



공개특허 10-2022-0101075



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0101075
(43) 공개일자 2022년07월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 211/46 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *C07D 231/12* (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) *C07D 261/18* (2006.01)
C07D 295/135 (2006.01) *C07D 307/82* (2006.01)
C07D 333/60 (2006.01) *C07D 491/048* (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 211/46 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7012236
- (22) 출원일자(국제) 2020년09월15일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년04월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/050924
- (87) 국제공개번호 WO 2021/055376
국제공개일자 2021년03월25일
- (30) 우선권주장
62/901,249 2019년09월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
다이스 알파, 임크.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 센 프란시스코
스위트 300 이스트 그랜드 애비뉴 279
- (72) 별명자
파더리 폴 알
미국 94080 캘리포니아주 사우스 센 프란시스코
스위트 300 이스트 그랜드 애비뉴 279
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 115 항

(54) 발명의 명칭 IL-17A 조절인자 및 이의 용도

(57) 요약

본원의 개시내용은 건선과 같은 염증성 병태의 치료에 유용한 IL-17A의 조절을 위한 화합물 및 약제학적 조성을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2018.01)
C07D 231/12 (2013.01)
C07D 231/56 (2013.01)
C07D 261/18 (2013.01)
C07D 295/135 (2013.01)
C07D 307/82 (2013.01)
C07D 333/60 (2013.01)
C07D 491/048 (2013.01)
C07D 495/04 (2013.01)

(72) 발명자

야콥센 존 알

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 스
위트 300 이스트 그랜드 에비뉴 279

반 더 런덴 와우터 에이

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 스
위트 300 이스트 그랜드 에비뉴 279

처치 티모시 제이

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 스
위트 300 이스트 그랜드 에비뉴 279

아퀴노 클라우디오

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 스
위트 300 이스트 그랜드 에비뉴 279

파울리크 마고 지

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 스
위트 300 이스트 그랜드 에비뉴 279

(30) 우선권주장

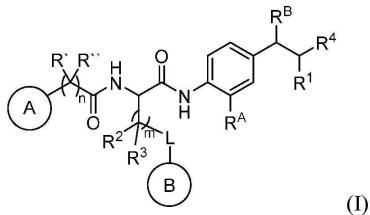
16/783,268 2020년02월06일 미국(US)
PCT/US2020/016925 2020년02월06일 미국(US)
63/061,719 2020년08월05일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

(A) 는 임의로 치환된 C_{3-12} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로부터 선택되고, 고리 A 상의 하나 이상의 치환기는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

할로겐, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $=CN$; $\frac{H}{R}$

C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{11})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤테로사이클로서, 이들 각각은 할로젠, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

④ (B) 는 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로부터 선택되고, 고리 B 상의 하나 이상의 치환기는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

할로겐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, $-CN$; $\frac{H}{X}$

C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{11})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

R^4 는 $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ 및 로부터 선택되고; 는 임의로 치환된 4원 내지 9원 헤테로사이클이고,

 상의 임의의 치환기는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

할로젠, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$; 및

C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알카닐로서, 이들 각각은 할로젠, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로젠, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{13})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

L 은 부재하거나 $-O-$ 및 $-NH-$ 로부터 선택되고;

R^A 는 수소, 할로젠, $-OR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로젠, OR^{14} , $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, NO_2 , $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^B 는 수소, 할로젠, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로젠, OR^{15} , $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, NO_2 , $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, R^A 또는 R^B 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

R' 및 R'' 는 수소, 할로젠, $-OR^{16}$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로젠, $-OR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^1 은 $-OR^{21}$, $-N(R^{21})(R^{22})$, $-N(R^{21})C(O)R^{22}$, $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$, $-N(R^{21})S(=O)_2N(R^{21})(R^{22})$, 및 $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ 로부터 선택되고;

R^2 및 R^3 은 각각 수소, 할로젠, $-OR^{17}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로젠, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

동일한 탄소에 결합된 R^2 및 R^3 은 함께 할로젠, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

R^{21} 은 각각의 경우에 수소, 및 할로젠, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^{22} 은 하기로부터 선택되고:

C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알카닐로서, 이들 각각은 할로젠, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)N(R^{18})_2$,

$-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{CN}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및 C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이들 각각은 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨:

할로겐, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{CN}$; 및

C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{CN}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로서, 이들 각각은 할로겐, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

R^{23} 은 하기로부터 선택되고:

할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $=\text{O}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이들 각각은 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $=\text{O}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

R^{24} 는 수소, 및 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , 및 R^{19} 는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

수소; 및

할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이들 각각은 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상

의 치환기로 임의로 치환됨:

할로겐, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬 $-NH_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; 및

할로겐, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬 $-NH_2$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

n 은 0 및 1로부터 선택되고;

m 은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 C_3-C_6 카르보사이클, 임의로 치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤�테로사이클로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 고리 A가 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 티아졸, 티오펜, 인다졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 피롤, 푸란, 벤조티오펜, 벤조푸란, 티에노[2,3-*c*]피리딘, 티에노[2,3-*b*]피리딘, 푸로[3,2-*c*]피리딘, 4,6-디히드로푸로[3,4-*b*]푸란, 및 벤조디옥솔로부터 선택되고, 이를 중 어느 하나는 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A 상의 치환기가 하기로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 또는 염:

할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$;

할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로서, 이를 각각은 할로겐, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 0인 화합물 또는 염.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1인 화합물 또는 염.

청구항 8

제6항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로사이클, 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤�테로사이클로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤테로사이클이 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴이 피라졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 이속사졸, 피롤, 및 푸란으로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-5} 카르보사이클, C_{3-5} 카르보사이클, 및 3원 내지 5원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴인 화합물 또는 염.

청구항 13

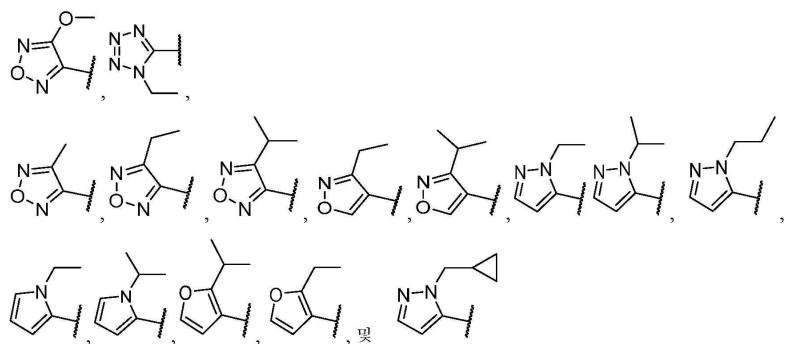
제11항에 있어서, 고리 A가 단일 치환기로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴이고, 단일 치환기는 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-5} 카르보사이클, C_{3-5} 카르보사이클, 및 3원 내지 5원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, 고리 A가 $-OR^{11}$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-5} 카르보사이클, C_{3-5} 카르보사이클, 3원 내지 5원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 단일 치환기로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴이고, R^{11} 은 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 15

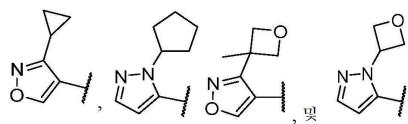
제14항에 있어서, 고리 A가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:

**청구항 16**

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴인 화합물 또는 염.

청구항 17

제16항에 있어서, 고리 A가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 18

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 8원 내지 9원 헤테로사이클인 화합물 또는 염.

청구항 19

제18항에 있어서, 고리 A가 바이사이클릭 고리로부터 선택되고, 바이사이클릭 고리는 임의로 치환된 융합된 푸란 또는 임의로 치환된 융합된 티오펜으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 20

제19항에 있어서, 고리 A가 방향족 8원 내지 9원 헤테로사이클인 화합물 또는 염.

청구항 21

제18항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 바이사이클릭 고리로부터 선택되고, 바이사이클릭 고리는 5-6 융합된 고리 시스템이고, 5원 고리는 1개 이하의 질소를 함유하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 22

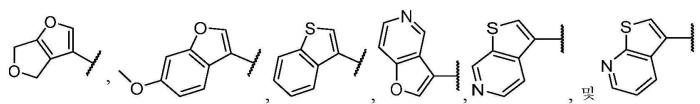
제18항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 바이사이클릭 고리로부터 선택되고, 바이사이클릭 고리는 융합된 피라졸로부터 선택되지 않는 것인 화합물 또는 염.

청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 할로겐, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 8원 내지 9원 헤테로사이클인 화합물 또는 염.

청구항 24

제18항에 있어서, 고리 A가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 25

제7항에 있어서, R' 및 R'' 가 각각 할로겐, $-OR^{16}$, 및 할로겐, $-OR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 26

제25항에 있어서, R' 및 R'' 가 각각 불소 및 $-OR^{16}$ 으로부터 독립적으로 선택되고, R^{16} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 27

제26항에 있어서, R' 및 R'' 이 둘 다 불소인 화합물 또는 염.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클, 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클, 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 29

제28항에 있어서, 고리 A가 C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 및 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤�테로사이클로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 30

제28항에 있어서, 고리 A가 C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤�테로아릴, 및 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤�테로사이클로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 31

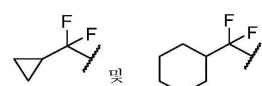
제28항에 있어서, 고리 A가 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클인 화합물 또는 염.

청구항 32

제28항에 있어서, 고리 A가 비치환된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 33

제32항에 있어서,  가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 34

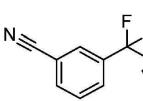
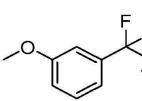
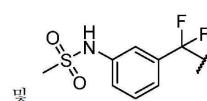
제29항에 있어서, 고리 A가 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐인 화합물 또는 염.

청구항 35

제34항에 있어서, 고리 A가 $-OR^{11}$, $-N(R^{11})S(O)R^{11}$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖는 페닐이고, 각각의 R^{11} 은 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 36

제35항에 있어서,  가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:

염: , , 및 

청구항 37

제29항에 있어서, 고리 A가 $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$; 및 OR^{11} , $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$ C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 가진 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴인 화합물 또는 염.

청구항 38

제29항에 있어서, 고리 A가 $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$; 및 OR^{11} , $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$ C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 5원 내지 6원 헤�테로아릴인 화합물 또는 염.

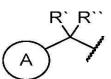
청구항 39

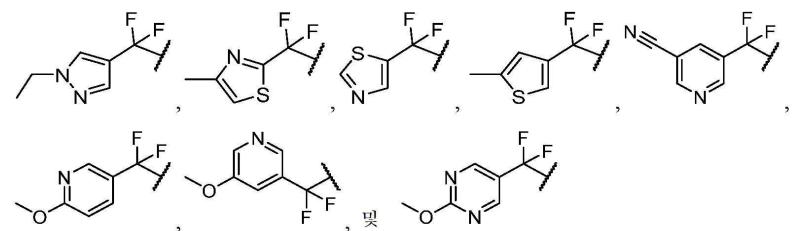
제38항에 있어서, 고리 A가 $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜인 화합물 또는 염.

청구항 40

제37항에 있어서, 고리 A가 $-OR^{11}$ 및 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤�테로아릴인 화합물 또는 염.

청구항 41

제40항에 있어서,  가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 42

제29항에 있어서, 고리 A가 $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$; 및 OR^{11} , $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 가진 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤�테로사이클인 화합물 또는 염.

청구항 43

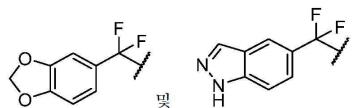
제29항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 9원 바이사이클릭이고, 임의로 치환된 9원 바이사이클릭은 5-6 바이사이클릭 융합된 고리 시스템이고, 6원 고리는 헤테로원자를 함유하지 않는 것인 화합물 또는 염.

청구항 44

제29항에 있어서, 고리 A가 비치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 고리인 화합물 또는 염.

청구항 45

제44항에 있어서,  가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, $m \geq 0$ 이고, $L \geq 1$ 부재하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 47

제46항에 있어서, 고리 B가 임의로 치환된 모노사이클릭 C_{3-8} 사이클로알킬 및 임의로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 카르보사이클로부터 선택되고, 고리 B 상의 하나 이상의 치환기는 각각의 경우에 할로겐, $-OR^{12}$, $-NO_2$, 및 $-CN$; 및 할로겐, $-OR^{12}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 48

제47항에 있어서, 고리 B가 할로겐, 및 할로겐, $-OR^{12}$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 포화된 C_{3-8} 모노사이클릭 사이클로알킬인 화합물 또는 염.

청구항 49

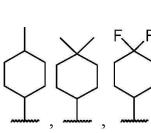
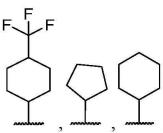
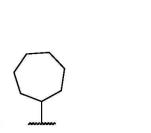
제48항에 있어서, 고리 B가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸로부터 선택되고, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{12}$, 및 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 50

제46항에 있어서, 고리 B가 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 사이클로헥실인 화합물 또는 염.

청구항 51

제49항에 있어서, 고리 B가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:

및   

청구항 52

제47항에 있어서, 고리 B가 임의로 치환된 9원 또는 10원 바이사이클릭 카르보사이클인 화합물 또는 염.

청구항 53

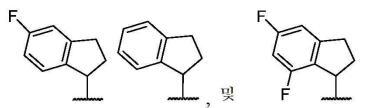
제52항에 있어서, 고리 B가 5-6 융합된 고리 시스템으로부터 선택되는 임의로 치환된 9원 바이사이클릭 카르보사이클이고, 임의의 치환기는 할로겐, $-OR^{12}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 54

제53항에 있어서, 고리 B가 불소, 염소, $-OR^{12}$, 및 할로겐 및 $-OR^{12}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 인단인 화합물 또는 염.

청구항 55

제54항에 있어서, 고리 B가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 56

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, $m\leq 1$ 인 화합물 또는 염.

청구항 57

제56항에 있어서, L은 부재하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 58

제56항에 있어서, $L\leq 1$ 인 화합물 또는 염.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 각각 수소, 할로겐, $-OR^{17}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 60

제59항에 있어서, R^2 및 R^3 이 수소, $-OR^{17}$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로겐, $-OR^{17}$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 61

제59항에 있어서, R^2 및 R^3 중 적어도 하나가 $-OR^{17}$ 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로겐, $-OR^{17}$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

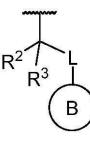
청구항 62

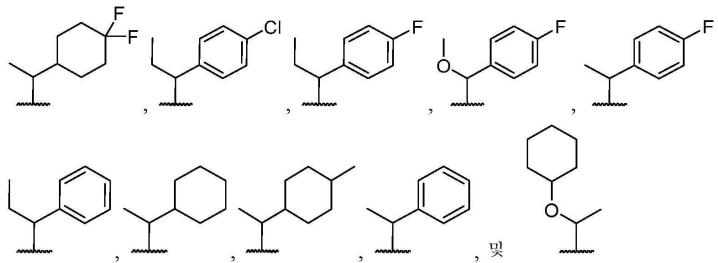
제59항에 있어서, R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 수소, $-O-C_{1-3}$ 알킬, 및 $-O-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 63

제56항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 C_{3-8} 카르보사이클로부터 선택되고, 이를 각각은 불소, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕실로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 64

제63항에 있어서, 이 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^A 가 수소, 불소, $-OR^{14}$, 및 할로겐, OR^{14} , NO_2 , $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 66

제65항에 있어서, R^A 가 수소 및 불소로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 67

제66항에 있어서, R^A 가 불소인 화합물 또는 염.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^B 가 수소, $-OR^{15}$, 및 할로겐, $-OR^{15}$, NO_2 , $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 69

제68항에 있어서, R^B 가 OMe , $-OEt$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 70

제69항에 있어서, R^B 가 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 71

제70항에 있어서, R^B 가 메틸인 화합물 또는 염.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$, $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$, 및 $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ 로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21} 이 각각의 경우에 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 74

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21} 이 각각의 경우에 수소인 화합물 또는 염.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:

할로겐, $-C(O)OR^{18}$, $-OR^{18}$, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

할로겐, $-OR^{18}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬;

할로겐, $-OR^{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-(3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬)로 임의로 치환된 3원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클; 및

할로겐, $-OR^{18}$, C_{1-6} 할로알킬로 임의로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로사이클.

청구항 76

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:

할로겐, $-C(O)OR^{18}$, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬;

할로겐으로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬;

$-OR^{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-(3원 내지 6원 헤�테로사이클로알킬)로 임의로 치환된 3원 내지 6원 모노사이클릭 헤�테로사이클; 및 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로사이클.

청구항 77

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 가 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 78

제77항에 있어서, R^{22} 가 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, 및 $-NO_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 79

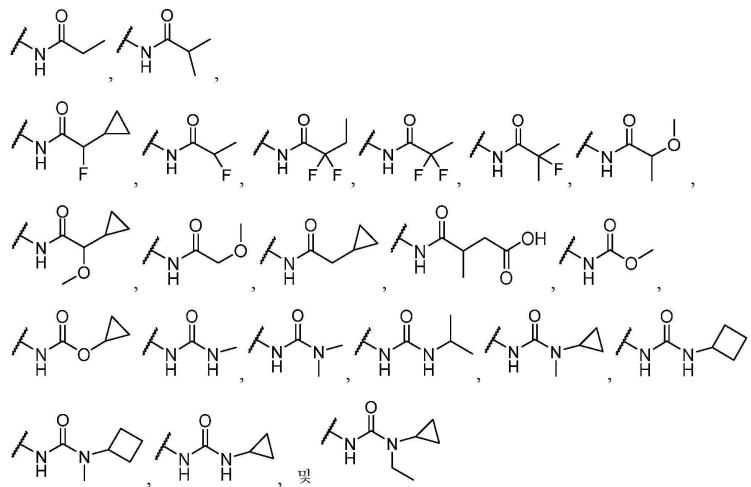
제78항에 있어서, R^{22} 가 비치환된 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 80

제78항에 있어서, R^{22} 가 에틸인 화합물 또는 염.

청구항 81

제77항에 있어서, R^1 이 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 82

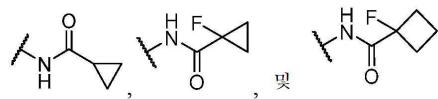
제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 페닐로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로겐 및 $-OR^{18}$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 83

제82항에 있어서, R^{22} 가 사이클로프로필 및 사이클로부틸로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 불소로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 84

제83항에 있어서, R^1 이 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 85

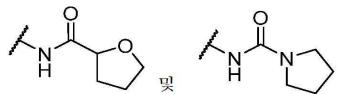
제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 가 임의로 치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 혼테로사이클, 및 임의로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 혼테로사이클로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼테로원자를 포함하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 86

제85항에 있어서, R^{22} 가 임의로 치환된 포화된 5원 내지 6원 모노사이클릭 혼테로사이클로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 87

제86항에 있어서, R^1 이 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 88

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 가 하기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:

할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, $-CN$;

$-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로서, 이를 각각은 할로겐, $-OR^{18}$, 및 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨.

청구항 89

제88항에 있어서, R^{22} 가 하기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 피라졸 및 이속사졸로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:

할로겐, $-OR^{18}$, 및 $-NO_2$;

$-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_1$ 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

$-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{2-6}$ 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로서, 이를 각각은 할로겐, $-OR^{18}$, 및 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨.

청구항 90

제88항에 있어서, R^{22} 가 하기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 피라졸 및 이속사졸로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:

할로겐, $-OR^{18}$, 및 $-NO_2$;

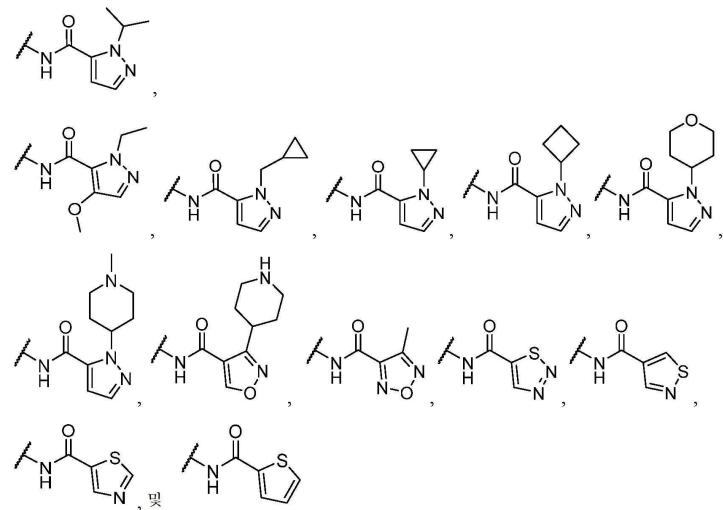
$-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_1$ 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

$-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독

립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{2-6}$ 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨.

청구항 91

제88항에 있어서, R¹이 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 92

제88항에 있어서, R²²가 1,2,3-티아디아졸, 이소티아졸, 티아졸, 및 티오펜으로부터 선택되고, 이를 중 어느 하나는 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

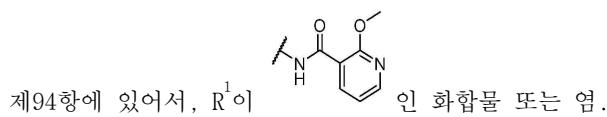
청구항 93

제88항에 있어서, R^{22} 가 $-OR^{18}$, $-OR^{18}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3월 내지 6월 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖는 6월 헤테로아릴인 화합물 또는 염.

청구항 94

제93항에 있어서, R^{22} 가 $-OR^{18}$ 및 $-OR^{18}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페리딘인 화합물 또는 염.

청구항 95



청구항 96

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ 또는 $-N(R^{21})S(=O)_2N(R^{21})(R^{22})$ 이고, R^{22} 가 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고, 이들 중 임의의 하나는 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 97

제96항에 있어서, R^1 이 인 화합물 또는 염.

청구항 98

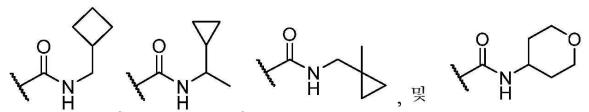
제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ 이고, R^{23} 이 할로겐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NO_2$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{19}$, $-N(R^{19})_2$, $=O$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-CN$; 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 99

제98항에 있어서, R^{24} 가 수소인 화합물 또는 염.

청구항 100

제99항에 있어서, R^4 가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 101

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 인 경우, 가 임의로 치환된 포화된 4원 내지 8원 헤테로사이클로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 102

제101항에 있어서, 임의로 치환된 포화된 4원 내지 8원 헤�테로사이클이 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4원 내지 6원 헤�테로사이클로알킬인 화합물 또는 염:

할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $=NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$; 및

할로겐, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클은 각각 할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{13})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨.

청구항 103

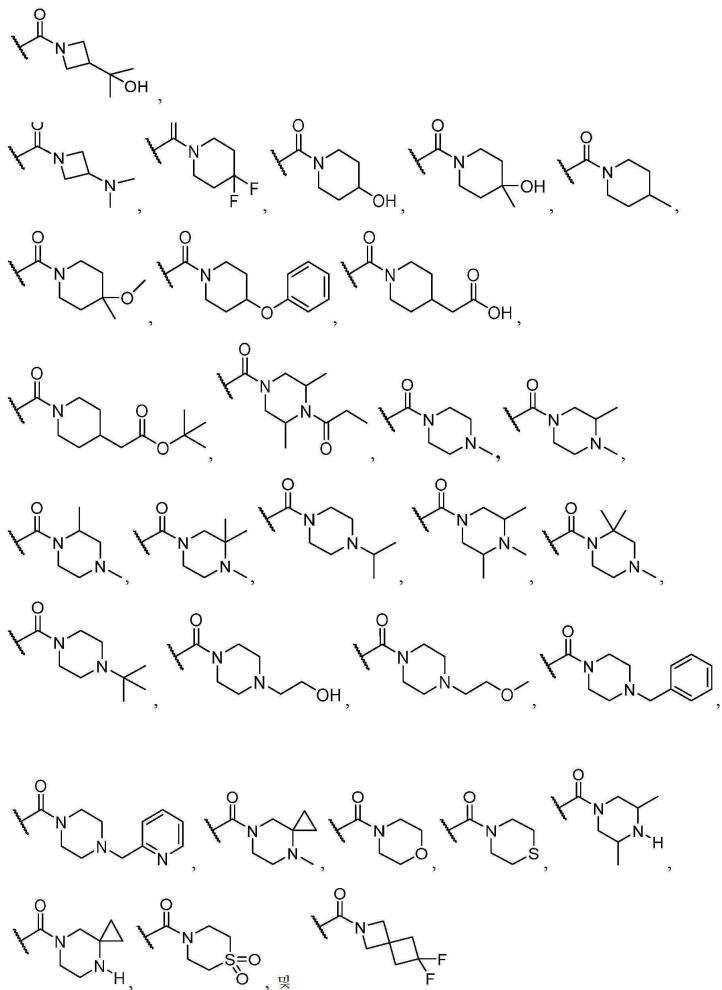
제101항에 있어서, R^4 가 인 경우, 가 아제티딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드, 및 아자스피로[3.3]헵탄으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 104

제103항에 있어서, R^4 가 인 경우, 가 아세티딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 및 티오모르폴린 1,1-디옥사이드로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의의 것은 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

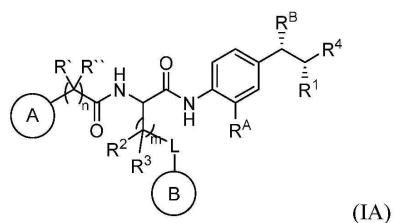
청구항 105

제101항에 있어서, R^4 가 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염:



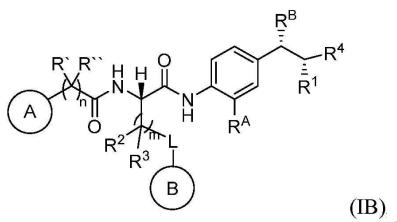
청구항 106

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (IA)로 표시되는 것인 화합물 또는 염:



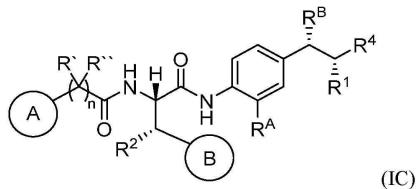
청구항 107

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (IB)로 표시되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 108

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (IC)로 표시되는 것인 화합물 또는 염:

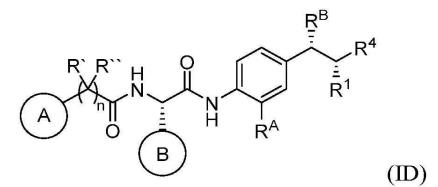


상기 식에서,

R²는 -OR¹⁷, C₁₋₆ 알킬, 및 C₃₋₆ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, C₁₋₆ 알킬 및 C₃₋₆ 사이클로알킬은 할로젠, -OR¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -C(O)R¹⁷, -NO₂, =O, 및 -CN으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 109

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (ID)로 표시되는 것인 화합물 또는 염:



청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)이 A 및 B의 pIC₅₀을 갖는 화합물로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 111

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)이 A의 pIC₅₀을 갖는 화합물로부터 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 112

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 113

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제112항의 약제학적 조성물을 IL-17A의 조절을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 IL-17A를 조절하는 방법.

청구항 114

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 염증성 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에

제 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환 또는 병태를 치료하는 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 염증성 질환 또는 병태가 판상 건선, 방울 건선, 역위 건선, 농포성 건선, 흥색피부 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 류마티스 관절염, 손발바닥 건선, 척추관절염, 및 비감염성 포도막염으로부터 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

상호 참조

[0001] 본 출원은 2019년 9월 16일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/901,249, 2020년 8월 5일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/061,719, 2020년 2월 6일에 출원된 미국 비-가출원 번호 16/783,268, 및 2020년 2월 6일에 출원된 PCT 출원 번호 PCT/US2020/016925의 이익을 주장하며, 이를 각각의 전체 내용은 참조로 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003] 인터루킨-17A("IL-17A")는 다양한 세포 유형에서 다양한 다른 시토카인의 분비를 자극하는 당단백질(Spriggs et al., J Clin Immunol, 17: 366-369 (1997))인 전염증성 시토카인이다. 예컨대, IL-17A는 IL-6, IL-8, G-CSF, TNF- α , IL-1 β , PGE2, 및 IFN- γ 뿐만 아니라 많은 케모카인 및 다른 이팩터를 유도한다(Gaffen, Arthritis Research & Therapy 6: 240-247 (2004)). IL-17A는 염증 및 자가면역의 병리에 관여하는 Th17 세포 및 또한 CD8+ T 세포, γ δ 세포, NK 세포, NKT 세포, 대식세포 및 수지상 세포에 의해 발현된다. IL-17A 및 Th17은 또한 염증 및 자가면역 장애에 관여함에도 불구하고 다양한 미생물에 대한 방어에 필요하다.

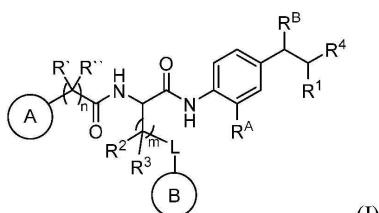
[0004] IL-17A는 이의 패밀리 구성원인 IL-17F와 동종이량체 또는 이종이량체를 형성할 수 있다. IL-17A는 IL-17 RA 및 IL-17 RC 둘 다에 결합하여 신호전달을 매개한다. 이의 수용체를 통해 신호를 전달하는 IL-17A는 NF- κ B 전사 인자 뿐만 아니라 다양한 MAPK를 활성화한다(Gaffen, S L, Nature Rev Immunol, 9: 556-567 (2009)). IL-17A는 TNF- α , IFN- γ 및 IL-1 β 와 같은 다른 염증성 시토카인과 협력하여 작용하여 전염증성 효과를 매개할 수 있다 (Gaffen, Arthritis Research & Therapy 6: 240-247 (2004)). 증가된 수준의 IL-17A는 류마티스 관절염(RA), 골 미란, 복강내 농양, 염증성 장 질환, 동종이식거부, 건선, 혈관신생, 죽상동맥경화증, 천식, 및 다발성 경화증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 질환과 관련되었다. IL-17A 및 IL-17A 생성 Th17 세포는 또한 최근 특정 암과 관련되었다(Ji and Zhang, Cancer Immunol Immunother 59: 979-987 (2010)). 예컨대, IL-17A는 Th17 세포는 다발성 골수종에 관여하고(Prabhala et al., Blood, online DOI 10.1182/blood-2009-10-246660, Apr. 15 (2010)), 간세포 암종(HCC)을 갖는 환자에서 불량한 예후와 관련이 있는 것으로 나타났다.

[0005] 분명히 IL-17A의 조절은 중요한 치료적 의미를 갖는다. 그러나, 치료적 중요성에도 불구하고 IL-17A의 소분자 조절인자의 비교적 적은 예가 알려져 있다. 따라서, 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 IL-17A의 소분자 조절인자의 개발이 필요하다.

발명의 내용

발명의 요약

[0007] 특정 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0008] 상기 식에서,

(A)

[0010] 는 임의로 치환된 C_{3-12} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로부터 선택되고, 고리 A 상의 하나 이상의 치환기는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

[0011] 할로겐, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$; 및

[0012] C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{11})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

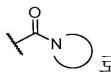
[0013] C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

(B)

[0014] 는 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤�테로사이클로부터 선택되고, 고리 B 상의 하나 이상의 치환기는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

[0015] 할로겐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, $-CN$; 및

[0016] C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{11})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0017] R^4 는 $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ 및 로부터 선택되고; 는 임의로 치환된 4원 내지 9원 헤테로사이클이고,  상의 임의의 치환기는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

[0018] 할로겐, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$; 및

[0019] C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$,

$-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{13})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0020] L은 부재하거나 $-O-$ 및 $-NH-$ 로부터 선택되고;

[0021] R^A 는 수소, 할로겐, $-OR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로겐, OR^{14} , $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, NO_2 , $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0022] R^B 는 수소, 할로겐, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로겐, OR^{15} , $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, NO_2 , $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, R^A 또는 R^B 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

[0023] R' 및 R'' 는 수소, 할로겐, $-OR^{16}$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로겐, $--OR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0024] R^1 은 $-OR^{21}$, $-N(R^{21})(R^{22})$, $-N(R^{21})C(O)R^{22}$, $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$, $-N(R^{21})S(=O)_2N(R^{21})(R^{22})$, 및 $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ 로부터 선택되고;

[0025] R^2 및 R^3 은 각각 수소, 할로겐, $-OR^{17}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0026] 동일한 탄소에 결합된 R^2 및 R^3 은 함께 할로겐, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[0027] R^{21} 은 각각의 경우에 수소, 및 할로겐, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-C_6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0028] R^{22} 는 하기로부터 선택되고:

[0029] C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알카닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(=O)R^{13}$, $-S(=O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{13})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

[0030] C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이들 각각은 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨:

[0031] 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-S(=O)R^{18}$, $-S(=O)_2R^{18}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$; 및

[0032] C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알카닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)N(R^{18})_2$,

$-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{CN}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0033] C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로서, 각각은 할로겐, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0034] R^{23} 은 하기로부터 선택되고:

[0035] 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $=\text{O}$, C_1C_6 알킬, C_1C_6 할로알킬, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

[0036] C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이를 각각은 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $=\text{O}$, C_1C_6 알킬, C_1C_6 할로알킬, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0037] R^{24} 는 수소, 및 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0038] R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , 및 R^{19} 는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

[0039] 수소; 및

[0040] 할로겐, $-\text{OH}$, $-0\text{C}_1\text{C}_6$ 알킬, $-0\text{C}_1\text{C}_6$ 할로알킬 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-\text{OH}$, $-0\text{C}_1\text{C}_6$ 알킬, $-0\text{C}_1\text{C}_6$ 할로알킬 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

[0041] C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이를 각각은 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨:

[0042] 할로겐, $-\text{OH}$, $-0\text{C}_1\text{C}_6$ 알킬, $-0\text{C}_1\text{C}_6$ 할로알킬 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$; 및

[0043] 할로겐, $-\text{OH}$, $-0\text{C}_1\text{C}_6$ 알킬, $-0\text{C}_1\text{C}_6$ 할로알킬 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0044] n 은 0 및 1로부터 선택되고;

[0045] m 은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0046] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV) 중 어느 하나로 표시되는 화학식 (I)의 화합물 또는 염을 제공한다.

[0047] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0048] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV) 중 어느 하

나의 화합물 또는 염을 염증성 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 염증성 질환 또는 병태는 관상 건선, 방울 건선, 역위 건선, 농포성 건선, 홍색피부 건선, 건선성(aspsoriatic) 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 류마티스 관절염, 손발바닥 건선, 척추관절염, 및 비감염성 포도막염으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 염증성 질환 또는 병태는 건선이다.

[0049] 참조에 의한 포함

본 명세서에 언급된 모든 공개문, 특히 및 특허 출원은 각각의 개별 공개문, 특히 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도로 참조로 본원에 포함된다. 참조로 포함된 공개문 및 특허 또는 특허 출원이 본 명세서에 함유된 본 개시내용과 모순되는 한, 본 명세서는 임의의 이러한 모순되는 자료를 대체 및/또는 우선하기 위한 것이다.

[0051] 발명의 상세한 설명

본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 제시되고 설명되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 많은 변형, 변경 및 치환이 이제 본 발명을 벗어나지 않으면서 당업자에게 발생할 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 활용될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하며 이러한 청구범위 및 이들의 등가물의 범위 내의 방법 및 구조는 이에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0053] 정의

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허 및 공개문은 참조로 포함된다.

본 명세서 및 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 참조를 포함한다.

용어 " C_{x-y} "는 알킬, 알케닐 또는 알키닐과 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 쇄에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예컨대, 용어 " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는 포화된 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 $-C_{x-y}$ 알킬렌-은 알킬렌 쇄에 x 내지 y개의 탄소를 갖는 치환 또는 비치환된 알킬렌 쇄를 지칭한다. 예컨대, $-C_{1-6}$ 알킬렌-은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌 중에서 선택될 수 있으며, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환된다.

용어 " C_{x-y} 알케닐" 및 " C_{x-y} 알키닐"은 상기 기재된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만 각각 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 불포화된 지방족 기를 지칭한다. 용어 $-C_{x-y}$ 알케닐렌-은 알케닐렌 쇄에 x 내지 y개의 탄소를 갖는 치환 또는 비치환된 알케닐렌 쇄를 지칭한다. 예컨대, $-C_{2-6}$ 알케닐렌-은 에테닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 펜테닐렌, 및 헥세닐렌 중에서 선택될 수 있으며, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환된다. 알케닐렌 쇄는 알케닐렌 쇄에 하나의 이중 결합 또는 하나 초과의 이중 결합을 가질 수 있다. 용어 $-C_{x-y}$ 알키닐렌-은 알키닐렌 쇄에 x 내지 y개의 탄소를 갖는 치환 또는 비치환된 알키닐렌 쇄를 지칭한다. 예컨대, $-C_{2-6}$ 알키닐렌-은 에티닐렌, 프로피닐렌, 부티닐렌, 웨티닐렌, 및 헥시닐렌 중에서 선택될 수 있으며, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환된다. 알키닐렌 쇄는 알키닐렌 쇄에 하나의 삼중 결합 또는 하나 초과의 삼중 결합을 가질 수 있다.

"알킬렌"은 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결하는 직선형 이가 탄화수소 쇄를 지칭하며, 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 불포화를 함유하지 않으며, 바람직하게는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 등을 들 수 있다. 알킬렌 쇄는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 대한 알킬렌 쇄의 부착 지점은 각각 말단 탄소를 통해 이루어진다. 알킬렌 쇄는 본원에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

"알케닐렌"은 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결하는 직선형 이가 탄화수소 쇄를 지칭하며, 탄소 및 수소로만으로 이루어지고, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖고는다. 알케닐렌 쇄는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 대한 알케닐렌 쇄의 부착 지점은 각각 말단 탄소를 통해 이루어진

다. 알케닐렌 쇄는 본원에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0060] "알키닐렌"은 문자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결하는 직선형 이가 탄화수소 쇄를 지칭하며, 탄소 및 수소로만 이루어지고, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하며, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 알키닐렌 쇄는 단일 결합을 통해 문자의 나머지 부분에 부착되고 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 문자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 대한 알키닐렌 쇄의 부착 지점은 각각 말단 탄소를 통해 이루어진다. 알키닐렌 쇄는 본원에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "카르보사이클"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 지칭한다. 카르보사이클은 3원 내지 10원 모노사이클릭 고리 및 6원 내지 12원 바이사이클릭 고리를 포함한다. 바이사이클릭 카르보사이클의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 바이사이클릭 카르보사이클은 융합된, 브릿징된 또는 스피로-고리 시스템일 수 있다. 일부 실시양태에서, 카르보사이클은 아릴이다. 일부 실시양태에서, 카르보사이클은 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 카르보사이클은 사이클로알케닐이다. 예시적인 실시양태에서, 방향족 고리, 예컨대 페닐은 포화 또는 불포화된 고리, 예컨대 사이클로헥산, 사이클로펜坦 또는 사이클로헥센에 융합될 수 있다. 원자가가 허용하는 한 포화, 불포화 및 방향족 바이사이클릭 고리의 임의의 조합이 카르보사이클의 정의에 포함된다. 예시적인 카르보사이클은 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 아다만틸, 페닐, 인다닐 및 나프틸을 포함한다. 카르보사이클은 본원에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0062] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 포화된 카르보사이클을 지칭한다. 예시적인 사이클로알킬 고리는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 및 노르보르난을 포함한다. 사이클로알킬은 본원에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클"은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자는 N, O, Si, P, B 및 S 원자를 포함한다. 헤테로사이클은 3원 내지 10원 모노사이클릭 고리 및 6원 내지 12원 바이사이클릭 고리를 포함한다. 바이사이클릭 헤테로사이클의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 헤테로사이클은 헤테로사이클의 탄소 또는 질소 원자와 같은 원자가가 허용하는 헤테로사이클의 임의의 원자를 통해 문자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 융합된, 브릿징된 또는 스피로-고리 시스템일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 헤테로사이클로알킬이다. 예시적인 실시양태에서, 헤테로사이클, 예컨대 피리딜은 포화 또는 불포화된 고리, 예컨대 사이클로헥산, 사이클로펜坦 또는 사이클로헥센에 융합될 수 있다. 예시적인 헤테로사이클은 피롤리디닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 모르폴리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 및 퀴놀리닐을 포함한다, 헤테로사이클은 본원에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0064] 용어 "헤테로아릴"은 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5원 내지 6원 고리를 포함하며, 이의 고리 구조는 하나 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 2개 이상의 원자가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함하며, 고리 중 적어도 하나는 헤테로방향족이고, 예컨대 다른 고리는 방향족 또는 비방향족 카르보사이클릭, 또는 헤테로사이클릭일 수 있다. 헤테로아릴 기는, 예컨대 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다. 헤테로아릴은 본원에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클로알킬"은 포화된 헤테로사이클을 지칭한다. 예시적인 헤테로사이클로알킬 고리는 모르폴리닐, 피페리디닐, 및 피페라지닐을 포함한다. 헤테로사이클로알킬은 본원에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0066] 용어 "치환된"은 하나 이상의 탄소 또는 치환 가능한 헤테로원자 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티, 예컨대 화합물의 NH 또는 NH₂를 지칭한다. "치환" 또는 "~로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따르고, 치환이 안정한 화합물, 즉 재배열, 고리화, 제거 등에 의하는 것과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 초래한다는 목시적 단서를 포함한다는 것을 이해할 것이다. 특정 실시양태에서, 치환된은 단일 탄소 상의 2개의 수소 원자를 옥소, 이미노 또는 티옥소 기로 치환하는 것과 같이 동일한 탄소 원자 상의 2개의 수소 원자를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 넓은 측면에서, 허용 가능한 치환

기는 유기 화합물의 비사이클릭 및 사이클릭, 분지형 및 비분지형, 카르보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용 가능한 치환기는 적절한 유기 화합물에 대해 하나 이상이고 동일하거나 상이할 수 있다.

[0067] 일부 실시양태에서, 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예컨대 할로겐, 히드록시, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로(-NO₂), 이미노(=N-H), 옥시모(=N-OH), 히드라지노(=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2임), 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2임); 및 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 아르알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬을 포함할 수 있고, 이를 중 임의의 것은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로(-NO₂), 이미노(=N-H), 옥시모(=N-OH), 히드라진(=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2임) 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2임)에 의해 임의로 치환될 수 있고; 각각의 R^a는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤�테로사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬알킬, 헤�테로아릴, 또는 헤�테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고; 원자가가 허용하는 각각의 R^a는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로(-NO₂), 이미노(=N-H), 옥시모(=N-OH), 히드라진(=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2임) 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2임)로 임의로 치환될 수 있고; 각각의 R^b는 직접 결합 또는 직선형 또는 분지형 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌 쇄로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R^c는 직선형 또는 분지형 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 쇄이다. 당업자는 적절한 경우 치환기 자체가 치환될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0068] 본원에서 어구 "약제학적으로 허용되는"는 적절한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한, 합리적인 이익/위험 비율과 상응하는, 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0069] 본원에 사용된 어구 "약제학적으로 허용되는 부형제" 또는 "약제학적으로 허용되는 담체"는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비허클을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 맞고 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 하기를 포함한다: (1) 슈가, 예컨대 럭토스, 글루코스 및 슈크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나이트 룸 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 트라가칸트 분말; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원 없는 물; (17) 등장식염수; (18) 렇거 용액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이트 버퍼 용액; 및 (21) 약제학적 제형에 사용되는 다른 적합한 물질.

[0070] 용어 "대상체", "개체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 인간뿐만 아니라 비인간 포유동물(예컨

대, 비인간 영장류, 개, 말, 고양이, 돼지, 소, 유제 동물, 라고모프 등)을 지칭한다. 다양한 실시양태에서, 대상체는 외래환자로서 병원에서 또는 다른 임상 상황에서 의사 또는 다른 의료 종사자의 보살핌을 받는 인간(예컨대, 남성 성인, 여성 성인, 청소년 남성, 청소년 여성, 남성 아동, 여성 아동)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 의사 또는 다른 의료 종사자의 보살핌 또는 처방을 받지 않을 수 있다.

[0071] 본원에 사용된 어구 "이를 필요로 하는 대상체"는 본원에 기재된 화합물 또는 염으로 예방적 또는 치료적으로 치료될 병리를 앓거나 이에 대한 위험이 있는, 하기에 기재된 바와 같은 대상체를 지칭한다.

[0072] 용어 "투여하다", "투여되는", 및 "투여하는"은 정맥내, 동맥내, 경구, 비경구, 협측, 국소, 경피, 직장, 근육내, 피하, 골내, 경점막 또는 복강내 투여 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 경로를 통해 대상체에게 조성물을 제공하는 것으로 정의된다. 특정 실시양태에서, 조성물을 투여하는 경구 경로가 이용될 수 있다. 용어 "투여하다", "투여되는", 및 "투여하는"은 이를 필요로 하는 개체에게 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 전구약물을 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0073] 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 하기에 정의된 바와 같은 질환 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는 의도된 적용에 영향을 미치기에 충분한 본원에 기재된 화합물 또는 염의 양을 지칭한다. 치료학적 유효량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있는 의도된 적용(시험관내 또는 생체내), 또는 치료되는 대상체 및 질환 상태, 예컨대 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 다양할 수 있다. 이 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응, 예컨대 표적 단백질의 증식 감소 또는 활성의 하향 조절을 유도할 수 있는 용량에 적용될 수 있다. 특정 용량은 선택된 특정 화합물, 따라야 할 투여 요법, 다른 화합물과 함께 투여되는지의 여부, 투여 시기, 투여되는 조직, 및 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 수 있다.

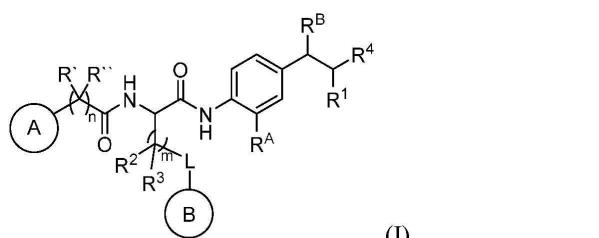
[0074] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함하지만 이에 제한되지 않는 질환, 장애 또는 의학적 병태와 관련하여 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 치료는 본원에 개시된 화합물 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 치료적 이익은 치료되는 근원적인 장애의 근절 또는 개선을 포함할 수 있다. 또한, 치료적 이익은 대상체가 여전히 근원적인 장애에 시달릴 수 있음에도 불구하고, 대상체에서 개선을 관찰하는 것과 같이 근원적인 장애와 관련된 생리학적 증상 중 하나 이상의 근절 또는 개선으로 달성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 예방적 이익을 위해, 조성물은 특정 질환이 발병할 위험이 있는 대상체, 또는 비록 질환의 진단이 이루어지지 않았을지라도, 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 대상체에게 투여된다. 치료는, 예컨대 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소, 지연 또는 완화하는 것을 포함할 수 있거나, 질환, 결함, 장애 또는 불리한 병태 등의 증상이 환자에 의해 경험되는 빈도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 치료는 질환 또는 병태의 일부 수준의 치료 또는 개선을 초래하는 방법을 지칭하기 위해 본원에서 사용될 수 있고, 병태의 완전한 예방을 포함하지만 이에 제한되지 않는 그 목적을 위한 다양한 결과를 고려할 수 있다.

[0075] 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애와 관련된 용어 "예방하다" 또는 "예방하는"은 통계적 샘플에서, 미처리 대조군 샘플에 비해 처리된 샘플에서 장애 또는 병태의 발생을 감소시키거나 미처리 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키거나 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭할 수 있다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "치료 효과"는 상기 기재된 바와 같은 치료 이익 및/또는 예방 이익을 포괄한다. 예방 효과는 질환 또는 병태의 출현을 지연시키거나 제거하는 것, 질환 또는 병태의 증상 개시를 지연시키거나 제거하는 것, 질환 또는 병태의 진행을 늦추거나 정지시키거나 역전시키는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

화합물

[0078] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0079]

[0080]

상기 식에서,

Ⓐ

는 임의로 치환된 C_{3-12} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로부터 선택되고, 고리 A 상의 하나 이상의 치환기는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

할로겐, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-\bar{N}(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$; 및

[0083]

C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-\bar{N}(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-\bar{N}(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{11})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

[0084]

C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

Ⓑ

는 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤�테로사이클로부터 선택되고, 고리 B 상의 하나 이상의 치환기는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

[0086]

할로겐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-\bar{N}(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, $-CN$; 및

[0087]

C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{12})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-\bar{N}(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{11})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

R^4 는 $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ 및 로부터 선택되고; 는 임의로 치환된 4원 내지 9원 헤테로사이클이고,

Ⓐ

상의 임의의 치환기는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

[0089]

할로겐, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-\bar{N}(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$; 및

[0090]

C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-\bar{N}(R^{13})C(O)R^{13}$,

$-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{13})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0091] L은 부재하거나 $-O-$ 및 $-NH-$ 로부터 선택되고;

[0092] R^A 는 수소, 할로겐, $-OR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로겐, OR^{14} , $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, NO_2 , $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0093] R^B 는 수소, 할로겐, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로겐, OR^{15} , $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, NO_2 , $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, R^A 또는 R^B 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

[0094] R' 및 R'' 는 수소, 할로겐, $-OR^{16}$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로겐, $--OR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0095] R^1 은 $-OR^{21}$, $-N(R^{21})(R^{22})$, $-N(R^{21})C(O)R^{22}$, $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$, $-N(R^{21})S(=O)_2N(R^{21})(R^{22})$, 및 $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ 로부터 선택되고;

[0096] R^2 및 R^3 은 각각 수소, 할로겐, $-OR^{17}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0097] 동일한 탄소에 결합된 R^2 및 R^3 은 함께 할로겐, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[0098] R^{21} 은 각각의 경우에 수소, 및 할로겐, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-C_6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0099] R^{22} 는 하기로부터 선택되고:

[0100] C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알카닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(=O)R^{13}$, $-S(=O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{13})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

[0101] C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이들 각각은 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨:

[0102] 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-S(=O)R^{18}$, $-S(=O)_2R^{18}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$; 및

[0103] C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알카닐로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)N(R^{18})_2$,

$^{\text{-}}\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{CN}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0104] C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로서, 각각은 할로겐, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0105] R^{23} 은 하기로부터 선택되고:

[0106] 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $=\text{O}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

[0107] C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이를 각각은 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $=\text{O}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0108] R^{24} 는 수소, 및 할로겐, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0109] R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , 및 R^{19} 는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

[0110] 수소; 및

[0111] 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

[0112] C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤�테로사이클로서, 이를 각각은 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨:

[0113] 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$; 및

[0114] 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

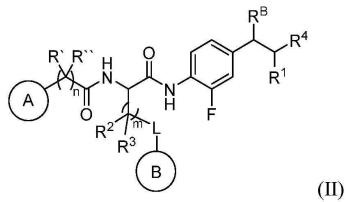
[0115] n 은 0 및 1로부터 선택되고;

[0116] m 은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0117] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염에 대해, R^{A} 는 수소, 불소, $-\text{OR}^{14}$, 및 할로겐, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{A} 는 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, $-\text{OR}^{14}$, 및 할로겐, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{A} 는 수소, 불소 및 염소로부터

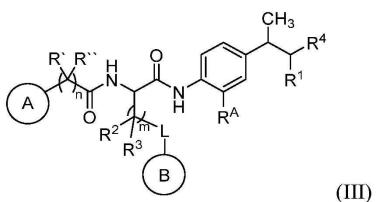
선택된다. 일부 실시양태에서, R^A 는 불소이다.

[0118] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II) 또는 이의 염으로부터 선택된다:

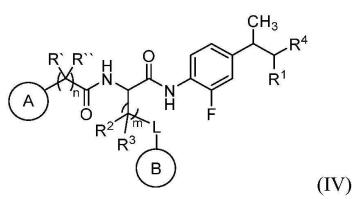


[0120] 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 염에 대해, R^B 는 수소, $-OR^{15}$, 및 할로겐, $-OR^{15}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^B 는 $-OMe$, $-OEt$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^B 는 메틸, $-CF_3$, $-CHF_2$, 및 $-CH_2F$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^B 는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^B 는 메틸이다.

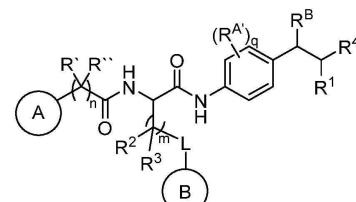
[0121] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III) 또는 이의 염이다:



[0123] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염에 대해, R^A 는 불소이고 R^B 는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV) 또는 이의 염에 의해 표시된다:



[0125] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 염은 화학식 (I')에 의해 표시된다:



[0127] 상기 식에서, 고리 A, 고리 B, n, m, R' , R'' , R^2 , R^3 , L, R^B , R^1 , 및 R^4 는 화학식 (I)에 대해 기재된 바와 같고; q는 0, 1, 2, 3, 또는 4로부터 선택되고; $R^{A'}$ 는 각각의 경우에 할로겐, $-OR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, C_{1-6} 알킬은 할로겐, $-OR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고; q는 R^B 이 수소인 경우 적어도 1이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I')의 화합물 또는 염에 대해, $R^{A'}$ 는 각각의 경우에 할로겐, $-OR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된

다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I')의 화합물 또는 염에 대해, $R^{A'}$ 는 각각의 경우에 할로겐, $-OR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-CN$, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 특정 실시양태에서, q는 0, 1, 또는 2로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, q는 1이다.

[0128] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A는 임의로 치환된 C_{3-12} 카르보사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 임의로 치환된 C_{3-12} 카르보사이클은 포화된다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 임의로 치환된 C_{3-12} 카르보사이클은 불포화된다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 임의로 치환된 C_{3-12} 카르보사이클은 스피로사이클, 용합된 바이사이클, 및 브리징된 바이사이클로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 임의로 치환된 C_{3-12} 카르보사이클은 스피로사이클, 용합된 바이사이클, 및 브리징된 바이사이클로부터 선택되는 C_{5-12} 카르보사이클이다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 임의로 치환된 C_{3-12} 카르보사이클은 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클이다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택된다.

[0129] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A는 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클은 포화된다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클은 불포화된다. 특정 실시양태에서, 임의로 치환된 3-12원 헤테로사이클은 5-9원 헤테로방향족 화합물과 같은 5-9원 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 5원 내지 12원 헤테로사이클은 스피로사이클, 용합된 바이사이클, 및 브리징된 바이사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클은 임의로 치환된 5원, 6원 또는 9원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 9원 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택된다.

[0130] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A의 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤�테로사이클은 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클은 산소 및 질소로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0131] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A 상의 치환기는 하기로부터 독립적으로 선택된다:

[0132] 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$; 및

[0133] 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서; C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클은 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 임의로 치환됨; 및

[0134] C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로서, 이들 각각은 할로겐, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨.

[0135] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A는 임의로 치환된 C_3-C_6 카르보사이클, 임의로 치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤�테로사이클, 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤�테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 사이클로프로필, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤�테로아릴, 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤�테로사이클로부터 선택된다.

[0136] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 티아졸, 티오펜, 인다졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 피롤, 푸란, 벤조티오펜, 벤조푸란, 티에노[2,3-*c*]피리딘, 티에노[2,3-*b*]피리딘, 푸로[3,2-*c*]피리딘, 4,6-디히드로푸로[3,4-*b*]푸란, 및 벤조디옥솔로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 임의로 치

환된다.

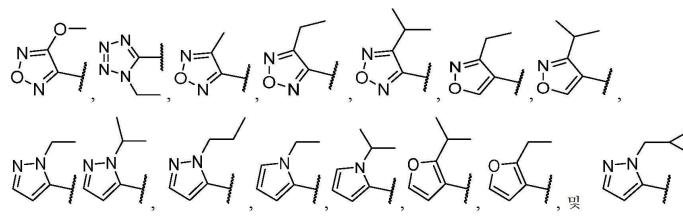
[0137] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, n 은 0이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, n 은 1이다.

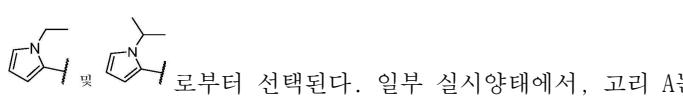
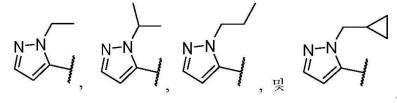
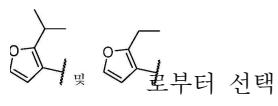
[0138] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, n 은 0이고 고리 A는 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로사이클 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤�테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤�테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다.

[0139] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A는 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴은 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-5} 카르보사이클, C_{3-5} 카르보사이클, 및 3원 내지 5원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴은 단일 치환기로 치환되고, 단일 치환기는 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-5} 카르보사이클, C_{3-5} 카르보사이클, 및 3원 내지 5원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0140] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴은 피라졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 이속사졸, 피롤, 및 푸란로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴은 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-5} 카르보사이클, C_{3-5} 카르보사이클, 및 3원 내지 5원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 피라졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 이속사졸, 피롤, 및 푸란으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴은 피라졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 이속사졸, 피롤, 및 푸란으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 단일 치환기로 치환되고, 단일 치환기는 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-5} 카르보사이클, C_{3-5} 카르보사이클, 및 3원 내지 5원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0141] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A의 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴은 $-OR^{11}$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-5} 카르보사이클, C_{3-5} 카르보사이클, 3원 내지 5원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 단일 치환기로 치환되고, R^{11} 은 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 피라졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 이속사졸, 피롤 및 푸피라졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 이속사졸, 피롤, 및 푸란으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 $-OR^{11}$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-5} 카르보사이클, C_{3-5} 카르보사이클, 3원 내지 5원 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되는 단일 치환기로 치환되고, R^{11} 은 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 일부 실

시양태에서, 고리 A는 로부터 선택된다. 일부 실

시양태에서, 고리 A는 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 로부터 선택된다.

고리 A는  및 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 , , , 및 로 부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다.

[0142] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A의 5원 모노사이클릭 헤테로아릴은 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이속사졸 및 페라졸로부터 선택되며, 이들 각각은 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로

로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  및  및  및 로 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  및 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  및 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  및 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  및 로부터 선택된다.

[0143] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A는 임의로 치환된 8원 내지 9원 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, 8원 내지 9원 헤�테로사이클은 할로겐, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 8원 내지 9원 헤�테로사이클은 방향족이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 바이사이클릭 고리로부터 선택되고, 바이사이클릭 고리는 5-6 융합된 고리 시스템이고 5원 고리는 1개 이하의 질소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 바이사이클릭 고리로부터 선택되고, 바이사이클릭 고리는 5-6 융합된 고리 시스템이고 5원 고리는 산소, 황, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 바이사이클릭 고리로부터 선택되고, 바이사이클릭 고리는 임의로 치환된 융합된 푸란 또는 임의로 치환된 융합된 티오펜으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 바이사이클릭 고리로부터 선택되고, 바이사이클릭 고리는 융합된 페라졸로부터 선택되지 않는다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

로부터 선택된다.

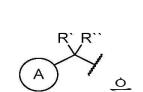
[0144] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R' 및 R" 각각은 할로겐, $-OR^{16}$, 및 할로겐, $-OR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R' 및 R" 각각은 불소 및 $-OR^{16}$ 으로부터 독립적으로 선택되고, R^{16} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R' 및 R"는 불소이다.

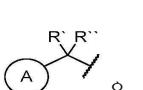
[0145] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, n은 1이고 고리 A는 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클, 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클, 및 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, n은 1이고 고리 A는 C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐,

5원 또는 6원 헤테로아릴, 및 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되며, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, n은 1이고 고리 A는 C₃₋₆ 사이클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 및 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되며, 이들 중 어느 하나는 할로겐, -OR¹¹, -N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -NO₂, -CN, 및 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0146] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, n은 1이고 고리 A는 1 또는 할로겐, -OR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NO₂, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₃₋₆ 카르보사이클이다.

[0147] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, n은 1이고 고리 A는 비치환된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, n은 1이고; 고리 A는 비치환된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로부터 선택되고;

R' 및 R" 각각은 불소이다. 일부 실시양태에서,  은  및 로부터 선택된다.

[0148] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, n은 1이고 고리 A는 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, n은 1이고 고리 A는 -OR¹¹, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖는 페닐이고; 각각의 R¹¹은 수소 및 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, n은 1이고; 고리 A는 -OR¹¹, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖는 페닐이고; 각각의 R¹¹은 수소 및 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R' 및 R"은 각각 불소이다. 일부 실시양태에서,  은 , , 및 로부터 선택된다.

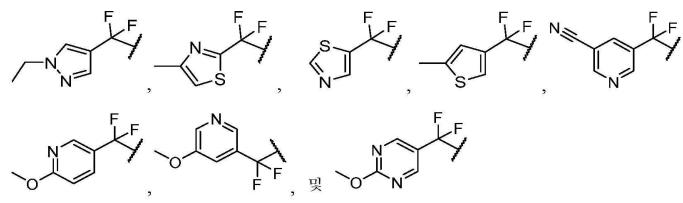
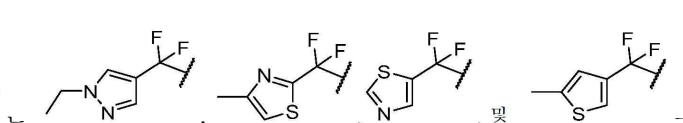
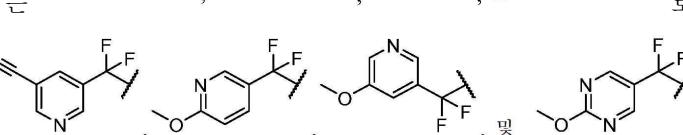
[0149] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A는 -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NO₂, -CN; 및 OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NO₂, -CN C₃₋₆ 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0150] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A는 -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NO₂, -CN; 및 OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NO₂, -CN C₃₋₆ 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0151] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A는 -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NO₂, 및 -CN으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이다.

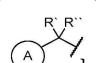
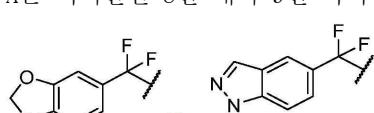
[0152] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 A는 -OR¹¹ 및 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, n은 1이고; 고리 A는 -OR¹¹ 및 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되는

하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴이고; R' 및 R"는 둘 다 불소이다. 일부 실시양태

에서,  는 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  는 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,  는 로부터 선택된다.

[0153]

일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, n은 1이고 고리 A는 $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$; 및 OR^{11} , $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, n은 1이고 고리 A는 임의로 치환된 9원 바이사이클릭이고, 임의로 치환된 9원 바이사이클릭은 5-6 바이사이클릭 융합된 고리 시스템이고 6원 고리는 헤테로원자를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, n은 1이고 고리 A는 비치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, n은 1이고; 고리 A는 비치환된 8원 내지 9원 바이사이클릭 고리이고; R' 및 R"는 둘 다 불소이다. 일부 실시양태에서,

 는 로부터 선택된다.

[0154]

일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염의 경우, m은 0이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다. 일부 실시양태에서, L은 $-O-$ 이다. 일부 실시양태에서, L은 $-NH-$ 이다. 일부 실시양태에서, L은 부재한다.

[0155]

일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, m은 0이고 L은 부재한다.

[0156]

일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 B는 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클은 포화된다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클은 불포화된다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 C_{3-10} 카르보사이클은 C_{3-9} 카르보사이클 또는 C_{5-9} 카르보사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 임의로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클은 임의로 치환된 모노사이클릭 C_{3-8} 카르보사이클이다. 일부 실시양태에서 고리 B는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로octyl, 및 페닐로부터 선택되고, 이들 각각은 불소, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕실로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0157]

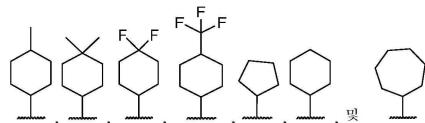
일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 B의 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클은 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클은 산소, 질소, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다.

[0158]

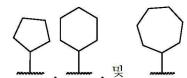
일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 B는 임의로 치환된 모노사이클릭 C_{3-8} 사이클로알킬 및 임의로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 카르보사이클로부터 선택되고, 고리 B 상의 하나 이상의 치환기는 각각의 경우에 할로겐, $-OR^{12}$, $-NO_2$, 및 $-CN$; 및 할로겐, $-OR^{12}$,

$-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

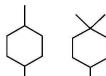
[0159] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 B는 할로겐, 및 할로겐, 및 할로겐, $-\text{OR}^{12}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 포화된 C_{3-8} 모노사이클릭 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸로부터 선택되고, 이들 각각은 할로겐, $-\text{OR}^{12}$, 및 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는



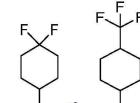
로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 B는



로부터

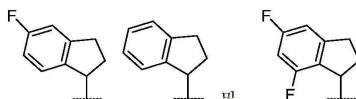


선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 및



로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 B는

[0160] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 고리 B는 임의로 치환된 9월 또는 10월 바이사이클릭 카르보사이클이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 5-6 융합된 고리 시스템으로부터 선택되는 임의로 치환된 9월 바이사이클릭 카르보사이클이고, 임의의 치환기는 할로겐, $-\text{OR}^{12}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 불소, 염소, $-\text{OR}^{12}$, 및 할로겐 및 $-\text{OR}^{12}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기



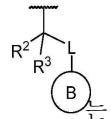
로 임의로 치환된 인단이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는

[0161] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, m 은 1이고 L은 부재한다. 일부 실시양태에서, m 은 1이고 L은 -0-이다.

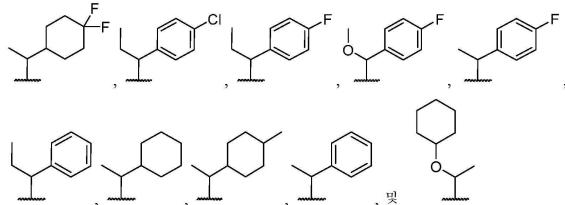
[0162] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^2 및 R^3 은 각각 수소, 할로겐, $-\text{OR}^{17}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 수소, $-\text{OR}^{17}$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; C_{1-6} 알킬은 할로겐, $-\text{OR}^{17}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 $-\text{OR}^{17}$ 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; C_{1-6} 알킬은 할로겐, $-\text{OR}^{17}$, 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 수소, $-0-\text{C}_{1-3}$ 알킬, 및 $-0-\text{C}_{1-3}$ 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 C_{3-8} 카르보사이클로부터 선택되고, 이들 각각은 불소, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕실로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 C_{3-8} 카르보사이클은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 포화된 C_{3-8} 카르보사이클, 및 임의로 치환된 포화된 C_{5-8} 카르보사이클으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 C_{3-8} 카르보사이클은 임의로 치환된 페닐 및 임의로 치환된 사이클

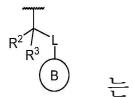
로 헥실로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 C₃₋₈ 카르보사이클은 임의로 치환된 페닐 및 임의로 치환



된 사이클로헥실로부터 선택되고; m은 1이고; L은 부재하거나 -O-이다. 일부 실시양태에서,

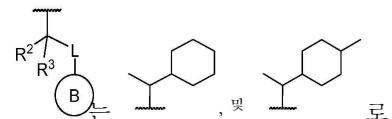
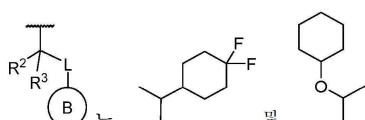


로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,



로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,

부터 선택된다. 일부 실시양태에서,



로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,

로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,

로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,

로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,

[0163] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R¹은 -N(R²¹)C(O)R²², -N(R²¹)C(O)OR²², 및 -N(R²¹)C(O)N(R²¹)(R²²)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R²¹은 각각의 경우에 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R²¹은 각각의 경우에 수소이다. 일부 실시양태에서, R²¹은 각각의 경우에 메틸, 에틸 및 프로필로부터 선택된다.

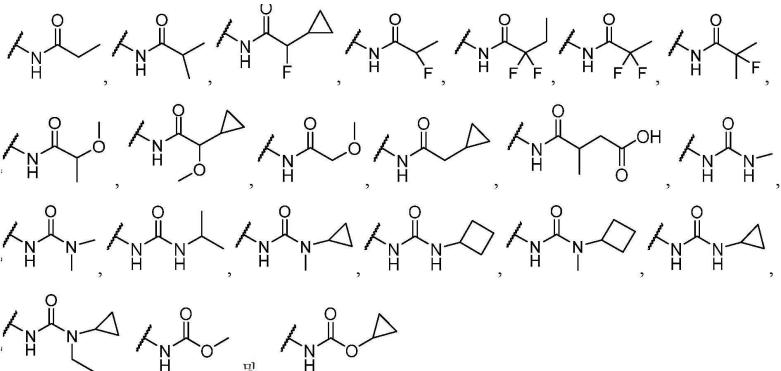
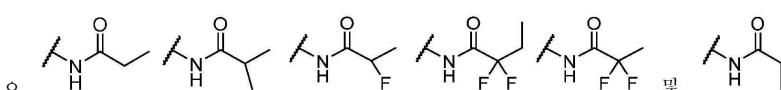
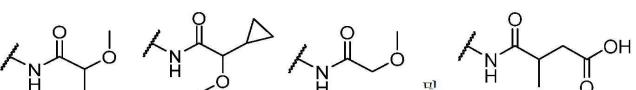
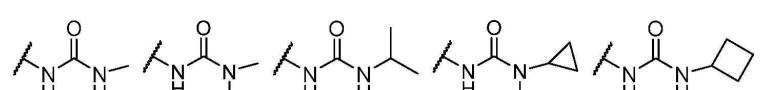
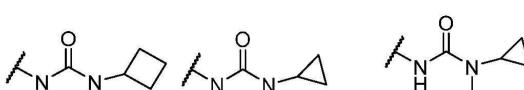
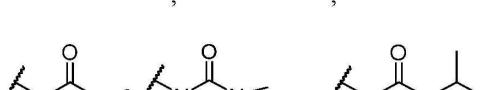
[0164] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R¹의 R²²은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃₋₈ 카르보사이클, 및 임의로 치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택된다.

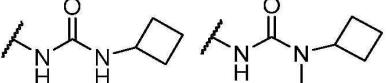
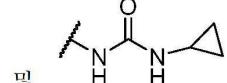
일부 실시양태에서, R¹의 R²²은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 C₃₋₇ 카르보사이클, 및 임의로 치환된 3원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클, 및 임의로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로사이클로부터 선택된다.

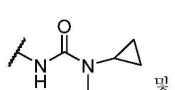
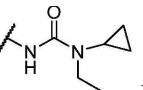
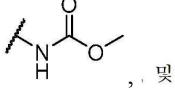
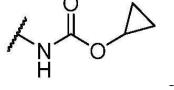
[0165] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R¹의 R²²는 하기로부터 선택된다:

[0166] 할로젠, -C(O)OR¹⁸, -OR¹⁸, 및 C₃₋₆ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;

[0167] 할로젠, -OR¹⁸, C₁₋₆ 알킬, 및 C₁₋₆ 할로알킬에 의해 임의로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬;

- [0168] 할로겐, $-\text{OR}^{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-(3원 내지 6원 헤테로사이클로알킬)로 임의로 치환된 3원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클; 및
- [0169] 할로겐, $-\text{OR}^{18}$, C_{1-6} 할로알킬로 임의로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로사이클.
- [0170] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 의 R^{22} 는 하기로부터 선택된다:
- [0171] 할로겐, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬;
- [0172] 할로겐으로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0173] $-\text{OR}^{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-(3원 내지 6원 헤�테로사이클로알킬)로 임의로 치환된 3원 내지 6원 모노사이클릭 헤�테로사이클; 및
- [0174] 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로사이클.
- [0175] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 은
- 
- 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은
- 
- 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,
- 
- 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은
- 
- 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은
- 
- 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은
- 
- 로부터 선택된다.
- 일부 실시양태에서, R^1 은
- 
- 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은

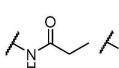
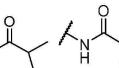
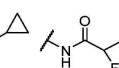
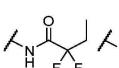
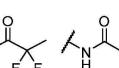
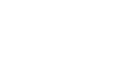
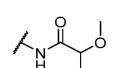
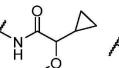
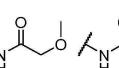
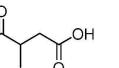
은  ,  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은

 및  로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은  및  로부터 선택된다.

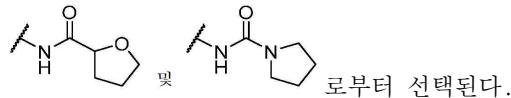
[0176] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 의 R^{22} 는 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 의 R^{22} 는 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, 및 $-NO_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{22} 는 비치환된 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_{22} 는 에틸이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 은 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 로부터 선택되고, R^1 의 R^{22} 는 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 일부 실시양태에서, R^1 은

이상의 치환기로 임의로 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  및  및  및  및  및  및  및  및 <img

[0180] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^{22} 는 임의로 치환된 포화된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{22} 는 테트라하이드로푸란, 피롤리딘 및 테트라하이드로티오펜으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{22} 는 비치환된 테트라하이드로푸란 및 비치환된 피롤리딘으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{22} 는



[0181] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 의 R^{22} 는 하기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택된다:

[0182] 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, $-CN$;

[0183] $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0184] C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로서, 이를 각각은 할로겐, $-OR^{18}$, 및 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨.

[0185] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 의 R^{22} 는 하기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 피라졸 및 이속사졸로부터 선택된다:

[0186] 할로겐, $-OR^{18}$, 및 $-NO_2$;

[0187] $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_1$ 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0188] $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{2-6}$ 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

[0189] C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로서, 이를 각각은 할로겐, $-OR^{18}$, 및 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨.

[0190] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 의 R^{22} 는 하기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 피라졸 및 이속사졸로부터 선택된다:

[0191] 할로겐, $-OR^{18}$, 및 $-NO_2$;

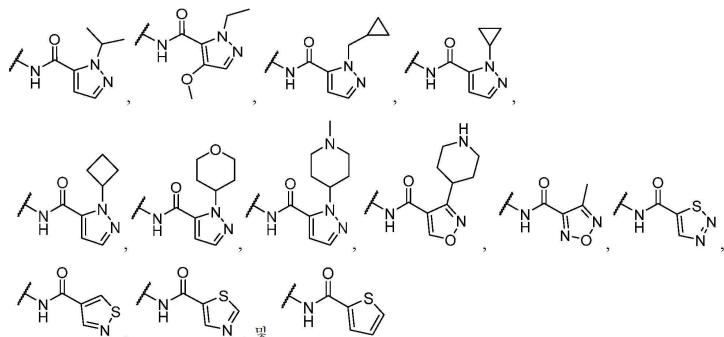
[0192] $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_1$ 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

[0193] $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-CN$, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤�테로사이클로부터 독립

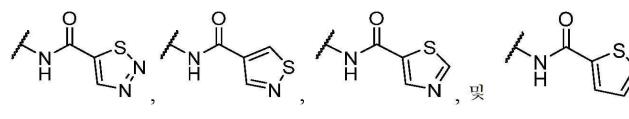
적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{2-6}$ 알킬로서, C_{3-6} 카르보사이클 및 3원 내지 6원 헤테로 사이클은 각각 할로젠, $-OR^{18}$, $-NO_2$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨.

일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 의 R^{22} 는 1,2,3-티아디아졸, 이소티아졸, 티아졸 및 티오펜으로부터 선택되고, 이를 중 임의의 것은 임의로 치환된다.

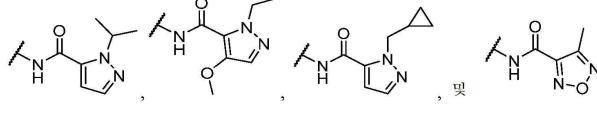
일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 은



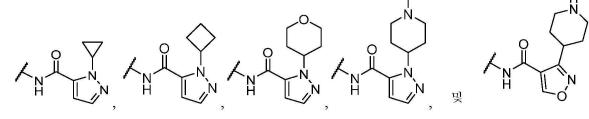
로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은



선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은

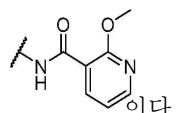


선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은



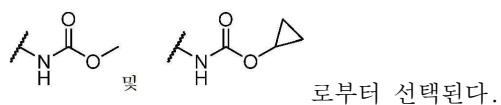
로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^{22} 는 $-OR^{18}$, $-OR^{18}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖는 6원 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, R^{22} 는 $-OR^{18}$ 및 $-OR^{18}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되



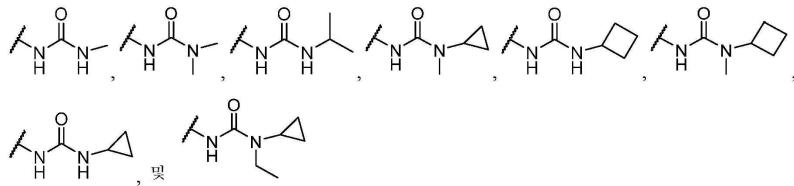
는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 피리딘이다. 일부 실시양태에서, R^1 은

일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 은 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 이고, R^{22} 는 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$; 및 할로겐, $-OR^{18}-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은



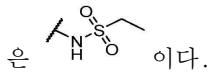
일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 은

$N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ 이고, R^{22} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필 및 사이클로부틸로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 할로젠, $-OR^{18}$, $-NO_2$, $-CN$, 및 $-C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은



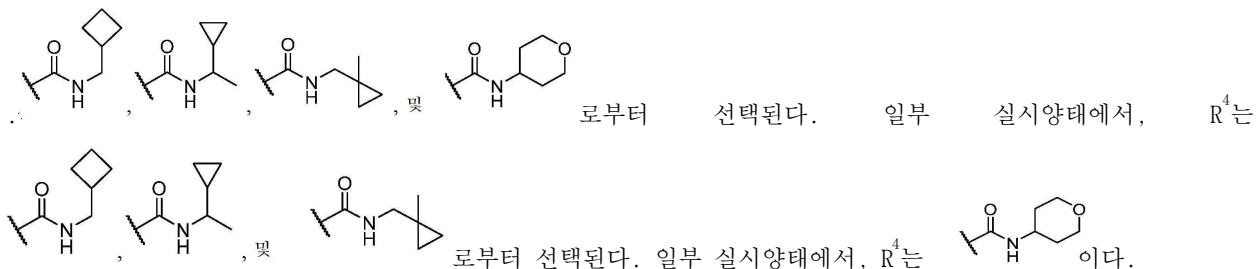
으로부터 선택된다.

[0199] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^1 은 $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ 또는 $-N(R^{21})S(=O)_2N(R^{21})(R^{22})$ 이고, RR^{22} 는 할로젠, $-OR^{18}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은

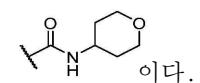


[0200] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^4 는 $-C(=O)N(R^{23})(R^2)$ 이고, R^{23} 은 할로젠, $-OR^{19}$, $-N(R^{19})_2$, $=O$, C_{1-C_6} 알킬, C_{1-C_6} 할로알킬, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로사이클, 예컨대, 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클이고, R^4 의 R^{24} 는 C_{1-6} 알킬 또는 수소이다.

[0201] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^4 는 $-C(=O)N(R^{23})(R^2)$ 이고, R^{23} 은 할로젠, $-OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NO_2$, CN , C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클은 각각 할로젠, $-OR^{19}$, $-N(R^{19})_2$, $=O$, C_{1-C_6} 알킬, C_{1-C_6} 할로알킬, 및 CN ; 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클 및 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 의 R^{24} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는



로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^4 는



[0202] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^4 은 이고, 는 임의로 치환된 포화된 4원 내지 9원 헤테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 는

임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 는 4원 내지 5원 헤테로사이클로부터 선택된다. 4원 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택된다. 4원 내지 7원 헤테로사이클로부터 선택된다. 및 4원 내지 8원

헤테로사이클로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 는 4원 헤테로사이클로부터 선택된다. 5원 헤테로사이클로부터 선택된다. 6원 헤테로사이클로부터 선택된다. 7원 헤테로사이클로부터 선택된다. 8원 헤테로사이

이클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, 는 7원 내지 9원 바이사이클릭 혼테로사이클로알킬, 예컨대 브릿징된 바이사이클릭 또는 스피로 바이사이클릭으로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, 는 산소, 질소, 황, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 적어도 하나의 혼테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 는 단일 질소 혼테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 는 할로겐, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OR^{13}$, $-NO_2$, $=O$, 및 할로겐, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OR^{13}$, $-NO_2$, $=O$, 및 C_{3-8} 카르보사이클 및 3 내지 8 원 혼테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0203]

일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, 는 임의로 치환된 포화된 혼테로사이클, 예컨대 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4원 내지 6원 혼테로사이클로알킬이다:

[0204]

할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$;

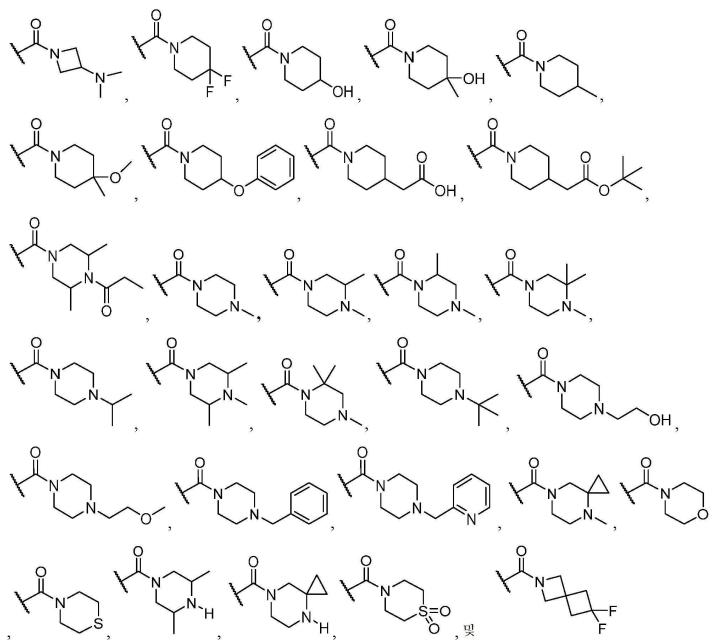
[0205]

$-OR^{13}$, $C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클은 각각 할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{13})$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 임의로 치환됨.

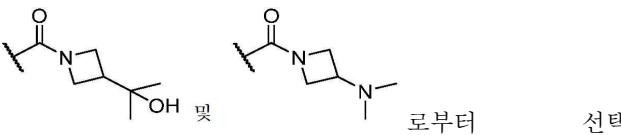
[0206]

일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^4 는 이고, 는 아제티딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드, 및 아자스피로[3.3]헵탄으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 가 인 경우, 는 아제티딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 및 티오모르폴린 1,1-디옥사이드로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환된다.

선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는



[0207]

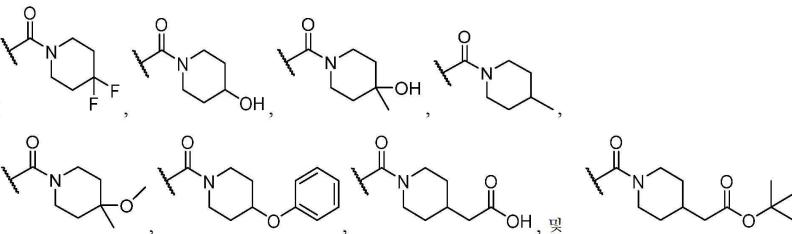
로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^4 는

로부터

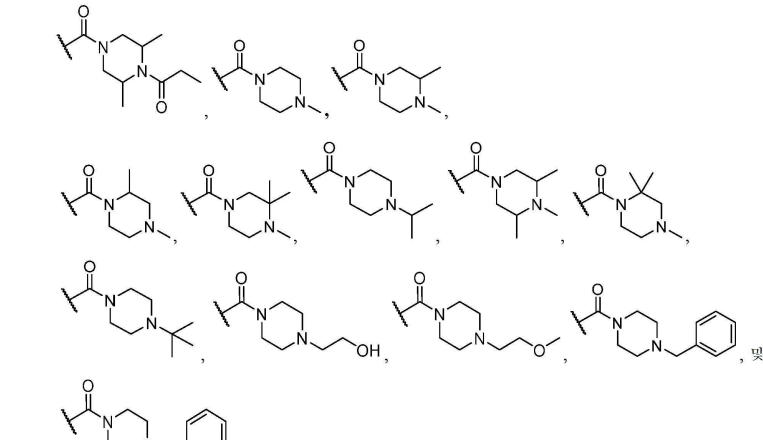
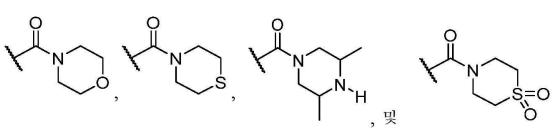
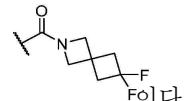
선택된다.

일부

실시양태에서,

 R^4 는

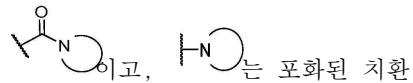
로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,

 R^4 는로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^4 는로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^4 는일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 염에 대해, R^4 는

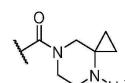
는 임의로 치환된 포화된 8원 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 포화된 8

[0208]

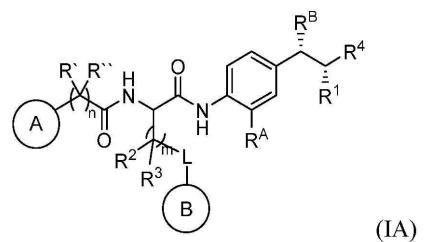
원 바이사이클릭 헤테로사이클은 할로겐, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OR^{13}$, $-NO_2$, $=O$, 및 할로겐, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OR^{13}$, $-NO_2$, $=O$, 및 C_{3-8} 카르보사이클 및 3 내지 8원 헤테로사이클로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는



된 8원 바이사이클릭 헤�테로사이클이고 이로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^4 는

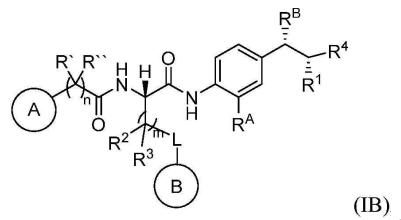


[0209] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기의 화학식 (IA) 또는 이의 염으로 표시된다:



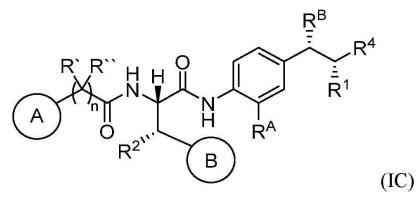
[0210] .

[0211] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기의 화학식 (IB) 또는 이의 염으로 표시된다:



[0212] .

[0213] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기의 화학식 (IC) 또는 이의 염으로 표시된다:

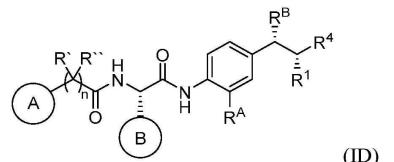


[0214] .

[0215] 상기 식에서,

[0216] R^2 은 $-OR^{17}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0217] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기의 화학식 (ID)로 표시된다:



[0218] .

[0219] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원의 실시예에 기재된 화합물 또는 이의 염으로부터 선택된다.

[0220] 특정 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), 또는 (ID)의 구조를 표시되는 화합물 또는 염을 제공하며,

A

[0221] 는 할로겐, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-5} 카르보사이클, C_{3-5} 카르보사이클, 및 3원 내지 5원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택되고;

B

[0222] 는 할로겐, 및 할로겐, 및 할로겐, $-OR^{12}$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-8} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 선택되고;

R⁴

[0223] 는 할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $=O$, 및 $-CN$; 및 H 로부터 선택되고, H 는 임의로 치환된 포화된 4원 내지 8원 헤테로사이클이고, H 상의 임의의 치환기는 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

R¹

[0224] 할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $=O$, 및 $-CN$; 및

R¹³

[0225] 할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $=O$, 및 $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨;

L

[0226] L은 부재하고;

R^A

[0227] R^A는 수소 및 할로겐, 예컨대 불소로부터 선택되고;

R^B

[0228] R^B는 수소, $-OMe$, $-OEt$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되고, R^A 또는 R^B 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

R'

[0229] R' 및 R"는 각각 할로겐이고;

R¹

[0230] R¹는 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$, $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$, 및 $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ 로부터 선택되고;

R²

[0231] R² 및 R³은 각각 수소, $-OR^{17}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R²¹

[0232] R²¹은 각각의 경우에 수소, 및 할로겐, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R²²

[0233] R²²는 할로겐, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, 및 $-NO_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁷, 및 R¹⁸

[0234] R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁷, 및 R¹⁸은 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

수소; 및

R¹

[0235] 할로겐, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬 $-NH_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤�테로사이클은 각각 할로겐, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬 $-NH_2$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로

부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

[0237] C₃₋₁₂ 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤테로사이클로서, 이들 각각은 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨:

[0238] 할로겐, -OH, -O-C₁-C₆ 알킬, -O-C₁-C₆ 할로알킬, -NH₂, -NO₂, =O, -CN; 및

[0239] 할로겐, -OH, -O-C₁-C₆ 알킬, -O-C₁-C₆ 할로알킬, -NH₂, -NO₂, =O, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;

[0240] n은 0 및 1로부터 선택되고;

[0241] m은 0, 1, 및 2로부터 선택되고, 바람직하게는 m은 0 또는 1이다.

[0242] 특정 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), 또는 (ID)의 구조로 표시되는 화합물 또는 염을 제공하고,

[0243] Ⓐ 는 피라졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 이속사졸, 피롤, 및 푸란으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로겐, -OR¹¹, -N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)R¹¹, -NO₂, -CN, C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-C₃₋₅ 카르보사이클, C₃₋₅ 카르보사이클, 및

3원 내지 5원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 예컨대 Ⓢ 는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 피라졸이고;

[0244] Ⓣ 는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸로부터 선택되고, 이들 각각은 할로겐, -OR¹², 및 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 예컨대 Ⓣ 는 C₁₋₃ 알킬로 임의로 치환된 사이클로헥실이고;

[0245] R⁴는 이고, 는 아제티딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드, 및 아자스페로[3.3]헵탄으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로겐, -OR¹³, 및 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 예컨대 는 C₁₋₃ 알킬로 임의로 치환된 피페라진이고;

[0246] L은 부재하고;

[0247] R^A는 수소 및 할로겐, 예컨대 불소로부터 선택되고;

[0248] R^B는 수소, -OMe, -OEt, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택되고, R^A 또는 R^B 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 예컨대 R^B는 메틸이고;

[0249] R' 및 R"는 각각 할로겐이고;

[0250] R¹은 -N(R²¹)C(O)R²², -N(R²¹)C(O)OR²², 및 -N(R²¹)C(O)N(R²¹)(R²²)로부터 선택되고, 예컨대 R¹은 -N(R²¹)C(O)R²²이고;

[0251] R²¹은 각각의 경우에 할로겐, -OR¹⁷, -N(R¹⁷)₂, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 수소 및 C₁-C₃으로부터 독립적으로 선택되고, 예컨대 R²¹은 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0252] R²²는 할로겐, -OR¹⁸, -SR¹⁸, -N(R¹⁸)₂, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸, C₃₋₁₀ 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, C₃₋₁₀ 카르보사이클

및 3원 내지 10원 헤테로사이클은 각각 할로겐, $-OR^{18}$, 및 $-NO_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 예컨대 R^{22} 는 C_{1-4} 알킬이고;

[0253] R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{17} , 및 R^{18} 은 각각의 경우에 하기로부터 독립적으로 선택되고:

[0254] 수소; 및

[0255] 할로겐, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬 $-NH_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로서, C_{3-10} 카르보사이클 및 3원 내지 10원 헤테로사이클은 각각 할로겐, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬 $-NH_2$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨; 및

[0256] C_{3-12} 카르보사이클 및 3원 내지 12원 헤테로사이클로서, 이들 각각은 하기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨:

[0257] 할로겐, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬 $-NH_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; 및

[0258] 할로겐, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬 $-NH_2$, $-NO_2$, $=O$, 및 $-CN$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0259] n 은 0 및 1로부터 선택되고, 예컨대 n 은 0이고;

[0260] m 은 0이다.

[0261] 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 이중 결합을 갖는 화학적 개체는 Z - 또는 E - 형태 (또는 시스- 또는 트랜스- 형태)로 존재할 수 있다. 또한, 일부 화학적 개체는 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 모든 Z , E 및 호변이성질체 형태를 포함하도록 의도된다.

[0262] "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 화합물이다. "입체이성질체"는 원자가 공간에서 배열되는 방식만 상이한 이성질체이다. "거울상이성질체"는 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 용어 "(\pm)"는 적절한 경우 라세미 혼합물을 지정하는 데 사용된다. "부분입체이성질체(diastereoisomer 또는 diastereomer)"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 지정된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우, 각각의 키랄 탄소에서의 입체 화학은 R 또는 S로 지정될 수 있다. 절대 구성을 알 수 없는 분해된 화합물은 소듐 D 라인의 광장에서 평면 편광을 회전시키는 방향(우회전성 또는 좌회전성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있으며, 비대칭 중심은 절대 입체화학 측면에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있다. 광학 활성 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나 통상의 기술을 이용하여 분해될 수 있다. 화합물의 광학 활성을 키랄 크로마토그래피 및 편광측정을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 방법을 통해 분석될 수 있으며, 다른 이성질체에 대한 한 입체이성질체의 우세 정도를 결정할 수 있다.

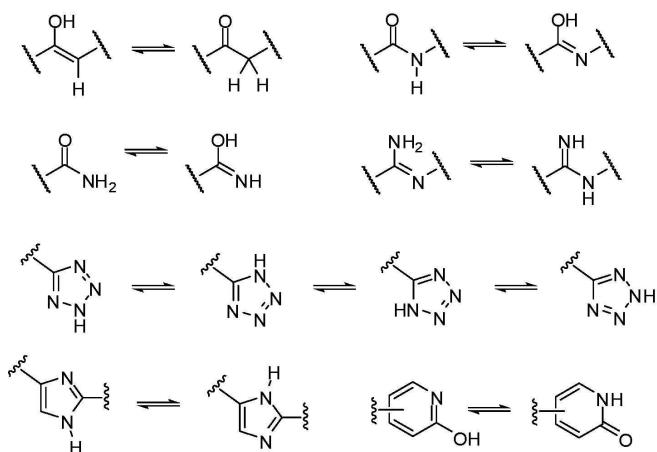
[0263] 입체화학이 화학 구조에 명시되지 않은 경우, 본원에 기재된 입체중심을 갖는 분자는 당업자에 의해 일상적인 실험으로 제조될 수 있는 정도로 이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 라세미체를 포함하는 거울상이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물 및 이들의 다른 혼합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 즉, 광학 활성 형태는 비대칭 합성에 의해 또는 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 분해에 의해 수득될 수 있다. 라세미체 또는 부분입체이성체의 혼합물의 분해는, 가능한 경우, 통상적인 방법, 예컨대 분해제의 존재 하에서의 결정화, 또는 예컨대 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 컬럼을 사용하는 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다. 또한, 2개의 거울상이성질체 중 하나가 농축된 2개의 거울상이성질체의 혼합물은 재결정화 및/또는 분쇄(trituration)에 의해 주요 거울상이성질체의 추가의 광학적으로 농축된 형태를 제공하도록 정제될 수 있다.

[0264] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 화합물의 2개 이상의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 포함할 수 있고, 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 모든 입체이성질체의 총 중량의 적어도 약 70 중

량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 98 중량%, 또는 적어도 약 99 중량% 또는 그 초과를 차지한다. 실질적으로 순수한 거울상이성질체를 생성하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예컨대, 단일 입체이성질체, 예컨대 입체이성질체가 실질적으로 없는 거울상이성질체는 광학 활성 분해제를 사용하는 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 이용하여 라세미 혼합물을 분해하여 수득될 수 있다(Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3): 283-302). 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 (1) 키랄 화합물을 사용한 이온성 부분입체이성질체 염의 형성 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약으로 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 키랄 조건 하에서 직접적으로 실질적으로 순수하거나 농축된 입체이성질체의 분리를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다. 거울상이성질체의 분리를 위한 또 다른 접근법은 유료 서비스 기준으로 키랄 테크놀로지스(Chiral Technologies)(www.chiraltech.com)에 의해 수행되는 것과 같은 유기 이동상을 사용하여 디아셀(Diacel) 키랄 컬럼 및 용출을 사용하는 것이다.

[0265]

"호변이성질체"는 분자의 한 원자에서 동일한 분자의 또 다른 원자로 양성자 이동이 가능한 분자를 의미한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제시된 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 상황에서 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비율은 물리적 상태, 온도, 용매 및 pH를 포함한 몇몇 요인에 따라 다르다. 호변이성질체 평형의 몇 가지 예는 하기와 같다:



[0266]

[0267]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 상이한 농축된 동위원소 형태, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C 및/또는 ^{14}C 의 함량이 농축된 형태로 사용된다. 한 특정 실시양태에서, 화합물은 적어도 하나의 위치에서 중수소화된다. 이러한 중수소화된 형태는 미국 특허 번호 5,846,514 및 6,334,997에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다. 미국 특허 번호 5,846,514 및 6,334,997에 기재된 바와 같이, 중수소화는 대사 안정성 및/또는 효능을 개선하여 약물의 작용 지속 기간을 증가시킬 수 있다.

[0268]

달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하도록 의도된다. 예컨대, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소로 대체된 것을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물이 본 개시내용의 범위 내에 있다.

[0269]

본 개시내용의 화합물은 임의로 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유한다. 예컨대, 화합물은 예컨대 중수소(^2H), 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 동위원소로 표지될 수 있다. ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , 및 ^{125}I 로의 동위원소 치환이 모두 고려된다. 방사성이든 아니든 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0270]

특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 ^1H 원자의 일부 또는 전부가 ^2H 원자로 대체된다. 중수소 함유 화합물의 합성 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 단지 비제한적인 예로서 하기 합성 방법을 포함한다.

[0271]

중수소 치환 화합물은 문헌(Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10)] 2000,

110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32)에 기재된 바와 같은 다양한 방법을 이용하여 합성된다.

[0272] 중수소화된 출발 물질은 쉽게 입수할 수 있으며 중수소 함유 화합물의 합성을 제공하기 위해 본원에 기재된 합성 방법에 적용된다. 많은 수의 중수소 함유 시약 및 빌딩 블록이 알드리치 케미컬 컴퍼니(Aldrich Chemical Co.)와 같은 화학 공급업체로부터 상업적으로 입수 가능하다.

[0273] 본 발명의 화합물은 또한, 예컨대 화합물의 다형체, 슈도다형체, 용매화물, 수화물, 비용매화된 다형체(무수화물 포함), 입체구조적 다형체, 및 무정형 형태 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하여, 이들 화합물의 결정형 및 무정형 형태, 약제학적으로 허용되는 염, 및 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물을 포함한다.

[0274] 본원에 기재된 화합물의 염, 특히 약제학적으로 허용되는 염이 본 개시내용에 포함된다. 충분히 산성인, 충분히 염기성인, 또는 둘 모두의 작용기를 갖는 본 개시내용의 화합물은 다수의 무기 염기, 및 무기 및 유기 산 중 임의의 것과 반응하여 염을 형성할 수 있다. 대안적으로, 4차 질소를 갖는 화합물과 같이 고유하게 하전된 화합물은 적절한 카운터이온, 예컨대 브로마이드, 클로라이드 또는 플루오라이드, 특히 브로마이드와 같은 할라이드와 염을 형성할 수 있다.

[0275] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 무정형 형태 뿐만 아니라 결정질 형태(다형체로도 공지됨)의 사용을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다. 또한, 일부 실시양태에서, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물이 본 개시내용의 범위에 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매로의 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 개시된 것으로 간주된다.

[0276] 본원에 기재된 화합물은 일부 경우에 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 다른 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분입체이성질체를 형성하고 재결정화, 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 분리함으로써 수행될 수 있다(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, 본 개시내용을 위해 참조로 본원에 포함됨). 입체이성질체는 또한 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0277] 특정 실시양태에서, 화합물 또는 화합물의 염은 전구약물일 수 있으며, 예컨대, 모 화합물의 히드록실은 에스테르 또는 카르보네이트로 제시되거나, 모 화합물에 존재하는 카르복실산은 에스테르로 제시된다. 용어 "전구약물"은 생리학적 조건 하에 본 개시내용의 약제로 전환되는 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 전구약물을 제조하는 하나의 방법은 생리학적 조건 하에 가수분해되어 원하는 분자를 나타내는 하나 이상의 선택된 모이어티를 포함하는 것이다. 다른 실시양태에서, 전구약물은 숙주 동물의 특정 표적 세포와 같은 숙주 동물의 효소 활성에 의해 전환된다. 예컨대, 에스테르 또는 카르보네이트(예컨대, 알콜 또는 카르복실산의 에스테르 또는 카르보네이트 및 포스폰산의 에스테르)는 본 개시내용의 바람직한 전구약물이다.

[0278] 전구약물은 어떤 상황에서는 모 약물보다 투여하기가 더 쉬울 수 있기 때문에 종종 유용하다. 예컨대, 이들은 경구 투여에 의해 생체이용 가능한 반면 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 모 약물에 비해 화합물의 세포 투과성을 향상시키는 데 도움이 될 수 있다. 전구약물은 또한 모 약물에 비해 약제학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 전구약물은 부위 특이적 조직으로의 약물 수송을 향상시키거나 세포 내부의 약물 체류를 증가시키기 위한 변형제로 사용하기 위한 가역적 약물 유도체로 설계될 수 있다.

[0279] 특정 실시양태에서, 전구약물은, 예컨대 효소적으로 또는 화학적으로 세포 내의 조건 하에 모 화합물로 전환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 모 화합물은, 예컨대 전구약물의 가수분해로부터 생성되는 산성 모이어티를 포함하며, 이는 세포 내의 조건 하에 하전될 수 있다. 특정 실시양태에서, 전구약물은 일단 세포막을 통해 세포 내로 통과하면 모 화합물로 전환된다. 특정 실시양태에서, 모 화합물은 감소된 친유성 및 증가된 친수성과 같은 전구약물에 비해 감소된 세포막 투과성 특성을 갖는다.

[0280] 일부 실시양태에서, 전구약물의 설계는 약제의 친유성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 전구약물의 설계는 유효 수용해도를 증가시킨다. 예컨대, 문현(Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen

and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 모두 이러한 개시를 위해 본원에 포함됨) 참조한다. 또 다른 실시양태에 따라, 본 개시내용은 상기 정의된 화합물의 제조 방법을 제공한다. 화합물은 통상적인 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 유리하게는, 이들 화합물은 용이하게 입수 가능한 출발 물질로부터 편리하게 합성된다.

[0281] 일부 실시양태에서, 전구약물의 설계는 약제의 친유성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 전구약물의 설계는 유효 수용해도를 증가시킨다. 예컨대, 문헌(Fedorak et al., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed et al., *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 모두 이러한 개시를 위해 본원에 포함됨)을 참조한다. 또 다른 실시양태에 따라, 본 개시내용은 상기 정의된 화합물의 제조 방법을 제공한다. 화합물은 통상적인 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 유리하게는, 이들 화합물은 용이하게 입수 가능한 출발 물질로부터 편리하게 합성된다.

[0282] 본원에 기재된 화합물을 합성하는 데 유용한 합성 화학 변형 및 방법론은 당업계에 공지되어 있으며, 예컨대 문헌(R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995))에 기재된 것을 포함한다.

약제학적 제형

[0283] 일부 측면에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제 및 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV)의 화합물 또는 염, 또는 본원의 실시예에 기재된 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0284] 약제학적 조성물은 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 제형화될 수 있다. 제형은 선택한 투여 경로에 따라 변형될 수 있다. 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 예컨대 화합물 또는 이의 염의 동결건조, 혼합, 용해, 유화, 캡슐화 또는 포획에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 유리 염기 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물 또는 이의 염을 포함할 수 있다.

[0285] 화합물 또는 이의 염의 제형화 방법은 임의의 화합물 또는 염을 하나 이상의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 제형화하여 고체, 반고체 또는 액체 조성물을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 고체 조성물은, 예컨대 분말, 정제, 분산성 파립 및 캡슐을 포함할 수 있고, 일부 측면에서, 고체 조성물은 무독성 보조물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 및 다른 약제학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 함유한다. 대안적으로, 화합물 또는 염은 사용 전에 적합한 비히클, 예컨대 멸균된 발열원이 없는 물로 재구성하기 위한 동결건조된 또는 분말 형태일 수 있다.

[0286] 약제학적 조성물은 적어도 하나의 활성 성분(예컨대, 화합물 또는 이의 염)을 포함할 수 있다. 활성 성분은, 예컨대 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합(예컨대, 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴 마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타실레이트) 마이크로캡슐)에 의해 제조된 마이크로캡슐에, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예컨대, 리포솜, 알부민 마이크로스피어, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐)에 또는 매크로에멀젼에 포획될 수 있다.

[0287] 약제학적 조성물은 종종 치료되는 특정 적응증에 필요한 하나 초과의 활성 화합물(예컨대, 화합물 또는 이의 염)을 추가로 포함할 수 있다. 활성 화합물은 서로 불리한 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 가질 수 있다. 이러한 분자는 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합되어 존재할 수 있다.

[0288] 조성물 및 제형은 멸균될 수 있다. 멸균은 멸균 여과를 통한 여과에 의해 달성될 수 있다.

[0289] 조성물은 주사제로서 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 주사용 제형의 비제한적인 예는 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 혼탁액, 용액 또는 액체를 포함할 수 있다. 적합한 유성 비히클은 비제한적으로 친유성 용매 또는

비히클, 예컨대 지방 오일 또는 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함할 수 있다. 수성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 혼탁액은 또한 적절한 안정화제를 함유할 수 있다. 주사는 볼루스 주입 또는 연속 주입을 위해 제형화될 수 있다. 대안적으로, 조성물은 사용 전에 적절한 비히클, 예컨대 멸균된 발열원이 없는 물과 함께 재구성하기 위한 동결건조된 또는 분말 형태일 수 있다.

[0291] 비경구 투여를 위해, 화합물 또는 이의 염은 약제학적으로 허용되는 비경구 비히클과 함께 단위 투여 주사 가능한 형태(예컨대, 용액, 혼탁액, 에멀젼)로 제형화될 수 있다. 이러한 비히클은 본질적으로 무독성이며 비치료적일 수 있다. 비히클은 물, 식염수, 링거 용액, 글루코스 용액 및 5% 인간 혈청 알부민일 수 있다. 고정유 및 에틸 올레이트와 같은 비수성 비히클도 사용될 수 있다. 리포솜은 담체로 사용될 수 있다. 비히클은 등장성 및 화학적 안정성을 향상시키는 물질(예컨대, 베퍼 및 보존제)과 같은 첨가제를 소량 함유할 수 있다.

[0292] 서방성 제제도 제조될 수 있다. 서방성 제제의 예는 화합물 또는 이의 염을 함유할 수 있는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함할 수 있으며, 이러한 매트릭스는 성형품(예컨대, 필름 또는 마이크로캡슐) 형태일 수 있다. 서방성 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔(예컨대, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐 알콜)), 폴리락터드, L-글루탐산과 γ 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 LUPRON DEPOTM(즉, 락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사 가능한 마이크로스피어) 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함할 수 있다.

[0293] 약제학적 제형은 저장을 위해 화합물 또는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 및/또는 안정화제와 혼합하여 제조될 수 있다. 이 제형은 동결건조 제형 또는 수용액일 수 있다. 허용되는 담체, 부형제 및/또는 안정화제는 사용된 용량 및 농도에서 수용자에게 무독성일 수 있다. 허용되는 담체, 부형제 및/또는 안정화제는 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산과 같은 베퍼; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제, 폴리펩티드; 혈청 알부민 또는 젤라틴과 같은 단백질; 친수성 중합체; 아미노산; 단당류, 이당류 및 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함한 다른 탄수화물; EDTA와 같은 퀼레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 슈가; 나트륨과 같은 염 형성 카운터 이온; 금속 착물; 및/또는 비이온성 계면활성제 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다.

[0294] 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염은 임의의 적합한 약제학적 제형으로 제형화될 수 있다. 본 개시내용의 약제학적 제형은 전형적으로 활성 성분(예컨대, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염)을 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 멸균 수성 용액 및 다양한 유기 용매, 투과 증진제, 항산화제, 가용화제 및 애주번트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 함유한다.

[0295] 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 화합물 또는 염의 분해를 억제하는 작용제와 함께 제형화된다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 염은 하나 이상의 항산화제와 함께 제형화된다. 허용되는 항산화제는 시트르산, d, I- a-토코페롤, BHA, BHT, 모노티오글리세롤, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르브산 및 프로필 갈레이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 제형은 0.1 내지 30%, 0.5 내지 25%, 1 내지 20%, 5 내지 15%, 또는 7 내지 12% (wt/wt) CCI-779, 0.5 내지 50%, 1 내지 40%, 5 내지 35%, 10 내지 25%, 또는 15 내지 20% (wt/wt) 수용성 중합체, 0.5 내지 10%, 1 내지 8%, 또는 3 내지 5% (wt/wt) 계면활성제, 및 0.001% 내지 1%, 0.01% 내지 1%, 또는 0.1% 내지 0.5% (wt/wt) 항산화제를 함유한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 제형의 항산화제는 0.001% 내지 3% wt/wt 범위의 농도로 사용될 것이다.

[0296] 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 약 4 내지 약 6의 pH를 유지하기 위한 pH 조절제와 함께 제형화된다. 허용되는 pH 조절제는 시트르산, 나트륨 시트레이트, 묽은 HCl, 및 본 개시내용의 화합물 또는 염을 함유하는 용액을 약 4 내지 약 6 범위의 pH로 완충시킬 수 있는 다른 약한 산 또는 염기를 포함한다.

[0297] 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 퀼레이트제 또는 금속 이온을 결합할 수 있는 다른 물질, 예컨대 에틸렌 디아민 테트라 아세트산(EDTA)과 함께 제형화되고, 이의 염은 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염의 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0298] 약제학적 제형은 투여 경로에 의존할 수 있는 임의의 적합한 형태로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물은 대상체에 투여하기 위한 제형으로 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제학

적 조성물은 경구, 정맥내, 동맥내, 에어로졸, 비경구, 협측, 국소, 경피, 직장, 근육내, 피하, 골내, 비강내, 폐내, 경점막, 흡입 및/또는 복강내 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, 제형은 경구 투여용으로 제형화된다. 예컨대, 약제학적 조성물은 환제, 정제, 캡슐, 흡입제, 액체 혼탁액, 액체 에멀젼, 젤 또는 분말의 형태로 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 액체, 젤, 반액체, 반고체 또는 고체 형태의 단위 용량으로 제형화될 수 있다.

- [0299] 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염의 양은 치료되는 포유동물, 장애 또는 병태의 중증도, 투여 속도, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염의 성향 및 처방 의사의 재량에 의존할 것이다.
- [0300] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV)의 약제학적으로 허용되는 담체는 항산화제인 생리학적으로 허용되는 화합물을 포함할 수 있다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 적어도 하나의 화합물 또는 염 및 경구 투여에 적합한 약제학적 부형제를 함유하는 경구 투여용 약제학적 조성물을 제공한다. 조성물은 고체, 액체, 젤, 반액체 또는 반고체 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 작용제를 추가로 포함한다.
- [0302] 경구 투여에 적합한 본 개시내용의 약제학적 조성물은 개별 제형, 예컨대 경질 또는 연질 캡슐, 카세, 트로키, 로젠지, 또는 정제, 또는 각각이 미리 결정된 양의 활성 성분을 분말로 함유하는 액체 또는 에어로졸 스프레이로서 또는 과립, 용액, 또는 수성 또는 비수성 액체, 수중유 에멀젼, 또는 유중수 액체 에멀젼 중의 혼탁액, 또는 분산성 분말 또는 과립, 또는 시럽 또는 엘릭시르에 제공될 수 있다. 이러한 제형은 전형적으로 활성 성분(들)을 담체와 화합시키는 단계를 포함하는 임의의 약학 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분(들)을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다를 균일하고 친밀하게 혼합한 다음, 필요한 경우 생성물을 원하는 프리젠테이션으로 성형함으로써 제조된다. 예컨대, 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는, 임의로 부형제, 예컨대 결합제, 윤활제, 불활성, 및/또는 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유 유동성 형태의 활성 성분(들)을 적합한 기계에서 압축하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 회석제로 적신 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 분말 화합물 또는 염의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.
- [0303] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염 및 주사에 적합한 약제학적 부형제를 함유하는 주사용 약제학적 조성물을 제공한다. 조성물 중 작용제의 성분 및 양은 본원에 기재된 바와 같다.
- [0304] 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염은 참기름, 옥수수유, 면실유 또는 땅콩유 뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약제학적 비히클과 함께 수성 또는 오일 혼탁액, 에멀젼으로 주사용으로 제형화될 수 있다.
- [0305] 식염수 수용액도 통상적으로 주사에 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 이들의 적합한 혼합물), 사이클로텍스트린 유도체, 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다. 적절한 유동성은, 예컨대 분산의 경우 필요한 입자 크기를 유지하기 위해 레시틴과 같은 코팅을 사용하고 계면활성제를 사용하여 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항세균제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 폐놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 야기될 수 있다.
- [0306] 약제학적 조성물은 또한 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염 및 경피, 흡입, 설하, 협측, 직장, 골내, 안내, 비강내, 경막외 또는 척수내 투여에 적합한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제로부터 제조될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물을 위한 제제는 당업계에 널리 공지되어 있다. 예컨대, 문헌(Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G., eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons *Pharmaceutical Sciences*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)을 참조한다.

[0307]

본 개시내용은 또한 키트를 제공한다. 키트는 적합한 포장에 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염 및 하나 이상의 추가 작용제를 사용 지침, 임상 연구에 대한 논의, 부작용 목록 등을 포함할 수 있는 서면 자료와 함께 포함할 수 있다. 이러한 키트는 또한 과학 문헌 참조, 포장 삽입 자료, 임상 시험 결과, 및/또는 이들의 요약 등과 같은 정보를 포함할 수 있으며, 이는 조성물의 활성 및/또는 이점을 나타내거나 확립하고/하거나 투약, 투여, 부작용, 약물 상호작용, 또는 의료 제공자에게 유용한 다른 정보를 기재한다. 이러한 정보는 다양한 연구, 예컨대 생체내 모델을 포함하는 실험 동물을 사용한 연구 및 인간 임상 시험을 기반으로 하는 연구의 결과를 기반으로 할 수 있다. 키트는 또 다른 작용제를 추가로 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염 및 작용제는 키트 내 별도의 용기에 별도의 조성물로 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염 및 작용제는 키트의 용기 내 단일 조성물로 제공된다. 적절한 포장 및 사용을 위한 추가 물품(예컨대, 액체 제제용 계량 컵, 공기에 대한 노출을 최소화하기 위한 호일 포장 등)은 당업계에 공지되어 있으며 키트에 포함될 수 있다. 본원에 기재된 키트는 의사, 간호사, 약사, 약전 관리자 등을 포함한 의료 제공자에게 제공, 판매 및/또는 홍보될 수 있다. 키트는 또한 일부 실시양태에서 소비자에게 직접 판매될 수 있다.

[0308]

본원에 제공된 조성물은 본원에 기재된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 예방, 치료 또는 개선에 유용한 본원에 제공된 하나 이상의 화합물의 치료학적 유효량 및 비히클을 함유한다. 본원에 제공된 화합물의 투여에 적합한 비히클은 특정 투여 방식에 적합한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 이러한 담체를 포함한다. 또한, 화합물은 조성물의 유일한 활성 성분으로 제형화되거나 다른 활성 성분과 조합될 수 있다.

[0309]

조성물은 본원에 제공된 하나 이상의 화합물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 화합물을 경구 투여를 위한 용액, 혼탁액, 정제, 분산성 정제, 환제, 캡슐, 분말, 서방성 제형 또는 엘리시르와 같은 적합한 제제로, 또는 비경구 투여 뿐만 아니라 국소 투여, 경피 투여 및 분무기, 가압 정량 흡입기 및 건조 분말 흡입기를 통한 경구 흡입을 위한 멀균 용액 또는 혼탁액으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 화합물은 당업계에 널리 공지된 기술 및 절차를 이용하여 조성물로 제형화된다(예컨대, 문헌(Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition (1999)) 참조).

[0310]

조성물에서, 유효 농도의 하나 이상의 화합물 또는 이의 유도체는 적합한 비히클과 혼합된다. 화합물은 상기 기재된 바와 같이 제형화 전에 상응하는 염, 에스테르, 에놀 에테르 또는 에스테르, 아세탈, 케탈, 오르토에스테르, 헤미아세탈, 헤미케탈, 산, 염기, 용매화물, 이온쌍, 수화물 또는 전구약물로서 유도체화될 수 있다. 조성물 중 화합물의 농도는 투여 시 본원에 기재된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키는 양의 전달에 효과적이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일 용량 투여용으로 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위해, 화합물의 중량 분획은 치료된 병태가 경감 또는 예방되거나 하나 이상의 증상이 개선되도록 하는 유효 농도로 선택된 비히클에 용해, 혼탁, 분산 또는 달리 혼합된다.

[0311]

활성 화합물은 치료되는 환자에게 바람직하지 않은 부작용이 없이 치료적으로 유용한 효과를 발휘하기에 충분한 양으로 비히클에 포함된다. 치료학적 유효 농도는 당업자에게 널리 공지된 시험관내 및 생체내 시스템에서 화합물을 시험함으로써 경험적으로 예측되고, 이어서 인간에 대한 용량을 위해 이로부터 외삽될 수 있다. 이어서, 인간 용량은 전형적으로 임상 시험에서 미세 조정되고 반응에 맞게 적정된다.

[0312]

조성물 중 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수, 불활성화 및 배설 속도, 화합물의 물리화학적 특성, 투여 일정 및 투여되는 양 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 요인에 따라 달라질 것이다. 예컨대, 전달되는 양은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 증상 중 하나 이상을 개선하기에 충분하다.

[0313]

화합물이 불충분한 용해도를 나타내는 경우, 리포솜, 전구약물, 착화/킬레이트화, 나노입자, 또는 에멀젼 또는 3차 템플레이팅의 사용과 같은 화합물을 용해시키는 방법을 이용할 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 디메틸су魄사이드(DMSO)와 같은 공용매 사용, TWEEN[®]과 같은 계면활성제 또는 표면 개질제, 사이클로덱스트린과 같은 착화제 사용 또는 향상된 이온화에 의한 용해(즉, 수성 중탄산나트륨에 용해)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 화합물의 전구약물과 같은 화합물의 유도체는 또한 효과적인 조성물을 제형화하는 데 사용될 수 있다.

[0314]

화합물(들)의 혼합 또는 첨가 시, 생성된 혼합물은 용액, 혼탁액, 에멀젼 등일 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 비히클에서 화합물의 용해도를 포함한 여러 요인에 따라 달라진다. 유효 농도는 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 증상을 개선하기에 충분하며 경험적으로 결정될 수 있다.

[0315]

조성물은 적응증에 적절한 제형, 예컨대 건조 분말 흡입기(DPI), 가압 정량 흡입기(pMDI), 분무기, 정제, 캡슐, 환제, 설하 테이프/생분해성 스트립, 정제 또는 캡슐, 분말, 과립, 로젠지, 로션, 납고, 좌제, 빠른 융성물, 경피 패치 또는 다른 경피 적용 디바이스/제제, 멸균 비경구 용액 또는 혼탁액, 경구 용액 또는 혼탁액, 적절한 양의 화합물 또는 이의 유도체를 함유하는 수중유 에멀젼으로 인간 및 동물에 투여하기 위해 제공된다. 치료학적 활성 화합물 및 이의 유도체는 일부 실시양태에서 단위 제형 또는 다중 제형으로 제형화되고 투여된다. 본원에 사용된 단위 제형은 인간 및 동물 대상체에 적합하고 당업계에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 각각의 단위 용량은 필요한 비허클과 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 치료학적 활성 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 단위 제형의 예는 앰플 및 주사기 및 개별 포장된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위 제형은 분획 또는 이의 배수로 투여될 수 있다. 다중 제형은 분리된 단위 제형으로 투여하기 위해 단일 용기에 포장된 복수의 동일한 단위 제형이다. 다중 제형의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병 또는 파인트 또는 갤런의 병을 포함한다. 따라서, 다중 제형은 포장에서 분리되지 않은 단위 용량의 배수이다.

[0316]

액체 조성물은, 예컨대 비허클, 예컨대 물, 식염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등에 상기 정의된 바와 같은 활성 화합물 및 임의의 애주번트를 용해, 분산 또는 달리 혼합하여 용액 또는 혼탁액, 콜로이드 성 분산액, 에멀젼 또는 리포솜 제형을 형성함으로써 제조될 수 있다. 원하는 경우, 투여될 조성물은 또한 습윤제, 유화제, 가용화제, pH 완충제 등과 같은 소량의 무독성 보조 물질, 예컨대 아세테이트, 나트륨 시트레이트, 사이클로텍스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 나트륨 아세테이트, 트리에탄올아민 올레아이트, 및 다른 이러한 작용제를 함유할 수 있다.

[0317]

이러한 제형을 제조하는 실제 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 명백할 것이다. 예컨대, 문현(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975 또는 이의 이후 판)을 참조한다.

[0318]

비허클 또는 담체로 구성된 밸런스와 함께 0.005% 내지 100% 범위의 활성 성분을 함유하는 제형 또는 조성물이 제조될 수 있다. 이러한 조성물의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 고려되는 조성물은 0.001%-100% 활성 성분, 한 실시양태에서 0.1-95%, 또 다른 실시양태에서 0.4-10%의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0319]

특정 실시양태에서, 조성물은 당업계에 널리 공지되어 있고, 예컨대 미국 약전(USP) 25-NF20 (2002)에 열거된 부형제를 함유하는 락토스 비함유 조성물이다. 일반적으로, 락토스 비함유 조성물은 활성 성분, 결합제/충전제 및 윤활제를 적절한 양으로 함유한다. 특정 락토스 비함유 제형은 활성 성분, 미결정질 셀룰로스, 호화 전분, 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0320]

물이 일부 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문에 활성 성분을 포함하는 무수 조성물 및 제형이 추가로 제공된다. 예컨대, 물의 첨가(예컨대, 5%)는 저장 수명 또는 시간 경과에 따른 제형의 안정성과 같은 특성을 결정하기 위해 장기간 저장을 시뮬레이션하는 수단으로 널리 받아들여지고 있다. 예컨대, 문현(Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80)을 참조한다. 실제로, 물 및 옥은 일부 화합물의 분해를 가속화한다. 따라서, 수분 및/또는 습도가 제형의 제조, 취급, 포장, 저장, 선적 및 사용 중에 흔히 접하게 되기 때문에 제형에 대한 물의 영향은 매우 중요할 수 있다.

[0321]

본원에 제공된 무수 조성물 및 제형은 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 이용하여 제조될 수 있다.

[0322]

무수 조성물은 이의 무수성을 유지하도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 일반적으로 적절한 처방 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 재료를 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 밀폐된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예컨대, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0323]

경구 제형은 고체, 젤 또는 액체이다. 고형 제형은 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말이다. 경구 정제의 유형은 장용 코팅, 슈가 코팅 또는 필름 코팅될 수 있는 압축된, 저작 가능한 로젠지 및 정제를 포함한다. 캡슐은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐일 수 있고, 과립 및 분말은 당업자에게 공지된 다른 성분과 조합하여 비발포성 또는 발포성 형태로 제공될 수 있다.

[0324]

특정 실시양태에서, 제형은, 예컨대 캡슐 또는 정제와 같은 고체 제형이다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등을 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 하나 이상을 함유할 수 있다: 결합제; 윤활제; 희석제; 활탁제; 봉해제; 착색제; 감미제; 향미제; 습윤제; 장용 코팅제; 필름 코팅제 및 변형된 이형제. 결합제의 예는 미세결정질 셀룰

로스, 메틸 파라벤, 폴리알킬렌옥사이드, 트라가칸트 검, 글루코스 용액, 아카시아 점액, 젤라틴 용액, 당밀, 폴리비닐피롤리딘, 포비돈, 크로스포비돈, 수크로스 및 전분 및 전분 유도체를 포함한다. 윤활제는 활석, 전분, 마그네슘/칼슘 스테아레이트, 석송자 및 스테아르산을 포함한다. 희석제는, 예컨대 락토스, 수크로스, 트레할로스, 리신, 류신, 레시틴, 전분, 카울린, 염, 만니톨 및 인산이칼슘을 포함한다. 활택제는 콜로이드성 이산화규소를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 봉해제는 크로스카멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 알긴산, 옥수수 전분, 감자 전분, 벤토나이트, 메틸셀룰로스, 한천 및 카르복시메틸셀룰로스를 포함한다. 착색제는, 예컨대 인증된 수용성 FD 및 C 염료, 이들의 혼합물; 및 알루미나 수화물에 혼탁된 수불용성 FD 및 C 염료 및 당업자에게 공지된 고급 착색 또는 위조 방지 색상/유백색 첨가제를 포함한다. 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨 및 사카린과 같은 인공 감미제 및 여러 분무 건조된 플레이버를 포함한다. 향미제는 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 플레이버 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같은(이에 제한되지 않음) 쾌적한 감각을 생성하거나 불쾌한 맛을 차폐하는 화합물의 합성 블렌드를 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 장용 코팅제는 지방산, 지방, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 필름 코팅제는 히드록시에틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 변형된 이형제는 Eudragit[®] 시리즈 및 셀룰로스 에스테르와 같은 중합체를 포함한다.

- [0325] 화합물 또는 이의 유도체는 위의 산성 환경으로부터 이를 보호하는 조성물로 제공될 수 있다. 예컨대, 조성물은 위에서 이의 통합성을 유지하고 장에서 활성 화합물을 방출하는 장용 코팅으로 제형화될 수 있다. 조성물은 또한 제산제 또는 다른 이러한 성분과 조합하여 제형화될 수 있다.
- [0326] 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 상기 유형의 물질 이외에 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예컨대 슈가 및 다른 장용제의 코팅을 함유할 수 있다. 화합물은 또한 엘릭시르, 혼탁액, 시럽, 웨이퍼, 스프링클, 츄잉껌 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물 외에 감미제로 수크로스 및 특정 보존제, 염료, 착색제 및 플레이버를 함유할 수 있다.
- [0327] 활성 물질은 또한 원하는 작용을 순상시키지 않는 다른 활성 물질 또는 제산제, H² 차단제 및 이뇨제와 같은 원하는 작용을 보충하는 물질과 혼합될 수 있다. 활성 성분은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 유도체이다. 더 높은 농도, 최대 약 98중량%의 활성 성분이 포함될 수 있다.
- [0328] 모든 실시양태에서, 정제 및 캡슐 제형은 활성 성분의 용해를 변형 또는 유지하기 위해 당업자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다. 따라서, 예컨대 이들은 페닐살리실레이트, 왁스 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트와 같은 통상적인 장에서 분해 가능한 코팅제로 코팅될 수 있다.
- [0329] 액체 경구 제형은 비발포성 과립으로부터 재구성된 수용액, 에멀젼, 혼탁액, 용액 및/또는 혼탁액 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다. 수용액은, 예컨대 엘릭시르 및 시럽을 포함한다. 에멀젼은 수중유 또는 유중수이다.
- [0330] 엘릭시르는 투명하고 단맛이 나는 히드로알콜 제제이다. 엘릭시르에 사용되는 비히클은 용매를 포함한다. 시럽은 슈가, 예컨대 수크로스의 농축된 수용액이며, 보존제를 함유할 수 있다. 에멀젼은 한 액체가 또 다른 액체 전체에 작은 구체 형태로 분산되는 2상 시스템이다. 에멀젼에 사용되는 담체는 비수성 액체, 유화제 및 보존제이다. 혼탁액은 혼탁제 및 보존제를 사용한다. 액체 경구 제형으로 재구성되는 비발포성 과립에 사용되는 허용 가능한 물질은 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함한다. 액체 경구 제형으로 재구성되는 발포성 과립에 사용되는 허용 가능한 물질은 유기산 및 이산화탄소 공급원을 포함한다. 착색제 및 향미제는 상기 제형 모두에 사용된다.
- [0331] 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알콜 및 시럽을 포함한다. 보존제의 예는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 나트륨 벤조에이트 및 알콜을 포함한다. 에멀젼에 사용되는 비수성 액체의 예는 광유 및 면실유를 포함한다. 유화제의 예는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 같은 계면활성제를 포함한다. 혼탁제는 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트라가칸트, 비검 및 아카시아를 포함한다. 감미제는 수크로스, 시럽, 글리세린 및 사카린과 같은 인공 감미제를 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 유기산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 중탄산나트륨과 탄산나트륨을 포함한다. 착색제는 인증된 수용성 FD 및 C 염료 및 이들의 혼합물을 포함한다. 향미제는 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 플레이버 및 기분 좋은 미각을 생성하는 화합물의 합성 블렌드를 포함한다.

- [0332] 고체 제형의 경우, 예컨대 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세라이드 중의 용액 또는 혼탁액은 일부 실시양태에서 젤라틴 캡슐에 캡슐화된다. 이러한 용액, 및 이의 제조 및 캡슐화는 미국 특허 번호 4,328,245; 4,409,239; 및 4,410,545에 개시되어 있다. 액체 제형의 경우, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여를 위해 쉽게 측정될 수 있도록 충분한 양의 액체 비허클, 예컨대 물로 희석될 수 있다.
- [0333] 대안적으로, 액체 또는 반고체 경구 제형은 활성 화합물 또는 염을 식물성 오일, 글리콜, 트리글리세라이드, 프로필렌 글리콜 에스테르(예컨대, 프로필렌 카르보네이트) 및 다른 이러한 담체에 용해 또는 분산시키고 이들 용액 또는 혼탁액을 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 셀에 캡슐화함으로써 제조될 수 있다. 다른 유용한 제형은 미국 특허 번호 RE28,819 및 4,358,603에 기재된 것을 포함한다. 간단히 말해서, 이러한 제형은 본원에 제공된 화합물, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임, 트리글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르(350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭함)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 디알킬화된 모노- 또는 폴리알킬렌 글리콜, 및 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT)과 같은 하나 이상의 항산화제, 부틸화된 히드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 히드로퀴논, 히드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 밀산, 소르비톨, 인산, 티오디프로피온산 및 이의 에스테르, 및 디티오카르바메이트을 함유하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0334] 다른 제형은 아세탈을 포함하는 수성 알콜 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 제형에 사용되는 알콜은 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 히드록실 기를 갖는 임의의 수흔화성 용매이다. 아세탈은 아세트알데히드 디에틸 아세탈과 같은 저급 알킬 알데히드의 디(저급 알킬) 아세탈을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0335] 일부 실시양태에서, 피하, 근육내 또는 정맥내 주사를 특징으로 하는 비경구 투여가 또한 본원에서 고려된다. 주사제는 액체 용액 또는 혼탁액, 주사 전 액체에 용액 또는 혼탁액에 적합한 고체 형태, 또는 에멀젼과 같은 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 주사제, 용액 및 에멀젼은 또한 하나 이상의 부형제를 함유한다. 적합한 부형제는, 예컨대 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 원하는 경우, 투여될 조성물은 또한 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해도 향상제, 및 다른 이러한 작용제, 예컨대 나트륨 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트 및 사이클로텍스트린과 같은 무독성 보조 물질을 소량 함유 할 수 있다.
- [0336] 일정한 수준의 용량이 유지되도록 느린 방출 또는 서방성 시스템의 이식(예컨대, 미국 특허 번호 3,710,795 참조)이 또한 본원에서 고려된다. 간략하게, 본원에서 제공되는 화합물은 고체 내부 매트릭스, 예컨대 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 히드로겔, 콜라겐, 가교된 폴리비닐알콜 및 가교된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트에 분산되고, 이는 외부 중합체 막, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리텐 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원공중합체, 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체(체액에 불용성)에 의해 둘러싸인다. 화합물은 방출 속도 제어 단계에서 외부 중합체 막을 통해 확산된다. 이러한 비경구 조성물에 함유된 활성 화합물의 백분율은 이의 특정 성질 뿐만 아니라 화합물의 활성 및 대상체의 필요에 크게 의존한다.
- [0337] 조성물의 비경구 투여는 정맥내, 피하 및 근육내 투여를 포함한다. 비경구 투여용 제제는 피하 정제, 주사용 멸균 혼탁액, 사용 직전에 비허클과 조합될 수 있는 멸균 건조 불용성 생성물 및 멸균 에멀젼을 포함하여 주사용 멸균 용액, 멸균 건조 가용성 생성물, 예컨대 사용 직전에 용매와 조합될 수 있는 동결건조 분말을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다.
- [0338] 정맥내 투여되는 경우, 적합한 담체는 생리 식염수 또는 포스페이트 완충된 식염수(PBS), 및 증점제 및 가용화제, 예컨대 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물을 함유하는 용액을 포함한다.
- [0339] 비경구 제제에 사용되는 비허클은 수성 비허클, 비수성 비허클, 항미생물제, 등장제, 벼퍼, 항산화제, 국부 마

취제, 혼탁제 및 분산제, 유화제, 격리제 또는 킬레이트제 및 다른 물질을 포함한다.

- [0340] 수성 비히클의 예는 염화나트륨 주사제, 링거 주사제, 등장성 텍스트로스 주사제, 멸균수 주사제, 텍스트로스 및 락테이트 링거 주사제를 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 식물성 기원의 고정유, 면실유, 옥수수유, 참기름 및 땅콩유를 포함한다. 정세균 또는 정진진균 농축의 항미생물제는 페놀 또는 크레졸, 수은, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-히드록시벤조산 에스테르, 티메로살, 벤잘코늄 클로라이드 및 벤제토늄 클로라이드를 포함하는 다중 용량 용기에 포장되는 비경구 제제에 첨가되어야 한다. 등장제는 염화나트륨 및 글루코스를 포함한다. 버퍼는 포스페이트 및 시트레이트를 포함한다. 항산화제는 중황산나트륨을 포함한다. 국부 마취제는 프로카인 히드로클로라이드를 포함한다. 혼탁제 및 분산제는 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리소르베이트 80(Tween[®] 80)을 포함한다. 금속 이온의 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다. 담체는 또한 수흔화성 비히클을 위한 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜; 및 pH 조정을 위한 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.
- [0341] 화합물의 농도는 주사가 원하는 약리학적 효과를 생성하는 유효량을 제공하도록 조정된다. 정확한 용량은 당업계에 공지된 바와 같이 환자 또는 동물의 연령, 체중, 체표면적 및 상태에 의존한다.
- [0342] 단위 투여 비경구 제제는 앰플, 바이알 또는 바늘이 달린 주사기에 포장된다. 비경구 투여를 위한 모든 제제는 당업계에 공지되어 있고 실시되는 바와 같이 멸균되어야 한다.
- [0343] 예시적으로, 활성 화합물을 함유하는 멸균 수용액의 정맥내 또는 동맥내 주입은 효과적인 투여 방식이다. 또 다른 실시양태는 원하는 약리학적 효과를 생성하기 위해 필요에 따라 주사되는 활성 물질을 함유하는 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 혼탁액이다.
- [0344] 주사제는 국부 및 전신 투여를 위해 설계된다. 일부 실시양태에서, 치료학적 유효 용량은 치료될 조직(들)에 적어도 약 0.01% w/w 내지 약 90% w/w 또는 그 초과, 특정 실시양태에서는 0.1% w/w 초과의 활성 화합물의 농도를 함유하도록 제형화된다.
- [0345] 화합물은 미분화된 형태 또는 다른 적합한 형태로 혼탁될 수 있거나 유도체화되어 보다 가용성인 활성 생성물을 생성하거나 전구약물을 생성할 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클에서 화합물의 용해도를 포함한 여러 요인에 따라 달라진다. 유효 농도는 병태의 증상을 개선하기에 충분하며 경험적으로 결정될 수 있다.
- [0346] 본원에 제공된 활성 성분은 제어 방출 수단에 의해 또는 당업자에게 널리 공지된 전달 디바이스에 의해 투여될 수 있다. 예는 미국 특허 번호 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 6,699,500 및 6,740,634에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 제형은, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투 시스템, 다중 코팅물, 마이크로입자, 리포솜, 마이크로스피어, 또는 다양한 비율로 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 이들의 조합을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 느린 방출 또는 서방출을 제공하도록 사용될 수 있다. 본원에 기재된 것을 포함하여, 당업자에게 공지된 적합한 제어 방출 제형은 본원에 제공된 활성 성분과 함께 사용하기 위해 용이하게 선택될 수 있다.
- [0347] 모든 제어 방출 생성물은 제어되지 않은 대응물에 의해 달성되는 것을 초과하여 약물 요법을 개선하는 공통의 목표를 갖는다. 이상적으로, 의학적 치료에서 최적으로 설계된 제어 방출 제제의 사용은 최소한의 시간 내에 병태를 치료하거나 제어하기 위해 사용되는 최소한의 약물 물질을 특징으로 한다. 제어 방출 제형의 이점은 약물의 확장된 활성, 감소된 투여 빈도 및 증가된 환자 순응도를 포함한다. 또한, 제어 방출 제형은 작용 개시 시간 또는 약물의 혈중 농도와 같은 다른 특징에 영향을 미치므로 부작용(예컨대, 역효과)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.
- [0348] 대부분의 제어 방출 제형은 초기에 원하는 치료 효과를 신속하게 생성하는 양의 약물(활성 성분)을 방출하고 연장된 기간에 걸쳐 이러한 수준의 치료 또는 예방 효과를 유지하기 위해 다른 양의 약물을 점진적으로 지속적으로 방출하도록 설계된다. 체내에서 이러한 일정한 수준의 약물을 유지하기 위해서는, 대사되어 신체로부터 배설되는 약물의 양을 대체할 속도로 약물이 제형으로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어 방출은 pH, 온도, 효소, 물, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 조건에 의해 자극될 수

있다.

[0349] 특정 실시양태에서, 작용제는 정맥내 주입, 이식가능한 삼투 펌프, 경피 패치, 리포솜, 또는 다른 투여 방식을 이용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 펌프가 사용될 수 있다(Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). 다른 실시양태에서, 종합체 물질이 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 제어 방출 시스템은 치료 표적에 근접하게 배치될 수 있으며, 따라서 전신 용량의 일부만을 필요로 한다(예컨대, 문헌(Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)) 참조). 일부 실시양태에서, 제어 방출 디바이스는 부적절한 면역 활성화 부위 또는 중앙 부근에서 대상체 내로 도입된다. 다른 제어 방출 시스템은 랑거(Langer)의 검토에서 논의된다(Science 249:1527-1533(1990)). 활성 성분은 고체 내부 매트릭스, 예컨대 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 아크릴과 메타크릴산의 에스테르의 히드로겔과 같은 친수성 중합체, 콜라겐, 가교된 폴리비닐알콜 및 가교된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트에 분산될 수 있고, 이는 외부 중합체 막, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌-프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원공중합체, 에틸렌/비닐옥시에탄을 공중합체(체액에 불용성)에 의해 둘러싸인다. 이어서, 활성 성분은 방출 속도 제어 단계에서 외부 중합체 막을 통해 확산된다. 이러한 비경구 조성물에 함유된 활성 화합물의 백분율은 이의 특정 성질 뿐만 아니라 대상체의 필요에 크게 의존한다.

[0350] 용액, 에멀젼 및 다른 혼합물로서 투여를 위해 재구성될 수 있는 동결건조된 분말이 또한 본원에서 관심 대상이다. 이들은 또한 고체 또는 젤로 재구성 및 제형화될 수 있다.

[0351] 멸균 동결건조 분말은 본원에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 적합한 용매에 용해시켜 제조된다. 용매는 분말 또는 분말로부터 제조된 재구성된 용액의 안정성 또는 다른 약리학적 성분을 개선하는 부형제를 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 항산화제, 버퍼 및 중량제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 부형제는 엑스트로스, 소르비톨, 프룩토스, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코스, 수크로스 및 다른 적합한 작용제로부터 선택된다. 용매는 약 중성 pH에서 시트레이트, 인산나트륨 또는 인산칼륨과 같은 버퍼 또는 당업자에게 공지된 다른 버퍼를 함유할 수 있다. 용액의 후속 멸균 여과에 이어 당업자에게 공지된 표준 조건 하에서의 동결건조는 원하는 제형을 제공한다. 일부 실시양태에서, 생성된 용액은 동결건조를 위해 바이알에 분배될 것이다. 각각의 바이알은 단일 용량 또는 다중 용량의 화합물을 함유할 것이다. 동결건조된 분말은 약 4°C 내지 실온과 같은 적절한 조건 하에서 저장될 수 있다.

[0352] 주사용수로 이 동결건조 분말을 재구성하면 비경구 투여용 제형이 제공된다. 재구성을 위해 동결건조된 분말을 멸균수 또는 다른 적절한 담체에 첨가한다. 정확한 양은 선택한 화합물에 따라 다르다. 이러한 양은 경험적으로 결정될 수 있다.

[0353] 국소 혼합물은 국부 및 전신 투여에 대해 기재된 바와 같이 제조된다. 생성된 혼합물은 용액, 혼탁액, 에멀젼 등일 수 있고, 크림, 젤, 연고, 에멀젼, 용액, 엘릭시르, 로션, 혼탁액, 텅크제, 페이스트, 포움, 에어로졸, 관주제, 스프레이, 좌제, 붕대, 피부 패치 또는 국소 투여에 적합한 임의의 다른 제형으로 제형화된다.

[0354] 화합물 또는 이의 유도체는, 예컨대 흡입에 의한 국소 적용을 위한 에어로졸로서 제형화될 수 있다(예컨대, 염증 질환, 특히 천식의 치료에 유용한 스테로이드의 전달을 위한 에어로졸을 기재하는 미국 특허 번호 4,044,126, 4,414,209, 및 4,364,923 참조). 호흡기에 투여하기 위한 이러한 제형은 분무기용 에어로졸 또는 용액의 형태, 또는 흡입용 미세 분말로서 단독으로 또는 락토스와 같은 불활성 담체와 조합될 수 있다. 이러한 경우에, 제형의 입자는 일부 실시양태에서 5 마이크론 미만, 다른 실시양태에서 10 마이크론 미만의 매쓰 중앙 기하학적 직경을 가질 것이다.

[0355] 흡입에 적합한 화합물 또는 유도체의 경구 흡입 제형은 정량 흡입기, 건조 분말 흡입기 및 분무기 또는 정량 액체 분배 시스템으로부터 투여하기 위한 액체 제제를 포함한다. 정량 흡입기 및 건조 분말 흡입기 둘 다의 경우, 화합물 또는 유도체의 결정질 형태가 더 긴 생성물 안정성을 부여하기 위해 바람직한 물리적 형태의 약물이다.

- [0356] 당업자에게 공지된 입자 크기 감소 방법에 추가하여, 화합물 또는 유도체의 결정질 입자는 단일 단계로 원하는 크기의 흡입 가능한 입자를 생성함으로써 흡입 전달을 위한 이러한 입자의 생성에 상당한 이점을 제공하는 초임계 유체 처리를 이용하여 생성될 수 있다(예컨대, 국제 공개 번호 WO2005/025506). 마이크로결정에 대한 제어된 입자 크기는 화합물 또는 유도체의 상당 분획이 폐에 침착되도록 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이를 입자는 약 0.1 내지 약 10 마이크론, 다른 실시양태에서 약 1 내지 약 5 마이크론 및 또 다른 실시양태에서 약 1.2 내지 약 3 마이크론의 매쓰 중앙 공기 역학적 직경을 갖는다.
- [0357] 불활성 및 불연성 HFA 추진제는 HFA 134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄) 및 HFA 227e(1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판)으로부터 선택되며, 단독으로 또는 화합물 또는 유도체의 결정 입자의 밀도와 일치하는 비율로 제공된다. 비율은 또한 생성물 혼탁액이 유해한 침전 또는 크림을 피하고(비가역적인 응집체를 침전시킬 수 있음) 대신 흔들 때 쉽게 분산되는 느슨하게 응집된 시스템을 촉진하도록 선택된다. 느슨하게 응집된 시스템은 pMDI 캐니스터에 최적의 안정성을 제공하는 것으로 잘 알려져 있다. 제형의 특성으로 인해 제형은 에탄올 및 계면활성제/안정화제를 함유하지 않았다.
- [0358] 화합물은 국부 또는 국소 적용을 위해, 예컨대 젤, 크림 및 로션의 형태로 눈과 같은 피부 및 점막에 국소 적용을 위해 및 눈에 적용하기 위해 또는 수조내 또는 척수내 적용하기 위해 제형화될 수 있다. 국소 투여는 경피 전달 및 또한 눈 또는 점막으로의 투여, 또는 흡입 요법을 위해 고려된다. 활성 화합물의 비강 용액을 단독으로 또는 다른 부형제와 조합하여 투여할 수도 있다.
- [0359] 비강 투여의 경우, 제제는 에어로졸 적용을 위해 액체 담체, 특히 수성 담체에 용해 또는 혼탁된 에스테르화된 포스포네이트 화합물을 함유할 수 있다. 담체는 프로필렌 글리콜과 같은 가용화제 또는 혼탁제, 계면활성제, 레시틴 또는 사이클로텍스트린과 같은 흡수 증진제, 또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0360] 용액, 특히 눈 사용을 위한 용액은 적절한 염과 함께 pH 약 5-7.4인 0.01% - 10% 등장성 용액으로 제형화될 수 있다.
- [0361] 이온영동 및 전기영동 디바이스를 포함하는 경피 패치와 같은 다른 투여 경로, 및 직장 투여도 본원에서 고려된다.
- [0362] 이온영동 및 전기영동 디바이스를 포함하는 경피 패치는 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예컨대, 이러한 패치는 미국 특허 번호 6,267,983, 6,261,595, 6,256,533, 6,167,301, 6,024,975, 6,010715, 5,985,317, 5,983,134, 5,948,433 및 5,860,957에 개시되어 있다.
- [0363] 예컨대, 직장 투여를 위한 제형은 직장 좌제, 캡슐 및 전신 효과를 위한 정제이다. 본원에서 사용되는 직장 좌제는 직장 내로 삽입하기 위한 고체 바디를 의미하며, 이는 체온에서 녹거나 연화되어 하나 이상의 약리학적 또는 치료학적 활성 성분을 방출한다. 직장 좌제에 활용되는 물질은 베이스 또는 비히클 및 용점을 높이는 작용제이다. 베이스의 예는 코코아 버터(테오브로마 오일), 글리세린-젤라틴, 카르보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜) 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세라이드의 적절한 혼합물을 포함한다. 다양한 베이스의 조합이 사용될 수 있다. 좌제의 용점을 높이는 작용제는 경립 및 왁스를 포함한다. 직장 좌제는 압축 방법 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 직장 좌제의 중량은 한 실시양태에서 약 2 내지 3 g이다. 직장 투여용 정제 및 캡슐은 경구 투여용 제형에 대한 것과 동일한 물질 및 동일한 방법으로 제조된다.
- [0364] 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 유도체는 또한 치료될 대상체의 특정 조직, 수용체 또는 신체의 다른 영역을 표적으로 하도록 제형화될 수 있다. 많은 이러한 표적화 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 이러한 모든 표적화 방법은 본 발명의 조성물에 이용하기 위해 본원에서 고려된다. 표적화 방법의 비제한적 예에 대해, 예컨대 미국 특허 번호 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 및 5,709,874를 참조한다.
- [0365] 일부 실시양태에서, 종양 표적화된 리포솜과 같은 조직 표적화된 리포솜을 포함하는 리포솜 혼탁액이 또한 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예컨대, 리포솜 제형은 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 간단히 말해서, 다층 소포(MLV's)와 같은 리포솜은 플라스크 내부에서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜 세린(7:3 몰비)을 건조시켜 형성될 수 있다. 이가 양이온이 결여된 포스페이트 완충 식염수(PBS) 중의 본원에 제공된 화합물의 용액을 첨가하고 지질 필름이 분산될 때까지 플라스크를 흔든다. 생성된 소포를 세척하여 캡슐화되지 않은 화합물을 제거하고, 원심분리에 의해 펠렛화한 다음, PBS에 재현탁시킨다.

- [0366] 화합물 또는 유도체는 포장재, 포장재 내의 상기 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에 효과적인 본원에 제공된 화합물 또는 이의 유도체, 및 화합물 또는 이의 조성물 또는 유도체가 상기 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에 사용된다는 것을 나타내는 라벨을 함유하는 제조 물품으로 포장될 수 있다.
- [0367] 본원에 제공된 제조 물품은 포장재를 함유한다. 생성물 포장에 사용하기 위한 포장재는 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예컨대, 미국 특허 번호 5,323,907, 5,052,558 및 5,033,252를 참조한다. 포장재의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장재를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에서 제공되는 화합물 및 조성물의 다수의 제형은 본원에 기재된 임의의 질환 또는 장애에 대한 다양한 치료로서 고려된다.
- [0368] 감염성 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위해, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 치료학적 유효량으로 투여 또는 적용된다. 인간 치료제에서, 의사는 예방 또는 치유 치료에 따라, 및 연령, 체중, 질환의 단계 및 치료될 대상체에 특정한 다른 요인에 따라 가장 적절한 투여 요법을 결정할 것이다. 감염성 질환의 예방 또는 치료에 효과적일 본원에 제공된 제형 중 활성 성분의 양은 질환 또는 병태의 성질 및 중증도, 및 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 빈도 및 용량은 또한 투여되는 특정 요법(예컨대, 치료제 또는 예방제), 감염의 중증도, 투여 경로 뿐만 아니라 연령, 체중, 반응, 및 대상체의 과거 병력에 따라 각각의 대상체에 대해 특정한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0369] 제형의 예시적인 용량은 대상체의 킬로그램당 활성 화합물의 밀리그램 또는 마이크로그램 양(예컨대, 킬로그램당 약 1 마이크로그램 내지 킬로그램당 약 50 밀리그램, 킬로그램당 약 10 마이크로그램 내지 킬로그램당 약 30 밀리그램, 킬로그램당 약 100 마이크로그램 내지 킬로그램당 약 10 밀리그램, 또는 킬로그램당 약 100 마이크로그램 내지 킬로그램당 약 5 밀리그램)을 포함한다.
- [0370] 일부 실시양태에서, 치료학적 유효 용량은 약 0.001 ng/ml 내지 약 50-200 μ g/ml의 활성 성분의 혈청 농도를 생성해야 한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 1일 체중 킬로그램당 화합물 약 0.0001 mg 내지 약 70 mg의 용량을 제공해야 한다. 투여 단위 형태는 투여 단위 형태당 약 0.01 mg, 0.1 mg 또는 1 mg 내지 약 500 mg, 1000 mg 또는 5000 mg, 및 일부 실시양태에서 약 10 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분 또는 필수 성분의 조합을 제공하도록 제조된다.
- [0371] 활성 성분은 한 번에 투여될 수 있거나 시간 간격을 두고 투여될 더 작은 용량의 수로 분할될 수 있다. 정확한 용량 및 치료 기간은 치료되는 질환의 함수이며, 공지된 시험 프로토콜을 이용하거나 생체내 또는 시험관내 시험 데이터 또는 후속 임상 시험으로부터 외삽함으로써 경험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 농도 및 용량 값은 또한 완화될 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다는 점에 주목해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해 특정 투여 요법은 개체의 필요 및 조성물을 투여하거나 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간이 지남에 따라 조정되어야 하며, 본원에 기재된 농도 범위는 단지 예시적인 것이고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 추가로 이해해야 한다.
- [0372] 당업자에게 명백한 바와 같이, 일부 경우에 본원에 개시된 범위 밖의 활성 성분의 용량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 또한, 임상의 또는 치료 의사는 대상체 반응과 연대하여 요법을 중단, 조정 또는 종료하는 방법 및 시기를 알 수 있다는 점에 주목한다.
- [0373] 전신 투여의 경우, 치료학적 유효 용량은 시험관내 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 예컨대, 용량은 세포 배양에서 결정된 IC_{50} (즉, 세포 배양물의 50%에 치명적인 시험 화합물의 농도) 또는 세포 배양물에서 결정된 IC_{100} (세포 배양물의 100%에 치명적인 화합물의 농도)을 포함하는 순환 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 이러한 정보는 인간에게 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하는 데 사용될 수 있다.
- [0374] 초기 용량은 또한 당업계에 널리 공지된 기술을 이용하여 생체내 데이터(예컨대, 동물 모델)로부터 추정될 수 있다. 당업자는 동물 데이터에 기초하여 인간에 대한 투여를 용이하게 최적화할 수 있다.
- [0375] 대안적으로, 초기 용량은 본원에 개시된 특정 화합물의 IC_{50} , MIC 및/또는 I_{100} 을 공지된 작용제의 것과 비교하고 그에 따라 초기 용량을 조정함으로써 공지된 작용제의 용량으로부터 결정될 수 있다. 최적 용량은 통상적인 최적화에 의해 이러한 초기 값으로부터 수득될 수 있다.
- [0376] 국부 투여 또는 선택적 섭취의 경우, 사용되는 효과적인 국부 농도 화합물은 혈장 농도와 관련이 없을 수 있다.

당업자는 과도한 실험 없이 치료학적 유효 국부 용량을 최적화할 수 있을 것이다.

[0377] 이상적으로, 본원에 기재된 화합물의 치료학적 유효 용량은 실질적인 독성을 유발하지 않으면서 치료 이익을 제공할 것이다. 화합물의 독성은, 예컨대 LD₅₀(집단의 50%에 치명적인 용량) 또는 LD₁₀₀(집단의 100%에 치명적인 용량)을 결정함으로써 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차를 이용하여 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 이러한 세포 배양 검정 및 동물 연구에서 수득된 데이터는 대상체에게 사용하기에 독성이 없는 용량 범위를 제형화하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 용량은 바람직하게는 독성이 거의 또는 전혀 없는 유효 용량을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 용량은 활용되는 제형 및 활용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 다양할 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 용량은 환자의 병태를 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다(예컨대, 문헌 (Fingl *et al.*, 1975, *In: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch.1, p.1) 참조).

[0378] 치료는 간헐적으로 반복될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 동일한 제형의 투여는 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월 분리될 수 있다. 다른 실시양태에서, 투여는 분리될 수 있다.

치료 적용

[0380] 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV)의 화합물 또는 염, 또는 실시예에 기재된 또는 이의 염은 IL-17A에 의해 직접 또는 간접적으로 매개되는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 이러한 질환은 염증성 질환 및 상태, 증식성 질환(예컨대, 암), 자가면역 질환 및 본원에 기재된 다른 질환을 포함한다. 방법은 일반적으로 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0381] IL-17A의 증가된 수준은 기도 염증, 류마티스 관절염(RA), 골관절염, 골 미란, 복강내 농양 및 유착, 염증성 장장애(IBD), 동종이식거부, 건선, 건선 관절염, 강직성 척추염, 특정 유형의 암, 혈관신생, 죽상동맥경화증 및 다발성 경화증(MS)을 포함하는 여러 병태와 연관되었다. IL-17A 및 IL-17R은 모두 RA 환자의 활막 조직에서 상향 조절된다. IL-17A는 IL-1- β 및 TNF- α 의존 및 독립 경로를 통해 RA의 발병기전에서 역할을 발휘한다. IL-17A는 다른 시토카인 및 케모카인, 예컨대 TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 및 Gro- β 의 분비를 자극한다. IL-17A는 RA의 질환 진행에 직접적으로 기여한다. 마우스 무릎에 IL-17A를 주사하면 IL-1 β 활성과 독립적으로 관절 파괴를 촉진한다(Ann Rheum Dis 2000, 59:529-32). 항IL-1 β 항체는 IL-17A 유발된 염증 및 관절 손상에 영향을 미치지 않는다(J Immunol 2001, 167:1004-1013). SCW 유발된 뮤린 관절염 모델에서, IL-17A는 야생형 및 IL-1 β 녹아웃 및 TNF- α 녹아웃 마우스에서 염증 세포 침윤 및 프로테오글리칸 고갈을 유도하였다. IL-17A 녹아웃 마우스는 항원 챌린지 부재 시 표현형적으로 정상이지만 II형 콜라겐 면역화 후 관절염이 현저히 감소되었다(J Immunol 2003, 171:6173-6177). 증가된 수준의 IL-17A 분비 세포가 또한 강직성 척추염을 앓고 있는 환자의 후관절에서 관찰되었다(H Appel *et al.*, Arthritis Res Therap 2011, 13:R95).

[0382] 다발성 경화증은 중추신경계(CNS) 염증 및 축삭을 둘러싸는 수초에 대한 손상을 특징으로 하는 자가면역 질환이다. MS의 특징은 T 세포가 CNS로 침투한다는 것이다. 더 많은 수의 IL-17A mRNA 발현 혈액 단핵 세포(MNC)가 완화에 비해 MS 임상 악화 동안 검출된다(Multiple Sclerosis, 5:101-104, 1999). 또한, MS에 대한 전임상 동물 모델인 실험적 자가면역 뇌척수염("EAE")은 IL-17A 녹아웃 마우스에서 상당히 억제된다.

[0383] 특정 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 및 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 염을 IL-17A 조절을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 IL-17A를 조절하는 방법을 제공한다, 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 이를 필요로 하는 대상체에서 IL-17A의 활성을 억제한다.

[0384] 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 염증성 질환 또는 병태를 치료 또는 예방한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 염증성 질환 또는 병태, 예컨대 건선을 치료하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0385] 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 관상 건선, 방울 건선, 역위 건선, 농포성 건선, 홍색피부 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 류마티스 관절염, 손발바닥 건선, 척추관절염, 및 비감염성 포도막염으로부터 선택되는 염증성 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID),

(II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 건선을 치료 또는 예방하는 데 사용된다.

[0386] 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 기도 염증, 강직성 척추염, 천식, RA(소아 RA 포함), 골관절염, 골 미란, 복강내 농양 및 유착, IBD, 크론 질환, 동종이식거부, 건선, 건선 관절염, 특정 유형의 암, 혈관신생, 죽상동맥경화증 및 MS를 포함하지만 이에 제한되지 않는 병태 뿐만 아니라 홍반, 알레르겐 노출에 대한 반응, 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 관련된 위염, 기관지 천식, 동종이식거부(예컨대, 신장), 전신성 홍반성 루푸스 및 루푸스 신염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 염증성 장애의 치료 또는 예방에 사용된다.

[0387] 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 베체트 질환, 궤양성 대장염, 베게너 육아종증, 유육종증, 전신 경화증, 인슐린 의존성 당뇨병, 패혈성 쇼크 증후군, 알츠하이머 질환, 염증성 눈 질환 및 포도막염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 병태의 치료 또는 예방을 위해 제공된다.

[0388] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염은 a) 환자가 하나 이상의 IL-17A 유도된 케모카인 또는 이펙터의 상승된 수준을 갖는지의 여부를 결정하는 단계; b) 환자가 하나 이상의 IL-17A 케모카인 또는 이펙터의 수준이 상승된 경우, 환자에게 유효량의 화학식 (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 염을 질환 또는 병태를 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 상승된 수준의 IL-17A와 관련된 질환 또는 병태를 앓는 환자를 치료하는 데 사용된다. IL-17A 케모카인 또는 이펙터는 IL-6, IL-8, G-CSF, TNF- α , IL-1 β , PGE2 또는 IFN- γ 중 하나 이상일 수 있다.

[0389] 환자에서 IL-17A 또는 이의 임의의 케모카인 또는 이펙터의 수준을 결정하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 전형적으로, 조직 또는 생물학적 유체 샘플은 환자로부터 수득되고 상업적으로 입수 가능한 항체 또는 키트(예컨대, 콘티카인(Quantikine) IL-17A ELISA; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 ELISA에 적용된다. 상업적으로 입수 가능한 항체 및 키트는 IL-6, IL-8, G-CSF, TNF- α , IL-1 β , PGE2, 및 IFN- γ 에 대해 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

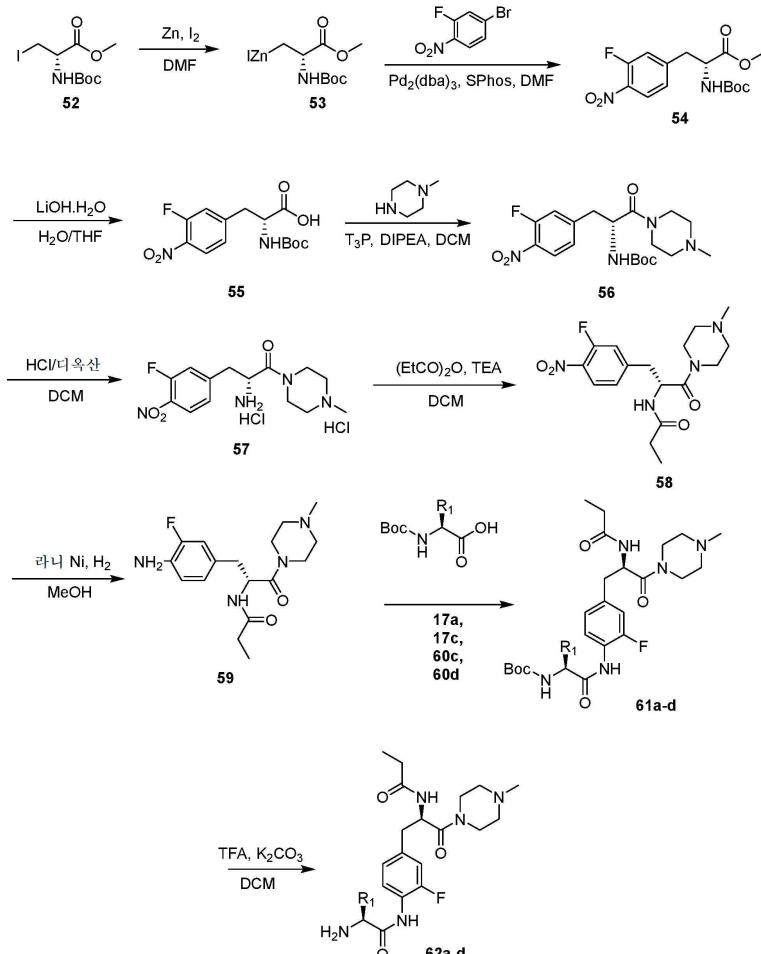
[0390] 일반적 합성 도식 및 실시예

[0391] 하기 합성 도식은 제한이 아니라 예시의 목적으로 제공된다. 하기 실시예는 본원에 기재된 화합물을 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 당업자는 유사한 방법에 의해 또는 당업자에게 공지된 다른 방법을 조합함으로써 이들 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 당업자는 적절한 출발 물질을 사용하고 필요에 따라 합성 경로를 변형함으로써 하기에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 일반적으로, 출발 물질 및 시약은 상업적 공급업체로부터 구입하거나 당업자에게 공지된 공급원에 따라 합성되거나 본원에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0392] 실시예 1-39는 청구된 IL-17A 조절인자의 제조를 위한 일반적인 절차를 나타낸다. 실시예 40은 선택된 화합물에 대한 IL-17A/A 억제 데이터를 나타낸다.

[0393]

실시예 1: 예시적 도식-중간체 화합물 62a-62d의 합성



[0394]

[0395]

단계 1: DMF(200 mL) 중의 Zn(28.4 g, 434 mmol, 1.78 eq)의 혼탁액에 20°C에서 I₂(6.17 g, 24.3 mmol, 4.90 mL, 0.100 eq)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 0.2시간 동안 교반하였으며 이 동안 색상은 갈색에서 회색으로 변하였다. 이어서, 혼탁액에 20°C에서 I₂(6.17 g, 24.3 mmol, 4.90 mL, 0.100 eq)와 함께 화합물 52(80.0 g, 243 mmol, 1.00 eq)를 첨가하고, 2시간 동안 20°C에서 교반하였다. 요오드아연 화합물 53은 단리되지 않았다.

[0396]

단계 2: DMF(200 mL) 중의 화합물 53에 20°C에서 DMF(400 mL) 중의 3-플루오로, 4-니트로 브로모벤젠(53.5 g, 243 mmol, 1.00 eq), SPhos(5.99 g, 14.6 mmol, 0.060 eq) 및 Pd₂(dba)₃(6.68 g, 7.29 mmol, 0.030 eq)의 혼합물을 첨가하고, 이어서 용액을 65°C에서 N₂ 하에 6시간 동안 교반하였다. TLC(플레이트 1, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.23)는 일부 3-플루오로, 4-니트로 브로모벤젠이 잔류하고 하나의 다른 주요 스폿이 형성되었음을 나타내었다. LCMS는 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 대부분의 DMF를 제거하고, 에틸 아세테이트(500 mL) 및 물(300 mL)로 희석시키고, 여과시키고, 에틸 아세테이트(200 mL (3X))로 추출하였다. 합한 유기층을 물(300 mL) 및 식염수(300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼(SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 0 내지 10: 1; 플레이트 2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1)으로 정제하여 원하는 생성물인 화합물 54(36.0 g, 105 mmol, 43.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였으며, 다음 단계에서 사용되었다. LCMS: (M-99)⁺: 243.2.

[0397]

단계 3: THF(300 mL) 중의 화합물 54(36.0 g, 105 mmol, 1.00 eq)의 용액에 H₂O(300 mL) 중의 LiOH H₂O(8.83 g, 210 mmol, 2.00 eq)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 생성물의 존재를 나타내었다. 반응 혼합물을 물(150 mL)로 희석시키고, 이어서 용액의 pH를 1 M HCl로 3으로 조정하고, 에틸 아세테이트(200 mL (3X))로 추출하였다. 합한 유기층을 식염수(300 mL (2X))로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물인 화합물 55(36.8 g, 미정제)를 갈색 겉으로 수득하였다. LCMS:

(M-99)⁺ : 229.1.

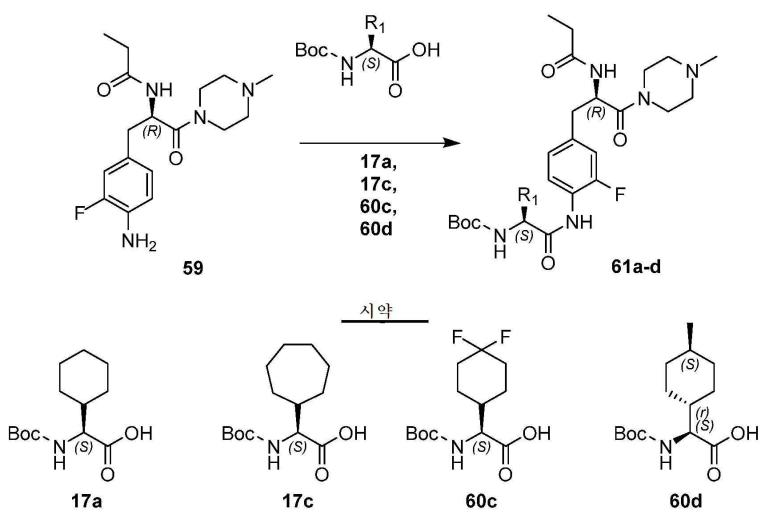
[0398] **단계 4:** DCM(350 mL) 중의 화합물 55(36.8 g, 106 mmol, 1.00 eq)의 용액에 -20°C에서 N-메틸 피페라진(12.8 g, 127 mmol, 14.1 mL, 1.20 eq)에 이어 T₃P(81.0 g, 127 mmol, 75.7 mL, 50.0% 순도, 1.20 eq) 및 DIEA(20.6 g, 159 mmol, 27.7 mL, 1.50 eq)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 -20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 55가 완전히 소모되었으며 원하는 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃(300 mL)로 희석시키고, 유기층을 물(200 mL) 및 식염수(200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물인 화합물 56(41.4 g, 미정제)를 황색 검으로서 수득하였다. 샘플을 prep-TLC(플레이트 1, DCM: MeOH = 10: 1, R_f = 0.47)로 수득하였으며, 이의 구조는 LCMS: (M+1)⁺ : 411.3로 확인되었다.

[0399] **단계 5:** DCM(250 mL) 중의 화합물 56(41.4 g, 101 mmol, 1.00 eq)의 용액에 0°C에서 HCl/디옥산(4.00 M, 250 mL, 9.93 eq)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20°C로 승온시키고, 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 56이 완전히 소모되어 원하는 생성물을 제공하였음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물인 화합물 57(40.9 g, 미정제, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: (M+1)⁺ : 311.3.

[0400] **단계 6:** DCM(400 mL) 중의 화합물 57(40.9 g, 107 mmol, 1.00 eq, 2HCl)의 용액에 0°C에서 차례로 TEA(32.4 g, 320 mmol, 44.5 mL, 3.00 eq) 및 프로파노일 프로파노에이트(16.7 g, 128 mmol, 16.5 mL, 1.20 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20°C로 승온시키고, 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃(100 mL)로 희석시키고, 추가의 DCM(50.0 mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 식염수(50.0 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 원하는 생성물인 화합물 58(36.7 g, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: (M+1)⁺ : 367.3.

[0401] **단계 7:** MeOH(350 mL) 중의 화합물 58(35.7 g, 97.6 mmol, 1.00 eq)의 용액에 N₂ 하에 20°C에서 라니 Ni(7.00 g, 119 mmol, 1.22 eq)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 탈기시키고, H₂(50 psi)로 펴징하고, 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 생성물의 존재를 나타내었다. 반응 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 H₂O: MeCN (75: 25)로 용출되는 Xtimate C-18(20/40μm, 120A) 젤 상에서 리버스-MPLC(NH₄OH)로 정제하여 원하는 생성물 59(21.3 g, 61.3 mmol, 62.8% 수율, 96.8% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: (M+1)⁺ : 337.3.

[0402] 실시예 2: 일반적 도식 - 중간체 61a-d의 합성(단계 8)



[0403]

[0404] DMF 중의 N-[(2R)-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일]프로판아미드 59(1.0 eq.)의 용액에 7a, 17c, 60c, 또는 60d(1.2 eq.), DIPEA(4.0-8.0 eq.) 및 HATU(1.5-2.0 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축시켜 61a-d

를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

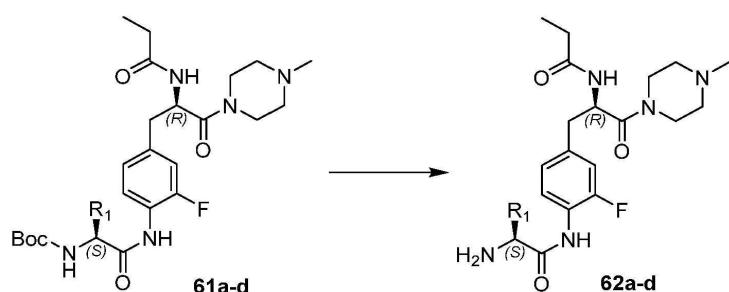
[0405] **단계 8a:** 화합물 59(2.69 g, 8.00 mmol, 1.0 eq.)를 DMF(27 mL) 중에서 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-2-사이클로헥실아세트산 17a(2.47 g, 9.60 mmol, 1.2 eq.), HATU(6.08 g, 16.0 mmol, 2.0 eq.) 및 DIPEA(5.6 mL, 32.0 mmol, 4.0 eq.)와 반응시켜 수성 워크업 후 61a(4.41 g, 96% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.09 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 576.3.

[0406] **단계 8b:** 화합물 59(0.200 g, 0.595 mmol, 1.0 eq.)를 DMF(2 mL) 중에서 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-2-사이클로헵틸아세트산 17c(0.194 g, 0.713 mmol, 1.2 eq.), HATU(0.339 g, 0.892 mmol, 1.5 eq.) 및 DIPEA(0.83 mL, 4.76 mmol, 8.0 eq.)와 반응시켜 수성 워크업 후 61b(0.140 g, 40% 수율)를 황색-주황색 고무질 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.12 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 590.2.

[0407] **단계 8c:** 화합물 59(0.300 g, 0.892 mmol, 1.0 eq.)를 DMF(6 mL) 중에서 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)아세트산 60c(0.314 g, 1.07 mmol, 1.2 eq.), HATU(0.678 g, 1.78 mmol, 2.0 eq.) 및 DIPEA(1.2 mL, 7.13 mmol, 8.0 eq.)와 반응시켜 수성 워크업 후 61c(0.284 g, 52% 수율)를 황색 고무질 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.04 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 612.3.

[0408] **단계 8d:** 화합물 59 (0.200 g, 0.595 mmol, 1.0 eq.)을 DMF(2 mL) 중에서 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-2-[(1r,4S)-4-메틸사이클로헥실]아세트산 60d(0.194 g, 0.713 mmol, 1.2 eq.), HATU(0.339 g, 0.892 mmol, 1.5 eq.) 및 DIPEA(0.83 mL, 4.76 mmol, 8.0 eq.)와 반응시켜 수성 워크업 후 61d(0.184 g, 53% 수율)를 황색 고무질 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.14 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 590.2.

[0409] 실시예 3: 일반적 도식 - 중간체 62a-d의 합성(단계 9)



[0410]

[0411] DCM 중의 61a-d(1.0 eq.)의 용액에 TFA를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 포화 K_2CO_3 용액 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 62a-d를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0412] **단계 9a:** 화합물 61a(3.11 g, 5.40 mmol, 1.0 eq.)을 DCM(10 mL) 중에서 TFA(10 mL)와 반응시켜 수성 워크업 후 62a(2.54 g, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 0.93 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 476.3.

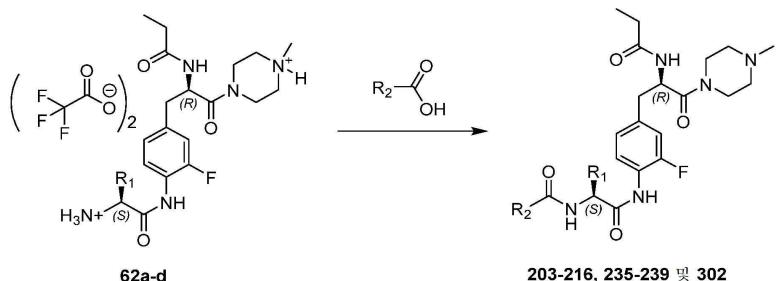
[0413] **단계 9b:** 화합물 61b(0.140 g, 0.237 mmol, 1.0 eq.)를 DCM(2 mL) 중에서 TFA(1 mL)와 반응시켜 수성 워크업 후 62b(0.084 g, 72% 수율)를 황색 고무질 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 0.99 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 490.3.

[0414] **단계 9c:** 화합물 61c(0.284 g, 0.464 mmol, 1.0 eq.)를 DCM(4 mL) 중에서 TFA(2 mL)와 반응시켜 수성 워크업 후 62c(0.190 g, 80% 수율)를 황색 고무질 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 0.88 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 512.2.

[0415] **단계 9d:** 화합물 61d(0.160 g, 0.271 mmol, 1.0 eq.)를 DCM(2 mL) 중에서 TFA(1 mL)와 반응시켜 수성 워크업

후 **62d**(0.090 g, 68% 수율)를 황색 고무질 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 0.99$ min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 490.3.

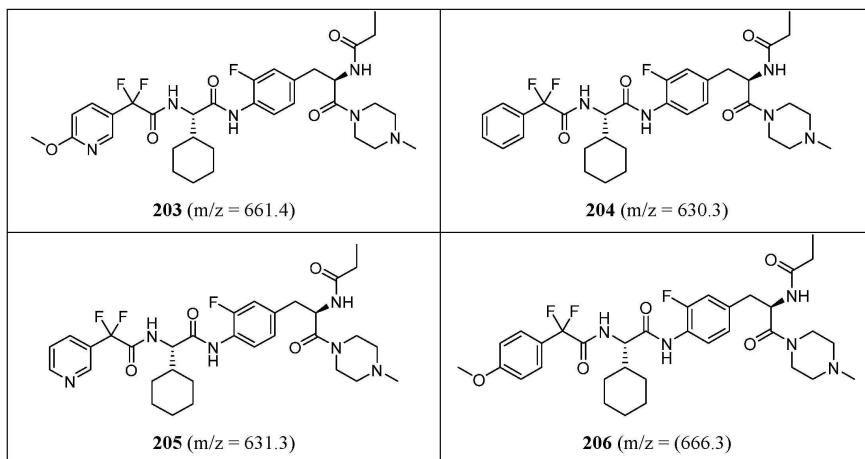
실시예 4: 일반적 도식 - 화합물 203-216, 235-239, 및 302의 합성



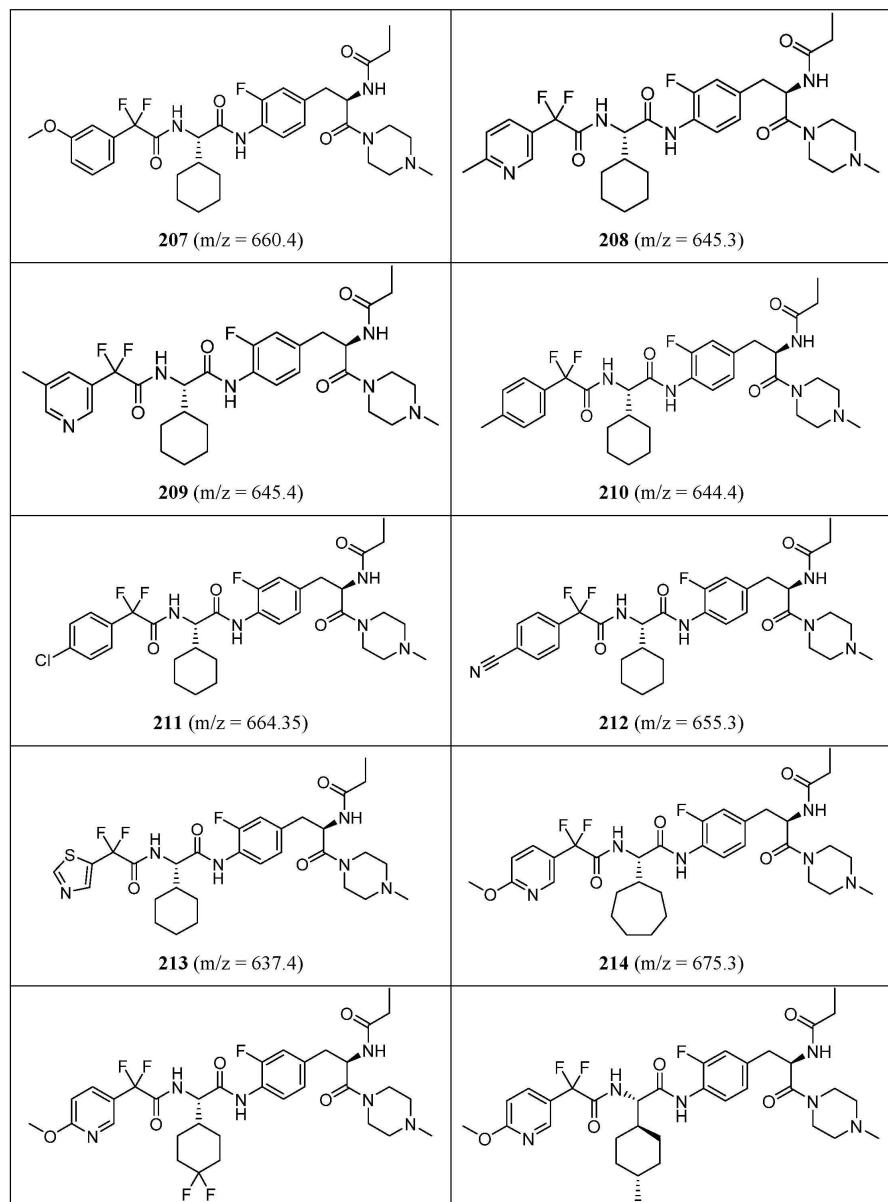
[0417]

[0418] DMF 중의 **62a-d**(1.0 eq.)의 용액에 필요한 카르복실산(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.), 및 이어서 HATU(1.5-2.0 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 **203-216**, **235-239** 및 **302**를 수득하였다.

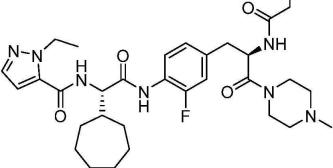
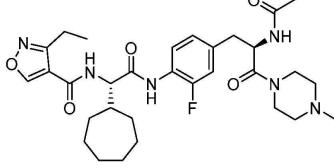
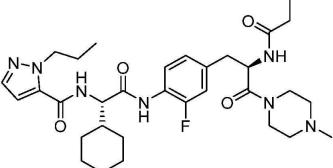
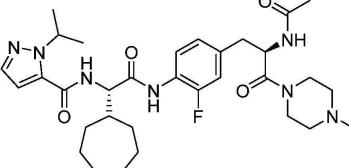
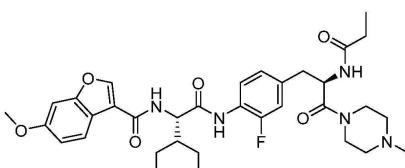
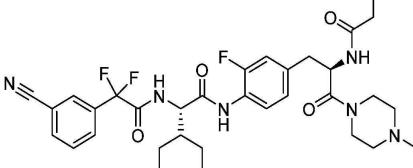
[0419] 하기 화합물을 62a-d로부터 출발하여 적절한 카르복실산과 반응시키면서 실시예 4와 유사한 절차에 따라 제조하였다.



[0420]

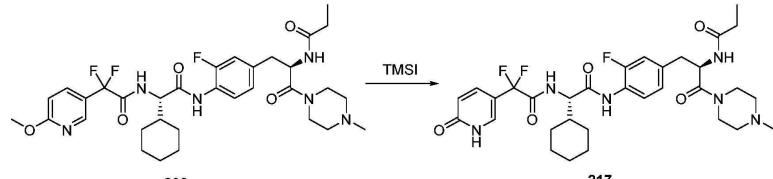


[0421]

215 (m/z = 697.3)	216 (m/z = 675.3)
 235 (m/z = 612.4)	 236 (m/z = 613.4)
 237 (m/z = 612.3)	 238 (m/z = 626.3)
 239 (m/z = 650.3)	 302 (m/z = 655.3)

[0422]

[0423] 실시예 5: 예시적 도식 - 화합물 217의 합성



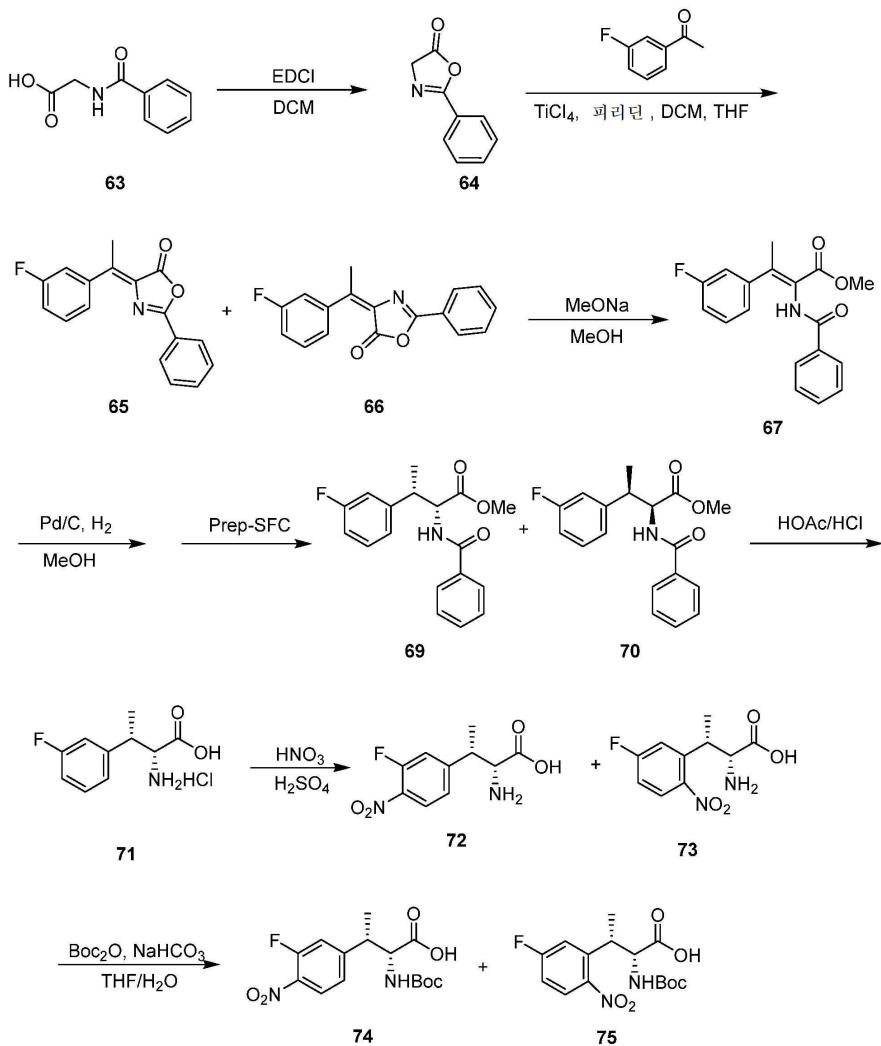
[0424]

DCM(1.89 mL) 중의 203(0.063 g, 0.095 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 요오도트리메틸실란(14 μ L, 0.100 mmol, 1.05 eq.)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 메탄올(0.2 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 5-95% $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 217(24.4 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

UPLC-MS(염기성 2분): $\text{rt} = 0.87 \text{ min}$; $\text{m/z} = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 647.3

[0426]

실시예 6: 예시적 도식 - 중간체 화합물 74 및 75의 합성



[0427]

[0428]

단계 1: DCM(1.50 L) 중의 화합물 63(140 g, 781 mmol, 1.00 eq)의 용액에 EDCI(180 g, 937 mmol, 1.20 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. TLC(플레이트 1, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1)는 화합물 63이 완전히 소모되었으며, 하나의 새로운 스폷이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 식염수(1.00 L * 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 화합물 64(121 g, 미정제)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이의 구조는 LCMS에 의해 확인되었다: $(\text{M}+\text{H})^+$: 162.1.

[0429]

단계 2: THF(1.70 L)를 -10°C 로 냉각시키고, TiCl_4 (194 g, 1.02 mol, 1.50 eq)를 첨가하고, 혼합물을 -10°C 에서 20분 동안 교반하였다. THF(300 mL) 중의 3'-플루오로아세토폰(94.3 g, 682 mmol, 83.4 mL, 1.00 eq)을 첨가하고, 혼합물을 또 다른 10분 동안 교반하였다. 이어서, 화합물 64(121 g, 751 mmol, 1.10 eq)를 혼합물에 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. 피리딘(108 g, 1.37 mol, 110 mL, 2.00 eq)을 혼합물에 적가하고, 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(플레이트 1, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1)는 화합물 64가 완전히 소모되었으며, 4개의 새로운 스폷이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 H_2O (1.00 L)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(1.00 L * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 식염수(1.00 L * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 미정제 생성물을 25°C에서 1시간 동안 MeOH (500 mL)로 분쇄시키고, 여과시켜 케이크를 수득하였다. 케이크를 60°C 에서 아세테이트(400 mL)로부터 재결정화에 의해 정제하여 케이크 화합물(65.0 g)을 담황색 고체로서 수득하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 황색 고체(80.0 g)를 수득하고, Prep-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm ; 이동상: [물 (0.1%TFA) - MeCN]; B%: 60% - 85%, 20 min)로 정제하여 화합물 65(35 g) 및 화합물 66(33 g)을 수득하였다.

화합물 **65**를 담황색 고체로서 수득하였으며, 이의 구조는 LCMS에 의해 확인되었다: $(M+H)^+$: 282.1.

[0430] **단계 3:** MeOH(420 mL) 중의 화합물 **65**(65.0 g, 231 mmol, 1.00 eq)의 용액에 0°C에서 MeOH(30.0 mL) 중의 NaOMe(624 mg, 11.5 mmol, 0.05 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC(플레이트 1, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1)는 화합물 **65**가 완전히 소모되었으며, 하나의 새로운 스포트이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 얼음 냉각수(600 mL)에 첨가하고, 에틸 아세테이트(1000 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 식염수(700 mL)로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 화합물 **67**(70.0 g, 223 mmol, 96.7% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다, 이의 구조는 LCMS에 의해 확인되었다: $(M+H)^+$: 314.0.

[0431] **단계 4:** MeOH(650 mL) 중의 화합물 **67**(70.0 g, 223 mmol, 1.00 eq)의 용액에 Pd/C(20.0 g, 10.0% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, H_2 로 3회 펴징하고, 이어서 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 H_2 분위기 하에 교반하였다. TLC(플레이트 1, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1)는 화합물 **67**이 완전히 소모되었으며 하나의 새로운 스포트이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 화합물 **69** 및 **70**(70.0 g, 222 mmol, 99.4% 수율)의 혼합물을 백색 고체로 수득하였으며, 이의 구조는 LCMS에 의해 확인되었다($(M+H)^+$: 316.1). 화합물 **69** 및 **70**을 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 50 mm, 10 μ m); 이동상: [Neu - EtOH]; B%: 25% - 25%, 5.2 min; 920 min)로 분리하여 피크 1(34.5 g) 및 피크 2(35.0 g)를 수득하였다. 화합물 **69**(34.5 g, 109 mmol, 49.3% 수율) (피크 1)은 백색 고체로서 수득되었고, 화합물 **70**(35.0 g, 111 mmol, 50.0% 수율) (피크 2)는 백색 고체로서 수득되었다.

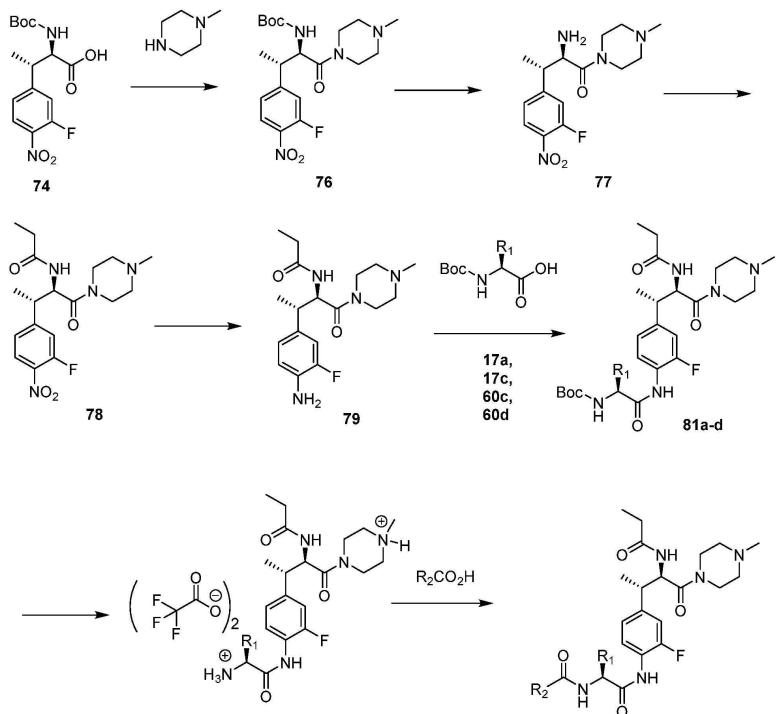
[0432] **단계 5:** HCl(3.00 M, 898 mL, 50.0 eq) 중의 화합물 **69**(17.0 g, 53.9 mmol, 1.00 eq)의 용액에 HOAc(323 g, 5.39 mol, 308 mL, 100 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 125°C에서 60시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 **69**가 완전히 소모되었으며, 원하는 매쓰를 갖는 하나의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하고, 잔류물을 DCM(300 mL * 2)으로 세척하였다. 화합물 **71**(27.5 g, 미정제, HCl, 2 배치)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0433] **단계 6:** H_2SO_4 (101 g, 1.03 mol, 55.0 mL, 15.6 eq) 중의 화합물 **71**(15.5 g, 66.3 mmol, 1.00 eq, HCl)의 용액에 -20°C에서 HNO_3 (7.56 g, 81.6 mmol, 5.40 mL, 68.0% 순도, 1.23 eq)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. HPLC는 화합물 **71**이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 부서진 얼음(500 mL)에 첨가하고, 고체 Na_2CO_3 을 pH = 8까지 첨가하였다. H_2O (500 mL) 중의 화합물 **72** 및 **73**(16.1 g, 미정제)을 황색 혼탁액으로 수득하였으며, 다음 단계에 직접적으로 사용하였다.

[0434] **단계 7:** THF(1.50 L) 중의 화합물 **72** 및 **73**(48.0 g, 198 mmol, 1.50 L H_2O , 1.00 eq)에 Boc_2O (86.5 g, 396 mmol, 91.1 mL, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 펴징하고, 이어서 25°C에서 1시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. LCMS는 화합물 **72** 및 **73**이 완전히 소모되었으며, 원하는 매쓰를 갖는 하나의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(700 mL * 2)로 추출하고, 수성층을 벼렸다. 유기층을 H_2O (300 mL * 3)로 세척하여 수성 추출물을 제공하고, 1 M HCl의 첨가로 pH 5로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 미정제 화합물 **74** 및 **75**를 제공하였다. 합한 유기층을 H_2O (500 mL * 2), 식염수(500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 SFC(컬럼: REGIS (s,s) WHELK-01 (250 mm * 50 mm, 10 μ m); 이동상: [0.1% NH_3H_2O - MeOH]; B%: 20% - 20%, 2.5 min; 1025 min)로 정제하여 피크 1 및 피크 2를 제공하였다. 피크 1을 감압 하에 농축시켜 황색 고체(화합물 **74**, 45 g)를 수득하였다. 피크 2를 감압 하에 농축시켜 잔류물(P1)을 수득하였다. 잔류물(P1)을 H_2O (300 mL) 중에 용해시키고, 0.05 M HCl를 pH = 5까지 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트(300 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 25°C에서 1시간 동안 MTBE/PE(200 mL, V/V = 1/1)로 분쇄시키고, 여과시켜 케이크(10.2 g)를 수득하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 황색 고체(화합물 **75**, 7.00 g, 미정제)를 수득하였다. 화합물 **74**를 황색 고체로서 수득하였다. 화합물 **74**(45.0 g, 125 mmol, 63.2% 수율, NH_3) (피크 1)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0435] 실시예 7: 일반적 도식 - 화합물 218-220, 228-230, 234, 240-296, 389-390, 393-394, 397, 399, 404-405, 및

418-419의 합성



218-220, 228-230, 234, 240-296,
389, 390, 393, 394, 397, 399, 404,
405, 418 및 419.

[0436]

[0437]

단계 1: DMF(10 mL) 중의 74(1.13 g, 3.30 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 N-메틸 피페라진(0.44 mL, 3.96 mmol, 1.2 eq.), DIPEA(2.9 mL, 16.5 mmol, 5.0 eq), 및 HATU(1.88 g, 4.95 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 N_2 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액(600 mL)으로 희석시키고, 이어서 DCM(150 mL)로 추출하였다. 유기층을 식염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 이어서 농축시켜 76을 회백색 고체(1.15 g, 82% 수율)로 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $R_t = 1.06$ min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 425.2.

[0438]

단계 2: DCM(6 mL) 중의 76(0.683 g, 1.61 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 TFA(3 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 DCM(15 mL) 중에 용해시키고, 수성 포화 K_2CO_3 용액(15 mL H_2O 중 2.5 g) 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 77을 갈색 오일(0.458 g, 88% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $R_t = 0.85$ min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 325.2.

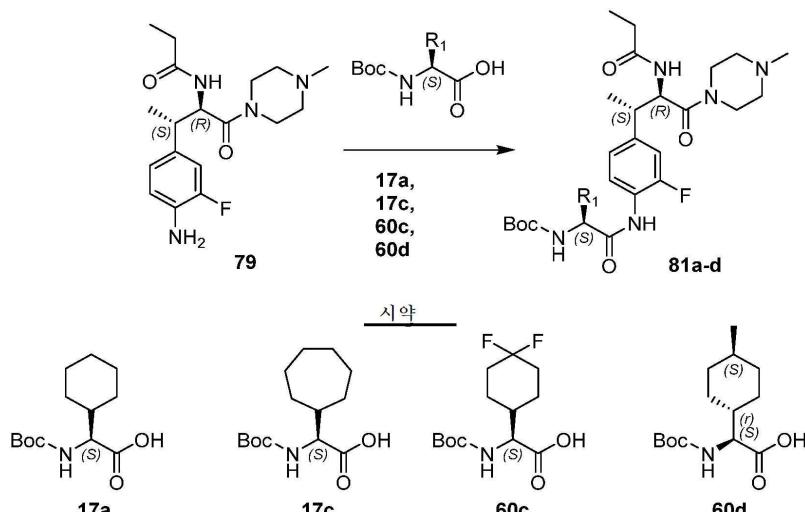
[0439]

단계 3: DMF(5.0 mL) 중의 77(0.458 g, 1.41 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 프로피온산 무수물(0.22 mL, 1.69 mmol, 1.2 eq.) 및 DIPEA(0.74 mL, 4.24 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 N_2 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액(100 mL)으로 희석시키고, 이어서 DCM(100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 식염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 이어서 농축시켜 78을 암황색 오일(0.425 g, 70% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $R_t = 0.90$ min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 381.2.

[0440]

단계 4: EtOH(10 mL) 및 THF(10 mL) 중의 78(0.425 g, 1.12 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 Pd/C(0.050 g, 0.224 mmol, 0.20 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 벌룬을 도입하기 전에 진공 하에 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOH(50 mL)로 세척하였다. 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM 및 이소-헥산으로 분쇄시켜 79를 담갈색 고체(0.354 g, 90% 수율)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $R_t = 0.79$ min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 351.2.

[0441] 실시예 8: 일반적 도식 - 중간체 81a-d의 합성(단계 5)



[0442]

[0443] DMF(0.1 M) 중의 79(1.0 eq.)의 용액에 17a, 17c, 60c, 또는 60d(1.2 eq.), DIPEA(4.0-8.0 eq.), 및 HATU(1.5-2.0 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-10% MeOH, DCM)로 정제하여 81a-c를 수득하였다.

[0444]

단계 5a: 화합물 79(0.118 g, 0.337 mmol, 1.0 eq.)를 DMF(5 mL) 중에서 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-2-사이클로헥실아세트산 17a(0.104 g, 0.404 mmol, 1.2 eq.), HATU(0.256 g, 0.673 mmol, 2.0 eq.), 및 DIPEA(0.47 mL, 2.69 mmol, 8.0 eq.)와 반응시켜 플래시 컬럼 크로마토그래피 후 81a(0.136 g, 51% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.10 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 590.3.

[0445]

단계 5b: 화합물 79(0.118 g, 0.337 mmol, 1.0 eq.)를 DMF(5 mL) 중에서 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-2-사이클로헵틸아세트산 17c(0.110 g, 0.404 mmol, 1.2 eq.), HATU(0.256 g, 0.673 mmol, 2.0 eq.), 및 DIPEA(0.47 mL, 2.69 mmol, 8.0 eq.)와 반응시켜 플래시 컬럼 크로마토그래피 후 81b(0.124 g, 61% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.15 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 604.4.

[0446]

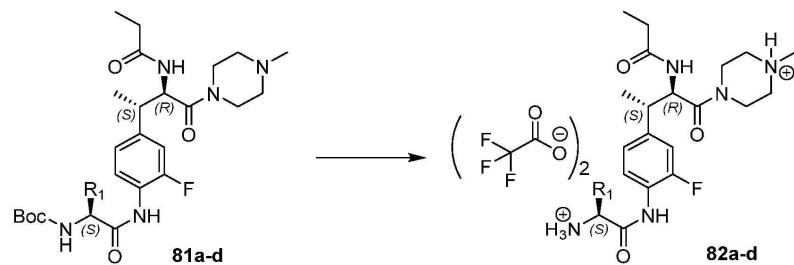
단계 5c: 화합물 79(0.118 g, 0.337 mmol, 1.0 eq.)를 DMF(5 mL) 중에서 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)아세트산 60c(0.119 g, 0.404 mmol, 1.2 eq.), HATU(0.256 g, 0.673 mmol, 2.0 eq.), 및 DIPEA(0.47 mL, 2.69 mmol, 8.0 eq.)와 반응시켜 플래시 컬럼 크로마토그래피 후 81c(0.104 g, 49% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.06 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 626.3.

[0447]

단계 5d: DMF(3 mL) 중의 화합물 79(0.300 g, 0.856 mmol, 1.0 eq.)를 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-2-{[(1r,4S)-4-메틸사이클로헥실]아세트산} 60d(0.279 g, 1.03 mmol, 1.2 eq.), DIPEA(1.2 mL, 6.85 mmol, 8.0 eq.) 및 이어서 HATU(0.488 g, 1.28 mmol, 1.5 eq.)와 반응시키고, 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축시켜 81d를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(2분 염기성 실행) $rt = 1.15 \text{ min}$. $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 604.4.

[0448]

실시예 9: 일반적 도식 - 중간체 82a-d의 합성(단계 6)



[0449]

[0450]

DCM 중의 81a-d(1.0 eq.)의 용액에 TFA(10 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 82a-d를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0451]

단계 6a: 화합물 81a(0.103 g, 0.175 mmol, 1.0 eq.)를 DCM(2 mL) 중의 TFA(2 mL)와 반응시켜 농축 건조 후 82a(0.106 g, 99% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 0.96 \text{ min}$; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 490.3.

[0452]

단계 6b: 화합물 81b(0.140 g, 0.237 mmol, 1.0 eq.)를 DCM(2 mL) 중의 TFA(2 mL)와 반응시켜 농축 건조 후 82b(0.127 g, 99% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.01 \text{ min}$; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 504.3.

[0453]

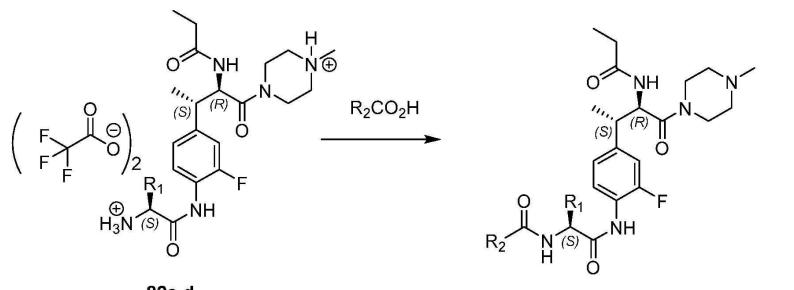
단계 6c: 화합물 81c(0.104 g, 0.166 mmol, 1.0 eq.)를 DCM(1 mL) 중의 TFA(1 mL)와 반응시켜 수성 워크업 수 82c(0.106 g, 99% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 0.91 \text{ min}$; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 526.3.

[0454]

단계 6d: DCM(3 mL) 중의 화합물 81d(0.280 g, 0.464 mmol, 1.0 eq.)를 TFA(0.36 mL, 4.64 mmol, 10 eq.)와 반응시키고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 82d(0.340 g, 100%)를 갈색 고무질 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0455]

실시예 10: 일반적 도식 - 중간체 82a-d로부터 화합물 218-220, 228-230, 234, 240-296, 389-390, 393-394, 397, 399, 404-405, 및 418-419의 합성

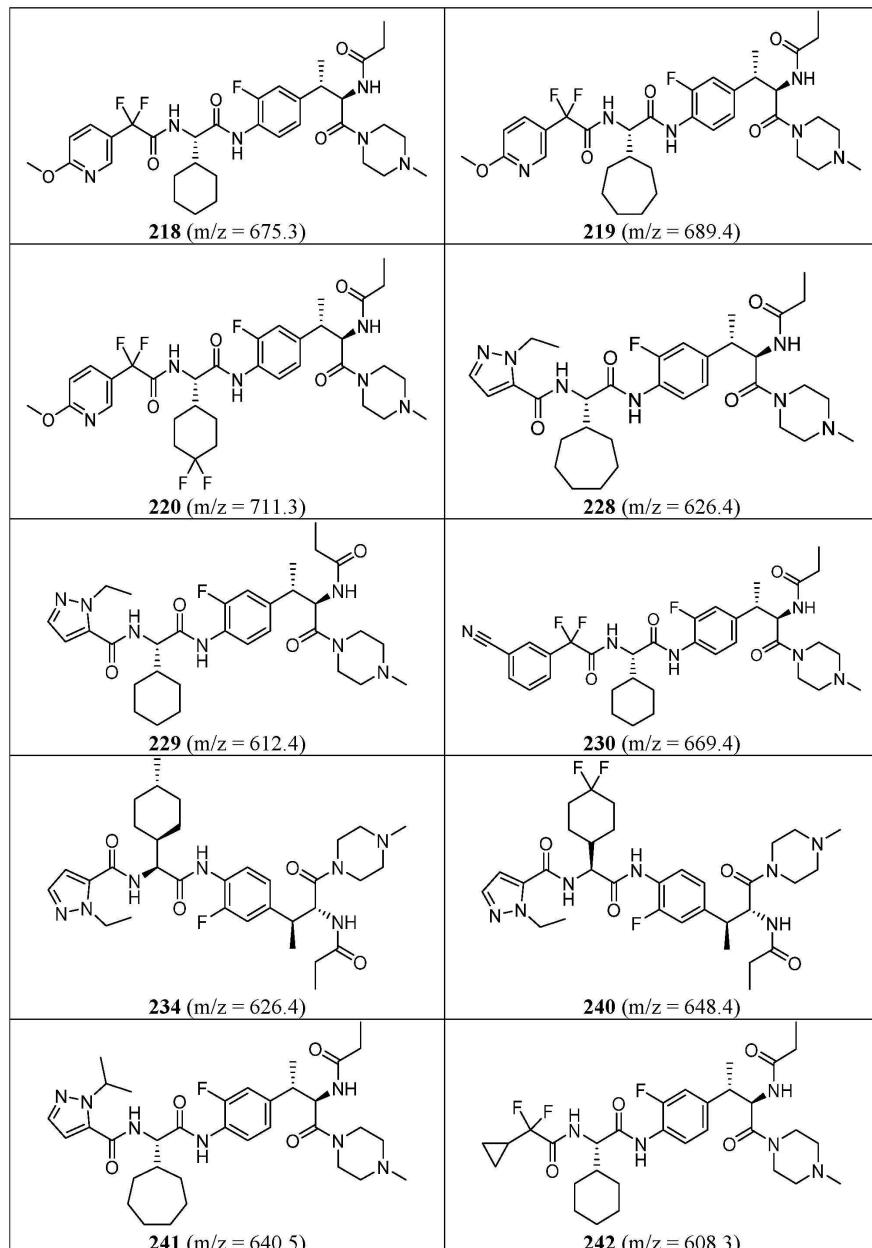


[0456]

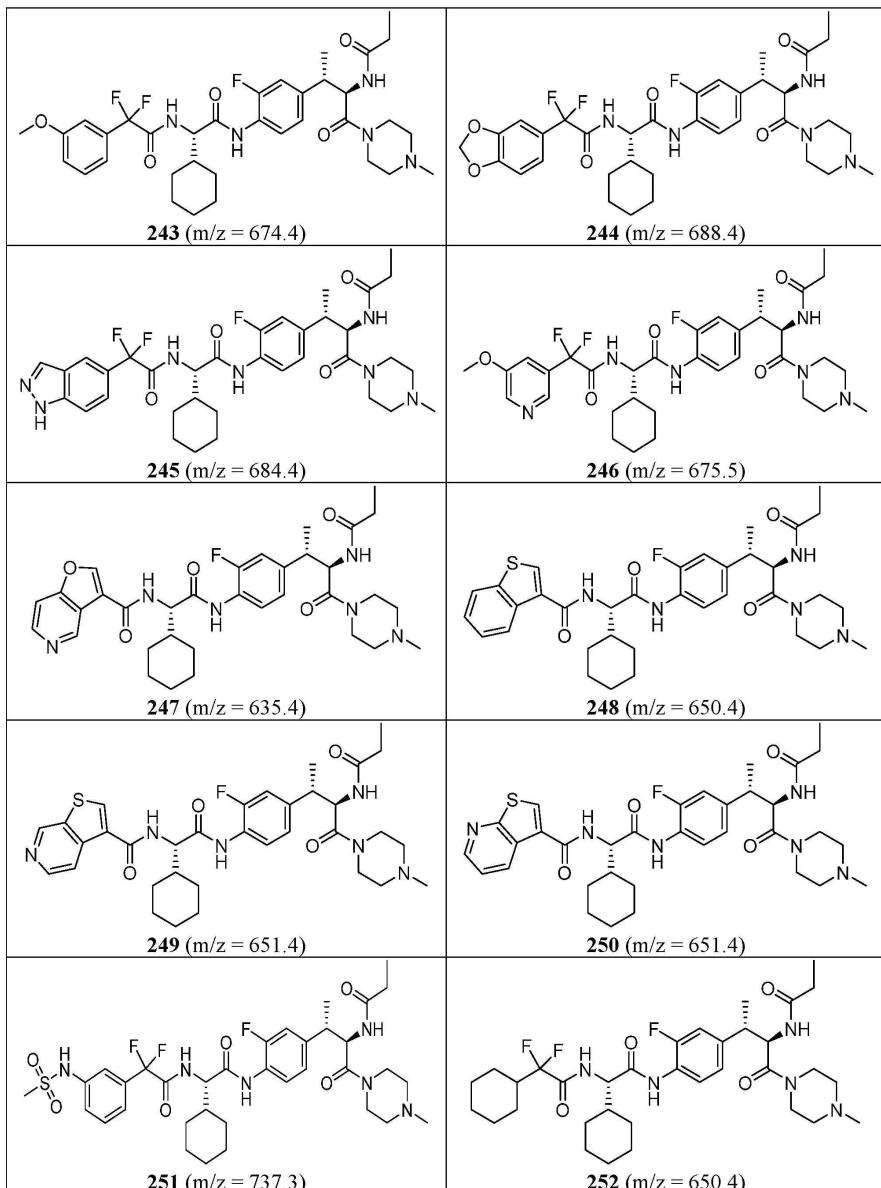
DMF 중의 82a-d(1.0 eq.)의 용액에 필요한 카르복실산, DIPEA(8.0 eq.), 및 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 218-220, 228-230, 234, 240-296, 389, 390, 393, 394, 397, 399, 404, 405, 418 및 419를 수득하였다.

[0458]

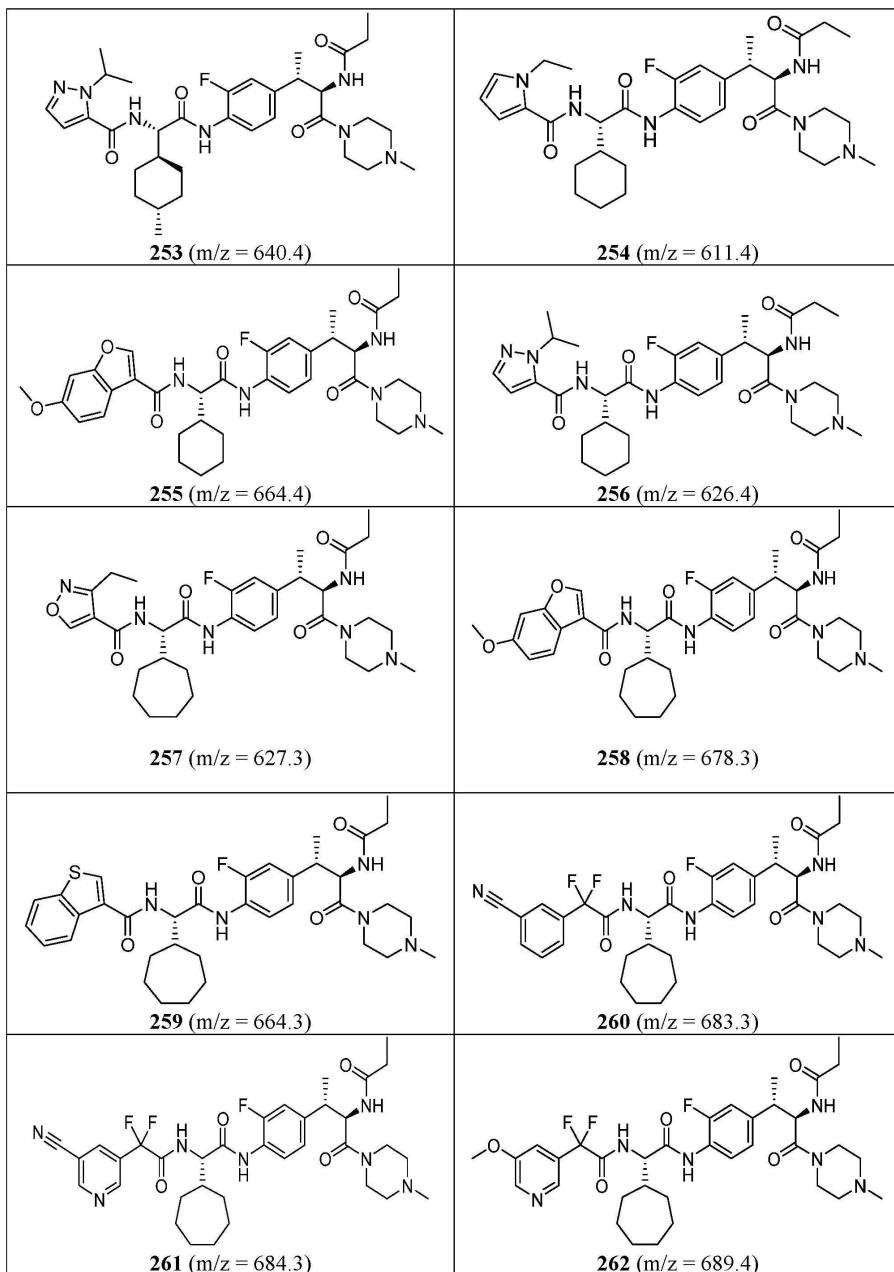
하기 화합물을 82a-d로부터 출발하여 적절한 카르복실산과 반응시키면서 실시예 10과 유사한 절차에 따라 제조하였다.



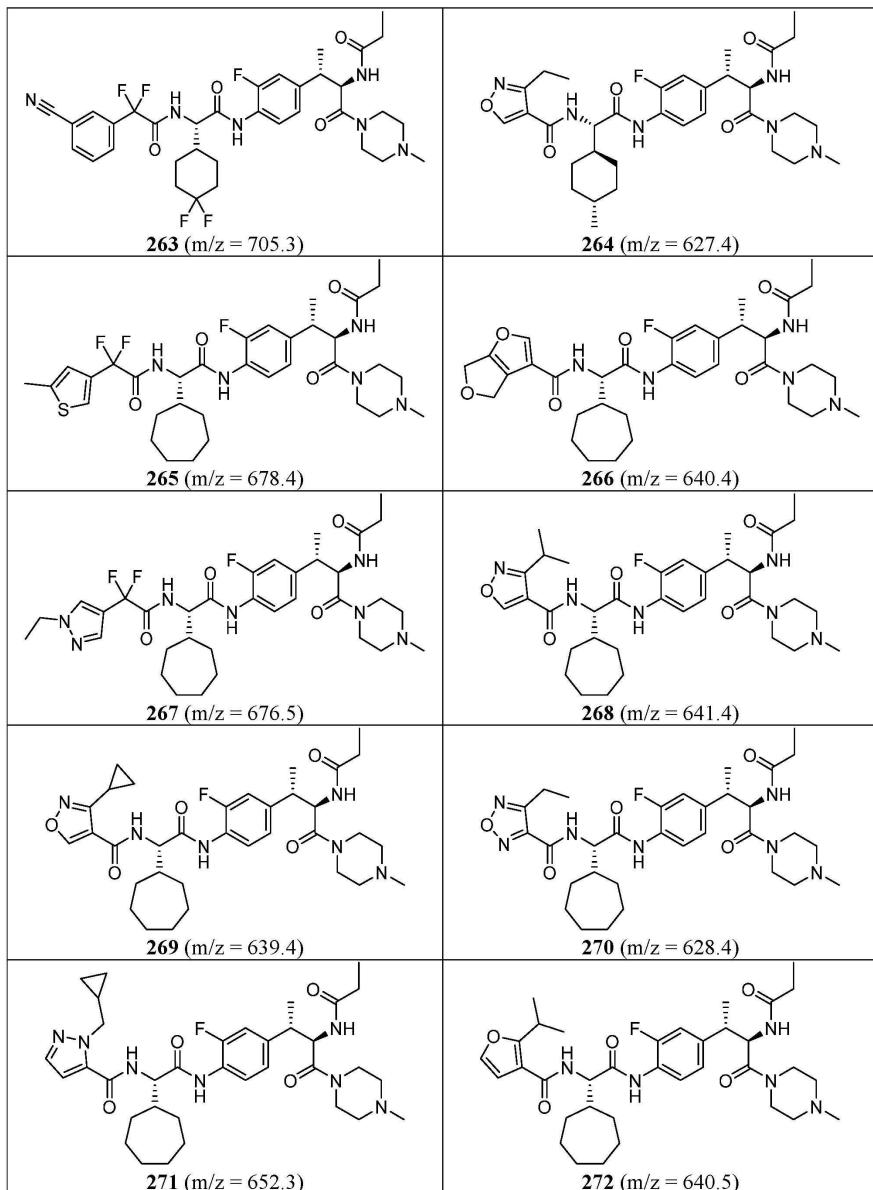
[0459]



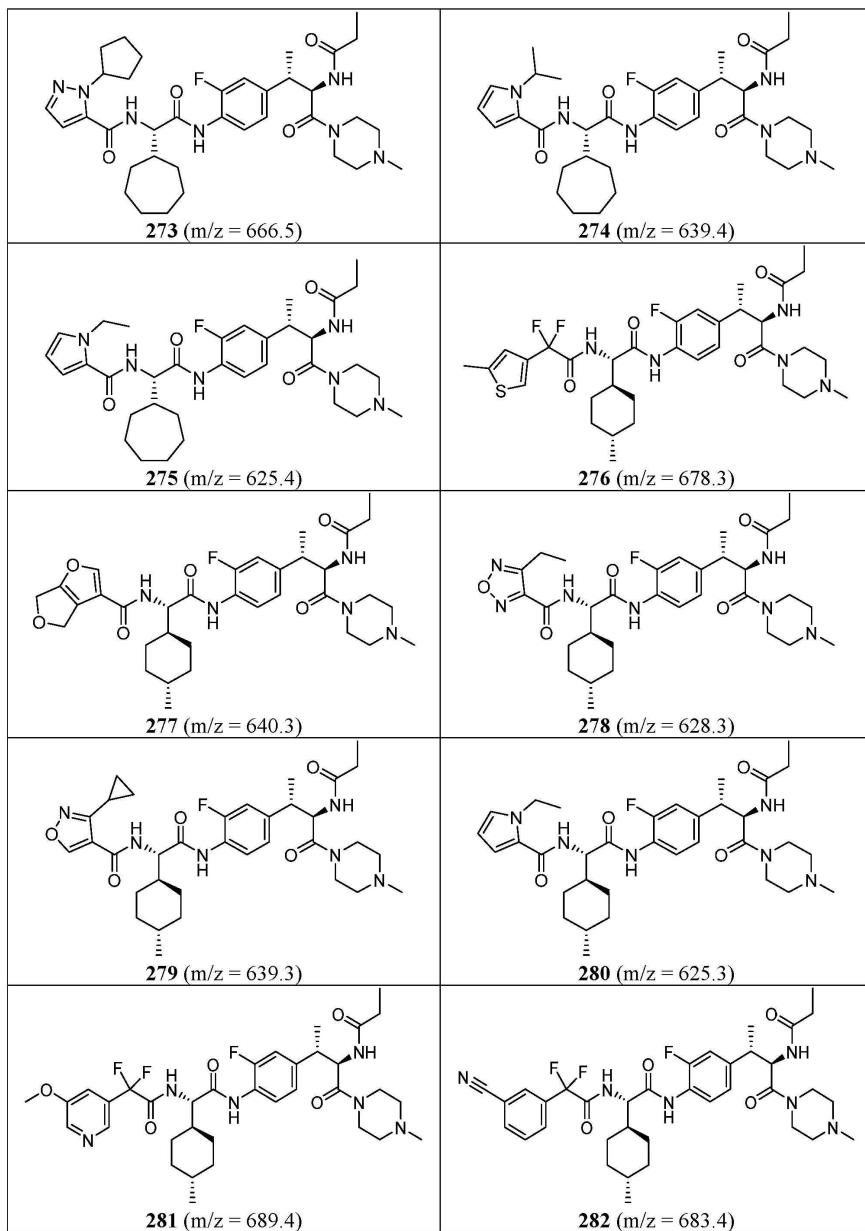
[0460]



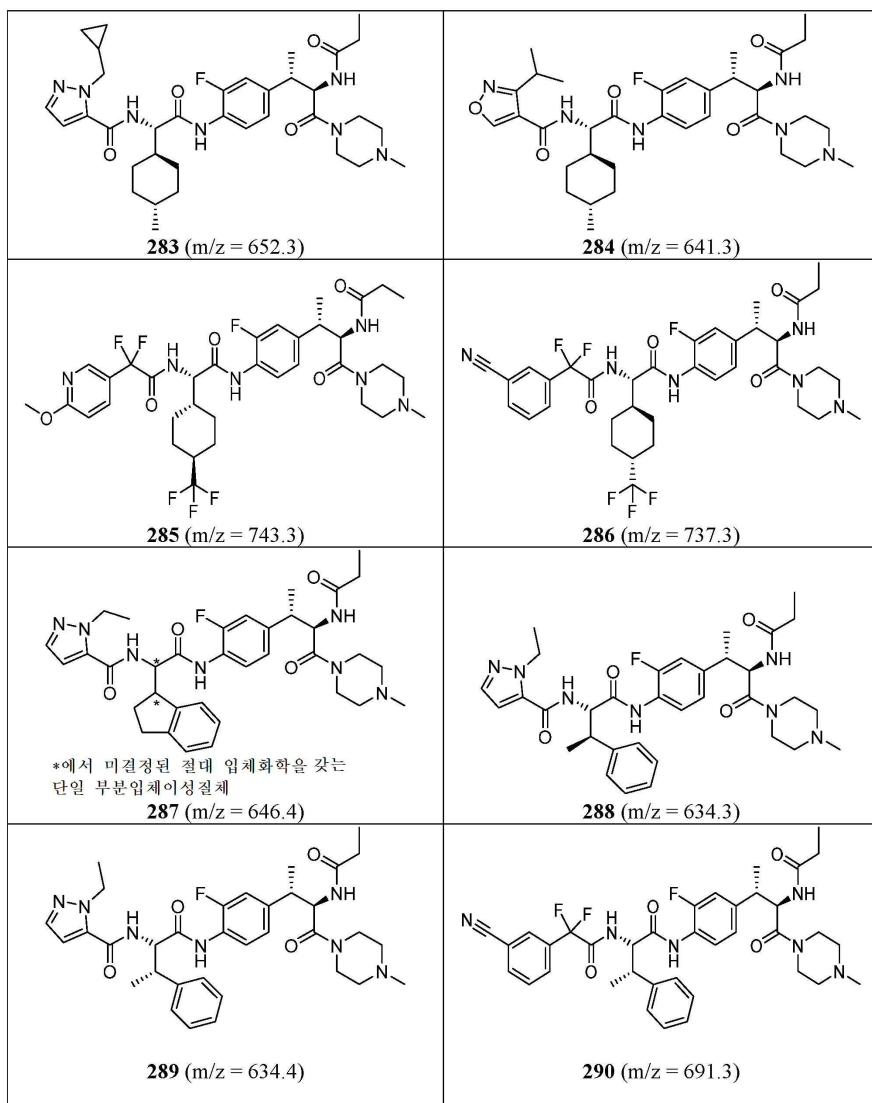
[0461]



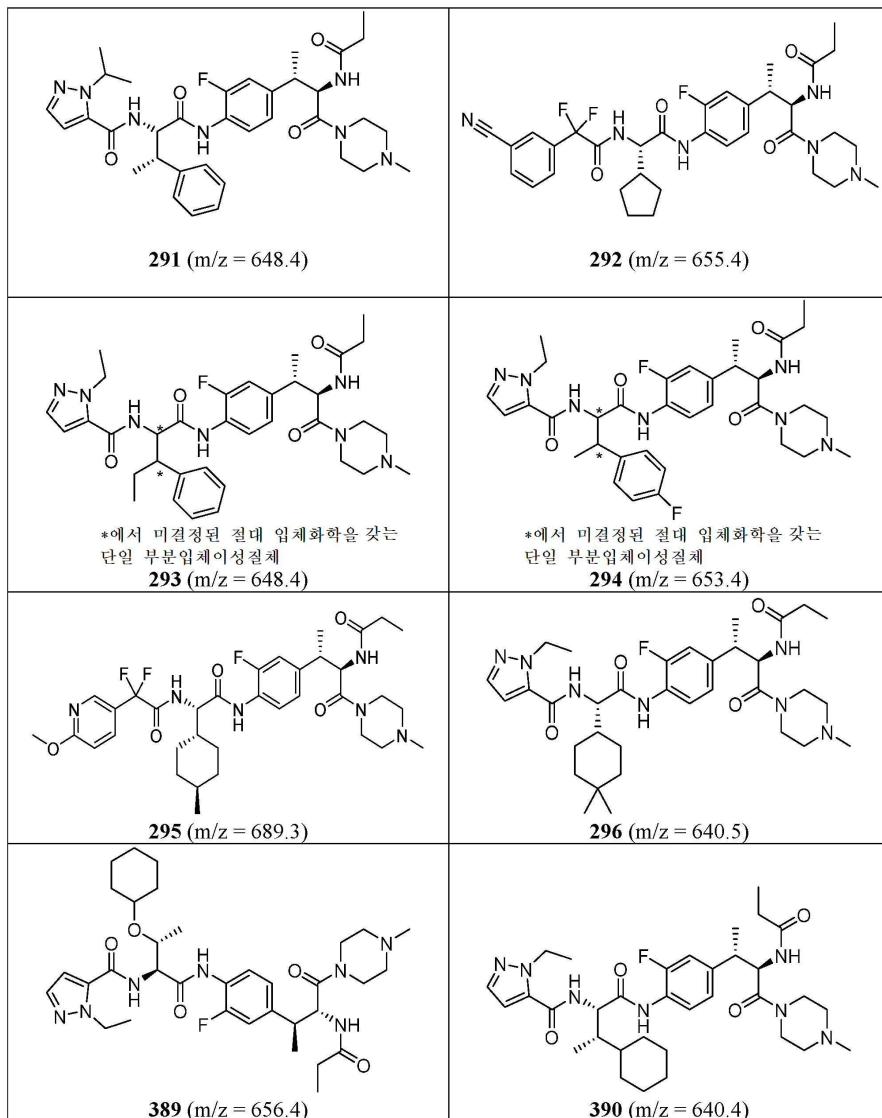
[0462]



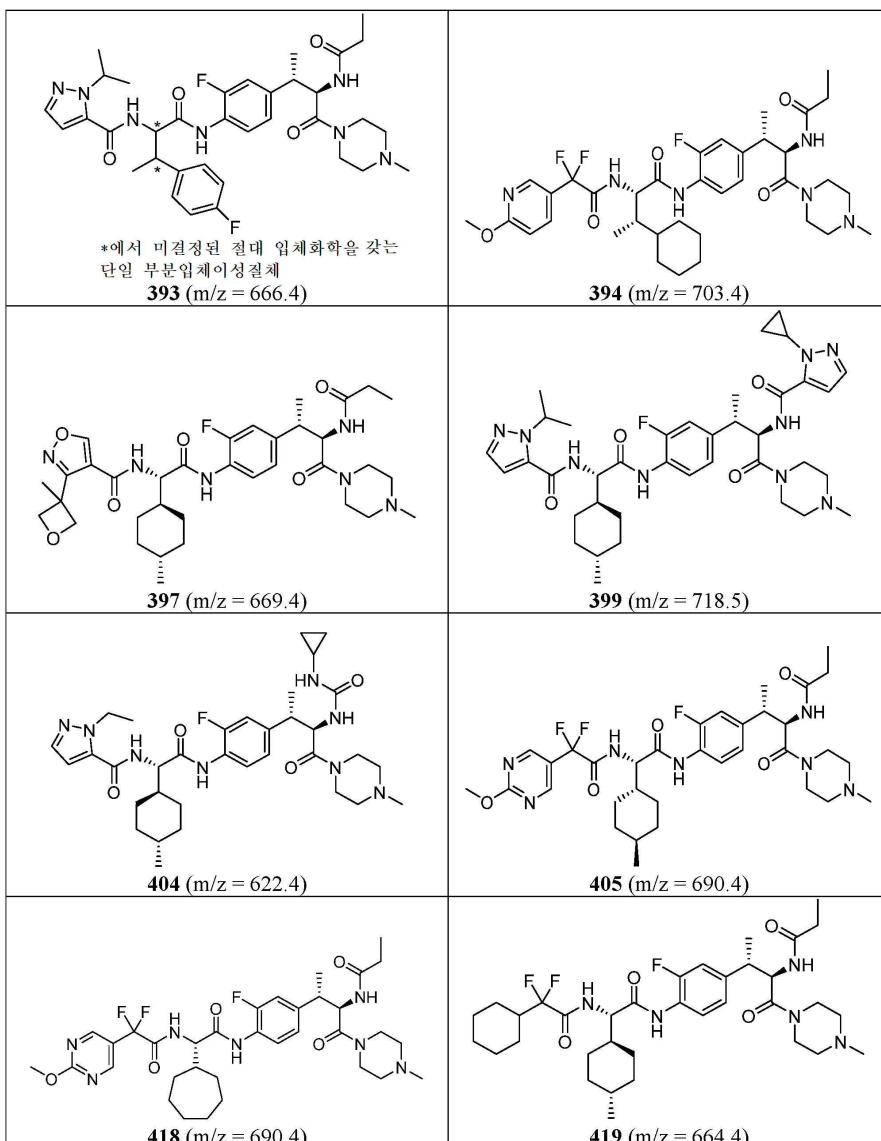
[0463]



[0464]

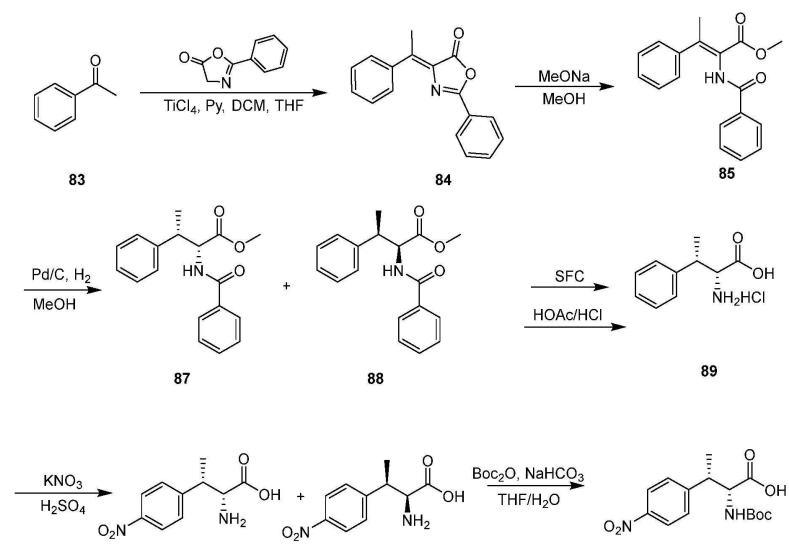


[0465]



[0466]

[0467] 실시예 11: 예시적 도식 - 중간체 화합물 91의 합성



[0468]

[0469] 단계 1: THF(150 mL)를 N_2 하에 -10°C 로 냉각시켰다. DCM(30.0 mL) 중의 TiCl_4 (23.7 g, 124 mmol, 13.7 mL,

1.50 eq)의 용액을 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 교반 용액에 화합물 83(10.0 g, 83.2 mmol, 9.71 mL, 1.00 eq)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 치환된 벤젠 유도체 화합물(14.8 g, 91.6 mmol, 1.10 eq)을 첨가하고, 반응물을 추가의 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 피리딘(13.2 g, 166 mmol, 13.4 mL, 2.00 eq)을 적가하였다. 혼합물을 추가의 5시간 동안 25°C에서 교반하였다. TLC(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1, 플레이트 1, R_f (R1) = 0.70, R_f (P1) = 0.75)는 화합물 83이 완전히 소모되었으며, 주요한 새로운 스폷이 생성되었음을 나타내었다. 혼합물을 포화된 NH₄Cl(400 mL)에 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트(300 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수(200 mL * 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 MeOH(50.0 mL)로 슬러리화하였다. 화합물 84(7.80 g, 28.9 mmol, 34.7% 수율, 97.6% 순도)을 황색 고체로서 수득하였으며, LCMS: Rt = 1.06 min, (M+H)⁺: 264.2로 확인되었다.

[0470] 단계 2: 25°C에서 MeOH(350 mL) 중의 CH₃ONa(365 mg, 6.76 mmol, 0.100 eq)의 용액에 화합물 84(17.8 g, 67.6 mmol, 1.00 eq)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 5 : 1, 플레이트 1, R_f (R1) = 0.85, R_f (P1) = 0.15)는 화합물 84가 완전히 소모되었으며, 새로운 주요한 스폷이 생성되었음을 나타내었다. MeOH를 진공 하에서 제거시켜 잔류물을 수득하였다. 냉각수(50.0 mL)를 잔류물에 적가하고, 이어서 여과시키고, 필터 케이크를 백색 고체로서 수집하였다. 화합물 85(19.2 g, 65.0 mmol, 96.2% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 수득하였으며, LCMS: Rt = 0.894 min, (M+H)⁺: 296.1로 확인되었다.

[0471] 단계 3: MeOH(500 mL) 중의 화합물 85(19.2 g, 65.0 mmol, 990 uL, 1.00 eq)의 용액에 Pd/C(4.00 g, 10.0% 순도)를 첨가하고, 반응물을 35°C에서 H₂(50 psi) 하에 12시간 동안 교반하였다. LC(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3 : 1, 플레이트 1, R_f (R1) = 0.20, R_f (P1) = 0.25)는 화합물 85가 완전히 소모되었으며, 주요한 새로운 스폷이 생성되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과시키고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 화합물 87 및 88(19.3 g, 64.9 mmol, 99.8% 수율, 100% 순도)의 혼합물을 백색 고체로서 수득하였으며, LCMS: Rt = 0.915 min, (M+H)⁺: 298.1로 확인되었다.

[0472] 단계 4: 화합물 87 및 88의 혼합물을 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10μm); 이동상: [0.1%NH₃H₂O ETOH]; B%: 20%-20%, 3.4min, 780 min)로 분해하여 2개의 생성물: 백색 고체로서 화합물 87(9.45 g, 31.8 mmol, 49.0% 수율, 100% 순도) (LCMS (Rt = 0.909 min, (M+1)⁺: 298.1)) 및 백색 고체로서 화합물 88(9.57 g, 32.2 mmol, 49.6% 수율, 100% 순도) (LCMS (Rt = 0.920 min, (M+1)⁺: 298.1))을 수득하였다.

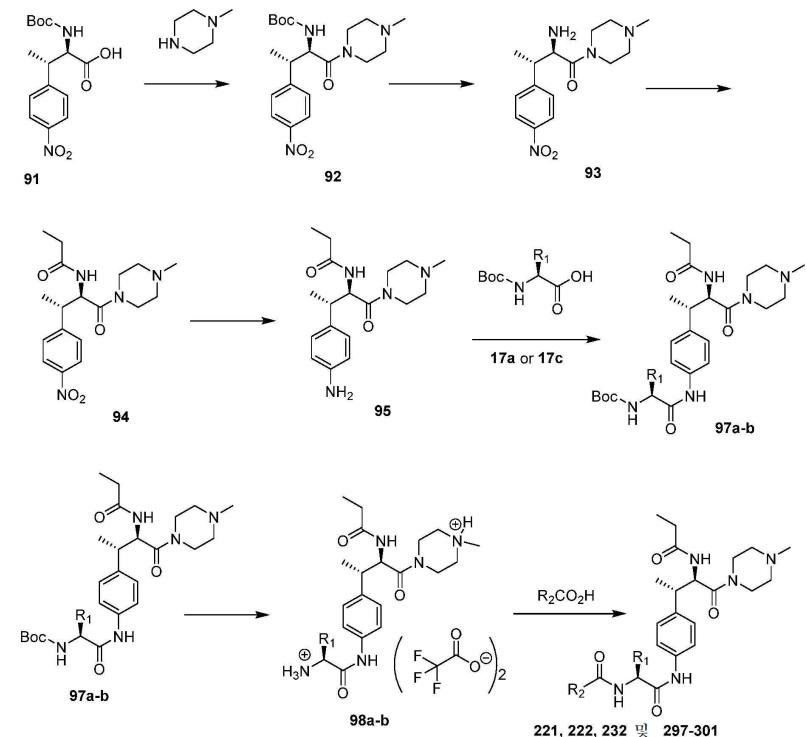
[0473] 단계 5: HCl(3 M, 527 mL, 50.0 eq) 중의 화합물 87(9.40 g, 31.6 mmol, 1.00 eq)의 용액에 AcOH(190 g, 3.16 mol, 181 mL, 100 eq)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 125°C에서 60시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 87이 소모되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 잔류물을 제거하고, DCM(50.0 mL)으로 슬러리화하여 정제하여 원하는 생성물인 화합물 89(6.21 g, 28.3 mmol, 89.7% 수율, 98.4% 순도, HCl)를 백색 고체로서 수득하였으며, LCMS: Rt = 0.360 min, (M+1)⁺: 180.1로 확인되었다.

[0474] 단계 6: H₂SO₄ (30.0 mL) 중의 화합물 89(5.21 g, 23.8 mmol, 1.00 eq, HCl)의 용액에 0°C에서 KNO₃(2.65 g, 26.2 mmol, 1.10 eq)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 25°C로 승온시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 생성물이 형성되었음을 나타내었다. HPLC는 하나의 주요 피크가 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 빙수(250 mL)로 퀸칭시키고, 이어서 용액을 고체 Na₂CO₃으로 pH 9로 조정하여 원하는 생성물인 화합물 90 및 90A(5.33 g, 23.8 mmol, 100% 수율)을 수득하고, 물에 저장하고, 다음 단계에 직접적으로 사용하였다. LCMS: Rt = 0.533 min, (M+1)⁺: 225.0.

[0475] 단계 7: 물(250 mL) 중의 화합물 90 및 90A(표시되지 않음) (5.33 g, 23.8 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 THF(40.0 mL)를 첨가하고, 이어서 Boc₂O(7.78 g, 35.7 mmol, 8.19 mL, 1.50 eq)를 0°C에서 첨가하고, 용액을 25°C로 승온시키고, 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 석유 에테르(100 mL)로 희석시키고, 이어서 용액의 pH를 0°C에서 1 N HCl로 3으로 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트(100 mL*4)로 추출하였다. 합한 유기층을 에틸 아세테이트(100 mL*4) 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축

시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm, 5um); 이동상: [0.1%NH₃H₂O MEOH]; B%: 30%-30%, 3.2 min; 400 min)로 정제하여 원하는 생성물 **91**(4.70 g, 14.5 mmol, 61.0% 수율, 100% 순도) (LCMS: Rt = 0.876 min, (M-99)⁺: 225.2)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0476] 실시예 12: 일반적 도식 - 화합물 221, 222, 232, 및 297-301의 합성



[0477]

[0478]

단계 1: DMF(6 mL) 중의 **91**(0.600 g, 1.85 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 N-메틸 피페라진(0.25 mL, 2.22 mmol, 1.2 eq.), DIPEA(0.97 mL, 5.55 mmol, 3.0 eq), 및 HATU(1.06 g, 2.78 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 N₂ 분위기 하에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL)으로 희석시키고, 이어서 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 식염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 이어서 농축시켜 **92**를 황색 오일(0.684 g, 91%)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 1.06 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 407.2.

[0479]

단계 2: DCM(10 mL) 중의 **92**(0.684 g, 1.68 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 TFA(5 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 수성 포화 K₂CO₃ 용액(10 mL H₂O 중 1 g) 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 **93**을 황색 고무질 고체(0.316 g, 61% 수율)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 0.83 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 307.2.

[0480]

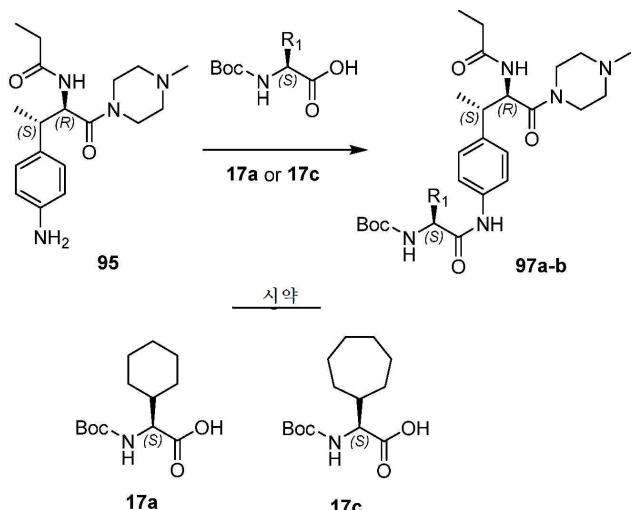
단계 3: DMF(3.0 mL) 중의 **93**(0.310 g, 1.01 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 프로피온산 무수물(0.16 mL, 1.21 mmol, 1.2 eq.) 및 DIPEA(0.53 mL, 3.04 mmol, 3.0 eq)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 N₂ 분위기 하에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL)으로 희석시키고, 이어서 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 식염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 **94**를 황색 오일(0.350 g, 95% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 0.88 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 363.2.

[0481]

단계 4: EtOH(10 mL) 및 THF(10 mL) 중의 **94**(0.362 g, 1.00 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 Pd/C(0.020 g, 0.200 mmol, 0.20 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 별분을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰고, EtOH(50 mL)로 세척하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM 및 이소-헥산으로 분쇄시켜 **95**를 황색 고무질 고체(0.200 g, 60% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS (basic 2

min): $R_t = 0.75$ min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 333.2.

[0482] 실시예 13: 일반적 도식 - 중간체 97a 및 97b의 합성(단계 5)



[0483]

[0484]

DMF(0.1 M) 중의 95(1.0 eq.)의 용액에 17a 또는 17c(1.2 eq.), DIPEA(4.0–8.0 eq.), 및 HATU(1.5–2.0 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켜 97a-b를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0485]

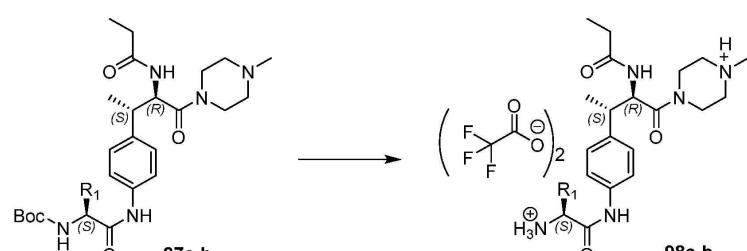
단계 5a: 화합물 95(0.100 g, 0.301 mmol, 1.0 eq.)을 DMF(1 mL) 중에서 (2S)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노-2-사이클로헵실아세트산 17a(0.093 g, 0.361 mmol, 1.2 eq.), HATU(0.172 g, 0.451 mmol, 1.5 eq.), 및 DIPEA(0.16 mL, 0.902 mmol, 3.0 eq.)와 반응시켜 수성 워크업 후 97a(0.065 g, 38% 수율)를 황색 고무질 고체로 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $r_t = 1.08$ min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 572.3.

[0486]

단계 5b: 화합물 95(0.100 g, 0.301 mmol, 1.0 eq.)을 DMF(1 mL) 중에서 (2S)-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노-2-사이클로헵틸아세트산 17c(0.098 g, 0.361 mmol, 1.2 eq.), HATU(0.172 g, 0.451 mmol, 1.5 eq.), 및 DIPEA(0.16 mL, 0.902 mmol, 3.0 eq.)와 반응시켜 수성 워크업 후 97b(0.058 g, 33% 수율)를 황색 고무질 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $r_t = 1.12$ min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 586.3.

[0487]

실시예 14: 일반적 도식 - 중간체 98a-b의 합성(단계 6)



[0488]

DCM 중의 97a-b(1.0 eq.)의 용액에 TFA를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 98a-b를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0489]

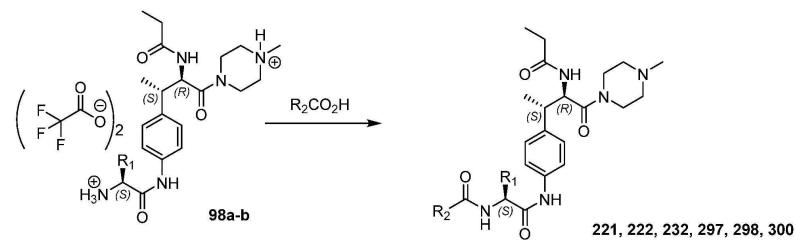
단계 6a: 화합물 97a(0.065 g, 0.114 mmol, 1.0 eq.)을 DCM(1 mL) 중에서 TFA(0.5 mL)와 반응시켜 농축 건조 후 98a(0.066 g, 99% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $r_t = 0.91$ min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 472.3.

[0490]

단계 6b: 화합물 97b(0.058 g, 0.099 mmol, 1.0 eq.)를 DCM(1 mL) 중에서 TFA(0.5 mL)와 반응시켜 농축 건조

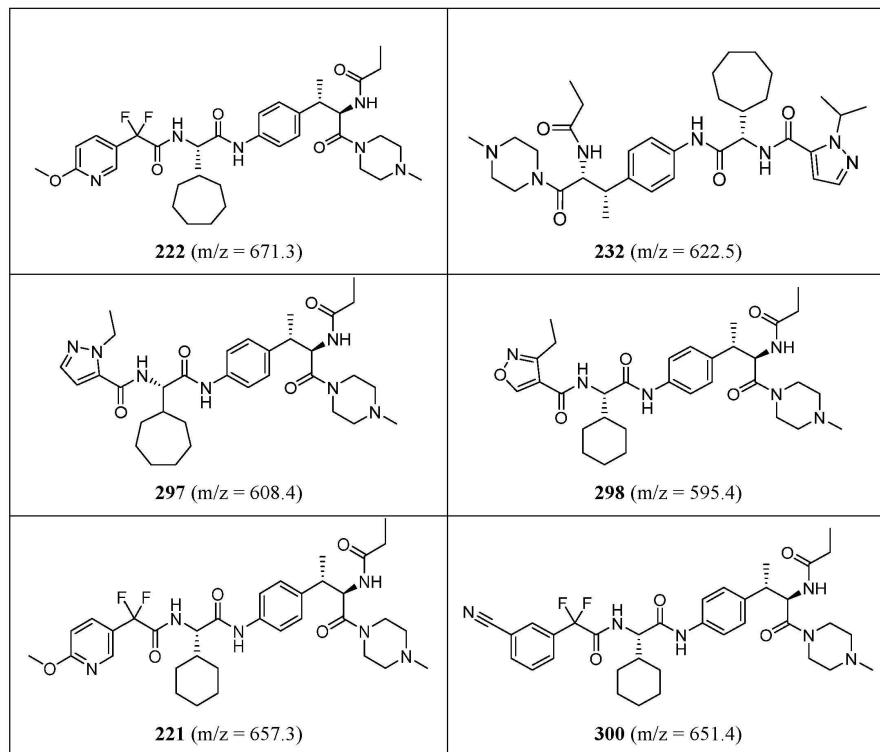
후 98b(0.066 g, 99% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 285$; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 486.3.

[0492] 실시예 15: 일반적 도식 - 화합물 221, 222, 232, 297, 298, 및 300의 합성



[0493]

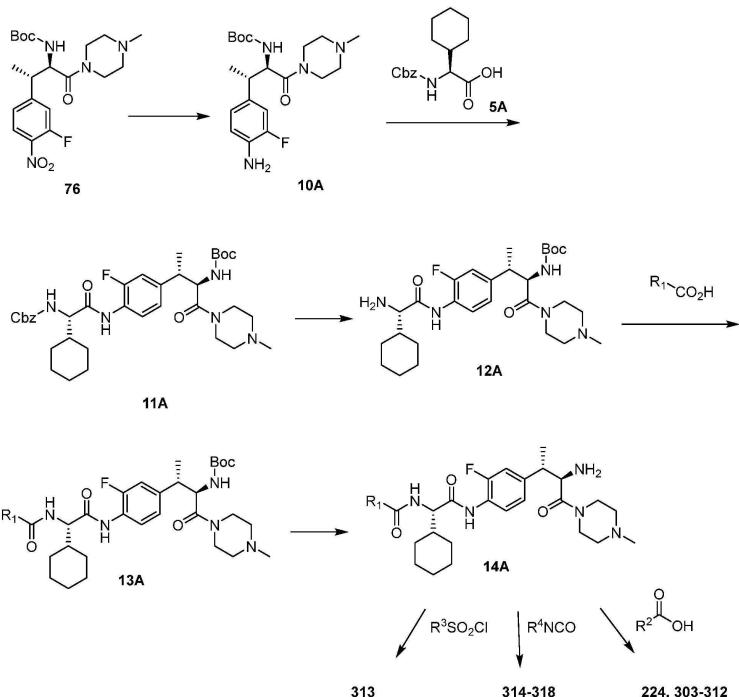
[0494] 하기 화합물을 98a-b로부터 출발하여 적절한 카르복실산과 반응시키면서 실시예 15와 유사한 절차에 따라 제조하였다.



[0495]

[0496]

실시예 16: 일반적 도식 - 화합물 224, 303-318의 합성



[0497]

단계 1: THF(10 mL) 중의 76(0.457 g, 1.08 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.150 g, 1.08 mmol, 1.0 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 별분을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과시시키고, 농축 건조시켜 10A를 담갈색 고체(0.414 g, 98% 수율)로서 수득하여 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $\text{Rt} = 0.96 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 395.3.

[0499]

단계 2: DMF(2 mL) 중의 10A(0.200 g, 0.507 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 5A(0.177 g, 0.291 mmol, 1.2 eq.), DIPEA(0.5 mL, 2.87 mmol, 5.7 eq.) 및 HATU(0.739 g, 1.94 mmol, 3.8 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 추가의 5A(0.250 g, 0.858 mmol, 1.7 eq.) 및 COMU(0.217 g, 0.507 mmol, 1.0 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-10% MeOH , DCM, 0.1% 암모니아 첨가를 가짐)로 정제하여 11A를 황색-주황색 고체(0.187 g, 55% 수율)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $\text{Rt} = 1.23 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 668.5.

[0500]

단계 3: THF(10 mL) 중의 11A(0.187 g, 0.280 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.050 g, 0.356 mmol, 1.27 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 별분을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여과물을 농축 건조시켜 12A를 갈색 오일(0.149 g, 100% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $\text{Rt} = 1.11 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 534.4.

[0501]

단계 4: DMF(4 mL) 중의 12A(0.158 g, 0.296 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 2-디플루오로-2-(6-메톡시페리딘-3-일)아세트산(1.2 eq.), DIPEA(0.21 mL, 1.18 mmol, 4.0 eq.), 및 이어서 HATU(0.220 g, 0.185 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켜 13A를 백색 고체(0.158 g, 74%)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $\text{Rt} = 1.23 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 719.3.

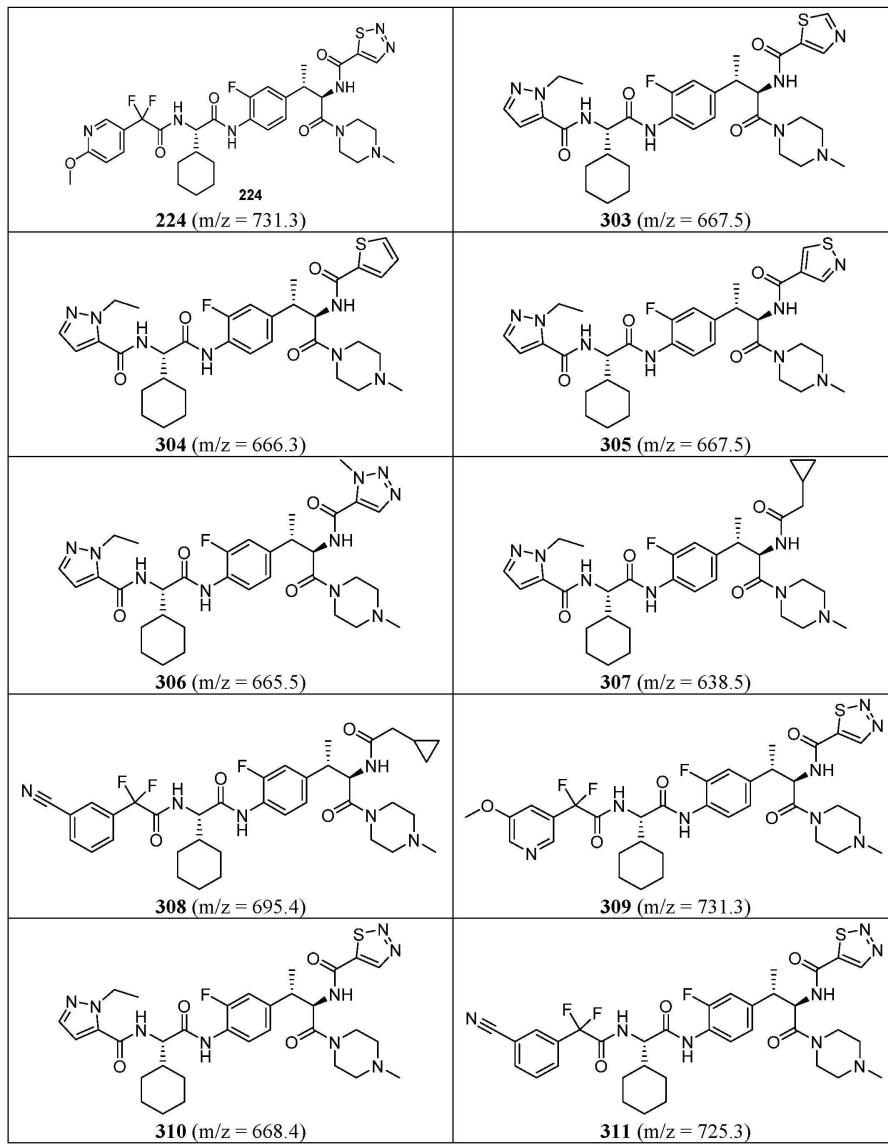
[0502]

단계 5: DCM(2 mL) 중의 13A(0.158 g, 0.220 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 수성

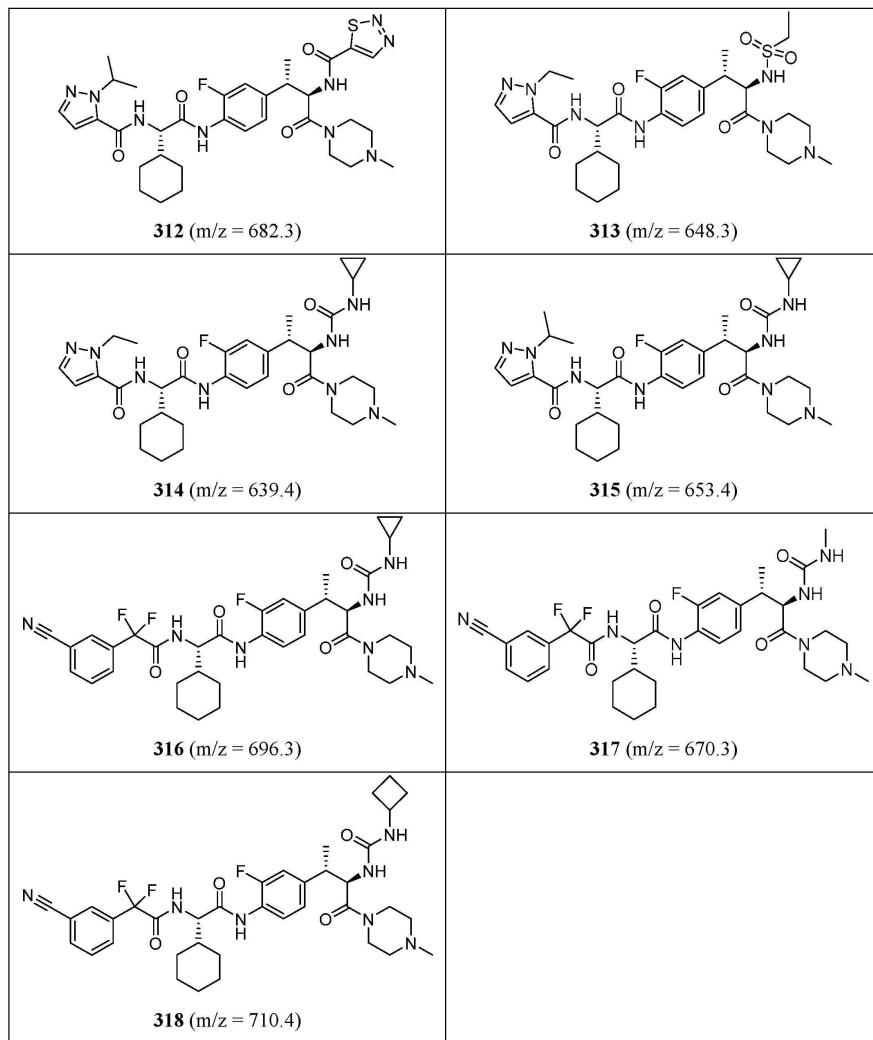
포화 K_2CO_3 용액(10 mL H_2O 중 1 g) 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 **14A**를 회백색 고체(0.136 g, 100% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $\text{rt} = 1.06$ min; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 619.3.

[0503] 실시예 17: 일반적 도식 - 중간체 **11A-14A**로부터 화합물 **224**, **303-318**의 합성

[0504] 하기 화합물을 아민 **11A**, **12A**, **13A** 또는 **14A**로부터 출발하여 적절한 카르복실산, 술포닐 클로라이드, 또는 이소시아네이트와 반응시키면서 실시예 16과 유사한 절차에 따라 제조하였다.



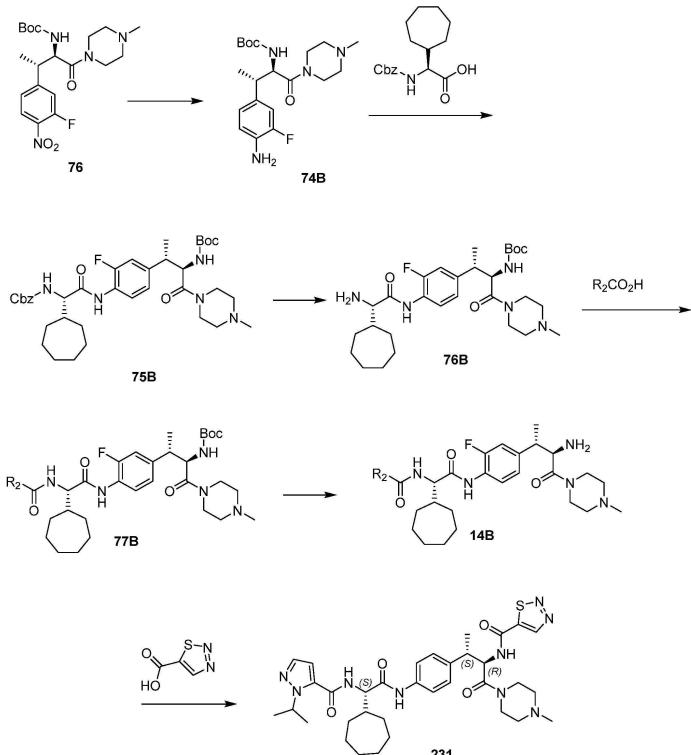
[0505]



[0506]

[0507]

실시예 18: 일반적 도식 - 화합물 231의 합성



[0508]

[0509]

단계 1 및 2: DMF(3.0 mL) 중에서 76의 수소첨가에 의해 제조된 74B(0.811 g, 2.06 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 (2R)-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노-2-사이클로헵틸아세트산(1.13 g, 3.69 mmol, 1.7 eq.), DIPEA(1.1 mL, 6.17 mmol, 3.0 eq.), 및 이어서 HATU(1.56 g, 4.11 mmol, 2.0 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 5-95% $H_2O:MeCN$ 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 75B(0.824 g, 59%)를 백색 고체로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.27 \text{ min}$; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 682.4.

[0510]

단계 3: EtOH(4 mL) 및 THF(4 mL) 중의 75B(0.824 g, 1.21 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 Pd/C(0.257 g, 0.242 mmol, 0.2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 별분을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시시키고, EtOH(50 mL)로 세척하였다. 용액을 농축 건조시켜 76B를 황색 고체(0.656 g, 99%)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.16 \text{ min}$; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 548.3.

[0511]

단계 3: DMF(0.1 M) 중의 76B(1.0 eq.)의 용액에 필요한 카르복실산(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.) 및 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 5-95% $H_2O:MeCN$ 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 77B를 수득하였다.

[0512]

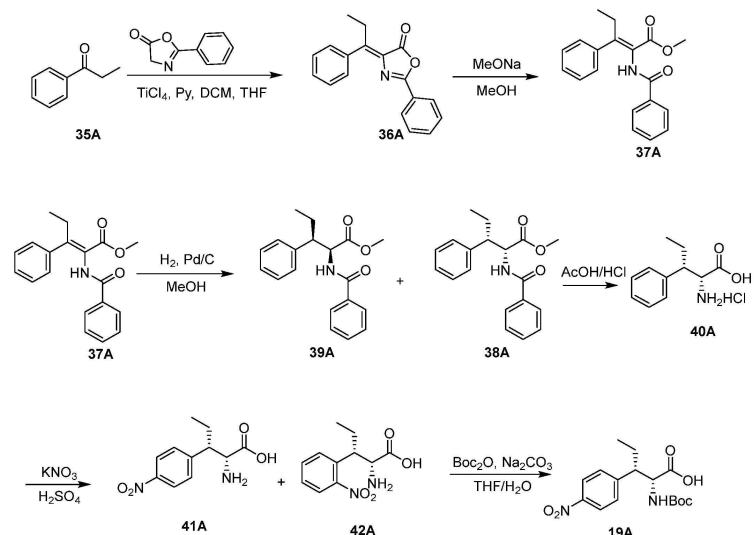
단계 4: DCM 중의 77B(1.0 eq.)의 용액에 TFA를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 포화 K_2CO_3 용액 중에서 교반하고, 이어서 DCM로 추출하여 14B를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0513]

단계 5: 화합물 231의 합성. DMF(1.0 mL) 중의 14B(0.101 g, 0.179 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 1,2,3-티아디아졸-5-카르복실산(0.026 g, 0.197 mmol, 1.2 eq.), DIPEA(0.25 mL, 1.44 mmol, 8.0 eq.), 및 HATU(0.102 g, 0.268 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 5-95% $H_2O:MeCN$ 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카

트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 231을 백색 고체(54.0 mg)로서 수득하였다. $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 677.86.

[0514] 실시예 19: 예시적 도식 - 중간체 화합물 19A의 합성



[0515]

단계 1: THF(150 mL)를 N_2 하에 $-10^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. DCM(30.0 mL) 중의 $TiCl_4$ (21.2 g, 112 mmol, 1.50 eq)의 용액을 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. THF(30.0 mL) 중의 화합물 35A(10.0 g, 74.5 mmol, 9.90 mL, 1.00 eq)의 용액을 이 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 상기 도시된 이미노 락톤(18.0 g, 112 mmol, 1.50 eq)을 첨가하고, 반응물을 추가의 30분 동안 교반하였다. 이어서, 피리딘(11.8 g, 149 mmol, 12.0 mL, 2.00 eq)을 이 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 추가의 5시간 동안 $0^{\circ}C$ 에서 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, 플레이트 1, R_f (R_1) = 0.80, R_f (P_1) = 0.75)는 화합물 35A가 완전히 소모되었으며, 주요한 새로운 스풋이 생성되었음을 나타내었다. 포화된 NH_4Cl (400 mL)을 용액에 첨가하고, 수성충을 EtOAc(300 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수(200 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 50: 1(SiO_2 , 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, 플레이트 2, R_f (P_1) = 0.75)를 사용하여 컬럼으로 정제하였다. 화합물 36A(16.6 g, 59.9 mmol, 80.3% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였으며, LCMS: $(M+H)^+$: 278.2로 확인되었다.

[0517]

단계 2: $25^{\circ}C$ 에서 MeOH(150 mL) 중의 CH_3ONa (323 mg, 5.99 mmol, 0.100 eq)의 용액에 화합물 36A(16.6 g, 59.8 mmol, 1.00 eq)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 $25^{\circ}C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, 플레이트 1, R_f (R_1) = 0.75, R_f (P_1) = 0.20)는 화합물 36A가 완전히 소모되었으며, 주요한 새로운 스풋이 생성되었음을 나타내었다. MeOH를 진공 하에 제거하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르: 메틸 tert-부틸 에테르 = 3: 1(SiO_2 , 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, 플레이트 2, R_f (P_1) = 0.20)를 사용하여 컬럼으로 정제하였다. 화합물 37A(9.60 g, 30.3 mmol, 50.7% 수율, 97.8% 순도)를 백색 고체로서 수득하였으며, LCMS: $(M+H)^+$: 310.2로 확인되었다.

[0518]

단계 3: MeOH(150 mL) 중의 화합물 37A(9.60 g, 31.0 mmol, 990 μ L, 1.00 eq)의 용액에 Pd/C(2.00 g, 10.0% 순도)를 첨가하고, 반응물을 $40^{\circ}C$ 에서 H_2 (50 psi) 하에 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, 플레이트 1, R_f (R_1) = 0.20, R_f (P_1) = 0.25)는 화합물 37A가 완전히 소모되었으며, 주요한 새로운 스풋이 생성되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과시키고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이는 입체이성질체 38A 및 39A의 혼합물이었다. 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용하였다. 화합물 38A를 Prep-SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm * 30 mm, 5 μ m); 이동상: [0.1% NH_3H_2O MeOH]; B%: 25% - 25%, 4min; 520min)로 정제하였다. 화합물 38A(4.50 g, 14.4 mmol, 95.7% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 수득하였으며, LCMS: $(M+H)^+$: 312.2로 확인되었다.

[0519]

단계 4: HCl(3 M, 240 mL, 50.0 eq) 및 AcOH(86.8 g, 1.45 mol, 82.6 mL, 100 eq) 중의 화합물 **38A**(4.50 g, 14.4 mmol, 1.00 eq)의 용액을 125°C에서 60시간 동안 교반하였다. TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, 플레이트 1, R_f (R_1) = 0.95, R_f (P_1) = 0.00)은 화합물 **38A**가 완전히 소모되었으며, 주요한 새로운 스폷이 생성되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 DCM(100 mL)으로 슬러리화시켰다. 화합물 **40A**(3.22 g, 14.0 mmol, 97.0% 수율, 100% 순도, HCl)를 백색 고체로서 수득하였으며, LCMS: $(M+H)^+$: 194.1로 확인되었다

[0520]

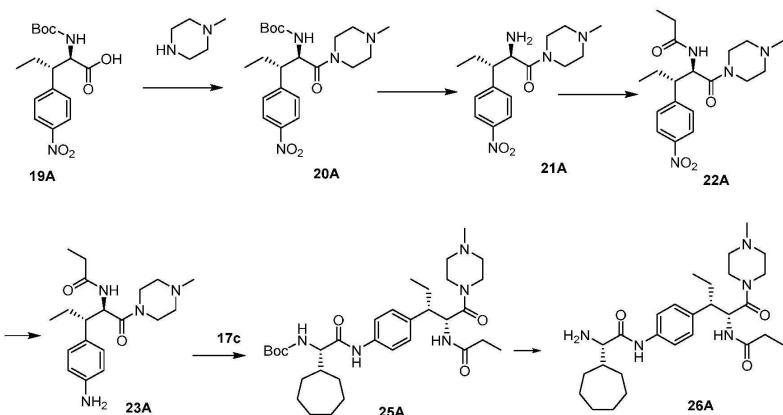
단계 5: H_2SO_4 (27.3 g, 278 mmol, 14.9 mL, 40.0 eq) 중의 화합물 **40A**(1.60 g, 6.97 mmol, 1.00 eq, HCl)의 용액에 0°C에서 KNO_3 (774 mg, 7.66 mmol, 1.10 eq)를 부분적으로 첨가하고, 이어서, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS (EW17597-90-P1D1)는 화합물 **40A**가 완전히 소모되었으며, 원하는 MS가 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 빙수(200 mL)에 서서히 첨가하고, Na_2CO_3 (31.8 g, 300 mmol)를 이 혼합물에 첨가하여 pH를 7 ~ 8로 조정하였다. 용액을 직접적으로 다음 단계에 사용하였다. 화합물 **41A** 및 **42A**(1.66 g, 미정제)를 담황색 용액으로 수득하였다.

[0521]

단계 6: H_2O (200 mL) 중의 화합물 **41A** 및 **42A**(1.66 g, 6.97 mmol, 1.00 eq)의 용액에 THF(150 mL), Na_2CO_3 (2.22 g, 20.9 mmol, 3.00 eq), 및 Boc_2O (2.28 g, 10.4 mmol, 2.40 mL, 1.50 eq)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **41A** 및 **42A**가 완전히 소모되었으며, 원하는 MS가 검출되었음을 나타내었다. THF를 진공 하에서 증발시키고, H_2O (100 mL)를 첨가하였다. 수성상을 1 N HCl로 산성화시켜 pH를 5 ~ 6으로 조정하고, 이어서 생성물을 EtOAc(150 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수(100 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 Prep-SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 mm * 30 mm, 5 μ m); 이동상: [0.1% NH_3H_2O MeOH]; B%: 25% ~ 25%, 3.7min; 740min)로 정제하였다. 화합물 **19A**(1.22 g, 3.58 mmol, 51.4% 수율, 99.3% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였으며, LCMS: $(M-99)^+$: 239.1로 확인되었다.

[0522]

실시예 20: 일반적 도식 - 중간체 **26A**의 합성



[0523]

단계 1: DMF(7 mL) 중의 **19A**(0.843 g, 2.49 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 N-메틸 피페라진(0.33 mL, 2.99 mmol, 1.2 eq.), DIPEA, (2.2 mL, 12.5 mmol, 5.0 eq) 및 HATU(1.42 g, 3.74 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 N_2 분위기 하에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액(50 mL)으로 희석시키고, 이어서 DCM(50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 식염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0~10% MeOH, DCM)로 정제하여 **20A**를 황색 고체(0.932 g, 89% 수율)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): R_t = 1.12 min; m/z = $[M+H]^+$ 에 대해 421.3

[0525]

단계 2: DCM(8 mL) 중의 **20A**(0.932 g, 2.22 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 TFA(4 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 DCM(25 mL) 중에 용해시키고, 수성 포화 K_2CO_3 용액(25 mL H_2O 중 4 g) 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 **21A**를 회백색 고체(0.579 g, 82% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): R_t = 0.88 min; m/z

= $[M+H]^+$ 에 대해 320.2.

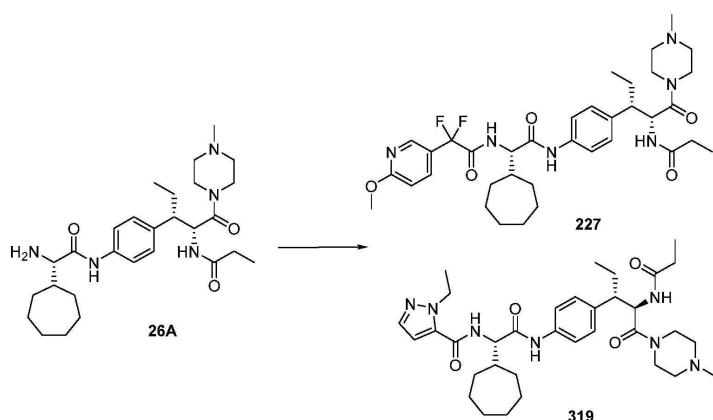
[0526] **단계 3:** DMF(5.0 mL) 중의 **21A**(0.579 g, 1.81 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 프로피온산 무수물(0.28 mL, 2.17 mmol, 1.2 eq.) 및 DIPEA(0.94 mL, 5.42 mmol, 3.0 eq)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 N_2 분위기 하에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액(100 mL)으로 희석시키고, 이어서 생성물을 DCM(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 식염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 이어서 농축시켜 **22A**를 황색 고체(0.612 g, 90% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 0.94 min; m/z = $[M+H]^+$ 에 대해 377.2.

[0527] **단계 4:** EtOH(15 mL) 및 THF(15 mL) 중의 **22A**(0.612 g, 1.63 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 Pd/C(0.061 g, 0.573 mmol, 0.35 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 별룬을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOH(50 mL)로 세척하였다. 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 5-95% H_2O :MeCN 용출제로 용출시키면서 48 g C18 카트리지에서 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **23A**를 회백색 고체(0.338 g, 60% 수율)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 0.80 min; m/z = $[M+H]^+$ 에 대해 347.3.

[0528] **단계 5:** DMF(5.0 mL) 중의 **23A**(0.224 g, 0.647 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 **17c**(0.211 g, 0.776 mmol, 1.2 eq.), DIPEA(0.9 mL, 5.17 mmol, 8.0 eq.), 및 HATU(0.492 g, 1.29 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액(100 mL)을 첨가하고, 이어서 생성물을 DCM(50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수(100 mL)로 세척하고, 황상나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켜 **25A**를 담갈색 고체(0.223 g, 58% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 1.16 min; m/z = $[M+H]^+$ 에 대해 598.3.

[0529] **단계 6:** DCM(3 mL) 중의 **25A**(0.225 g, 0.375 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 TFA(3 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 DCM(15 mL) 중에 용해시키고, 수성 포화 K_2CO_3 용액(1 g, 15 mL H_2O 중) 중에서 교반하고, 이어서 생성물을 DCM로 추출하여 **26A**를 회백색 고체(0.356 g, 95% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 1.00 min; m/z = $[M+H]^+$ 에 대해 500.3.

[0530] 실시예 21: 화합물 227 및 319의 합성



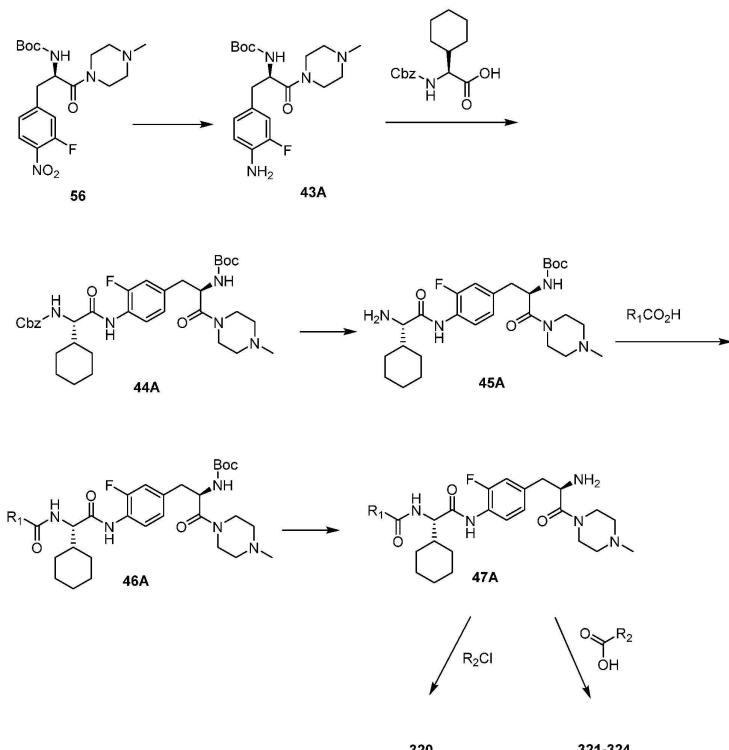
[0531]

[0532] **화합물 227의 합성:** DMF(1.0 mL) 중의 **26A**(0.089 g, 0.178 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 2,2-디플루오로-2-(6-메톡시피리딘-3-일)아세트산(0.043 g, 0.212 mmol, 1.2 eq.), DIPEA(0.25 mL, 1.43 mmol, 8.0 eq.) 및 이어서 HATU(0.102 g, 0.267 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% H_2O :MeCN 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 **227**(43.0 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 1.94 min; m/z = $[M+H]^+$ 에 대해 685.4.

[0533] **화합물 319의 합성:** DMF(1.0 mL) 중의 **26A**(0.089 g, 0.178 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 피라졸산(0.043 g, 0.212

mmol, 1.2 eq.), DIPEA(0.25 mL, 1.43 mmol, 8.0 eq.), 및 이어서 HATU(0.102 g, 0.267 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% H_2O :MeCN 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 319를 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.08 \text{ min}$; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 622.4.

[0534] 실시예 22: 예시적 도식 - 화합물 320 및 321-324의 합성



[0535]

[0536]

단계 1: EtOH(50 mL) 중의 56(5.30 g, 12.9 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 Pd/C(0.5 g)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 별분을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOH(50 mL)로 세척하였다. 용액을 농축 건조시켜 43A를 황색 오일(4.50 g, 91%)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 4분): $rt = 1.35 \text{ min}$; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 381.3.

[0537]

단계 2: DMF(10 mL) 중의 43A(1.0 g, 2.63 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Z-Chg-OH (0.919 g, 3.15 mmol, 1.2 eq.), DIPEA(1.8 mL, 10.5 mmol, 4.0 eq.), 및 HATU(1.50 g, 3.94 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-10% MeOH, 5% 수성 NH_3 를 갖는 DCM)로 정제하여 44A를 백색 고체(1.12 g, 65%)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 4분): $rt = 2.05 \text{ min}$; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 654.3.

[0538]

단계 3: EtOH(50 mL) 중의 44A(0.280 g, 0.428 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 $Pd(OH)_2$ (0.150 g, 0.214 mmol, 0.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 별분을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOH(50 mL)로 세척하였다. 용액을 농축 건조시켜 45A를 황색 오일(0.217 g, 78%)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.08 \text{ min}$; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 520.3.

[0539]

단계 4: DMF 0.10 mL 중의 45A(1.0 eq)의 용액에 필요한 카르복실산(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.), 및 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-10% MeOH, DCM)로 정제하여 46A를 수

득하였다.

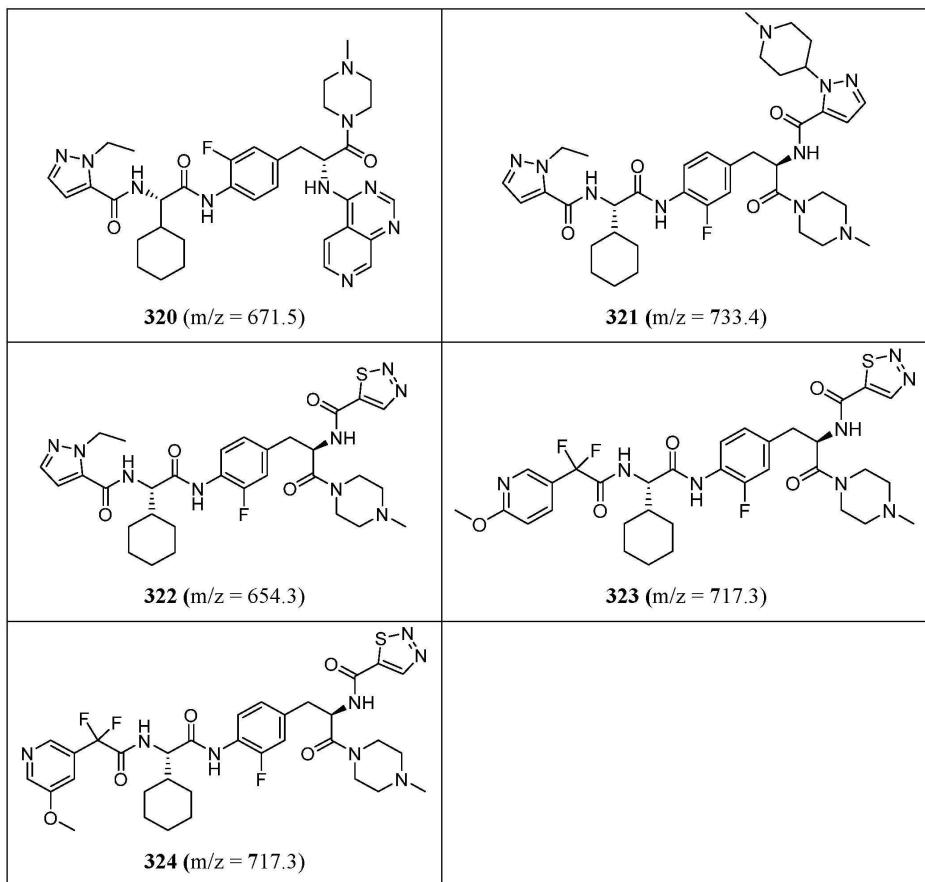
[0540] 단계 5: DCM 중의 46A(1.0 eq.)의 용액에 TFA를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 포화 K_2CO_3 용액 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 47A를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0541] 실시예 23: 화합물 320-324의 합성

[0542] H_2O (0.1 M) 중의 47A(1.0 eq.), 필요한 아릴 클로라이드(1.0 eq.), 및 불화칼륨(5.0 eq.)의 혼탁액을 5분 동안 마이크로웨이브 조사를 통해 100°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 이어서 직접적으로 5-95% H_2O :MeCN 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 320을 수득하였다.

[0543] DMF(0.1 M) 중의 47A(1.0 eq.)의 용액에 필요한 카르복실산(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.), 및 이어서 HATU(1.5-2.0 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% H_2O :MeCN 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 321-324를 수득하였다.

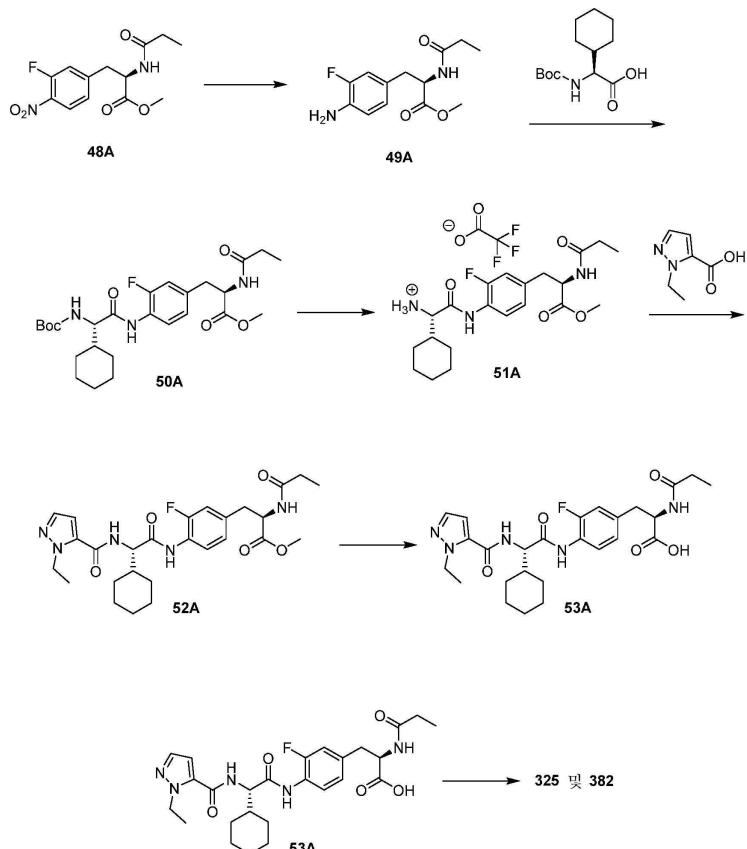
[0544] 하기 화합물을 47A로부터 출발하여 적절한 카르복실산 또는 아릴 클로라이드와 반응시키면서 실시예 22와 유사한 절차에 따라 제조하였다.



[0545]

[0546]

실시예 24: 일반적 도식 - 화합물 325 및 382의 합성



[0547]

[0548]

단계 1: EtOH(30 mL) 중의 통상적인 방법으로 제조된 48A(1.70 g, 5.70 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 Pd/C(0.5 g)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 벌룬을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOH(50 mL)로 세척하였다. 용액을 농축 건조시켜 49A를 갈색 고체(1.33 g, 87%)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 0.80 min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 269.1.

[0549]

단계 2: DMF(25 mL) 중의 49A(1.33 g, 4.96 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 (2S)-2-{{(tert-부톡시)카르보닐}아미노}-2-사이클로헥실아세트산(1.30 g, 5.05 mmol, 1.02 eq.), DIPEA(7.0 mL, 40.2 mmol, 8.0 eq.), 및 HATU(3.20 g, 8.42 mmol, 1.7 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산 나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-10% MeOH, DCM)로 정제하여 50A를 백색 고체(1.99 g, 79%)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 1.17 min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 508.4.

[0550]

단계 3: DCM(24.0 mL) 중의 50A(1.99 g, 3.92 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 TFA(6.0 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 51A(1.43 g, 70%)를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): rt = 0.85 min; $m/z = [M+H]^+$ 에 대해 408.3.

[0551]

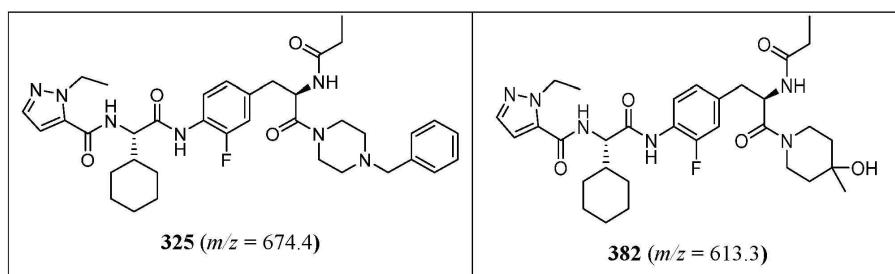
단계 4: DMF(25 mL) 중의 51A(1.43 g, 2.74 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 1-에틸-1H-피라졸-5-카르복실산(0.388 g, 2.77 mmol, 1.01 eq.), DIPEA(4.0 mL, 23.0 mmol, 8.0 eq), 및 HATU(1.70 g, 4.47 mmol, 1.6 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1-에틸-1H-피라졸-5-카르복실산(0.388 g, 2.77 mmol, 1.01 eq.), DIPEA(4.0 mL, 23.0 mmol, 8.0 eq), 및 HATU(1.70 g, 4.47 mmol, 1.6 eq.)으로 희석시키고, 이어서 생성물을 DCM(30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 이어서 생성물을 DCM(30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 이어서 농축시켜 52A를 회백색 고체(1.00 g, 69% 수율)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-

MS(염기성 2분): $rt = 1.07 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 530.3.

[0552] 단계 5: THF(20 mL) 중의 52A(1.00 g, 1.88 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 $\text{H}_2\text{O}(20 \text{ mL})$ 중의 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}(1.6 \text{ g}, 38.1 \text{ mmol, 20.0 eq.})$ 의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 1 M 수성 HCl 용액으로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과시켜 53A를 백색 고체(0.632 g, 65%)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): $rt = 1.00 \text{ min}$; $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대해 514.3.

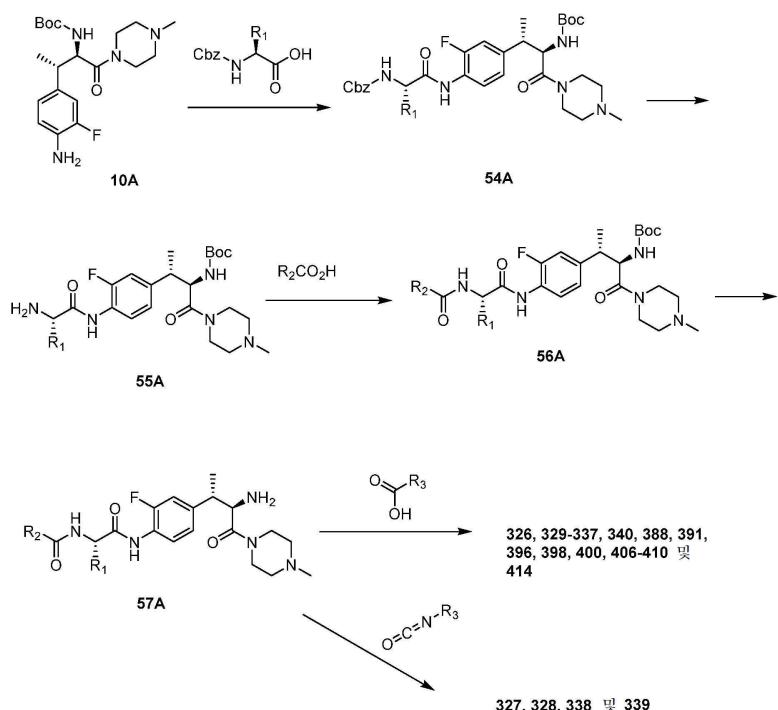
[0553] 실시예 25: 중간체 53A으로부터 화합물 325 및 382의 합성

[0554] DMF(0.1 M) 중의 53A(1.0 eq.)의 용액에 필요한 아민(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.), 및 이어서 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 325 및 382를 수득하였다.



[0555]

[0556] 실시예 26: 일반적 도식 - 화합물 326, 327, 328, 329-337, 338, 339 340, 388, 391, 396, 398, 400, 402, 406-410, 및 414의 합성



[0557]

[0558] 단계 1: DMF 중의 10A(1.0 eq.)의 용액에 Cbz 보호된 글리신 유도체(1.2 eq.), DIPEA(4.0 eq.), 및 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-10% MeOH , 5% 수성 NH_3 를 갖는 DCM)로 정제하여 54A를 수득하였다.

[0559] 단계 2: EtOH 중의 54A(1.0 eq)의 탈기된 용액에 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.5 eq.)를 첨가하고, 혼합물을 또 다른 20분 동안

탈기시키고, 이어서 수소 별룬을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOH로 세척하였다. 용액을 농축 건조시켜 **55A**를 수득하였다.

[0560] **단계 3:** DMF (0.10 mL) 중의 **55A**(1.0 eq.)의 용액에 필요한 카르복실산(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.), 및 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-10% MeOH, DCM)로 정제하여 **56A**를 수득하였다.

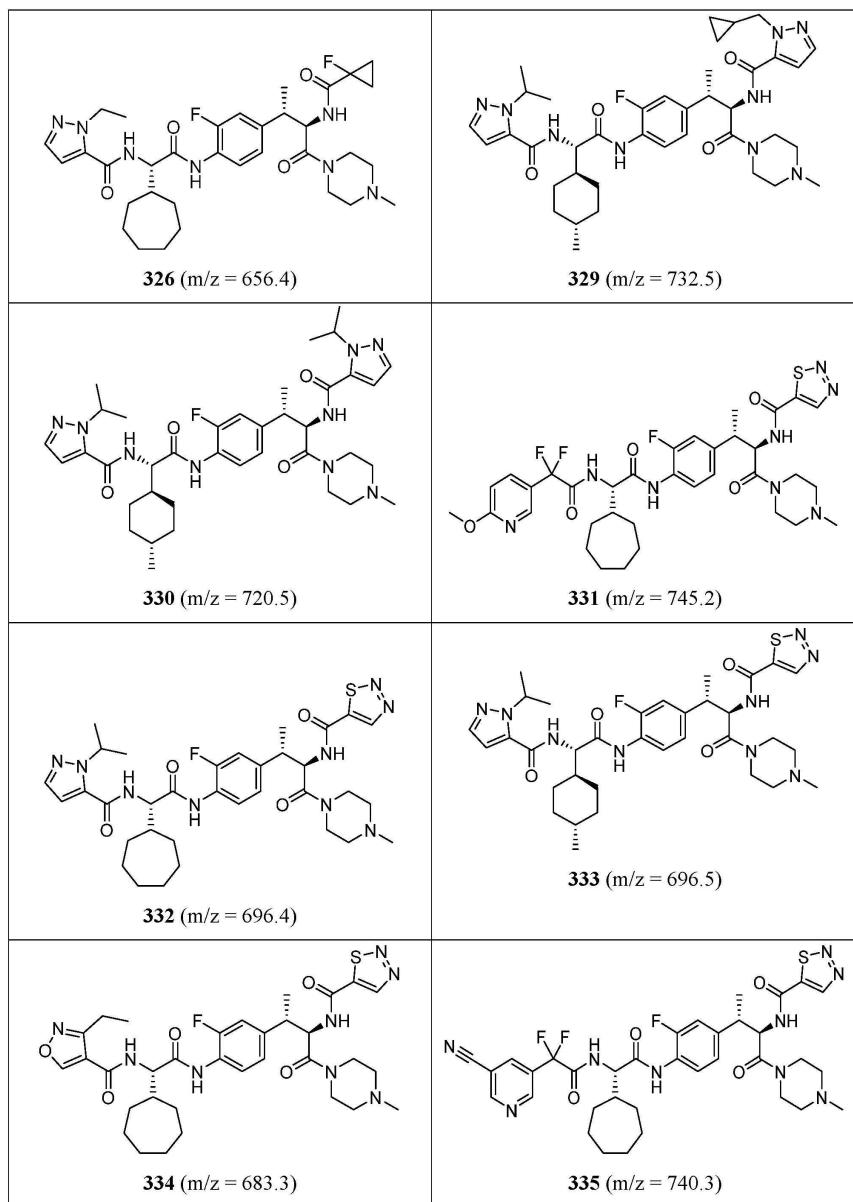
[0561] **단계 4:** DCM 중의 **56A**(1.0 eq.)의 용액에 TFA를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 포화 K_2CO_3 용액 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 **57A**를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0562] **실시예 27: 화합물 326, 329-337, 340, 388, 391, 396, 398, 400, 406-410, 및 414; 및 화합물 327, 328, 338, 339의 합성**

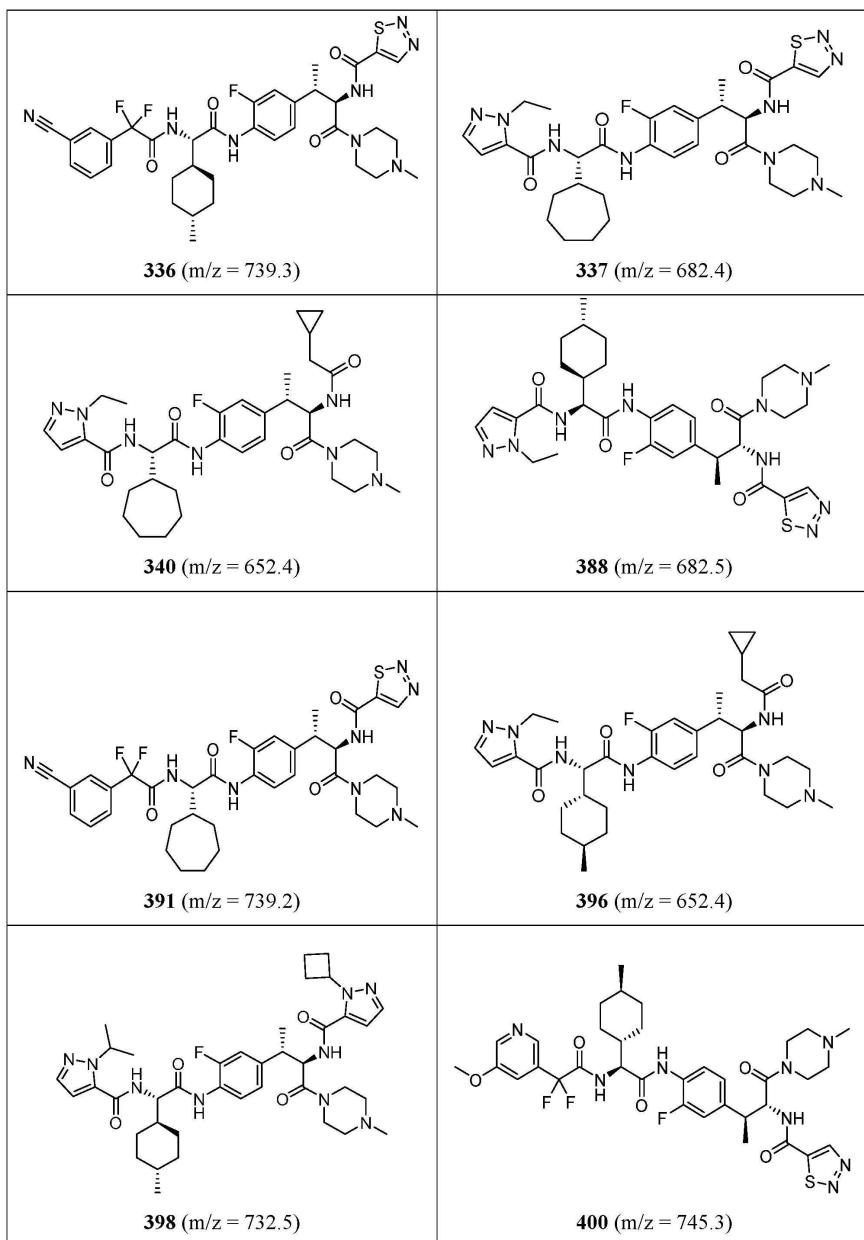
[0563] DMF(0.1 M) 중의 **57A**(1.0 eq.)의 용액에 필요한 카르복실산(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.), 및 이어서 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% H_2O :MeCN 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 **326, 329-337, 340, 388, 391, 396, 398, 400, 406-410** 및 **414**를 수득하였다.

[0564] DMF(0.1 M) 중의 **57A**(1.0 eq.)의 용액에 필요한 이소시아네이트(1.2 eq.) 및 DIPEA(3.0-8.0 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% H_2O :MeCN 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 **327, 328, 338** 및 **339**를 수득하였다.

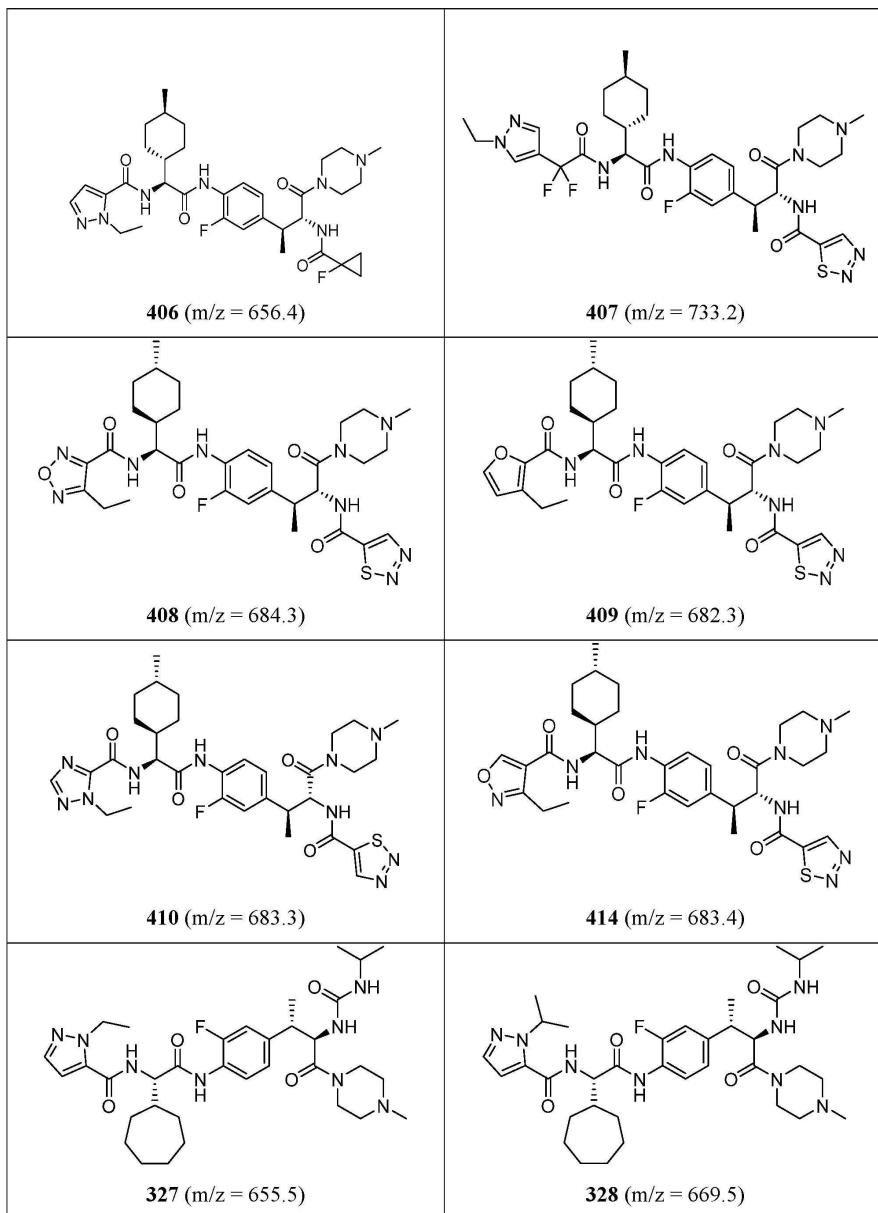
[0565] 하기 화합물을 **57A**로부터 출발하여 적절한 카르복실산 또는 이소시아네이트과 반응시키면서 실시예 26와 유사한 절차에 따라 제조하였다.



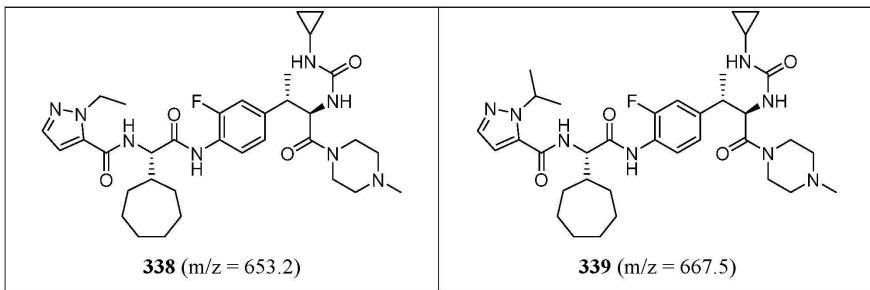
[0566]



[0567]

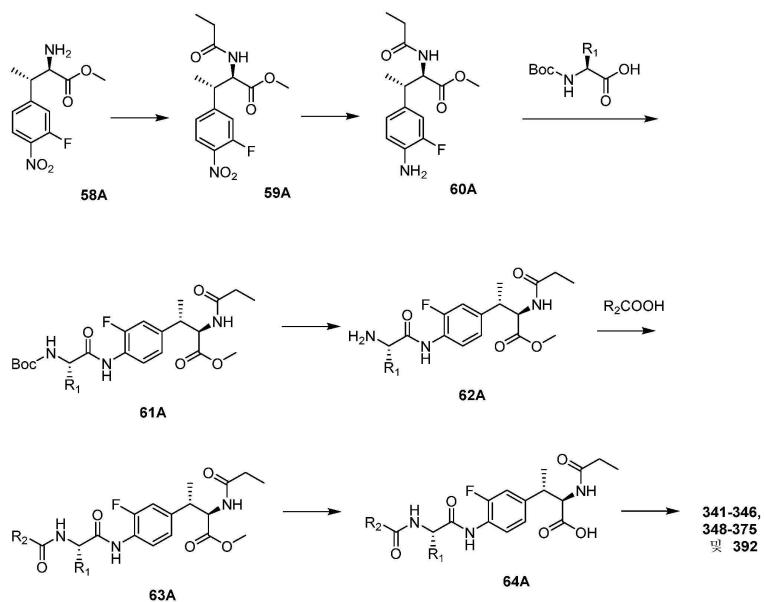


[0568]



[0569]

[0570] 실시예 28: 일반적 도식 - 화합물 341-346, 348-375, 및 392의 합성



[0571]

[0572]

단계 1: 당업자에 의해 화합물 74로부터 용이하게 제조될 수 있는 DMF(10 mL) 중의 58A(0.970 g, 3.31 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 DIPEA(2.9 mL, 16.6 mmol, 5.0 eq.) 및 프로피오닐 클로라이드(0.4 mL, 4.56 mmol, 1.4 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 NaHCO₃ 용액에 취하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켜 59A를 적색 고체로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 0.97 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 313.1.

[0573]

단계 2: EtOH(10 mL) 중의 59A(0.930 g, 2.98 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 Pd(OH)₂/C (0.209 g 1.5 mmol, 0.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 별분을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOH(50 mL)로 세척하였다. 용액을 농축 건조시켜 60A를 황색 고체(0.989 g, 99%)로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 0.86 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 283.1.

[0574]

단계 3: DMF 중의 60A(1.0 eq.)의 용액에 필요한 Boc 보호된 글리신 유도체(1.2 eq.), DIPEA(4.0 eq.), 및 HATU(1.5 eq.)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-10% MeOH, 5% 수성 NH₃를 갖는 DCM)로 정제하여 61A를 수득하였다.

[0575]

단계 4: DCM 중의 61A(1.0 eq.)의 용액에 TFA를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 포화 K₂CO₃ 용액 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 62A를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0576]

단계 5: DMF(0.10 mL) 중의 62A(1.0 eq.)의 용액에 필요한 카르복실산(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.), 및 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-10% MeOH, DCM)로 정제하여 63A를 수득하였다.

[0577]

단계 6: MeOH 및 THF 중의 63A(1.0 eq.)의 용액에 H₂O(1.3 eq.) 중의 1 M LiOH의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 포화 NaHCO₃ 용액 중에서 교반하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 수성층을 농축 HCl로 산성화시키고, 침전물을 여과하여 64A를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0578]

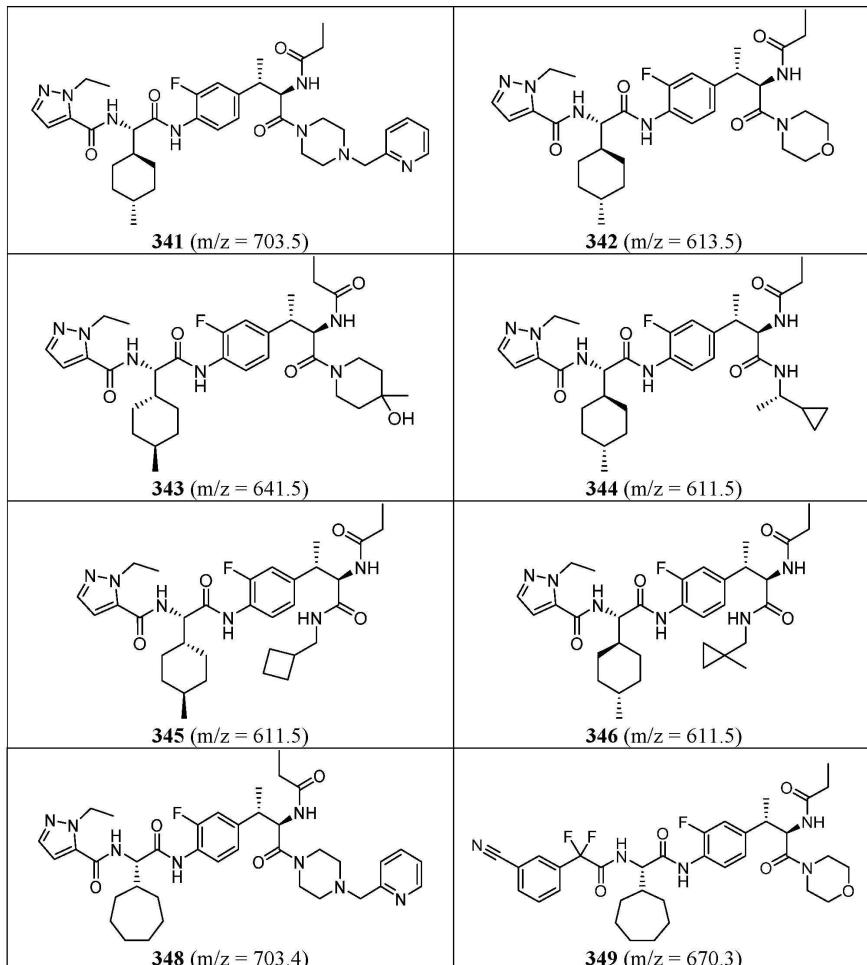
실시예 29: 일반적 도식 – 중간체 64A로부터 화합물 341-346, 348-375, 및 392의 합성

[0579]

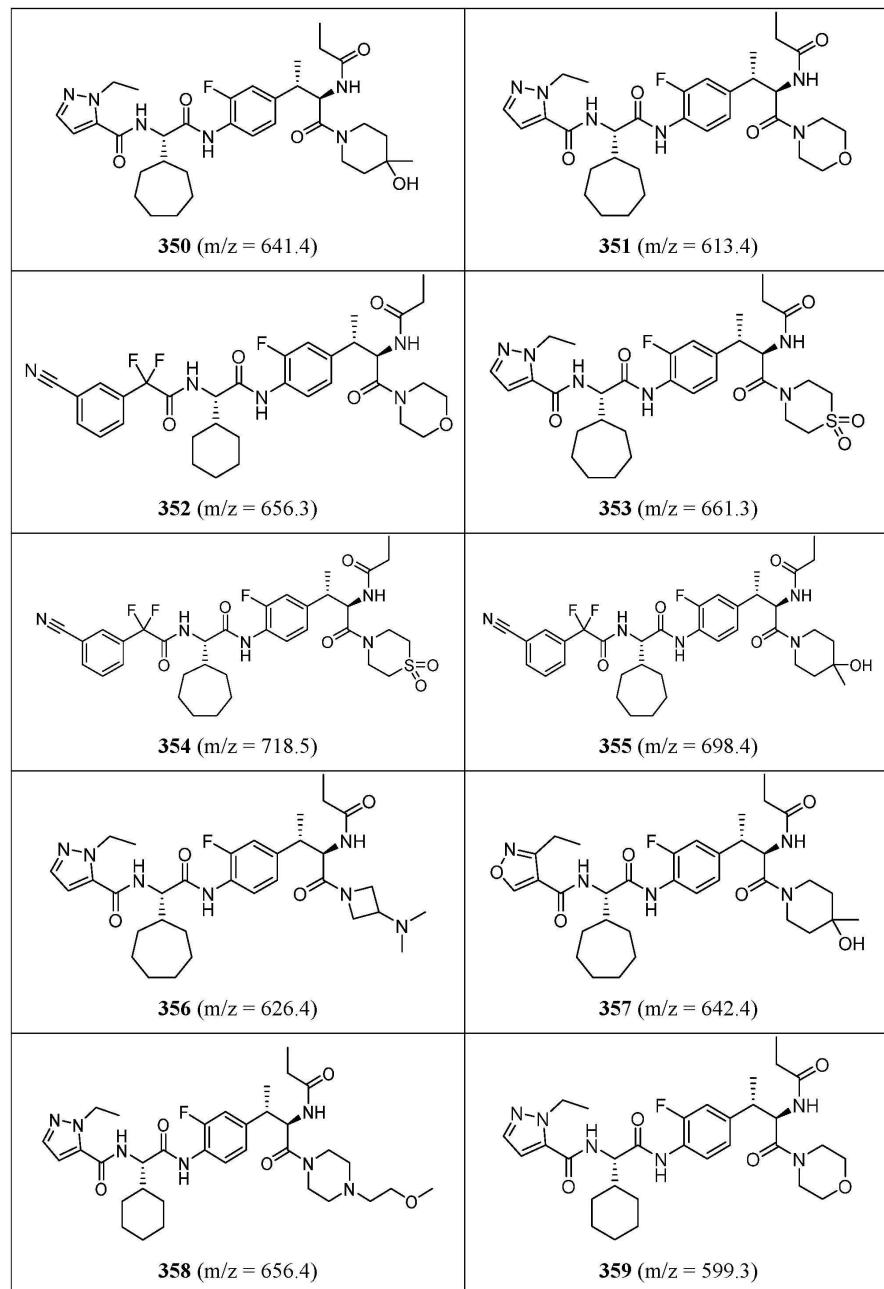
DMF(0.1 M) 중의 64A(1.0 eq.)의 용액에 필요한 아민(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.), 및 이어서 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% H₂O:MeCN 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 341-346, 348-375 및 392를 수득하였다.

[0580]

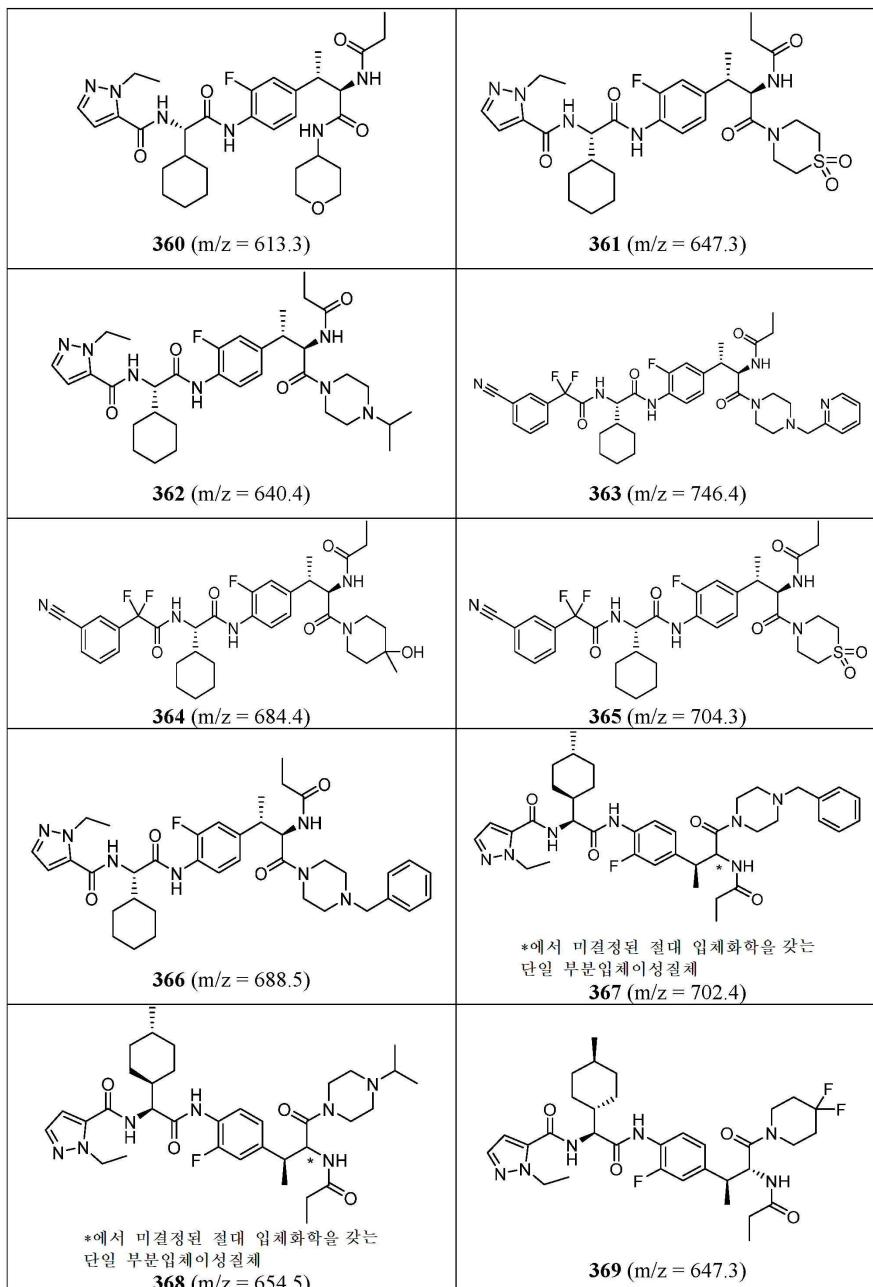
하기 화합물을 64A로부터 출발하여 적절한 아민과 반응시키면서 실시예 28과 유사한 절차에 따라 제조하였다.



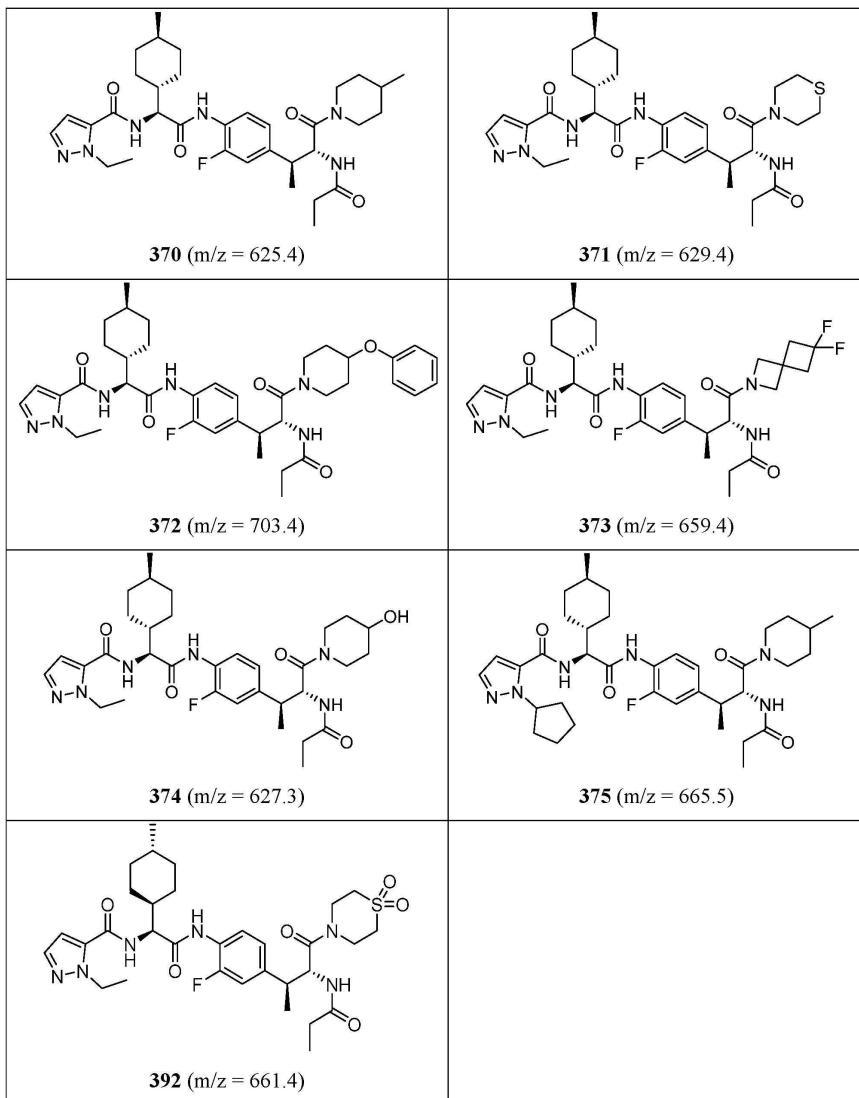
[0581]



[0582]



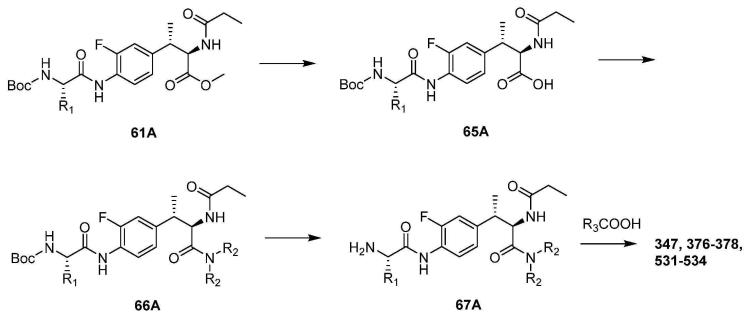
[0583]



[0584]

[0585]

실시예 30: 일반적 도식 - 화합물 347, 376-378, 531-534의 합성



[0586]

[0587]

단계 1: MeOH 및 THF 중의 **61A**(1.0 eq.)의 용액에 H_2O (1.3 eq.) 중의 1 M LiOH의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 중에서 교반하고, 이어서 $EtOAc$ 로 추출하였다. 수성층을 농축 HCl 로 산성화시키고, 침전물을 여과하여 **65A**를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0588]

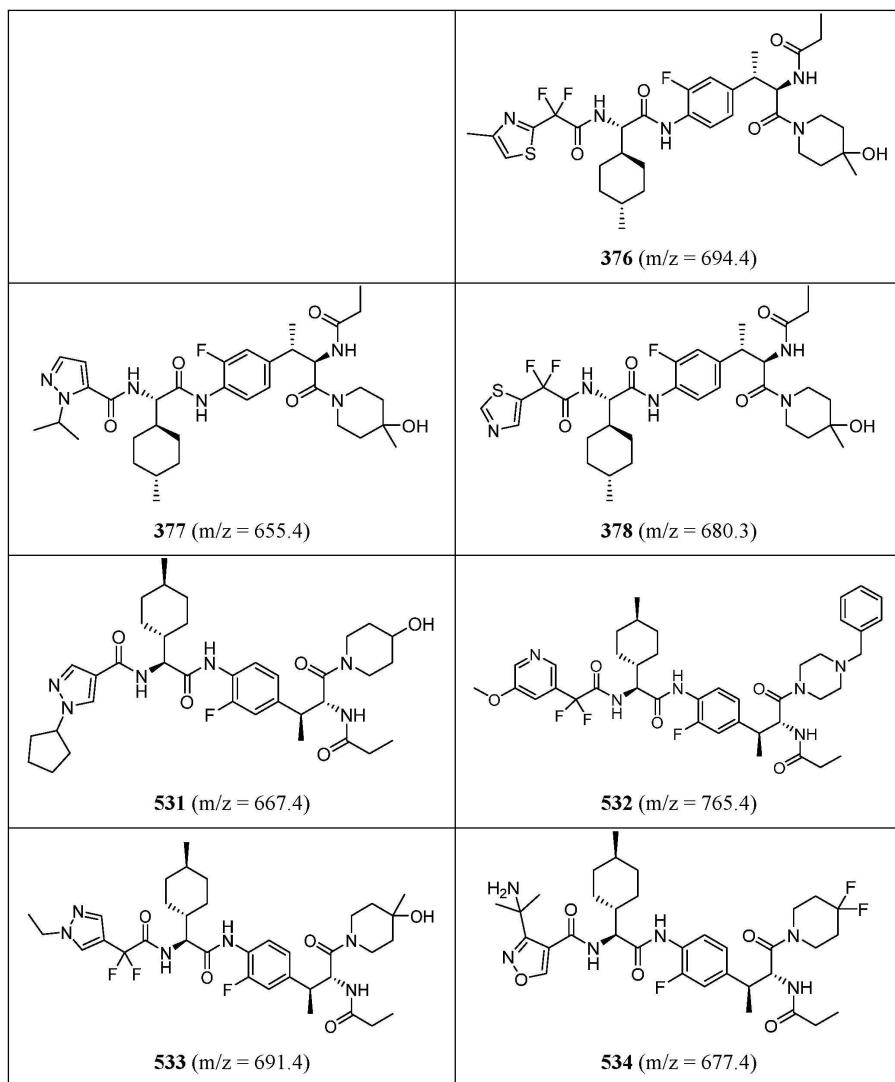
단계 2: DMF(0.10 mL) 중의 **65A**(1.0 eq.)의 용액에 필요한 아민(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.), 및 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 0-10% MeOH, DCM)로 정제하여 **66A**를 수득하였다.

[0589] 단계 3: DCM 중의 66A(1.0 eq.)의 용액에 TFA를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 포화 K_2CO_3 용액 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 67A를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0590] 실시예 31: 일반적 도식 - 중간체 67A로부터 화합물 347, 376-378, 및 531-534의 합성

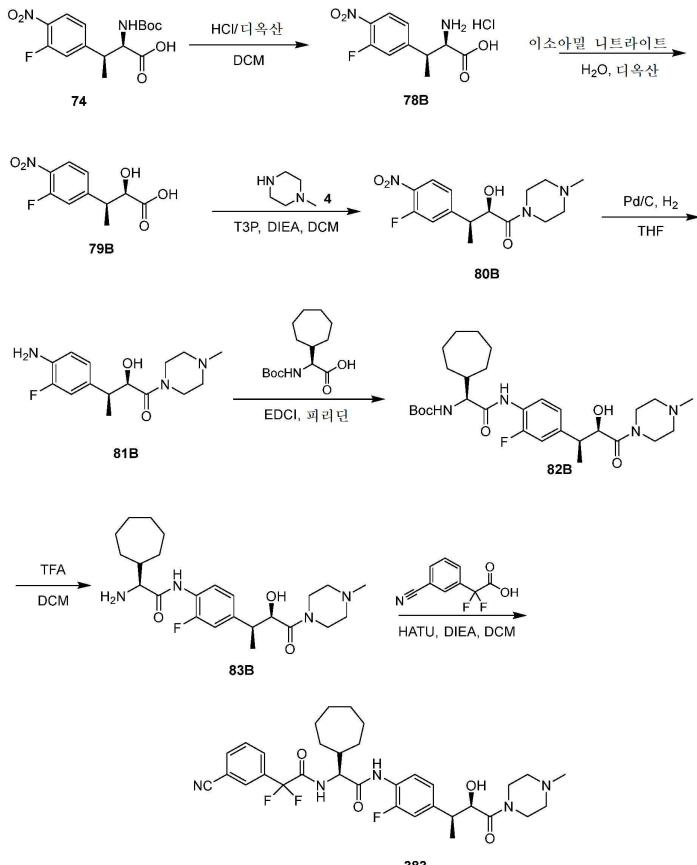
[0591] DMF(0.1 M) 중의 67A(1.0 eq.)의 용액에 필요한 산(1.2 eq.), DIPEA(3.0-8.0 eq.), 및 이어서 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% $H_2O:MeCN$ 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 376-378, 392, 및 531-534를 수득하였다.

[0592] 하기 화합물을 67A로부터 출발하여 적절한 산과 반응시키면서 실시예 30과 유사한 절차에 따라 제조하였다.



[0594]

실시예 32: 예시적 도식 - 중간체 83B의 합성



[0595]

[0596]

단계 1: DCM(5.00 mL) 중의 74(500 mg, 1.46 mmol, 1.00 eq)의 용액에 0°C에서 HCl/디옥산(4 M, 5.00 mL, 13.6 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 74가 완전히 소모되었으며, 원하는 매쓰가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 화합물 78B(400 mg, 1.44 mmol, 98.2% 수율, HCl)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: $(2M+1)^{-}$: 483.1.

[0597]

단계 2: H_2O (10.0 mL) 및 디옥산(10.0 mL) 중의 화합물 78B(400 mg, 1.44 mmol, 1.00 eq, HCl)의 용액에 0°C에서 이소아밀 니트라이트(252 mg, 2.15 mmol, 289 μ L, 1.50 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 매쓰가 검출되었음을 나타내었다. EtOAc(20.0 mL) 및 H_2O (20.0 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 수상을 EtOAc(50.0 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 Prep-HPLC (FA 조건; 컬럼: Waters Atlantis T3 150 * 30 mm * 5 μ m; 이동상: [물 (0.225% 포름산) - MeCN]; B%: 18% - 48%, 10 min)로 정제하였다. 화합물 79B(180 mg, 740 μ mol, 51.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0598]

단계 3: DCM(5.00 mL) 중의 화합물 79B(160 mg, 657 μ mol, 1.00 eq) 및 화합물 4(98.8 mg, 986 μ mol, 109 μ L, 1.50 eq)의 용액에 0°C에서 DIEA(425 mg, 3.29 mmol, 572 μ L, 5.00 eq) 및 T3P(1.26 g, 1.97 mmol, 1.17 mL, 50.0% 순도, 3.00 eq)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 79B가 완전히 소모되었으며, 많은 새로운 스포트이 형성되었음을 나타내었다. EtOAc(20.0 mL) 및 H_2O (20.0 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc(50.0 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 Prep-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 10: 1, 플레이트 1: DCM: MeOH = 10: 1)로 정제하였다. 화합물 80B(90.0 mg, 276 μ mol, 42.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: m/z = 326.1, $[M+H]^+$.

[0599]

단계 4: THF(10.0 mL) 중의 화합물 80B(80.0 mg, 245 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 N_2 하에 Pd/C(5.00 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 혼탁액을 진공 하에 털기시키고, H_2 로 여러번 페징하였다. 혼합물을 H_2 (15 psi) 하에서 25°C

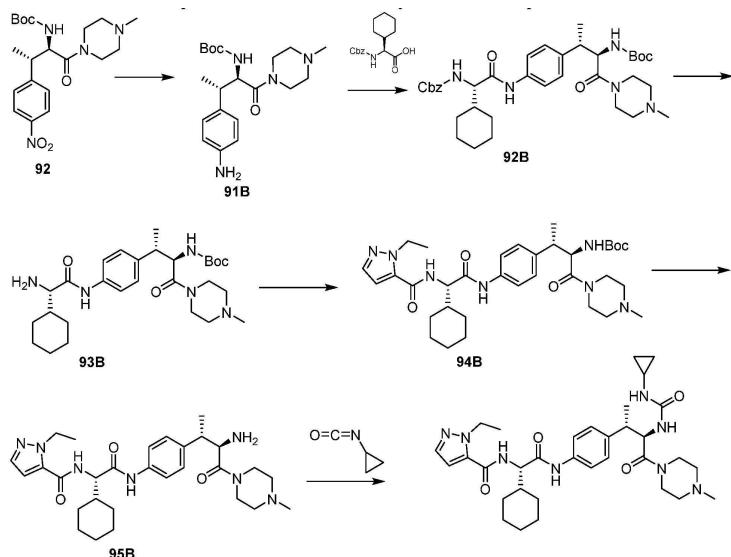
에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 매쓰가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 화합물 **81B**(60.0 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: m/z = 296.2, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0600] **단계 5:** 피리딘(10.0 mL) 중의 화합물 **81B**(60.0 mg, 203 μmol , 1.00 eq) 및 보호된 사이클로헵틸글리신(82.6 mg, 304 μmol , 1.50 eq)의 용액에 EDCI(77.8 mg, 406 μmol , 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 매쓰가 검출되었음을 나타내었다. H_2O (10.0 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 DCM(20.0 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화된 수성 NaHCO_3 (40.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 Prep-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 10: 1, R_f = 0.430)로 정제하였다. 화합물 **82B**(35.0 mg, 63.7 μmol , 31.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: m/z = 549.5, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0601] **단계 6:** DCM(4.00 mL) 중의 화합물 **82B**(30.0 mg, 54.6 μmol , 1.00 eq)의 용액에 0°C에서 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2.00 mL, 494 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 매쓰의 검출을 나타내었다. 반응 혼합물을 H_2O (10.0 mL)로 회석시키고, 포화된 수성 NaHCO_3 를 첨가하여 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 DCM(20.0 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 화합물 **83B**(20.0 mg, 44.5 μmol , 81.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: m/z = 449.4, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0602] **단계 7: 중간체 83B로부터 화합물 383의 합성.** DCM(5.00 mL) 중의 화합물 **83B**(13.1 mg, 66.8 μmol , 1.50 eq) 및 HATU(50.8 mg, 133 μmol , 3.00 eq)의 용액에 DIEA(28.8 mg, 222 μmol , 38.8 μL , 5.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 카르복실산(20.0 mg, 44.5 μmol , 1.00 eq)을 혼합물에 첨가하고, 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 매쓰가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 H_2O (10.0 mL)로 회석시키고, 포화된 수성 NaHCO_3 를 첨가하여 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 DCM(20.0 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 Prep-HPLC (염기성 조건, 컬럼: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm ; 이동상: [물 (0.05% 암모니아 히드록사이드 v/v) - MeCN]; B%: 40% - 70%, 10 min)로 정제하였다. 화합물 **383**(4.00 mg, 5.79 μmol , 12.9% 수율, 90.8% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: m/z = 628.5, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

0603] 실시예 33: 일반적 도식 - 화합물 402의 합성



[0604]

[0605] **단계 1:** EtOH(7 mL) 및 THF(7 mL) 중의 **92**(0.680 g, 1.67 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 Pd/C(0.7 g)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 벌룬을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOH(50 mL)로 세

척하였다. 용액을 농축 건조시켜 **91B**를 회백색 고체(0.525 g, 83%)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 0.94 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 377.3.

[0606] **단계 2:** DMF(1 mL) 중의 **91B**(0.125 g, 0.332 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 Z-Chg-OH (0.106 g, 0.364 mmol, 1.1 eq.), DIPEA(0.17 mL, 0.996 mmol, 3.0 eq.), 및 HATU(0.189 g, 0.498 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켜 **92B**를 주황색 고체(0.199 g, 92%)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 1.21 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 650.3.

[0607] **단계 3:** EtOH(8 mL) 및 THF(2 mL) 중의 **92B**(0.199 g, 0.306 mmol, 1.0 eq)의 탈기된 용액에 Pd(OH)₂ (0.020 g, 0.142 mmol, 0.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 또 다른 20분 동안 탈기시키고, 이어서 수소 벌룬을 도입하기 전에 진공 하에서 배기시켰다. 생성된 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOH(50 mL)로 세척하였다. 용액을 농축 건조시켜 **93B**를 회백색 고체(0.154 g, 98%)로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 1.06 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 516.3.

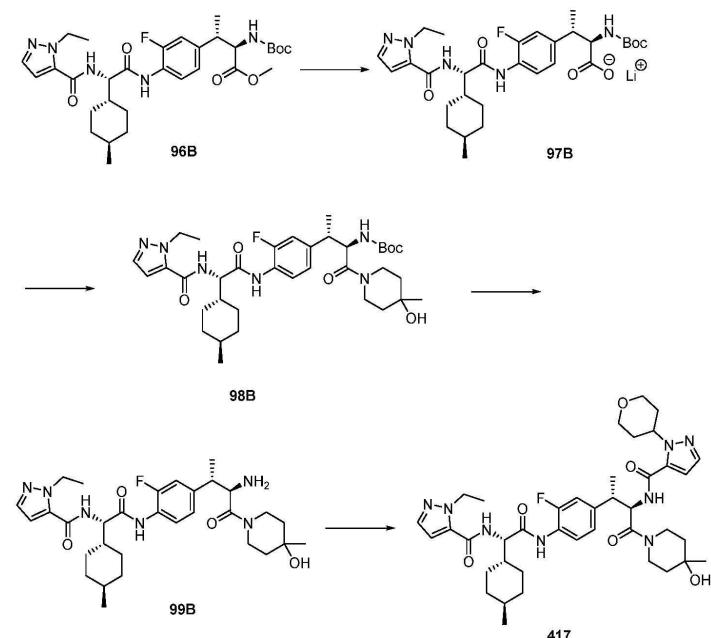
[0608] **단계 4:** DMF(1 mL) 중의 **93B**(0.150 g, 0.291 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 필요한 카르복실산(0.045 g, 0.320 mmol, 1.0 eq.), DIPEA(0.15 mmol, 0.873 mmol, 3.0 eq.), 및 HATU(0.166 g, 0.436 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 수성 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 이어서 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 농축 건조시켜 **94B**(0.143 g, 77% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 1.13 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 638.4.

[0609] **단계 5:** DCM(0.5 mL) **94B**(0.142g, 0.223 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 포화 K₂CO₃ 용액 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 **95B**(0.062 g, 51% 수율)를 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 2분): Rt = 0.94 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 538.2.

[0610] **단계 6: 화합물 402의 합성.** DMF(0.4 mL) 중의 **95B**(0.062 g, 0.115 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 사이클로프로필 이소시아네이트(0.011 g, 0.138 mmol, 1.2 eq.) 및 DIPEA(0.06 mL, 0.346 mmol, 3.0 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% H₂O:MeCN 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 **402**를 수득하였다. UPLC-MS(염기성 4분): rt = 1.59 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 621.3.

[0611]

실시예 34: 일반적 도식 - 화합물 417의 합성



[0612]

[0613]

단계 1: THF(5 mL) 중의 96B(0.284 g, 0.472 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 H₂O(5 mL) 중의 LiOH (0.022 g, 0.519 mmol, 1.1 eq.)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 97B(0.280 g, 99%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(산성 4분): rt = 1.99 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 586.4.

[0614]

단계 2: DMF(5 mL) 중의 97B(0.350 g, 0.472 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 4-메틸피페리딘-4-올(0.060g, 0.519 mmol, 1.1 eq.), DIPEA(0.41 mL, 2.36 mmol, 5.0 eq.), 및 이어서 HATU(0.215 g, 0.566 mmol, 1.2 eq.)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% H₂O:MeCN 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 40 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 98B(0.140 g, 43%)를 주황색 고체로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 4분): rt = 2.04 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 685.5.

[0615]

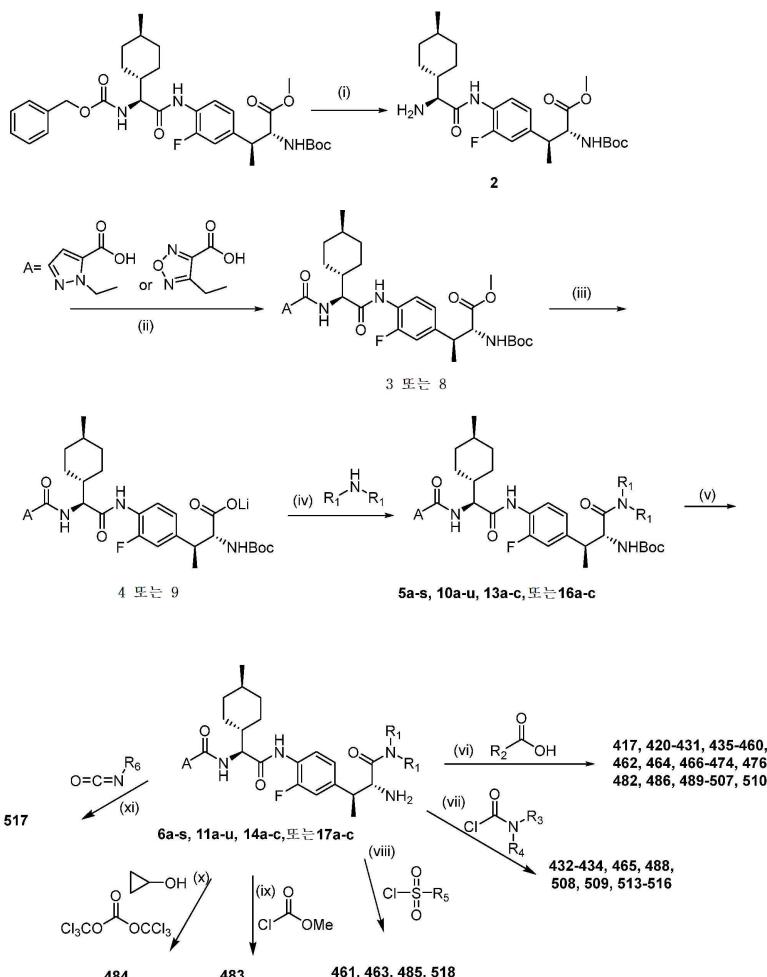
단계 3: DCM(1.4 mL) 중의 98B(0.140 g, 0.204 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 TFA(0.6 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 수성 포화 K₂CO₃ 용액 중에서 교반하고, 이어서 DCM으로 추출하여 99B(0.090 g, 75%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. UPLC-MS(염기성 4분): rt = 1.67 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 585.5.

[0616]

단계 4: 화합물 417의 합성. DMF(1 mL) 중의 99B(0.045 g, 0.077 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 필요한 카르복실산 (0.017 g, 0.0785 mmol, 1.1 eq.), DIPEA(0.067 mL, 0.385 mmol, 5.0 eq.), 및 이어서 HATU(0.035 g, 0.092 mmol, 1.2 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 5-95% H₂O:MeCN 용출제(0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 417(0.031 g)를 백색 고체로서 수득하였다. UPLC-MS(염기성 4분): rt = 1.87 min; m/z = [M+H]⁺에 대해 763.5.

[0617]

실시예 35: 일반적 도식 - 화합물(vi 또는 xii): 417, 420-431, 435-460, 462, 464, 466-474, 476-482, 486, 489-507, 510, (vii): 432-434, 465, 488, 508, 509, 513-516, (viii): 461, 463, 485, 518, (ix): 483, (x): 484, 및 (xi) 517의 합성



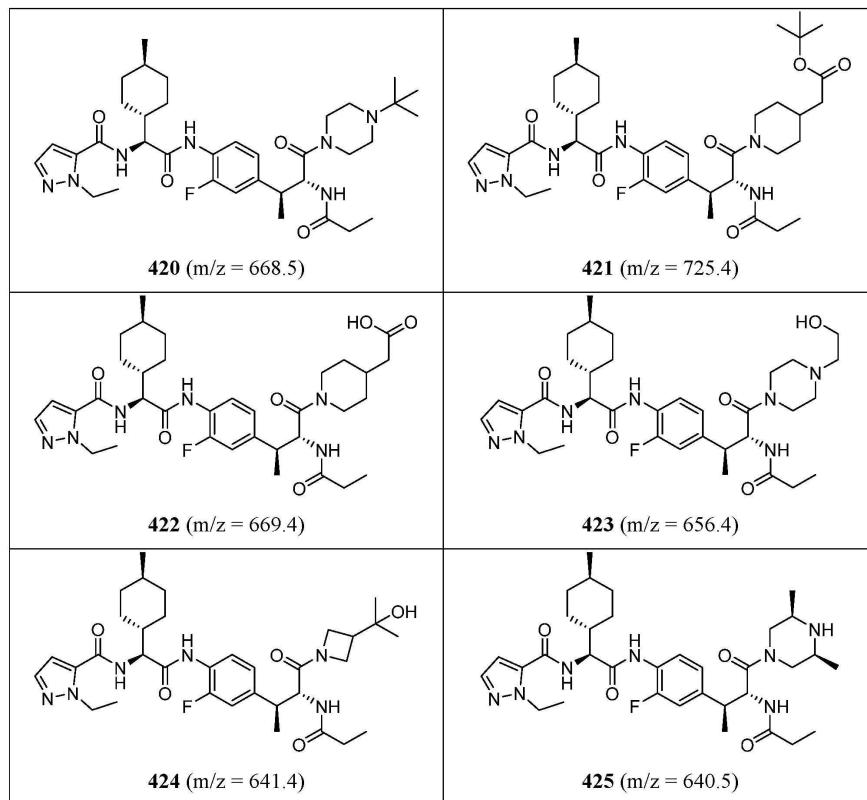
[0618]

[0619]

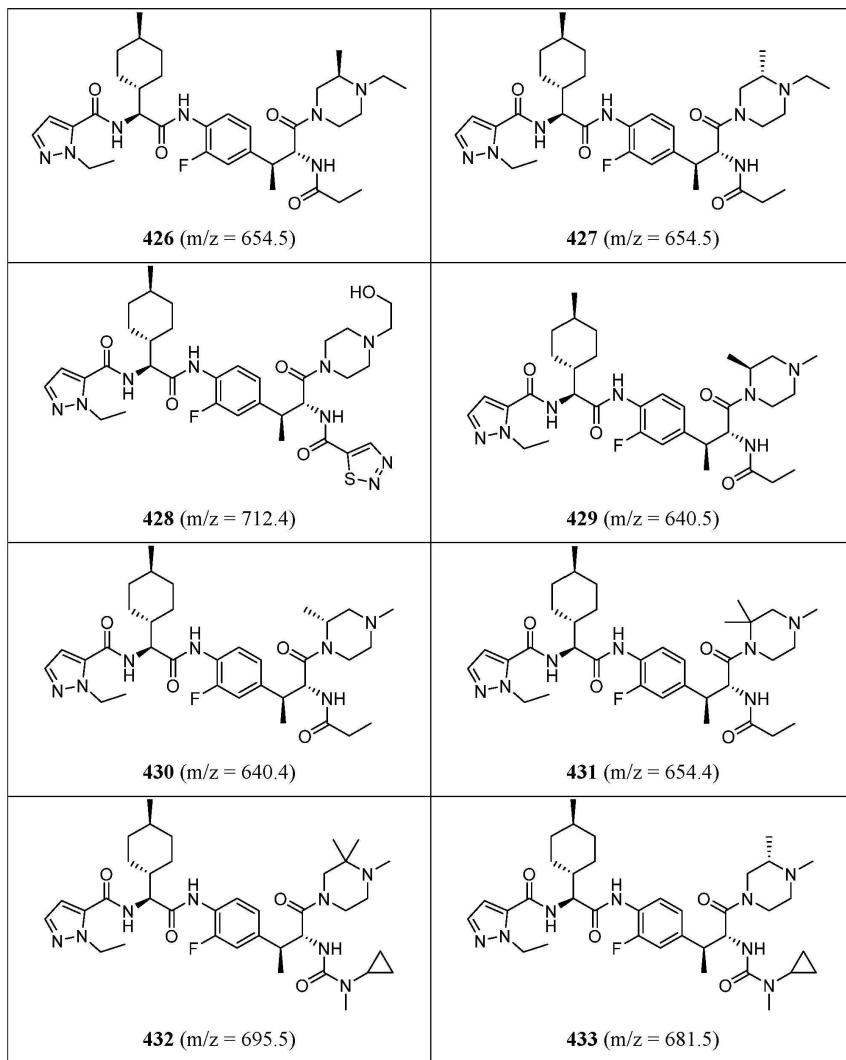
(i) H_2 , Pd/C , EtOH , RT , 0.5 h. (ii) 2-에틸-2H-페라졸-5-카르복실산(1.2 eq.) 또는 4-에틸-1,2,5-옥사디아졸-3-카르복실산(1.2 eq.), HATU (1.5 eq), DIPEA(6.0 eq.), DMF , RT , 1 h. (iii) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.2 eq.), THF , H_2O , RT , 1 h. (iv) 아민(1.2 eq.), HATU (1.5 eq), DIPEA(4.0 eq.), DMF , RT , 1 h. (v) TFA , DCM , RT , 1 h. (vi) 프로페온산 무수물(1.2 eq.), DIPEA(4.0 eq.), RT , 1 h, DMF . (vii) DMF 중의 아민(1.0 eq.), 카르바모일 클로라이드(1.5 eq.) 및 DIPEA(3.0–8.0 eq.), RT , 18h. (viii) DCM 중의 아민(1.0 eq.), 술포닐 클로라이드(1.1 eq.) 및 DIPEA(3.0–8.0 eq.), RT , 1h. (ix) DMF 중의 아민(1.0 eq.), 클로로포르메이트(1.2 eq.) 및 DIPEA(3.0–8.0 eq.), RT , 1h. (x) 알콜(1.0 eq.), DCM , DIPEA(5 eq), 디트리클로로메틸 카르보네이트(0.33 eq), 10분 교반, 아민(0.51 eq.) 첨가, RT , 1h. (xi) DMF (0.1 M) 중의 아민(1.0 eq.), 이소시아네이트(1.2 eq.) 및 DIPEA(3.0–8.0 eq.), RT , 1h. (xii) 카르복실산(1.2 eq.), HATU (1.5 eq), DIPEA(6.0 eq.), DMF , RT , 1h.

[0620]

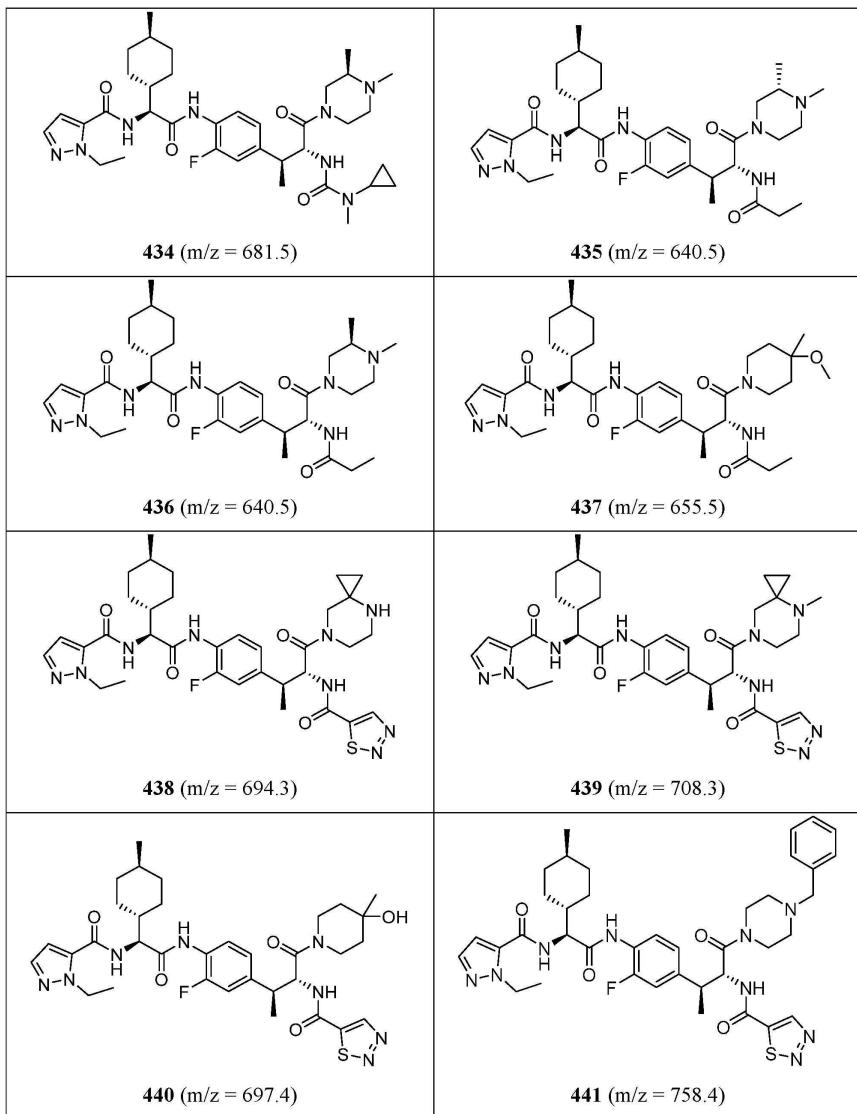
하기 화합물을 중간체 6a-s, 11a-u, 14a-c, 또는 17a-c로부터 출발하여 적절한 시약과 반응시키면서 실시예 35와 유사한 절차에 따라 제조하였다.



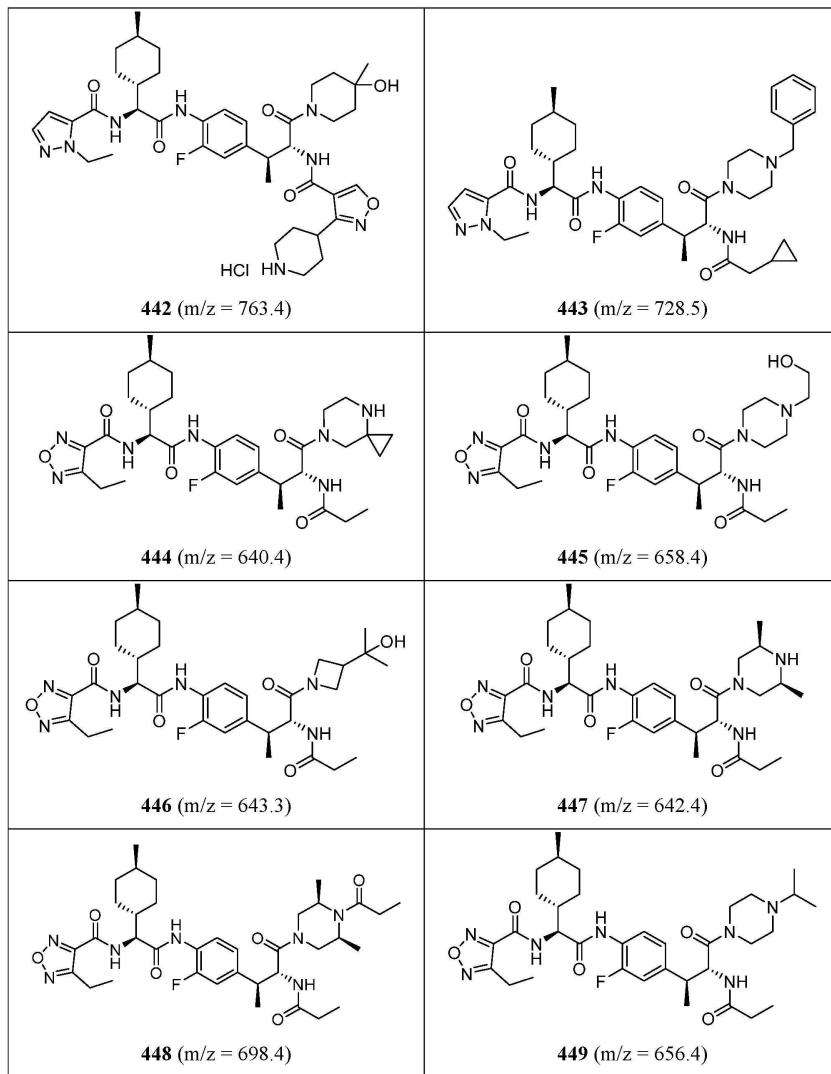
[0621]



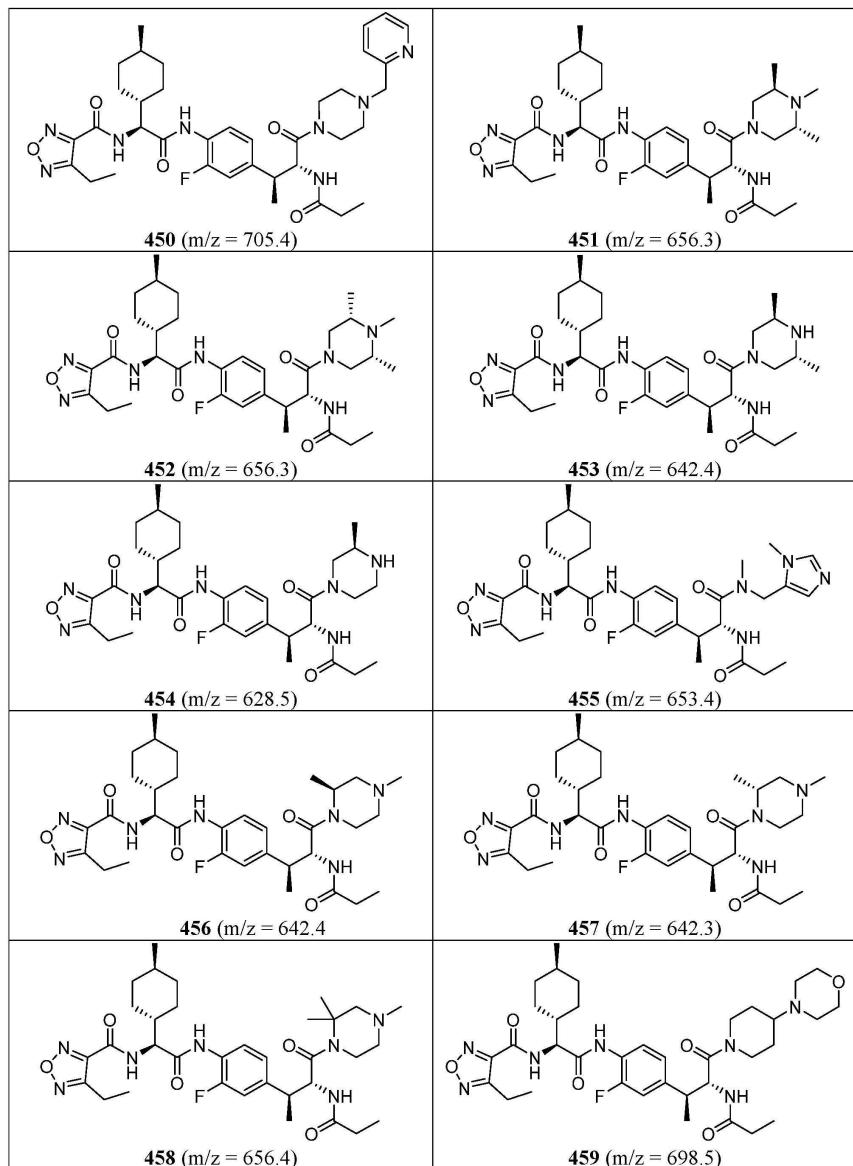
[0622]



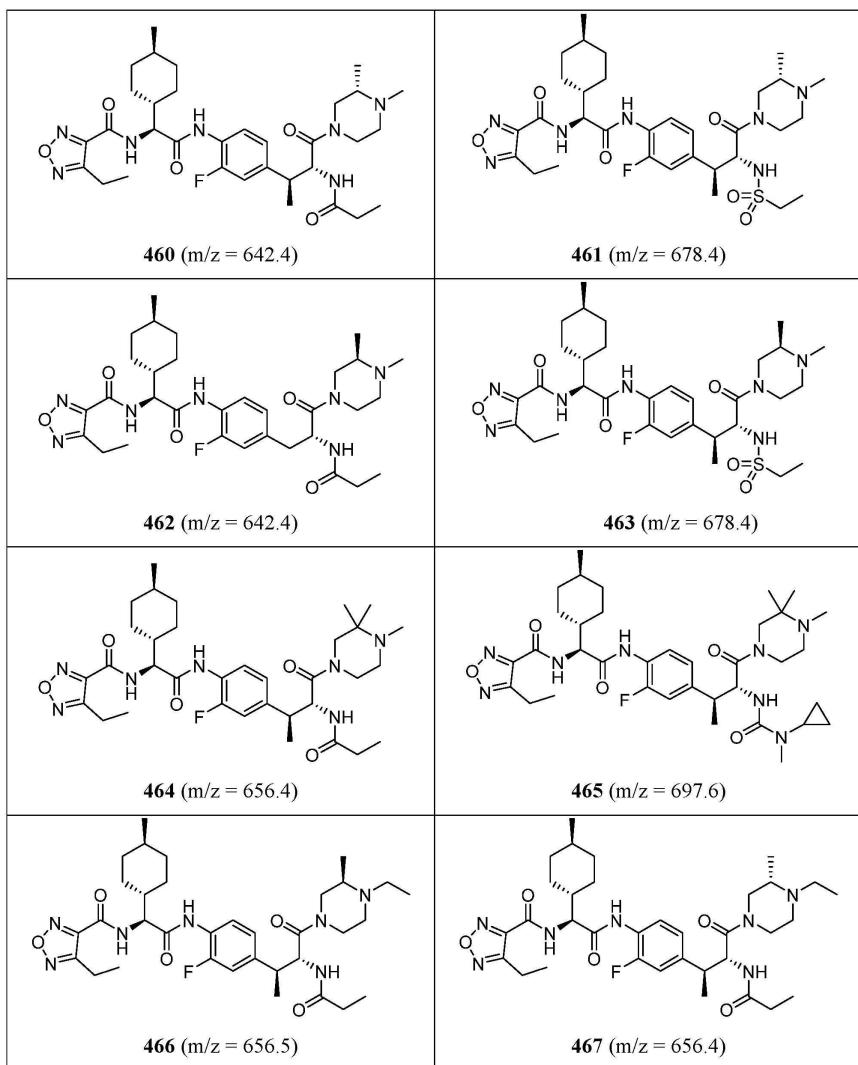
[0623]



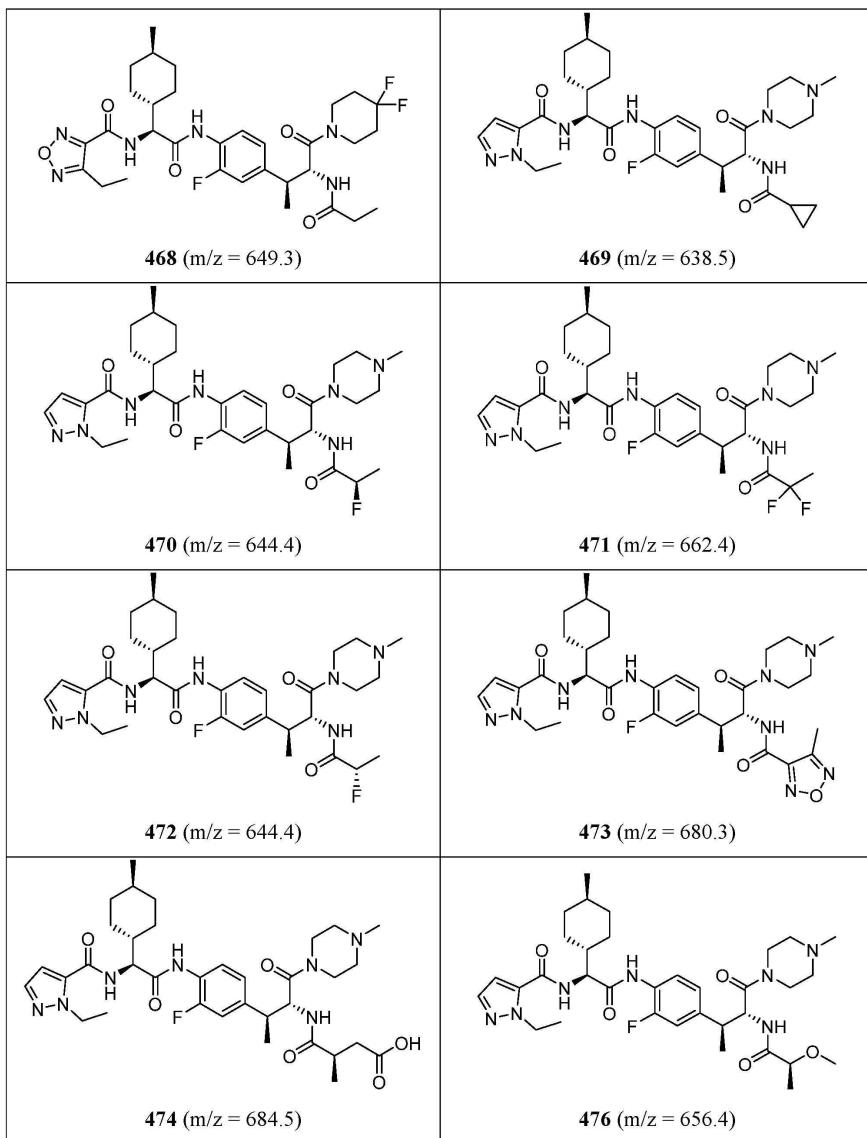
[0624]



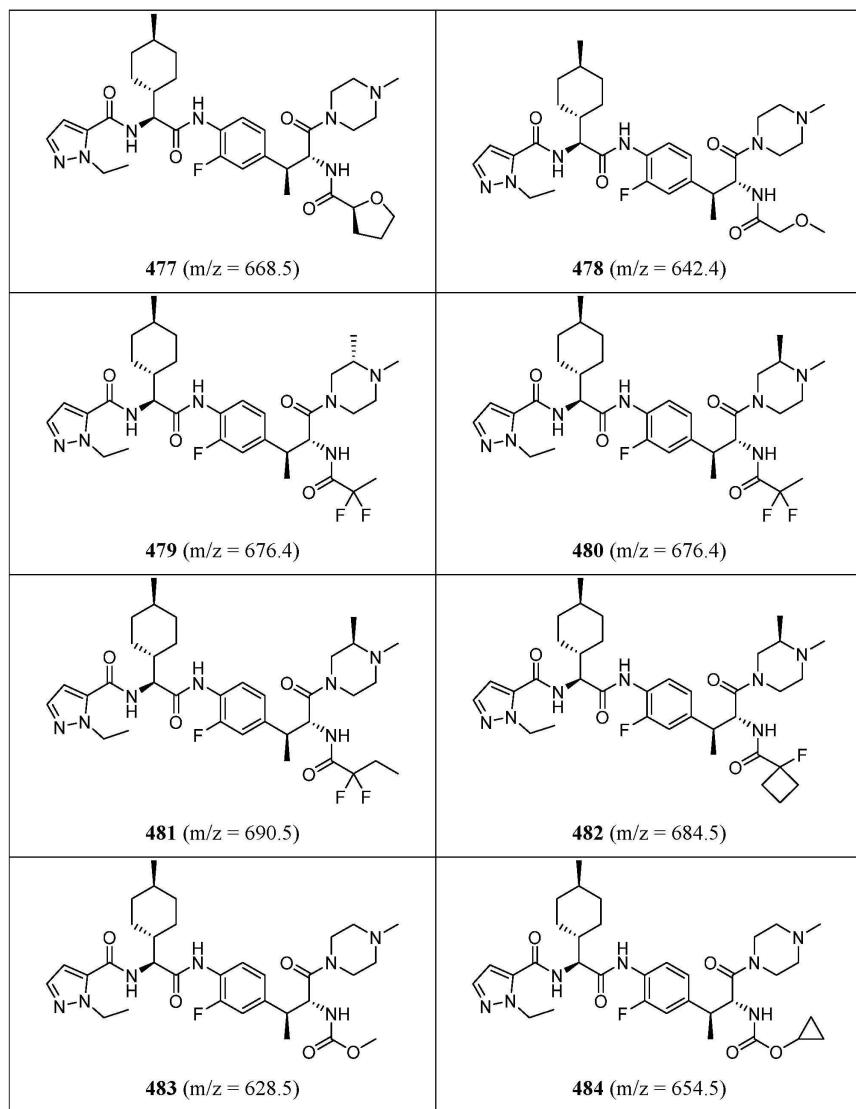
[0625]



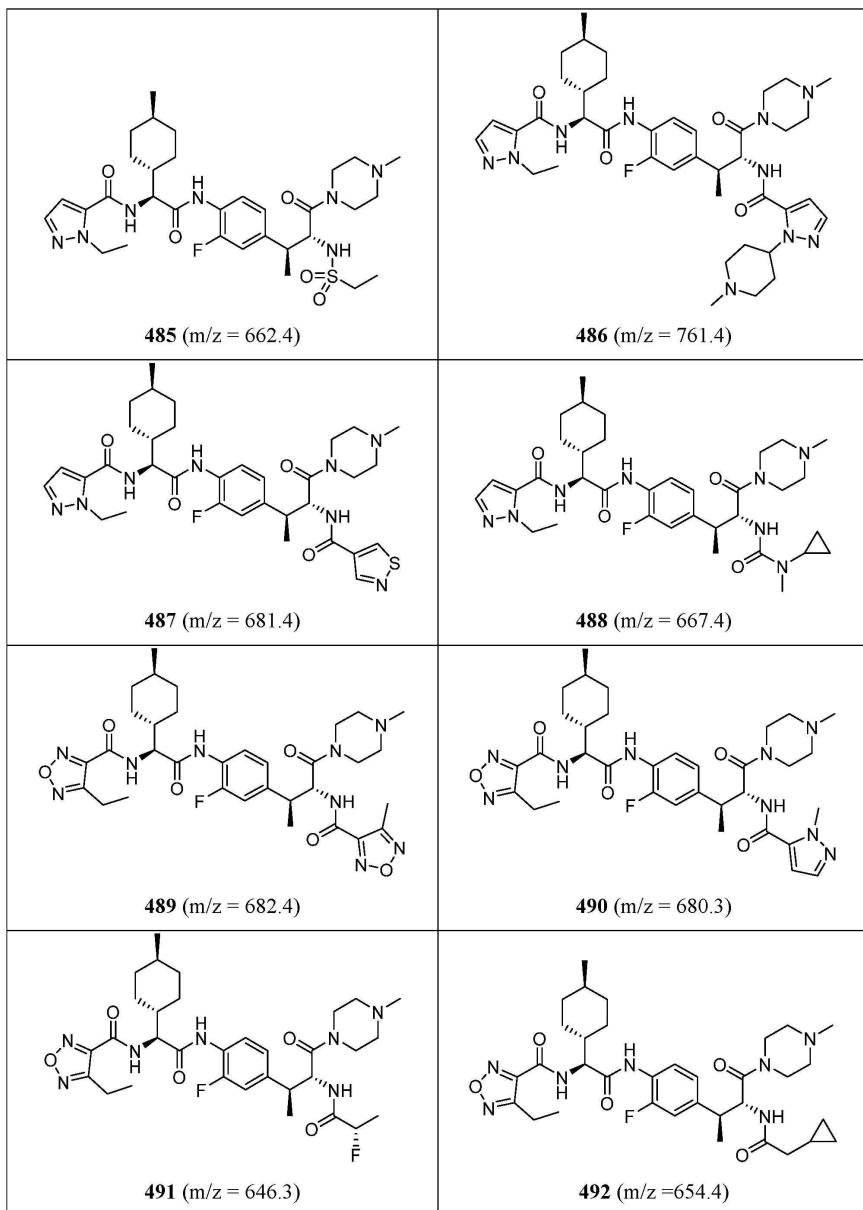
[0626]



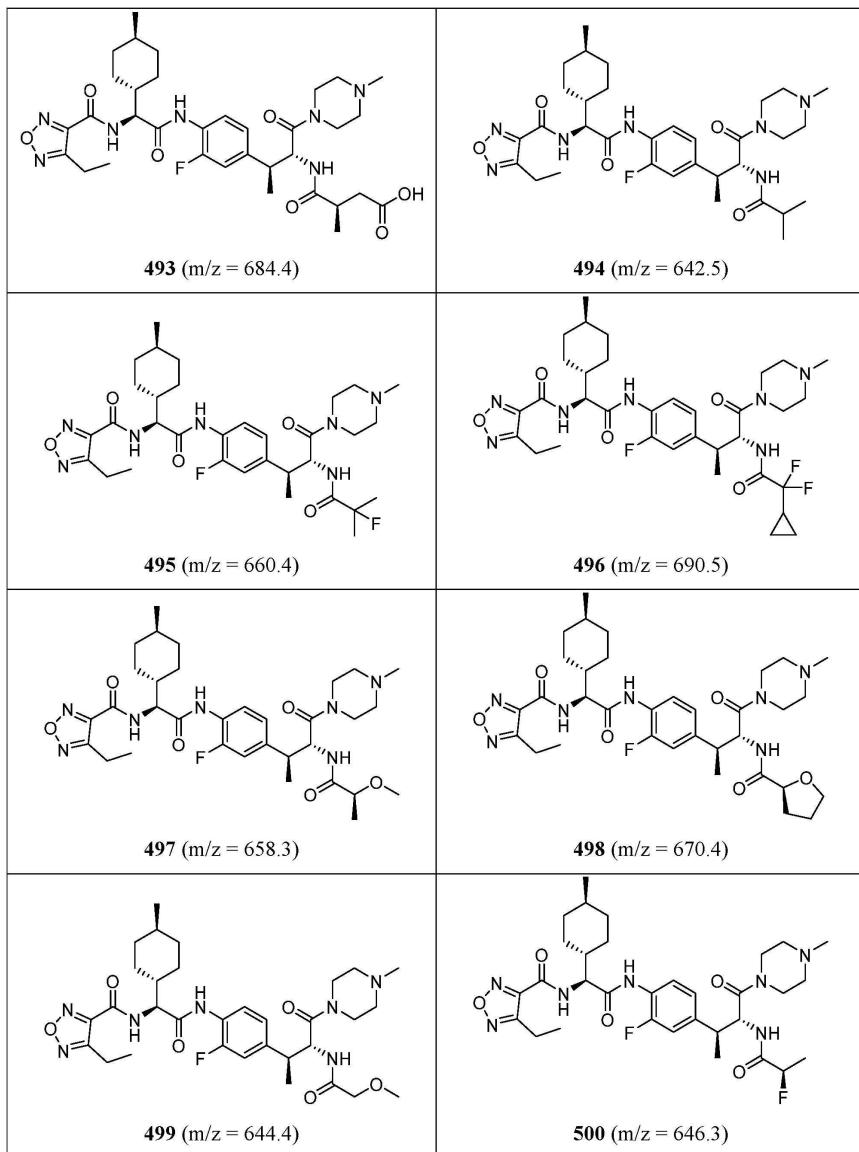
[0627]



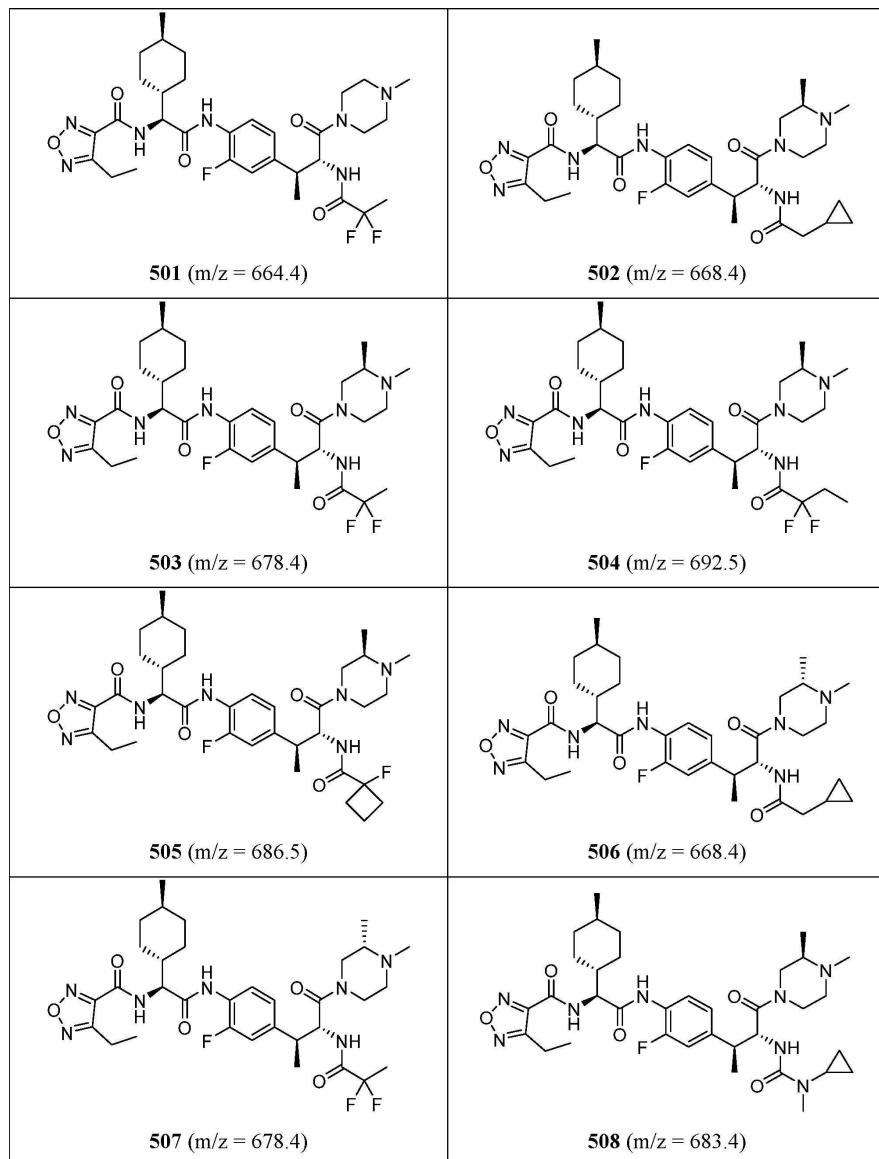
[0628]



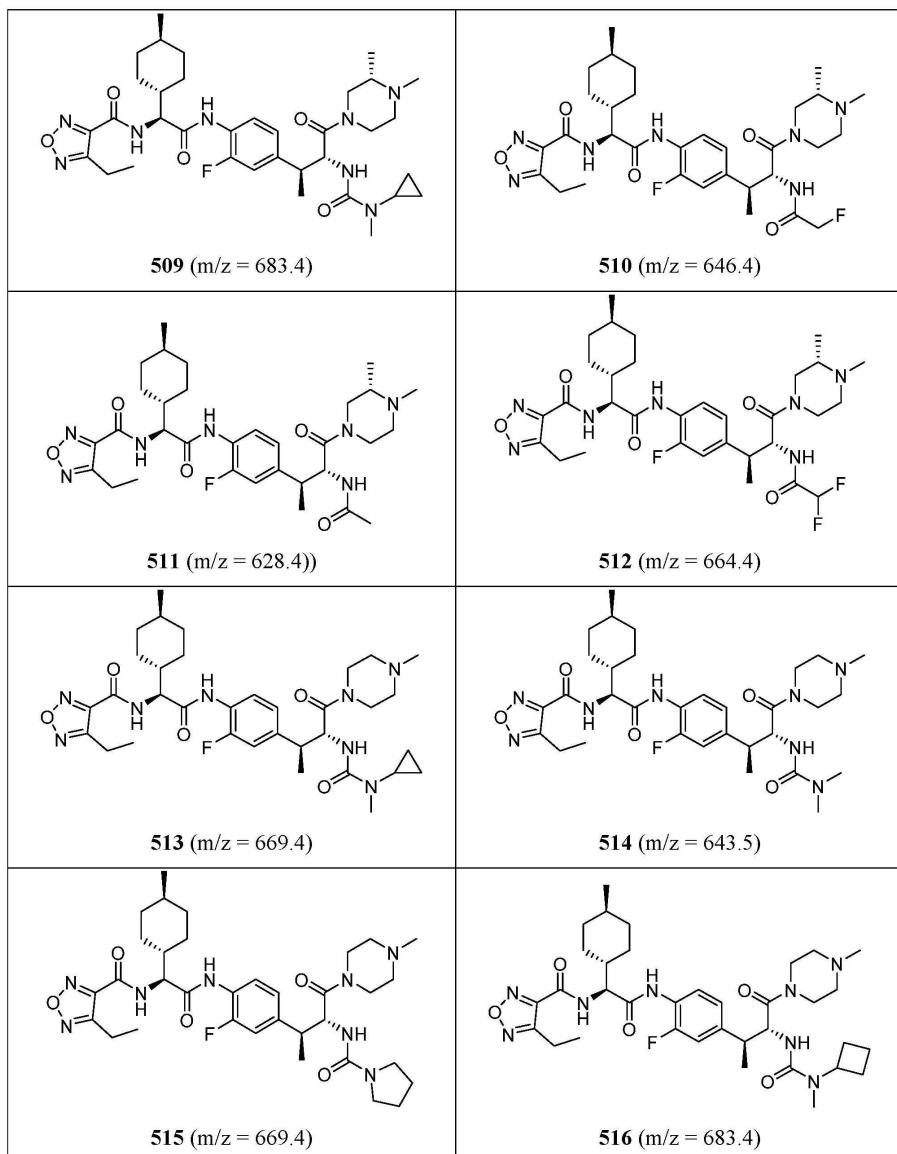
[0629]



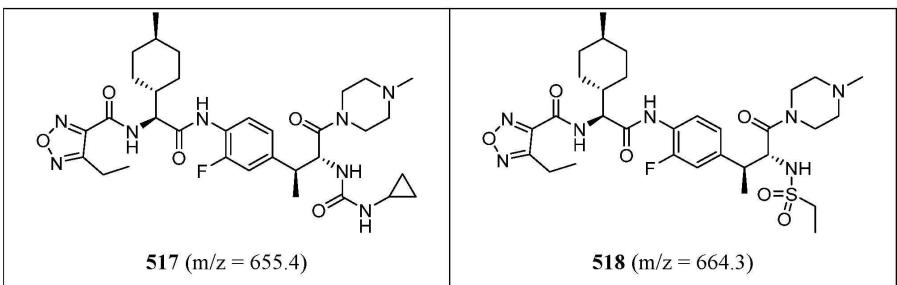
[0630]



[0631]



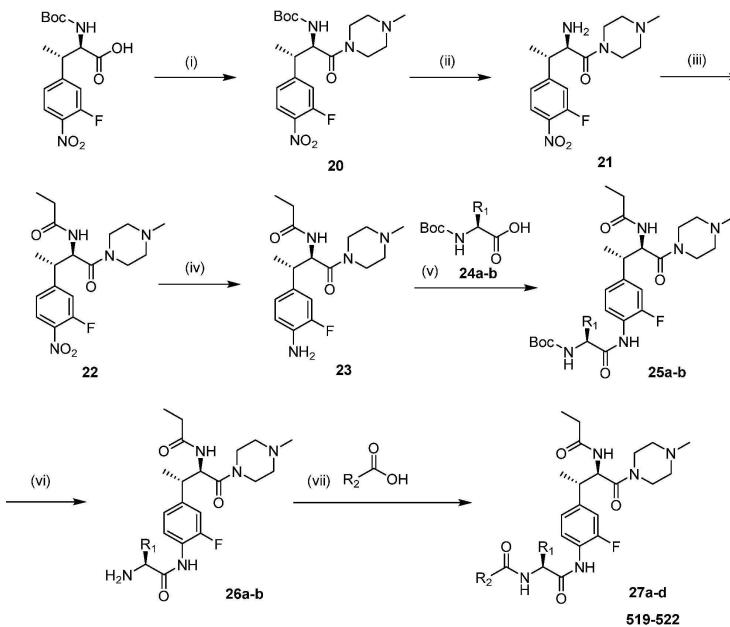
[0632]



[0633]

[0634]

실시예 36 일반적 도식 - 화합물 519-522의 합성



[0635]

[0636]

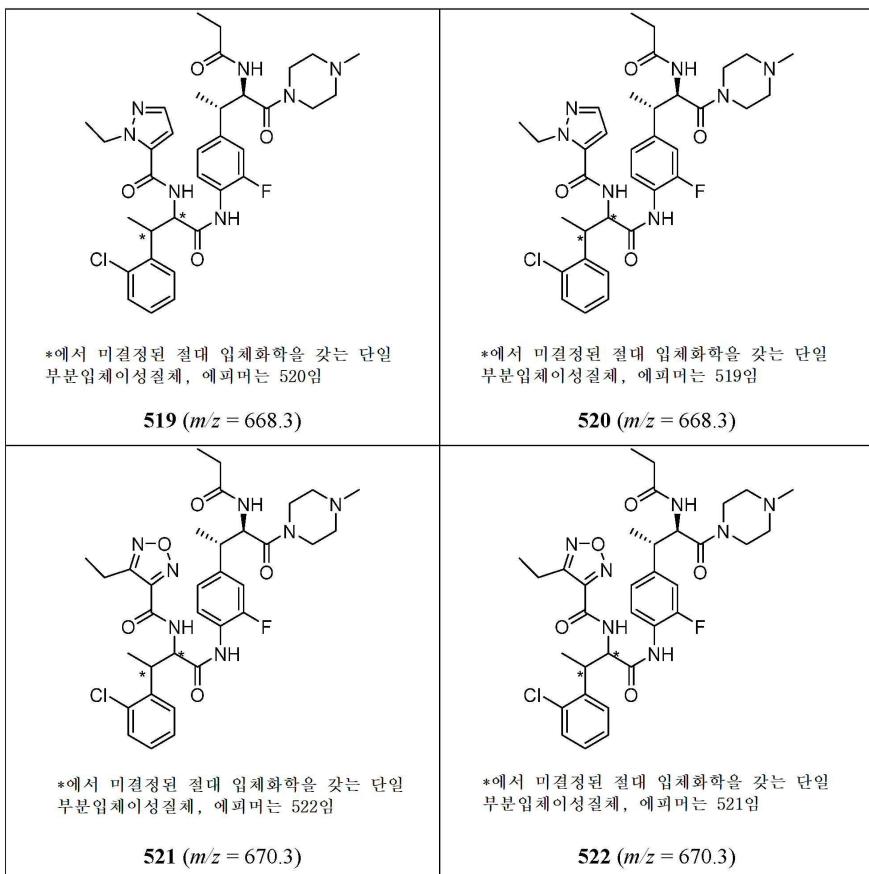
- (i) N-메틸 피페라진(1.2 eq.), HATU(1.5 eq.), DIPEA(5.0 eq.), DMF, RT, 1 h. (ii) TFA, DCM, RT, 1 h. (iii) 프로피온산 무수물(1.2 eq.), DIPEA(1.2 eq.), DMF, RT, 1 h. (iv) H_2 , Pd/C(20 mol%), EtOH, THF, RT, 18 h. (v) 24a-b (1.1 eq.), EDC (1.2 eq.), 피리딘, RT, 18 h. (vi) TFA, DCM, RT, 0.5 h. (vii) 카르복실산 (1.2 eq.), HATU(1.5 eq.), DIPEA(3.0 eq.), DMF, RT, 1 h.

[0637]

화합물 519-522의 일반적 합성

[0638]

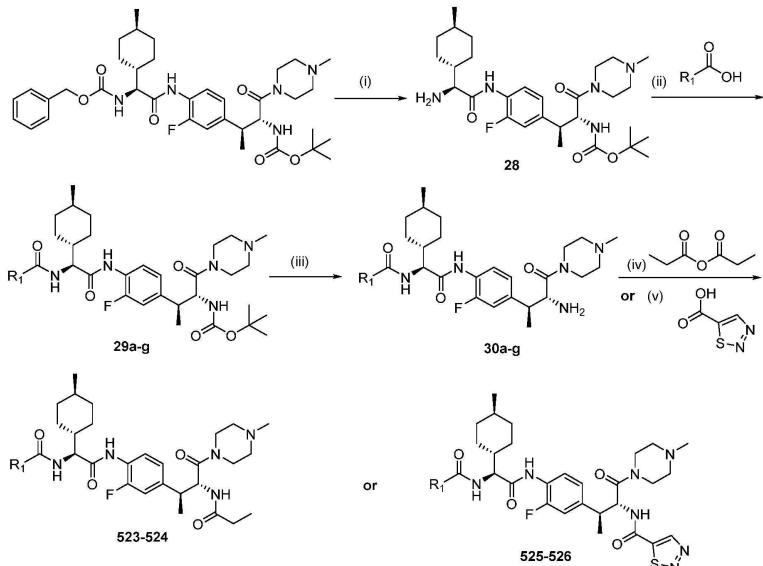
DMF 중의 26a-b(1.0 eq.)의 용액에 필요한 카르복실산(1.2 eq.), DIPEA(4.0 eq.) 및 이어서 HATU(1.5 eq.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접적으로 5-95% $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ 용출제 (0.1% 암모니아)로 용출시키면서 120 g C18 카트리지 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 519-522를 수득하였다.



[0639]

[0640]

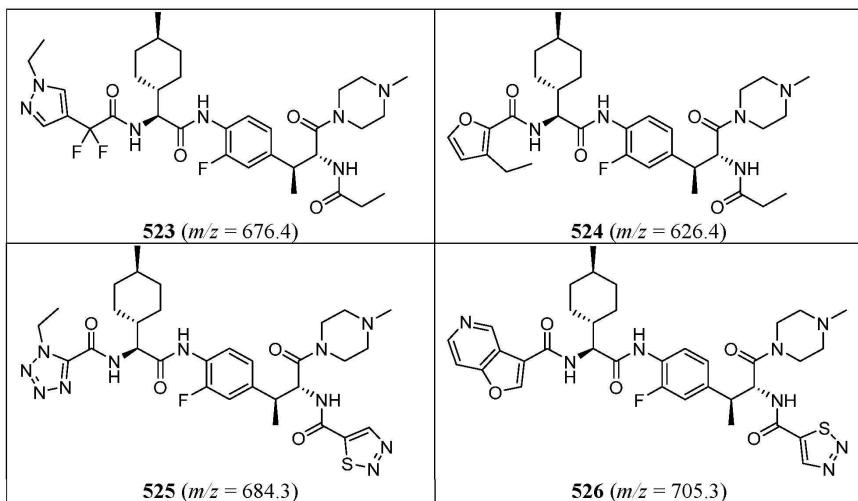
실시예 37: 일반적 도식 - 화합물 523-526의 합성



[0641]

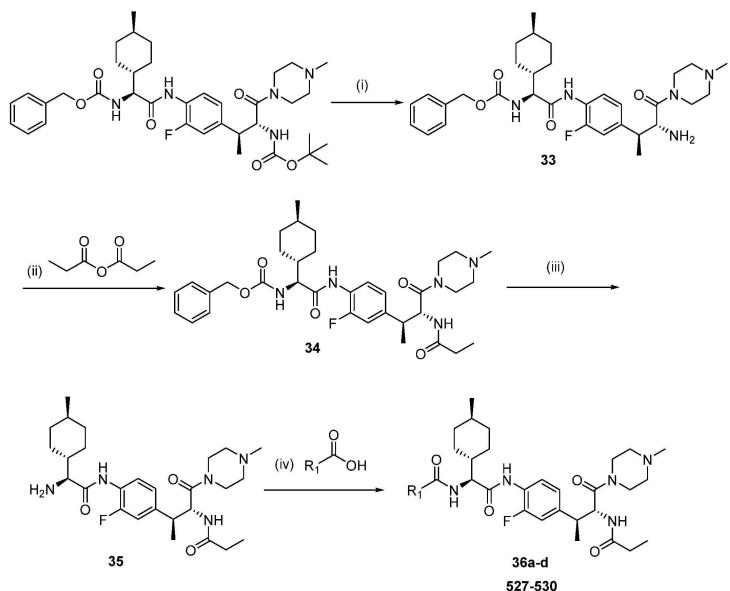
[0642]

- (i) H_2 , Pd/C , EtOH , RT, 0.5 h. (ii) 카르복실산(1.2 eq.), HATU(1.5 eq.), DIPEA(6.0 eq.), DMF, RT, 1 h.
 (iii) TFA, DCM, RT, 1 h. (iv) 프로피온산 무수물(1.2 eq.), DIPEA(4.0 eq.), RT, 1 h, DMF. (v) DMF, 1,2,3-티아디아졸-5-카르복실산(1.2 eq.), DIPEA(4.0 eq.), 및 HATU(1.5 eq.)



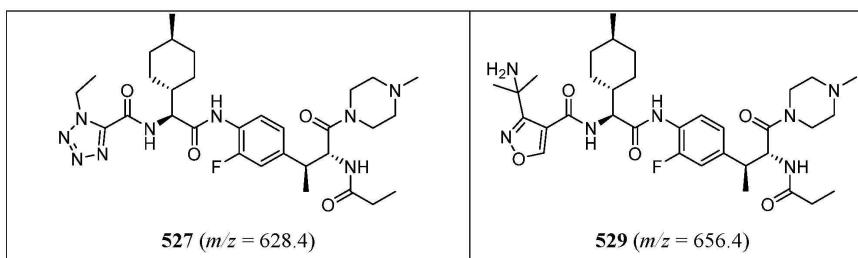
[0643]

실시예 38: 일반적 도식 - 화합물 527-530의 합성

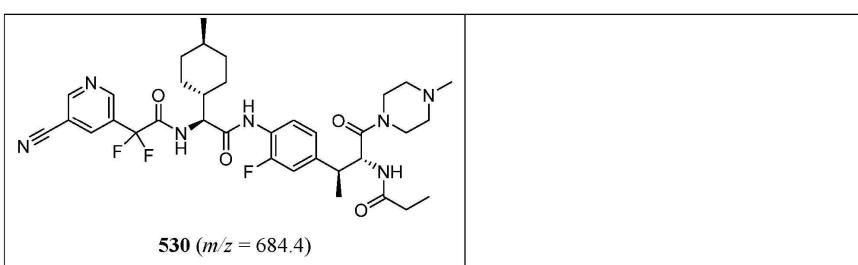


[0645]

(i) TFA, DCM, RT, 1 h. (ii) 프로페온산 무수물(1.2 eq.), DIPEA(4.0 eq.), RT, 1 h, DMF. (iii) H_2 , Pd/C, EtOH, RT, 0.5 h. (iv) 카르복실산(1.2 eq.), HATU(1.5 eq), DIPEA(6.0 eq.), DMF, RT, 1 h.



[0647]



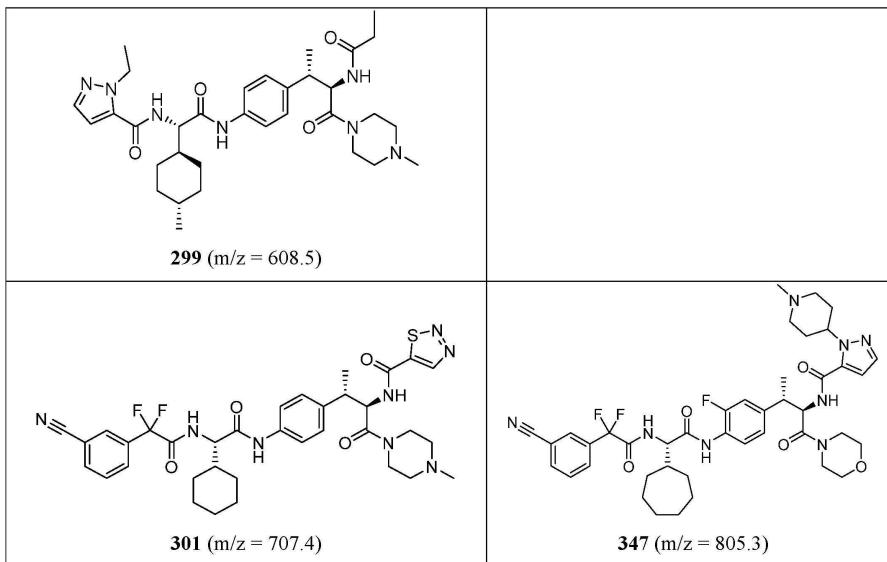
[0648]

[0649]

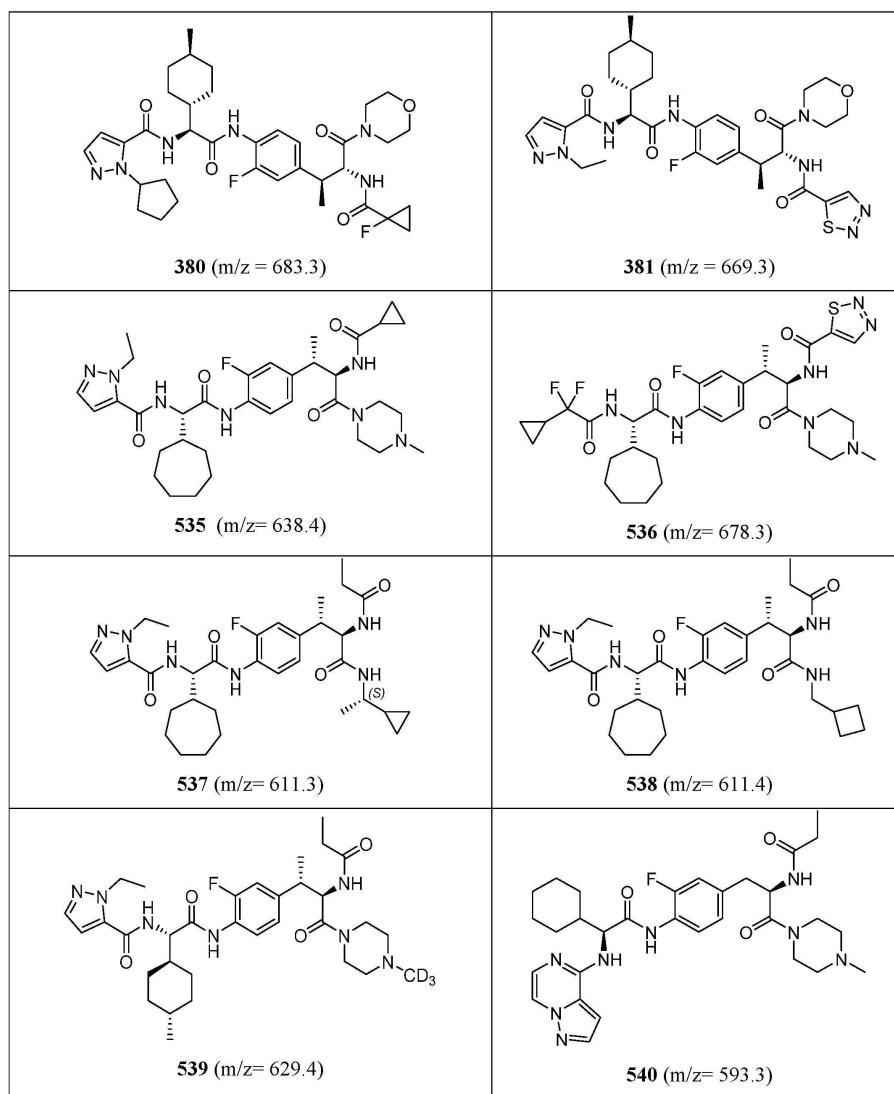
실시예 39: 화합물 299, 301, 347, 380, 381, 395, 및 535-823의 합성

[0650]

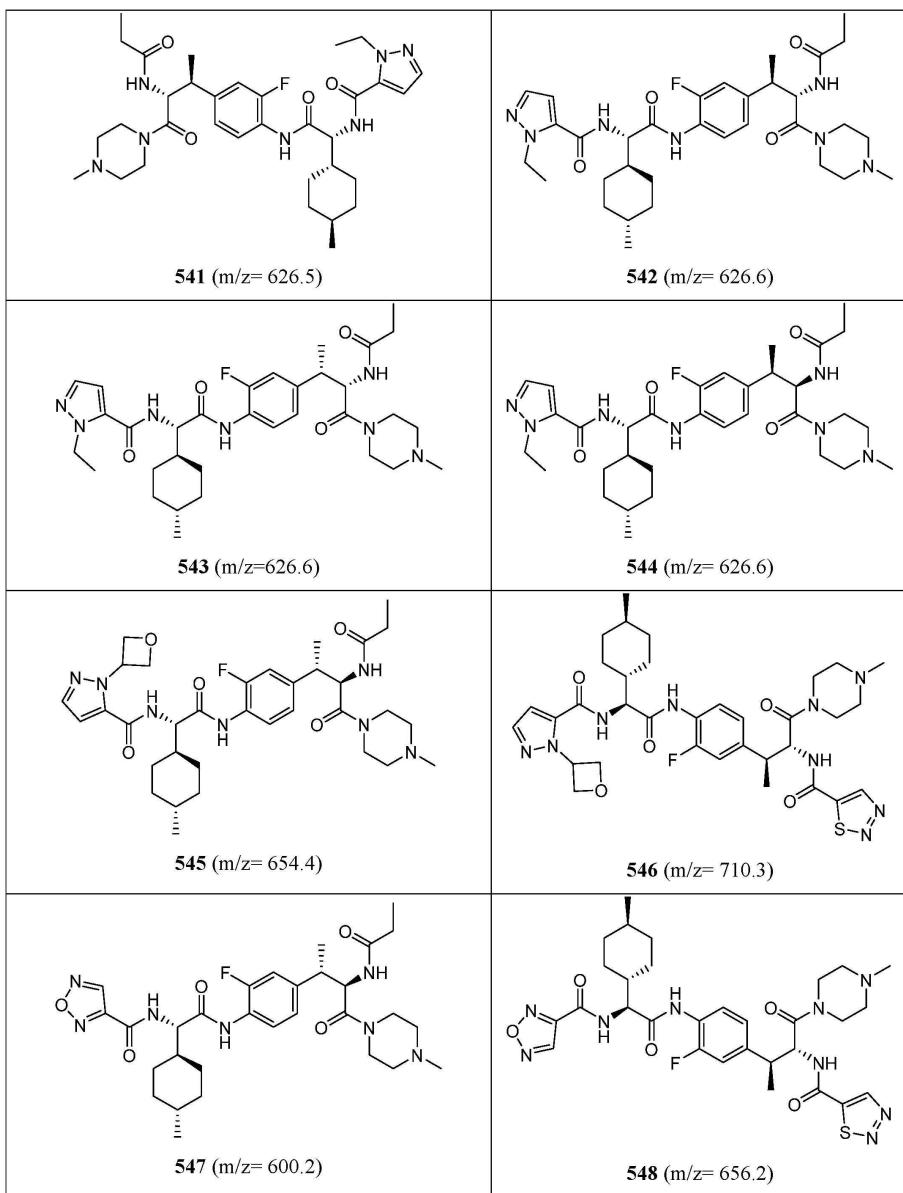
하기에 나타낸 화합물을 본원에서 이전에 기재된 바와 같이 유사한 방법 및 절차를 이용하여 합성하였다. *는 단일 부분입체이성질체의 미결정된 절대 입체화학을 갖는 입체중심을 나타낸다.



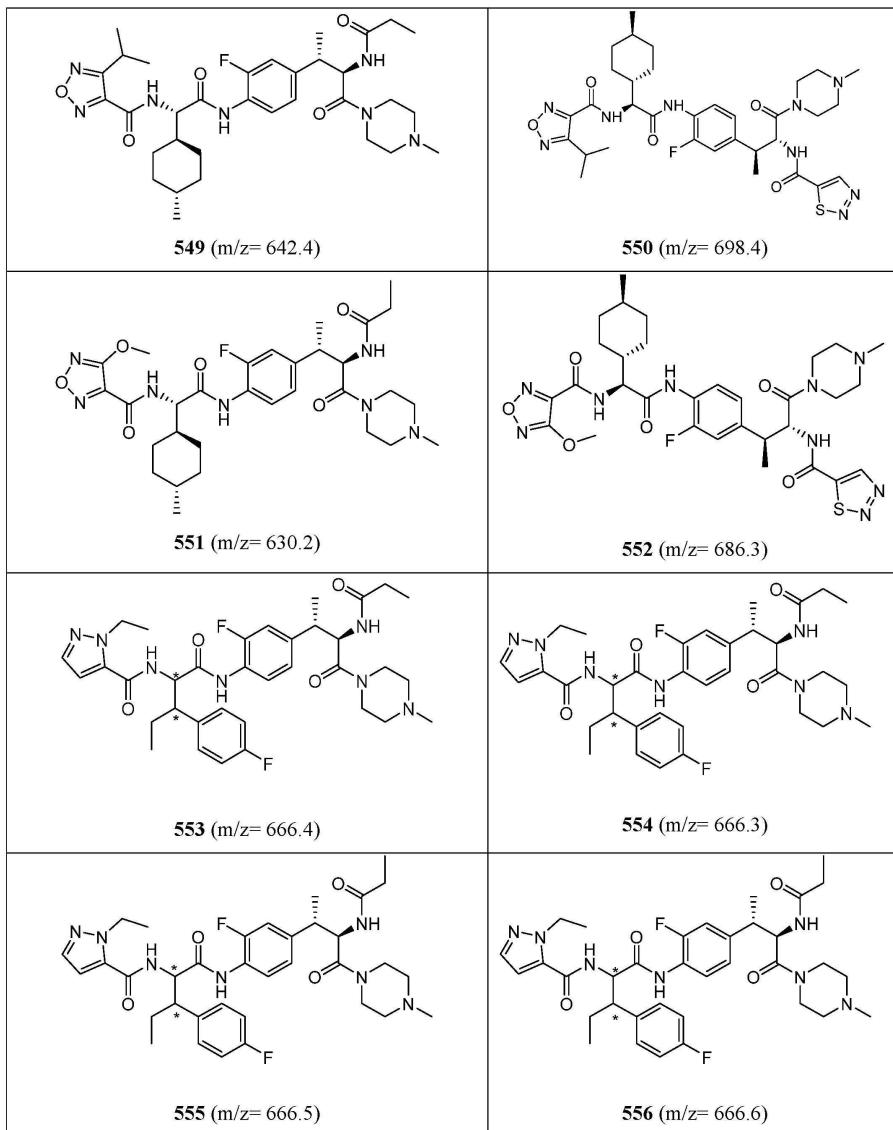
[0651]



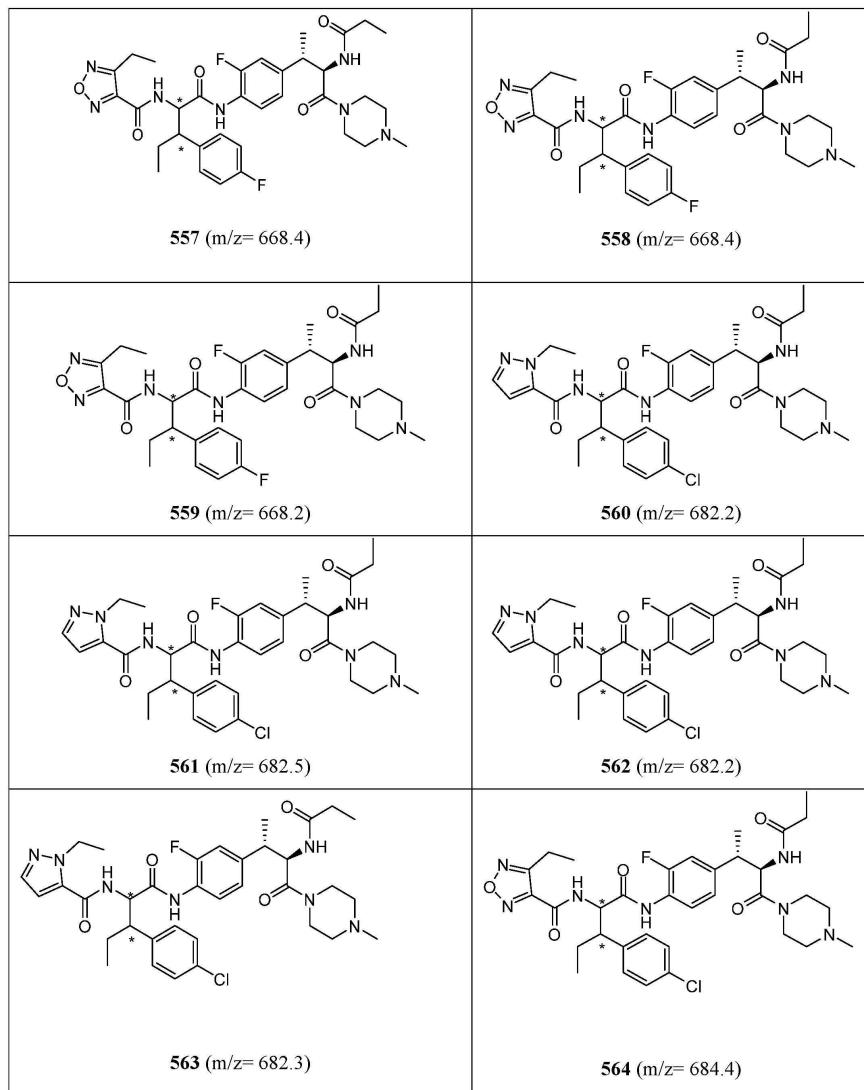
[0652]



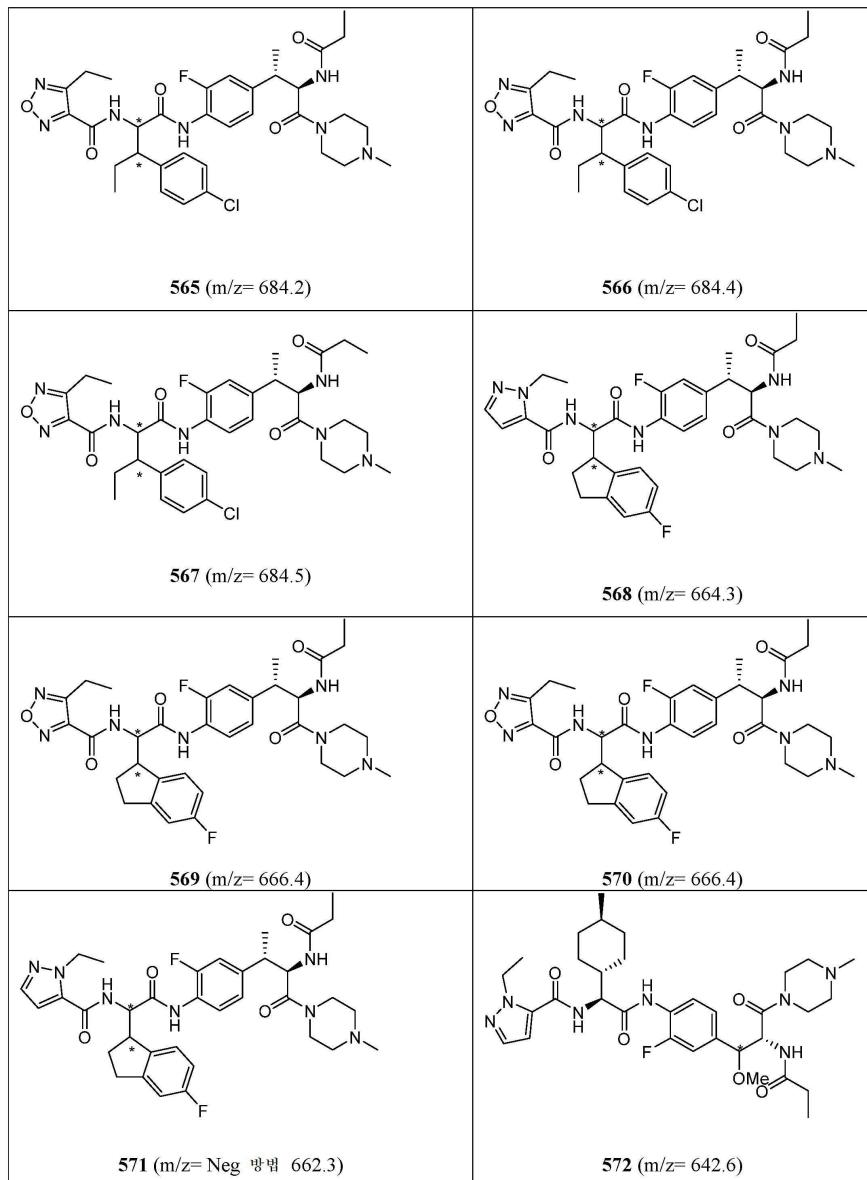
[0653]



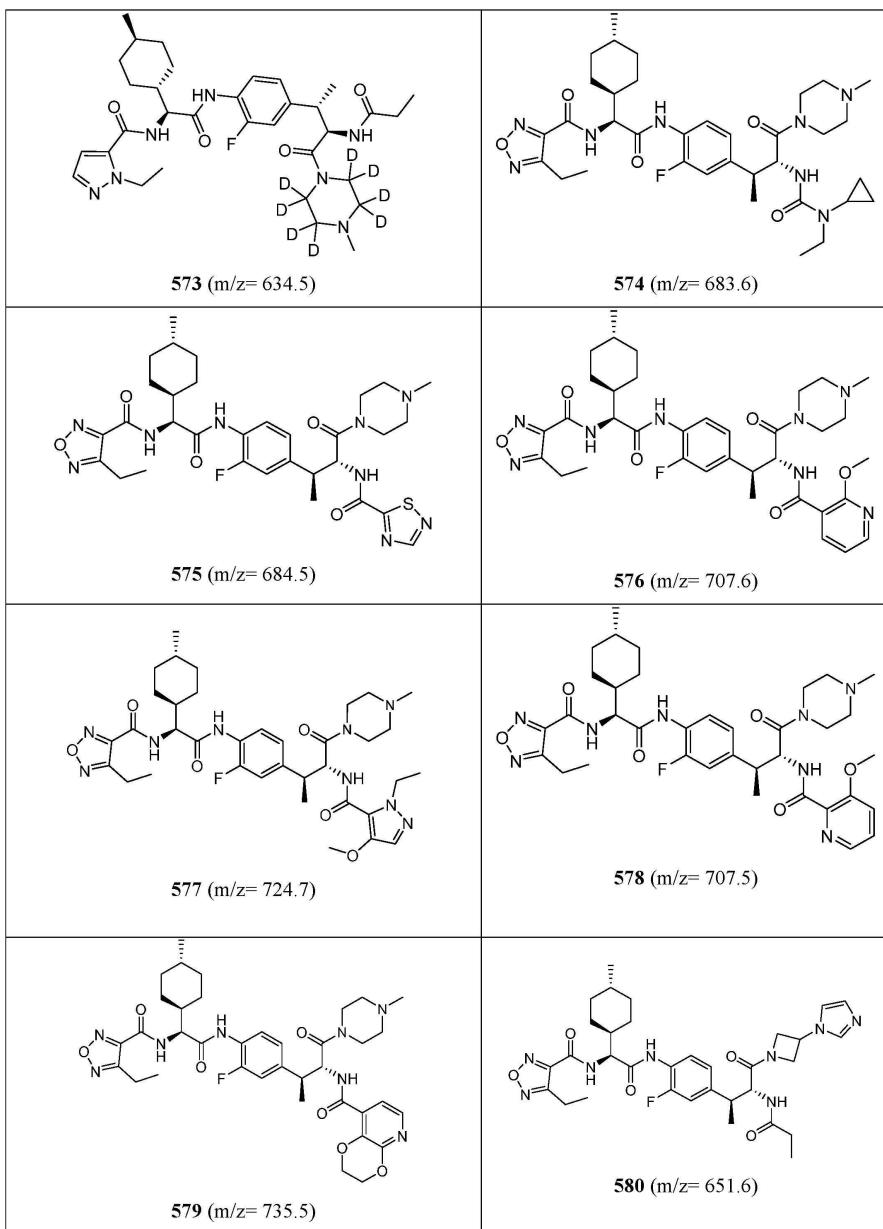
[0654]



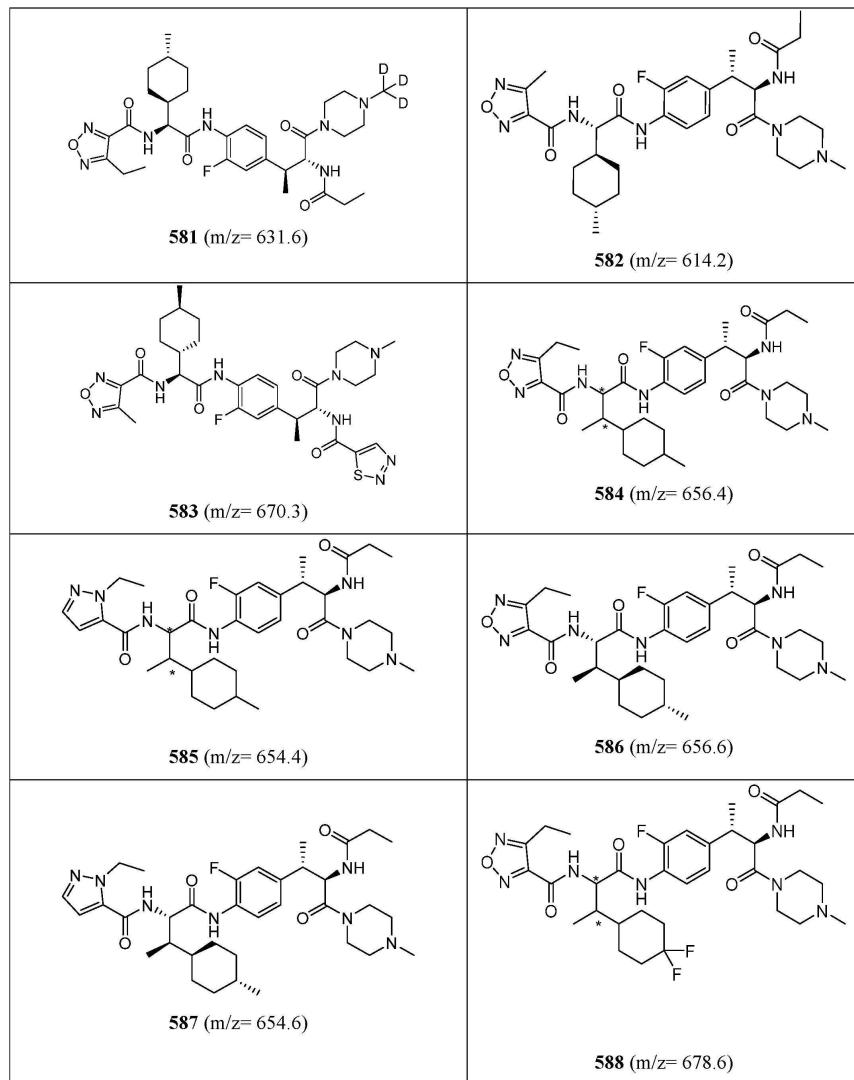
[0655]



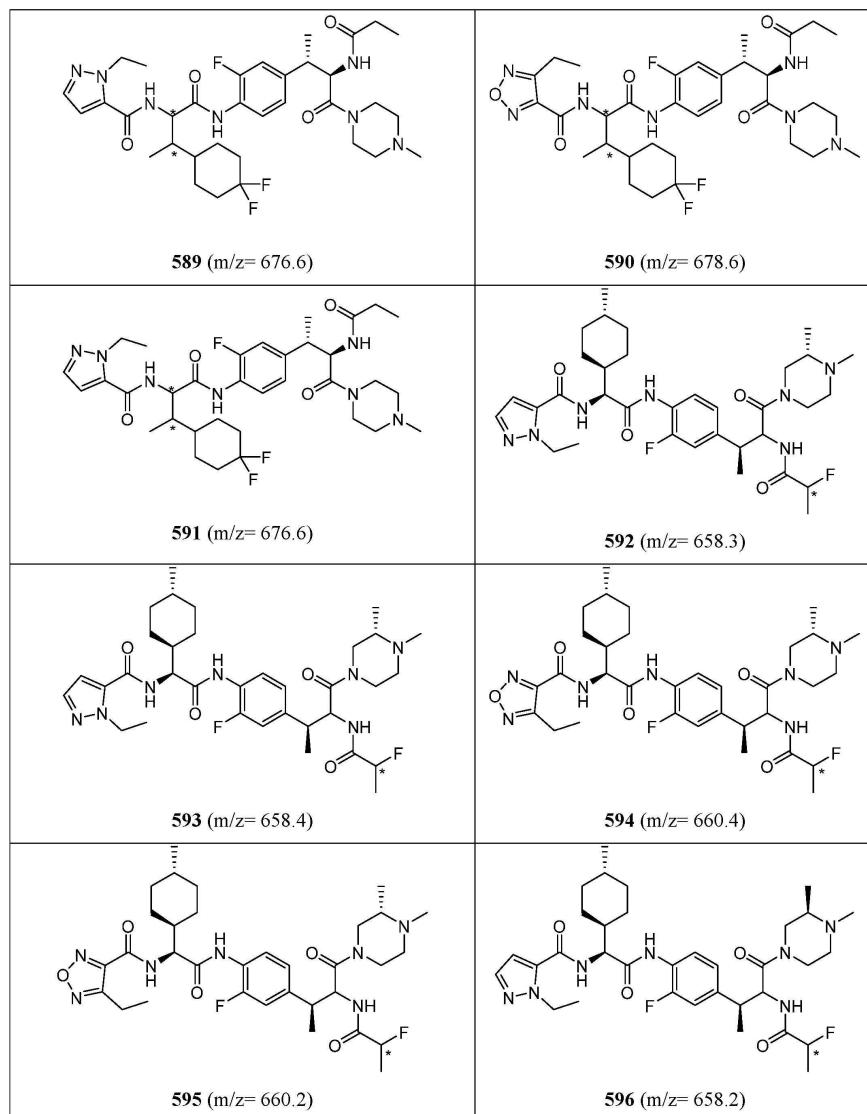
[0656]



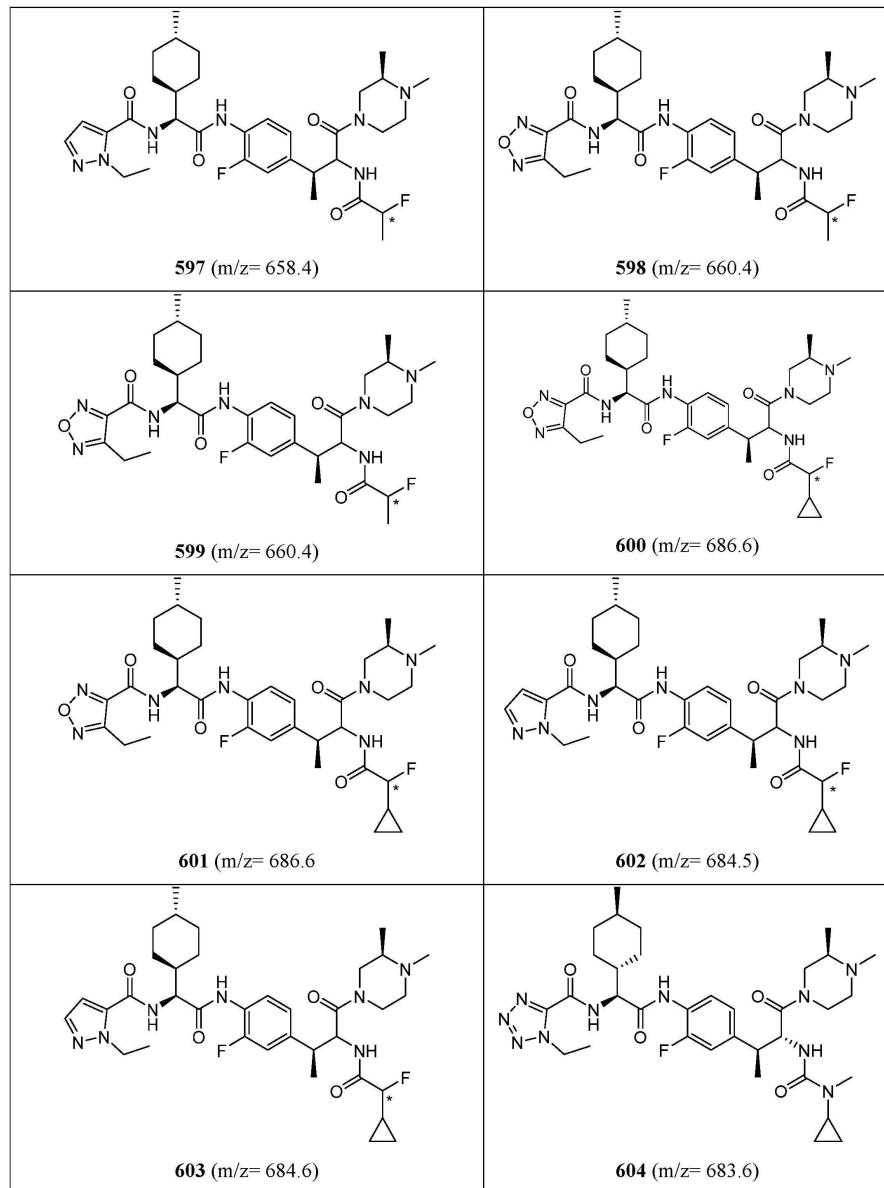
[0657]



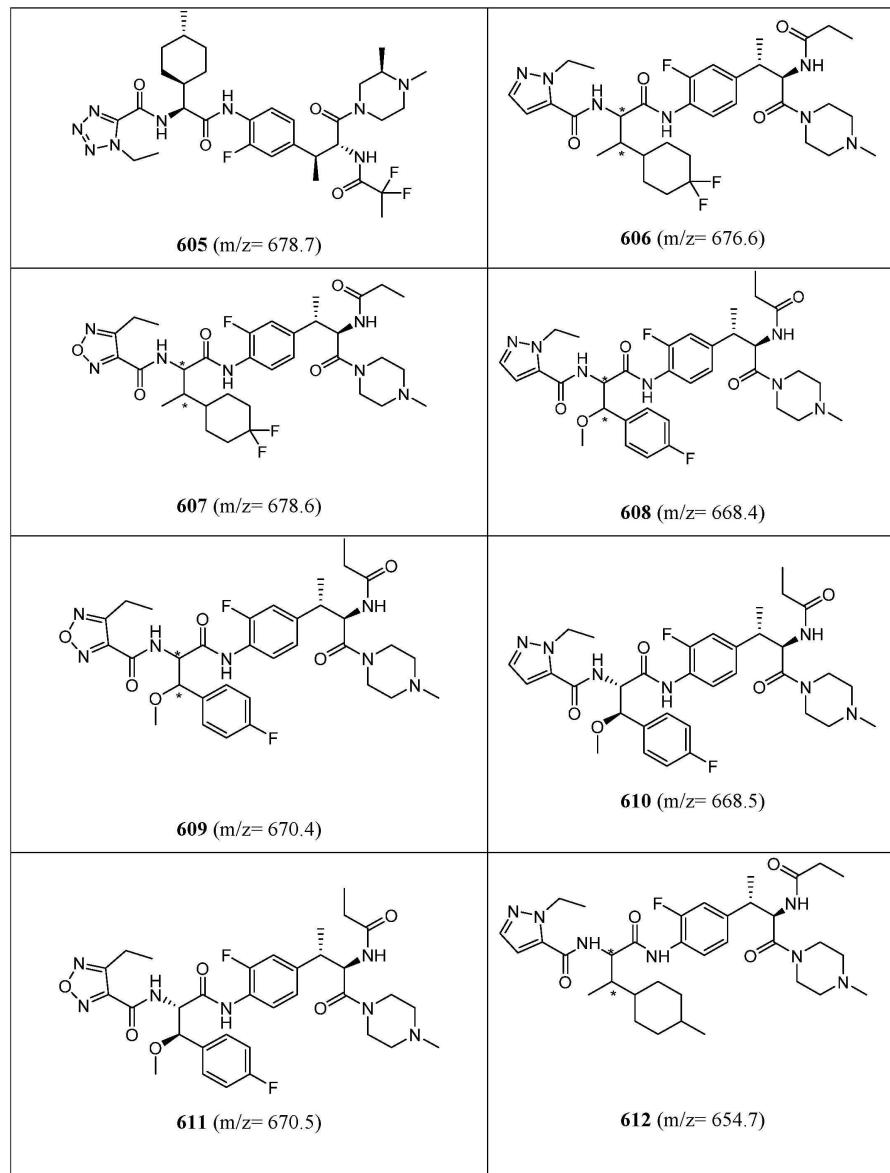
[0658]



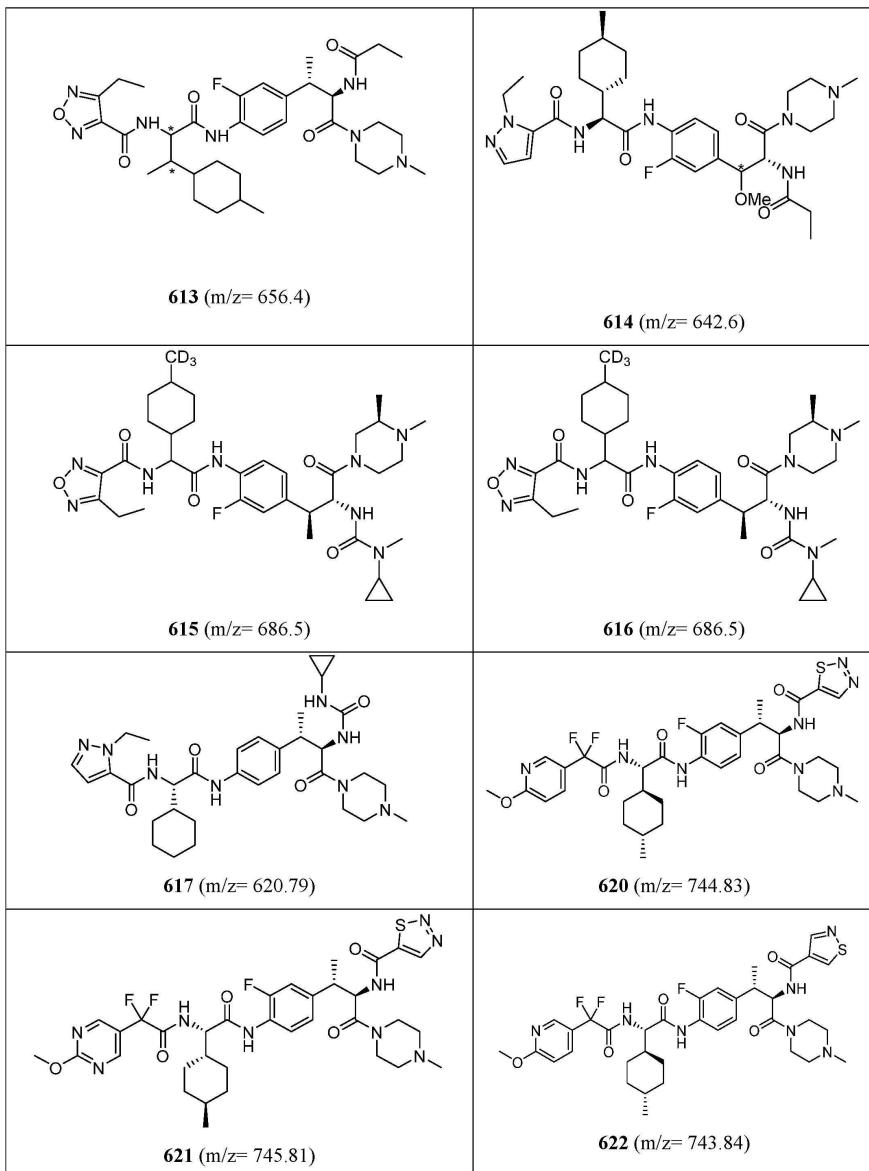
[0659]



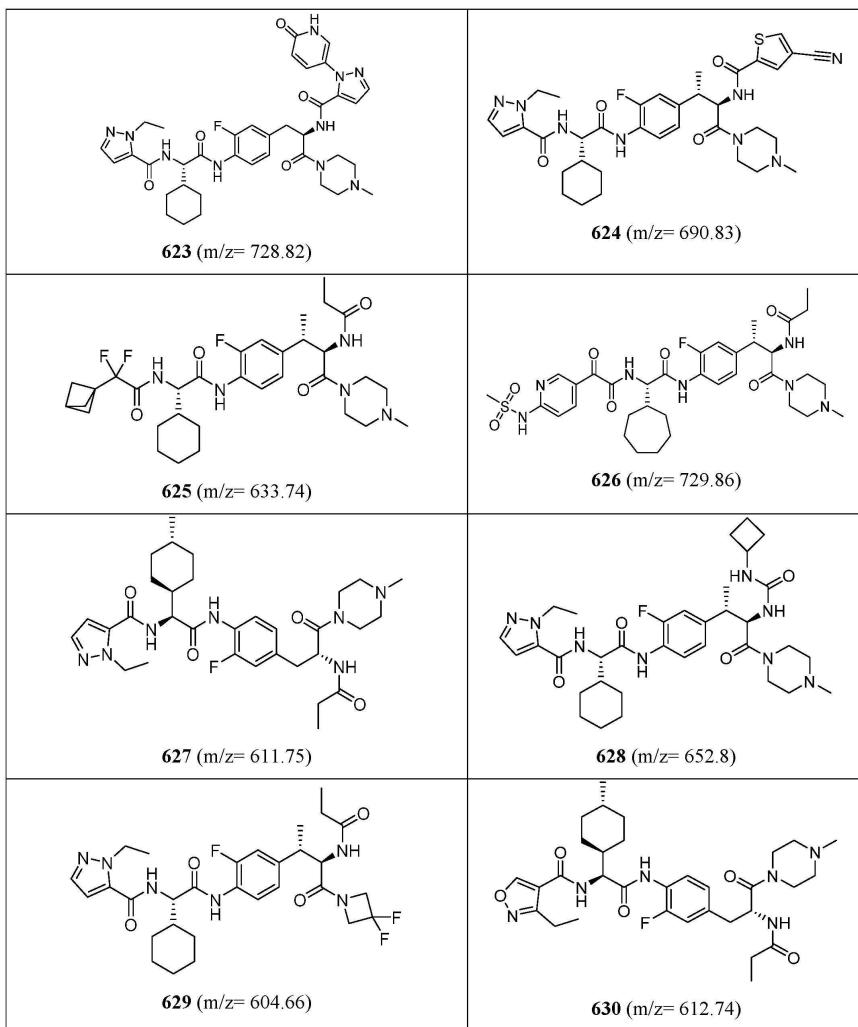
[0660]



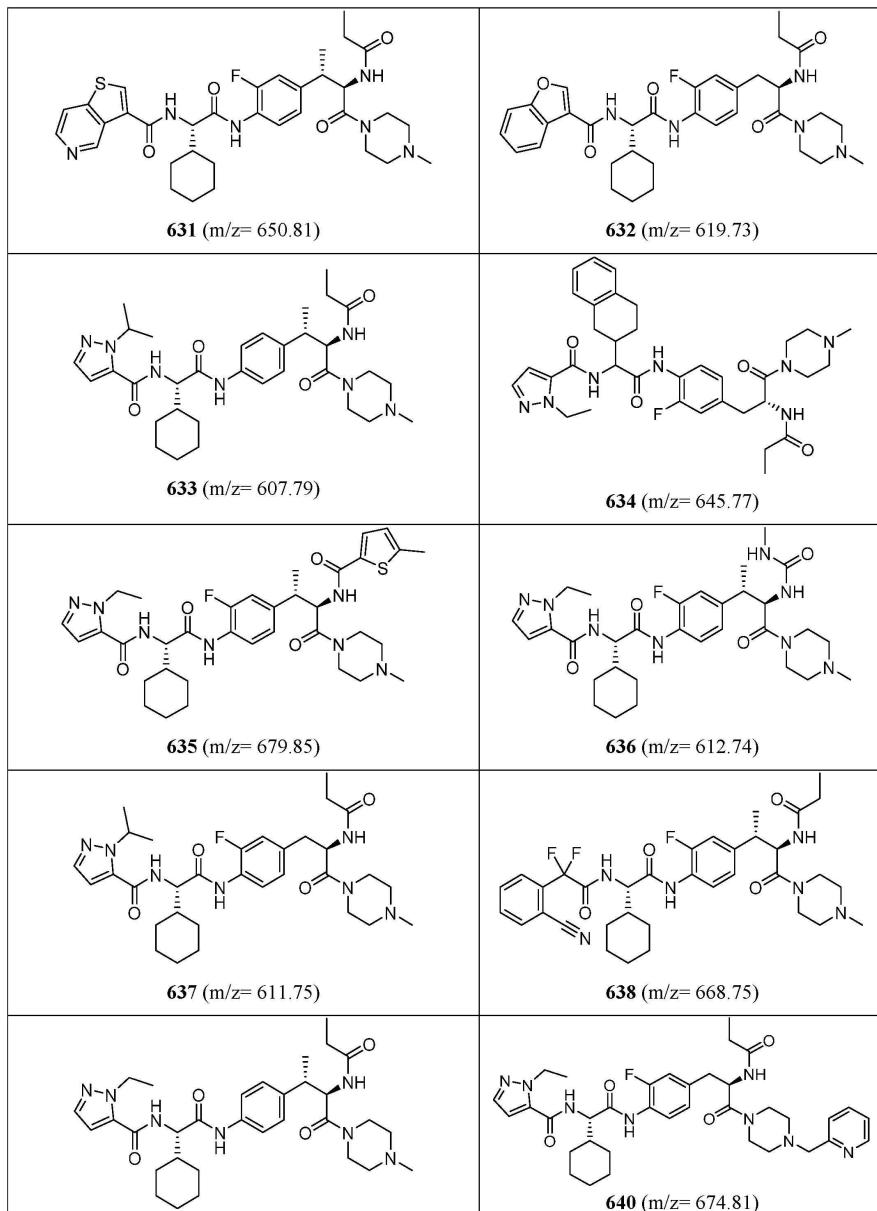
[0661]



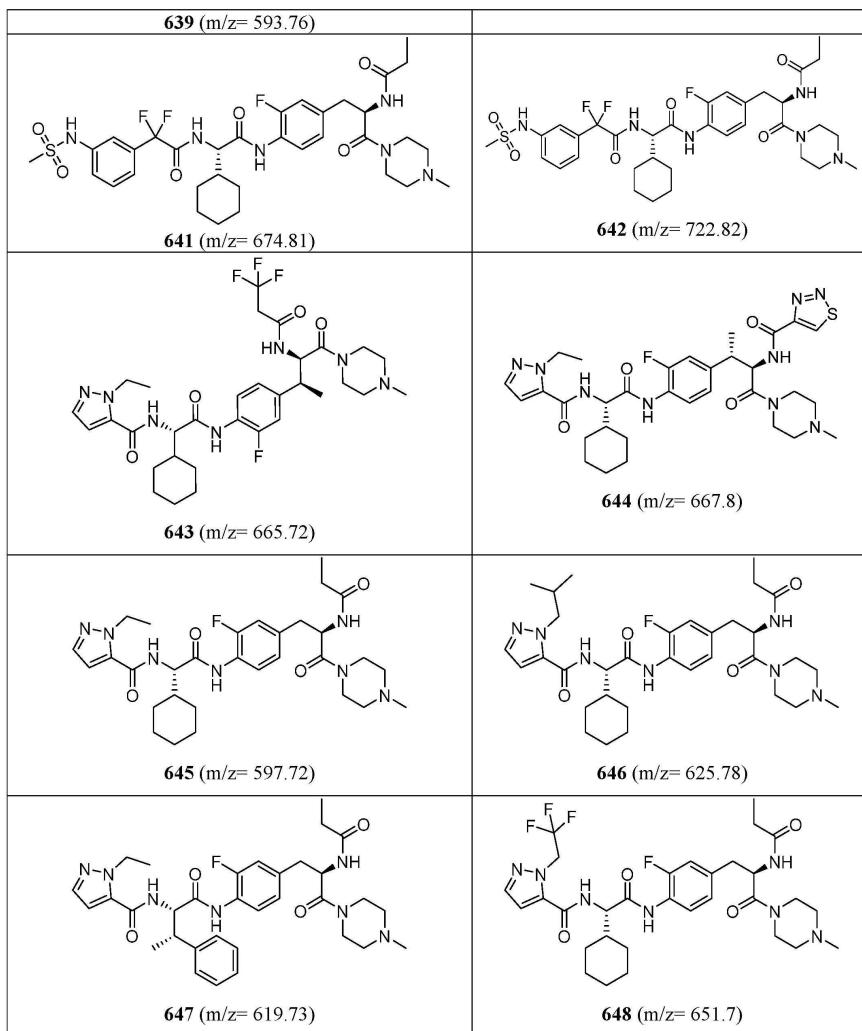
[0662]



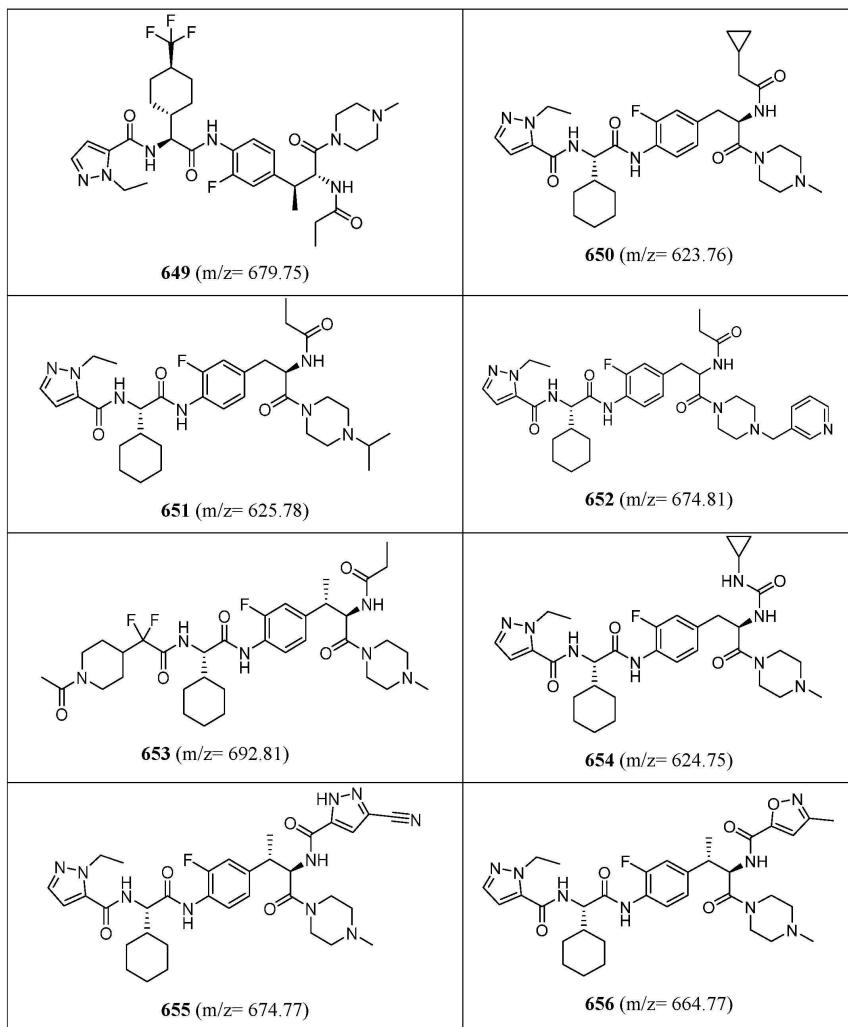
[0663]



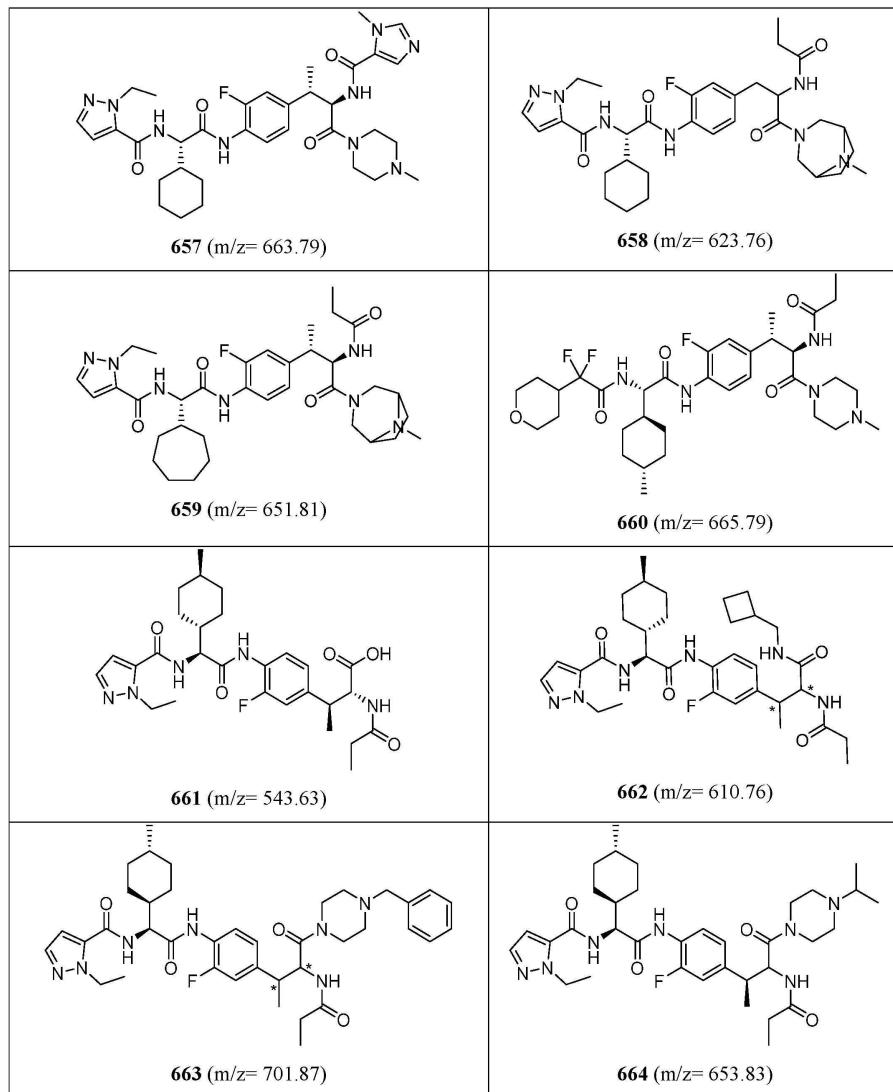
[0664]



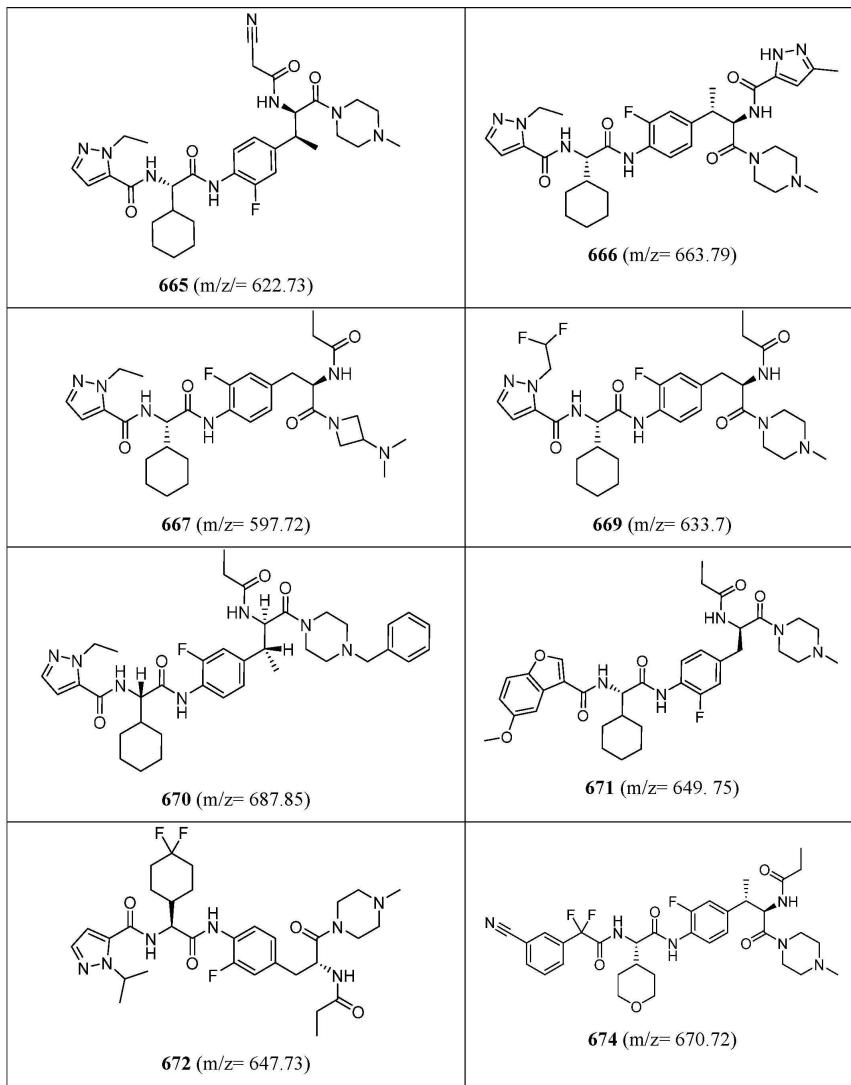
[0665]



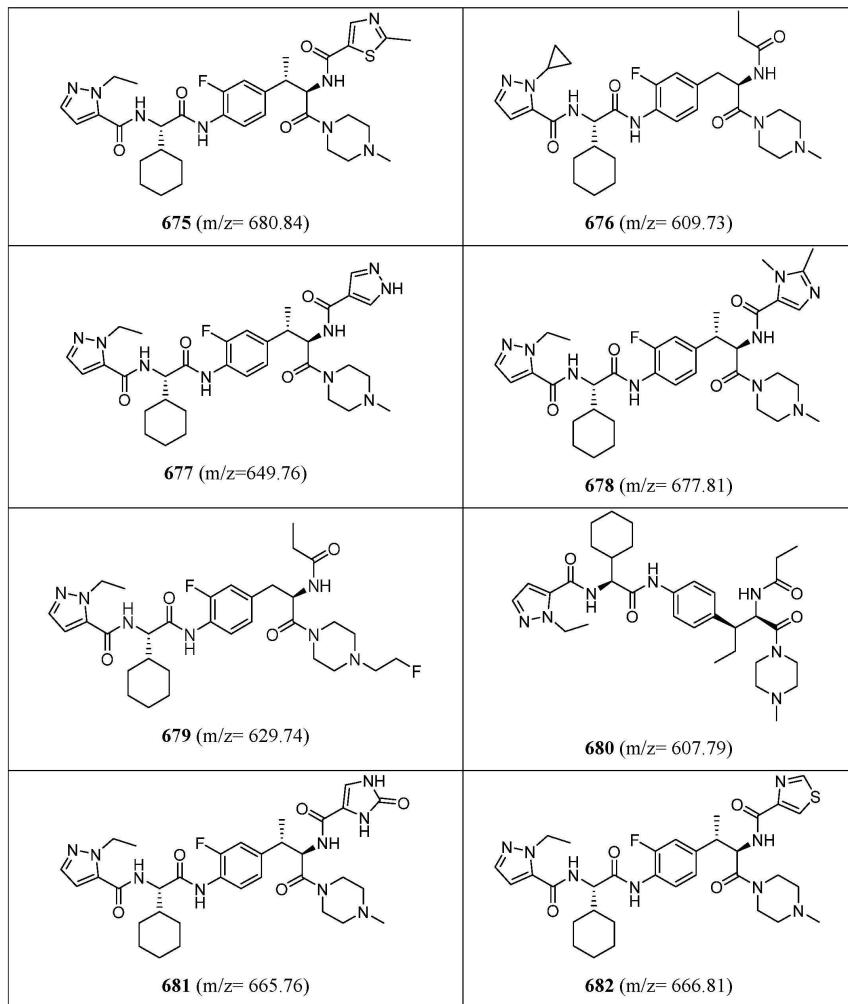
[0666]



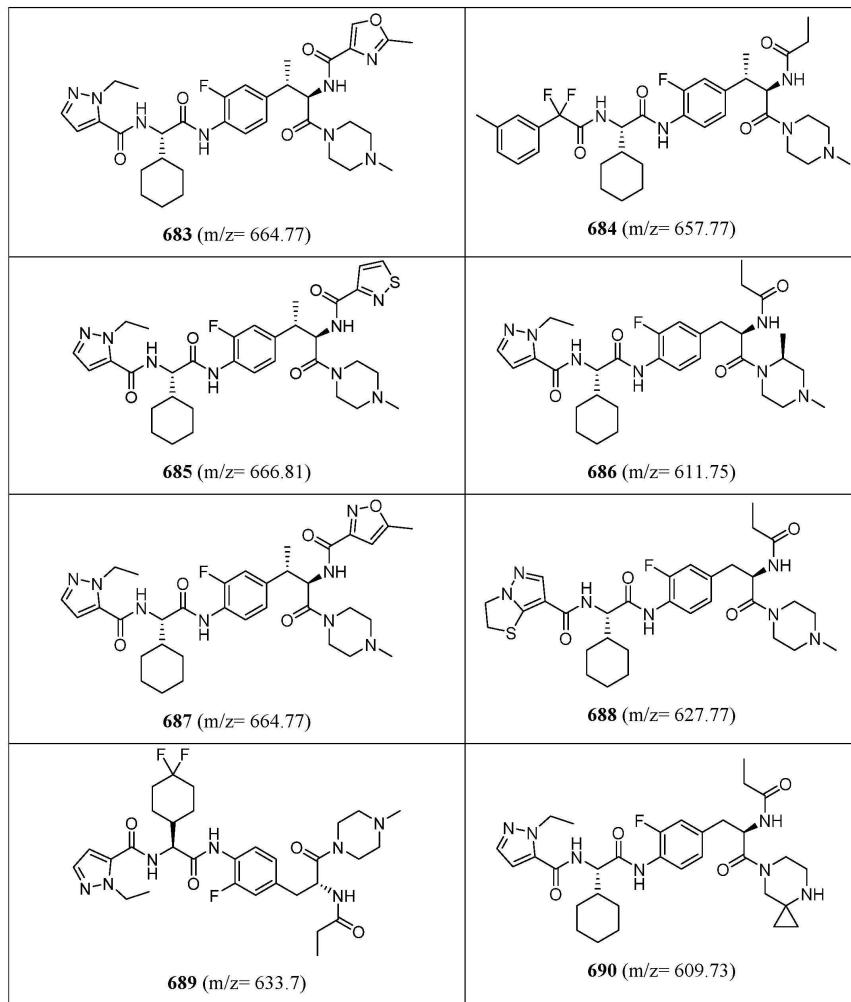
[0667]



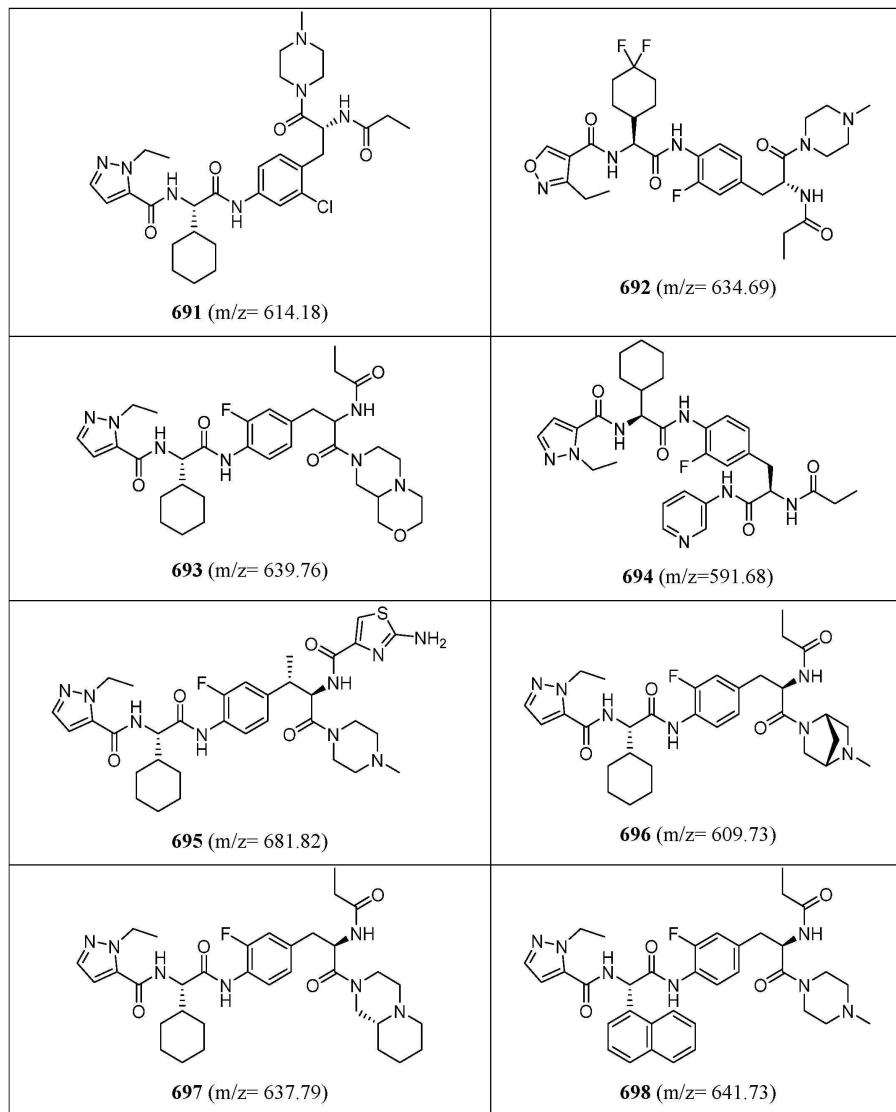
[0668]



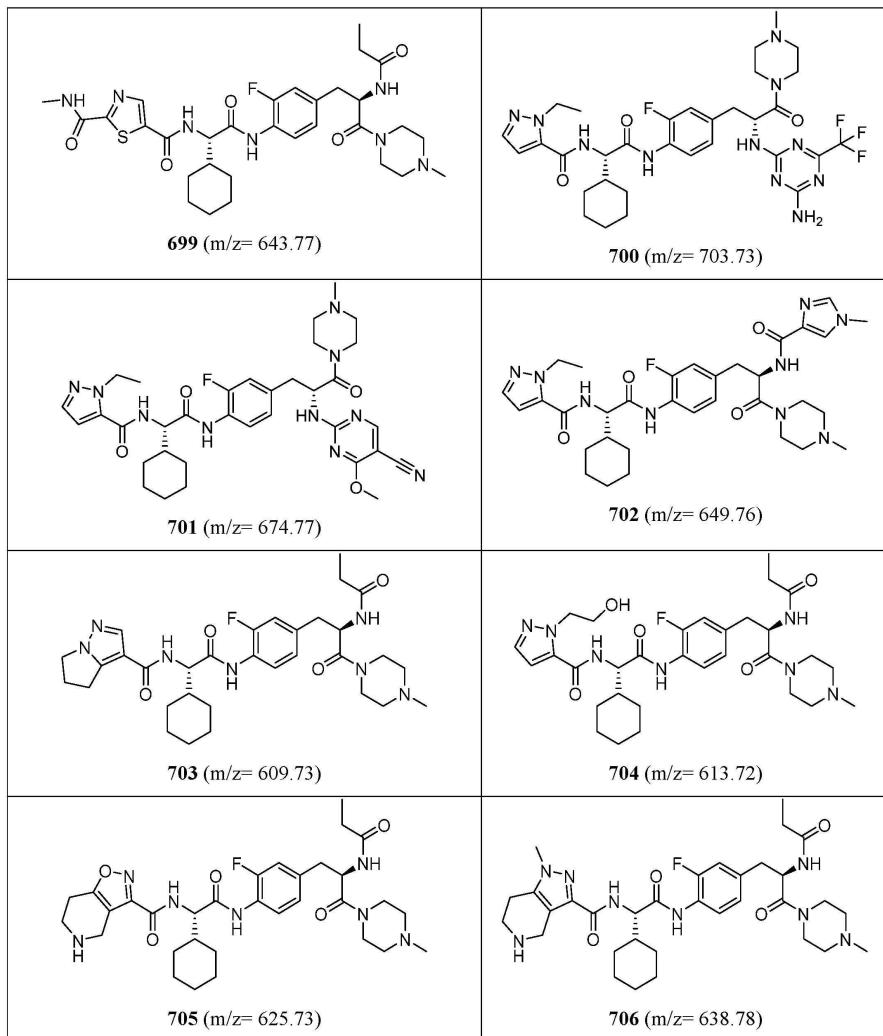
[0669]



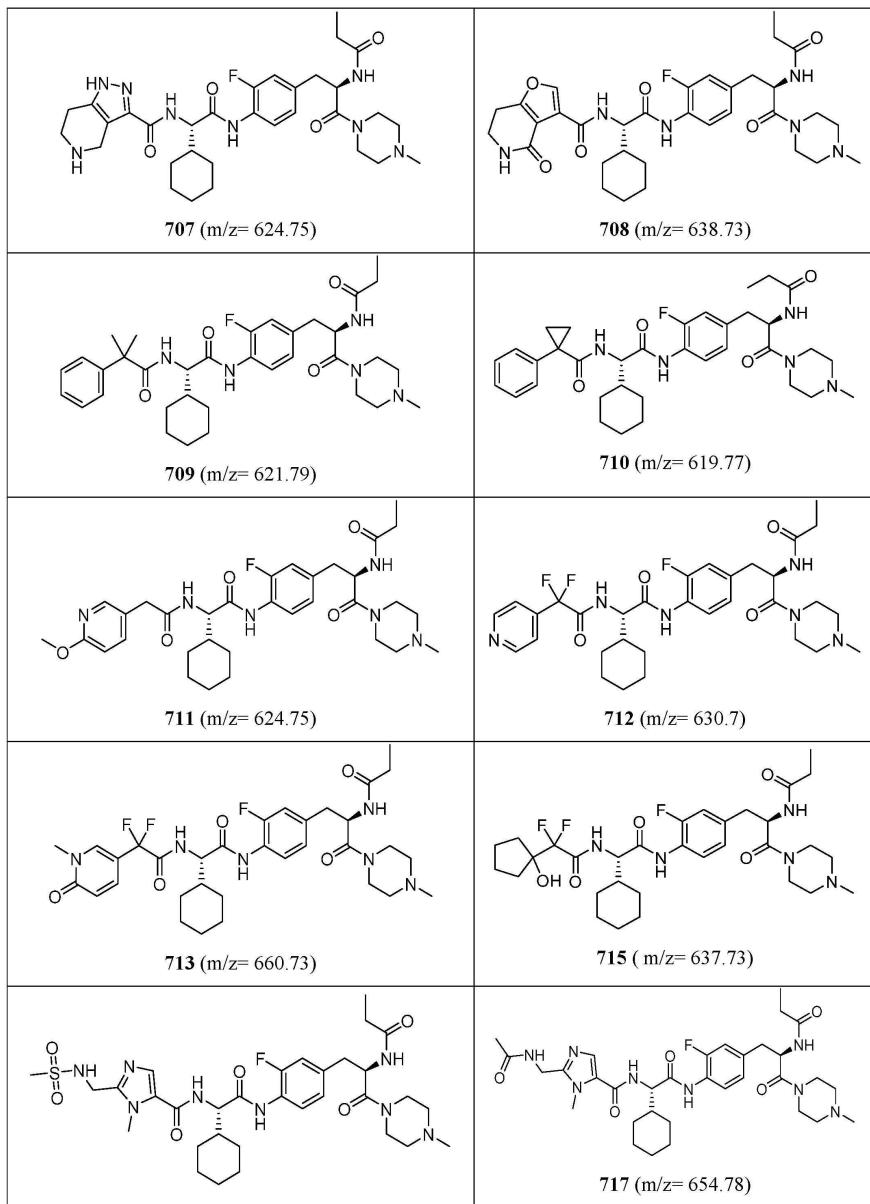
[0670]



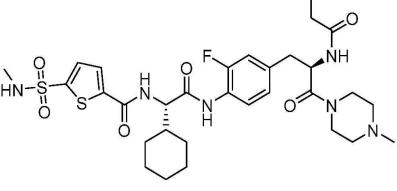
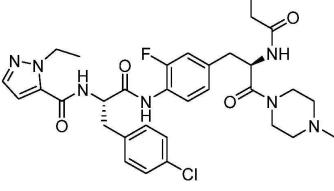
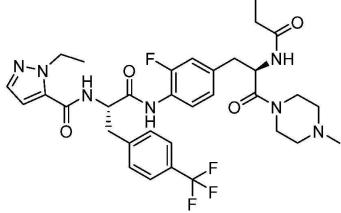
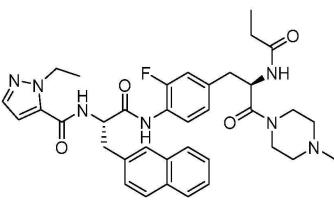
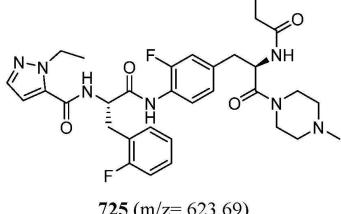
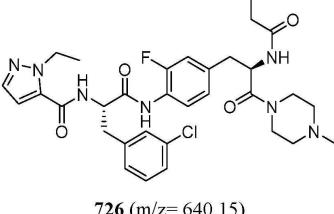
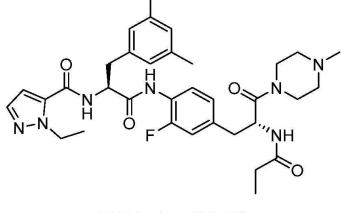
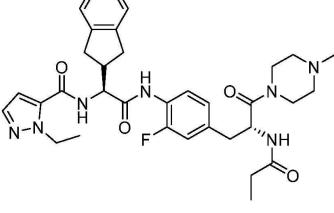
[0671]



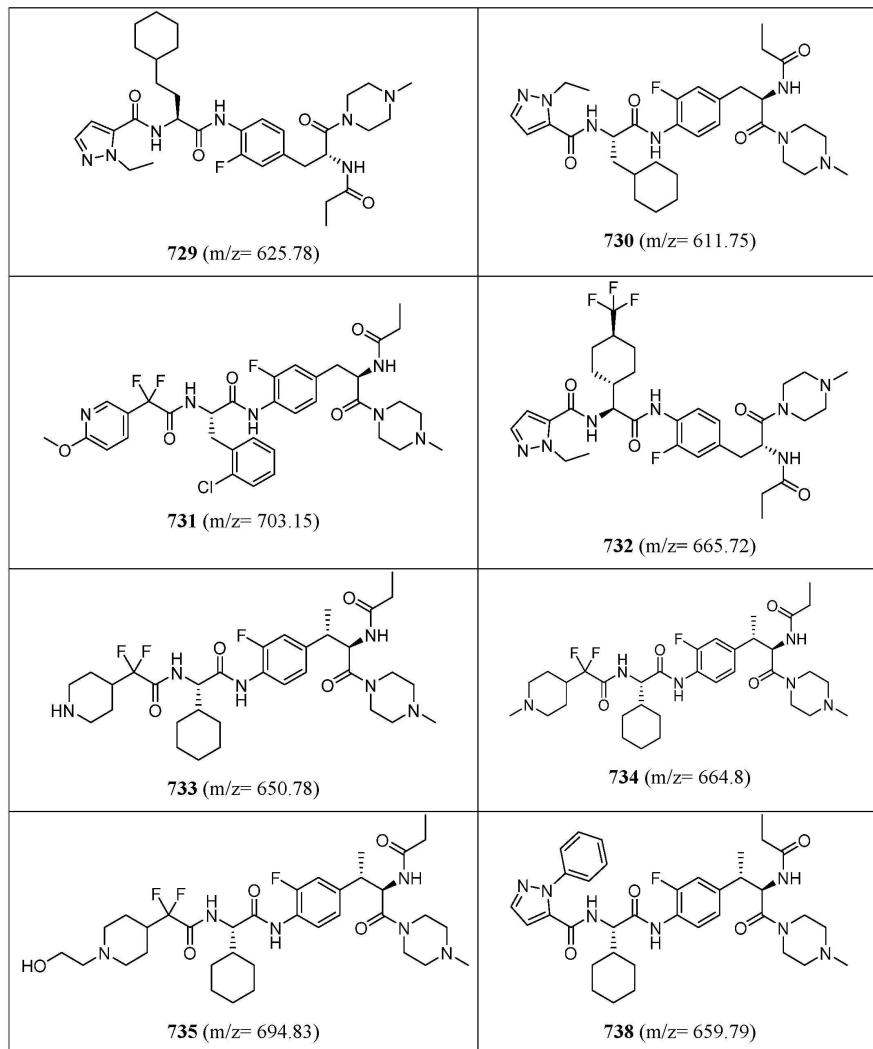
[0672]



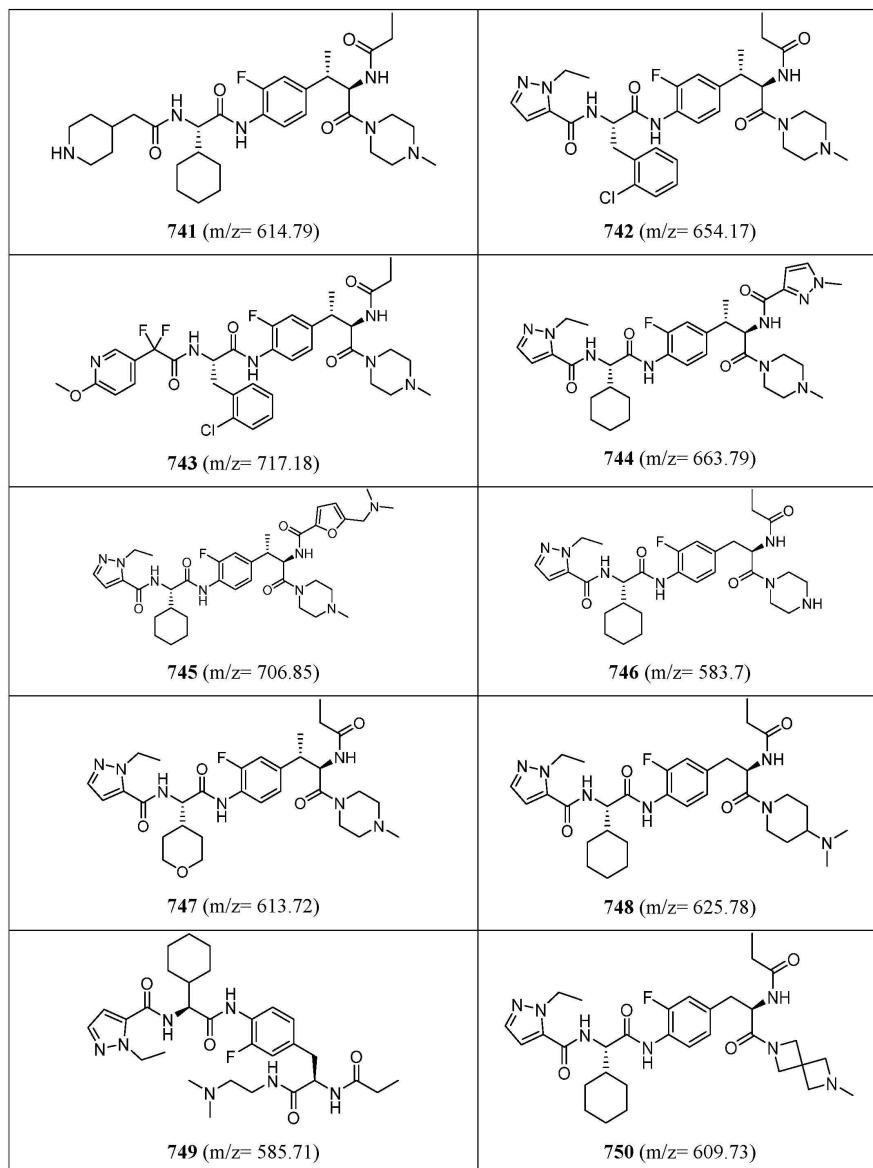
[0673]

<p>716 ($m/z=690.83$)</p> 	 <p>722 ($m/z=640.15$)</p>
 <p>723 ($m/z=673.7$)</p>	 <p>724 ($m/z=655.76$)</p>
 <p>725 ($m/z=623.69$)</p>	 <p>726 ($m/z=640.15$)</p>
 <p>727 ($m/z=633.76$)</p>	 <p>728 ($m/z=631.74$)</p>

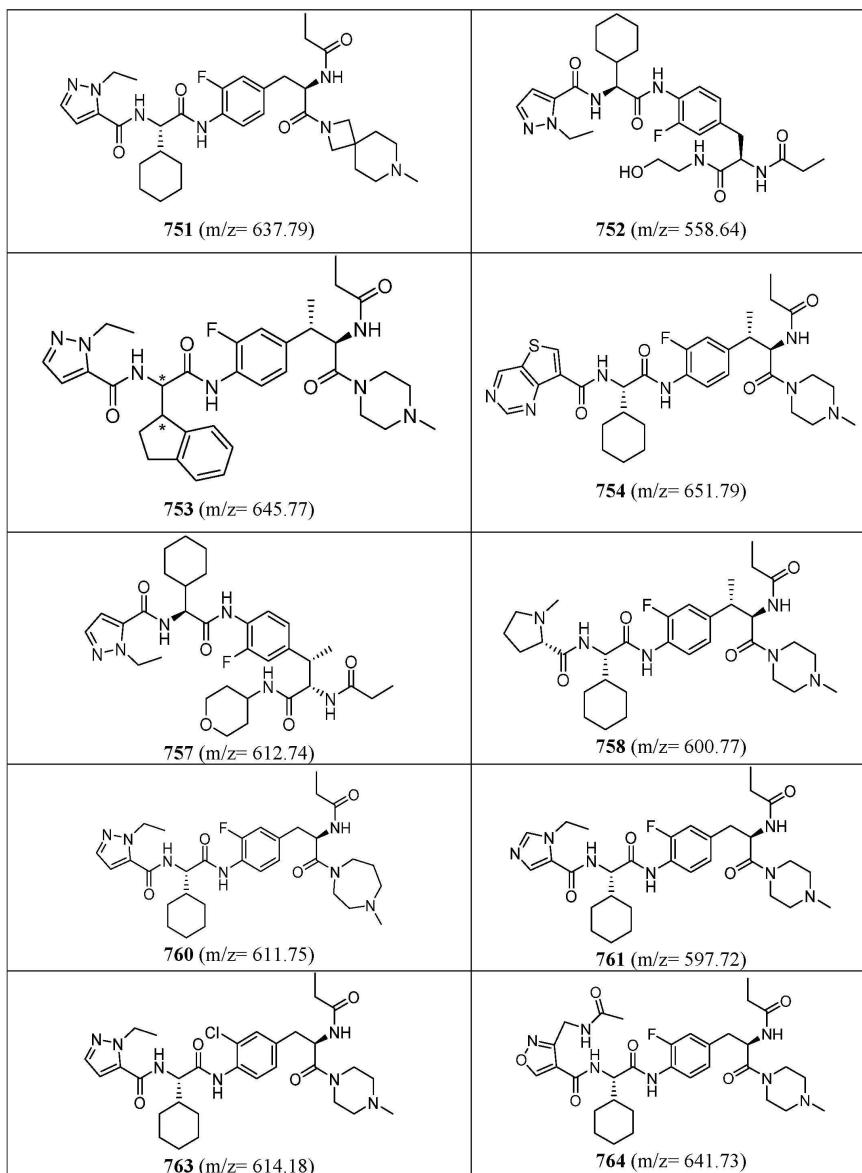
[0674]



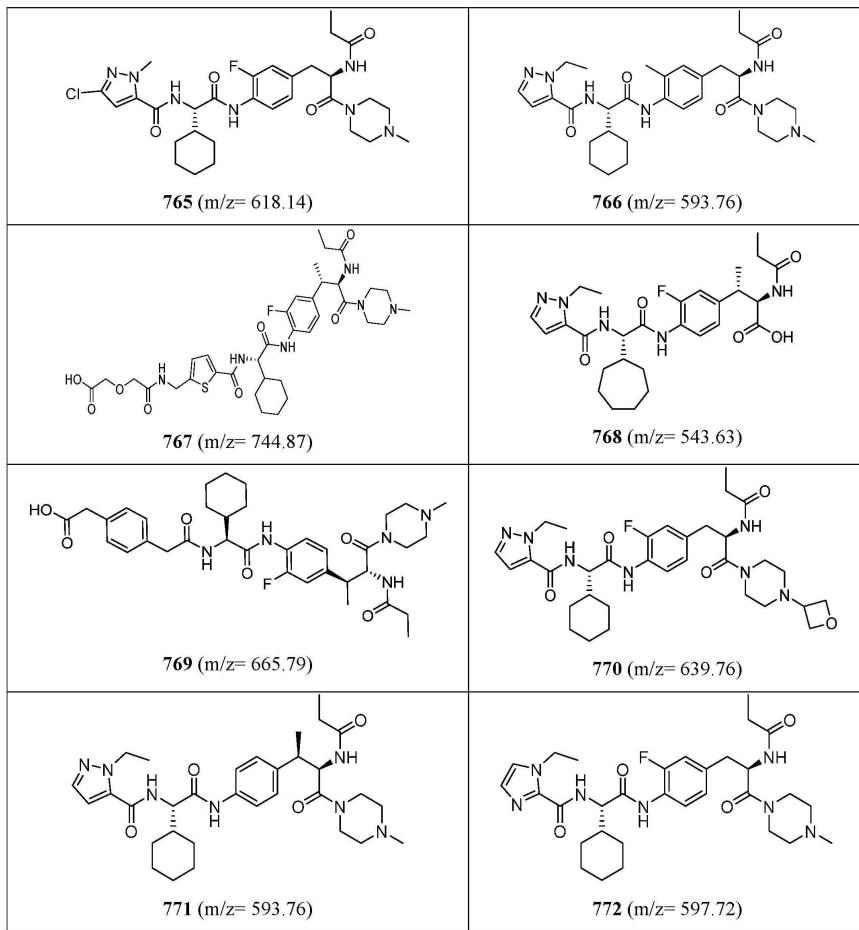
[0675]



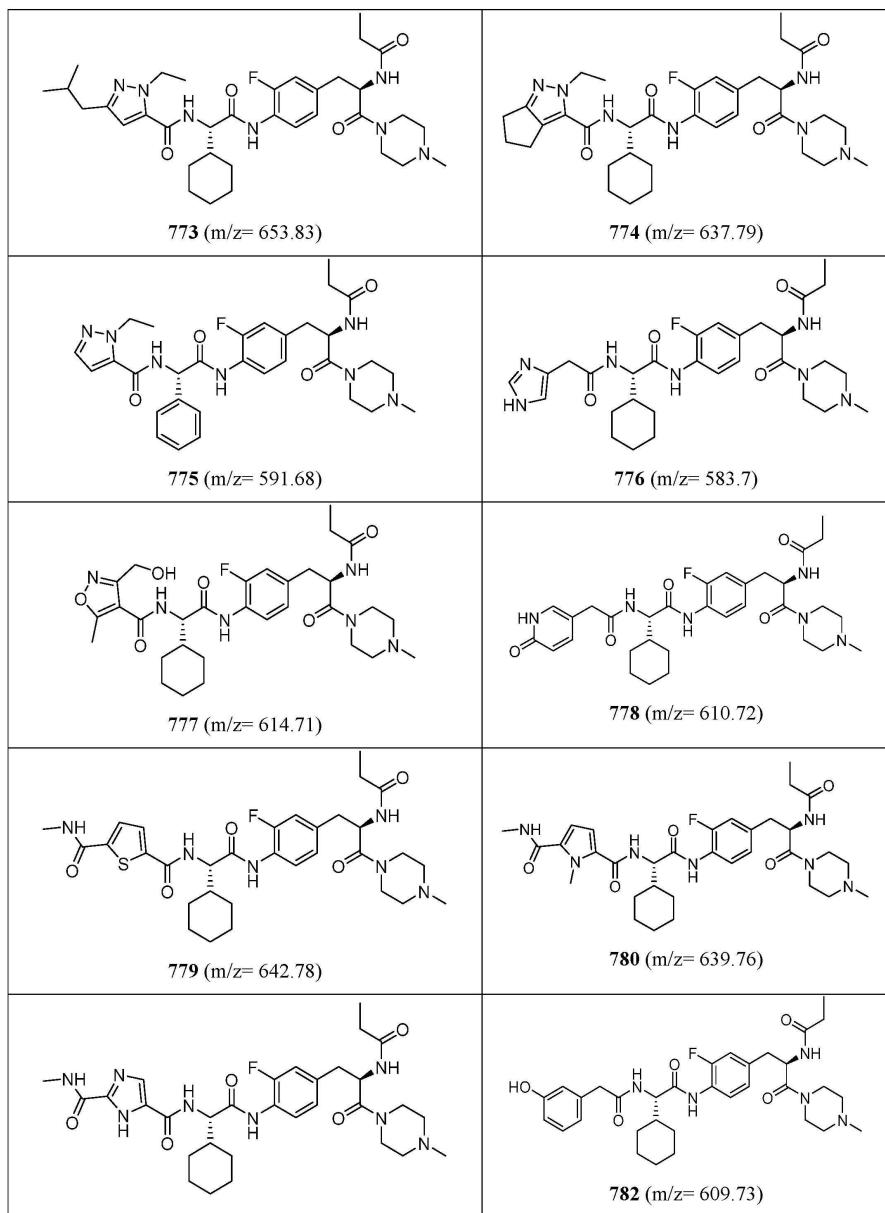
[0676]



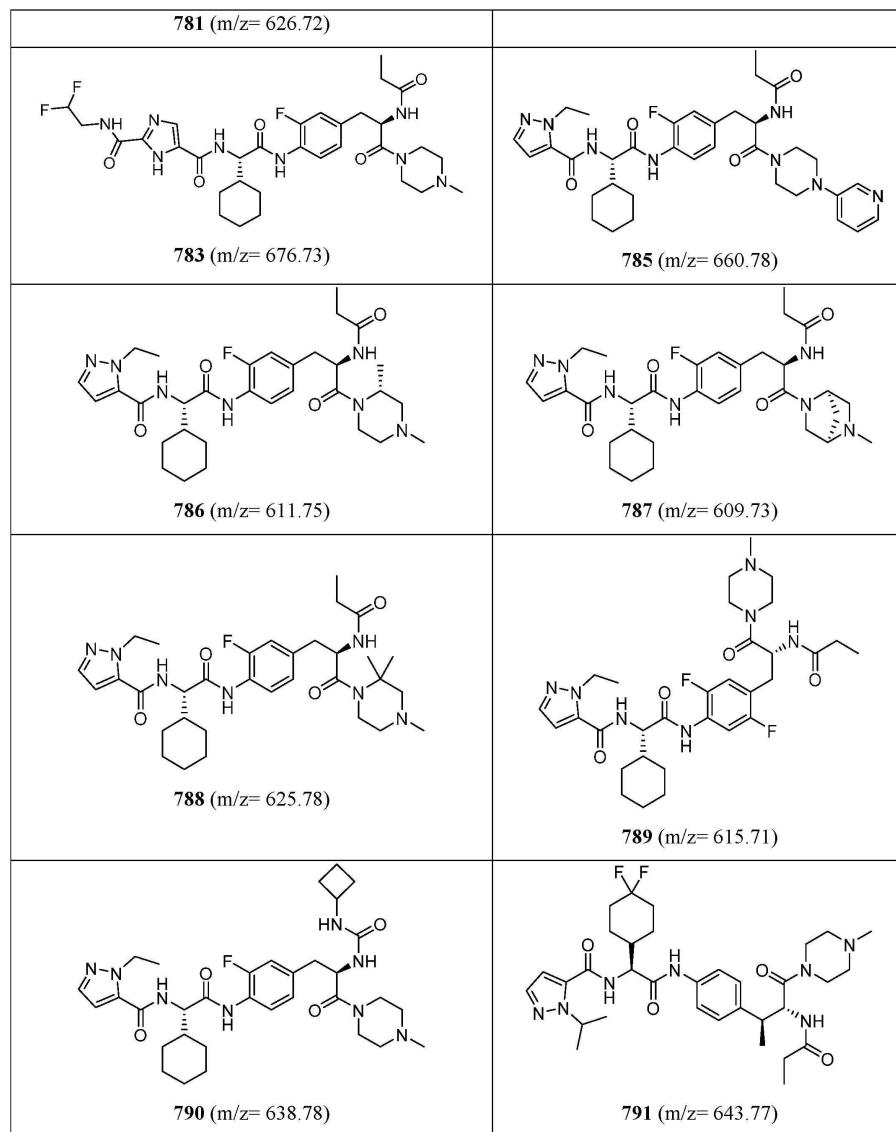
[0677]



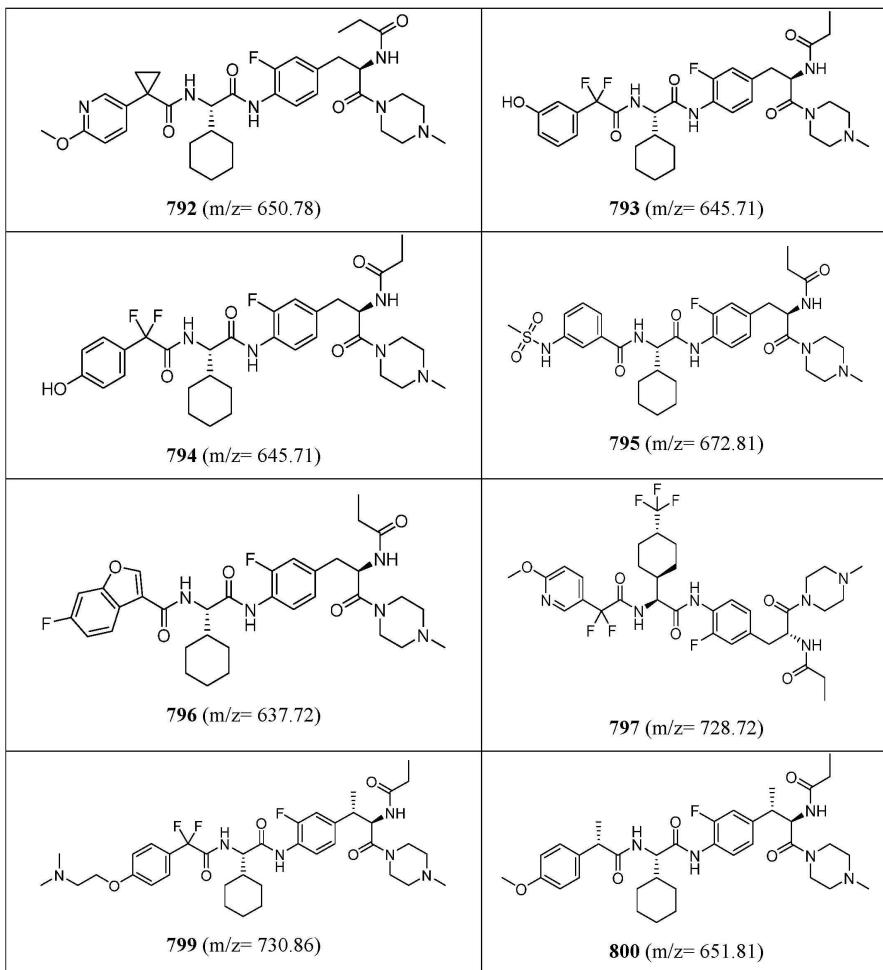
[0678]



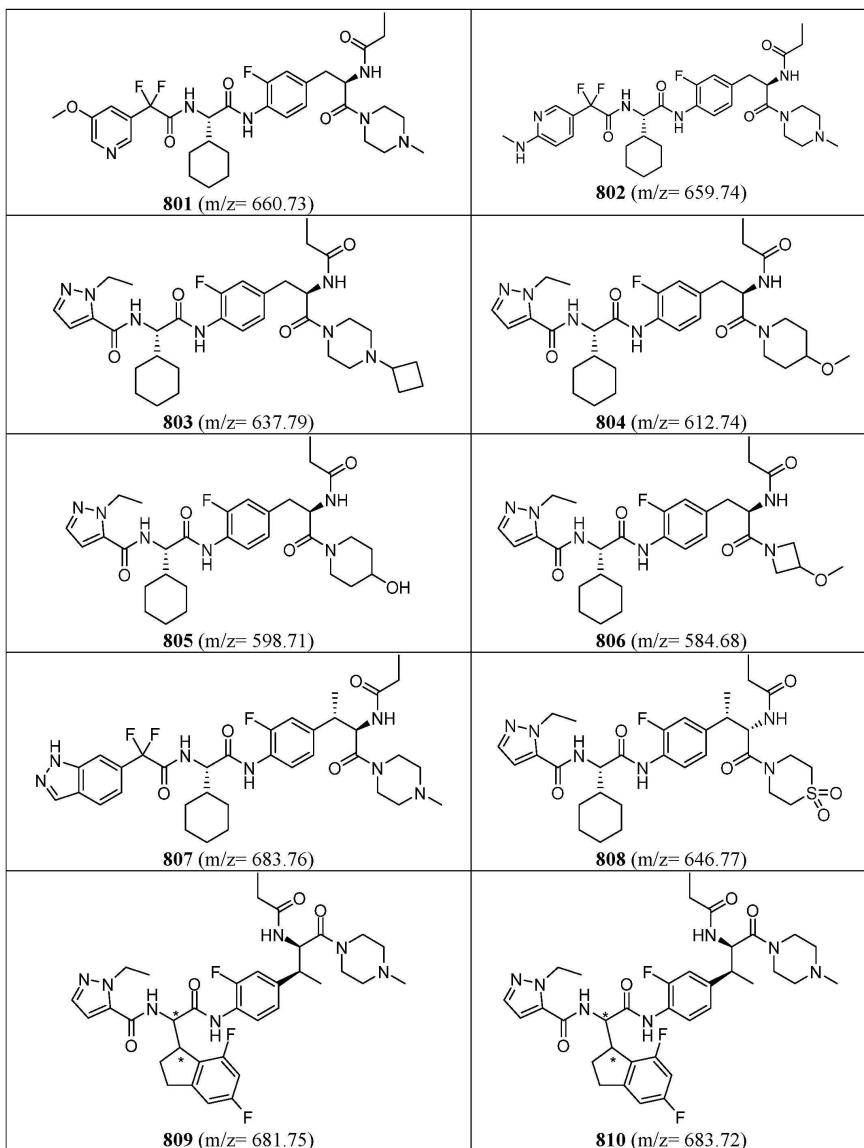
[0679]



[0680]



[0681]



[0682]

[0683] 실시예 40: IL-17A/A HEK-Blue 세포 검정

HEK-Blue IL-17A 리포터 세포주(Fisher #NC1408637)를 세포 기반 IL-17A/A 억제 검정에 사용하였다. 세포를 성장시키고, 제조자의 지침에 따라 검정을 위해 준비하였다. 이 세포주는 IL-17RA, IL-17RC, 및 Act I 어댑터 분자를 발현하도록 설계된 HEK 293 세포로 이루어지며, 이들의 조합은 IL-17A/A에 의해 자극될 때 NF κ B 프로모터를 활성화시키고, 재조합 분비형 알칼리 포스파타제(SEAP) 유전자 단백질의 발현을 유도한다. 이어서, 세포로부터의 배지를 현상 시약(Quant-i-Blue Substrate, Fisher #NC9711613)에 첨가하고, A_{630} 에서 판독한다.

[0685]

화합물을 10 μ M, 1 μ M 또는 0.3 μ M의 최고 최종 화합물 농도로 DMSO에서 적정하고, IL-17A/A(Genscript #Z03228)를 첨가하기 직전에 세포에 첨가하였다. 이어서, 세포, 화합물 및 IL-17A/A를 20시간 동안 인큐베이션하고, SEAP 분석을 위해 배지를 제거하였다. 이어서, 생성된 억제 곡선을 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism) 7.0을 사용하여 분석하고, IC_{50} 값을 4-파라미터 비선형 피팅을 사용하여 결정하였다. 배경을 최적화하기 위해 DMSO를 0.1%의 보편적인 최종 농도로 첨가하였다.

[0686]

표 1은 선택된 화합물의 IL-17A/A 억제에 대한 pIC_{50} 값을 포함하고; 8 이상의 pIC_{50} 을 갖는 화합물은 A; $8 > B \geq 7$ 은 B 및 $7 > C \geq 5$. 표 2도 선택된 화합물의 IL-17A/A 억제에 대한 pIC_{50} 값을 포함하고; 화합물은 하기 활성 범주로 분류됨:

[0687]

X1a : 화합물은 10 μ M까지 평가되었고, >80%까지 활성을 억제하지 않았으나, 10 μ M에서 일부 활성(80% 미만 및 20% 초과)을 나타내었고;

- [0688] X1b: 화합물은 10 uM까지 평가되었고, 10 uM에서 활성을 20% 미만으로 억제하였고;
- [0689] X2a: 화합물은 1 uM까지 평가되었고, >80%까지 활성을 억제하지 않았으나, 1 uM에서 일부 활성(80% 미만 및 20% 초과)을 나타내었고;
- [0690] X2b: 화합물은 1 uM까지 평가되었고, 1 uM에서 활성을 20% 미만으로 억제하였고;
- [0691] X3a: 화합물은 0.3 uM까지 평가되었고, >80%까지 활성을 억제하지 않았으나, 0.3 uM에서 일부 활성(80% 미만 및 20% 초과)을 나타내었고;
- [0692] X3b: 화합물은 0.3 uM까지 평가되었고, 0.3 uM에서 활성을 20% 미만으로 억제하였다.

표 1

선택된 화합물에 대한 IL-17A/A pIC₅₀ 억제 값

화합물 번호	IL-17A/A 억제	화합물 번호	IL-17A/A 억제	화합물 번호	IL-17A/A 억제
203	C	249	B	290	A
204	C	250	B	291	B
205	C	251	B	292	B
206	C	252	B	293	B
207	C	253	A	294	B
208	C	254	B	295	A
210	C	255	B	296	B
211	C	256	B	297	B
213	C	257	A	298	B
214	B	258	A	299	B
215	C	259	A	300	B
216	C	260	A	301	A
217	C	261	A	302	B
218	B	262	B	303	B
219	B	263	A	304	B
220	B	264	B	305	B
221	B	265	A	306	B
222	B	266	A	307	B
223	C	267	A	308	A
224	A	268	A	309	B
227	B	269	A	310	B
228	A	270	A	311	A
229	B	271	A	312	A
230	A	272	A	313	B
231	A	273	A	314	B
232	B	274	A	315	A
234	B	275	A	316	A
235	B	276	B	317	B
236	B	277	A	318	B
237	B	278	A	319	B
238	B	279	B	320	B
239	B	280	B	321	B
240	B	281	B	322	B
241	A	282	A	323	B
242	X2b	283	A	324	B
243	B	284	A	325	B
244	B	285	B	326	B
245	B	286	B	327	B
246	B	287	A	328	B
247	B	288	B	329	A
248	B	289	B	330	A

[0693]

화합물 번호	IL-17A/A 의제
331	A
332	A
333	A
334	A
335	A
336	A
337	A
338	A
339	A
340	A
341	B
342	B
343	B
344	B
345	B
346	B
347	A
348	A
349	A
350	A
351	B
352	B
353	B
354	A
355	A
356	B
357	A
358	B
359	B
360	B
361	B
362	B
363	A
364	A
365	B
366	A
367	B
368	B
369	B
370	B
371	B
372	B
373	B
374	B
375	B

화합물 번호	IL-17A/A 의제
376	B
377	B
378	B
380	B
381	B
382	B
383	B
384	B
385	B
386	B
388	B
389	B
390	A
391	A
392	B
393	B
394	A
395	B
396	B
397	B
398	A
399	A
400	A
402	B
404	B
405	B
406	B
407	A
408	A
409	B
410	B
414	A
417	A
418	B
419	B
420	A
421	B
422	B
423	B
424	B
425	B
426	A
427	A
428	B
429	A

화합물 번호	IL-17A/A 의제
430	A
431	A
432	A
433	A
434	A
435	A
436	A
437	A
438	B
439	B
440	A
441	A
442	B
443	A
444	B
445	B
446	A
447	B
448	A
449	A
450	A
451	A
452	A
454	C
455	C
456	A
457	A
458	A
460	A
462	A
464	A
465	A
466	A
467	A
468	B
469	B
470	B
471	B
472	B
473	B
474	B
476	A
477	B
478	B
479	A

[0694]

화합물 번호	IL-17A/A 억제
480	A
481	A
482	B
483	B
484	B
485	B
486	B
487	B
488	A
489	B
490	B
491	B
492	A
493	B
494	A
495	B
497	A
498	B
499	A
500	A
501	B
502	A
503	B
504	A
505	B
506	A
507	B
508	A
509	B
510	B
511	A
512	B
513	A
514	A
515	B
516	A
517	A
518	B
519	X3a
520	X1b
521	C
522	X1b
523	A
524	B
525	B

화합물 번호	IL-17A/A 억제
526	B
527	B
530	A
531	B
532	B
533	A
534	B
535	A
536	B
537	B
538	A
539	A
540	X2b
541	X3b
542	X3b
543	X3b
544	X3a
545	B
546	B
547	X3b
548	X2b
549	A
550	A
551	B
552	B
553	X2a
554	C
555	A
556	X2a
557	C
558	A
559	X2b
560	X2b
561	A
562	B
563	X2b
564	X2a
565	A
566	B
567	X2b
568	A
569	C
570	A
571	X2a
572	C

화합물 번호	IL-17A/A 억제
573	A
574	A
575	X3a
576	B
577	B
578	X3b
579	B
580	X3a
581	B
582	B
583	A
584	X2b
585	X2a
586	A
587	B
588	X3b
589	X3b
590	X3b
591	X3b
592	B
593	B
594	A
595	B
596	B
597	B
598	B
599	A
600	A
601	A
602	A
603	A
604	A
605	B
606	B
607	B
608	X3b
609	X2b
610	C
611	B
612	X2b
613	X2b
614	C
615	A
616	A
617	B

화합물 번호	IL-17A/A 억제
620	A
621	B
622	B
623	C
624	C
625	C
626	C
627	C
628	C
629	C
630	C
631	C
632	C
633	C
634	C
635	C
636	C
637	C
638	C
639	C
640	C
642	C
643	C
644	C
645	C
646	C
647	C
648	C
649	C
650	C
651	C
652	C
653	C
654	C
655	C
656	C
657	C
658	C
659	X3a
660	X3a
661	X3b
662	X3a
663	X3b
664	X3b
665	C

[0696]

화합물 번호	IL-17A/A 억제
666	C
667	C
669	C
670	C
671	C
672	C
674	C
675	C
676	C
677	C
678	C
679	C
680	C
681	C
682	C
683	C
684	C
685	C
686	C
687	C
688	C
689	C
690	C
691	C
692	C
693	C
694	C
695	C
696	X2a
697	X2a
698	X2b
699	X2b
700	X2a
701	X2a
702	X2b
703	X2a
704	X2a
705	X2b
706	X2b
707	X2b
708	X2b
709	X2b
710	X2b
711	X2a
712	X2a

화합물 번호	IL-17A/A 억제
713	X2b
715	X2b
716	X2b
717	X2b
718	X2a
722	X2b
723	X2b
724	X2b
725	X2b
726	X2b
727	X2b
728	X2a
729	X2b
730	X2b
731	X2b
732	X2a
733	X2b
734	X2a
735	X2a
738	X2a
741	X2b
742	X2a
743	X2a
744	X2a
745	X2b
746	X2b
747	X2b
748	X2a
749	X2a
750	X2b
751	X2b
752	X2b
753	X2b
754	X2b
757	X2b
758	X2b
760	C
761	C
763	C
764	C
765	C
766	C
767	C
768	C
769	C

화합물 번호	IL-17A/A 억제
770	C
771	X1a
772	X1a
773	X1b
774	X1b
775	X1b

[0697]

화합물 번호	IL-17A/A 억제
776	X1b
777	X1b
778	X1b
779	X1a
780	X1b
781	X1b

화합물 번호	IL-17A/A 억제
782	X1b
783	X1b
809	A
810	A