의로 치환되고, 예를 들어, 1 또는 2개의 할로로 치환된 페닐, 또는 나프틸이며; R⁴는 알킬, 예를 들어, 메틸 또는 에틸이고; R⁵는 수소 또는 할로, 예를 들어, 클로로이며; R⁶은 수소이고; Z는 CH₂ 또는 C(=O), 특히, CH₂이다.

[0115] 중요한 예는, 그람-양성 및/또는 그람-음성 박테리아의 감염 치료용 의약의 제조를 위한, 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹의 용도이다.

[0116] 중요한 예는, 그람-양성 박테리아의 감염 치료용 의약의 제조를 위한, 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹의 용도이다.

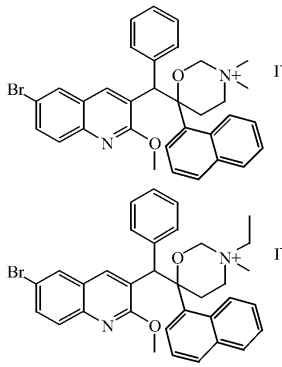
[0117] 중요한 예는, 그람-음성 박테리아의 감염 치료용 의약의 제조를 위한, 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹의 용도이다.

[0118] 중요한 예는, 박테리아 감염 치료용 의약의 제조를 위한, 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹의 용도이고, 여기에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 적어도 하나의 박테리아, 특히, 그람-양성 박테리아에 대하여 $IC_{90} < 15 \mu l/ml$ 을 가지고, 바람직하게는 $IC_{90} < 10 \mu l/ml$ 이고, 더욱 바람직하게는 $IC_{90} < 5 \mu l/ml$ 이며; IC_{90} 수치는 하기에 기술된 바와 같이 결정된다.

[0119] 바람직하게, 중요한 구체예로서 상기 언급된 바와 같은 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에서, 용어 "알킬"은 C_{1-6} 알킬, 더욱 바람직하게는 C_{1-4} 알킬을 나타낸다.

[0120] 바람직한 화합물은 이후 기술되는 화합물 1 ~ 21, 그의 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기 부가염, 그의 4차 아민, 그의 입체화학적 이성체, 그의 토토머 또는 그의 N-옥사이드 형태이다.

[0121] 본 발명은 또한, 하기 화합물, 그의 입체화학적 이성체 또는 그의 N-옥사이드 형태에 관한 것이다:



[0122]

[0123] 바람직하게, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 특히 부분입체이성체 (실제로서 다른 부분입체이성체(들)는 없는)이다. 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 두개의 키랄 중심을 가질 경우 이는 상기 화합물이 (R,S) 및 (S,R) 에난티오머의 라세미 혼합물 또는 (R,R) 및 (S,S) 에난티오머의 라세미 혼합물을 의미한다. 후술의, 2 에난티오머의 라세미 혼합물은 부분입체이성체 A 또는 B를 의미한다. 라세미 혼합물이 A를 의미하는지 B를 의미하는지는 합성 프로토콜에서 처음으로 분리 (예: A)되는지 두번째로 분리 (예: B)되는지에 달려있다. 더욱 바람직하게, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 특히 에난티오머 (실제로서 다른 에난티오머는 없는)이다. 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 두개의 키랄 중심을 가질 경우 이는 상기 화합물이 (R,S), (S,R), (R,R) 또는 (S,S) 에난티오머임을 의미한다. 후술에서, 상기 특정의 에난티오머는 A1, A2, B1 또는 B2를 의미한다. 에난티오머가 A1, A2, B1 또는 B2중 무엇을 의미하는지는 합성 프로토콜에서 처음으로 분리되는지 두번째로 분리되는지에 달려있다.

[0124] 일반적으로, 박테리아 병원체는 그람-양성 또는 그람-음성 병원체로 분류될 수 있다. 그람-양성 및 그람-음성 병원체 모두에 대해 활성을 가진 항생제 화합물은 일반적으로 넓은 스펙트럼의 활성을 가진 것으로 간주된다. 본 발명의 화합물은 그람-양성 및/또는 그람-음성 박테리아 병원체에 대해 활성이 있는 것으로 간주된다. 특히, 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 그람-양성 박테리아에 대해, 바람직하게는 일부 그람-양성 박테리아에 대해, 더욱 바람직하게는 하나 이상의 그람-양성 박테리아 및/또는 하나 이상의 그람-음성 박테리아에 대해 활성이 있다.

[0125] 본 발명의 화합물은 살균 또는 정균 활성을 가지고 있다.

[0126] 그람-양성 및 그람-음성 호기성 및 혐기성 박테리아의 일례는 다음을 포함한다: 스타필로코키, 예를 들어 *S. aureus*; 엔테로코키, 예를 들어 *E. faecalis*; 스트렙토코키, 예를 들어 *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; 바실리, 예를 들어 *Bacillus subtilis*; 리스테리아, 예를 들어 *Listeria monocytogenes*; 해모필루스, 예를 들어 *H. influenza*; 모락셀라, 예를 들어 *M. catarrhalis*; 슈도모나스, 예를 들어 *Pseudomonas aeruginosa*; 및 에스케리치아, 예를 들어 *E. coli*. 그람-양성 병원체, 예를 들어 스타필로코키, 엔테로코키 및 스트렙토코키는 예를 들어 일단 성립된 병원 환경으로부터 처리하기 어렵고 근절하기 어려운 내성 균주 모두의 발현 때문에 특히 중요하다. 이러한 균주의 일례는 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA), 메티실린 내성 코아굴라제 음성 스타필로코키 (MRCNS), 페니실린 내성 *Streptococcus pneumoniae* 및 복수의 내성

*Enterococcus faecium*이다.

- [0127] 본 발명의 화합물은 또한 내성 박테리아 균주에 대해 활성을 나타낸다.
- [0128] 본 발명의 화합물은 특히 예를 들어, 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA)와 같은 내성 *Staphylococcus aureus*를 포함하는 *Streptococcus aureus* 및 *Streptococcus pneumoniae*에 대하여 활성이다.
- [0129] 특히, 본 발명의 화합물은 생존력이 F1F0 ATP 신타아제의 적합한 기능화에 좌우되는 박테리아에 대해 활성이 있다. 이론에 메이지 않고서, 본 발명의 화합물의 활성이 F1F0 ATP 신타제의 억제, 특히 F1F0 ATP 신타제의 FO 컴플렉스의 억제, 더 구체적으로는 F1F0 ATP 신타제의 FO 컴플렉스의 서브유닛 c의 억제에 있으며, 박테리아의 세포 내 ATP 수준의 고갈에 의해 박테리아의 사멸을 유도한다고 교시되고 있다.
- [0130] 화합물이 박테리아를 치료할 수 있다는 사실을 이전에 또는 이후에 사용될 때는 언제나, 화합물이 하나 이상의 박테리아 균주를 치료할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0131] 박테리아 감염이 마이코박테리아 감염이 아니라는 사실을 이전에 또는 이후에 사용할 때는 언제나, 박테리아 감염이 하나 이상의 마이코박테리아 균주로 감염되는 것이 아님을 의미한다.
- [0132] 본 발명의 화합물의 정확한 투여량과 투여 회수는 당업자에게 잘알려져 있듯이, 개인이 섭취할 수 있는 다른 의약 뿐만 아니라 사용된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 특정 화합물, 치료되는 특정 증상, 치료되는 증상의 심각도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이법, 투여 시간 및 종합적인 신체 조건, 투여 방식에 좌우된다. 또한, 치료 환자의 반응 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 임상주의 평가에 따라 1일 유효량이 낮아지거나 증가될 수 있는 것은 분명하다.
- [0133] 본 발명의 화합물은 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 내에서 약제학적으로 허용되는 형태로 투여될 수 있다. 화합물 및 화합물을 포함하는 조성물은 국소, 국부 또는 전신과 같은 경로에 의해 투여될 수 있다. 전신 적용은 신체 조직에 화합물을 도입하는 방법, 예를 들어 경막내, 경막외, 근육내, 경피, 정맥내, 복강내, 피하, 설하, 직장 및 경구 투여를 포함한다. 치료 기간 외에 투여될 항박테리아제의 특정 투여량은 필요에 따라 조절될 수 있다.
- [0134] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 박테리아 감염은 예를 들어 중추신경계 감염, 외이도 감염, 중이도 감염, 이틀테면 급성 중이염, 두개동 (cranial sinuses) 감염, 눈 감염, 구강 감염, 이틀테면 치아, 치주 및 점막 감염, 상호흡기관 감염, 하호흡기관 감염, 비노생식기 감염, 위장 감염, 부인성 감염, 폐혈증, 꿀 및 관절 감염, 피부 및 피부 구조 감염, 박테리아성 심내막염, 화상, 수술의 항박테리아 예방 및 면역억제 환자, 이틀테면 암 화학요법을 받는 환자 또는 기관이식 환자에서 항박테리아의 예방을 포함한다.
- [0135] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 박테리아에 대해 활성이라는 사실이 제시되면, 본 발명의 화합물은 박테리아 감염을 효과적으로 제거하기 위해 다른 항박테리아제와 조합될 수 있다.
- [0136] 그러므로, 본 발명은 또한 (a) 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항박테리아제의 배합물에 관한 것이며, 단 하나 이상의 다른 항박테리아제는 항마이코박테리아제가 아니다.
- [0137] 본 발명은 또한 의약으로서 사용하기 위한 (a) 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항박테리아제의 배합물에 관한 것이며, 단 하나 이상의 다른 항박테리아제는 항마이코박테리아제가 아니다.
- [0138] 약제학적으로 허용되는 담체와 활성 성분으로서 (a) 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 및 (b) 단, 하나 이상의 다른 항박테리아제는 항마이코박테리아제가 아닌, 하나 이상의 다른 항박테리아제의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본 발명에 포함된다.
- [0139] 본 발명은 또한 박테리아 감염의 치료를 위한 상기에 정의된 배합물 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0140] 본 발명의 약제학적 조성물은 투여 목적을 위하여 다양한 약제학적 형태를 가질 수 있다. 적절한 조성물로서, 언급된 모든 조성물은 일반적으로 전신 투여 약제로 이용될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서 특정 화합물, 임의 부가적 염 형태의 유효량과 약제학적으로 허용되는 담체를 밀접한 혼합물로 배합하며, 담체는 투여에 필요한 제제의 형태에 따라 다양한 형태를 택할 수 있다. 이런 약제학적 조성물은 특히, 경구 투여 또는 비경구 주사를 위해 적절한 단위 제형이 바람직하다. 예컨대, 경구 투여 형태로 상기 조성물을 제조할 경우에는, 현탁제, 시럽제, 에릭실제, 유제 및 용액제와 같은 경구 액체 제제의 경우에 통상의 임의의 약제학적 매질, 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알코올 등과 같은 것을 이용할 수 있고; 또한 분말제,

환제, 캡슐제 및 정제 등의 경우에 전분, 슈가, 카올린, 증량제, 활택제, 결합제, 붕해제와 같은 고체 담체를 이용할 수 있다. 쉽게 투여될 수 있기 때문에, 정제 및 캡슐이 가장 유용한 경구 단위 제형으로 대표되며, 이 경우 고체 약제학적 담체가 두드러지게 적용된다. 비경구적 조성물에 있어서, 담체는 비록 다른 성분, 예컨대 용해를 돕기 위한 성분이 포함되어 있어도, 일반적으로 적어도 많은 부분에서 멸균수를 포함한다. 주사가 가능한 용액은 예컨대, 식염수 용액, 글루코스 용액 또는 식염수와 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 담체로 제조할 수 있다. 주사가 가능한 현탁액은 또한 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 이용되는 경우 제조할 수 있다. 또한 사용하기 전 즉시 액체 제형으로의 전환을 의도하는 고체 제형을 포함한다.

[0141] 투여 방식에 따라, 약제학적 조성물은 바람직하게 0.05 내지 99 중량%, 더욱 바람직하게 0.1 내지 70 중량%의 활성 성분 및 1 내지 99.95 중량%, 더욱 바람직하게 30 내지 99.9 중량%의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 것이며, 모든 퍼센트는 전체 조성물에 기초한다.

[0142] 배합물로서 제공될 때 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물과 다른 항박테리아제 (b)의 중량 대 중량비는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 상기 비율과 정확한 복용량과 투여 회수는 당업자들에게 공지되어 있듯이, 개인이 섭취할 수 있는 다른 의약 외에, 사용된 특정 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물과 다른 항박테리아제, 치료되는 특정 증상, 치료되는 증상의 심각도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이법, 투여 시간 및 종합적인 신체 조건, 투여 방식에 따라 달라진다. 또한, 1일 유효량은 치료된 환자의 반응 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 임상 의의 평가에 따라 낮아지거나 증가될 수 있다는 것은 명백하다.

[0143] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물과 하나 이상의 다른 항박테리아제가 단일 제제로 조합될 수 있거나 이들이 별도 제제로 배합되어 동시에, 분리하여 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 박테리아 감염의 치료에서 동시, 분리 또는 순차적 사용을 위한 배합된 제제로서 (a) 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 및 (b) 하나 이상의 다른 항박테리아제를 함유하는 제품에 관한 것이며, 단 하나 이상의 다른 항박테리아제는 항마이코박테리아제가 아니다.

[0144] 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 다양한 다른 성분, 예를 들어, 윤활제, 안정화제, 완충제, 유화제, 점도-조절제, 계면활성제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 추가로 함유할 수 있다.

[0145] 본 발명에서 사용된 단위 제형은 투여의 용이성 및 투여량의 단일성을 위해 상기 언급된 약제학적 조성물을 투여량 단위형으로 제형화하는 것이 특히 이롭다. 본원에서 사용되는 단위 제형은 단일의 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위이며, 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 혼합된 원하는 치료적 효과를 산출하기 위하여 계산된 활성 요소의 예정된 양을 포함한다. 이러한 단위 제형의 예는 정제 (스코어 또는 코팅된 정제를 포함), 캡슐제, 환제, 분말 팩, 웨이퍼, 좌제, 주사용 액체 또는 현탁제 및 이들의 분리된 다중회분이 있다. 물론 본 발명에 따른 화합물의 1일 투여량은 사용하는 화합물, 투여 방식, 원하는 치료법 및 지정된 박테리아 질환에 따라 달라질 수 있다.

[0146] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물과 조합될 수 있는 다른 항박테리아제는 당업계에 공지된 항박테리아제이다. 다른 항박테리아제는 천연 페니실린, 반합성 페니실린, 천연 세팔로스포린, 반합성 세팔로스포린, 세파마이신, 1-옥사세펜, 클라불란산, 페넴, 카바페넴, 노카르디신, 모노박탐과 같은 β -락탐 그룹의 항생제; 테트라사이클린, 안하이드로테트라사이클린, 안트라사이클린; 아미노글리코시드; N-뉴클레오시드, C-뉴클레오시드, 카보사이클릭 뉴클레오시드, 블라스티시딘 S와 같은 뉴클레오시드; 12-원 환 매크롤라이드, 14-원 환 매크롤라이드, 16-원 환 매크롤라이드와 같은 매크롤라이드; 안사마이신; 블레오마이신, 그라미시딘, 폴리믹신, 바시트라신, 락톤 결합을 함유한 큰 환 펩티드 항생제, 악티노마이신, 암포마이신, 카프레오마이신, 디스타마이신, 엔두라시딘, 미카마이신, 네오카르지노스타틴, 스텐도마이신, 비오마이신, 비르기니아마이신과 같은 펩티드; 사이클로헥스이미드; 시아클로세린; 바리오타인; 사르코마이신 A; 노보비이신; 그리세오폴린; 클로람페니콜; 미토마이신; 푸마길린; 모넨신; 피롤리트린; 포스포마이신; 푸시딕산; D-(*p*-하이드록시페닐)글리신; D-페닐글리신; 에네디인을 포함한다.

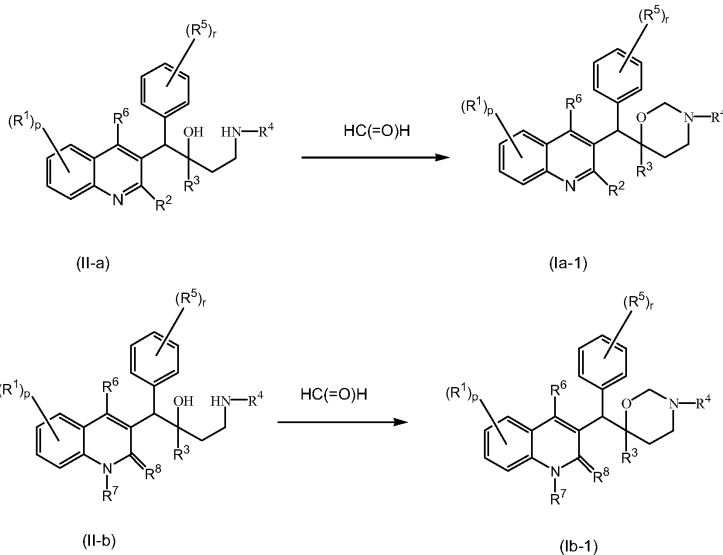
[0147] 본 발명의 화학식 (Ia) 또는 (Ib) 화합물과 조합될 수 있는 특정 항생제는 예를 들어 벤질페니실린 (포타슘, 프로카인, 벤즈아틴), 페녹시메틸페니실린 (포타슘), 페네티실린 포타슘, 프로피실린, 카르베니실린 (디소듐, 페닐 소듐, 인단일 소듐), 술크페니실린, 티카르실린 디소듐, 메티실린 소듐, 옥사실린 소듐, 클록사실린 소듐, 디클록사실린, 플클옥사실린, 암피실린, 메즐로실린, 피페라실린 소듐, 아목실린, 시클라실린, 핵타실린, 술크탐 소듐, 탈람피실린 하이드로클로라이드, 바캄피실린 하이드로클로라이드, 피브메실리남, 세팔렉신, 세파클로르, 세팔로글리신, 세파드록실, 세프라딘, 세프록사딘, 세파피린 소듐, 세팔로틴 소듐, 세파세틸 소듐, 세프술로딘 소듐, 세팔로리딘, 세파트리진, 세포페라존 소듐, 세파만돌, 베포티암 하이드로클로라이드, 세파졸린 소듐,

세프티죽심 소듐, 세포탁심 소듐, 세프메녹심 하이드로클로라이드, 세푸록심, 세프트리악손 소듐, 세프타지딤, 세폭시틴, 세프메타졸, 세포테탄, 라타목세프, 클라불란산, 이미페넴, 아즈트레오남, 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린 하이드로클로라이드, 데메틸클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린, 롤리테트라사이클린, 미노사이클린, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 독소루비신, 아클라루비신, 카나마이신 설페이트, 베카나마이신, 토브라마이신, 젠타마이신 설페이트, 디베카신, 아미카신, 마이크로노마이신, 리보스타마이신, 네오마이신 설페이트, 파로모마이신 설페이트, 스트렙토마이신 설페이트, 디하이드로스트렙토마이신, 데스토마이신 A, 히드로마이신 B, 아프라마이신, 시소미신, 네틸미신 설페이트, 스펙티노마이신 하이드로클로라이드, 아스트로미신 설페이트, 발리다마이신, 카수가마이신, 폴리옥신, 블라스티시딘 S, 에리트로마이신, 에리트로마이신 에스틀레이트, 올레안도마이신 포스페이트, 트라세틸올레안도마이신, 키타사마이신, 조사마이신, 스피라마이신, 킬로신, 이베멕틴, 미테카마이신, 블레오마이신 설페이트, 펙토마이신 설페이트, 그라미시딘 S, 폴리믹신 B, 바시트라신, 콜리스틴 설페이트, 콜리스틴메탄설포네이트 소듐, 엔라마이신, 미카마이신, 비르기니아마이신, 카프레오마이신 설페이트, 비오마이신, 엔비오마이신, 반코마이신, 악티노마이신 D, 네오카르지노스타틴, 베스타틴, 펙스타틴, 모넨신, 라살로시드, 살리노마이신, 암포테리신 B, 니스타틴, 나타마이신, 트리코마이신, 미트라마이신, 린코마이신, 클린다마이신, 클린다마이신 팔미테이트 하이드로클로라이드, 플라보포스폴리폴, 사이클로세린, 페실로신, 그리세오폴빈, 클로르암페니콜, 클로르암페니콜 팔미테이트, 미토마이신 C, 피롤니트린, 포스포마이신, 푸시딕산, 비코자마이신, 티아몰린, 시카닌이다.

[0148] 일반적 제조

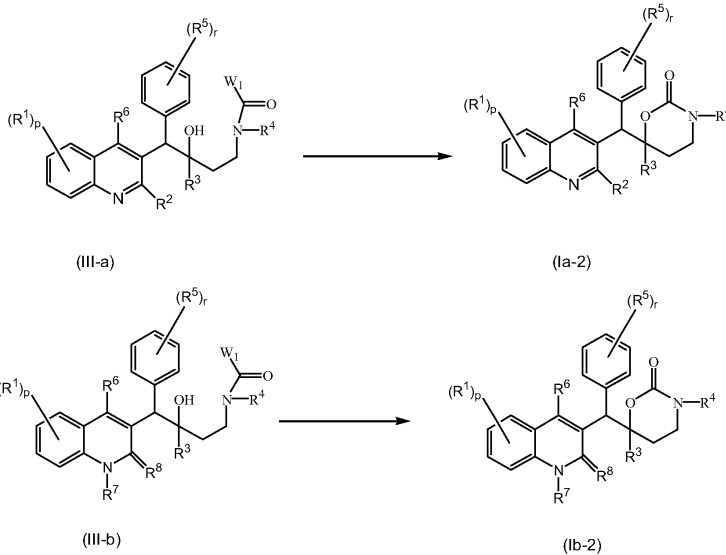
[0149] 본 발명의 화합물은 순차적 단계에 의해 제조될 수 있고, 각 단계는 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있다.

[0150] 화학식 (Ia-1) 및 (Ib-1)로 나타내어지는 Z가 CH₂인 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물은 화학식 (II-a) 및 (II-b)의 중간체를 파라포름알데히드와 적절한 용매, 예를 들어, 톨루엔중에서 반응시켜 제조될 수 있다.



[0151]

[0152] 화학식 (Ia-2) 및 (Ib-2)로 나타내어지는 Z가 C(=O)인 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물은 W₁이 적절한 이탈기, 예를 들어, 이미다졸, 알콕시 기, 예를 들어, 메톡시를 나타내는 화학식 (III-a) 및 (III-b)의 중간체를 적절한 염기, 예를 들어 수소화나트륨, 포타슘 t-부틸레이트와 적절한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르, 디옥산중에서 반응시켜 제조될 수 있다.



[0153]

[0154]

상기 반응에서, 수득된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 분리될 수 있고, 필요하다면, 해당 분야에 일반적으로 알려져 있는 방법, 예를 들어, 추출, 결정화, 증류, 분쇄 및 크로마토그래피에 따라 정제될 수 있다. 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 결정화하는 경우, 여과로 분리될 수 있다. 그렇지 않으면, 결정화는 적절한 용매, 예를 들어 물; 아세토니트릴; 알콜, 예를 들어 메탄올, 에탄올; 및 상기 용매의 배합물의 첨가로 유발될 수 있다. 택일적으로, 반응 혼합물은 또한 건조하게 증발되고, 이어서 크로마토그래피 (예: 역상 HPLC, 플래시 크로마토그래피 등)로 잔류물을 정제할 수 있다. 반응 혼합물은 또한, 미리 용매를 증발시키지 않고, 크로마토그래피로 정제될 수 있다. 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 용매의 증발 후, 적절한 용매, 예를 들어 물; 아세토니트릴; 알콜, 예를 들어 메탄올; 및 상기 용매의 배합물중에서 재결정화하여 분리될 수 있다.

[0155]

해당 분야의 숙련자는 어떤 방법이 사용되어야 하는지, 어느 용매가 사용하기에 가장 적합한지를 인식할 것이고, 가장 적절한 분리 방법을 찾는 것은 일상적인 실험에 속한다.

[0156]

화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 추가적으로, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 해당 분야에 알려져 있는 그룹 변형 반응에 따라 서로 전환시켜 제조될 수 있다.

[0157]

화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 3가 질소를 그의 N-옥사이드 형태로 전환시키는 해당 분야에 알려져 있는 방법에 따라, 대응하는 N-옥사이드 형태로 전환될 수 있다. 상기 N-산화 반응은 일반적으로, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 출발 물질을 적절한 유기 또는 무기 퍼옥사이드와 반응시켜 수행될 수 있다. 적절한 무기 퍼옥사이드는 예를 들어, 수소 퍼옥사이드, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 퍼옥사이드, 예를 들어 소듐 퍼옥사이드, 포타슘 퍼옥사이드를 포함하고; 적절한 유기 퍼옥사이드는 퍼옥시산, 예를 들어, 벤젠카보퍼옥소산 또는 할로 치환된 벤젠카보퍼옥소산, 예를 들어, 3-클로로벤젠카보퍼옥소산, 퍼옥소알칸산, 예를 들어, 퍼옥소아세트산, 알킬하이드로퍼옥사이드, 예를 들어, t.부틸 하이드로-퍼옥사이드를 포함할 수 있다. 적절한 용매는 예를 들어, 물, 저급 알콜, 예를 들어, 에탄올 등, 탄화수소, 예를 들어, 톨루엔, 케톤, 예를 들어, 2-부타논, 할로겐화된 탄화수소, 예를 들어, 디클로로메탄, 및 이러한 용매의 혼합물이다.

[0158]

R⁴가 알킬인 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 적절한 4차화제, 예를 들어, 임의로 치환된 알킬할라이드, 예를 들어, ICH₃ 또는 ICH₂CH₃으로 적절한 용매, 예를 들어 아세톤의 존재하에서 반응시켜 적절한 4차 아민으로 전환될 수 있다.

[0159]

본 발명중에 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 및 중간체의 일부는 입체화학적 이성체의 혼합물을 구성할 수 있다. 상기 화합물 및 상기 중간체의 순수한 입체화학적 이성체는 해당 분야에 알려진 방법을 적용하여 수득될 수 있다. 예를 들어, 디아스테레오이성체는 물리적 방법, 예를 들어, 선택성 결정화 또는 크로마토그래피 기술, 예를 들어, 향류 분배 (counter current distribution), 액체 크로마토그래피 등의 방법에 의해 분리될 수 있다. 에난티오머는 가장 먼저, 상기 라세미 혼합물을 적절한 분할제, 예를 들어, 키랄 산으로 디아스테레오머적 염 또는 화합물의 혼합물로 전환시키고; 그 후, 디아스테레오머적 염 또는 화합물의 혼합물을 예를 들어, 선택성 결정화 또는 크로마토그래피 기술, 예를 들어, 액체 크로마토그래피 등의 방법으로 물리적으로 분리하고; 최종적으로 상기 분리된 디아스테레오머적 염 또는 화합물을 대응하는 에난티오머로 전환시켜 라세미 혼합물로

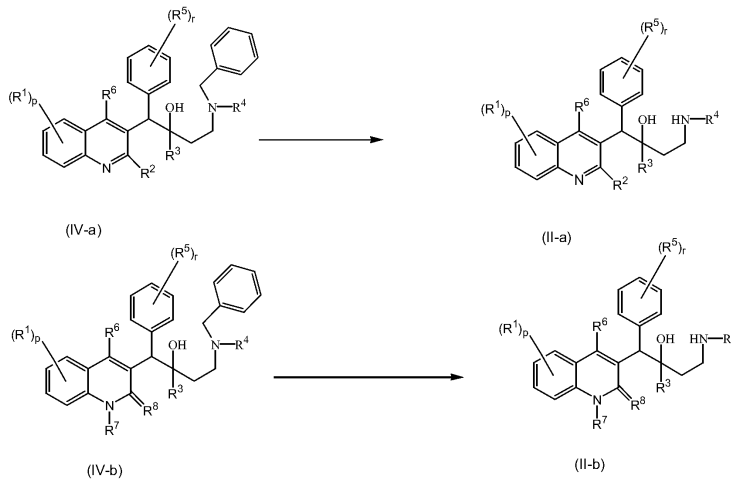
부터 수득될 수 있다. 순수한 입체화학적 이성체는 또한, 적절한 중간체 및 출발 물질의 순수한 입체화학적 이성체로부터 수득될 수 있고, 단, 사이의 반응은 입체특이적으로 발생한다.

[0160] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 및 중간체의 에난티오머를 분리하는 택일적인 방법은 액체 크로마토그래피, 특히 키랄 정지상을 사용하는 액체 크로마토그래피를 포함한다.

[0161] 상기에서, 또는 이후 제조에서, 반응 생성물은 반응 매개체로부터 분리될 수 있고, 필요하다면 해당 분야에 일반적으로 알려져 있는 방법, 예를 들어, 추출, 결정화, 증류, 분쇄 및 크로마토그래피에 따라 추가적으로 정제될 수 있다.

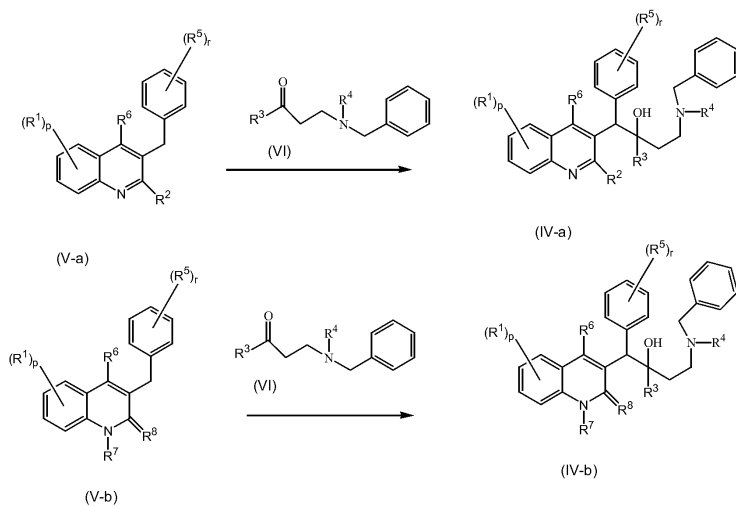
[0162] 중간체 및 출발 물질의 일부는 공지된 화합물이고, 상업적으로 구입할 수 있거나, 또는 해당 분야에 알려진 방법에 따라, 또는 본원에 참고로 포함된 W02004/011436호에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0163] 화학식 (II-a) 및 (II-b)의 중간체는 화학식 (IV-a) 및 (IV-b)의 중간체를 적절한 탈보호제, 예를 들어 1-클로로에틸 클로로포르메이트와, 적절한 용매, 예를 들어 1,2-디클로로에탄 및 적절한 알콜, 예를 들어 메탄올 등의 중에서 반응시켜 제조될 수 있다.



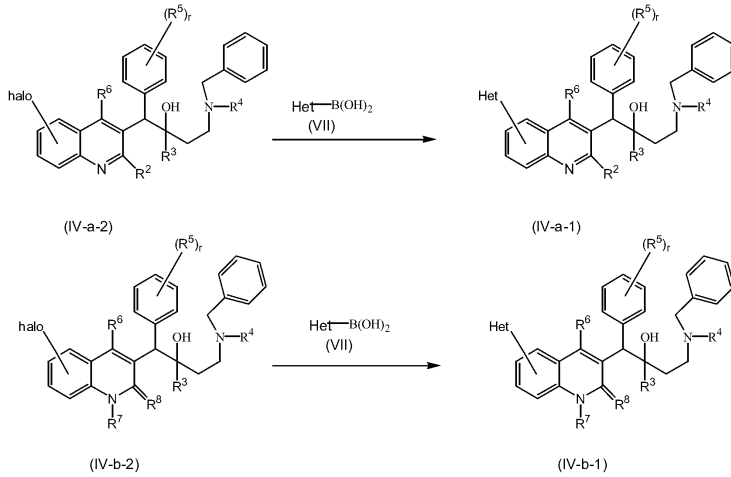
[0164] 화학식 (II-a) 또는 (II-b)의 중간체는 또한, 화학식 (IV-a) 또는 (IV-b)의 중간체와 암모늄 포르메이트를 활성탄상의 팔라듐의 존재하에서, 적절한 용매, 예를 들어 알콜, 예를 들어, 메탄올의 존재하에서 반응시켜 제조될 수 있다. R¹이 할로인 화학식 (IV-a) 또는 (IV-b)의 중간체는 그들이 화학식 (II-a) 또는 (II-b)의 중간체로 변형되는 도중 상기 할로 치환체를 느슨하게 할 수 있다.

[0166] 화학식 (IV-a) 및 (IV-b)의 중간체는 화학식 (V-a) 및 (V-b)의 중간체를 화학식 (VI)의 중간체와 적절한 환원제, 예를 들어 n-BuLi의 존재하에서, 적절한 염기, 예를 들어 N,N-디이소프로필아민의 존재하에서, 적절한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란의 존재하에서 반응시켜 제조될 수 있다.



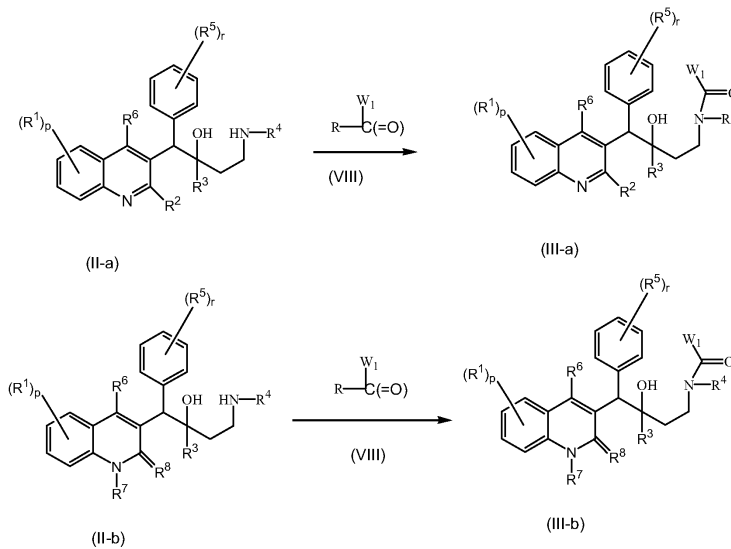
[0167]

[0168] 화학식 (IV-a-1) 또는 (IV-b-1)로 나타내어지는, R¹이 Het를 나타내고, p가 1인 화학식 (IV-a) 또는 (IV-b)의 중간체는, 화학식 (IV-a-2) 또는 (IV-b-2)로 나타내어지는 R¹이 할로를 나타내는 화학식 (IV-a) 또는 (IV-b)의 중간체를 화학식 (VII)의 중간체와 적절한 촉매, 예를 들어 Pd(PPh₃)₄, 적절한 염기, 예를 들어 K₂CO₃, 및 적절한 용매, 예를 들어 디메틸에테르 및 적절한 알콜, 예를 들어 메탄올 등의 존재하에서 반응시켜 제조될 수 있다.



[0169]

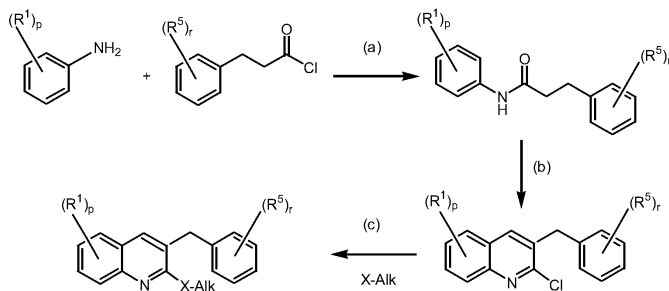
[0170] 화학식 (III-a) 또는 (III-b)의 중간체는 화학식 (II-a) 또는 (II-b)의 중간체를 W₁-C(=O)가 도입되어야 하는 기를 나타내고, R이 중간체의 나머지를 나타내는 화학식 (VIII)의 중간체, 예를 들어 1,1'-카보닐비스-1H-이미다졸, 메틸클로로포르메이트 또는 에틸클로로포르메이트와 적절한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란의 존재하에서 반응시켜 제조될 수 있다.



[0171]

[0172] 화학식 (V-a) 또는 (V-b)의 중간체 화합물은 상업적으로 구입할 수 있거나, 또는 해당 분야에 일반적으로 알려져 있는 통상적인 반응 순서에 따라 제조될 수 있는 화합물이다. 예를 들어, 화학식 (V-a-1)의 화합물은 하기 반응식 (1)에 따라 제조될 수 있다:

반응식 1



(V-a-1)

[0173]

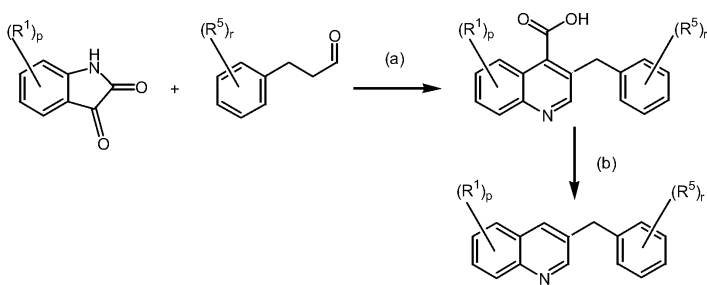
[0174]

상기식에서, 모든 변수는 화학식 (Ia) 및 (Ib)에 정의된 바와 같다. 반응식 (1)은 적절히 치환된 아닐린을 적절한 아실클로라이드, 예를 들어, 3-페닐프로피오닐 클로라이드, 3-플루오로벤젠프로피오닐 클로라이드 또는 p-클로로벤젠프로피오닐 클로라이드와 적절한 염기, 예를 들어, 트리에틸아민 및 적절한 반응-불활성 용매, 예를 들어, 메틸렌 클로라이드 또는 에틸렌 디클로라이드의 존재하에서 반응되는 단계 (a)를 포함한다. 반응은 실온과 환류 온도 사이의 온도에서 편리하게 수행된다. 다음 단계 (b)에서, 단계 (a)중 수득된 부가물이 포스포릴 클로라이드 (POCl₃)와 적절한 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드의 존재하에서 반응된다 (빌스마이어-하크 (Vilsmeier-Haack) 포르밀화에 이어서 고리화). 반응은 실온과 환류 온도 사이의 온도에서 편리하게 수행된다. 다음 단계 (c)에서, R²가 알킬옥시 또는 알킬티오 라디칼인 특정한 R²-기는 단계 (b)에서 수득된 중간체 화합물을 X가 S 또는 O이고, Alk가 화학식 (Ia) 및 (Ib)에서 정의된 바와 같은 알킬기, 예를 들어 소듐 메탄올레이트인 화합물 -X-Alk와 적절한 용매, 예를 들어 알콜, 예를 들어 메탄올의 존재하에서 반응시켜 도입된다.

[0175]

화학식 (V-a-2)의 중간체는 하기 반응식 (2)에 따라 제조될 수 있고, 여기에서, 제1 단계 (a)중에 치환된 인돌-2,3-디온은 치환된 3-페닐프로피오날데히드와 적절한 염기 예를 들어, 수산화나트륨 (Pfitzinger 반응)의 존재하에서 반응되고, 그 후, 다음 단계 (b)중에 카복실산 화합물은 고온에서 적절한 반응-불활성 용매 예를 들어, 디페닐에테르의 존재하에서 탈카복실화된다.

반응식 2



(V-a-2)

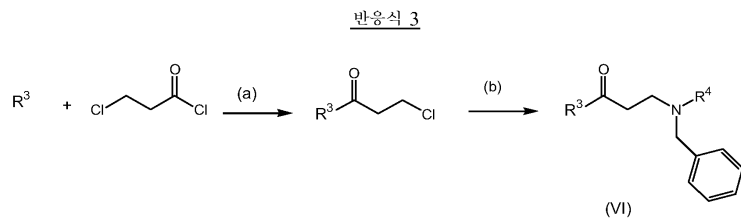
[0176]

[0177]

상기에서 및 하기 반응에서, 반응 생성물은 반응 매개체로부터 분리될 수 있고, 필요하다면, 해당 분야에 일반적으로 알려져 있는 방법, 예를 들어, 추출, 결정화 및 크로마토그래피에 따라 추가적으로 정제될 수 있다는 것이 명백하다. 추가적으로, 하나 이상의 에난티오머로 존재하는 반응 생성물은 그들의 혼합물로부터 알려져 있는 기술, 특히, 분취 크로마토그래피, 예를 들어, 분취 HPLC, 키랄 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있음이 명백하다. 개별적인 디아스테레오이성체 또는 개별적인 에난티오머는 또한, 초임계 유체 크로마토그래피 (SCF)에 의해 수득될 수 있다.

[0178]

화학식 (VI)의 중간체는 상업적으로 구입할 수 있거나, 해당 분야에 일반적으로 알려져 있는 통상적인 반응 순서에 따라 제조될 수 있는 화합물이다. 예를 들어, 화학식 (VI)의 중간체 화합물은 하기 반응식 (3)에 따라 제조될 수 있다:



[0179]

[0180]

반응식 (3)은 예를 들어 적절히 치환된 페닐, 나프틸, 또는 Het인 R³이 프리델-크라프트 반응에 의해 적절한 아실클로라이드 예를 들어, 3-클로로프로피오닐 클로라이드 또는 4-클로로부티릴 클로라이드와 적절한 루이스산, 예를 들어, AlCl₃, FeCl₃, SnCl₃, TiCl₄ 또는 ZnCl₂ 및 임의로 적절한 반응-불활성 용매, 예를 들어, 메틸렌 클로라이드 또는 에틸렌 디클로라이드의 존재하에서 반응되는 단계 (a)를 포함한다. 반응은 실온과 환류 온도 사이의 온도에서 편리하게 수행될 수 있다. 다음 단계 (b)에서, 아미노기 (-NR⁴(CH₂-C₆H₅))는 단계 (a)에서 수득한 중간체 화합물을 1차 또는 2차 아민과 적절한 용매, 예를 들어 아세토니트릴의 존재하에서, 그리고 임의로 적절한 염기, 예를 들어 K₂CO₃의 존재하에서 반응시킴으로써 도입된다.

[0181]

하기 실시예는 그에 제한됨없이 본 발명을 예시한다.

[0182]

실험부

[0183]

일부 화합물 중에서 입체원성 탄소 원자(들)의 절대적인 입체화학적 배위는 실험적으로 결정되지 않았다. 이 경우, 실제 입체화학적 형태를 추가로 참고하지 않고 첫번째로 분리된 입체화학적 이성체를 "A", 두번째로 분리된 것을 "B"로 지정하였다. 그러나, "A" 및 "B" 이성체는 공지된 방법, 예를 들면, X-레이 회절법을 사용하여 당업자에 의해 명백하게 특징화될 수 있다.

[0184]

"A" 및 "B"가 입체이성체 혼합물, 특히, 디아스테레오이성체의 혼합물인 경우, 이들은 실제 입체화학적 형태를 추가로 참고하지 않고, 분리된 첫번째 분획을 각각 "A1" 및 "B1"로 지정하고, 두번째 분획을 "A2" 및 "B2"로서 지정한다. 그러나, 상기 "A1, A2" 및 "B1, B2" 이성체, 특히 상기 "A1", "A2" 및 "B1", "B2" 에난티오머는 공지된 방법, 예를 들면, X-레이 회절법을 사용하여 당업자에 의해 명백하게 특징화될 수 있다.

[0185]

본 화합물의 합성을 위해, 본원에 참조로 포함된 WO2005/070924를 참조한다. 이후, Rt는 LCMS 분석에서 수득된 바와 같은 체류시간 (분)을 의미한다.

실시예

[0186]

실험부

[0187]

이하, "M.P."는 융점, "THF"는 테트라하이드로푸란, "EtOAc"는 에틸 아세테이트, "MeOH"는 메탄올, "DME"는 디메틸 에테르, "DIPE"는 디이소프로필 에테르, "DMF"는 N,N-디메틸포름아미드, "Et₃N"는 트리에틸아민, "Pd(PPh₃)₄"는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, "CDI"는 1,1'-카보닐비스-1H-이미다졸로서 정의된다.

[0188]

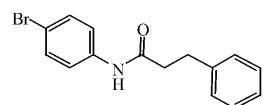
A. 중간체의 제조

[0189]

실시예 A1

[0190]

중간체 1의 제조



중간체 1

[0191]

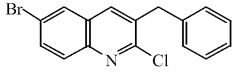
[0192]

벤젠프로파노일클로라이드 (0.488 mol)를 Et₃N (70 ml) 및 CH₂Cl₂ (700 ml)중에 4-브로모벤젠아민 (0.407 mol)의 용액에 실온에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물과 농축된 NH₄OH에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로부터 결

정화하였다. 잔류물 (119.67 g)을 CH₂Cl₂중에 녹이고, HCl 1N로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 107.67 g의 중간체 1.

[0193] 실시예 A2

[0194] 중간체 2의 제조



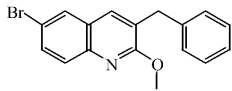
중간체 2

[0195]

[0196] 반응을 두번 수행하였다. POCl₃ (1.225 mol)을 10 °C에서 DMF (0.525 mol)에 적가하였다. 그 후, 중간체 1 (0.175 mol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 80 °C에서 교반하고, 얼음에 붓고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켜, 77.62 g (67%)의 중간체 2를 수득하였다. 생성물을 추가 정제없이 사용하였다.

[0197] 실시예 A3

[0198] 중간체 3의 제조



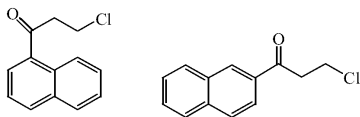
중간체 3

[0199]

[0200] MeOH (222.32 ml) 및 MeOH (776 ml)중에 CH₃ONa (30%)중 중간체 2 (0.233 mol)의 혼합물을 교반하고, 밤새 환류시킨 후, 얼음에 붓고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/사이클로헥산 20/80 및 그 후, 100/0; 20-45 μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 25 g (33%)의 중간체 3 (M.P.: 84 °C).

[0201] 실시예 A4

[0202] a) 중간체 4 및 5의 제조



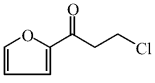
중간체 4

중간체 5

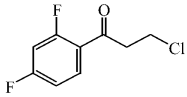
[0203]

[0204] 1,2-디클로로에탄 (150 ml)중에 알루미늄 클로라이드 (34.3 g, 0.257 mol) 및 3-클로로프로파노일 클로라이드 (29.7 g, 0.234 mol)의 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 1,2-디클로로에탄 (50 ml)중에 나프탈렌 (30 g, 0.234 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 5 °C에서 2시간 동안 교반하고, 얼음물에 부었다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (56 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: 사이클로헥산/ CH₂Cl₂: 60/40; 20-45 μm). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 중간체 4 (31 g, 61%)를 오일로 수득하였다. 제2 분획 (14 g)을 DIPE중에 녹여 중간체 5 (8.2 g, 16%; M.P.: 68 °C)를 연한 노란색 고체로 수득하였다.

[0205] 하기 중간체를 상기 과정에 따라 제조하였다:

[0206]	중간체 41 잔류물 (20.0 g)을 추가 정제 없이, 다음 단계에 사용하였다.	 <p style="text-align: center;">중간체 41</p>
--------	---	---

[0207] b) 중간체 6의 제조



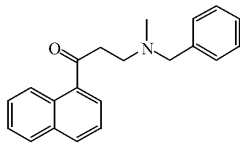
중간체 6

[0208]

[0209] 알루미늄 클로라이드 (0.3 mol)를 조심스럽게 1,3-디플루오로벤젠 (0.26 mol)에 첨가하고, 이를 50 °C까지 격렬히 교반하면서 가열하였다. 3-클로로프로파노일 클로라이드 (0.26 mol)를 15분에 걸쳐 40 °C (얼음상에서 냉각 시킴)에서 적가하고, 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 혼합물을 물 (250 ml), 얼음 (250 g) 및 HCl (25 ml)에 붓고, 20 분간 교반하였다. 형성된 침전물을 여과시키고, CH₂Cl₂ 및 물로 추출하였다. 수율: 40 g의 중간체 6 (75 %).

[0210] 실시예 A5

[0211] a) 중간체 7의 제조

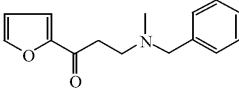


중간체 7

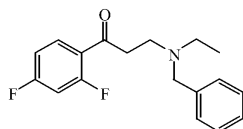
[0212]

[0213] 아세트니트릴 (100 ml)중에 중간체 4 (3 g; 0.0137 mol), N-벤질메틸 아민 (2 ml; 0.0150 mol)의 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온에서, 물을 첨가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (6 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하여 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH: 97/3; 20-45 μm), 오일을 수득하였다. 수율: 4.2 g의 중간체 7.

[0214] 하기 중간체를 상기 과정에 따라 제조하였다:

[0215]	중간체 42 잔류물 (22.5 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하여 (용리액: CH ₂ Cl ₂ /MeOH: 98/2; 20-45 μm) 오일을 수득하였다. 수율: 5.1 g의 중간체 42 (17%).	 <p style="text-align: center;">중간체 42</p>
--------	---	---

[0216] b) 중간체 8의 제조



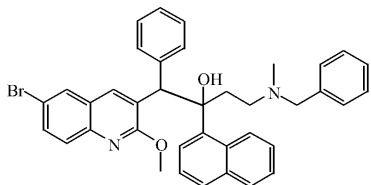
중간체 8

[0217]

[0218] 아세트니트릴 (30 ml)중에 중간체 6 (0.015 mol), N-에틸벤젠메탄아민 (0.016 mol) 및 K₂CO₃ (0.016 mol)의 혼합물을 70 °C에서 2시간 동안 교반하고, H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 4 g의 중간체 8 (88 %).

[0219] 실시예 A6

[0220] a) 중간체 9의 제조



중간체 9

[0221]

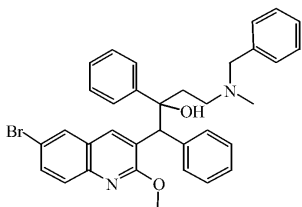
[0222] n-부틸 리튬 (0.0075 mol)을 -20 °C에서 THF (50ml)중에 디소프로필아민 (0.0075 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -70 °C로 냉각시켰다. 중간체 3 (0.0062 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 -70 °C에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 중간체 7 (0.0075 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 30분 동안 교반하였다. H₂O를 첨가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (3 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: 사이클로헥산/EtOAc 90/10; 15-40 μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 두 디아스테레오이성체의 혼합물 1.5 g (38%), 즉, 중간체 9.

[0223] 하기 중간체를 상기 과정에 따라 제조하였다:

[0224]

중간체 43	잔류물 (7.5 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: 사이클로헥산/EtOAc 92/8; 15-40 μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 두개의 디아스테레오이성체의 혼합물로 중간체 43을 3.25 g (55%, 디아스테레오이성체의 혼합물: 65/35)	<p>중간체 43</p>
--------	---	---------------

[0225] b) 중간체 10의 제조

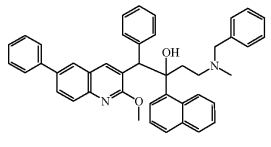
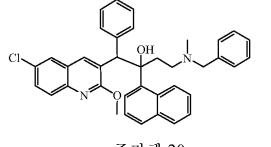
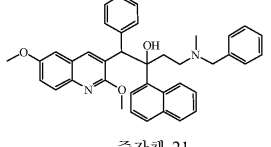
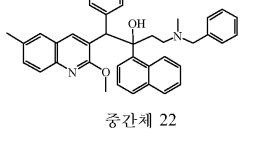
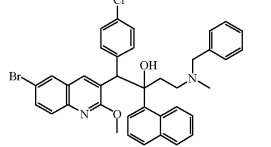


중간체 10

[0226]

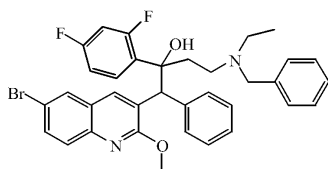
[0227] n-부틸 리튬 (0.0075 mol)을 -20 °C에서 THF (50ml)중에 디소프로필아민 (0.0075 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -70 °C로 냉각시켰다. 중간체 3 (0.0061 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 -70 °C에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 4-[메틸(페닐메틸)아미노]-1-페닐-1-부타논 (0.0073 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 30분 동안 교반하였다. H₂O를 첨가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (4.9 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: 100% CH₂Cl₂; 15-40 μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 1.43 g의 중간체 10을 수득하였다 (40%, 디아스테레오이성체의 혼합물: 60/40).

[0228] 하기 중간체를 상기 과정에 따라 제조하였다:

<p>중간체 19</p>	<p>잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/사이클로헥산 85/15; 15-40μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜, 0.81 g의 중간체를 디아스테레오이성체의 혼합물로 수득하였다 (44/56) (17%).</p>	 <p>중간체 19</p>
<p>중간체 20</p>	<p>잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: 사이클로헥산/EtOAc 95/5; 15-40μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 디아스테레오이성체의 혼합물로 중간체 0.55 g (12%).</p>	 <p>중간체 20</p>
<p>중간체 21</p>	<p>잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: 사이클로헥산/ EtOAc 95/5; 15-40μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 0.34 g의 중간체를 디아스테레오이성체의 혼합물로 수득하였다 (7%).</p>	 <p>중간체 21</p>
<p>중간체 22</p>	<p>잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: 사이클로헥산/ EtOAc 95/5; 15-40μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜, 0.80 g의 중간체를 디아스테레오이성체의 혼합물로 수득하였다 (13%).</p>	 <p>중간체 22</p>
<p>중간체 23</p>	<p>잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: 사이클로헥산/ EtOAc 80/20; 15-40μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 (1.3 g) 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: 아세트니트릴/NH₄CO₃ 0.5% 95/5; 크로마실). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 0.61 g의 중간체를 디아스테레오이성체의 혼합물로 수득하였다 (41/59) (18%).</p>	 <p>중간체 23</p>

[0229]

[0230] c) 중간체 11 및 12의 제조



중간체 11 (디아스테레오이성체 A)
중간체 12 (디아스테레오이성체 B)

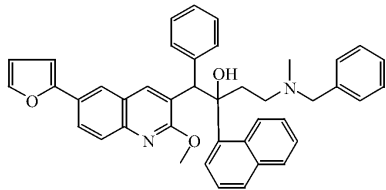
[0231]

[0232] n-부틸 리튬 (0.0075 mol)을 -20 °C에서 THF (50 ml)중에 디이소프로필아민 (0.0075 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -70 °C로 냉각시켰다. 중간체 3 (0.00824 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 -70 °C에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 중간체 8 (0.0099 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 30분 동안 교반하였다. H₂O를 첨가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (5.4 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/사이클로헥산 60/40; 15-40 μm). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.95 g의 중간체 11을 디아스테레오이성체 A (15%,

M.P.: 171 °C, MH+: 631, Rt: 11.24)로, 그리고 0.83 g의 중간체 12를 디아스테레오이성체 B (13%, MH+: 631, Rt: 11.17)로.

[0233] 실시예 A7

[0234] 중간체 17의 제조



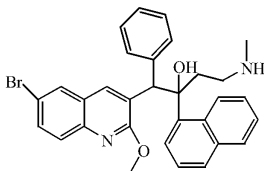
중간체 17

[0235]

[0236] 중간체 9 (1.58 mmol), 2-푸란보론산 (2.69 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.158 mmol), DME (30 ml), MeOH (10 ml) 및 K₂CO₃ (1.6 ml)을 마이크로파하에서 (300 W, 68 °C) 10 분간 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (1.4 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: 사이클로헥산/EtOAc 90/10; 15-40 μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.47 g의 중간체 17을 디아스테레오이성체의 혼합물로 얻음 (60/40) (41 %).

[0237] 실시예 A8

[0238] a-1) 중간체 13 및 14의 제조

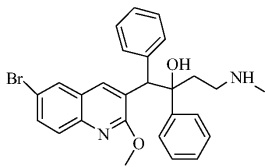
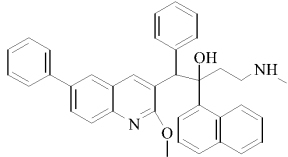


중간체 13 (디아스테레오이성체 A)
중간체 14 (디아스테레오이성체 B)

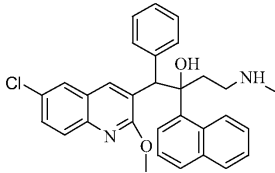
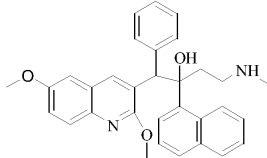
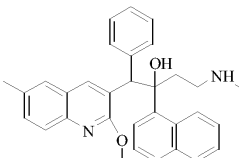
[0239]

[0240] 1-클로로에틸 클로로 포르메이트 (15 ml)를 실온에서 1,2-디클로로에탄 (30 ml)중에 중간체 9 (0.0023 mol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. MeOH (15 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 30분간 환류시켰다. 용매를 증발시켰다. 잔류물 (*) (1.49 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1; 15-40 μm). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 제1 잔류물 (0.23 g)을 DIPE로부터 결정화하였다. 침전물을 여과하고, 건조시켜, 0.168 g (13%)의 중간체 13 (디아스테레오이성체 A) (M.P.: 204 °C)을 수득하였다. 제2 잔류물 (0.32 g)을 DIPE로부터 결정화하였다. 침전물을 여과하고, 건조시켰다. 수율: 0.298 g (23%)의 중간체 14 (디아스테레오이성체 B) (M.P.: 225 °C).

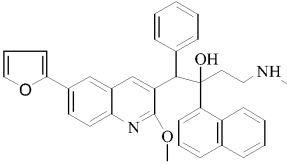
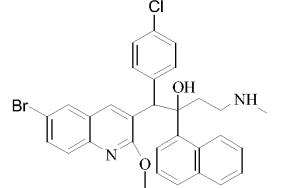
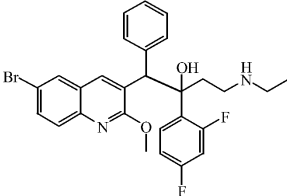
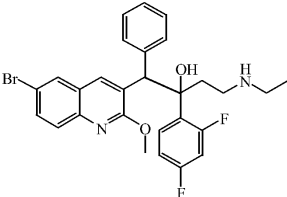
[0241] 하기 중간체를 상기 과정에 따라 제조하였다. 수득한 잔류물 (*)의 정제는 각 중간체에 대하여 별도로 지시된다.

<p>중간체 25 및 중간체 26</p>	<p>잔류물 (1.2 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0.1; 15-40μm). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.047 g의 중간체 25 (디아스테레오이성체 A) (6%, MH⁺:491). 제2 잔류물 (0.08g, 10%)을 DIPE로부터 결정화하였다. 침전물을 여과하고, 건조시켰다. 수율: 0.031 g의 중간체 26 (디아스테레오이성체 B) (4%, M.P.: 197°C)</p>	 <p>중간체 25 (디아스테레오이성체 A) 중간체 26 (디아스테레오이성체 B)</p>
<p>중간체 27 및 중간체 28</p>	<p>잔류물 (1.0 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/4/0.1; 15-40μm). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.105 g의 중간체 27 (디아스테레오이성체 A) (15%, MH⁺: 539, Rt: 2.48) 및 0.11 g의 중간체 28 (디아스테레오이성체 B) (16%, M.P.: 222°C)</p>	 <p>중간체 27 (디아스테레오이성체 A) 중간체 28 (디아스테레오이성체 B)</p>

[0242]

<p>중간체 29 및 중간체 30</p>	<p>잔류물 (0.5 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1; 10μm). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.11 g의 중간체 29 (디아스테레오이성체 A) (24%, MH⁺: 497) 및 0.10 g의 중간체 30 (디아스테레오이성체 B) (22%, MH⁺: 497)</p>	 <p>중간체 29 (디아스테레오이성체 A) 중간체 30 (디아스테레오이성체 B)</p>
<p>중간체 31 및 중간체 32</p>	<p>잔류물 (0.32 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액:CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1; 10μm). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.10 g의 중간체 31 (디아스테레오이성체 A) (35%, MH⁺:493) 및 0.04 g의 중간체 32 (디아스테레오이성체 B) (14%, MH⁺: 493).</p>	 <p>중간체 31 (디아스테레오이성체 A) 중간체 32 (디아스테레오이성체 B)</p>
<p>중간체 33 및 중간체 34</p>	<p>잔류물 (0.9 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1; 10μm). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.09 g의 중간체 33 (디아스테레오이성체 A) (15%, MH⁺: 477, Rt: 5.56) 및 0.08 g의 중간체 34 (디아스테레오이성체 B) (13%, MH⁺: 477, Rt: 5.27).</p>	 <p>중간체 33 (디아스테레오이성체 A) 중간체 34 (디아스테레오이성체 B)</p>

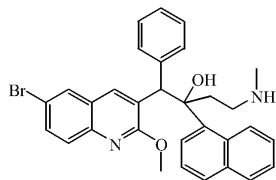
[0243]

<p>중간체 35 및 중간체 36</p>	<p>잔류물 (0.45 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/4/0.1; 10μm). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.09 g의 중간체 35 (디아스테레오이성체 A) (22%, MH⁺: 529) 및 0.12 g의 중간체 36 (디아스테레오이성체 B) (30%, MH⁺: 539).</p>	 <p>중간체 35 (디아스테레오이성체 A) 중간체 36 (디아스테레오이성체 B)</p>
<p>중간체 37 및 중간체 38</p>	<p>잔류물 (0.63 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1; 15-40μm). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.08 g의 중간체 37 (디아스테레오이성체 A) (15%, MH⁺: 575, Rt: 6.70) 및 0.06 g의 중간체 38 (디아스테레오이성체 B) (12%, MH⁺: 575).</p>	 <p>중간체 37 (디아스테레오이성체 A) 중간체 38 (디아스테레오이성체 B)</p>
<p>중간체 39</p>	<p>잔류물 (0.92 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH 95/5; 15-40μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.4 g의 중간체 39 (디아스테레오이성체 A) (56%, MH⁺: 541).</p>	 <p>중간체 39 (디아스테레오이성체 A)</p>
<p>중간체 40</p>	<p>잔류물 (0.49 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/4/0.1; 15-40μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.265 g의 중간체 40 (디아스테레오이성체 B) (66%, MH⁺: 541).</p>	 <p>중간체 40 (디아스테레오이성체 B)</p>

[0244]

[0245]

a-2) 중간체 15 및 중간체 16의 제조



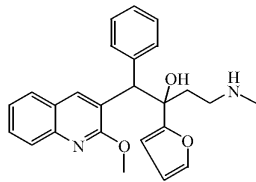
중간체 15 (A1)
중간체 16 (A2)

[0246]

[0247]

중간체 13 (디아스테레오이성체 A) (0.9 g)를 키랄 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액 : 100% 에탄올). 두 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.420 g의 중간체 15 (에난티오머 A1) (M.P.: 161 °C, MH⁺: 541) 및 0.397 g의 중간체 16 (에난티오머 A2) (M.P.: 158 °C, MH⁺: 541).

[0248] a-3) 중간체 44 및 45의 제조



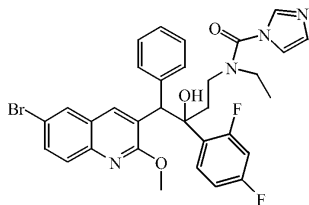
중간체 44 (디아스테레오이성체 A)
중간체 45 (디아스테레오이성체 B)

[0249]

[0250] 메탄올 (30 ml)중에 중간체 43 (A6.a에 따라 제조함) (1.5 g, 2.62 mol), 암모늄 포르메이트 (0.83 g, 0.013 mol) 및 활성탄상의 팔라듐 (10%, 1.5 g)의 혼합물을 환류상태에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트의 쇼트 패드 (short pad)에서 여과하였다. 물을 첨가하였다. 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (1.3 g)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: MeOH/AcNH₄: 60/40, 크로마실 C18, 5 μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켜 두 분획을 수득하였다. 수율: 0.14 g의 중간체 44를 디아스테레오이성체 A (12%, MH⁺: 403)로, 그리고 0.26 g의 중간체 45를 디아스테레오이성체 B (22%, MH⁺: 403)로 수득.

[0251] 실시예 A9

[0252] 중간체 18의 제조



중간체 18

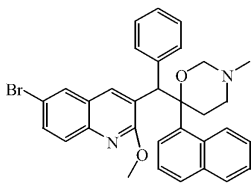
[0253]

[0254] THF (7 ml)중에 중간체 39 (실시예 A8.a-1에 따라 제조함) (0.0002 mol) 및 CDI (0.0003 mol)의 혼합물을 교반하고, 2시간 동안 환류시키고, H₂O에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.15 g의 중간체 18 (디아스테레오이성체 A) (84%).

[0255] B. 화합물의 제조

[0256] 실시예 B1

[0257] 화합물 1의 제조

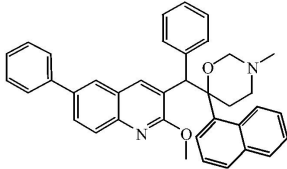
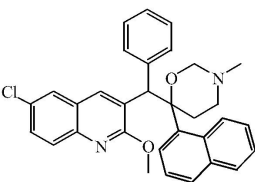
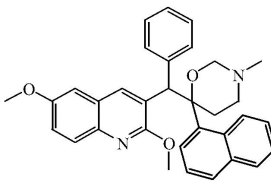
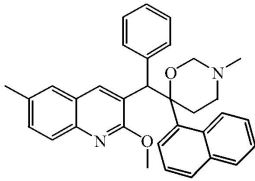


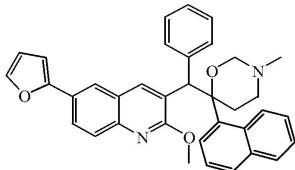
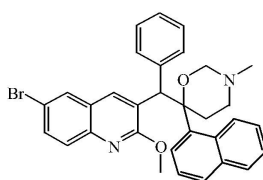
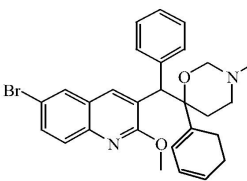
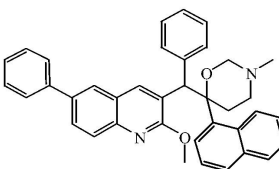
화합물 1

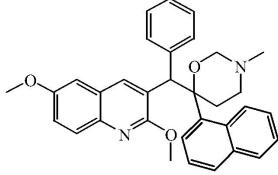
[0258]

[0259] 톨루엔 (5 ml)중에 중간체 13 (실시예 A8.a-1에 따라 제조함) (0.00009 mol) 및 파라포름알데히드 (0.0001 mol)의 혼합물을 80 °C에서 교반하였다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물 (*)을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액 : CH₂Cl₂/MeOH 99/1; 15-40 μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.025 g의 화합물 1 (디아스테레오이성체 A) (49%, M.P.: 112 °C).

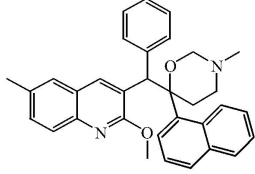
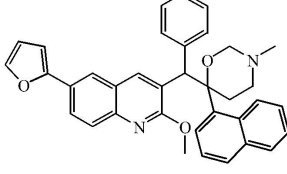
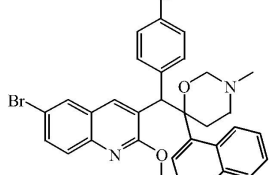
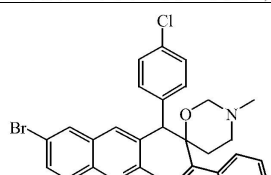
[0260] 하기 중간체를 상기 과정에 따라 제조하였다. 상술한 정제와 다르면, 잔류물 (*)의 정제를 나타낸다.

[0261]	<p>화합물 2</p> <p>디아스테레오이성체 A 0.068 g (69%, MH+: 551, Rt: 4.98)</p>	 <p>화합물 2 (디아스테레오이성체 A)</p>
	<p>화합물 3</p> <p>디아스테레오이성체 A 0.11 g (98%, MH+: 509, Rt: 6.48)</p>	 <p>화합물 3 (디아스테레오이성체 A)</p>
	<p>화합물 4</p> <p>디아스테레오이성체 A 0.08 g (80%, MH+: 505, Rt: 5.83)</p>	 <p>화합물 4 (디아스테레오이성체 A)</p>
	<p>화합물 5</p> <p>디아스테레오이성체 A 0.082 g (100%, MH+: 489, Rt: 3.70)</p>	 <p>화합물 5 (디아스테레오이성체 A)</p>

[0262]	<p>화합물 6</p> <p>디아스테레오이성체 A 0.082 g (89%, MH+: 541, Rt: 4.15)</p>	 <p>화합물 6 (디아스테레오이성체 A)</p>
	<p>화합물 7</p> <p>잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카 겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH 99/1; 15-40μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 디아스테레오이성체 B 0.036 g (71%, M.P.: 108 °C)</p>	 <p>화합물 7 (디아스테레오이성체 B)</p>
	<p>화합물 8</p> <p>디아스테레오이성체 B 0.045 g (88%, M.P.: 168 °C)</p>	 <p>화합물 8 (디아스테레오이성체 B)</p>
	<p>화합물 9</p> <p>디아스테레오이성체 B 0.077 g (61%, MH+: 551, Rt: 4.65)</p>	 <p>화합물 9 (디아스테레오이성체 B)</p>

<p>화합물 10</p>	<p>디아스테레오이성체 B 0.040 g (100%, MH+: 505, Rt: 5.88)</p>	 <p>화합물 10 (디아스테레오이성체 B)</p>
---------------	---	--

[0263]

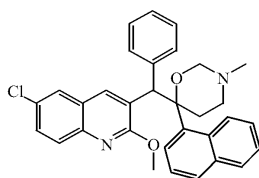
<p>화합물 11</p>	<p>디아스테레오이성체 B 0.044 g (72%, MH+: 489, Rt: 3.7)</p>	 <p>화합물 11 (디아스테레오이성체 B)</p>
<p>화합물 12</p>	<p>디아스테레오이성체 B 0.12 g (98%, MH+: 541, Rt: 3.97)</p>	 <p>화합물 12 (디아스테레오이성체 B)</p>
<p>화합물 13</p>	<p>디아스테레오이성체 B 0.034 g (90%, MH+: 587, Rt: 5.93)</p>	 <p>화합물 13 (디아스테레오이성체 B)</p>
<p>화합물 21</p>	<p>디아스테레오이성체 A 0.026 g (40%, M.P.: 201 °C)</p>	 <p>화합물 21 (디아스테레오이성체 A)</p>

[0264]

실시예 B2

[0265]

화합물 14의 제조



화합물 14

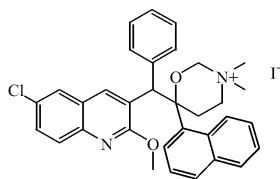
[0266]

[0267]

톨루엔 (5 ml)중에 중간체 30 (실시예 A8.a-1에 따라 제조한 디아스테레오이성체 B)(0.00009 mol) 및 파라포름 알데히드 (0.0001 mol)의 혼합물을 80 °C에서 교반하였다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔상에서 정제하였다 (용리액: CH₂Cl₂/MeOH 99/1; 15-40 μm). 순수한 분획을 수집하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 (0.11 g, 100%)을 디에틸 에테르로부터 결정화하였다. 침전물을 여과하고, 건조시켰다. 수율: 0.033 g의 화합물 14 (디아스테레오이성체 B) (33%, M.P.: 189 °C).

[0268] 실시예 B3

[0269] a) 화합물 15의 제조



화합물 15

[0270]

[0271] 아세톤 (2 ml)중에 화합물 3 (실시예 B1에 따라 제조한 디아스테레오이성체 A)(0.1 mmol) 및 아이오도메탄 (0.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 아세톤으로 세척하고, 건조시켰다. 수율: 0.031 g의 화합물 15 (디아스테레오이성체 A)(48%, M.P.: 211 °C)

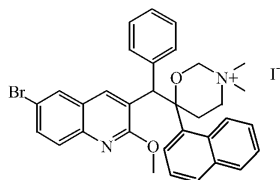
[0272] 하기 중간체를 상기 과정에 따라 제조하였다:

[0273]

<p>화합물 16</p>	<p>0.046 g의 디아스테레오이성체 B (71%, M.P.: 195 °C)</p>	<p>화합물 16 (디아스테레오이성체 B)</p>
---------------	---	-----------------------------

[0274]

b) 화합물 17의 제조



화합물 17

[0275]

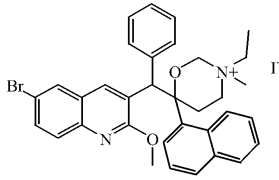
[0276] 아세톤 (3 ml)중에 화합물 1 (0.139 mmol) 및 아이오도메탄 (0.139 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 디에틸에테르 및 아세톤으로 세척하고, 건조시켰다. 수율: 0.060 g의 화합물 17 (디아스테레오이성체 A)(76%; M.P. 245°C).

[0277] 하기 중간체를 상기 과정에 따라 제조하였다:

[0278]

<p>화합물 18</p>	<p>0.076 g의 디아스테레오이성체 B (96%, M.P.: 228 °C)</p>	<p>화합물 18 (디아스테레오이성체 B)</p>
---------------	---	-----------------------------

[0279] c) 화합물 19의 제조



화합물 19

[0280]

[0281]

아세톤 (3 ml)중에 화합물 1 (0.139mmol) 및 아이오도에탄 (0.209mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반 하였다. 침전물을 여과하고, 디에틸에테르 및 아세톤으로 세척하고, 건조시켰다. 수율: 0.076 g의 화합물 19 (디아스테레오이성체 A)(94%; M.P. 236°C).

[0282]

하기 중간체를 상기 과정에 따라 제조하였다:

[0283]

화합물 20	0.085 g의 디아스테레오이성체 B (80%, M.P.: 215 °C)	 화합물 20 (디아스테레오이성체 B)
--------	--	--------------------------

[0284] C. 분석법

[0285]

화합물의 질량을 LCMS (액체 크로마토그래피 질량 분석)로 기록하였다. 하기에 기술한 3가지 방법을 사용하였다. 데이터를 하기 표 1에 모아두었다.

[0286] LCMS-방법 1

[0287]

LCMS 분석을 크로마실 C18 컬럼 (Interchim, Montlucon, FR; 5 μm, 4.6 x 150 mm)상에서 1 ml/minute의 유속으로 수행하였다 (양성 모드에서 전자스프레이 이온화, 100 ~ 900 amu의 스캐닝). 두개의 이동상 (이동상 A: 30% 6.5mM 암모늄 아세테이트 + 40% 아세트니트릴 + 30% 포름산 (2ml/l); 이동상 B: 100% 아세트니트릴)을 사용하여, 100 % A로부터 1분간, 100% B로 4분간, 100% B에서 5분간, 100% A로 3분간 구배 조건을 수행하고, 100% A로 2분간 재평형화하였다.

[0288] LCMS-방법 2

[0289]

LCMS 분석을 크로마실 C18 컬럼 (Interchim, Montlucon, FR; 3.5 μm, 4.6 x 100 mm)상에서 0.8 ml/minute의 유속으로 수행하였다 (양성 및 음성 (펄스) 모드 모두에서 전자스프레이 이온화, 100 ~ 1000 amu의 스캐닝 모드). 두개의 이동상 (이동상 A: 35% 6.5mM 암모늄 아세테이트 + 30% 아세트니트릴 + 35% 포름산 (2ml/l); 이동상 B: 100% 아세트니트릴)을 사용하여, 100% A로부터 1분간, 100% B로 4분간, 100% B에서 1.2 ml/minute의 유속으로 4분간, 100% A로 0.8ml/minute에서 3분간 구배 조건을 수행하고, 100% A로 1.5분간 재평형화하였다.

[0290] LCMS-방법 3

[0291]

LCMS 분석을 선파이어 C18 컬럼 (Waters, Millford USA; 3.5 μm, 4.6 x 100 mm)상에서 0.8 ml/minute의 유속으로 수행하였다 (양성 및 음성 (펄스) 모드 모두에서 전자스프레이 이온화, 100 ~ 1000 amu의 스캐닝). 두개의 이동상 (이동상 A: 35% 6.5mM 암모늄 아세테이트 + 30% 아세트니트릴 + 35% 포름산 (2ml/l); 이동상 B: 100% 아세트니트릴)을 사용하여, 100% A로부터 1분간, 100% B로 4분간, 100% B에서 1.2 ml/minute의 유속으로

4분간, 100% A로 0.8ml/minute에서 3분간 구배 조건을 수행하고, 100% A로 1.5분간 재평형화하였다.

[0292] 표 1: LCMS 모피크

번호	LCMS- 방법
중간체 11	1
중간체 12	1
중간체 27	3
중간체 33	1
중간체 34	1
중간체 37	3
화합물 2	3
화합물 3	2
화합물 4	2
화합물 5	3
화합물 6	3

[0293]

번호	LCMS- 방법
화합물 9	3
화합물 10	2
화합물 11	3
화합물 12	3
화합물 13	3

[0294]

[0295] 약물학적 부분

[0296] **감수성 시험을 위한 박테리아 현탁액의 제조:**

[0297] 이 연구에서 사용된 박테리아는 37°C에서 교반시키면서, 멸균 탈-이온화된 물 중에 100 ml Mueller-Hinton Broth (Becton Dickinson-카탈로그 번호 275730)를 함유하는 플라스크 내에서 하룻밤 동안 키웠다. 스톡 (0.5 ml/튜브)을 사용시까지 -70°C에서 저장하였다. 박테리아 역가 측정은 마이크로타이터 플레이트 중에서 수행하고 집락 형성 세포 (CFU)를 결정하였다. 일반적으로, 대략적인 100 CFU의 접종물 수준은 감수성 시험을 위하여 사용되었다.

[0298] **항균 감수성 시험: IC90 측정**

[0299] 마이크로타이터 분석

[0300] 납작한 바닥의 멸균된 96-웰 플라스틱 마이크로타이터 플레이트를 0.25% BSA가 보충된 180 µl의 멸균 탈이온화된 물로 채웠다. 이어서, 화합물의 스톡 용액 (7.8 x 최종 시험 농도)을 컬럼 2에 45 µl 부피로 가했다. 연속 5배 희석액 (180 µl 중에 45 µl)을 컬럼 2에서 컬럼 11에 이르기까지 마이크로타이터 플레이트에 직접적으로 제조하였다. 접종물을 갖는 (컬럼 1) 샘플 및 갖지 않는 (컬럼 12) 비처리된 대조군 샘플이 각각의 마이크로타이터 플레이트 내에 포함되었다. 박테리아 종류에 따라, 2.8 x Mueller-Hinton 액체 배지 중에 100 µl의 부피로 웰 당 대략 10 내지 60 CFU의 박테리아 접종물 (100 TCID50)을 컬럼 12를 제외하고, A 내지 H열에 가했다. 접종물이 없는 동일한 부피의 액체 배지를 A 내지 H열 내의 컬럼 12에 가했다. 배양물을 보통의 대기 하에서 24 시간 동안 37°C에서 배양했다 (열린 공기 밸브가 있고 계속적으로 환기시키는 인큐베이터). 배양의 끝에서, 접종 후 하루, 박테리아 성장을 형광분석적으로 정량했다. 그러기 위해, 레사주린 (resazurin)(0.6 mg/ml)을 접종 3시간 후 모든 웰에 20 µl의 부피로 가하고, 플레이트를 밤새 재배양시켰다. 파란 색에서 분홍 색으로의 색의 변화는 박테리아 성장을 나타내었다. 형광은 530 nm의 여기 파장 및 590 nm의 방출 파장에서 컴퓨터-조작 형광계수기 (Cytofluor Biosearch)에서 읽었다. 화합물에 의해 달성된 성장 저해 %는 표준 방법에 따라 계산되었다. IC₉₀ (µg/ml로 표현)은 박테리아 성장에 대한 90% 저해 농도로 정의된다. 결과는 표 2에 나타낸다.

[0301] **아가 희석 방법**

[0302] MIC₉₉ 수치 (박테리아 성장의 99% 저해를 얻기위한 최소 농도)는 NCCLS 표준*에 따른 표준 아가 희석 방법을 수행하여 측정할 수 있으며, 여기에서 사용된 배지는 Mueller-Hinton 아가를 포함한다.

[0303] *임상 연구 표준 연구소 (Clinical laboratory strandard institute). 2005. 호기적으로 성장하는 박테리아에 대한 희석 항미생물 감수성 시험을 위한 방법; 개선 표준-6판.

[0304] **타임 킬 분석(Time kill assays)**

[0305] 화합물의 살균 또는 정균 활성은 액체 배지 미세희석 방법 (broth microdilution method)*을 이용한 타임 킬 분석으로 측정할 수 있다. 스테필로코코스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 및 메티실린 내성 *S. aureus* (MRSA)에 대한 타임 킬 분석에서, *S. aureus* 및 MRSA의 시작 접종물은 Muller Hinton 액체 배지 중에 10⁶ CFU/ml이다. 항균 화합물은 0.1 내지 10배 MIC (즉, 마이크로타이터 플레이트 분석에서 측정된 IC₉₀)의 농도로 사용되었다. 항균제를 제공받지 않은 웰은 배양 성장 대조군으로 구성된다. 미생물 및 시험화합물을 함유하는 플레이트는 37°C에서 배양되었다. 접종 0, 4, 24 및 48 시간 후, 샘플을 멸균 PBS 중에서 연속 희석(10⁻¹ 내지 10⁻⁶)시킴으로써 생존률 계수를 위해 제거하고, Mueller Hinton agar 상에 플레이팅 (200 μl)했다. 플레이트를 37°C에서 24시간 동안 배양하고 콜로니의 수를 측정했다. 사멸 곡선은 시간에 대한 ml 당 log₁₀CFU를 플로팅하여 구성할 수 있다. 살균 효과는 비처리된 접종물과 비교하여 ml 당 CFU의 수로 3-log₁₀ 감소로서 통상적으로 정의된다. 약물의 잔효는 연속적인 희석 및 플레이팅 동안 사용된 가장 높은 희석에서 콜로니를 계수함으로써 제거하였다. 플레이팅을 위한 10⁻²의 희석액에서는 잔효가 나타나지 않았다. 이는 5 X 10² CFU / ml 또는 < 2.7 log CFU/ml의 검출 한계를 나타낸다.

[0306] * Zurenko,G.E. *et al.* In vitro activities of U- 100592 and U- 100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 (1996).

[0307] **세포의 ATP 수준의 측정**

[0308] 총 세포 ATP 농도에서의 변화를 분석하기 위하여 (ATP 생물발광 키트, Roche), *S. aureus* (ATCC29213) 스톡의 배양물을 100 ml Mueller Hinton 플라스크 중에서 키우고, 37°C에서 24시간 도안 교반-배양기 (300rpm) 중에서 배양시켜 분석을 수행하였다. OD₄₀₅ nm를 측정하고, CFU/ml을 계산했다. 배양물을 1x10⁶ CFU/ml로 희석하고 (ATP 측정을 위한 최종 농도: 웰당 1x10⁵ CFU/100 μl), 0.1 내지 10 배 MIC (즉, 마이크로타이터 플레이트 분석에서 측정된 바와 같은 IC₉₀)에서의 화합물을 가했다. 이들 튜브를 300rpm, 37°C에서 0, 30, 60분 동안 배양시켰다. 스냅-캡 튜브로부터 0.6 ml 박테리아 현탁액을 이용하고, 새로운 2 ml eppendorf 튜브에 가했다. 0.6 ml의 세포 용해제를 가하고 (Roche kit), 최고 속도로 볼텍싱하고, 5분 동안 상온에서 배양하였다. 얼음 상에서 냉각시켰다. 발광측정기(luminometer)를 30°C까지 증온시켰다 (주입기가 있는 Luminoskan Ascent Labsystems). 100 μl의 동일한 샘플로 하나의 컬럼을 채웠다 (=6웰). 주입기 시스템을 이용하여 각각의 웰에 100 μl의 루시피라아제 시약을 가했다. 1초 동안 발광을 측정했다.

[0309] 표 2: 마이크로타이터 플레이트 분석에 따라 결정된 IC₉₀ 수치 (µg/ml)

IC90 (µg/ml)															
화합물 번호	STA 29213	SPN 6305	SPY 8668	SMU 33402	EFA 29212	LMO 49594	BSU 43639	ECO 35218	PAE 27853	STA RMETHC	STA 25923	STA 43300	EFA 14506	ECO 1403	ECO 25922
8	12.7	12.7	12.7		12.7	12.7	12.7		10.0	12.7	12.7		40.0		
10	12.7	1.1	10.1	12.7	12.7	10.1	2.5		12.7	50.5	12.7				
3	12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8				
14	12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8		12.8		
6	13.6	2.7	13.6		13.6		13.6		13.6	54.1	13.6				
12	13.6	12.1	10.8	10.8	13.6	13.6			13.6	13.6	13.6				
7	13.9	13.9	13.9		13.9				13.9						
13	14.8	13.2	14.8		14.8				14.8						
5	48.9	10.9	8.7	24.5	48.9	48.9	48.9		48.9	48.9	48.9				
11	48.9	4.9	19.5	48.9	48.9	48.9	48.9		48.9	48.9	48.9				
4	50.5	1.0	20.1	20.1	50.5	25.3	50.5		50.5	50.5	50.5				
9	55.1	4.9	55.1		55.1	55.1	55.1		55.1	55.1	55.1				
2	55.1	5.5	55.1		55.1	55.1	55.1		55.1	55.1	55.1				
1	55.4	5.5	44.0	44.0	55.4	44.0	44.0		44.0	55.4	55.4				
18	2.3	1.8	1.8		1.8				2.0	2.3					
17	1.8	1.8	1.8		1.8				2.0	2.3					

[0310]

IC90 (µg/ml)															
화합물 번호	STA 29213	SPN 6305	SPY 8668	SMU 33402	EFA 29212	LMO 49594	BSU 43639	ECO 35218	PAE 27853	STA RMETHC	STA 25923	STA 43300	EFA 14506	ECO 1403	ECO 25922
19	0.4	0.5	1.8		1.8				3.7	2.3					
20	0.5	1.8	2.1		1.8				4.6	2.3					
16	1.9	5.2	1.9	2.1	2.6	1.7	10.5	41.6	10.5	2.1	1.9	41.6	2.1	13.2	
15	1.86	2.3	1.9	1.9	2.1	2.1	2.1	41.6	9.3	1.9	2.1	9.3	2.1	10.5	10.5
21	14.8	14.8	14.8		14.8				14.8						

[0311]

[0312]

BSU43639는 *Bacillus subtilis* (ATCC43639)를 의미하고; ECO 25922는 *Escherichia coli* (ATCC25922)를 의미하며; ECO 35218는 *Escherichia coli* (ATCC35218)를 의미하고; ECO 1403은 *Escherichia coli* (ATCC 1403)를 의미하며; EFA 14506은 *Enterococcus faecalis* (ATCC14506)을 의미하고; EFA 29212는 *Enterococcus faecalis* (ATCC29212)를 의미하며; PAE 27853은 *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853)을 의미하고; SMU 33402는 *Streptococcus mutans* (ATCC33402)를 의미하고; SPN 6305는 *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305)를 의미하며; SPY 8668은 *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668)을 의미하고; STA 43300은 *Staphylococcus aureus* (ATCC43300)를 의미하며; STA 25923은 *Staphylococcus aureus* (ATCC25923)을 의미하고; STA RMETHC는 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Antwerp 대학으로부터의 임상 분리물)을 의미한다.

[0313]

ATCC는 아메리칸 타입 티슈 컬처 (American type tissue culture)를 의미한다.