



등록특허 10-2679517



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월27일
(11) 등록번호 10-2679517
(24) 등록일자 2024년06월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/4188* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 37/00 (2006.01) *C07D 487/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/4188 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7005708
- (22) 출원일자(국제) 2016년08월02일
심사청구일자 2021년08월02일
- (85) 번역문제출일자 2018년02월27일
- (65) 공개번호 10-2018-0031773
- (43) 공개일자 2018년03월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/045104
- (87) 국제공개번호 WO 2017/023902
국제공개일자 2017년02월09일
- (30) 우선권주장
62/200,415 2015년08월03일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
JP소화51049386 A
JP평성11228539 A
WO2015086525 A1
RN1331912-71-0 STN

- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스클 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
샤오, 하이-원
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스클 컴퍼니
내
다르, 무랄리 티. 쥐.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스클 컴퍼니
내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 정현아

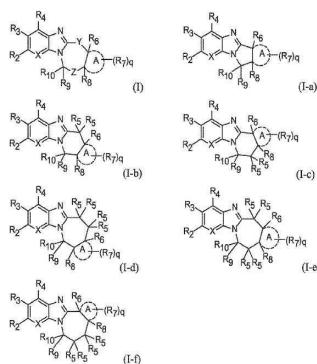
(54) 발명의 명칭 TNF 알파의 조정제로서 유용한 시클릭 화합물

(57) 요약

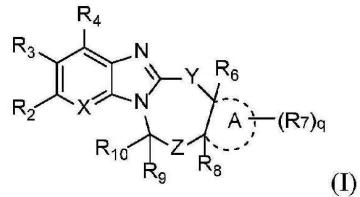
화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 개시되어 있고 여기서, 고리 A는 3- 내지 6-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이고; X는 CR₁ 또는 N이고; Y는 -(CR₅R₅)_m-이고; Z는 -(CR₅R₅)_n-이고; q, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 본원에 정의되어 있다. 또한 TNF α 의 조정제로서 이러한 화합물을 사용하는 방법, 및 이러한 화합물을

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



포함하는 제약 조성물이 개시되어 있다. 이들 화합물은 염증성 및 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 37/00 (2018.01)

C07D 487/14 (2013.01)

(72) 발명자

장, 빈

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

완, 정우

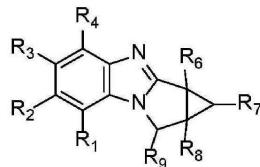
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염.



여기서

R₁은 H이고;

R₂는 Br이거나; 또는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 디히드로피리디닐이며, 이들 각각은 -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)OC(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)OH, -S(O)₂NH₂, 모르폴리닐, 히드록시옥세타닐, 디옥소티오모르폴리닐, 카르복시메틸피페라지닐 및 피페라지노닐로 치환되고;

R₃은 F이고;

R₄는 H이고;

R₆은 H이고;

R₇은 H 또는 페닐이고;

R₈은 H이고;

R₉는 -CH₃, -OCHF₂, -O(페닐), -O(플루오로페닐), -OCH₂(페닐), 및 -OCH₂(피리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (1); 2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (2); 2-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (3); 2-(4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)페페라진-1-일)아세트산 (4); 4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)벤젠술폰아미드 (5); 4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)모르폴린 (6); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페콜린아미드 (7); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)-N-메틸페콜린아미드 (8); 4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)페페라진-2-온 (9); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페콜리노니트릴 (10); rac-(1aR,8S,8aS)-5-브로모-8-(2-

(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸(11); 2-(4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페닐)프로판-2-올 (12); 2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리딘-2-일)프로판-2-올 (13); 3-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)옥세탄-3-올 (14); 4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)티오모르폴린 1,1-디옥시드 (15); 1-(4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)-1H-페라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (16); tert-부틸 4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)-3,6-디히드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트 (17); 2-(4-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)페페라진-1-일)아세트산 (18); 5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페콜린아미드 (19); rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (20); 2-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (21); 5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페콜린아미드 (22); rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (23); rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (24); rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(벤질옥시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (25); rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(벤질옥시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (26); 2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (27); 2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (28); 2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-플루오로-8-(2-페녹시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (29); 2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-플루오로-8-(2-(2-플루오로페녹시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (30); 4-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)모르폴린 (31); 4-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)모르폴린 (32); 2-(4-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)페페라진-1-일)아세트산 (33); 2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-플루오로-8-(2-(페리딘-4-일메톡시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (34); 2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-플루오로-8-(2-(페리딘-4-일메톡시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (35); 또는 rac-5-((1R,1aS,8S,8aR)-8-(2,5-디메틸페닐)-1-페닐-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)-N-메틸페콜린아미드 (43)인

화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항에 따른 1종 이상의 화합물 또는 그의 염; 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 염증성 또는 자가면역 질환의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 질환이 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐

질환, 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부 루푸스, 건선, 크리오피린-연관 주기성 증후군, TNF 수용체 연관 주기성 증후군, 가족성 지중해열, 성인 발병 스텔병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 다발성 경화증, 신경병증성 통증, 통풍 및 통풍성 관절염으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2015년 8월 3일에 출원된 미국 가출원 제62/200145호의 이익을 주장하며, 이 가출원은 그 전문이 본 원에 참고로 포함된다.

[0003]

설명

[0004]

본 발명은 일반적으로 TNF α 신호전달의 조정제로서 유용한 헤테로시클릭 화합물에 관한 것이다. 헤테로시클릭 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 염증성 및 자가면역 장애를 비롯한 TNF α 활성과 관련된 상태의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

TNF α 는 리간드의 TNF 슈퍼페밀리 (TNFSF)의 제1 및 원형적 구성원이다. TNFSF 리간드는 세포 분화, 세포 생존, 세포 사멸, 및 염증을 비롯한 여러 주요 생물학적 과정의 조절에 관여한다. TNF 슈퍼페밀리의 리간드는 여러 수준으로 면역 및 염증 반응의 조절 및 조율에서 중추적 역할을 한다. TNFSF 리간드의 공통적인 구조적 특색은 특이적 TNFSF 수용체에 결합하고 이를 활성화할 수 있는 삼량체 복합체의 형성이다. 여러 다른 페밀리 구성원과 유사하게, TNF α 는 메탈로프로테아제에 의한 단백질분해적 절단 후 가용성 형태로서 분비될 수 있는 유형 II 막횡단 단백질이다. TNF α 의 막횡단 및 가용성 형태는 둘 다 TNF 수용체 1 및 2를 통해 신호전달하는 생물학적 활성 삼량체 복합체를 형성한다. TNF α 는 TNFR을 통해 다중 세포 유형 (T 세포, 단핵구, 내피 세포)

에 작용하여 면역계의 활성화, 염증성 시토카인의 생산, 파골세포발생, 및 세포 사멸을 유도할 수 있다.

[0006] 그의 생리학적 및 병리생리학적 기능에 기초하여, TNF 및 TNFSF 리간드는 다수의 염증성 및 자가면역 장애의 발병기전에 연루되어 있다 (예를 들어, 문헌 [E.C. Keystone, et al., J. Rheumatol., 2010, 37, 27-39]; 및 [L.M. Sedger & M.F. McDermott, Cytokine Growth Factor Rev., 2014, 25(4), 453-72]를 참조한다). 지금까지, 다수의 TNF α 조정제가 개발되었고, 상업적으로 입수가능하다. TNF α 에 대해 지시된 임상적으로-입증된 단백질-기반 치료제의 작용 메커니즘은 TNF α 가 TNFR1 및 TNFR2에 결합하는 것을 억제하기 위해 경쟁적 길항제의 역할을 하는 것이다. 이들 작용제는 아달리무맙, 골리무맙, 세르톨리주맙 페글, 및 인플릭시맙을 비롯한 TNF α 에 특이적인 항체를 포함한다. TNF α -매개 장애의 치료를 위한 또 다른 승인된 작용제는 에타네르셉트, 즉 TNF α 가 세포 수용체에 결합하는 것을 또한 방지하는 TNFR2 엑토도메인과 이뮤노글로불린 분자의 키메라이다.

[0007] 인간 TNF α 활성의 조정제로서 헤테로시클릭 화합물은 다수의 인간 병의 치료 및/또는 예방에서 유익하다. 이들은 염증성 및 자가면역 장애, 신경계 및 신경변성 장애, 통증 및 침해수용성 장애, 심혈관 장애, 대사 장애, 암, 및 종양학 장애를 포함한다.

[0008] WO 2013/186229, WO 2014/009295 및 WO 2014/009296은 TNF α 의 조정제로서 유용한 화합물을 개시한다.

[0009] TNF의 조정을 수반하는 치료에 의해 이익을 얻을 것으로 예상되는 수많은 상태의 관점에서, TNF α 의 신호전달을 조정할 수 있는 신규 화합물 및 이들 화합물을 사용하는 방법이 광범위한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공해야 한다는 것은 즉시 명백하다.

[0010] 본 발명은 TNF α 활성의 효과적인 억제제로 밝혀진 신규한 부류의 헤테로시클릭 화합물에 관한 것이다. 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수, 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 이들 화합물이 제공된다.

발명의 내용

[0011] 발명의 개요

[0012] 본 발명은 TNF α 의 억제제로서 유용하고, 염증성 및 자가면역 장애, 신경계 및 신경변성 장애, 심혈관 장애, 대사 장애, 암, 및 종양학 장애의 치료에 유용한 화학식 (I)의 화합물; 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 TNF α 의 조정의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 TNF α 를 조정하는 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명 또한 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0016] 한 실시양태는 염증성 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 염증성 및 자가면역 질환은 전신 홍반성 루푸스, 건선, 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐질환, 그레이브스병, 류마티스 관절염, 루푸스 신염, 피부 루푸스, 강직성 척추염, 크리오피린-연관 주기성 증후군 (CAPS), TNF 수용체 연관 주기성 증후군 (TRAPS), 베게너 육아종증, 사르코이드증, 가족성 지중해열 (FMF), 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 신경병증성 통증, 통풍, 및 통풍성 관절염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0017] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 염증성 및 자가면역 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

[0019] 본 발명은 또한 화합물 또는 조성물의 사용에 대한 지침서를 갖는 키트 내의 화학식 (I)의 화합물 또는 제약 조

성물을 제공한다.

[0020] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0021] 이를 및 본 발명의 다른 특색은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0022] 본 발명은 하기 기재된 첨부 도면을 참조하여 예시된다.

도 1은 화학식 (I), 화학식 (I-a), 화학식 (I-b), 화학식 (I-c), 화학식 (I-d), 화학식 (I-e) 및 화학식 (I-f)의 화합물의 구조를 나타낸다.

도 2는 화학식 (II), 화학식 (II-a), 화학식 (II-b), 화학식 (II-c), 화학식 (II-d), 화학식 (III), 화학식 (III-a), 화학식 (III-b), 화학식 (III-c) 및 화학식 (III-d)의 화합물의 구조를 나타낸다.

도 3은 화학식 (IV), 화학식 (IV-a), 화학식 (IV-b), 화학식 (IV-c), 화학식 (IV-d), 화학식 (V), 화학식 (V-a), 화학식 (V-b), 화학식 (V-c) 및 화학식 (V-d)의 화합물의 구조를 나타낸다.

도 4는 화학식 (VI), 화학식 (VII-a), 화학식 (VII-b), 화학식 (VIII-a), 화학식 (VIII-b), 화학식 (VIII-c) 및 화학식 (VIII-d)의 화합물의 구조를 나타낸다.

도 5는 화학식 (IX-a), 화학식 (IX-b), 화학식 (IX-c), 화학식 (IX-d), 화학식 (IX-e), 화학식 (IX-f) 및 화학식 (IX-g)의 화합물의 구조를 나타낸다.

도 6은 반응식 1에 따른 화학식 (I)의 화합물의 일반적 합성을 나타낸다.

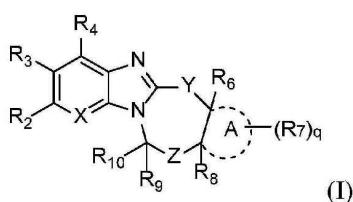
도 7은 반응식 2에 따른 화학식 (I)의 화합물의 일반적 합성을 나타낸다.

도 8은 반응식 3에 따른 화학식 (I)의 화합물의 일반적 합성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 상세한 설명

[0024] 본 발명의 제1 측면은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 제공하고



[0025]

[0026] 여기서

[0027] 고리 A는 3- 내지 6-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이고;

[0028]

X는 CR₁ 또는 N^o이고;

[0029]

Y는 -(CR₅R₅)_m-이고;

[0030]

Z는 -(CR₅R₅)_n-이고;

[0031]

m은 0, 1 또는 2이고;

[0032]

n은 0, 1 또는 2이며; 단 m+n은 0, 1 또는 2이고;

[0033]

R₁은 H, 할로, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬 또는 C₁₋₄ 알콕시이고;

[0034]

R₂는 H, R_{1a}, C₁₋₆ 할로알킬, 0 내지 6개의 R_{1a}로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, -(CR_gR_g)_r(0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), -(CR_gR_g)_r(0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 아릴),

$-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴)이고;

[0035] R_3 은 H, 할로, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, 0 내지 6개의 R_{1a} 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, $-(CR_gR_g)_rOR_e$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$, $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 헤�테로아릴)이고;

[0036] R_4 는 H, 할로, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬 또는 C₁₋₄ 알콕시이고;

[0037] 각각의 R_5 는 독립적으로 H, 할로, -CN, 0 내지 6개의 R_h 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알카닐, $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOR_e$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)이거나; 또는 2개의 R_5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C=O, C=NOR_b, 또는 0 내지 3개의 R_i 로 치환된 3- 내지 6-원 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 기를 형성하고;

[0038] R_6 및 R_8 은 독립적으로 H, 할로, -OH, -CN, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, C₁₋₅ 할로알킬, C₁₋₅ 알콕시, $-NR_xR_x$, $-OC(O)NR_xR_x$, $-NR_xC(O)OR_y$, $-NR_xC(O)R_y$, $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)이고;

[0039] 각각의 R_7 은 독립적으로 할로, -OH, -CN, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, C₁₋₅ 할로알킬, $-NR_xR_x$, C₁₋₅ 알콕시, $-OC(O)NR_xR_x$, $-NR_xC(O)OR_y$, $-NR_xC(O)R_y$, $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)이고;

[0040] R_9 는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)이고;

[0041] R_{10} 은 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로알킬이거나;

[0042] 또는 R_9 및 R_{10} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 0 내지 6개의 R_i 로 치환된 5- 내지 6-원 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0043] 각각의 R_{1a} 는 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로시클릴, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 아릴, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴, $-C(O)R_b$, $-C(O)OR_b$, $-C(O)NR_cR_c$, $-OC(O)R_b$, $-OC(O)NR_cR_c$, $-OC(O)OR_d$, $-NR_cR_c$, $-NR_bC(O)R_d$, $-NR_bC(O)OR_d$, $-NR_bS(O)_pR_d$, $-NR_bC(O)NR_cR_c$, $-NR_bS(O)_pNR_cR_c$, $-S(O)_pR_b$, $-S(O)_pNR_cR_c$, 또는 $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$ 이고;

[0044] 각각의 R_a 는 독립적으로 할로, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₂₋₄ 알카닐, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 플루오로알콕시, $-(CH_2)_rC(O)OH$, $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-OC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NH(C_{1-3}$ 알킬), $-N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-OC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-NHC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-C(=NH)(NH_2)$, C₃₋₇ 카

르보시클릴, 아릴, 5- 내지 7-원 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴, -O(아릴), -O(벤질), -O(헤테로시클릴), -S(O)_p(C₁₋₃ 알킬), -S(O)_p(아릴), -S(O)_p(헤테로시클릴), -NHS(O)₂(아릴), -NHS(O)₂(헤테로시클릴), -NHS(O)₂NH(아릴), -NHS(O)₂NH(헤테로시클릴), -NH(아릴) -NH(헤테로시클릴), -NHC(O)(아릴), -NHC(O)(C₁₋₃ 알킬), -NHC(O)(헤테로시클릴), -OC(O)(아릴), -OC(O)(헤테로시클릴), -NHC(O)NH(아릴), -NHC(O)NH(헤테로시클릴), -OC(O)O(C₁₋₃ 알킬), -OC(O)O(아릴), -OC(O)O(헤테로시클릴), -OC(O)NH(아릴), -OC(O)NH(헤테로시클릴), -NHC(O)O(아릴), -NHC(O)O(헤테로시클릴), -NHC(O)O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NH(아릴), -C(O)NH(헤테로시클릴), -C(O)O(아릴), -C(O)O(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂(아릴), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂NH(아릴), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂NH(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)(아릴), -N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)(아릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)CO₂H -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)NH(아릴), -(CH₂)₀₋₃C(O)NH(헤테로시클릴), -OC(O)N(C₁₋₃ 알킬)(아릴), -OC(O)N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)O(아릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)O(헤테로시클릴), -C(O)N(C₁₋₃ 알킬)(아릴), -C(O)N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -NHS(O)₂N(C₁₋₃ 알킬)(아릴), -NHS(O)₂N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -NHP(O)₂N(C₁₋₃ 알킬)(아릴), -NHC(O)N(C₁₋₃ 알킬)(아릴), -NHC(O)N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂N(C₁₋₃ 알킬)(아릴), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)N(C₁₋₃ 알킬)(아릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), 또는 -Si(C₁₋₃ 알킬)₃이거나; 또는 동일한 탄소에 부착된 2개의 R_a는 =0를 형성하거나;

[0045] 각각의 R_b는 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f로 치환된 아릴, 또는 0 내지 3개의 R_f로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴이고;

[0046] 각각의 R_c는 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f로 치환된 아릴, 또는 0 내지 3개의 R_f로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 질소에 부착되어 있는 경우, 2개의 R_c는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_g으로 치환된 4- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0047] 각각의 R_d는 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f로 치환된 아릴, 또는 0 내지 3개의 R_f로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴이고;

[0048] 각각의 R_e는 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f로 치환된 아릴, 또는 0 내지 3개의 R_f로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴이고;

[0049] 각각의 R_f는 독립적으로 H, 할로, -OH, -CN, 0 내지 6개의 R_a로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 0 내지 6개의 R_a로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_a로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릴, 0 내지 3개의 R_a로 치환된 아릴, 또는 0 내지 3개의 R_a로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴이고;

[0050] 각각의 R_g은 독립적으로 H, F, -OH, -CN, C₁₋₃ 알킬, -CF₃ 또는 폐닐이고;

[0051] 각각의 R_h는 독립적으로 -OH 또는 할로이고;

[0052] 각각의 R_i는 독립적으로 H, 할로, -CN, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, 또는 C₁₋₃ 알콕시이거나; 또는 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리의 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_i는 =0를 형성하거나; 또는 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리의 이웃한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_i는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 벤조 고리를 형성하고, 상기 벤조 고리는 0 내지 4개의 R_f로 치환되고;

- [0053] 각각 R_x 는 독립적으로 H 또는 C_{1-5} 알킬이고;
- [0054] 각각의 R_y 는 독립적으로 C_{1-5} 알킬이고;
- [0055] 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0056] q는 0, 1 또는 2이고;
- [0057] 각각의 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.
- [0058] 한 실시양태는 X는 CR_1 이고 고리 A, Y, Z, q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. R_1 이 H인 화합물은 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0059] 한 실시양태는 X는 N이고 고리 A, Y, Z, q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0060] 한 실시양태는 고리 A는 3- 내지 6-원 카르보시클릭 고리이고; X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV) 또는 화학식 (V)의 구조를 갖는 화합물은 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 고리 A가 3- 내지 5-원 카르보시클릭 고리인 화합물 및 고리 A가 3- 내지 4-원 카르보시클릭 고리인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0061] 한 실시양태는 고리 A는 시클로프로필이고 X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0062] 한 실시양태는 고리 A는 시클로부틸이고 X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (III)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0063] 한 실시양태는 고리 A는 시클로펜틸이고 X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (IV)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0064] 한 실시양태는 고리 A는 시클로헥실이고 X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (V)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0065] 한 실시양태는 m은 0이고, n은 0이고, 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I-a)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0066] 한 실시양태는 m 및 n의 합계는 1이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I-b) 또는 화학식 (I-c)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0067] 한 실시양태는 m은 1이고, n은 0이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I-b)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0068] 한 실시양태는 m은 0이고, n은 1이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I-c)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0069] 한 실시양태는 m 및 n의 합계는 2이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I-d), 화학식 (I-e) 또는 화학식

(I-f)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0070] 한 실시양태는 m은 2이고, n은 0이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I-d)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0071] 한 실시양태는 m은 1이고, n은 1이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I-e)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0072] 한 실시양태는 m은 0이고, n은 2이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I-f)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0073] 한 실시양태는 고리 A는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리이고; X, Y, Z, q, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 고리 A가 3- 내지 5-원 헤테로시클릭 고리인 화합물; 및 고리 A가 3- 내지 4-원 헤테로시클릭 고리인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0074] 한 실시양태는 고리 A는 3-원 헤테로시클릭 고리이고; X, Y, Z, q, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. W가 0, S, NH 또는 NR₇인 화학식 (VI)의 구조를 갖는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0075] 한 실시양태는 고리 A는 4-원 헤테로시클릭 고리이고; X, Y, Z, q, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (VII-a) 또는 화학식 (VII-b)의 구조를 가지며, 여기서 W가 0, S, NH 또는 NR₇이고, 단, W가 NR₇인 경우 q는 0 또는 1인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0076] 한 실시양태는 고리 A는 5-원 헤테로시클릭 고리이고; X, Y, Z, q, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (VIII-a), 화학식 (VIII-b) 또는 화학식 (VIII-c)의 구조를 가지며, 여기서 W가 0, S, NH 또는 NR₇이고 단, W가 NR₇인 경우 q는 0 또는 1인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 화학식 (VIII-d)의 구조를 가지며 여기서 각각의 W는 독립적으로 0, S, NH 또는 NR₇이고; 단, 하나의 W가 NH인 경우 q는 0 또는 1이고; 둘 다의 W가 NH인 경우 q는 0인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0077] 한 실시양태는 고리 A는 6-원 헤테로시클릭 고리이고; X, Y, Z, q, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (IX-a), 화학식 (IX-b), 화학식 (IX-c) 또는 화학식 (IX-d)의 구조를 가지며 여기서 W는 0, S, NH 또는 NR₇이고 단, W가 NR₇인 경우 q는 0 또는 1인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 화학식 (IX-e), 화학식 (IX-f) 또는 화학식 (IX-g)의 구조를 가지며, 여기서 W가 0, S, NH 또는 NR₇이고 단, 하나의 W가 NH인 경우 q는 0 또는 1이고; 둘 다의 W가 NH인 경우 q는 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0078] 한 실시양태는 X는 CR₁이고; R₁은 H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₁₋₄ 클로로알킬 또는 C₁₋₄ 알콕시이고; 고리 A, Y, Z, q, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. R₁이 H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₂ 클로로알킬 및 C₁₋₃ 알콕시인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 R₁이 H, F, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬 및 C₁₋₂ 알콕시인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0079] 한 실시양태는 R₂는 H, R_{1a}, C₁₋₃ 할로알킬, 0 내지 6개의 R_{1a}로 치환된 C₂₋₄ 알케닐, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C₂₋₄ 알키닐, -(CR_gR_g)_r(0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), -(CR_gR_g)_r(0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 아릴), -(CR_gR_g)_r(0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로시클릴) 또는 -(CR_gR_g)_r(0 내지 3개의

R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴)이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{1a} , R_g 및 r은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. R_2 가 H, R_{1a} , C_{1-3} 플루오로알킬, 0 내지 6개의 R_{1a} 로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 0 내지 4개의 R_{1a} 로 치환된 C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한, R_2 가 H, R_{1a} , C_{1-2} 플루오로알킬, 0 내지 4개의 R_{1a} 로 치환된 C_{2-3} 알케닐, 0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{2-3} 알키닐, $-CH_2$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-CH_2$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-CH_2$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴), 또는 $-CH_2$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0080]

한 실시양태는 R_3 이 H, F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, 0 내지 6개의 R_{1a} 로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-(CR_gR_g)_rOR_e$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$, $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 헤�테로아릴)이고; 고리 A, X, Y, Z, q, p, r, R_2 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{1a} , R_b , R_c , R_d , R_e , R_g 및 r은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. R_3 이 H, F, Cl, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, 0 내지 6개의 R_{1a} 로 치환된 C_{1-3} 알킬, $-(CR_gR_g)_rOH$, $-(CR_gR_g)_rO(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_gR_g)_rNH_2$, $-(CR_gR_g)_rNH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_gR_g)_rN(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-(CR_gR_g)_rS(O)_p(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 페닐), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 헤�테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 R_3 이 H, F, Cl, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, 0 내지 6개의 R_{1a} 로 치환된 C_{1-3} 알킬, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rO(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rNH_2$, $-(CH_2)_rNH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rN(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-(CH_2)_rS(O)_p(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 페닐), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 헤�테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0081]

한 실시양태는 R_4 가 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. R_4 가 H, F, Cl, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 R_4 가 H, F, -CN, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬 또는 C_{1-2} 알콕시인 화합물이 포함된다.

[0082]

한 실시양태는 m + n의 합계는 1 또는 2이고; 각각의 R_5 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 6개의 R_h 로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOR_e$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)이거나; 또는 2개의 R_5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C=O, C=NOR_b, 또는 0 내지 3개의 R_i 로 치환된 3- 내지 6-원 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리를 형성하고; 고리 A, X, Y, Z, q, p, r, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_b , R_c , R_d , R_e , R_g , R_h , 및 R_i 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_5 가 독립적으로 H, F, Cl, -CN, 0 내지 6개의 R_h 로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_rC(O)R_b$, $-(CH_2)_rC(O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(O)NR_cR_c$, $-(CH_2)_rOR_e$, $-(CH_2)_rOC(O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(O)NR_cR_c$,

$-(CH_2)_rOC(O)OR_d$, $-(CH_2)_rNR_cR_c$, $-(CH_2)_rNR_bC(O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_bC(O)OR_d$, $-(CH_2)_rNR_bC(O)NR_cR_c$, $-(CH_2)_rNR_bS(O)_pR_d$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_cR_c$, $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴)이거나; 또는 2개의 R_5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $C=O$, $C=NOR_b$, 또는 0 내지 3개의 R_i 로 치환된 3- 내지 6-원 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리를 형성한다. R_5 가 독립적으로 H , F , Cl , $-CN$, 0 내지 6개의 R_h 로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-(CH_2)_rC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rC(O)NH_2$, $-(CH_2)_rC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rC(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rO(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rOC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rOC(O)NH_2$, $-(CH_2)_rOC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rOC(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_rOC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rNH_2$, $-(CH_2)_rNH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rN(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_rNR_bC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rNR_bC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rNR_bC(O)NH_2$, $-(CH_2)_rNR_bC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rNR_bC(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_rNR_bS(O)_p(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rS(O)_p(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rS(O)_pNH_2$, $-(CH_2)_rS(O)_pNH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rS(O)_pN(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬), $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 페닐), $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0083]

한 실시양태는 $m + n$ 의 합계는 1 또는 2이고; 각각의 R_5 는 독립적으로 H , F , Cl , Br , $-CN$, 0 내지 6개의 R_h 로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOR_e$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CR_gR_g)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CR_gR_g)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)이고; 고리 A , X , Y , Z , q , p , r , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_b , R_c , R_d , R_e , R_g , R_h , 및 R_i 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_5 가 독립적으로 H , F , Cl , $-CN$, 0 내지 6개의 R_h 로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, $-(CH_2)_rC(O)R_b$, $-(CH_2)_rC(O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(O)NR_cR_c$, $-(CH_2)_rOR_e$, $-(CH_2)_rOC(O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(O)NR_cR_c$, $-(CH_2)_rOC(O)OR_d$, $-(CH_2)_rNR_cR_c$, $-(CH_2)_rNR_bC(O)R_d$, $-(CH_2)_rNR_bC(O)OR_d$, $-(CH_2)_rNR_bC(O)NR_cR_c$, $-(CH_2)_rNR_bS(O)_pR_d$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_cR_c$, $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)이거나; 또는 2개의 R_5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $C=O$, $C=NOR_b$, 또는 0 내지 3개의 R_i 로 치환된 3- 내지 6-원 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_5 가 독립적으로 H , F , Cl , $-CN$, 0 내지 6개의 R_h 로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-(CH_2)_rC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rC(O)NH_2$, $-(CH_2)_rC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rC(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rO(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rOC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rOC(O)NH_2$, $-(CH_2)_rOC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rOC(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_rOC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rNH_2$, $-(CH_2)_rNH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rN(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_rNR_bC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rNR_bC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rNR_bC(O)NH_2$, $-(CH_2)_rNR_bC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rNR_bC(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_rNR_bS(O)_p(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rS(O)_p(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rS(O)_pNH_2$, $-(CH_2)_rS(O)_pNH(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_rS(O)_pN(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬), $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 페닐), $-(CH_2)_r(O$ 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0084]

한 실시양태는 $m + n$ 의 합계는 1 또는 2이고; 2개의 R_5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, $C=O$, $C=NOR_b$, 또는 0 내지 3개의 R_i 로 치환된 3- 내지 6-원 스피로카르보시클릭 또는 스피로헵테로시클릭 고리를 형성하고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_b , 및 R_i 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 2개의 R_5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C=O$, $C=NOH$, $C=NO(C_{1-3}$ 알킬), 또는 0 내지 3개의 R_i 로 치환된 3- 내지 6-원 스피로카르보시클릭 또는 스피로헵테로시클릭 고리를 형성하는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 2개의 R_5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C=O$, $C=NOH$, $C=NO(C_{1-3}$ 알킬), 또는 H, F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 3- 내지 6-원 스피로카르보시클릭 또는 스피로헵테로시클릭 고리를 형성하는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0085]

한 실시양태는 R_6 및 R_8 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-NR_xR_x$, C_{1-3} 알콕시, $-OC(O)NR_xR_x$, $-NR_xC(O)OR_y$, $-NR_xC(O)R_y$, $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴)이고; 고리 A, X, Y, Z, q, r, R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{1a} , R_r , R_x , 및 R_y 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. R_6 및 R_8 이 독립적으로 H, F, Cl, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ 알킬), $-NH(C_{1-3}$ 알킬)₂, C_{1-3} 알콕시, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-OC(O)N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-NR_xC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 폐닐), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 R_6 및 R_8 이 독립적으로 H, F, Cl, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ 알킬), $-NH(C_{1-3}$ 알킬)₂, C_{1-3} 알콕시, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-OC(O)N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-NHC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 폐닐), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0086]

한 실시양태는 각각의 R_7 은 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-5} 알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, C_{1-5} 플루오로알킬, $-NR_xR_x$, C_{1-5} 알콕시, $-OC(O)NR_xR_x$, $-NR_xC(O)OR_y$, $-NR_xC(O)R_y$, $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 3- 내지 14-원 카르보시클릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 아릴), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴)이고; 고리 A, X, Y, Z, q, r, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{1a} , R_g , R_r , R_x , 및 R_y 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_7 이 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ 알킬), $-N(C_{1-3}$ 알킬)₂, C_{1-3} 알콕시, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-OC(O)N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-NR_xC(O)OC_{1-3}$ 알킬, $-NR_xC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 폐닐), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_7 이 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ 알킬), $-N(C_{1-3}$ 알킬)₂, C_{1-3} 알콕시, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-OC(O)N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-NR_xC(O)OC_{1-3}$ 알킬, $-NR_xC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 폐닐), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5-내지 10-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0087]

한 실시양태는 R_9 는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 폐닐), $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로시클릴), 또는 $-(CR_gR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴); 고리 A, X, Y, Z, q, r, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{10} , R_{1a} , 및 R_g 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. R_9 가 $-(CHR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬), $-(CHR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 폐닐), $-(CHR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CHR_g)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)이다. 또한 R_9 가 $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 폐닐), $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 5- 내지 10-원 헤�테로시클릴), 또는 $-(CH_2)_r$ (0 내지 3개의 R_{1a} 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 이러한 실시양태에 포함된 다른 화합물에서 각각의 R_g 는 독립적으로 H, F, -OH, -CN, -CH₃, -CF₃, 또는 폐닐이다.

[0088]

한 실시양태는 R_{10} 은 H, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , 및 R_9 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. R_{10} 이 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 또는 C_{1-3} 클로로알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 R_{10} 이 H, C_{1-2} 알킬, 또는 C_{1-2} 플루오로알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0089]

한 실시양태는 R_9 및 R_{10} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 0 내지 6개의 R_i 로 치환된 5- 내지 6-원 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리를 형성하고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , 및 R_i 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. R_9 및 R_{10} 이 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 0 내지 6개의 R_i 로 치환된 5- 내지 6-원 스피로카르보시클릭 고리를 형성하는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 R_9 및 R_{10} 이 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 0 내지 6개의 R_i 로 치환된 5- 내지 6-원 스피로헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0090]

한 실시양태는 각각의 R_{1a} 는 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로시클릴, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 아릴, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴, $-C(O)R_b$, $-C(O)OR_b$, $-C(O)NR_cR_c$, $-OC(O)R_b$, $-OC(O)NR_cR_c$, $-OC(O)OR_d$, $-NR_cR_c$, $-NR_bC(O)R_d$, $-NR_bC(O)OR_d$, $-NR_bS(O)_pR_d$, $-NR_bC(O)NR_cR_c$, $-NR_bS(O)_pNR_cR_c$, $-S(O)_pR_b$, $-S(O)_pNR_cR_c$, 또는 $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$ 이고; 고리 A, X, Y, Z, p, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_a , R_b , R_c , R_d , 및 R_i 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_{1a} 가 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 폐닐, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴, $-C(O)R_b$, $-C(O)OR_b$, $-C(O)NR_cR_c$, $-OC(O)R_b$, $-OC(O)NR_cR_c$, $-OC(O)OR_d$, $-NR_cR_c$, $-NR_bC(O)R_d$, $-NR_bC(O)OR_d$, $-NR_bS(O)_pR_d$, $-NR_bC(O)NR_cR_c$, $-NR_bS(O)_pNR_cR_c$, $-S(O)_pR_b$, $-S(O)_pNR_cR_c$, 또는 $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_{1a} 가 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 5- 내지 7-원 헤�테로시클릴, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 폐닐, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴, $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-OC(O)N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-OC(O)OH$, $-OC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ 알킬), $-N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-NR_bC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_bC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_bS(O)_p(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_bC(O)NH_2$, $-NR_bC(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_bC(O)N(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-NR_bS(O)_pNH_2$, $-NR_bS(O)_pNH(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_bS(O)_pN(C_{1-3}$ 알킬)₂, $-S(O)_p(C_{1-3}$ 알킬), $-S(O)_pNH_2$, $-S(O)_pNH(C_{1-3}$ 알

킬), $-S(O)_pN(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NH(C_{1-3}$ 알킬), 또는 $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0091]

한 실시양태는 각각의 R_a 는 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 플루오로알콕시, -(CH₂)_rC(O)OH, -C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)O(C₁₋₄ 알킬), -OC(O)(C₁₋₃ 알킬), -NH(C₁₋₃ 알킬), -N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(O)NH(C₁₋₃ 알킬), -OC(O)NH(C₁₋₃ 알킬), -NHC(O)NH(C₁₋₃ 알킬), -C(=NH)(NH₂), C₃₋₇ 시클로알킬, 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴, -O(페닐), -O(벤질), -O(헤테로시클릴), -S(O)_p(C₁₋₃ 알킬), -S(O)_p(페닐), -S(O)_p(헤테로시클릴), -NHS(O)₂(페닐), -NHS(O)₂(헤테로시클릴), -NHS(O)₂NH(페닐), -NHS(O)₂NH(헤테로시클릴), -NH(페닐) -NH(헤테로시클릴), -NHC(O)(페닐), -NHC(O)(헤테로시클릴), -OC(O)(페닐), -OC(O)(헤테로시클릴), -NHC(O)NH(페닐), -NHC(O)NH(헤테로시클릴), -OC(O)O(C₁₋₃ 알킬), -OC(O)O(페닐), -OC(O)O(헤테로시클릴), -OC(O)NH(페닐), -OC(O)NH(헤테로시클릴), -NHC(O)O(페닐), -NHC(O)O(헤테로시클릴), -NHC(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NHC(O)O(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂NH(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂NH(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)CO₂H -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)NH(페닐), -(CH₂)₀₋₃C(O)NH(헤테로시클릴), -OC(O)N(C₁₋₃ 알킬)(페닐), -OC(O)N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)O(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)O(헤테로시클릴), -C(O)N(C₁₋₃ 알킬)(페닐), -C(O)N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -NHS(O)₂N(C₁₋₃ 알킬)(페닐), -NHS(O)₂N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂N(C₁₋₃ 알킬)(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)N(C₁₋₃ 알킬)(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), 또는 -Si(C₁₋₃ 알킬)₃이거나; 또는 동일한 탄소에 부착된 2개의 R_a 는 =O를 형성하고; 고리 A, X, Y, Z, p, q, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_a 가 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 플루오로알콕시, 또는 C₃₋₇ 시클로알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_a 가 독립적으로 -(CH₂)_rC(O)OH, -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -OC(O)(C₁₋₂ 알킬), -NH(C₁₋₂ 알킬), -N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(O)NH(C₁₋₃ 알킬), -OC(O)NH(C₁₋₃ 알킬), -NHC(O)NH(C₁₋₃ 알킬), -C(=NH)(NH₂), -S(O)_p(C₁₋₃ 알킬), -NHC(O)(C₁₋₃ 알킬), -NHC(O)O(C₁₋₃ 알킬), 또는 -N(C₁₋₃ 알킬)CO₂H인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 추가로, 각각의 R_a 가 독립적으로 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴, -O(페닐), -O(벤질), -O(헤테로시클릴), -S(O)_p(페닐), -S(O)_p(헤테로시클릴), -NHS(O)₂(페닐), -NHS(O)₂(헤테로시클릴), -NHS(O)₂NH(페닐), -NHS(O)₂NH(헤테로시클릴), -NH(페닐), -NH(헤테로시클릴), -NHC(O)(페닐), -NHC(O)(헤테로시클릴), -OC(O)(페닐), -OC(O)(헤테로시클릴), -NHC(O)NH(페닐), -NHC(O)NH(헤테로시클릴), -OC(O)O(C₁₋₃ 알킬), -OC(O)O(페닐), -OC(O)O(헤테로시클릴), -OC(O)NH(페닐), -NHC(O)O(페닐), -NHC(O)O(헤테로시클릴), -C(O)NH(페닐), -C(O)NH(헤테로시클릴), -C(O)O(페닐), -C(O)O(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)S(O)₂(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)O(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)O(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)NH(페닐), -(CH₂)₀₋₃C(O)NH(헤테로시클릴), -OC(O)N(C₁₋₃ 알킬)(페닐), -OC(O)N(C₁₋₃ 알킬)(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)O(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)O(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)NH(페닐), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)NH(헤테로시클릴), -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)O(페닐), 또는 -N(C₁₋₃ 알킬)C(O)O(헤테로시클릴)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

양태에 포함된다.

- [0092] 한 실시양태는 각각의 R_b 는 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 페닐, 또는 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , 및 R_f 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_b 가 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한, 각각의 R_b 가 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 페닐, 또는 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0093] 한 실시양태는 각각의 R_c 는 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 페닐, 또는 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴이거나; 또는 동일한 질소에 부착되어 있는 경우, 2개의 R_c 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_g 로 치환된 4- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 고리 A, X, Y, Z, p, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_f , 및 R_g 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_c 가 독립적으로 H 또는 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한, 각각의 R_c 가 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 페닐, 또는 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0094] 한 실시양태는 2개의 R_c 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_g 로 치환된 4- 내지 8-원 헤�테로시클릭 고리를 형성하고; 고리 A, X, Y, Z, p, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , 및 R_g 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 2개의 R_c 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 이미다졸리닐, 피페라지닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐 또는 모르폴리닐을 형성하며, 이를 각각은 0 내지 3개의 R_g 로 치환된 것인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 2개의 R_c 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하며, 이를 각각은 0 내지 3개의 R_g 로 치환된 것인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0095] 한 실시양태는 각각의 R_d 는 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 페닐, 또는 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , 및 R_f 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_c 가 독립적으로 H 또는 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_c 가 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 페닐, 또는 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴인 화합물이 포함된다.
- [0096] 한 실시양태는 각각의 R_e 는 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 페닐, 또는 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , 및 R_f 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_c 가 독립적으로 H 또는 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

함된다. 또한 각각의 R_c 가 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릴, 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 폐닐, 또는 0 내지 3개의 R_f 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴인 화합물이 또한 포함된다.

[0097] 한 실시양태는 각각의 R_f 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, -OH, -CN, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로시클릴, 0 내지 3개의 R_a 로 치환된 폐닐, 또는 0 내지 3개의 R_a 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , 및 R_a 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_f 가 독립적으로 H, F, Cl, -OH, -CN, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_f 가 독립적으로 H, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 0 내지 6개의 R_a 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로시클릴, 0 내지 3개의 R_a 로 치환된 폐닐, 또는 0 내지 3개의 R_a 로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤�테로아릴인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0098] 한 실시양태는 각각의 R_g 는 독립적으로 H, F, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, -CF₃, 또는 폐닐이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_g 가 독립적으로 H, F, -OH, -CN, -CH₃, -CF₃, 또는 폐닐인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_g 가 독립적으로 H 또는 -CH₃인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0099] 한 실시양태는 각각의 R_h 는 독립적으로 -OH, F, Cl, 또는 Br이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_h 가 독립적으로 -OH, F 또는 Cl인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_g 가 -OH 또는 F인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

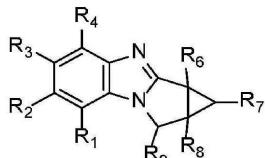
[0100] 한 실시양태는 각각의 R_i 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이거나; 또는 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리의 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_i 는 =0를 형성하거나; 또는 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리의 이웃한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_i 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 벤조 고리를 형성하고, 상기 벤조 고리는 0 내지 4개의 R_f 로 치환되고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , 및 R_f 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_i 가 독립적으로 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_i 가 독립적으로 H, F, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, 또는 -OCH₃인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0101] 한 실시양태는 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리의 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_i 는 =0를 형성하거나; 또는 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤테로시클릭 고리의 이웃한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_i 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 벤조 고리를 형성하고, 상기 벤조 고리는 0 내지 4개의 R_f 로 치환되고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , 및 R_f 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤�ete로시클릭 고리의 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_i 가 =0를 형성하는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 스피로카르보시클릭 또는 스피로헤�ete로시클릭 고리의 이웃한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_i 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 벤조 고리를 형성하고, 상기 벤조 고리는 0 내지 4개의 R_f 로 치환된 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0102] 한 실시양태는 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; 고리 A, X, Y, Z, p, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_a , R_b , R_c , R_d , 및 R_i 는 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_x 가 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_x 가 독립

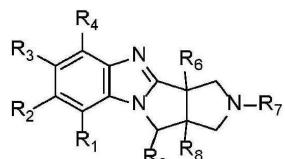
적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

한 실시양태는 하기 구조를 갖는, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.



여기서 R_1 은 H이고; R_2 는 Br이거나; 또는 폐닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 디히드로피리디닐이며, 이들 각각은 $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, 모르폴리닐, 히드록시옥세타닐, 디옥소티오모르폴리닐, 카르복시메틸피페라지닐 및 피페라지노닐로 치환되고; R_3 은 F이고; R_4 는 H이고; R_6 은 H이고; R_7 은 H 또는 폐닐이고; R_8 은 H이고; R_9 는 $-CH_3$, $-OCHF_2$, $-O(\text{폐닐})$, $-O(\text{플루오로폐닐})$, $-OCH_2(\text{폐닐})$, 및 $-OCH_2(\text{피리디닐})$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 폐닐이다.

한 실시양태는 하기 구조를 갖는, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.



여기서 R_1 은 H이고; R_2 는 메톡시페리디닐이고; R_3 은 H이고; R_4 는 H이고; R_6 은 H이고; R_7 은 H, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_2CH_3)$, $-C(O)NH(C(CH_3)_2)$ 또는 $-C(O)(페닐)$ 이고; R_8 은 H이고; R_9 은 페닐이다.

한 실시양태는 각각의 R_y 는 독립적으로 C_{1-3} 알킬이고; 고리 A, X, Y, Z, q, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{10} 은 제1 측면에서 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 각각의 R_y 가 독립적으로 C_{1-2} 알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 각각의 R_y 가 $-CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 상기 화합물은 다음과 같다: rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (1); 2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (2); 2-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (3); 2-(4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)페페라진-1-일)아세트산 (4); 4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)벤젠술폰아미드 (5); 4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)모르폴린 (6); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페콜린아미드 (7); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)-N-메틸페콜린아미드 (8); 4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)페페라진-2-온 (9); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페콜리노니트릴 (10); rac-(1aR,8S,8aS)-5-브로모-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸 (11); 2-(4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)프로판-2-올 (12); 2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올

(13); 3-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)옥세탄-3-올 (14); 4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)티오모르폴린 1,1-디옥시드 (15); 1-(4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)-1H-페라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (16); tert-부틸 4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)-3,6-디히드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트 (17); 2-(4-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)페페라진-1-일)아세트산 (18); 5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페콜린아미드 (19); rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (20); 2-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (21); 5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페콜린아미드 (22); rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (23); rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (24); rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(벤질옥시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)프로판-2-올 (25); rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(벤질옥시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)프로판-2-올 (26); 2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (27); 2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (28); 2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-플루오로-8-(2-페녹시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (29); 2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-플루오로-8-(2-페녹시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (30); 4-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)모르폴린 (31); 4-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)모르폴린 (32); 2-(4-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)모르폴린 (33); 2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-플루오로-8-(2-(페리딘-4-일메톡시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (34); 2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-플루오로-8-(2-(페리딘-4-일메톡시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (35); 또는 rac-5-((1R,1aS,8S,8aR)-8-(2,5-디메틸페닐)-1-페닐-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)-N-메틸페콜린아미드 (43).

[0111] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 상기 화합물은 다음과 같다: rac-(3aR,10S,10aS)-7-(6-메톡시페리딘-3-일)-10-페닐-1,2,3,3a,10,10a-헥사히드로벤조[d]페롤로[3',4':3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸 (36); rac-(3aR,10S,10aS)-N-(tert-부틸)-7-(6-메톡시페리딘-3-일)-10-페닐-3,3a,10,10a-테트라히드로벤조[d]페롤로[3',4':3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-2(1H)-카르복스아미드 (37); rac-1-((3aR,10S,10aS)-7-(6-메톡시페리딘-3-일)-10-페닐-3,3a,10,10a-테트라히드로벤조[d]페롤로[3',4':3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-2(1H)-일)모르폴린 (38); rac-(3aR,10S,10aS)-N-에틸-7-(6-메톡시페리딘-3-일)-10-페닐-3,3a,10,10a-테트라히드로벤조[d]페롤로[3',4':3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-2(1H)-카르복스아미드 (39); rac-tert-부틸(3aR,10S,10aS)-7-(6-메톡시페리딘-3-일)-10-페닐-3,3a,10,10a-테트라히드로벤조[d]페롤로[3',4':3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-2(1H)-카르복실레이트 (40); 또는 rac-((3aR,10S,10aS)-7-(6-메톡시페리딘-3-일)-10-페닐-3,3a,10,10a-테트라히드로벤조[d]페롤로[3',4':3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-2(1H)-일)(페닐)메타논 (41).

[0112] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 상기 화합물은 다음과 같다: rac-(4aR,11R,11aS)-8-(6-메톡시페리딘-3-일)-11-페닐-4,4a,11,11a-테트라히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[2,1-a]이

소인돌 (42).

[0113] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 상기 화합물은 다음과 같다: rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (1); 2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (2); 2-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (3); 2-(4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)페페라진-1-일)아세트산 (4); 4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)벤젠솔폰아미드 (5); 4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)모르폴린 (6); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페콜린아미드 (7); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)-N-메틸페콜린아미드 (8); 4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)페페라진-2-온 (9); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페콜리노니트릴 (10); 또는 rac-(1aR,8S,8aS)-5-브로모-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸 (11).

[0114] 정의

[0115] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 보다 용이하게 이해될 수 있다. 명확성 이유를 위해, 별개의 실시양태의 문맥에 상기 및 하기 기재된 본 발명의 특정 특색은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성 이유를 위해, 단일 실시양태의 문맥에 기재된 본 발명의 다양한 특색은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시이며 제한하도록 의도된 것은 아니다.

[0116] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수 용어는 하나 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

[0117] 본원에 사용된 어구 "화합물"은 적어도 1종의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 2종 이상의 화합물을 포함한다.

[0118] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0119] 본원에 기재된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특히 출원 및/또는 특허 출원 공개공보에 기재된 정의보다 우선한다.

[0120] 본 발명을 기재하는데 사용된 다양한 용어의 정의가 하기에 열거되어 있다. 이들 정의는 이들이 본 명세서 전반에 걸쳐 (이들이 특정 사례에서 달리 제한되지 않는 한) 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 사용되는 바와 같은 용어에 적용된다.

[0121] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

[0122] 관련 기술분야에 사용된 관례에 따라,

—

[0123] [0124] 은 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 제시하는데 사용된다.

[0125] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 F, Cl, Br 및 I를 지칭한다.

[0126] 용어 "시아노"는 기 -CN를 지칭한다.

- [0127] 용어 "아미노"는 기 $-\text{NH}_2$ 를 지칭한다.
- [0128] 용어 "히드록시"는 기 $-\text{OH}$ 를 지칭한다.
- [0129] 용어 "니트로"는 기 $-\text{NO}_2$ 를 지칭한다.
- [0130] 용어 "옥소"는 기 $=\text{O}$ 를 지칭한다.
- [0131] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분자체 및 직쇄 둘 다의 포화 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸, 및 4-메틸펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우에, 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분자체 알킬 기를 나타낸다.
- [0132] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐 원자로 치환된 분자체 및 직쇄 둘 다의 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄ 할로알킬"은 1개 이상의 할로겐 원자로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 할로알킬 기의 대표적인 예는 $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CFCI}_2$, 및 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0133] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분자체 및 직쇄 둘 다의 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄ 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0134] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분자체 및 직쇄 둘 다의 포화 알킬 기를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 및 C₁₋₄ 히드록시알킬을 포함한다.
- [0135] 용어 "알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분자체 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시적인 이러한 기는 에테닐 또는 알릴을 포함한다. 예를 들어, "C₂₋₆ 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분자체 알케닐 기를 나타낸다.
- [0136] 용어 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분자체 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시적인 이러한 기는 에티닐을 포함한다. 예를 들어, "C₂₋₆ 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분자체 알키닐 기를 나타낸다.
- [0137] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우에, 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₃₋₆ 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.
- [0138] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 ($-\text{OCH}_3$)를 지칭한다. 예를 들어, "C₁₋₃ 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.
- [0139] 용어 "할로알콕시" 및 "-O(할로알킬)"은 산소 연결기 (-O-)를 통해 부착되는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C₁₋₄ 할로알콕시"는 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 할로알콕시 기를 포함하도록 의도된다.
- [0140] 용어 "플루오로알콕시" 및 "-O(플루오로알킬)"은 산소 연결기 (-O-)를 통해 부착되는 상기 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C₁₋₄ 플루오로알콕시"는 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 플루오로알콕시 기를 포함하도록 의도된다.
- [0141] 용어 "카르보시클로", "카르보시클릭", 또는 "카르보시클릴"은 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 모든 고리의 모든 원자가 탄소인 적어도 1개의 포화 또는 부분 포화 비-방향족 고리를 갖는 시클릭 기를 지칭한다. 카르보

시클릴 고리는 비치환되거나 또는 원자가가 허용하는 만큼 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 따라서, 용어는 비방향족 고리, 예컨대, 예를 들어 시클로알킬, 시클로알케닐, 및 시클로알키닐 고리를 포함한다. 예시적인 비시클릭 카르보시클릴 기는 인다닐, 인테닐, 디히드로나프탈레닐, 테트라히드로나프테닐, 헥사히드로나프탈레닐, 옥타히드로나프탈레닐, 테카히드로나프탈레닐, 비시클로헵타닐, 비시클로옥타닐, 및 비시클로노난일을 포함한다.

[0142] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 방향족 고리(들)에 결합된 1개의 수소를 제거함으로써 방향족 고리(들)를 함유하는 문자로부터 유도된 원자단을 지칭한다. 2개 이상의 고리를 갖는 아릴 기는 오직 방향족 고리만을 포함해야 한다. 아릴 기의 대표적인 예는 페닐 및 나프틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아릴 고리는 비치환되거나 또는 원자가가 허용하는 만큼 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0143] 본 명세서에서 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 하나가 페닐 기로 대체된 메틸 기를 나타낸다. 페닐 고리는 비치환되거나 또는 원자가가 허용하는 만큼 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0144] 용어 "헤테로원자"는 산소 (O), 황 (S), 및 질소 (N)를 지칭한다.

[0145] 용어 "헤테로시클로", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 상호교환가능하게 사용될 수 있고 적어도 하나의 포화 또는 부분 포화 비-방향족 고리를 갖는 시클릭 기를 지칭하고 여기서 하나 이상의 고리가 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 가지고 있고, 상기 헤테로원자 함유 고리는 바람직하게 O, S 및/또는 N에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤�테로원자를 갖는다. 헤�테로원자를 함유하는 이러한 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리에서 헤�테로원자의 총 개수는 4개 이하이며, 단 추가로 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 함유한다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤�테로시클로 기는 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤�테로시클로 고리는 비치환되거나 또는 원자가가 허용하는 만큼 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0146] 예시적인 모노시클릭 헤�테로시클릴 기는 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술포시드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란, 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 디히드로이소인돌릴, 및 테트라히드로퀴놀리닐을 포함한다.

[0147] 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 고리에 적어도 1개의 헤�테로원자 (O, S 또는 N)를 갖는 치환 및 비치환된 방향족 5- 또는 6-원 모노시클릭 기 및 9- 또는 10-원 비시클릭 기를 지칭하며, 상기 헤�테로원자-함유 고리는 0, S, 및 N으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤�테로원자를 바람직하게 갖는다. 헤�테로원자를 함유하는 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리에서 헤�테로원자의 총 개수는 4개 이하이고, 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 갖는다. 비시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 방향족이고, 오직 탄소 원자만을 함유할 수 있다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 비시클릭 헤�테로아릴 기는 오직 방향족 고리만을 포함해야 한다. 헤�테로아릴 기는 임의의 고리의 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤�테로아릴 고리계는 비치환되거나 또는 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0148] 예시적인 모노시클릭 헤�테로아릴 기는 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티오페닐, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 및 트리아지닐을 포함한다.

[0149] 예시적인 비시클릭 헤�테로아릴 기는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴 및 피롤로피리딜을 포함한다.

[0150] 용어 "스피로카르보시클로", "스피로카르보시클릭", 또는 "스피로카르보시클릴"은 문자 모이어티와 공유된, 카르보시클릴 고리 내 탄소 원자에 의해 문자 모이어티에 부착된 카르보시클릴 고리를 지칭한다.

[0151] 용어 "스피로헤테로시클로", "스피로헤테로시클릭", 또는 "스피로헤테로시클릴"은 문자 모이어티와 공유된, 헤테로시클릴 고리 내 탄소 원자에 의해 문자 모이어티에 부착된 헤�테로시클릴 고리를 지칭한다.

[0152] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성,

자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0153] 화학식 (I)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조는 화학식 (I)의 화합물을 무정형 고체로서 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0154] 화학식 (I)의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 화학식 (I)의 화합물과 유기이든지 무기이든지 간에 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. "용매화물"은 용액상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물, 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0155] 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 하기에 기재되어 있다:

a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) *A Textbook of Drug Design 및 Development*, P. Krogsgaard-Larson 및 H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); 및

d) *Hydrolysis in Drug 및 Prodrug Metabolism*, Bernard Testa 및 Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

[0156] 또한, 화학식 (I)의 화합물을, 그의 제조에 후속적으로 단리 및 정제하여 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 수득하고, 이어서 이를 본원에 기재된 바와 같이 사용 또는 제제화한다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0157] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내도록 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.

[0158] "치료 유효량"은 TNF α 에 억제제로서 작용하기에 효과적이거나 또는 자가면역 및/또는 염증성 질환 상태, 예컨대 다발성 경화증 및 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하기에 효과적인 본 발명의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물들의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하도록 의도된다.

[0159] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포함하고, 다음을 포함한다: (a) 특히, 포유동물이 질환-상태에 소인이 있으나 아직 이를 가진 것으로 진단된 바 없는 경우에 질환-상태가 이러한 포유동물에서 발생하는 것으로부터 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발달을 정지시키는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 야기하는 것.

[0160] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하도록 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 13C 및 14C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 (-CH₃)은 중수소화 메틸 기 예컨대 -CD₃을 또한 포함한다.

[0161] 화학식 (I)에 따른 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요 또는 전달되는 화학식 (I)의 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.

[0162] 화학식 (I)의 화합물 및 1종 이상의 비-독성 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (집합적으로 "담체" 물질로서 본원에 언급됨) 및 원하는 경우에 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 한 부류가 본 발명 내에 또한 포함된다. 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물 형태 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 또는 비경구로 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수

있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 봉해제 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.

[0167] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 혼탁액, 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0168] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용가능하고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물을 제조하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맛우수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제, 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0169] 정제는, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 또한 비코팅되거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서의 활성 성분의 봉해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 더 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0170] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대, 예를 들어 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조할 수 있다.

[0171] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀, 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조할 수 있다.

[0172] 수성 혼탁액은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 수성 혼탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 수성 혼탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는 혼탁화제, 예컨대 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 겸 및 아카시아 겸; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 햅타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레아이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레아이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수성 혼탁액은 적어도 1종의 보존제, 예컨대, 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조아이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파르탐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 또한 함유할 수 있다.

[0173] 유성 혼탁액은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀 중에 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 혼탁화시킴으로써 제조할 수 있다. 유성 혼탁액은 적어도 1종의 중점제, 예컨대, 예를 들어 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알콜을 또한 함유할 수 있다. 맛우수한 유성 혼탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 감미제 중 적어도 1종 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 혼탁액에 첨가될 수 있다. 유성 혼탁액은, 예를 들어 항산화제, 예컨

대, 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔, 및 알파-토코페롤을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0174] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 혼탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 혼탁화제는 상기 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는, 예를 들어 항산화제, 예를 들어 아스코르브산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 부형제를 또한 함유할 수 있다.

[0175] 그의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물의 에멀젼은, 예를 들어 수중유 에멀젼으로서 제조할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 에멀젼의 유성 상은 공지된 방식으로 공지된 성분으로부터 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대, 예를 들어 소르비탄 모노올레아이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀젼은 감미제, 향미제, 보존제, 및/또는 항산화제를 또한 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀젼 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스팬(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 포함하거나, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질을 포함한다.

[0176] 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대, 예를 들어 물, 릉거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀젼; 및 수성 또는 유질 혼탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0177] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 혼탁액의 형태일 수 있다. 이를 용액 및 혼탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하는 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조할 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 검, 및/또는 다양한 완충제 중에서 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식은 제약 기술분야에 널리 및 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 식염수, 텍스트로스 또는 물을 비롯한 적합한 담체, 또는 시클로텍스트린 (즉, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사 투여될 수 있다.

[0178] 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 혼탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 릉거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 혼탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.

[0179] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀젼은, 예를 들어 1) 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 유성 상, 예컨대, 예를 들어 대두 오일과 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 (I) 함유 오일 상을 물과 글리세롤 혼합물과 합하고; 3) 조합물을 마이크로에멀젼이 형성되도록 가공함으로써 제조할 수 있다.

[0180] 멸균 수성 또는 유질 혼탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 혼탁액은 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대, 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조할 수 있고; 멸균 유질 혼탁액은 멸균 비-독성 허용되는 용매 또는 혼탁 매질, 예컨대 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대, 예를 들어 올레산을 사용하여 제조할 수 있다.

- [0181] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 보조제 및 비허클은 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈, 폴리에톡실화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르(CREMOPHOR) 계면활성제 (巴斯夫(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 와스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클로덱스트린 예컨대 알파-, 베타-, 및 감마-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필-시클로덱스트린을 비롯한 히드록시알킬시클로덱스트린, 또는 다른 용해된 유도체가 또한 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.
- [0182] 제약 조성물은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 분배기 장치로 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어, 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 또는 분배기 장치는 투여에 대한 지침서가 동반될 수 있다.
- [0183] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 비롯한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 약학의 통상적인 제약 방법에 따라 가공할 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용되고/적용되거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 사용하여 제조할 수 있다. 이러한 조성물은 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제, 및 퍼퓸제를 또한 포함할 수 있다.
- [0184] 투여되는 화합물의 양 및 질환 상태를 본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 치료하기 위한 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 상용적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.
- [0185] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 지시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 콤, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합한 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화할 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있기 때문에 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.
- [0186] 본 발명의 제약 조성물은 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비허클로부터 선택된 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비허클을 포함한다.
- [0187] 제약 조성물은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어 기술 예컨대 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 것들에 따라 통상적인 고체 또는 액체 비허클 또는 희석제, 뿐만 아니라 목적하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.
- [0188] 본 발명은 또한 제조 물품을 포함한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은: (a) 제1 용기; (b) 제1 용기 내에 위치하는, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는 제약 조성물; 및, (c) 제약 조성물이 심혈관 및/또는 염증성 장애 (이전에 정의된 바와 같음)의 치료를 위해 사용될 수 있음을 명시한 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 심혈관 및/또는 염증성 장애를 치료하기 위해 제약 조성물을 제2 치료제와 조합하여 사용할 수 있다 (이전에 정의된 바와 같음)는 것을 명시한다. 제조 물품은 추가로 (d) 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내에 위치하고, 성분 (c)는 제2 용기 내부 또는 외부에 위치한다. 제1 및 제2 용기 내에 위치한다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을

보유한다는 것을 의미한다.

[0189] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하기 위해 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/벌크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0190] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 용기에 대한 임의의 물리적 수단의 부착 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 위치한다. 제2 용기의 외부에 위치하는 경우에, 패키지 삽입물을 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[0191] 패키지 삽입물이 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 한 실시양태에서 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인된 바 있다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.

0192] 유용성

[0193] 본 발명의 화합물은 TNF α 의 활성을 조정한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 TNF α 의 조정과 관련된 상태의 치료에서 유용성을 갖는다.

[0194] 본 발명에 따른 화합물은 다양한 인간 병의 치료 및/또는 예방에서 유익하다. 본 발명에 따른 화합물은 독립적 요법으로서 또는 치료상 보다 큰 이익을 제공할 수 있는 다른 요법과의 조합에서 유익할 수 있다. 본 발명의 화합물이 유익할 수 있는 병은 자가면역 및 염증성 장애; 신경계 및 신경변성 장애; 통증 및 침해수용성 장애; 심혈관 장애; 대사 장애; 안구 장애; 및 종양학 장애를 포함한다.

[0195] 염증성 및 자가면역 장애는 전신 자가면역 장애, 자가면역 내분비 장애 및 기관-특이적 자가면역 장애를 포함한다. 전신 자가면역 장애는 전신 홍반성 루푸스, 전선, 건선성 관절병증, 혈관염, 다발근염, 경피증, 다발성 경화증, 전신 경화증, 강직성 척추염, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 비-특이적 염증성 관절염, 소아 염증성 관절염, 소아 특발성 관절염 (그의 소수관절 및 다관절 형태 포함), 만성 질환에 의한 빈혈, 스틸병 (소아 및/또는 성인 발병), 베체트병 및 쇼그伦 증후군을 포함한다. 자가면역 내분비 장애는 갑상선염을 포함한다. 기관-특이적 자가면역 장애는 애디슨병, 용혈성 또는 악성 빈혈, 급성 신장 손상, 당뇨병성 신병증, 폐쇄성 요로 병증 (시스플라틴-유도 폐쇄성 요로병증 포함), 사구체신염 (굿페스쳐 증후군, 면역 복합체-매개 사구체신염 및 항호중구 세포질 항체 (ANCA)-연관 사구체신염 포함), 루푸스 신염, 미세 변화 질환, 그레이브스병, 특발성 혈소판감소성 자반증, 염증성 장 질환 (크론병, 궤양성 결장염, 불확정 결장염 및 낭염 포함), 천포창, 아토피성 피부염, 자가면역 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 자가면역 폐장염, 자가면역 심장염, 중증 근무력증, 자연 불임, 골다공증, 골감소증, 미란성 골 질환, 연골염, 연골 변성 및/또는 파괴, 섬유화 장애 (간 및 폐 섬유증의 다양한 형태 포함), 천식, 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 호흡 곤란 증후군, 폐혈증, 열, 근육 이영양증 (뒤시엔느 근육 이영양증 포함), 및 기관 이식 거부 (신장 동종이식편 거부 포함)를 포함한다.

[0196] 신경계 및 신경변성 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 허혈, 출중, 근위축성 측삭 경화증, 척수 손상, 두부 외상, 발작, 및 간질을 포함한다.

[0197] 심혈관 장애는 혈전증, 심장 비대, 고혈압, 심장의 불규칙 수축성 (예를 들어, 심부전 동안), 및 심근경색을 포함한다.

[0198] 대사 장애는 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병 및 소아 당뇨병 포함), 이상지혈증, 및 대사 증후군을 포함한다.

[0199] 안구 장애는 망막병증 (당뇨병성 망막병증, 증식성 망막병증, 비-증식성 망막병증 및 미숙아 망막병증 포함), 황반 부종 (당뇨병성 황반 부종을 포함), 연령-관련 황반 변성, 혈관화 (각막 혈관화 및 신생혈관화 포함), 망

막 정맥 폐쇄, 및 다양한 형태의 포도막염 및 각막염을 포함한다.

[0200] 급성 또는 만성일 수 있는 종양학 장애는 종식성 장애, 특히 암, 및 암-연관 합병증 (골격 합병증, 악액질 및 빈혈 포함)을 포함한다. 암의 특정한 카테고리는 혈액 악성종양 (백혈병 및 림프종 포함) 및 비-혈액 악성종양 (고형 종양 암, 육종, 수막종, 다형성 교모세포종, 신경모세포종, 흑색종, 위 암종 및 신세포 암종 포함)을 포함한다. 만성 백혈병은 골수성 또는 림프성일 수 있다.

[0201] 한 실시양태는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자에게 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 및 염증성 장애; 신경계 및 신경변성 장애; 통증 및 침해수용성 장애; 심혈관 장애; 대사 장애; 안구 장애; 및 종양학 장애로부터 선택된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 환자는 인간이다. 예를 들어, 장애를 치료하기 위한 치료 유효량은 본 발명의 실시양태의 방법으로 투여될 수 있다.

[0202] 한 실시양태는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자에게 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, TNF α 의 활성과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 환자는 인간이다. 예를 들어, 장애를 치료하기 위한 치료 유효량은 본 발명의 실시양태의 방법으로 투여될 수 있다.

[0203] 한 실시양태는 요법에서의 용도를 위한 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 본 발명의 실시양태에서, 요법에서의 용도는 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함할 수 있다.

[0204] 본 발명은 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물의 용도를 또한 제공한다. 본 발명의 실시양태에서, 의약의 제조를 위한 용도는 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함할 수 있다.

[0205] 본 발명은 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물의 용도를 또한 제공한다. 본 발명의 실시양태는 암의 치료를 위한 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함하는 의약의 제조를 위한 용도를 포함한다.

[0206] 본 발명은 신규 약리학적 작용제에 대한 검색 또는 신규 생물학적 검정의 개발에서 약리학적 도구로서 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 방사성리간드로서 유용하거나 또는 형광단에 결합될 수 있고, 약리학적 활성 화합물을 확인하기 위해 검정에서 이용된다.

[0207] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 TNF 유도 HEK-블루 검정에 의해 측정 시 $10 \mu\text{M}$ 미만, 예를 들어 0.001 내지 $10 \mu\text{M}$ 미만의 IC_{50} 값으로 TNF α 기능적 활성을 억제한다. 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 $1 \mu\text{M}$ 미만, 예를 들어 0.001 내지 $1 \mu\text{M}$ 미만의 IC_{50} 값으로 TNF α 기능적 활성을 억제한다. 다른 바람직한 화합물은 100 nM 이하, 예를 들어 1 내지 100 nM 미만의 IC_{50} 값으로 TNF α 기능적 활성을 억제한다.

[0208] 하기 "실시예" 섹션에 명시된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 예는 하기 기재된 검정 중 1종 이상으로 시험되었다.

제조 방법

[0210] 본 발명의 화합물은 유기 화학 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 이용가능한 다수의 방법에 의해 합성될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식은 하기 기재되어 있다. 이들 반응식은 예시적이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본원에 개시된 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 가능한 기술을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상이한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 추가적으로, 목적 화합물 또는 화합물들을 수득하기 위해 합성에서의 다양한 단계를 대안적 순서로 수행할 수 있다. 반응식에 기재된 방법에 의해 제조되는 본 발명의 화합물의 예는 하기 제시된 제조예 및 실시예 섹션에 주어진다. 호모키랄 실시예의 제조를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술에 의해 수행할 수 있다. 예를 들어, 호모키랄 화합물을 키랄 상 정제용 HPLC에 의한 라세미 생성물의 분리에 의해 제조할 수 있다. 대안적으로, 실시예 화합물을 거울상이성질체적으로 풍부한 생성물을 제공하는 것으로 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0211] 이 섹션에 기재된 반응 및 기술은 사용된 시약 및 물질에 적절한 용매 중에서 수행하며, 변형이 이루어지기에 적합하다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및

후처리 절차를 포함한 모든 제안된 반응 조건은 해당 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택하며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성이 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 따라서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 방법 반응식을 또 다른 것에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인지될 것이다. 숙련된 종사자에게 다수의 대안을 기재한 권위있는 설명서는 문헌 (Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons (1999))이다.

[0212]

반응식 1 (도 6)은 유형 6 및 8의 화합물의 일반적 합성을 설명한다. 플루오로 니트로 화합물 1과 전형적으로 DMF 중 NaH에 의해 생성되는 락탐 2의 음이온과의 반응은 커플링된 생성물 3을 제공할 수 있다. 화합물 3의 니트로 기는 조건 예컨대 아세트산 중 철 분말을 사용하여 환원되어 아닐린 화합물 4를 수득할 수 있다. 4의 고리화는 승온에서 산성 조건, 아세트산을 사용하여 수행될 수 있고 이미다졸 생성물 5를 제공한다. 5의 브로모기는 문헌에 널리 확립된 합성 프로토콜을 사용하여 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 0-치환된 또는 N-치환된 기를 혼입시키는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 보론산 또는 에스테르를 사용한 스즈키-미야우라 교차-커플링 반응은 아릴 및 헤�테로아릴 기의 혼입을 가능하게 하여 (Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 5270) 화합물 6가 수득된다. 대안적으로, 5의 브로마이드 기는 비스(피나콜레이토)디보론을 사용한 팔라듐-매개 반응을 통해 보로네이트 (7)로 전환될 수 있다. 차례로 화합물 7에 용이하게 이용가능한 아릴 또는 헤�테로아릴 할라이드를 사용한 스즈키-미야우라 교차-커플링 반응을 수행하여 화합물 6을 수득할 수 있다. 0- 또는 N-치환된 유사체 8은 부흐발트-하르트비히(Buchwald-Hartwig) 프로토콜 (Aldrichimica Acta 2012, 45, 59 및 Synlett, 2011, 268)을 사용하여 브로마이드 5로부터 합성될 수 있다. 추가적으로, 알킬 기는 그레그 푸(Greg Fu)변형 스즈키-미야우라 교차 커플링 방법을 사용하여 5에 도입될 수 있다 (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13662 및 J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1340).

[0213]

락탐 출발 물질 2 (반응식 1)으로의 일반적 합성 경로는 반응식 2에 설명된다 (도 7). 시클릭 이미드 10으로의 그리냐르 첨가에 이어 생성된 아미날의 계내 환원으로 γ -락탐 11의 시스 이성질체를 수득할 수 있다 (J. Organometallic Chem. 2001, 624, 244). 상응하는 트랜스 이성질체를 합성하기 위해, 먼저 숙신이미드 10을 수소화붕소나트륨으로 환원시키고 이어서 산성 조건 하에 에탄올로 처리하여 헤미-아미날 12를 수득할 수 있다. 전형적으로 승온에서의 그리냐르 시약을 사용한 후속 반응으로 γ -락탐 13의 트랜스 이성질체를 수득할 수 있다.

[0214]

일부 숙신이미드 10은 상업적으로 입수가능하거나, 널리 문헌화된 조건을 사용하여 상업적으로 입수가능한 숙신 산 무수물 9로부터 제조될 수 있다. 보다 관능화된 숙신이미드 또는 숙신산 무수물은 보고된 시클로프로판화 반응 (Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 4631), 광 [2+2] 고리화첨가 반응 (Org. React. 1993, 44, 297), 트라이메틸 렌메테인 및 그의 합성 등가물을 사용한 [3+2] 고리화첨가 (Org. React. 2004, 61, 1) 또는 딜스-알더 고리화첨가 (e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis 2001, DOI: 10.1002/047084289X.r012)를 사용하여 말레산 무수물 또는 말레이이미드로부터 합성될 수 있다.

[0215]

11 및 13의 유사한 δ - 및 ε -락탐의 합성은 상응하는 시클릭 무수물 또는 시클릭 이미드로부터 반응식 2와 유사한 합성 순서를 이용하여 달성될 수 있고, 시클릭 무수물 또는 시클릭 이미드는 문헌에 보고된 조건에 따라 차례로 제조될 수 있다 (예를 들어, e.g., J. Org. Chem. 1989, 54, 4335; J. Chem. Soc. 1958, 4097; J. Chem. Soc. 1953, 3002; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1973, 2671; J. Org. Chem. 1997, 42, 118).

[0216]

반응식 3 (도 8)은 유형 23의 화합물의 일반적 합성을 설명한다. 적절하게 관능화된 알데히드 또는 케톤 14는 엘만 프로토콜 (Chem. Rev. 2010, 110, 3600), 즉, 술핀아미드 이민 형성으로 15를 수득하고, 그리냐르 반응으로 16을 수득하고, 산 가수분해로 17을 수득하여 아민 17로 전환될 수 있다. 아민 17을 오르토-플루오로나이트로 화합물 1과 반응시켜 생성물 18을 수득할 수 있다. 18 및 알데히드 19를 SnCl_2 로 처리하여 이미다졸 20을 하나의 단계에서 생성시킬 수 있다 (Tetrahedron Lett. 2000, 41, 9871). 프탈릴 보호기의 가수분해 후, 생성된 아민 21을 이소아밀 니트라이트로 처리하여 디아조 중간체를 계내 생성할 수 있고, 이와 올레핀 모이어티의 로듐-촉매화 시클로프로판화를 통해 22가 수득될 수 있다 (J. Org. Chem. 2001, 66, 8260). 화합물 22는 반응식 1의 화합물에 대해 기재된 프로토콜을 사용하여 아릴, 헤�테로아릴, 알킬, 0-치환된 및 N-치환된 유사체 23으

로 전환될 수 있다.

[0217] 약어

[0218] DCC 1,3-디시클로헥실카르보디이미드

[0219] DCM 디클로로메탄

[0220] DIEA 디이소프로필에틸아민

[0221] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0222] DMSO 디메틸 술록시드

[0223] EtOAc 에틸 아세테이트

[0224] EtOH 에탄올

[0225] h 시간

[0226] HPLC 고압 액체 크로마토그래피

[0227] LCMS 액체 크로마토그래피- 질량 분광분석법

[0228] MeCN 아세토니트릴

[0229] MeOH 메탄올

[0230] min 분

[0231] mmol 밀리몰

[0232] NMR 핵 자기 공명 분광분석법

[0233] NH4OAc 아세트산암모늄

[0234] PdCl₂(dppf) [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II),

[0235] TFA 트리플루오로아세트산

[0236] THF 테트라히드로푸란

[0237] 실시예

[0238] 하기 실시예는 본 발명의 특정하고 바람직한 실시양태를 예시하며, 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다. 화학적 약어 및 기호뿐만 아니라 과학적 약어 및 기호는 달리 명시되지 않는 한, 그의 통상적 및 관례적 의미를 갖는다. 실시예 및 본 출원의 다른 곳에 사용된 추가의 약어는 상기 정의되어 있다. 공통 중간체는 일반적으로 1개 초과의 실시예의 제조에 유용하며, 순차적으로 확인되고 (예를 들어, 중간체 1, 중간체 2 등), Int. 1, Int. 2 등으로서 약칭된다. 실시예의 화합물은 그들이 제조되는 실시예 및 단계에 의해 확인되거나 (예를 들어, "1-A"는 실시예 1, 단계 A를 나타냄), 또는 화합물이 실시예의 표제 화합물인 경우에는 단지 실시예에 의해 확인된다 (예를 들어, "1"은 실시예 1의 표제 화합물을 나타냄). 일부 경우에, 중간체 또는 실시예의 대안적 제조가 기재되어 있다. 빈번하게는, 합성 기술분야의 숙련된 화학자는 1개 이상의 고려사항 예컨대 보다 짧은 반응 시간, 덜 비싼 출발 물질, 작업의 용이성, 촉매작용에 대한 수정가능성, 독성 시약의 회피, 전문화된 장비의 접근성, 및 감소된 선형 단계의 수 등을 기준으로 하여 바람직할 수 있는 대안적 제조를 고안할 수 있다. 대안적 제조를 기재하는 의도는 추가로 본 발명의 실시예의 제조를 가능하게 하는 것이다. 일부 경우에 간략화된 실시예 및 청구범위에서 일부 관능기를 관련 기술분야에 널리 공지된 생동매체 대체물, 예를 들어, 테트라졸 또는 포스페이트 모이어티로 카르복실산 기의 대체에 의해 대체될 수 있다.

[0239] 방법 A (LCMS): 칼럼: 워터스 액큐티(Waters Acquity) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.05% TFA를 함유하는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.05% TFA를 함유하는 물; 온도: 50°C; 구배: 1분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.80 mL/분. 생성물은 양성 이온화 모드를 갖는 220 nm 광장에서 검출된다.

[0240] 방법 B (LCMS): 칼럼: 워터스 액큐티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95

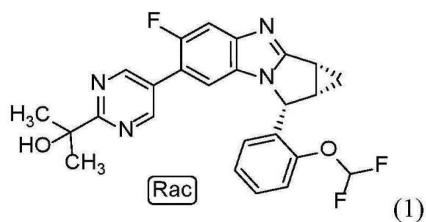
아세토니트릴: 10 mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10 mM 아세트산암모늄을 함유하는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분. 생성물은 양성 이온화 모드를 갖는 220 nm 파장에서 검출된다.

[0241] 방법 C (HPLC): 칼럼: 폐노메넥스 키нетекс(Phenomenex Kinetex), C18 (2.1 x 50) mm, 2.6 마이크로미터; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 0.1% TFA를 함유하는 물; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 1.5분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5분 유지; 유량: 1 mL/분.

[0242] 방법 D (HPLC): 칼럼: YMC 콤비스크린(CombiScreen) ODS-A S5 (4.6 x 50) mm; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 0.1% TFA를 함유하는 물; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 0.1% TFA를 함유하는 물; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 4 mL/분.

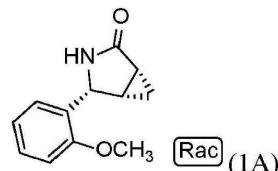
[0243] 실시예 1

[0244] rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올



[0245]

[0246] 중간체 1A: rac-(1R,4R,5S)-4-(2-메톡시페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-온



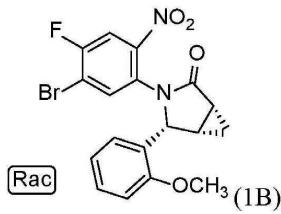
[0247]

[0248] 1-아이오도-2-메톡시벤젠 (5.48 g, 23.4 mmol)을 이소프로필마그네슘 클로라이드 촉매의 1.3 M THF 교반 용액 (18 mL, 23.4 mmol)에 질소 하에 -20°C에서 첨가하였다. 칭량 바이알을 THF (3 mL)로 행구고, 행군액을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -20°C에서 45 분 동안 교반한 다음, 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 새로이 제조한 그리너르 시약을 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2,4-디온 (1 g, 9 mmol)의 THF 혼탁액 (20 mL)에 -10°C에서 캐뉼라삽입하였다. 그리너르 시약을 제조하기 위한 플라스크를 THF (5 mL)로 행구고, 행군액을 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (1.02 g, 16.2 mmol)를 첨가하고, 이어서 1.5 M 염산 (30 mL)의 적가하였다. 혼탁액은 H₂를 방출하면서 서서히 용해되었다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 수성 상을 분리하고, EtOAc (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시켰다. 조 률질을 이스코(ISCO) (40 g 실리카 젤 카트리지, 0-10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체 (1.69 g, 93% 수율)로서 수득하였다.

[0249] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.68 분, m/z = 204 (M+H);

[0250] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.34-7.28 (m, 2H), 6.98 (td, J=7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.02 (ddd, J=8.6, 7.7, 5.0 Hz, 1H), 0.77-0.72 (m, 1H).

[0251] 중간체 1B: rac-(1R,4R,5S)-3-(5-브로모-4-플루오로-2-나트로페닐)-4-(2-메톡시페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-온



[0252]

[0253] *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-(2-메톡시페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 DMF (20 mL) 용액 (1.69 g, 8.33 mmol)을 실온에서 NaH (0.366 g, 9.16 mmol, 미네랄 오일 중 60% 혼탁액)에 첨가하였다. 칭량 바이알을 DMF (5 mL)로 행구고, 혼합물을 첨가하였다. 40 분 후, 고체 1-브로모-2,5-디플루오로-4-나트로벤젠 (2.17 g, 9.11 mmol)을 혼탁액에 첨가하였다. 칭량 바이알을 DMF (10 mL)로 행구고, 혼합물을 첨가하였다. 생성된 암갈색 용액을 N₂ 하에 65°C로 2.5 시간 동안 가열하였다. LCMS 분석은 반응의 약 3분의 2가 완결됨을 나타내었다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (40 mL)로 켄칭하고, 물 (80 mL 포함)로 회석하고, EtOAc (2x60 mL)로 추출하였다. EtOAc 용액을 농축시켰다. 조 물질을 이스코 (12 g 실리카 젤 카트리지, 0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (1.95 g, 55% 수율)로서 수득하였다.

[0254]

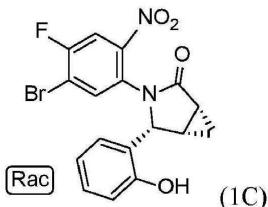
LCMS (방법 A): 체류 시간 = 1.00 분, m/z = 421, 423 (M+H);

[0255]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.83 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.16 (ddd, J=8.7, 5.8, 3.2 Hz, 1H), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.01 (td, J=8.2, 5.3 Hz, 1H).

[0256]

중간체 1C: *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-브로모-4-플루오로-2-나트로페닐)-4-(2-히드록시페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-온



[0257]

[0258] BBr3의 1 M CH₂Cl₂ 용액 (13.9 mL, 13.9 mmol)을 *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-브로모-4-플루오로-2-나트로페닐)-4-(2-메톡시페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (1.95 g, 4.63 mmol)의 CH₂Cl₂ (15 mL) 교반 용액에 N₂ 하에 0 °C에서 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (40 mL)으로 켄칭하고, CH₂Cl₂ (10 mL)로 회석하였다.

[0259]

추가의 고체 NaHCO₃을 버블 형성이 멈출 때까지 조금씩 첨가하였다. 2상 혼합물을 농축시켜 CH₂Cl₂를 제거하였다. 생성된 수성 혼탁액을 여과하였다. 고체를 물 (50 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.88 g, 100% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0260]

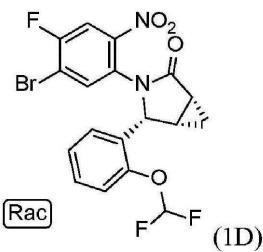
LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.88 분, m/z = 407, 409 (M+H);

[0261]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 2H), 6.00 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.19 (ddd, J=8.7, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 1.30-1.23 (m, 1H), 1.04 (td, J=8.2, 5.3 Hz, 1H).

[0262]

중간체 1D: *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-브로모-4-플루오로-2-나트로페닐)-4-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-온



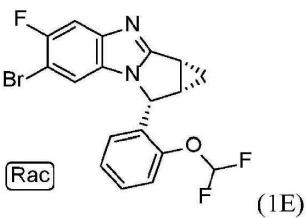
[0263]

물 (1.5 mL) 중 KOH (1.5 g, 26.7 mmol)의 용액을 -20°C에서 rac-(1R,4R,5S)-3-(5-브로모-4-플루오로-2-니트로페닐)-4-(2-히드록시페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (1.7 g, 4.17 mmol)의 MeCN (15 mL) 교반 혼탁액에 첨가하였다. 혼탁액이 서서히 갈색 용액이 되었다. 5 분 후, 디에틸(브로모디플루오로메틸) 포스포네이트 (2.23 g, 8.35 mmol)를 첨가하였다. 칭량 바이알을 MeCN (3 mL)으로 행구고 첨가하였다. 반응 온도를 -20 내지 0°C에서 30 분 동안, 주위 온도에서 1.5 시간 동안 유지한 다음, 1 M 염산 (26 mL)으로 켄칭하였다. EtOAc (20 mL)로 희석한 후, 유기 상을 분리하고, 농축시켰다. 조 물질을 이스코 (4 g 실리카 젤 카트리지, 0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일 (1.22 g, 64% 수율)로서 수득하였다.

[0265] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 1.00 분, m/z = 457, 459 ($M+H$);

[0266] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.74 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.25 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.92-6.53 (m, 1H), 5.99 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.21 (ddd, $J=8.8, 5.9, 3.2$ Hz, 1H), 1.25-1.20 (m, 1H), 1.07-1.00 (m, 1H).

[0267] 중간체 1E: rac-(1aR,8R,8aS)-5-브로모-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]파롤로[1,2-a]이미다졸



[0268]

[0269] rac-(1R,4R,5S)-3-(5-브로모-4-플루오로-2-니트로페닐)-4-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (1.22 g, 2.67 mmol) 및 철 분말 (1.488 g, 26.7 mmol)의 아세트산 (25 mL) 혼탁액을 120°C에서 밀봉된 바이알에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 실리카 젤의 짙은 층을 통해 여과하여 대부분의 철 염을 제거하였다. 층을 10% MeOH-CH₂Cl₂ (3x25 mL)로 행구었다. 합한 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 이스코 (40 g 실리카 젤 카트리지, 0-10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.84 g, 77% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0270] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.88 분, m/z = 409, 411 ($M+H$);

[0271] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.48-7.41 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20 (td, $J=7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.93-6.53 (m, 2H), 5.92 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J=8.3, 6.1, 3.7$ Hz, 1H), 1.20 (td, $J=8.2, 5.7$ Hz, 1H), 0.92-0.85 (m, 1H).

[0272]

실시예 1:

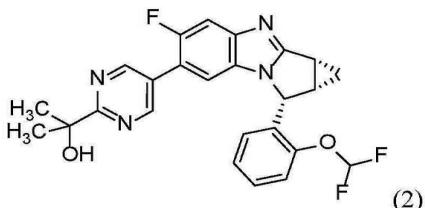
[0273] 실시예 1의 (6.5 mg, 0.016 mmol), 2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파리미딘-2-일)프로판-2-올 (8.4 mg, 0.032 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.3 mg, 1.6 μ mol) 및 수성 2 M K₃PO₄ (0.024 mL, 0.048 mmol)의 디옥산 (0.5 mL) 교반 용액을 2회의 진공-N₂ 재충전 사이클로 탈기하였다. 밀봉된 튜브를 95°C에서 40 분 동안 가열하였다. 조 물질을 이스코 (4 g 실리카 젤 카트리지, 0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.9 mg, 50% 수율)을 수득하였다.

[0274] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.77 분, m/z = 467 ($M+H$);

[0275] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.79 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (td, $J=7.6$, 0.8 Hz, 1H), 6.94-6.54 (m, 3H), 6.00 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.72 (ddd, $J=8.3$, 6.1, 3.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.25-1.21 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 1H).

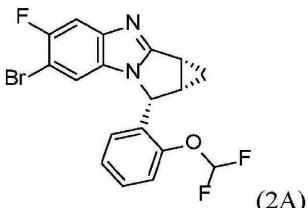
[0276] 실시예 2

[0277] 2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올



[0278]

[0279] 중간체 2A: (1aR,8R,8aS)-5-브로모-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸



[0280]

[0281] 중간체 1A, rac-(1aR,8R,8aS)-5-브로모-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸, (0.84 g)을 정제용 키랄 SFC (룩스 셀룰로스(Lux Cellulose)-4 3x25cm, 5 μm , 78:22 CO_2 / MeOH, 160 mL/분, 100 bar, 40°C)에 의해 2종의 거울상이성질체로 분리하였다. (1aR,8R,8aS)-이성질체를 제1 용리 거울상이성질체 (0.29 g, 34% 수율)로서 수득하였다. 분석용 키랄 SFC (룩스 셀룰로스-4 0.46x25cm, 5 μm , 70:30 CO_2 / MeOH, 3 mL/분, 100 bar, 40°C): 채류 시간 = 2.70 분 (99.6% e.e.);

[0282] LCMS (방법 A): 채류 시간 = 0.88 분, $\text{m/z} = 409, 411 (\text{M}+\text{H})$;

[0283] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.49-7.39 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.94 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.92-6.53 (m, 2H), 5.91 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J=8.3$, 6.1, 3.6 Hz, 1H), 1.20 (td, $J=8.2$, 5.9 Hz, 1H), 0.92-0.84 (m, 1H).

[0284] (1aS,8S,8aR)-이성질체는 제2 용리 거울상이성질체 (0.27 g, 32%)이었다.

[0285] 분석용 키랄 SFC (룩스 셀룰로스-4 0.46x25cm, 5 μm , 70:30 CO_2 / MeOH, 3 mL/분, 100 bar, 40°C): 채류 시간 = 3.37 분 (98.1% e.e.);

[0286] LCMS (방법 A): 채류 시간 = 0.88 분, $\text{m/z} = 409, 411 (\text{M}+\text{H})$;

[0287] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.50-7.41 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20 (td, $J=7.6$, 0.9 Hz, 1H), 6.96 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.93-6.53 (m, 2H), 5.91 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J=8.3$, 6.2, 3.7 Hz, 1H), 1.20 (td, $J=8.2$, 5.8 Hz, 1H), 0.92-0.85 (m, 1H).

[0288] 실시예 2:

[0289] (1aR,8R,8aS) 거울상이성질체 (중간체 2A, 22.8 mg, 0.056 mmol), 2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 (19.6 mg, 0.074 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (4.6 mg, 5.6 μmol) 및 수성 2 M K_3PO_4 (0.084 mL, 0.167 mmol)의 디옥산 (0.5 mL) 교반 용액을 2회의 진공- N_2 재충전 사이클로 탈

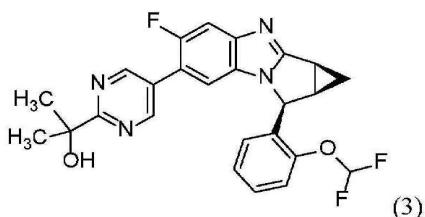
기하였다. 이어서, 밀봉된 투브를 95°C에서 50 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 이스코 (0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 생성된 물질을 추가로 정제용 HPLC (엑스브리지(Xbridge) C-18, 19x150 mm, 5 μ m 입자, 이동상 A 5:95 아세토니트릴/10 mM NH₄OAc를 함유한 물, 이동상 B 95:5 아세토니트릴/10 mM NH₄OAc를 함유한 물, 구배 20 분에 걸쳐 28-68% B, 유량 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 원심 증발에 의해 농축시켜 표제 화합물 (15.9 mg, 61% 수율)을 수득하였다.

[0290] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.726 분, m/z = 467 (M+H);

[0291] 1 H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.60 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.54-7.21 (m, 3H), 7.17 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.02 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.98 (dt, J=12.3, 6.1 Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.24-1.16 (m, 1H), 0.79 (d, J=4.1 Hz, 1H).

[0292] 실시예 3

[0293] 2-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올



[0294]

[0295] (1aR,8R,8aS) 거울상이성질체를 (1aS,8S,8aR)-거울상이성질체로 대체하여, 표제 화합물을 실시예 2의 최종 단계 중 약술된 바와 동일한 방식으로 제조하였다.

[0296] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.731 분, m/z = 467 (M+H);

[0297] 1 H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 2H), 7.62 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.57-7.24 (m, 3H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.98 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.25-1.16 (m, 1H), 0.80 (d, J=4.1 Hz, 1H).

[0298]

적절한 보론산 또는 보론산 에스테르로 대체하여 실시예 2에 개시된 일반적 절차에 따라 하기 표 1의 실시예를 제조하였다.

[0299]

平 1

[0300]

[0301]

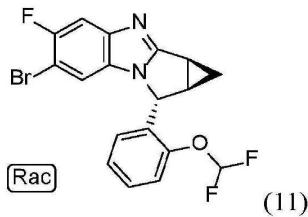
[0302]

실시예 11

[0303]

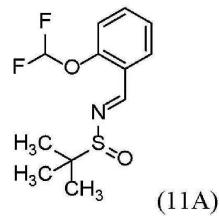
rac-(1aR,8S,8aS)-5-브로모-8-(2-(D)플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로[4.2.2]octene

프로파[3,4]피롤로[1,2-a]이미다졸



[0304]

중간체 11A: (E)-N-(2-(디플루오로메톡시)벤질리텐)-2-메틸프로판-2-술핀아미드



[0306]

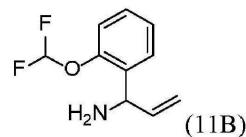
무수 THF (90 mL) 중 2-(디플루오로메톡시)벤즈알데히드 (5 g, 29.0 mmol) 및 2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.70 g, 30.5 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 실온에서 티타늄(IV) 이소프로포시드 (17.20 mL, 58.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 교반한 다음 냉각시켰다. 염수 (6 mL), 헥산 (15 mL), 및 에틸 아세테이트 (15 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 헹구었다. 여과물의 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트 (3 x 2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이스코 (120g 실리카 젤 칼럼, 헥산 중 5에서 100% 에틸 아세테이트 구배 용리함)를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제함으로써 (E)-N-(2-(디플루오로메톡시)벤질리텐)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (8 g, 29.1 mmol, 100% 수율)을 액체로서 수득하였다.

[0308]

LC/MS (M+H): 276; LC 체류 시간: 1.168 분 (분석용 HPLC 방법 C)로서 수득하였다.

[0309]

중간체 11B: 1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)프로프-2-엔-1-아민



[0310]

THF (72.6 mL, 72.6 mmol) 중 1 M 비닐마그네슘 브로마이드의 용액을 무수 DCM (100 mL) 중 (E)-N-(2-(디플루오로메톡시)벤질리텐)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (8 g, 29.1 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 -78°C에서 30 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 용액을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 온도를 60 분에 걸쳐 실온으로 서서히 상승시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl 용액 (30 mL)을 0°C에서 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 물 (20 mL) 및 헥산 (50 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 액체를 수득하였다.

[0312]

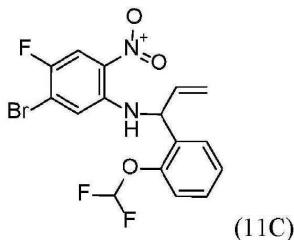
액체를 무수 MeOH (60 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, HCl의 4 N 디옥산 용액 (18.16 mL, 72.6 mmol)을 질소 하에 0°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (20 mL) 및 헥산 (40 mL)과 혼합하였다. 혼합물을 물 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 수용액을 NaOH를 사용하여 pH = 10으로 염기성화시키고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 실리카 젤 패드로 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)프로프-2-엔-1-아민 (6 g, 30.1 mmol, 100% 수율)을 액체로서 수득하였다.

[0313]

LC/MS (M+H): 200 (M-NH₂): 183; LC 체류 시간: 0.738 분 (분석용 HPLC 방법 C).

[0314]

중간체 11C: 5-브로모-N-(1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)알릴)-4-플루오로-2-니트로아닐린



[0315]

[0316]

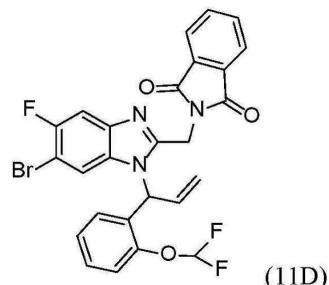
무수 DMF (10 mL) 중 1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)프로프-2-엔-1-아민 (5.78 g, 29 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 실온에서 4-브로모-2,5-디플루오로니트로벤젠 (6.90 g, 29.0 mmol) 및 DIEA (10.13 mL, 58.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 질소 하에 110°C에서 1.5 시간 동안 교반한 다음 냉각시켰다. 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (30 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (3 x 10 mL) 및 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 수득한 고체를 EtOAc 및 약간의 헥산 중에서 재결정화하여 5-브로모-N-(1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)알릴)-4-플루오로-2-니트로아닐린 (6.96 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0317]

LC/MS (M-the 아닐린): 183; LC 체류 시간: 1.472 분 (분석용 HPLC 방법 C)

[0318]

중간체 11D: 2-((6-브로모-1-(1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)알릴)-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온



[0319]

[0320]

5-브로모-N-(1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)알릴)-4-플루오로-2-니트로아닐린의 교반 용액에 0°C에서 수성 암모니아 용액 (2 mL)을 첨가하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (3 mL)를 첨가하였다. 고체를 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 합한 여과물을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제 (12g 실리카 젤 칼럼, 헥산 중 5에서 100% 에틸 아세테이트 구배 용리함)하여 불순한 2-((6-브로모-1-(1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)알릴)-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (0.087 g)을 고체로서 수득하였다.

[0321]

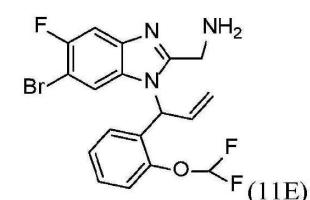
LC/MS (M+H): 556, 558; LC 체류 시간: 1.318 분 (분석용 HPLC 방법 C).

[0322]

생성물을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0323]

중간체 11E: (6-브로모-1-(1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)알릴)-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄아민



[0324]

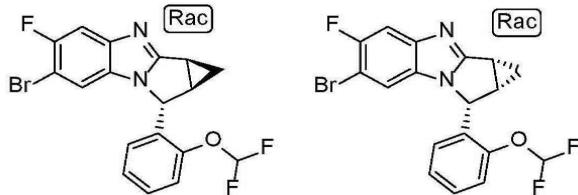
[0325]

상기 2-((6-브로모-1-(1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)알릴)-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (87 mg, 0.156 mmol), 히드라진 수화물 (7.59 μl, 0.156 mmol), 및 100% EtOH의 혼합물 (2 mL)을 85°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여과물을 역상 HPLC (펜 루나(Phen Luna)5u 30 x 100 mm (악시아); 용매 A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA; 용매 B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA)를 이용하여 정제

하였다. 농축, K_2CO_3 를 사용한 염기성화, 및 EtOAc을 사용한 추출을 통해 (6-브로모-1-(1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)알릴)-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄아민 (18 mg)을 수득하였다.

[0326] LC/MS ($M+H$): 426, 428; LC 체류 시간: 0.925 분 (분석용 HPLC 방법 C).

[0327] 실시예 11:



[0328]

[0329] 무수 CH_2Cl_2 (4 mL) 중 (6-브로모-1-(1-(2-(디플루오로메톡시)페닐)알릴)-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄아민 (15 mg, 0.035 mmol) 및 로듐 옥타노에이트 이량체 (5.48 mg, 7.04 μ mol)의 교반 용액에 질소 하에 실온에서 이소아밀 니트라이트 (5.67 μ l, 0.042 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 추가의 이소아밀 니트라이트 (5.67 μ l, 0.042 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6 일 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 역상 HPLC (칼럼: C18 웬 루나 S5 ODS 21.20X 100 mm; 용매 A: 95% H_2O /5% H_2O /10 mM NH_4OAc ; 용매 B: 5% H_2O /95% H_2O /10 mM NH_4OAc ; 구배 10분에 걸쳐 20%에서 100% 용매 B)를 사용하여 정제하고 동결건조하여 시스- 및 트랜스- 생성물을 수득하였다.

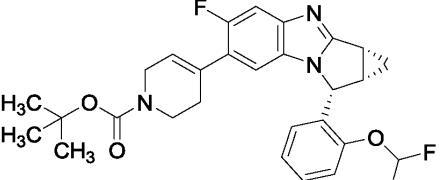
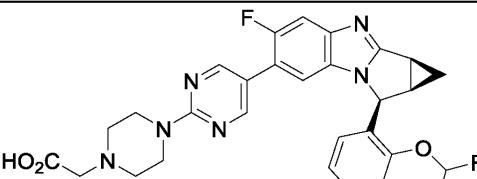
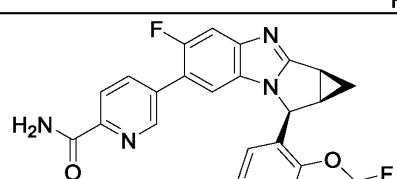
[0330] (1aS,8R,8aR)-5-브로모-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸 (2 mg, 4.50 μ mol, 12.78% 수율): LC/MS ($M+H$): 409, 411; LC 체류 시간: 1.020 분 (분석용 HPLC 방법 C);

[0331] 1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.44 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.12 (td, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J=73.0$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.69 (dd, $J=8.3, 6.0, 3.7, 1.2$ Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.01 (dd, $J=9.5, 4.3$ Hz, 1H)

[0332] (1aR,8R,8aS)-5-브로모-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸 (2 mg, 4.50 μ mol, 12.78% 수율): LC/MS ($M+H$): 409, 411; LC 체류 시간: 1.072 분 (분석용 HPLC 방법 C);

[0333] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.49-7.39 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.95 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J=73.0$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.66 (dd, $J=8.3, 6.2, 3.7$ Hz, 1H), 1.19 (td, $J=8.2, 5.8$ Hz, 1H), 0.91-0.83 (m, 1H).

[0334] 적절한 보론산 또는 보론산 에스테르로 대체하여 실시예 2에 개시된 일반적 절차에 따라 하기 표 2의 실시예를 제조하였다.

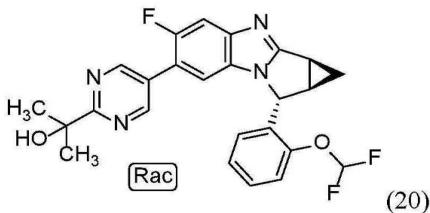
17		512	2.243	B
18		551	1.283	B
19		451	1.620	B

[0337]

실시예 20

[0339]

rac-2-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올



[0340]

실시예 2의 합성과 유사한 조건으로 실시예 11의 rac-(1aR,8S,8aS) 이성질체를 실시예 20으로 전환시켰다.

[0342]

LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.74 분, m/z = 467 (M+H);

[0343]

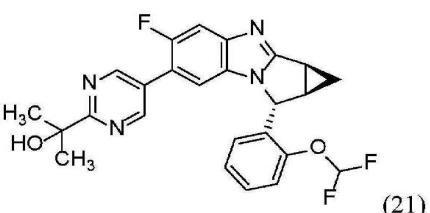
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.78 (d, J=1.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.25 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.87-6.55 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.49 (dt, J=7.9, 5.2 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 1H).

[0344]

실시예 21

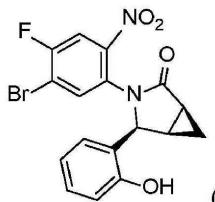
[0345]

2-(5-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올



[0346]

중간체 21A: (1S,4S,5R)-3-(5-브로모-4-플루오로-2-니트로페닐)-4-(2-하이드록시페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-온



[0348]

[0349] 중간체 1C (8.76 g)를 정제용 키랄 SFC (룩스 셀룰로스-4 5x25cm, 5 μ m, 70:30 CO_2 / MeOH, 300 mL/분, 100 bar, 35°C)에 의해 2종의 거울상이성질체로 분리하였다. (1S,4S,5R)-이성질체를 제1 용리 거울상이성질체 (3.98 g, 45% 수율)로서 수득하였다.

[0350] 분석용 키랄 SFC (룩스 셀룰로스-4 0.46x25cm, 5 μ m, 80:20 CO_2 / MeOH, 3 mL/분, 140 bar, 40°C): 체류 시간 = 4.773 분 (>99% e.e.);

[0351] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.88 분, m/z = 407, 409 (M+H);

[0352] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.00 (d, J=5.6 Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.19 (ddd, J=8.7, 5.8, 3.2 Hz, 1H), 1.29-1.23 (m, 1H), 1.04 (td, J=8.1, 5.4 Hz, 1H).

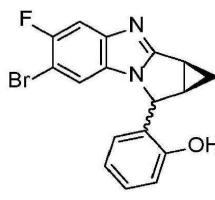
[0353] (1R,4R,5S)-o]성질체는 제2 용리 거울상이성질체 (3.97 g, 45% 수율)이었다.

[0354] 분석용 키랄 SFC (룩스 셀룰로스-4 0.46x25cm, 5 μ m, 80:20 CO_2 / MeOH, 3 mL/분, 140 bar, 40°C): 체류 시간 = 6.047 분 (98% e.e.);

[0355] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.88 분, m/z = 407, 409 (M+H);

[0356] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.00 (d, J=5.6 Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.19 (ddd, J=8.7, 5.8, 3.2 Hz, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.04 (td, J=8.1, 5.3 Hz, 1H).

[0357] 중간체 21B: 2-((1aS,8aR)-5-브로모-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]o]미다졸-8-일)페놀

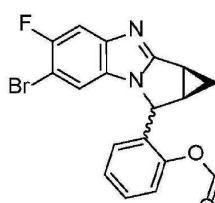


[0358]

[0359] 중간체 1E의 합성과 유사한 조건으로 중간체 21A를 중간체 21B로 전환시켰다.

[0360] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.75 및 0.77 분, m/z = 359, 361 (M+H).

[0361] 중간체 21C: 2-((1aS,8aR)-5-브로모-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]o]미다졸-8-일)페닐 포르메이트



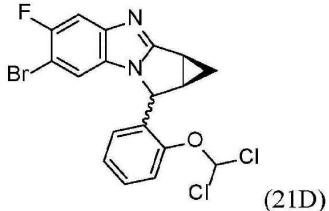
[0362]

[0363] 중간체 21B (200 mg, 0.557 mmol) 및 DCC (172 mg, 0.835 mmol)의 CHCl_3 (2 mL) 교반 혼탁액에 포름산 (0.214 mL, 5.57 mmol)을 실온에서 적가하였다. 혼합물이 서서히 투명한 용액이 되었다. 반응은 약간의 발열 반응이

었다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 추가의 DCC (172 mg)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0364] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.77 및 0.79 분, m/z = 387, 389 ($M+H$).

[0365] 중간체 21D: (1aS,8aR)-5-브로모-8-(2-(디클로로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-a]이미다졸

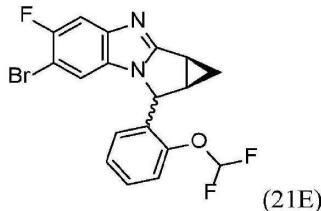


[0366]

[0367] 중간체 21C (277.7 mg, 0.717 mmol) 및 PC15 (226 mg, 1.085 mmol)의 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 용액을 밀봉된 안전 바이알 중에서 40°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 조 용액을 포화 $NaHCO_3$ (20 mL)에 적가하고, CH_2Cl_2 (20 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 격렬히 진탕시켜 2개의 층으로 분리시켰다. 하층 CH_2Cl_2 용액을 분리하고, 물 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0368] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.86 및 0.92 분, m/z = 443 ($M+H$).

[0369] 중간체 21E: (1aS,8aR)-5-브로모-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-a]이미다졸



[0370]

[0371] HF-피리딘 (354 μ L, 4 mmol)을 플라스틱 바이알에 들은 중간체 21D (180 mg, 0.407 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ (5 mL)에 적가하고, CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석하였다. 수성 pH가 ~7이 될 때까지 용액을 포화 $NaHCO_3$ (3x5 mL)로 세척한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 (12 g 실리카 젤 카트리지, 0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 중간체 21E (31.3 mg, 19% 수율, 3 단계에 걸침)을 수득하였다.

[0372] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.83 및 0.87 분, m/z = 409, 411 ($M+H$).

[0373] 실시예 21:

[0374] 실시예 2의 합성과 유사한 조건으로 중간체 21E (19 mg, 0.046 mmol)를 실시예 21 (6.4 mg, 30% 수율)로 전환시켰다. 이를 정제용 역상 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 구배: 25분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 제1 용리 이성질체로서 단리시켰다.

[0375] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.833 분, m/z = 467 ($M+H$);

[0376] 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.55 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 7.47-7.11 (m, 5H), 6.91-6.76 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.61 (br. s., 1H), 2.72 (br. s., 1H), 1.55-1.45 (m, 7H), 1.02 (d, $J=3.9$ Hz, 1H).

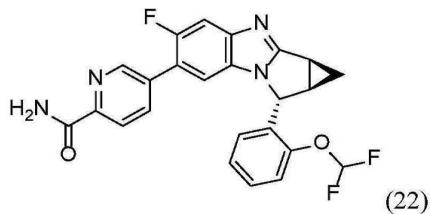
[0377] 실시예 3 (8.4 mg, 39% 수율)을 또한 제2 용리 이성질체로서 단리시켰다.

[0378]

실시예 22

[0379]

5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)피콜린아미드



[0380]

실시예 21의 합성과 유사한 조건으로 중간체 21E (12 mg, 0.029 mmol)를 실시예 22 (2.5 mg, 15% 수율)의 TFA 염으로 전환시켰다. 이를 정제용 역상 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% TFA를 함유한 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% TFA를 함유한 물; 구배: 25분에 걸쳐 10-45% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 제1 용리 이성질체로서 단리시켰다.

[0382]

LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.488 분, m/z = 451 (M+H);

[0383]

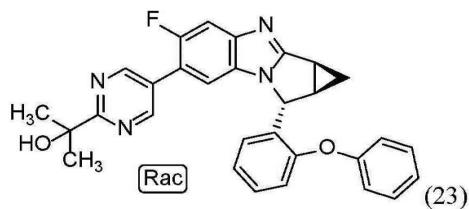
1 H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.59-7.00 (m, 7H), 5.84 (s, 1H), 2.74 (br. s., 1H), 1.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 1.04 (d, J=3.9 Hz, 1H).

[0384] 실시예 19 (3.1 mg, 23% 수율)을 또한 제2 용리 이성질체로서 단리시켰다.

[0385] 실시예 23

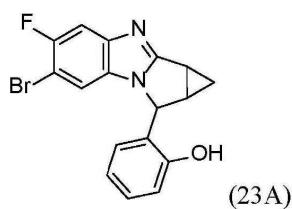
[0386]

rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)피리미딘-2-일)프로판-2-올



[0387]

중간체 23A: 2-(5-브로모-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-a]이미다졸-8-일)페놀



[0389]

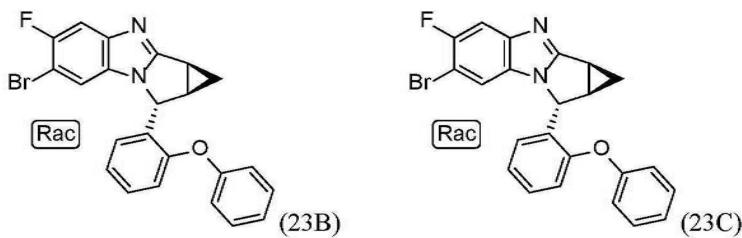
중간체 1E의 합성과 유사한 조건으로, 중간체 1C를 중간체 23A로 전환시켰다.

[0391]

LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.72 및 0.74 분, m/z = 359, 361 (M+H).

[0392]

중간체 23B 및 23C: rac-(1aR,8R,8aS)-5-브로모-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-a]이미다졸 및 rac-(1aR,8S,8aS)-5-브로모-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-a]이미다졸



[0393]

[0394] 중간체 23A (50 mg, 0.139 mmol), 디페닐아이오도늄 트리플루오로메탄술포네이트 (180 mg, 0.418 mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드 (46.9 mg, 0.418 mmol)의 건조 THF (1 mL) 용액을 밀봉된 바이알 중에서 40°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 이스코 (12 g 실리카 겔 카트리지, 0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 중간체 23B (22.4 mg, 37% 수율)를 제1 용리 이성질체로서 수득하였다.

[0395] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.97 분, $m/z = 435, 437$ ($M+H$).

[0396] 중간체 23C (5.8 mg. 10% 수율)를 제2 용리 이성질체로서 수득하였다.

[0397] [CMS (발별 A): 체류 시간] = 0.91 분 $m/z = 435, 437$ ($M+H$)

[0398] **총간체 23B 및 23C (26.5 mg 44% 수용)의 1:4 혼합물을 또한 수들하였다.**

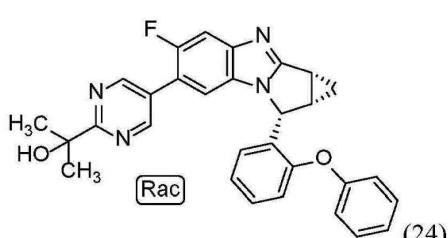
[0400] 실시예 2의 합성과 유사한 조건으로 중간체 23C (26.5 mg, 0.061 mmol)를 실시예 23 (7 mg, 23% 수율)으로 전환하였다.

[0401] LCMS (반별 B): 체류 시간 \equiv 2.029 분, $m/z \equiv 493$ ($M+H$):

[0402] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.50 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 7.38–7.27 (m, 3H), 7.20–6.83 (m, 7H), 5.84 (s, 1H), 2.66 (br s, 1H), 1.55–1.43 (m, 7H), 0.96 (d, $J=3.7$ Hz, 1H).

[0403] 실시예 24

[0404] rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로
[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미디-2-일)프로파-2-온



[0405]

[0406] 실시에 2의 합성과 유사한 조건으로 중간체 23B (22.4 mg, 0.051 mmol)를 실시에 24 (9.3 mg, 36% 수율)로 전환시켰다.

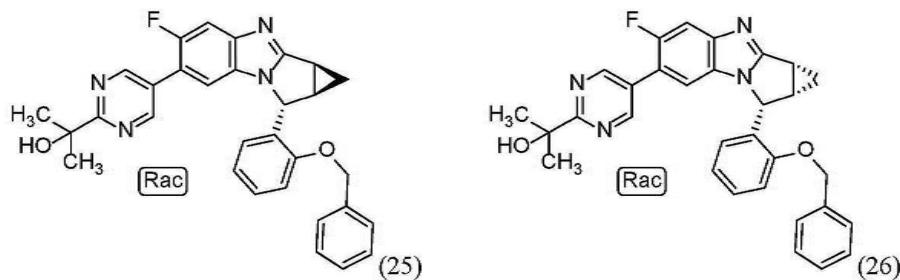
[0407] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 2.059 분, $m/z = 493$ ($M+H$);

[0408] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 2H), 7.63 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.27–7.03 (m, 6H), 6.96 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.95 (br. s., 1H), 2.72 (br. s., 1H), 1.50 (s, 6H), 1.24 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J=4.0$ Hz, 1H).

[0409] 실시예 25 및 26

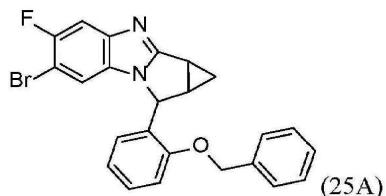
[0410] rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(벤질옥시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)피리미딘-2-일)프로판-2-올 및 rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(벤질옥시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)피리미딘-2-일)프로판-2-올

-2- 올



[0411]

[0412] 중간체 25A: 8-(2-(벤질옥시)페닐)-5-브로모-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸



[0413]

[0414] 중간체 23A (20 mg, 0.056 mmol), 벤질 브로마이드 (0.066 mL, 0.557 mmol) 및 K_2CO_3 (154 mg, 1.114 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 10% LiCl (5 mL)로 희석하고, EtOAc (3x2 mL)로 추출하였다.

[0415] 합한 EtOAc을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 이스코 (12 g 실리카 젤 카트리지, 0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 중간체 25A (23 mg, 92% 수율)을 2종의 이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[0416] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.91 및 0.95 분, m/z = 449, 451 ($M+H$).

[0417] 실시예 25 및 26

[0418] 실시예 2의 합성과 유사한 조건으로 중간체 25A (23 mg, 0.051 mmol)를 실시예 25 및 26으로 전환시켰다. 조생성물 혼합물을 정제용 역상 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 구배: 20분에 걸쳐 40-100% B 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 25 (3.9 mg, 15%수율)를 제1 용리 이성질체로서, 실시예 26 (8.8 mg, ~60% 순도)을 제2 용리 이성질체로서 수득하였다.

[0419] 실시예 25에 대한 분석 데이터:

[0420] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 2.054 분, m/z = 507 ($M+H$);

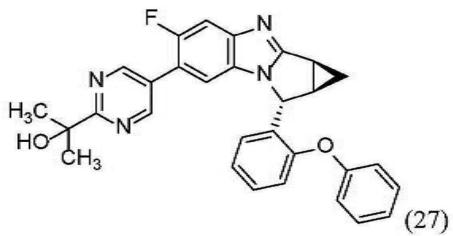
[0421] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 2H), 7.51 (d, J =11.4 Hz, 1H), 7.39 (br. s., 2H), 7.34–7.21 (m, 5H), 7.14 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J =6.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J =6.9 Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.19 (br. s., 2H), 2.63 (br. s., 1H), 1.49 (s, 8H), 0.94 (d, J =3.5 Hz, 1H).

[0422] 실시예 26에 대한 분석 데이터:

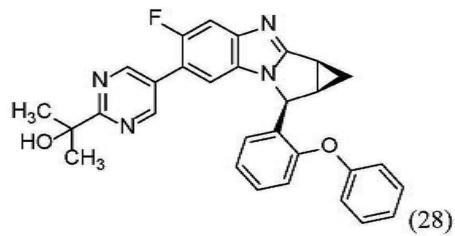
[0423] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 2.112 분, m/z = 507 (M+H).

[0424] 실시예 27 및 28

[0425] 2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐))-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 및 2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐))-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올

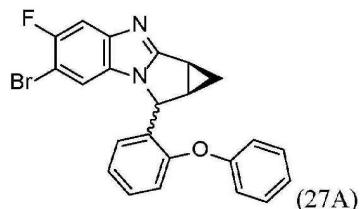


[0426]



[0427]

중간체 27A: (1aS,8aR)-5-브로모-4-플루오로-8-(2-페녹시페닐)-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸



[0428]

중간체 23B의 합성과 유사한 조건으로 중간체 21B (20 mg, 0.056 mmol)를 중간체 27A (22.7 mg, 94% 수율)로 2 종의 이성질체의 혼합물로서 전환시켰다.

[0430]

LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.91 및 0.97 분, m/z = 435, 437 ($M+H$).

[0431]

실시예 27 및 28

[0432]

실시예 2의 합성과 유사한 조건으로 중간체 27A (22.7 mg, 0.052 mmol)를 실시예 27 및 28로 전환시켰다. 조생성물 혼합물을 정제용 역상 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 구배: 20분에 걸쳐 30-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 27 (1.6 mg, 6% 수율)을 제1 용리 이성질체로서, 실시예 28 (8.9 mg, 34%수율)을 제2 용리 이성질체로서 수득하였다.

[0433]

실시예 27에 대한 분석 데이터:

[0434]

LCMS (방법 B): 체류 시간 = 2.121 분, m/z = 493 ($M+H$);

[0435]

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 2H), 7.54 (d, J =11.4 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.22 (d, J =6.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J =7.2 Hz, 2H), 6.97-6.87 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 2.68 (br. s., 1H), 1.56-1.43 (m, 8H), 0.99 (d, J =3.7 Hz, 1H).

[0436]

실시예 28에 대한 분석 데이터:

[0437]

LCMS (방법 B): 체류 시간 = 2.195 분, m/z = 493 ($M+H$);

[0438]

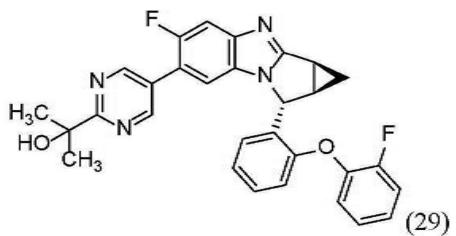
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 2H), 7.60 (d, J =11.4 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.36 (t, J =7.7 Hz, 1H), 7.22-7.06 (m, 5H), 6.97 (d, J =8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J =7.6 Hz, 1H), 6.04 (d, J =5.6 Hz, 1H), 2.92 (br. s., 1H), 2.69 (br. s., 1H), 1.50 (s, 6H), 0.81 (d, J =4.0 Hz, 1H).

[0439]

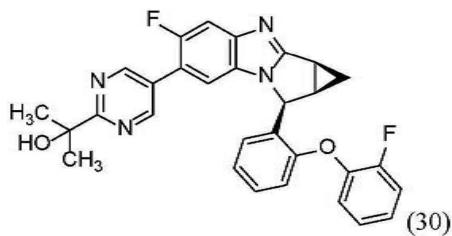
실시예 29 및 30

[0440]

2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-플루오로-8-(2-(2-플루오로페녹시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 및 2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-플루오로-8-(2-(2-플루오로페녹시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올

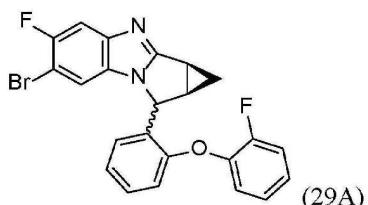


[0441]



[0442]

중간체 29A: (1aS,8aR)-5-브로모-4-플루오로-8-(2-(2-플루오로페녹시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸



[0443]

중간체 23B의 합성과 유사한 조건으로 중간체 21B (20 mg, 0.056 mmol)를 중간체 29A (25.6 mg, 100% 수율)로 전환시켰다.

[0445] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.91 및 0.96 분, m/z = 453, 455 ($M+H$).

[0446] 실시예 29 및 30:

[0447] 실시예 2의 합성과 유사한 조건으로 중간체 29A (25.6 mg, 0.056 mmol)를 실시예 29 및 30으로 전환시켰다. 조생성물 혼합물을 정제용 역상 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 구배: 19분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 29 (2.7 mg, 9% 수율)를 제1 용리 이성질체로서, 실시예 30 (7.4 mg, 25% 수율)을 제2 용리 이성질체로서 수득하였다.

[0448] 실시예 29에 대한 분석 데이터:

[0449] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.981 분, m/z = 511 ($M+H$);

[0450] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.52 (d, J =11.4 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.17 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J =7.4 Hz, 2H), 6.99 (br. s., 1H), 6.76 (d, J =8.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.72 (br. s., 1H), 2.59 (br. s., 1H), 1.51 (s, 7H), 1.01 (d, J =3.6 Hz, 1H).

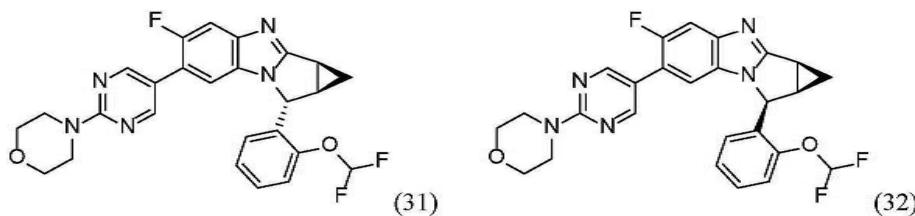
[0451] 실시예 30에 대한 분석 데이터:

[0452] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 2.047 분, m/z = 511 ($M+H$);

[0453] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 2H), 7.60 (d, J =11.4 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.36-7.22 (m, 4H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.89-6.78 (m, 2H), 6.13 (d, J =5.6 Hz, 1H), 3.01 (d, J =5.7 Hz, 1H), 2.71 (br. s., 1H), 1.49 (s, 6H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.83 (d, J =3.8 Hz, 1H).

[0454] 실시예 31 및 32

[0455] 4-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일) 모르폴린 및 4-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일) 모르폴린



[0456]

[0457] 실시예 2의 합성과 유사한 조건으로 중간체 21E (10 mg, 0.024 mmol)를 4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파리미딘-2-일)모르폴린 (14 mg, 0.049 mmol)과 커플링시켜 실시예 31 및 32를 수득하였다. 조생성물 혼합물을 정제용 역상 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 31 (2.2 mg, 17% 수율)을 제1 용리 이성질체로서, 실시예 32 (1 mg, 7% 수율)을 제2 용리 이성질체로서 수득하였다.

[0458]

실시예 31에 대한 분석 데이터:

[0459]

LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.939 분, m/z = 494 (M+H);

[0460]

1 H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 2H), 7.55-7.22 (m, 4H), 7.16 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.82 (br. s., 1H), 5.80 (s, 1H), 3.71 (d, J=4.2 Hz, 4H), 3.65 (d, J=4.2 Hz, 4H), 2.72 (br. s., 1H), 1.49 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.02 (d, J=4.1 Hz, 1H).

[0461]

실시예 32에 대한 분석 데이터:

[0462]

LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.988 분, m/z = 494 (M+H);

[0463]

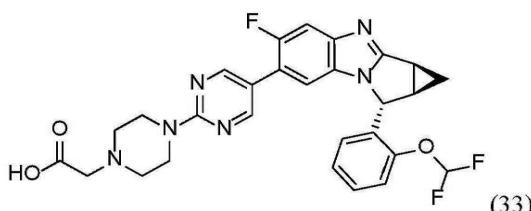
1 H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 2H), 7.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.57-7.23 (m, 4H), 7.19 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.73 (d, J=4.5 Hz, 4H), 3.67 (d, J=4.5 Hz, 4H), 2.70 (br. s., 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.02 (d, J=3.9 Hz, 1H).

[0464]

실시예 33

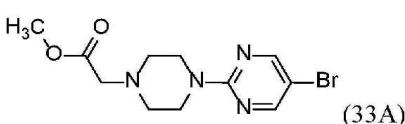
[0465]

2-(4-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(디플루오로메톡시)페닐)-4-플루오로-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)파리미딘-2-일)파페라진-1-일)아세트산



[0466]

중간체 33A: 메틸 2-(4-(5-브로모파리미딘-2-일)파페라진-1-일)아세테이트



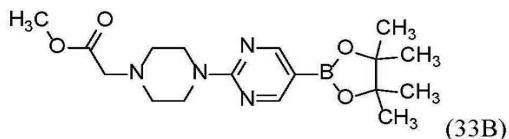
[0468]

[0469] DMF (10 mL) 중 5-브로모-2-(파페라진-1-일)파리미딘 (1.0 g, 4.11 mmol) 및 탄산칼륨 (1.137 g, 8.23 mmol)의 용액에 메틸 2-브로모아세테이트 (0.629 g, 4.11 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (65 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨의 용액 (2 x 65 mL)으로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤/헥산-EtOAc 100:0에서 0:100 구배)로 처리하여 메틸 2-(4-(5-브로모파리미딘-2-일)파페라진-1-일)아세테이트 (1.15 g, 3.47 mmol, 84% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0470]

LC/MS (M+H): 315; LC 체류 시간: 0.55 분 (분석용 HPLC 방법 A)

[0471] 중간체 33B: 메틸 2-(4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리미딘-2-일)페페라진-1-일)아세테이트



[0472]

[0473] 디옥산 (6.0 mL) 중 메틸 2-(4-(5-브로모파리미딘-2-일)페페라진-1-일)아세테이트 (600 mg, 1.904 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (483 mg, 1.904 mmol), 아세트산칼륨 (374 mg, 3.81 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dpff})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (78 mg, 0.095 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고, 80°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤/헥산- EtOAc 100:0에서 0:100 구배)로 처리하여 메틸 2-(4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페리미딘-2-일)페페라진-1-일)아세테이트 (267 mg, 0.700 mmol, 36.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0474] LC/MS ($M+H$): 363; LC 체류 시간: 0.66 분 (분석용 HPLC 방법 A).

[0475] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.60 (s, 2H), 4.03-3.90 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.70-2.57 (m, 4H), 1.34 (s, 12H).

[0476] 실시예 33

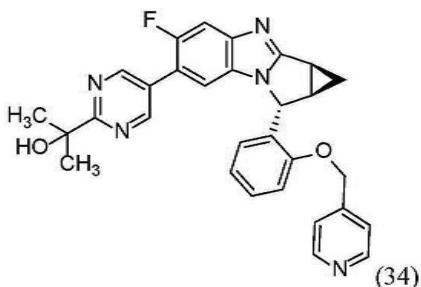
[0477] 실시예 2의 합성과 유사한 조건으로 중간체 21E (9 mg, 0.022 mmol)를 메틸 2-(4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)파리미딘-2-일)파페라진-1-일)아세테이트 (16 mg, 0.044 mmol)와 커플링시켰다. 커플링 반응이 완결된 후, MeOH (0.25 mL) 및 1 M NaOH (0.25 mL)를 조 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 1 M HCl (0.25 mL)로 중화시키고, MeOH (0.5 mL 포함)로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 정제용 역상 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 구배: 25분에 걸쳐 10-50% B 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 33 (4.2 mg, 34% 수율)을 수득하였다.

[0478] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.321 분, m/z = 551 (M+H);

[0479] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 2H), 7.52–7.20 (m, 4H), 7.16 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J =6.8 Hz, 1H), 6.83 (br. s., 1H), 5.80 (s, 1H), 3.78 (br. s., 3H), 3.17–3.11 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.71 (br. s., 1H), 2.63 (br. s., 4H), 1.49 (d, J =5.0 Hz, 1H), 1.01 (d, J =3.8 Hz, 1H).

[0480] 실시예 34 및 35

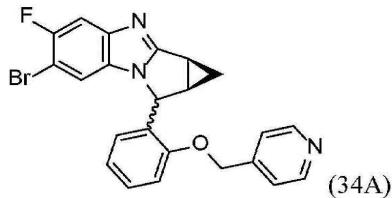
[0481] 2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-플루오로-8-(2-(페리딘-4-일메톡시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올 및 2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-플루오로-8-(2-(페리딘-4-일메톡시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라히드로벤조[d]시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸-5-일)페리미딘-2-일)프로판-2-올



[0482]

[0483] 중간체 34A: (1aS,8aR)-5-브로모-4-플루오로-8-(2-(페리딘-4-일메톡시)페닐)-1,1a,8,8a-테트라하이드로벤조[d]시

클로프로파[3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸



[0484]

[0485] 중간체 25A, 중간체 21B (20 mg, 0.056 mmol)를 의 합성과 유사한 조건으로 중간체 34A (25 mg, 100% 수율)로 전환시켰다.

[0486] LCMS (방법 A): 체류 시간 = 0.67 및 0.69 분, m/z = 450, 452 (M+H).

[0487] 실시예 34

[0488] 실시예 2의 합성과 유사한 조건으로 중간체 34A (25 mg, 0.056 mmol)를 실시예 34 및 35로 전환시켰다. 조생성물 혼합물을 정제용 역상 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 34 (4.6 mg, 16% 수율)를 제1 용리 이성질체로서, 실시예 35 (20.2 mg, ~60% 순도)를 제2 용리 이성질체로서 수득하였다.

[0489] 실시예 34에 대한 분석 데이터:

[0490] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.634 분, m/z = 508 (M+H);

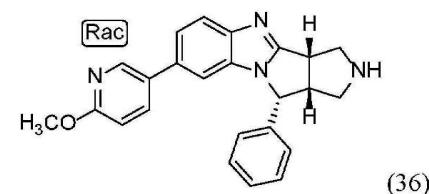
[0491] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.55 (d, J=4.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.20 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.74 (br. s., 1H), 5.94 (br. s., 1H), 5.32 (br. s., 2H), 2.67 (br. s., 1H), 1.50 (s, 7H), 1.01 (d, J=3.7 Hz, 1H).

[0492] 실시예 35에 대한 분석 데이터:

[0493] LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.690 분, m/z = 508 (M+H).

[0494] 실시예 36

[0495] rac-(3aR,10S,10aS)-7-(6-메톡시페리딘-3-일)-10-페닐-1,2,3,3a,10,10a-헥사히드로벤조[d]페롤로[3',4':3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸



[0496]

[0497] CH_2Cl_2 (5 mL) 및 MeOH (15 mL) 중 (3aR,6aS)-5-벤질테트라히드로페롤로[3,4-c]페롤-1,3(2H,3aH)-디온 (실시예 1의 합성과 유사한 절차에 따라 rac-(3aR,10S,10aS)-2-벤질-7-(6-메톡시페리딘-3-일)-10-페닐-1,2,3,3a,10,10a-헥사히드로벤조[d]페롤로[3',4':3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸 (440 mg, 0.931 mmol)로부터 제조됨), 탄소 상 20% 수산화팔라듐 (327 mg) 및 1 N 염산 (3.72 mL, 3.72 mmol)의 혼합물을 40 psi 수소 하에 패르-진탕기를 사용하여 4 시간 동안 환원시켰다. LCMS 분석은 반응이 완결되지 않았음을 나타내었다. 추가의 탄소 상 수산화팔라듐 (654 mg)을 첨가하였다. 추가로 16 시간 후, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 조 생성물을 트리-히드로클로라이드 염 (478 mg)으로 가정된 황색 고체로서 수득하였다.

[0498] 조 생성물 (15.5 mg)의 부분을 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, 휘니그 염기 (0.028 mL, 0.158 mmol)로 중화시켰다. 조 물질을 하기 조건의 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m

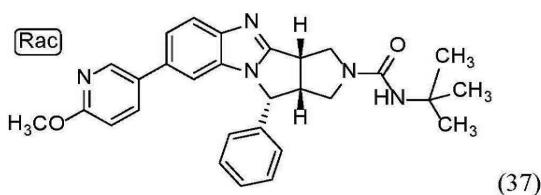
입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유한 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유한 물; 구배: 15 분에 걸쳐 0~60% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 36을 트리-TFA 염 (9.3 mg)으로서 수득하였다.

LCMS (방법 B): 체류 시간 = 1.594 분, m/z = 383.2 (M+H);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (br. s., 1H), 7.84–7.73 (m, 2H), 7.56–7.42 (m, 4H), 7.39 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.92–6.78 (m, 2H), 5.99 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.33 (br. s., 1H), 4.18–4.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (br. s., 1H), 3.53 (d, J=20.6 Hz, 1H), 3.04 (br. s., 1H), 2.81 (br. s., 1H).

실시예 37

rac-(3aR,10S,10aS)-N-(tert-부틸)-7-(6-메톡시파리딘-3-일)-10-페닐-3,3a,10,10a-테트라히드로벤조[d]페롤로[3',4':3,4]페롤로[1,2-a]아미디졸-2(1H)-카르복스아미드



휘니그 염기 (0.049 mL, 0.278 mmol)를 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 조 rac-(3aR,10S,10aS)-7-(6-메톡시페리딘-3-일)-10-페닐-1,2,3,3a,10,10a-헥사하이드로벤조[d]페롤로[3',4':3,4]페롤로[1,2-a]이미다졸 트리-HCl 염 (18 mg, 실시예 30으로부터임), 및 tert-부틸 이소시아네이트 (13.79 mg, 0.139 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 수산화암모늄 (2 방울)으로 켄칭하고, 5 분 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고 하기 조건의 정체용 LC/MS에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 함유한 물; 구배: 20분에 걸쳐 30-67% B 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 중분리를 통해 견조시켜 실시예 37 (7.3 mg)을 수득하였다.

LCMS (방법 A): 체류 시간 = 1.484 분, m/z = 482.3:

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.42–7.31 (m, 3H), 7.16 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.12–4.03 (m, 1H), 3.99–3.89 (m, 1H), 3.88–3.76 (m, 4H), 3.64 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.14–3.03 (m, 1H), 2.90 (dd, J=11.5, 5.3 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H).

적절한 이소시아네이트, 클로로포르메이트 또는 산 클로라이드로 대체하여 실시예 37에 개시된 일반적 절차에 따라 하기 표 3의 실시예 38-41을 제조하였다. (3aR,7aS)-3a,4,7,7a-테트라하이드로-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체하여 실시예 1에 개시된 일반적 절차에 따라 실시예 42를 제조하였다. 기록된 절차에 따라 합성된 (1R,5S,6s)-6-페닐-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-2,4-디온으로 대체하여 실시예 1에 개시된 일반적 절차에 따라 실시예 43을 제조하였다 (WO2012/122391).

[0508]

표 3

Ex. No.	구조	MS 관찰치 (M+1)	HPLC 체류 시간 (분)	HPLC 방법
38		425.1	1.152	A
39		454.3	1.592	B
40		483.3	2.047	B
41		487.3	1.788	B
42		394.0	3.603	D
43		485.2	2.063	B

[0509]

생물학적 검정

[0510]

본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인할 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정은 본 발명의 화합물을 사용하여 수행하였다.

[0511]

TNF 또는 CD40L-유도 HEK-블루 검정

[0512]

연속적으로 DMSO 중에 희석된 시험 화합물을 0.004 μ M 내지 25 μ M 범위의 최종 농도에서 검정 플레이트 (랩사이트(LABCYTE), Cat. # LP-0200)에 플레이팅하였다. 이어서 검정 완충제 [DMEM, 4.5 g/l 글루코스 (집코 (Gibco), Cat. 21063-029), 10% FBS (시그마(Sigma), F4135), 1% 페니실린-스트렙토마이신 (집코, Cat. 15140-122), 1% Anti-Anti (집코, Cat. 15240-112) 및 2 mM L-글루타민 (집코, Cat. 25030-081)] 중 TNF α (최종 농도 0.5 ng/ml) 또는 CD40L (최종 농도 30 ng/ml)를 검정 플레이트에 첨가하였다. 37°C 및 5% CO₂에서의 30분 사전-인큐베이션 후, NF-kB-유도 분비 알칼리성 포스파타제 리포터 유전자를 함유하는 HEK-블루™-CD40L 세포 (인비보젠(INVIVOGEN), Cat. 코드 hkb-cd40)를 검정 플레이트에 웰 당 20,000 세포의 밀도로 시딩하였다. 이어서 상기 플레이트를 18시간 동안 37°C 및 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 분비 알칼리성 포스파타제의 발현은

QUANTI-블루™ (인비보젠, Cat. 코드 rep-qb1)을 이용하여 제조업체의 명세서 및 620 nm에서 퍼킨엘머 엔비전 (PerkinElmer Envision) 상에서 판독된 검정 플레이트에 따라 측정하였다.

[0514] 다양한 농도의 시험 화합물에 대한 억제 데이터를 시험 화합물의 백분율 억제 (100% = 최대 억제)로서 플로팅하였다. 배경 보정 [(샘플 판독 - 저 대조군의 평균)/ (고 대조군의 평균 - 저 대조군의 평균)] 후, IC₅₀ 값을 결정하였다 (여기서 저 대조군은 자극 없는 DMSO, 고 대조군은 자극이 있는 DMSO임). IC₅₀은 50% 억제를 생성하는 시험 화합물의 농도로서 정의되며, 데이터를 피팅하는 4 파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 정량화하였다.

[0515] 표 2는 본 발명의 실시예 1 내지 21에 대해 TNF 유도 HEK-블루 검정에서 측정된 IC₅₀ 값을 열거한다. 표 2의 결과는 다음으로서 보고된다: "A"는 1 μM 미만의 IC₅₀ 값을 나타내고, "B"는 1 μM 내지 10 μM 미만의 범위의 IC₅₀ 값을 나타내고; "C"는 10 μM 내지 25 μM 미만의 범위의 IC₅₀ 값을 나타낸다. 실시예 1 내지 21에 의해 예시된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 25 μM 이하의 TNF 유도 HEK-블루 검정에서 측정된 IC₅₀ 값을 나타낸다.

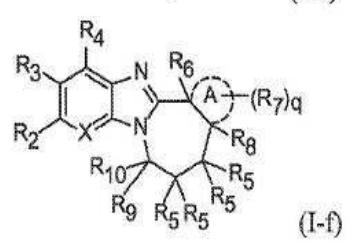
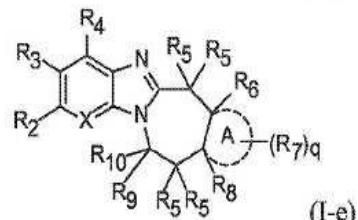
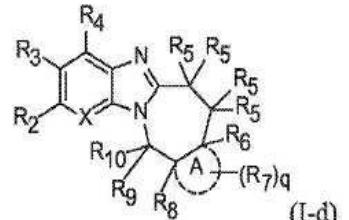
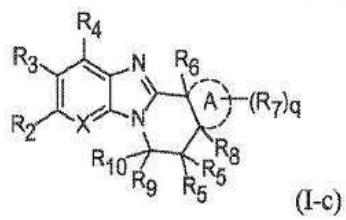
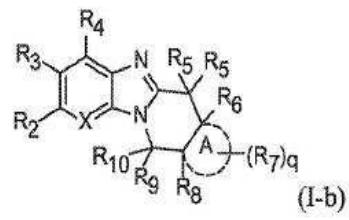
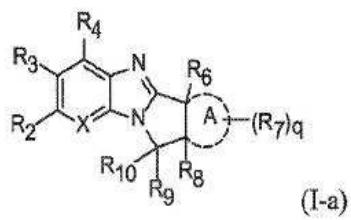
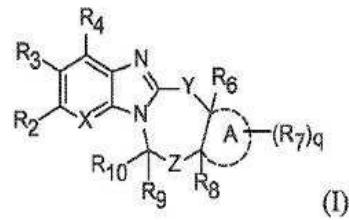
[0516] 표 4

Ex. No.	TNF 유도 HEK-블루 검정 IC ₅₀ 값	Ex. No.	TNF 유도 HEK-블루 검정 IC ₅₀ 값
1	A	23	B
2	A	24	B
3	A	25	B
4	A	26	C
5	A	27	B
6	A	28	B
7	A	29	B
8	B	30	C
9	A	31	A
10	B	32	B
11	C	33	A
12	A	34	B
13	A	35	C
14	A	36	C
15	A	37	B
16	B	38	C
17	B	39	B
18	A	40	C
19	B	41	C
20	A	42	C
21	A	43	C
22	A	-	-

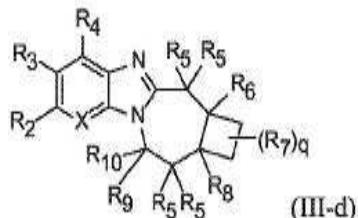
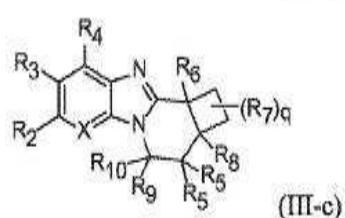
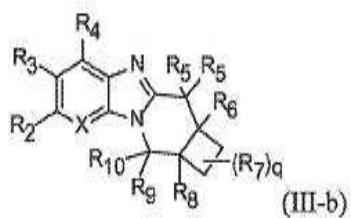
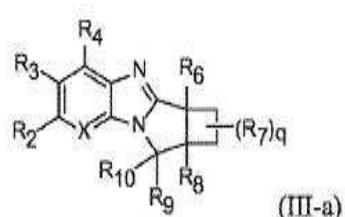
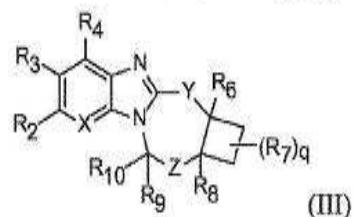
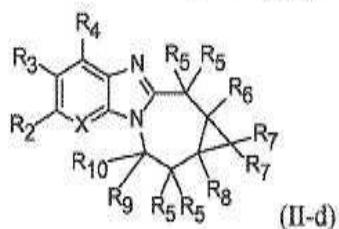
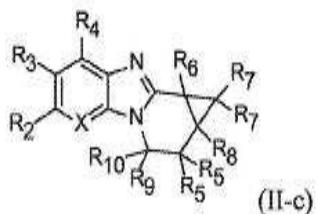
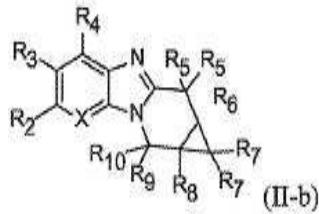
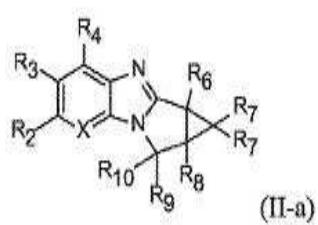
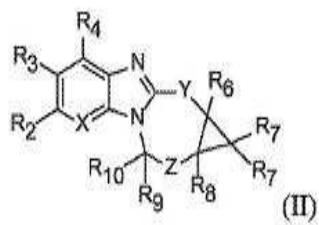
[0517]

도면

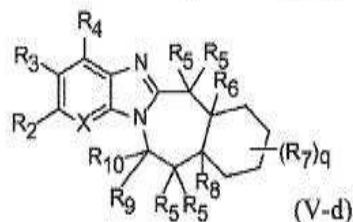
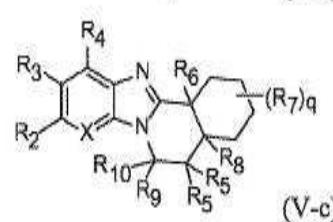
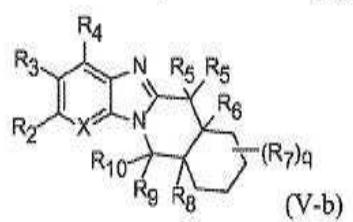
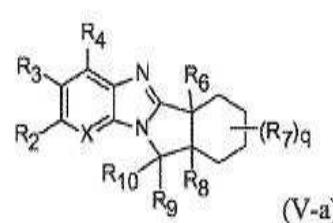
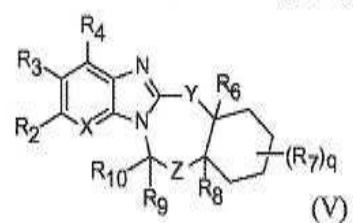
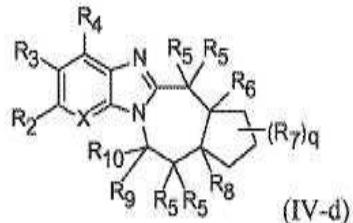
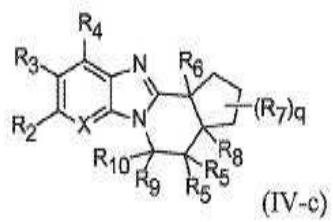
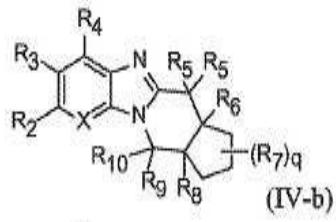
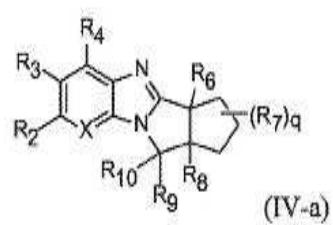
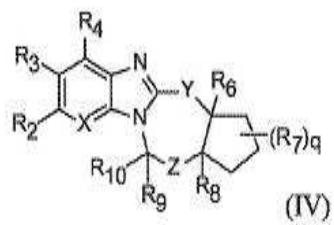
도면1



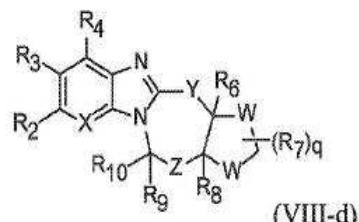
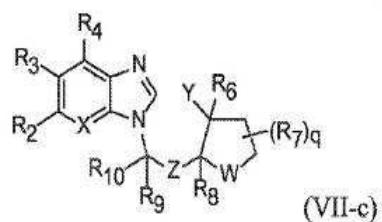
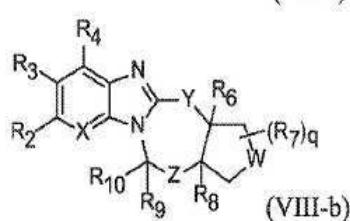
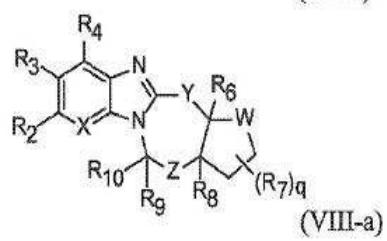
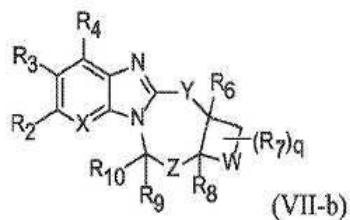
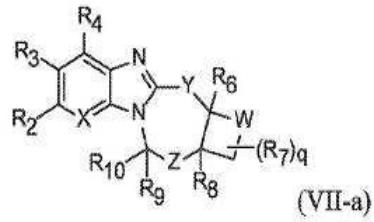
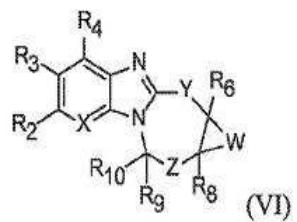
도면2



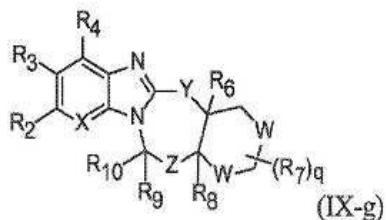
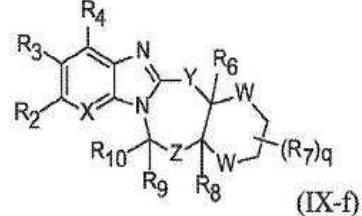
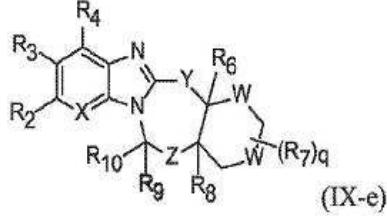
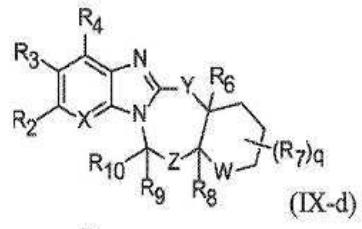
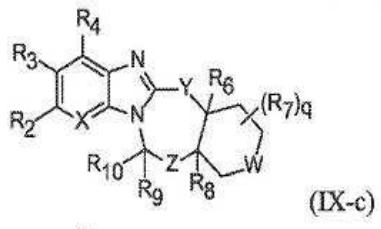
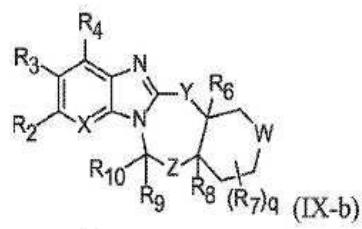
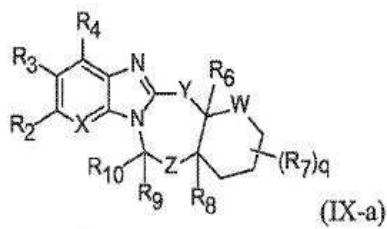
도면3



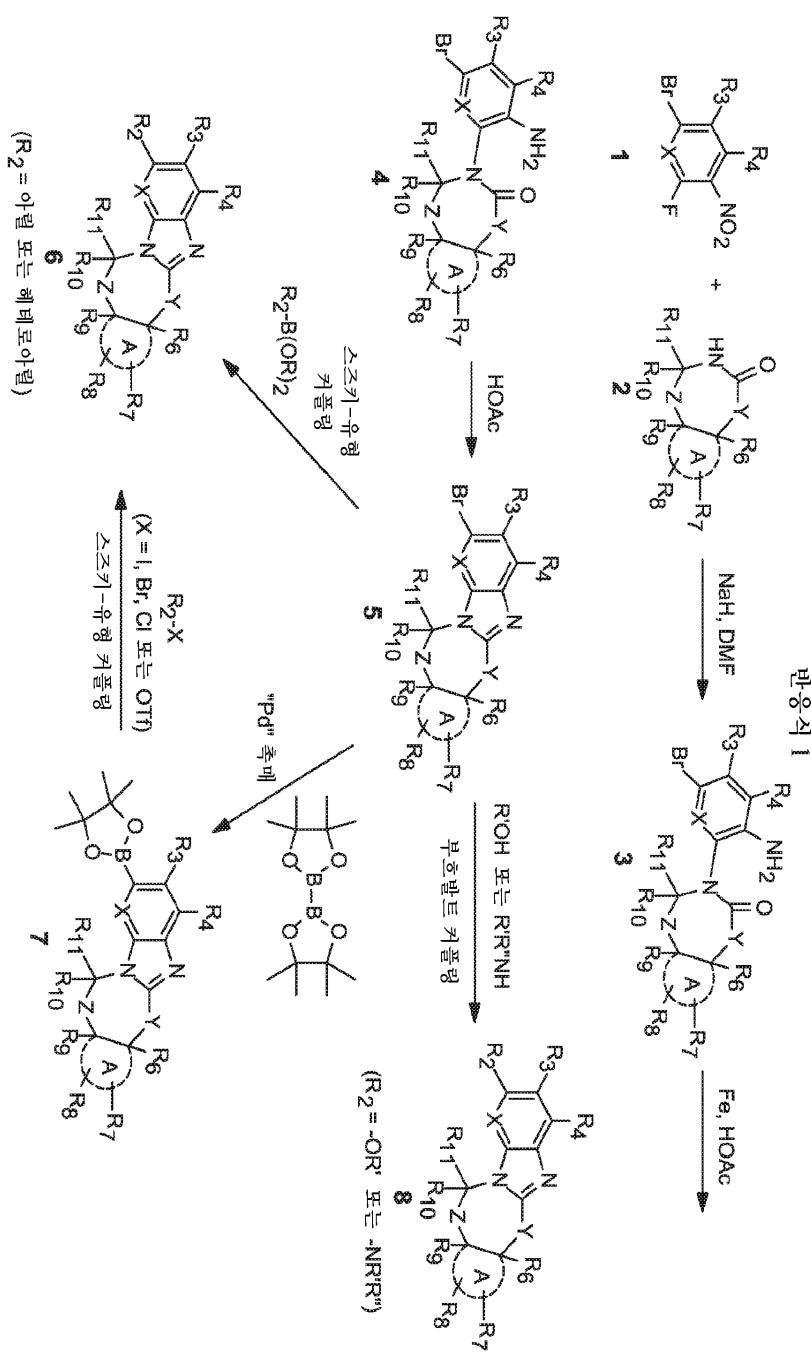
도면4



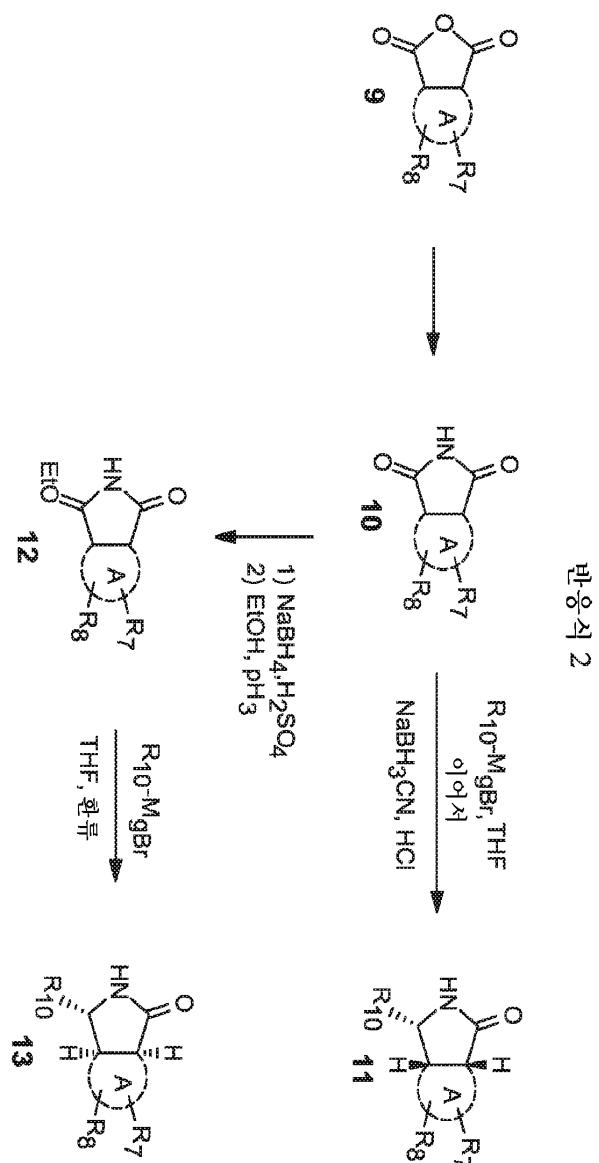
도면5



도면6



도면7



도면8

