



공개특허 10-2019-0127971

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2019-0127971  
(43) 공개일자 2019년11월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 31/433* (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 237/20* (2006.01) *C07D 271/113* (2006.01)  
*C07D 285/135* (2006.01) *C07D 417/06* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 31/433* (2013.01)  
*A61K 31/4245* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7032287(분할)

(22) 출원일자(국제) 2012년11월19일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2014-7016922

원출원일자(국제) 2012년11월19일

심사청구일자 2017년11월16일

(85) 번역문제출일자 2019년10월31일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/065816

(87) 국제공개번호 WO 2013/078123

국제공개일자 2013년05월30일

(30) 우선권주장

61/562,266 2011년11월21일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

캘리테라 바이오사이언시즈, 인코포레이티드  
 미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 스  
 워트 200 오이스터 포인트 불러바드 343

(72) 별명자

리 짐

미국 캘리포니아주 94112 샌프란시스코 옷세고 애  
 비뉴 56

챈 리징

미국 캘리포니아주 95014 쿠퍼티노 프루너리지 애  
 비뉴 19500 아파트먼트 3211  
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인

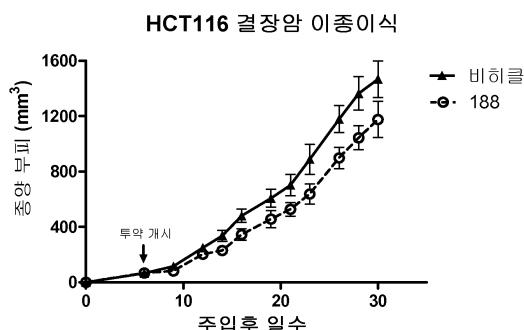
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 글루타미나제의 혜테로사이클릭 억제제

**(57) 요약**

본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 혜테로사이클릭 화합물, 및 그의 약학 제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 혜테로사이클릭 화합물을 사용하여 암, 면역학적 또는 신경학적 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

**대 표 도** - 도1

(52) CPC특허분류

*A61P 25/00* (2018.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07D 237/20* (2013.01)  
*C07D 271/113* (2013.01)  
*C07D 285/135* (2013.01)  
*C07D 417/06* (2013.01)  
*C07D 417/14* (2013.01)

(72) 발명자

**고얄 빈두**

미국 캘리포니아주 94539 프리몬트 안나폴리스 드  
라이브 2189

**라이디그 가이**

미국 캘리포니아주 95062 우드사이드 우드사이드  
드라이브 585

**스탠튼 티모시 프렌드**

미국 캘리포니아주 94014 엘리 시티 알타 비스타  
웨이 24

**조그렌 에릭 브라이언**

미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 텔 애비뉴 442

(30) 우선권주장

61/665,370 2012년06월28일 미국(US)  
61/727,195 2012년11월16일 미국(US)

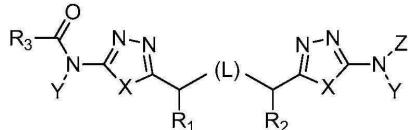
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 면역학적 또는 신경학적 질환의 치료 방법:

화학식 I



상기 식에서,

L은  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  또는 를 나타내고, 이때 CH 또는  $\text{CH}_2$  단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 치환될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 치환될 수 있고,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  또는  $\text{CH}_2$ 의  $\text{CH}_2$  단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 치환될 수 있으며;

X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 치환될 수 있고;

Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는  $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ 을 나타내고;

$\text{R}_7$ 은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로 사이클릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고;

$\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;

$\text{R}_3$ 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤�테로사이클릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤�테로아릴옥시알킬 또는  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ ,  $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$  또는  $\text{OR}_6$ 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며;

$\text{R}_4$  및  $\text{R}_5$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로아릴옥시 또는 헤�테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며;

$\text{R}_6$ 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로아릴옥시 또는 헤�테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며;

$\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  및  $\text{R}_{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬,

아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤�테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로아릴옥시 또는 헤�테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는  $R_8$  및  $R_9$ 는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤�테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 적어도 2개는 H가 아니다.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

$L\circ| CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ 를 나타내는 방법.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

$L\circ| CH_2CH_2$ 를 나타내는 방법.

### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

$Y$ 가 H를 나타내는 방법.

### 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

$X$ 가 각 경우에 독립적으로, S 또는  $CH=CH$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자가 알킬로 치환될 수 있는 방법.

### 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

$Z$ 가  $R_3(CO)$ 를 나타내는 방법.

### 청구항 7

제 6 항에 있어서,

$R_3\circ|$  각각 동일하지 않은 방법.

### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_1$  및  $R_2$ 가 각각 H를 나타내는 방법.

### 청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_3\circ|$  각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤�테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬을 나타내는 방법.

### 청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_3\circ|$  각 경우에 독립적으로,  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 여기서  $R_8$ 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아르알킬을 나타내고,  $R_9$ 는 H를 나타내고,  $R_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는

알콕시알킬을 나타내는 방법.

### 청구항 11

제 10 항에 있어서,

$R_8$ 이 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내는 방법.

### 청구항 12

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서,

$R_{10}$ 이 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내는 방법.

### 청구항 13

제 1 항에 있어서,

$L$ 이  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ 를 나타내고,  $Y$ 가  $H$ 를 나타내고,  $X$ 가  $S$ 를 나타내고,  $Z$ 가  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각  $H$ 를 나타내고,  $R_3$ 이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내는 방법.

### 청구항 14

제 13 항에 있어서,

$R_3$ 이 각각 동일한 방법.

### 청구항 15

제 1 항에 있어서,

$L$ 이  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ 를 나타내고,  $Y$ 가  $H$ 를 나타내고,  $X$ 가  $S$ 를 나타내고,  $Z$ 가  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각  $H$ 를 나타내고,  $R_3$ 이 각 경우에 독립적으로,  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 여기서  $R_8$ 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아르알킬을 나타내고,  $R_9$ 는  $H$ 를 나타내고,  $R_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬을 나타내는 방법.

### 청구항 16

제 15 항에 있어서,

$L$ 이  $CH_2CH_2$ 를 나타내는 방법.

### 청구항 17

제 15 항 또는 제 16 항에 있어서,

$R_8$ 이 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤�테로아릴을 나타내는 방법.

### 청구항 18

제 17 항에 있어서,

$R_8$ 이 치환되거나 비치환된 아릴을 나타내는 방법.

### 청구항 19

제 15 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_{10}$ 이 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내는 방법.

**청구항 20**

제 19 항에 있어서,

R<sub>10</sub>의 하이드록시알킬을 나타내는 방법.

**청구항 21**

제 15 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sub>3</sub>의 각각 동일한 방법.

**청구항 22**

제 1 항에 있어서,

L의 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 각 경우에 독립적으로, S 또는 CH=CH를 나타내고, Z가 R<sub>3</sub>(CO)를 나타내고, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 H를 나타내고, R<sub>3</sub>이 각 경우에 독립적으로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬을 나타내는 방법.

**청구항 23**

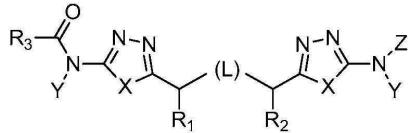
제 22 항에 있어서,

R<sub>3</sub>의 각각 동일한 방법.

**청구항 24**

하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 및 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물:

화학식 I



상기 식에서,

L은 CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>, CH=CH 또는 CH<sub>2</sub> 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 치환될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 치환될 수 있고, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>의 CH<sub>2</sub> 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 치환될 수 있으며;

X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는 CH=CH를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 치환될 수 있고;

Y는, 각 경우에 돋립적으로, H 또는 CH<sub>2</sub>O(CO)R<sub>7</sub>을 나타내고;

R<sub>7</sub>은, 각 경우에 돋립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로 사이클릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는 R<sub>3</sub>(CO)를 나타내고;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 돋립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;

R<sub>3</sub>은 각 경우에 돋립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐,

알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ,  $N(R_4)(R_5)$  또는  $OR_6$ 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며;

$R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며;

$R_6$ 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며;

$R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는  $R_8$  및  $R_9$ 는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 적어도 2개는 H가 아니되; 단,

L이  $CH_2SCH_2$ 를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가  $R_3(CO)$ 를 나타내는 경우,  $R_3$  기는 둘 다 선택적으로 치환된 페닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬 또는 알콕시가 아니다.

## 청구항 25

제 24 항에 있어서,

L이  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ 를 나타내는 약학 조성물.

## 청구항 26

제 24 항에 있어서,

L이  $CH_2CH_2$ 를 나타내는 약학 조성물.

## 청구항 27

제 24 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 H를 나타내는 약학 조성물.

## 청구항 28

제 24 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 각 경우에 독립적으로 S 또는  $CH=CH$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자가 알킬로 치환될 수 있는 약학 조성물.

## 청구항 29

제 24 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z가  $R_3(CO)$ 를 나타내는 약학 조성물.

## 청구항 30

제 29 항에 있어서,

$R_3$ 이 각각 동일하지 않은 약학 조성물.

### 청구항 31

제 24 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_1$  및  $R_2$ 가 각각 H를 나타내는 약학 조성물.

### 청구항 32

제 24 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_3$ 이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내는 약학 조성물.

### 청구항 33

제 24 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_3$ 이 각 경우에 독립적으로,  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 여기서  $R_8$ 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아르알킬을 나타내고,  $R_9$ 는 H를 나타내고,  $R_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬을 나타내는 약학 조성물.

### 청구항 34

제 33 항에 있어서,

$R_8$ 이 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤�테로아릴을 나타내는 약학 조성물.

### 청구항 35

제 33 항 또는 제 34 항에 있어서,

$R_{10}$ 이 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내는 약학 조성물.

### 청구항 36

제 24 항에 있어서,

$L$ 이  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ 를 나타내고,  $Y$ 가 H를 나타내고,  $X$ 가 S를 나타내고,  $Z$ 가  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각 H를 나타내고,  $R_3$ 이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤�테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬을 나타내는 약학 조성물.

### 청구항 37

제 24 항에 있어서,

$L$ 이  $CH_2SCH_2$ 를 나타내고,  $Y$ 가 H를 나타내고,  $X$ 가 S를 나타내고,  $Z$ 가  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각 H를 나타내고,  $R_3$ 이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬을 나타내는 약학 조성물.

### 청구항 38

제 36 항 또는 제 37 항에 있어서,

$R_3$ 이 각각 동일한 약학 조성물.

### 청구항 39

제 24 항에 있어서,

L<sub>1</sub>이 CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S 또는 SCH<sub>2</sub>를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가 R<sub>3</sub>(CO)를 나타내고, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 H를 나타내고, R<sub>3</sub>이 각 경우에 독립적으로, C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)을 나타내고, 여기서 R<sub>8</sub>은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬을 나타내고, R<sub>9</sub>는 H를 나타내고, R<sub>10</sub>은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬을 나타내는 약학 조성물.

#### 청구항 40

제 39 항에 있어서,

L<sub>1</sub>이 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>를 나타내는 약학 조성물.

#### 청구항 41

제 39 항 또는 제 40 항에 있어서,

R<sub>8</sub>이 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤�테로아릴을 나타내는 약학 조성물.

#### 청구항 42

제 41 항에 있어서,

R<sub>8</sub>이 치환되거나 비치환된 아릴을 나타내는 약학 조성물.

#### 청구항 43

제 39 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sub>10</sub>이 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내는 약학 조성물.

#### 청구항 44

제 43 항에 있어서,

R<sub>10</sub>이 하이드록시알킬을 나타내는 약학 조성물.

#### 청구항 45

제 39 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sub>3</sub>이 각각 동일한 약학 조성물.

#### 청구항 46

제 24 항에 있어서,

L<sub>1</sub>이 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 각 경우에 독립적으로 S 또는 CH=CH를 나타내고, Z가 R<sub>3</sub>(CO)를 나타내고, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 H를 나타내고, R<sub>3</sub>이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내는 약학 조성물.

#### 청구항 47

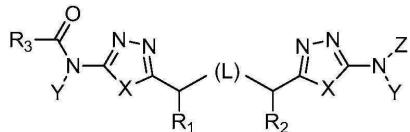
제 46 항에 있어서,

R<sub>3</sub>이 각각 동일한 약학 조성물.

#### 청구항 48

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:

## 화학식 I



상기 식에서,

L은  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  또는  $\text{CH}_2$  단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 치환될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 치환될 수 있고,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  또는  $\text{CH}_2$ 의  $\text{CH}_2$  단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 치환될 수 있으며;

X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 치환될 수 있고;

Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는  $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ 을 나타내고;

$\text{R}_7$ 은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로 사이클릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고;

$\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;

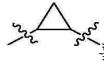
$\text{R}_3$ 은 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ ,  $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$  또는  $\text{OR}_6$ 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며;

$\text{R}_4$  및  $\text{R}_5$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며;

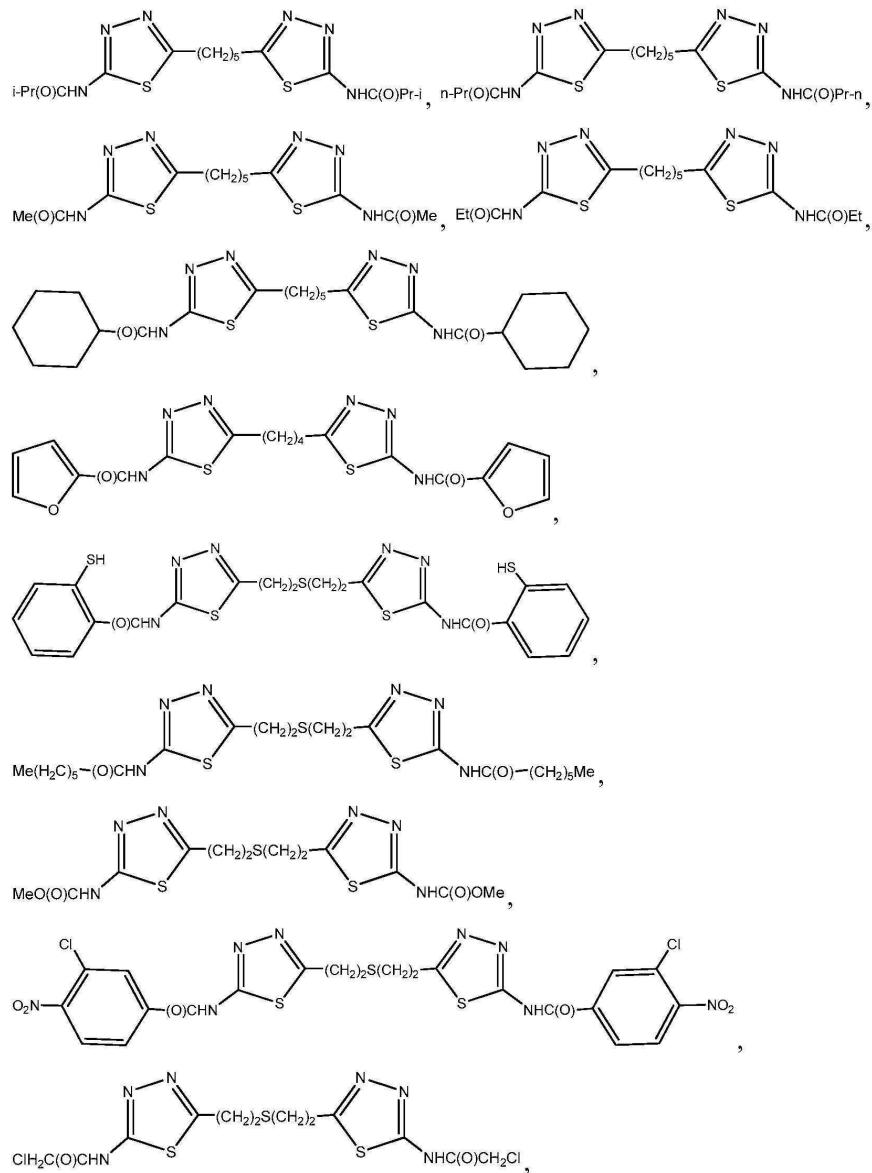
$\text{R}_6$ 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며;

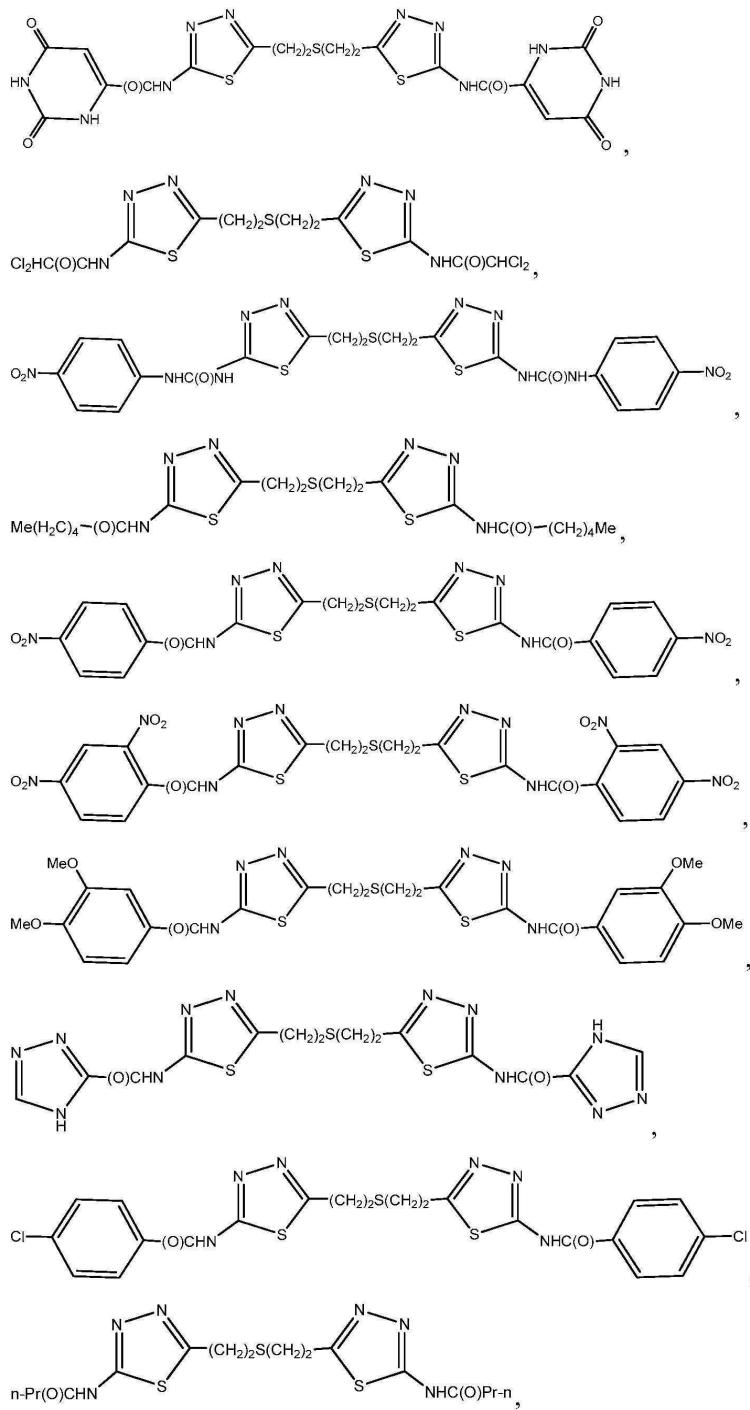
$\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  및  $\text{R}_{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는  $\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  및  $\text{R}_{10}$  중 적어도 2개는 H가 아니되; 단,

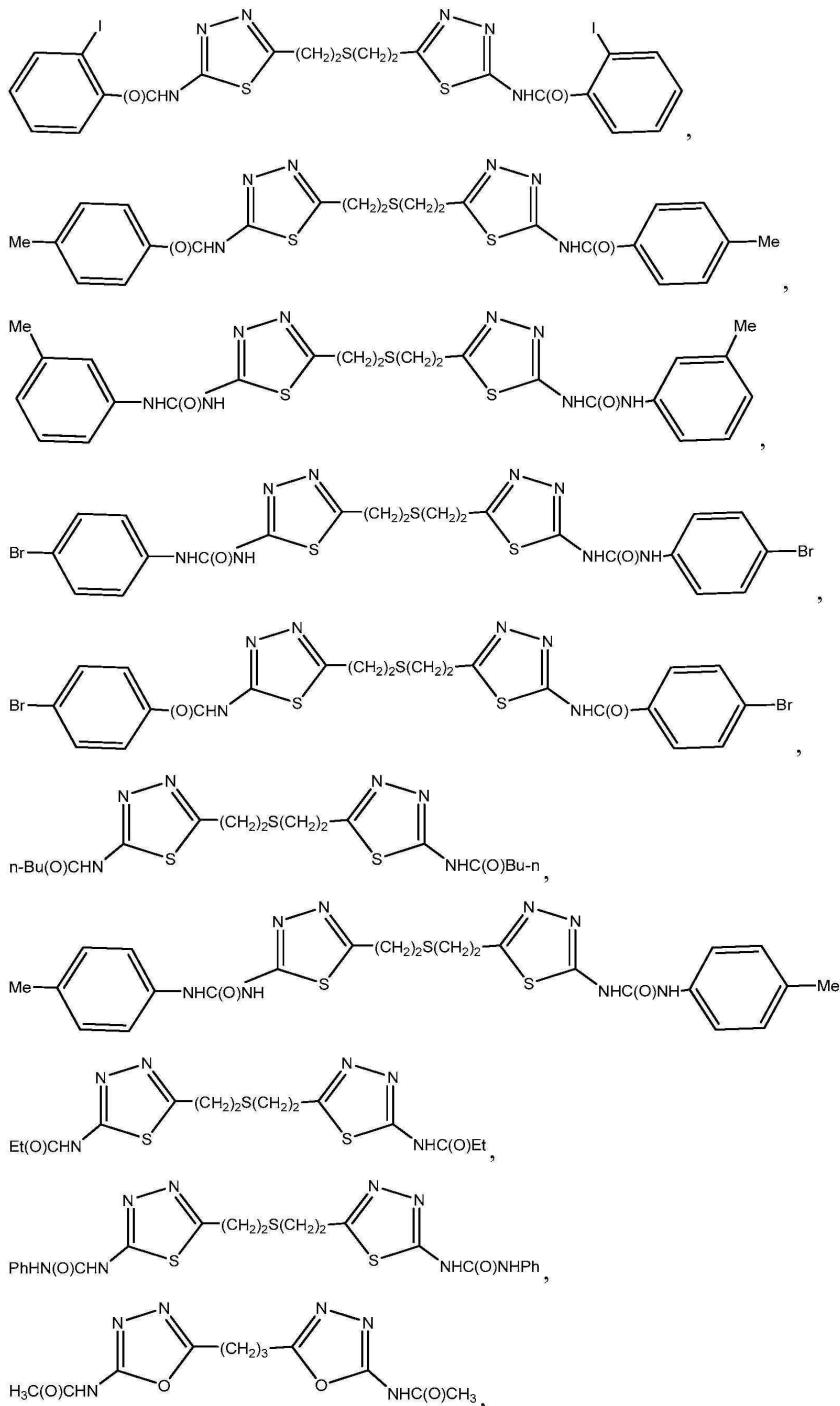
L이  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 경우,  $\text{R}_3$  기는 둘 다 선택적으로 치환된 페닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬 또는 알콕시가 아니고;

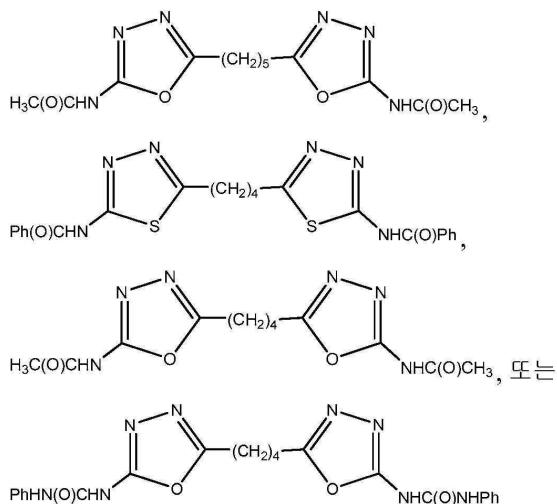


또한 상기 화합물은 다음 중 하나가 아니다:







**청구항 49**

제 48 항에 있어서,

L<sup>o</sup>] CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S 또는 SCH<sub>2</sub>를 나타내는 화합물.

**청구항 50**

제 48 항에 있어서,

L<sup>o</sup>] CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>를 나타내는 화합물.

**청구항 51**

제 48 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 H를 나타내는 화합물.

**청구항 52**

제 48 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 각 경우에 독립적으로 S 또는 CH=CH를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자가 알킬로 치환될 수 있는 화합물.

**청구항 53**

제 48 항 내지 제 52 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z가 R<sub>3</sub>(CO)를 나타내는 화합물.

**청구항 54**

제 53 항에 있어서,

R<sub>3</sub><sup>o</sup>] 각각 동일하지 않은 화합물.

**청구항 55**

제 48 항 내지 제 54 항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 H를 나타내는 화합물.

**청구항 56**

제 48 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_3$ 이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내는 화합물.

### 청구항 57

제 48 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_3$ 이 각 경우에 독립적으로,  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 여기서  $R_8$ 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아르알킬을 나타내고,  $R_9$ 는 H를 나타내고,  $R_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬을 나타내는 화합물.

### 청구항 58

제 57 항에 있어서,

$R_8$ 이 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤�테로아릴을 나타내는 화합물.

### 청구항 59

제 57 항 또는 제 58 항에 있어서,

$R_{10}$ 이 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내는 화합물.

### 청구항 60

제 48 항에 있어서,

$L$ 이  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ 를 나타내고,  $Y$ 가 H를 나타내고,  $X$ 가 S를 나타내고,  $Z$ 가  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각 H를 나타내고,  $R_3$ 이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤�테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬을 나타내는 화합물.

### 청구항 61

제 48 항에 있어서,

$L$ 이  $CH_2SCH_2$ 를 나타내고,  $Y$ 가 H를 나타내고,  $X$ 가 S를 나타내고,  $Z$ 가  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각 H를 나타내고,  $R_3$ 이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬을 나타내는 화합물.

### 청구항 62

제 60 항 또는 제 61 항에 있어서,

$R_3$ 이 각각 동일한 화합물.

### 청구항 63

제 48 항에 있어서,

$L$ 이  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ 를 나타내고,  $Y$ 가 H를 나타내고,  $X$ 가 S를 나타내고,  $Z$ 가  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각 H를 나타내고,  $R_3$ 이 각 경우에 독립적으로  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 여기서  $R_8$ 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아르알킬을 나타내고,  $R_9$ 는 H를 나타내고,  $R_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬을 나타내는 화합물.

### 청구항 64

제 63 항에 있어서,

L<sub>10</sub>이 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>를 나타내는 화합물.

### 청구항 65

제 63 항 또는 제 64 항에 있어서,

R<sub>8</sub>이 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내는 화합물.

### 청구항 66

제 65 항에 있어서,

R<sub>8</sub>이 치환되거나 비치환된 아릴을 나타내는 화합물.

### 청구항 67

제 63 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sub>10</sub>이 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내는 화합물.

### 청구항 68

제 67 항에 있어서,

R<sub>10</sub>이 하이드록시알킬을 나타내는 화합물.

### 청구항 69

제 63 항 내지 제 68 항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sub>3</sub>이 각각 동일한 화합물.

### 청구항 70

제 48 항에 있어서,

L이 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 각 경우에 독립적으로 S 또는 CH=CH를 나타내고, Z가 R<sub>3</sub>(CO)를 나타내고, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 H를 나타내고, R<sub>3</sub>이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내는 화합물.

### 청구항 71

제 70 항에 있어서,

R<sub>3</sub>이 각각 동일한 화합물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 글루타미나제 억제제인 헤테로사이클릭 화합물 및 그의 약학 제제, 및 이를 사용하여 암, 면역학적 또는 신경학적 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 본 출원은 2011년 11월 21일자로 출원된 미국 가출원 제 61/562,266 호, 2012년 6월 28일자로 출원된 미국 가출원 제 61/665,370 호 및 2012년 11월 16일자로 출원된 미국 가출원 제 61/727,195 호에 대한 우선권의 이점을

주장하며, 상기 출원들은 전체로 본원에 참고로 인용된다.

[0003] 글루타민은 대사 및 비-대사 기작을 통해 세포 생존, 성장 및 증식을 촉진한다. 능동적으로 증식하는 세포에서, "글루타민분해(glutaminolysis)"로도 불리는 글루타민의 라테이트로의 대사가 NADPH 형태의 에너지의 주요 공급원이다. 글루타민분해에서의 제 1 단계는 글루타메이트와 암모니아를 생성하는 글루타민의 탈아민화이며, 이것은 글루타미나제 효소에 의해 촉진된다. 따라서, 글루타미나제에 의한 탈아민화가 글루타민 대사에 대한 조절 포인트이다.

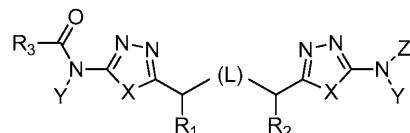
[0004] 복수 종양 세포가 산소의 존재하에 높은 글루코스 소모율 및 락테이트 분비율을 나타내었다는 바르부르크(Warburg)의 관찰 이후(바르부르크, 1956), 연구자들은 암세포가 대사 경로를 어떻게 이용하여 능동적 증식을 지속할 수 있는지를 조사해 왔다. 여러 보고서들이 글루타민 대사가 어떻게 세포가 복제하는데 필수적인 거대 분자 합성을 촉진하는지를 입증하였다[Curthoys (1995); DeBardinis (2008)].

[0005] 따라서, 글루타미나제는 암과 같이, 능동적으로 증식하는 세포를 특징으로 하는 질환의 치료를 위한 잠재적 치료 표적인 것으로 이론화되었다. 적합한 글루타미나제 억제제의 결여는 상기 표적인 확인을 불가능하게 만들었다. 그러므로, 특이적이고 생체내 사용을 위해 제형화될 수 있는 글루타미나제 억제제의 생성은 새로운 부류의 치료제를 제공할 수 있다.

### 발명의 내용

[0006] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[화학식 I]



[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] L은  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  또는  바람직하게는  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, 이때 CH 또는  $\text{CH}_2$  단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 치환될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 치환될 수 있고,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  또는  $\text{CH}_2$ 의  $\text{CH}_2$  단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 치환될 수 있으며;

[0011] X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ , 바람직하게는 S 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 치환될 수 있고;

[0012] Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는  $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ 을 나타내고;

[0013]  $\text{R}_7$ 은, 각 경우에 돋립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

[0014] Z는 H 또는  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고;

[0015]  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 돋립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;

[0016]  $\text{R}_3$ 은 각 경우에 돋립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤�테로아릴옥시알킬 또는  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ ,  $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$  또는  $\text{OR}_6$ 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며;

[0017]  $\text{R}_4$  및  $\text{R}_5$ 는 각각 돋립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노

알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며;

[0018]  $R_6$ 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며;

[0019]  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는  $R_8$  및  $R_9$ 는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 적어도 2개는 H가 아니다.

[0020] 특정 태양에서, 본 발명은 효과량의 본원에 기술된 임의의 화합물(예를 들면, 화학식 I의 화합물과 같은 본 발명의 화합물) 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 인간 환자에서 사용하기에 적합한 약학제제를 제공한다. 특정 태양에서, 상기 약학 제제는 본원에 기술된 바와 같은 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 태양에서, 상기 약학 제제는 인간 환자에서 정맥내 사용에 적합하도록 충분히 낮은 피로겐 활성을 갖는다.

[0021] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 암, 면역학적 또는 신경학적 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

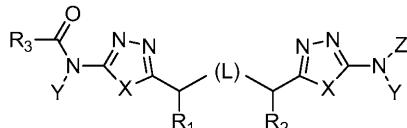
### 도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 마우스에게 화합물 188의 복강내 투여가 HCT116 결장암 이종이식 모델에서 감소된 종양 크기를 야기함을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

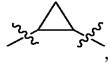
[0023] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0024] 화학식 I



[0025]

[0026] 상기 식에서,

[0027] L은  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  또는 , 바람직하게는  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, 이때 CH 또는  $\text{CH}_2$  단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 치환될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 치환될 수 있고,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  또는  $\text{CH}_2$ 의  $\text{CH}_2$  단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 치환될 수 있으며;

[0029] X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ , 바람직하게는 S 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 치환될 수 있고;

[0030] Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는  $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ 을 나타내고;

- [0031]  $R_7$ 은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클알킬, 아릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;
- [0032] Z는 H 또는  $R_3(CO)$ 를 나타내고;
- [0033]  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;
- [0034]  $R_3$ 은 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ,  $N(R_4)(R_5)$  또는  $OR_6$ 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며;
- [0035]  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며;
- [0036]  $R_6$ 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며;
- [0037]  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는  $R_8$  및  $R_9$ 는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있으며,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 적어도 2개는 H가 아니다.
- [0038] 알킬, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬이 치환되는 특정 태양에서, 이들은 다음으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다: 치환되거나 비치환된 알킬, 예를 들면, 퍼플루오로알킬(예, 트라이플루오로메틸), 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아르알킬, 아릴알콕시, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 하이드록시, 할로, 알콕시, 예를 들면, 퍼플루오로알콕시(예, 트라이플루오로메틸알콕시), 알콕시알콕시, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노, 하이드록시알콕시, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 아미노알킬알콕시, 아미노알콕시, 아실아미노, 아실아미노알킬, 예를 들면, 퍼플루오로 아실아미노알킬(예, 트라이플루오로메틸아실아미노알킬), 아실옥시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬알콕시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 헤테로사이클릴아미노알킬, 헤테로사이클릴아미노알콕시, 아미도, 아미도알킬, 아미딘, 이민, 옥소, 카보닐(예를 들면, 카복시, 알콕시카보닐, 포밀, 또는 퍼플루오로아실을 포함하여 아실(예,  $C(O)CF_3$ )), 카보닐알킬(예를 들면, 카복시알킬, 알콕시카보닐알킬, 포밀알킬, 또는 퍼플루오로아실알킬을 포함하여 아실알킬(예, -알킬 $C(O)CF_3$ )), 카바메이트, 카바메이트알킬, 우레아, 우레아알킬, 설플레이트, 설플로네이트, 설플모일, 설플, 설플아미드, 설플아미드알킬, 시아노, 니트로, 아지도, 설플하이드릴, 알킬티오, 티오카보닐(예를 들면, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트 또는 포스피네이트.
- [0039] 특정 태양에서, L은  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_2$ ,  $CH_2S$ ,  $SCH_2$  또는  $CH_2NHCH_2$ 를 나타내며, 이때  $CH_2$  단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 치환될 수 있고,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2$  또는  $CH_2$ 의  $CH_2$  단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 치환될 수 있다. 특정 태양에서, L은  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ 를 나타낸다. 특정 태

양에서, L은  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타낸다. 특정 태양에서, L은  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 가 아니다.

[0040] 특정 태양에서, Y는 H를 나타낸다.

[0041] 특정 태양에서, X는 S 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타낸다. 특정 태양에서, X중 하나 또는 둘 다는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타낸다. 특정 태양에서, 각각의 X는 S를 나타낸다. 특정 태양에서, 하나의 X는 S를 나타내고, 다른 X는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타낸다.

[0042] 특정 태양에서, Z는  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타낸다. Z가  $\text{R}_3(\text{CO})$ 인 특정 태양에서, 각각의  $\text{R}_3$ 은 동일하지 않다(예를 들면, 화학식 I의 화합물은 대칭적이지 않다).

[0043] 특정 태양에서,  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 H를 나타낸다.

[0044] 특정 태양에서,  $\text{R}_3$ 은 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타낸다. 특정 태양에서,  $\text{R}_3$ 은  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 을 나타내고, 여기서  $\text{R}_8$ 은 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아르알킬, 예를 들면, 아릴, 아릴알킬 또는 헤�테로아릴을 나타내고,  $\text{R}_9$ 는 H를 나타내고,  $\text{R}_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬, 예를 들면, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타낸다.

[0045] 특정 태양에서, L은  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$  또는  $\text{SCH}_2$ , 예를 들면,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$  또는  $\text{SCH}_2$ 를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고,  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 H를 나타내고,  $\text{R}_3$ 은 각각 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬을 나타낸다. 특정 상기 태양에서, 각각의  $\text{R}_3$ 은 동일하다.

[0046] 특정 태양에서, L은  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$  또는  $\text{SCH}_2$ 를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고,  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 H를 나타내고,  $\text{R}_3$ 은 각각  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 을 나타내고, 여기서  $\text{R}_8$ 은 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아르알킬, 예를 들면, 아릴, 아릴알킬 또는 헤�테로아릴을 나타내고,  $\text{R}_9$ 는 H를 나타내고,  $\text{R}_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬, 예를 들면, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타낸다. 특정 상기 태양에서, 각각의  $\text{R}_3$ 은 동일하다.

[0047] 특정 태양에서, L은  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내고, Z는  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고,  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 H를 나타내고,  $\text{R}_3$ 은 각각 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤�테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬을 나타낸다. 특정 상기 태양에서, X는 각각 S를 나타낸다. 다른 태양에서, X중 하나 또는 둘 다는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타낸다. 예를 들면, X중 하나는 S를 나타내고 X중 다른 하나는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타낸다. 상기 특정 태양에서, 각각의  $\text{R}_3$ 은 동일하다. X중 하나가 S를 나타내고 X중 다른 하나가  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내는 상기 다른 태양에서, 2개의  $\text{R}_3$ 은 동일하지 않다.

[0048] 특정 태양에서, L은  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고,  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 H를 나타내고,  $\text{R}_3$ 은 각각  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 을 나타내고, 여기서  $\text{R}_8$ 은 아릴, 아릴알킬 또는 헤�테로아릴을 나타내고,  $\text{R}_9$ 는 H를 나타내고,  $\text{R}_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타낸다. 특정 상기 태양에서,  $\text{R}_8$ 은 아릴을 나타내고,  $\text{R}_{10}$ 은 하이드록시알킬을 나타낸다. 특정 상기 태양에서, 각각의  $\text{R}_3$ 은 동일하다.

[0049] L이  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  또는  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, X가 O를 나타내고, Z가  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 태양에서,  $\text{R}_3$  기는 둘 다 알킬, 예를 들면, 메틸, 또는  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 이 아니고, 여기서  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  및  $\text{R}_{10}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0050] L이  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 태양에서,  $\text{R}_3$  기는 둘 다 페닐 또는 헤테로아릴, 예를 들면, 2-푸릴이 아니다.

[0051] L이  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, X가 O를 나타내고, Z가  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 태양에서,  $\text{R}_3$  기는 둘 다  $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 가 아니고, 여기서  $\text{R}_4$ 는 아릴, 예를 들면, 페닐이고,  $\text{R}_5$ 는 H이다.

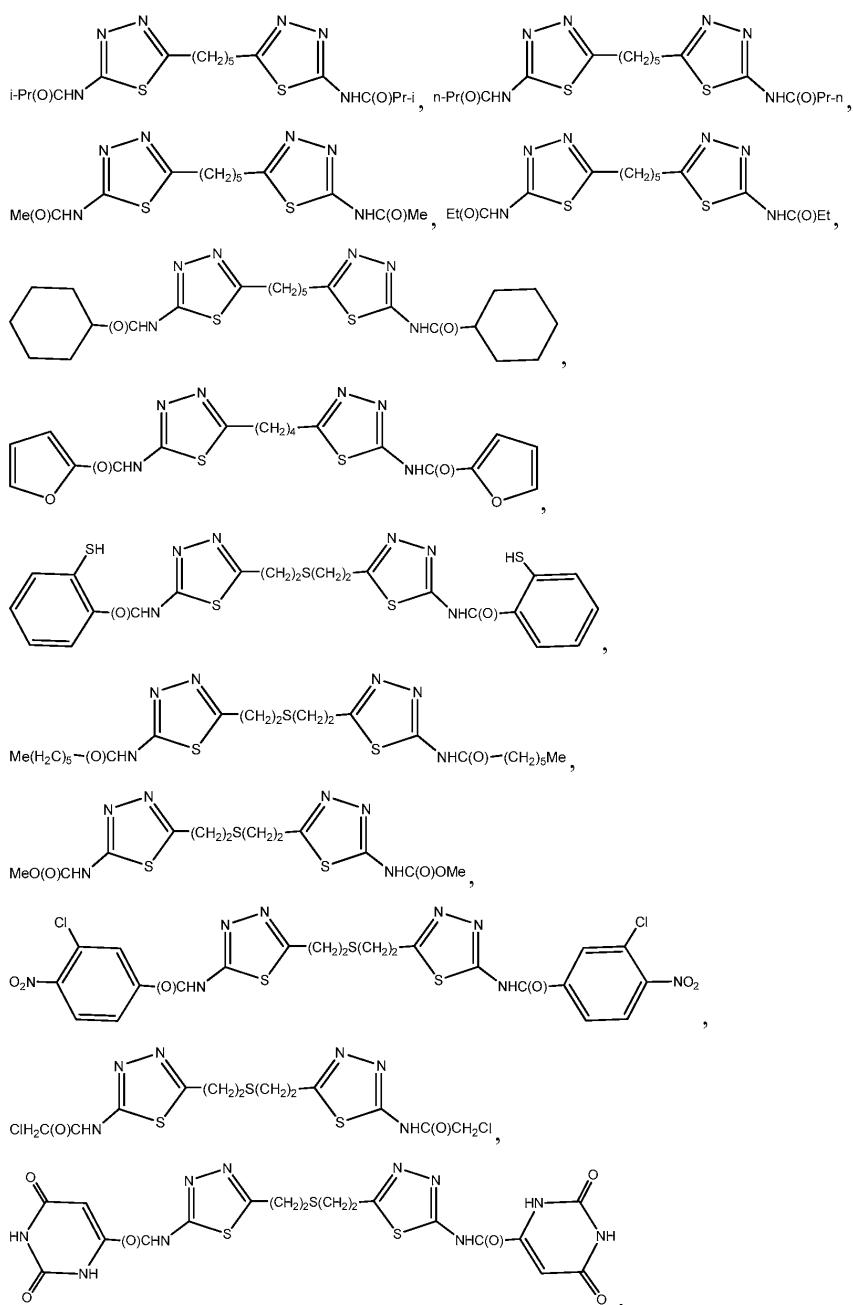
[0052] L이  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 태양에서,  $\text{R}_3$  기는 둘다 아릴, 예를 들

면, 선택적으로 치환된 페닐, 아르알킬, 예를 들면, 벤질, 헤테로아릴, 예를 들면, 2-푸릴, 2-티에닐 또는 1,2,4-트라이졸, 치환되거나 비치환된 알킬, 예를 들면, 메틸, 클로로메틸, 다이클로로메틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸 또는 헥실, 헤테로사이클릴, 예를 들면, 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온, 또는 알콕시, 예를 들면, 메톡시, 펜틸옥시 또는 에톡시가 아니다.

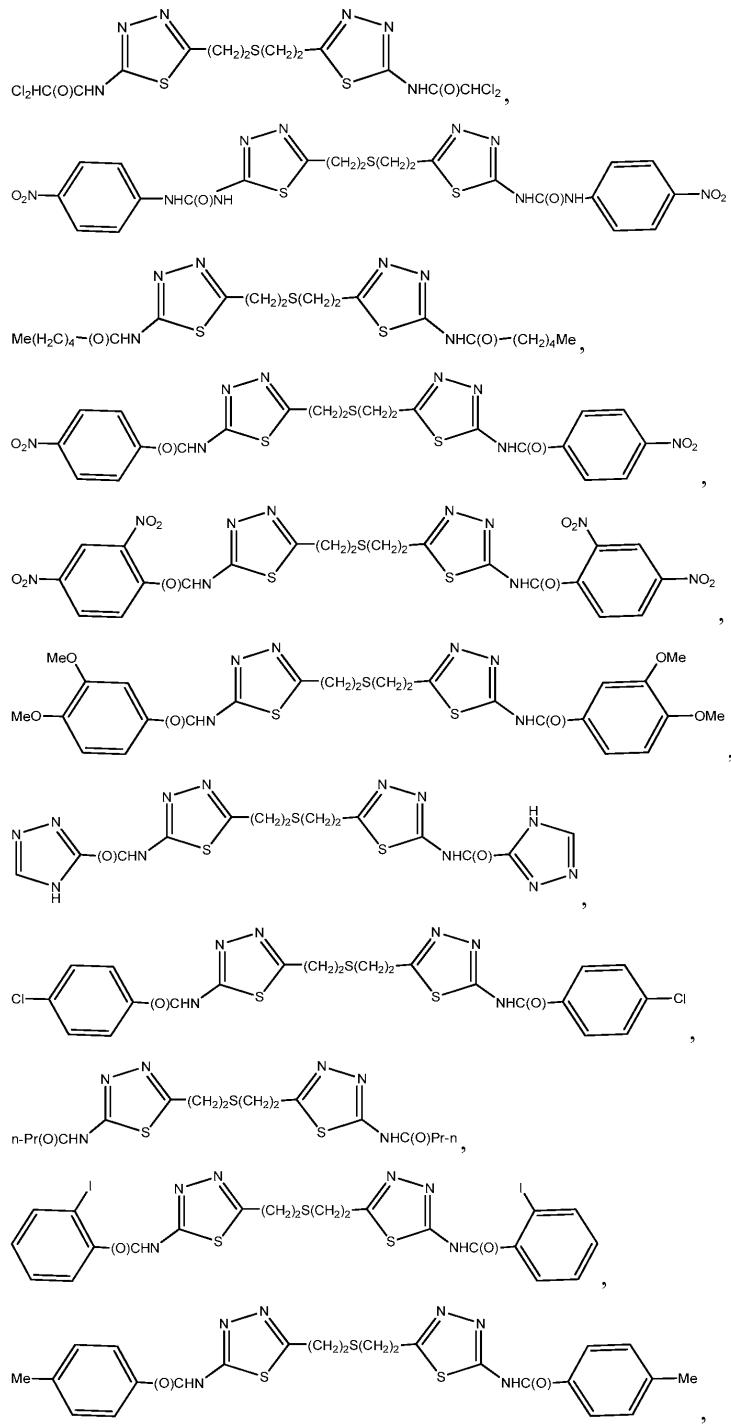
[0053] L이  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 태양에서,  $\text{R}_3$  기는 둘다  $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 가 아니며, 여기서  $\text{R}_4$ 는 아릴, 예를 들면, 치환되거나 비치환된 페닐(예, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 4-브로모페닐 또는 4-니트로페닐)이고,  $\text{R}_5$ 는 H이다.

[0054] L이  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 태양에서,  $\text{R}_3$  기는 둘다 알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필, 사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로헥실, 또는  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 이 아니고, 여기서  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  및  $\text{R}_{10}$ 은 그들이 결합된 C와 함께 임의의 상기 라디칼을 형성한다.

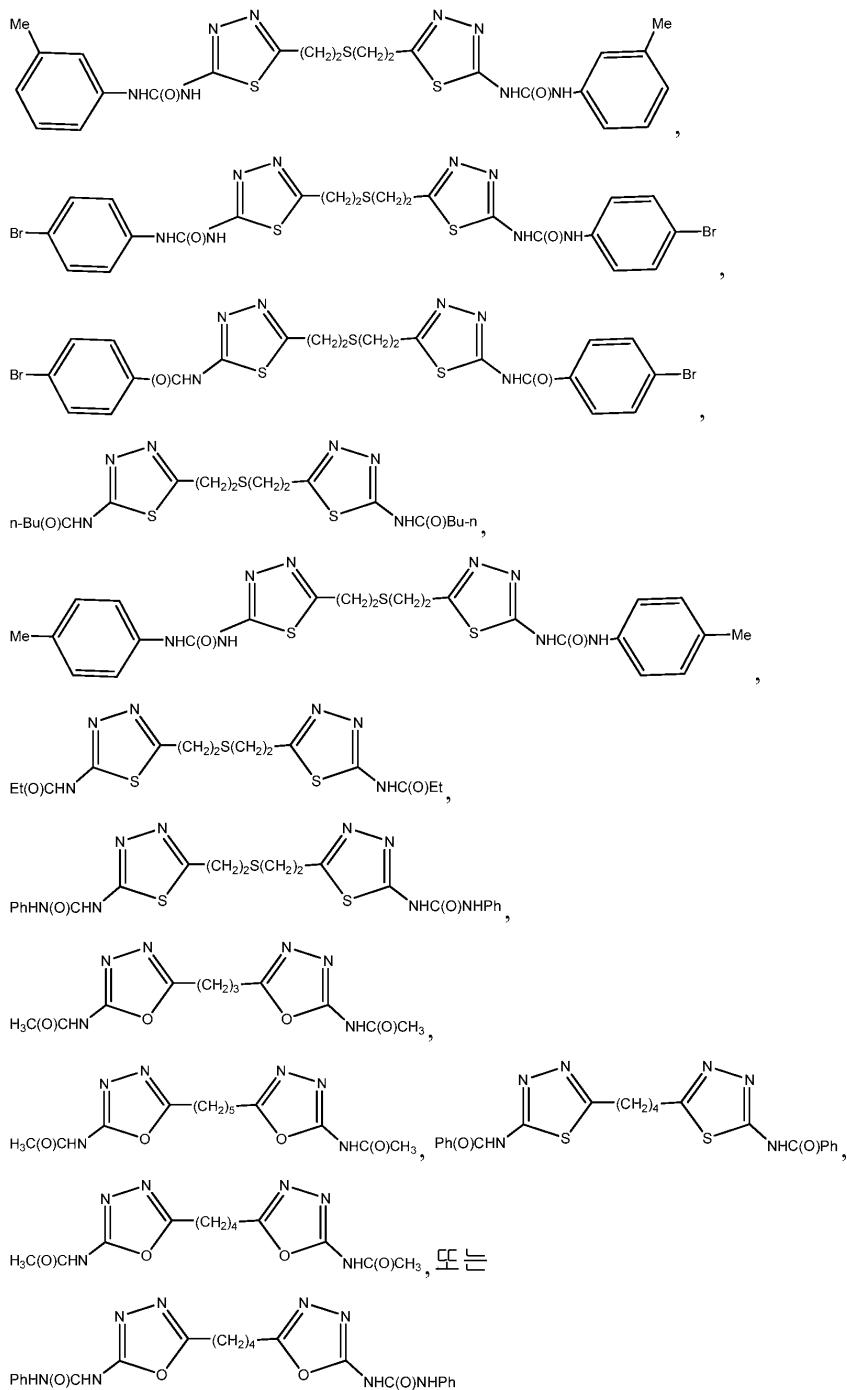
[0055] 특정 태양에서, 상기 화합물은 다음 중 하나가 아니다:



[0056]



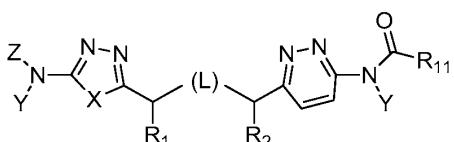
[0057]



[0058]

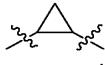
[0060] 본 발명은 또한 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[화학식 Ia]



[0062]

[0063] 상기 식에서,



[0064] L은  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  또는 

[0066] X는 S, O 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ , 바람직하게는 S 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 치환될 수 있고;

[0067] Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는  $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ 을 나타내고;

[0068]  $\text{R}_7$ 은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클알킬, 아릴알킬 또는 헤테로사이클알콕시를 나타내고;

[0069] Z는 H 또는  $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고;

[0070]  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시, 바람직하게는 H를 나타내고;

[0071]  $\text{R}_3$ 은 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는  $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ ,  $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$  또는  $\text{OR}_6$ 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며;

[0072]  $\text{R}_4$  및  $\text{R}_5$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며;

[0073]  $\text{R}_6$ 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며;

[0074]  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  및  $\text{R}_{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는  $\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  및  $\text{R}_{10}$  중 적어도 2개는 H가 아니고;

[0075]  $\text{R}_{11}$ 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬, 또는  $\text{C}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$ ,  $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_{14})$  또는  $\text{OR}_{14}$ 를 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있고;

[0076]  $\text{R}_{12}$  및  $\text{R}_{13}$ 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있으며,  $\text{R}_{12}$  및  $\text{R}_{13}$ 은 둘 다 H가 아니고;

- [0077]  $R_{14}$ 는 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타낸다.
- [0078] 알킬, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬이 치환되는 특정 태양에서, 이들은 다음으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다: 치환되거나 비치환된 알킬, 예를 들면, 퍼플루오로알킬(예, 트라이플루오로메틸), 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아르알킬, 아릴알콕시, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노, 하이드록시알콕시, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 아미노알킬알콕시, 아미노알콕시, 아실아미노, 아실아미노알킬, 예를 들면, 퍼플루오로 아실아미노알킬(예, 트라이플루오로메틸아실아미노알킬), 아실옥시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알콕시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클옥시, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아미노알콕시, 아미도, 아미도알킬, 아미딘, 이민, 옥소, 카보닐(예를 들면, 카복시, 알콕시카보닐, 포밀, 또는 퍼플루오로아실을 포함하여 아실(예,  $C(O)CF_3$ )), 카보닐알킬(예를 들면, 카복시알킬, 알콕시카보닐알킬, 포밀알킬, 또는 퍼플루오로아실알킬을 포함하여 아실알킬(예, -알킬 $C(O)CF_3$ )), 카바메이트, 카바메이트알킬, 우레아, 우레아알킬, 설페이트, 설포네이트, 설포모일, 설플론, 설플론아미드, 설플론아미드알킬, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 티오카보닐(예를 들면, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트 또는 포스피네이트.
- [0079] 특정 태양에서,  $R_{11}$ 은 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 예를 들면, 치환되거나 비치환된 벤질을 나타낸다.
- [0080] 특정 태양에서, L은  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_2$ ,  $CH_2S$ ,  $SCH_2$  또는  $CH_2NHCH_2$ 를 나타내며, 이때  $CH_2$  단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 치환될 수 있고,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2$  또는  $CH_2$ 의  $CH_2$  단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 치환될 수 있다. 특정 태양에서, L은  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ , 바람직하게는  $CH_2CH_2$ 를 나타낸다. 특정 태양에서, L은  $CH_2SCH_2$ 가 아니다.
- [0081] 특정 태양에서, Y는 각각 H를 나타낸다. 다른 태양에서, 적어도 하나의 Y는  $CH_2O(CO)R_7$ 이다.
- [0082] 특정 태양에서, X는 S 또는  $CH=CH$ 를 나타낸다. 특정 태양에서, X는 S를 나타낸다.
- [0083] 특정 태양에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 H를 나타낸다.
- [0084] 특정 태양에서, Z는  $R_3(CO)$ 를 나타낸다. Z가  $R_3(CO)$ 인 특정 태양에서,  $R_3$  및  $R_{11}$ 은 동일하지 않다(예를 들면, 화학식 I의 화합물은 대칭적이지 않다).
- [0085] 특정 태양에서, Z는  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_3$ 은 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타낸다. 특정 태양에서, Z는  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_3$ 은  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내며, 여기서  $R_8$ 은 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬, 예를 들면, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내고,  $R_9$ 는 H를 나타내고,  $R_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬, 예를 들면, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타낸다. 특정 태양에서, Z는  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_3$ 은 헤테로아릴알킬을 나타낸다.
- [0086] 특정 태양에서, L은  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ , 예를 들면,  $CH_2CH_2$ 를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 H를 나타내고,  $R_3$ 은 각각 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내고,  $R_{11}$ 은 아릴알킬을 나타낸다. 특정 상기 태양에서,  $R_3$ 은 헤테로아릴알킬을 나타낸다.
- [0087] 특정 태양에서, L은  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2S$  또는  $SCH_2$ , 예를 들면,  $CH_2CH_2$ 를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는  $R_3(CO)$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 H를 나타내고,  $R_3$ 은 각각  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 예

기서  $R_8$ 은 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬, 예를 들면, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내고,  $R_9$ 는 H를 나타내고,  $R_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬, 예를 들면, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내고,  $R_{11}$ 은 아릴알킬을 나타낸다. 특정 상기 태양에서,  $R_8$ 은 헤테로아릴을 나타낸다.

[0088] 특정 태양에서, L은  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S 또는  $\text{CH}=\text{CH}$ , 예를 들면, S를 나타내고, Z는  $R_3(\text{CO})$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 H를 나타내고,  $R_3$ 은 각각 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내고,  $R_{11}$ 은 아릴알킬을 나타낸다. 특정 상기 태양에서,  $R_3$ 은 헤테로아릴알킬을 나타낸다.

[0089] 특정 태양에서, L은  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는  $R_3(\text{CO})$ 를 나타내고,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 H를 나타내고,  $R_3$ 은  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 여기서  $R_8$ 은 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내고,  $R_9$ 는 H를 나타내고,  $R_{10}$ 은 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내고,  $R_{11}$ 은 아릴알킬을 나타낸다. 특정 상기 태양에서,  $R_8$ 은 아릴을 나타내고,  $R_{10}$ 은 하이드록시알킬을 나타낸다. 특정 상기 태양에서,  $R_8$ 은 헤테로아릴을 나타낸다.

[0090] 특정 태양에서, 상기 화합물은 표 3에 개시된 화합물들 중 어느 하나로부터 선택된다. 바람직하게, 상기 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0091] 화합물

1, 2, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29,  
 30, 31, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 47, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 58, 63, 64, 65,  
 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 93, 94, 95,  
 97, 99, 100, 102, 105, 107, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123,  
 126, 127, 133, 135, 136, 138, 140, 141, 143, 146, 147, 148, 152, 153, 155, 156, 157,

[0092]

158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 172, 173, 174, 175, 176,  
 177, 178, 179, 180, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 193, 194, 195, 196, 197,  
 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 208, 210, 211, 213, 214, 216, 217, 219, 220,  
 226, 227, 228, 229, 231, 232, 234, 235, 236, 237, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245,  
 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264,  
 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 273, 274, 275, 276, 278, 279, 280, 281, 282, 283,  
 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 302, 304,  
 1038, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322,  
 323, 324, 325, 327, 329, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343,  
 344, 345, 346, 527, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 358, 359, 360, 361,  
 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378,  
 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395,  
 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412,  
 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429,  
 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446,  
 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463,  
 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480,  
 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497,  
 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514,  
 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535,  
 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552,  
 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569,  
 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586,  
 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603,  
 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620,  
 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 638,  
 639, 640, 641, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657,  
 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674,  
 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 692,  
 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 707, 708, 또는 709.

[0093]

특정 태양에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 모 화합물에서 하이드록시가 에스테르 또는 카보네이트로서 존재하거나, 또는 모 화합물에 존재하는 카복시산이 에스테르로서 존재하는 화학식 I의 화합물의 전구약물일 수 있다. 특정 상기 태양에서, 전구약물은 생체내에서 활성 모화합물로 대사된다(예를 들면, 에스테르는 상응하는 하이드록시 또는 카복시산으로 가수분해된다).

[0094]

특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 라세미일 수 있다. 특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 하나의 거울상이성질체가 강화될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 30 % 초과의 ee, 40 % 초과의 ee, 50 % 초과의 ee, 60 % 초과의 ee, 70 % 초과의 ee, 80 % 초과의 ee, 90 % 초과의 ee, 또는 심지어 95 % 이상의 ee를 가질 수 있다. 특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 하나보다 많은 입체중심을 가질 수 있다. 특정 상기 태양에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 부분입체이성질체가 강화될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 30 % 초과의 de, 40 % 초과의 de, 50 % 초과의 de, 60 % 초과의 de, 70 % 초과의 de, 80 % 초과의 de, 90 % 초과의 de, 또는 심지어 95 % 이상의 de를 가질 수 있다.

[0096]

특정 태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 사용한 치료 방법에 관한 것

이다. 특정 태양에서, 치료 제제는 두드러지게 화합물(예를 들면, 화학식 I의)의 하나의 거울상이성질체를 제공하도록 강화될 수 있다. 거울상이성질체가 강화된 혼합물은, 예를 들면, 60 몰 % 이상의 하나의 거울상이성질체, 또는 보다 바람직하게는 적어도 75, 90, 95 또는 심지어 99 몰 %를 포함할 수 있다. 특정 태양에서, 하나의 거울상이성질체가 강화된 화합물은 다른 거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않으며, 이때 실질적으로 함유하지 않는다는 것은 해당 물질이, 예를 들면, 조성물 또는 화합물 혼합물 중에 다른 거울상이성질체의 양에 비해, 10 % 미만, 또는 5 % 미만, 또는 4 % 미만, 또는 3 % 미만, 또는 2 % 미만, 또는 1 % 미만을 구성하는 것을 의미한다. 예를 들면, 조성물 또는 화합물 혼합물이 98 g의 제 1 거울상이성질체 및 2 g의 제 2 거울상이성질체를 함유하는 경우, 98 몰 %의 제 1 거울상이성질체 및 단지 2 %의 제 2 거울상이성질체를 함유한다고 한다.

[0097] 특정 태양에서, 치료 제제는 두드러지게 화합물(예를 들면, 화학식 I의)의 하나의 부분입체이성질체를 제공하도록 강화될 수 있다. 부분입체이성질체가 강화된 혼합물은, 예를 들면, 60 몰 % 이상의 하나의 부분입체이성질체, 또는 보다 바람직하게는 적어도 75, 90, 95 또는 심지어 99 몰 %를 포함할 수 있다.

[0098] 특정 태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 사용한 치료 방법에 관한 것이다. 특정 태양에서, 치료 제제는 두드러지게 화합물(예를 들면, 화학식 I의)의 하나의 거울상이성질체를 제공하도록 강화될 수 있다. 거울상이성질체가 강화된 혼합물은, 예를 들면, 60 몰 % 이상의 하나의 거울상이성질체, 또는 보다 바람직하게는 적어도 75, 90, 95 또는 심지어 99 몰 %를 포함할 수 있다. 특정 태양에서, 하나의 거울상이성질체가 강화된 화합물은 다른 거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않으며, 이때 실질적으로 함유하지 않는다는 것은 해당 물질이, 예를 들면, 조성물 또는 화합물 혼합물 중에 다른 거울상이성질체의 양에 비해, 10 % 미만, 또는 5 % 미만, 또는 4 % 미만, 또는 3 % 미만, 또는 2 % 미만, 또는 1 % 미만을 구성하는 것을 의미한다. 예를 들면, 조성물 또는 화합물 혼합물이 98 g의 제 1 거울상이성질체 및 2 g의 제 2 거울상이성질체를 함유하는 경우, 98 몰 %의 제 1 거울상이성질체 및 단지 2 %의 제 2 거울상이성질체를 함유한다고 한다.

[0099] 특정 태양에서, 치료 제제는 두드러지게 화합물(예를 들면, 화학식 I의)의 하나의 부분입체이성질체를 제공하도록 강화될 수 있다. 부분입체이성질체가 강화된 혼합물은, 예를 들면, 60 몰 % 이상의 하나의 부분입체이성질체, 또는 보다 바람직하게는 적어도 75, 90, 95 또는 심지어 99 몰 %를 포함할 수 있다.

[0100] 특정 태양에서, 본 발명은 상기에 나타낸 임의의 화합물(예를 들면, 화학식 I의 화합물과 같은 본 발명의 화합물) 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 인간 환자에 사용하기에 적합한 약학 제제를 제공한다. 특정 태양에서, 상기 약학 제제는 본원에 기술된 바와 같은 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 태양에서, 상기 약학 제제는 인간 환자에 사용하기에 적합하도록 충분히 낮은 피로겐 활성을 갖는다.

[0101] 임의의 상기 구조를 갖는 화합물은 본원에 개시된 임의의 질환 또는 질병의 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.

#### 효소 억제제의 용도

[0103] 글루타민은 질소, 탄소 및 에너지의 운반체로서 중요한 역할을 한다. 글루타민은 간의 우레아 합성에, 신장의 암모니아생성(ammoniogenesis)에, 글루코스생성(glucogenesis)에, 및 많은 세포에서 호흡 연료로서 사용된다. 글루타민의 글루타메이트로의 전환은 미토콘드리아 효소인 글루타미나제("GLS")에 의해 개시된다. 상기 효소의 2가지 주요 형태, K-형 및 L-형이 존재하며, 이들은 글루타민에 대한 그의  $K_m$  값 및 글루타메이트에 대한 반응에 의해 구별되며, 이때  $K_m$  값 또는 미카엘리스 상수(Michaelis constant)는 최대 속대의 절반에 도달하는데 필요한 기질의 농도이다. "간-형" 또는 GLS2로도 알려져 있는 L-형은 글루타민에 대한 높은  $K_m$ 을 가지며, 글루타메이트 저항성이다. "신장-형" 또는 GLS1으로도 알려져 있는 K-형은 글루타민에 대한 낮은  $K_m$ 을 가지며, 글루타메이트에 의해 억제된다. 글루타미나제 C 또는 "GAC"로 지칭되는 GLS1의 대안적인 스플라이스 형태가 최근에 확인되었으며, GLS1의 유사한 활성 특성을 갖는다. 특정 태양에서, 상기 화합물은 GLS1, GLS2 및 GAC를 선택적으로 저해할 수 있다. 바람직한 태양에서, 상기 화합물은 GLS1 및 GAC를 선택적으로 저해한다.

[0104] 단백질 합성의 기본 구성 블록으로 작용하는 것 이외에, 아미노산은 세포를 성장시키고 분열시키는데 중요한 많은 과정에 기여하는 것으로 밝혀졌으며, 이것은 암세포에 대해 특히 그러하다. 암의 거의 모든 정의는 조절이 상(dysregulated) 증식에 관한 언급을 포함한다. 암에서 글루타민 대사에 관한 많은 연구들은 많은 종양이 활성적인 글루타민 소비체임을 시사하고 있다(문헌[Souba, Ann. Surg. (1993); Collins et al., J. Cell. Physiol. (1998); Medina, J. Nutr. (2001)]; [Shanware et al., J. Mol. Med. (2011)]). 본 발명의 한 태양은 암 치료를 위한, 본원에 기술된 화합물의 용도이다.

[0105]

특정 태양에서, 암은 다음 중 하나 또는 그의 변형일 수 있다: 급성 림프모구성 백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL), 급성 골수성 백혈병(Acute Myeloid Leukemia, AML), 부신피질암(Adrenocortical Carcinoma), 에이즈-관련 암(AIDS-Related Cancer)(카포시 육종(Kaposi Sarcoma) 및 림프종(Lymphoma)), 항문암(Anal Cancer), 충수암(Appendix Cancer), 비정형 기형/횡문근양 종양(Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor), 기저세포암(Basal Cell Carcinoma), 담도암(Bile Duct Cancer)(간외(Extrahepatic) 포함), 방광암(Bladder Cancer), 뼈암(Bone Cancer)(골육종(Osteosarcoma) 및 악성 섬유성 조직구종(Malignant Fibrous Histiocytoma) 포함), 뇌종양(Brain Tumor)[예를 들면, 성상세포종(Astrocytoma), 뇌 및 척수 종양(Brain and Spinal Cord Tumor), 뇌간 신경교종(Brain Stem Glioma), 중추 신경계 비정형 기형/횡문근양 종양, 중추 신경계 배아성 종양(Central Nervous System Embryonal Tumor), 두개인두종(Craniopharyngioma), 상의모세포종(Ependymoblastoma), 상의세포종(Ependymoma), 수모세포종(Medulloblastoma), 수질상피종(Medulloepithelioma), 중간 분화도의 송과체 종양(Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation), 천막상부 원시 신경외배엽 종양(Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor) 및 송과체아세포종(Pineoblastoma)], 유방암(Breast Cancer), 기관지 종양(Bronchial Tumor), 버킷 림프종(Burkitt Lymphoma), 기저세포암, 담도암(간외 포함), 방광암, 뼈암(골육종 및 악성 섬유성 조직구종 포함), 유암종(Carcinoid Tumor), 원발부위 불명암(Carcinoma of Unknown Primary), 중추 신경계(예를 들면, 비정형 기형/횡문근양 종양, 배아성 종양 및 림프종), 자궁경부암(Cervical Cancer), 소아암(Childhood Cancer), 척색종(Chordoma), 만성 림프모구성 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL), 만성 골수구성 백혈병(Chronic Myelogenous Leukemia, CML), 만성 골수증식성 질환(Chronic Myeloproliferative Disorder), 결장암(Colon Cancer), 대장암(Colorectal Cancer), 두개인두종, 피부 T-세포 림프종(Cutaneous T-Cell Lymphoma)(균상 식육종(Mycosis Fungoides) 및 시자리 증후군(Sezary Syndrome)), 담도암(간외), 유관 상피내암(Ductal Carcinoma In Situ, DCIS), 배아성 종양(중추 신경계), 자궁내막암(Endometrial Cancer), 상의모세포종, 상의세포종, 식도암(Esophageal Cancer), 후신경모세포종(Esthesioneuroblastoma), 종양의 유잉 육종 집단(Ewing Sarcoma Family of Tumor), 두개외 생식세포 종양(Extracranial Germ Cell Tumor), 성선외 생식세포 종양(Extragonadal Germ Cell Tumor), 간외 담도암, 안암(Eye Cancer)(예를 들면, 안내 흑색종(Intraocular Melanoma), 망막모세포종(Retinoblastoma)), 뼈의 섬유성 조직구종(악성 및 골육종 포함), 담낭암(Gallbladder Cancer), 위암(Gastric(Stomach) Cancer), 위장관 유암종(Gastrointestinal Carcinoid Tumor), 위장관 기질 종양(Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST), 생식세포 종양(두개외, 성선외, 난소), 임신 응모 종양(Gestational Trophoblastic Tumor), 신경교종(Glioma), 모양 세포성 백혈병(Hairy Cell Leukemia), 두경부암(Head and Neck Cancer), 심장암(Heart Cancer), 간세포(간)암(Hepatocellular(Liver) Cancer), 조직구증(Histiocytosis), 랑제르한스 세포(Langerhans Cell), 호지킨 림프종(Hodgkin Lymphoma), 하인두암(Hypopharyngeal Cancer), 안내 흑색종, 섬세포 종양(Islet Cell Tumor)(내분비, 췌장), 카포시 육종, 신장(신세포 포함), 랑제르한스 세포 조직구증, 후두암(Laryngeal Cancer), 백혈병(급성 림프모구성(ALL), 급성 골수성(AML), 만성 림프구성(CLL), 만성 골수구성(CML), 모양 세포성 포함), 구순 및 구강암(Lip and Oral Cavity Cancer), 간암(원발성), 소엽 상피내암(Lobular Carcinoma In Situ, LCIS), 폐암(Lung Cancer)(비-소세포(Non-Small Cell) 및 소세포성(Small Cell)), 림프종(에이즈-관련, 버킷, 피부 T-세포(균상 식육종 및 시자리 증후군), 호지킨, 비-호지킨, 원발성 중추신경계(CNS), 마크로글로불린혈증(Macroglobulinemia), 발덴스트롬(Waldenstrom), 남성 유방암(Male Breast Cancer), 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종(안내(눈) 포함), 메켈세포암(Merkel Cell Carcinoma), 중피종(Mesothelioma)(악성), 원발 불명 전이성 편평상피 경부암(Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary), NUT 유전자 수반 정중관암(Midline Tract Carcinoma Involving NUT Gene), 구강암(Mouth Cancer), 다발성 내분비 종양 증후군(Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome), 다발성 골수종(Multiple Myeloma)/형질세포 종양(Plasma Cell Neoplasm), 균상 식육종, 골수이형성 증후군(Myelodysplastic Syndrome), 골수이형성/골수증식성 종양(Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasm), 만성 골수구성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 골수종 및 다발성 골수종, 골수증식성 질환(만성), 비강 및 부비강암(Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer), 비인두암(Nasopharyngeal Cancer), 신경모세포종(Neuroblastoma), 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암, 구강암(Oral Cancer), 구강암(Oral Cavity Cancer), 구순 및 구인두암(Lip and Oropharyngeal Cancer), 골육종 및 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 난소암(Ovarian Cancer)(예를 들면, 상피성, 생식세포 종양 및 낮은 악성도의 종양(Low Malignant Potential Tumor)), 췌장암(Pancreatic Cancer)(섬세포 종양 포함), 유두종증(Papillomatosis), 부신경질종(Paraganglioma), 부비강 및 비강암, 부갑상선암(Parathyroid Cancer), 음경암(Penile Cancer), 인두암(Pharyngeal Cancer), 갈색세포종(Pheochromocytoma), 중간 분화도의 송과체 종양, 송과체아세포종 및 천막상부 원시 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양(Pituitary Tumor), 형질 세포 종양/다발성 골수종, 흉막폐아세포종(Pleuropulmonary Blastoma), 임신 및 유방암(Pregnancy and Breast Cancer), 원발성 중

추신경계(CNS) 램프종, 전립선암(Prostate Cancer), 직장암(Rectal Cancer), 신세포(신장)암, 신우 및 수뇨관(Renal Pelvis and Ureter), 이행세포암(Transitional Cell Cancer), 망막모세포종(Retinoblastoma), 횡문근육종(Rhabdomyosarcoma), 침샘암(Salivary Gland Cancer), 육종(예를 들면, 종양의 유형 육종 집단, 카포시, 연조직, 자궁), 시자리 증후군, 피부암(Skin Cancer)(예를 들면, 흑색종, 메켈 세포암, 비-흑색종), 소세포 폐암, 소장암(Small Intestine Cancer), 연조직 육종(Soft Tissue Sarcoma), 편평상피세포암(Squamous Cell Carcinoma), 원발 불명 편평상피 경부암, 전이성 위암, 천막상부 원시 신경외배엽 종양, T-세포 램프종(피부, 균상 식육종 및 시자리 증후군), 고환암(Testicular Cancer), 인후암(Throat Cancer), 흉선종(Thymoma) 및 흉선암(Thymic Carcinoma), 갑상선암(Thyroid Cancer), 신우 및 수뇨관의 이행세포암, 융모 종양(Trophoblastic Tumor)(임신성), 소아의 원발 불명 특이암(Unknown Primary Unusual Cancer of Childhood), 수뇨관 및 신우, 이행세포암, 요도암(Urethral Cancer), 자궁암(Uterine Cancer), 자궁내막, 자궁 육종, 발텐스트롬 마크로글로 불린혈증 및 빌름스 종양(Wilms Tumor).

[0106] 일부 경우에서, 종양유발 돌연변이는 글루타민 대사를 촉진한다. 종양유발 K-Ras를 발현하는 세포는 증가된 글루타민 사용을 나타낸다(문헌[Weinberg et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2010)]; [Gaglio et al., Mol. Syst. Biol. (2011)]). 특정 태양에서, 암세포는 돌연변이된 K-Ras 유전자를 갖는다. 특정 태양에서, 암은 방광, 골수, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 피부 또는 갑상선의 조직과 연관된다. c-Myc 유전자는 많은 암에서 변형되는 것으로 알려져 있다(문헌[Zeller et al., Genome biology, 2003]). 증가된 Myc 단백질 발현은 글루타미나제의 증가된 발현과 상관되어, 글루타민 대사의 상향조절을 야기하였다(문헌[Dang et al., Clin. Cancer Res. (2009)]; [Gao et al., Nature (2009)]). 특정 태양에서, 암세포는 종양유발 c-Myc 유전자 또는 증대된 Myc 단백질 발현을 갖는다. 일부 태양에서, 상기 암은 방광, 뼈, 장, 유방, 중추 신경계(예를 들면, 뇌), 결장, 소화기계(예를 들면, 위 및 장), 간, 폐, 난소, 전립선, 근육 및 피부의 조직과 연관된다.

[0107] 많은 암세포가 생존을 위해 외인성 글루타민에 의존하지만, 종양 세포 아형 중에서 글루타민 의존성 정도는 세포 집단을 글루타민의 감소에 더 민감하게 만들 수 있다. 한 예로서, 유방암의 유전자 발현 분석은 5개의 고유한 아형(루미날 A, 루미날 B, 기저세포, HER2+ 및 정상-유사 세포)을 확인하였다(문헌[Sorlie et al., Proc Natl Acad Sci USA (2001)]). 글루타민 결핍이 세포 성장 및 생존력에 영향을 미치긴 하지만, 기저양(basal-like) 세포는 외인성 글루타민의 감소에 더 민감성일 것으로 생각된다(문헌[Kung et al., PLoS Genetics (2011)]). 이것은 글루타민이 기저양 유방암 세포주에서 매우 중요한 에너지원이라는 개념을 뒷받침하며, 글루타미나제 효소의 억제가 기저양 세포로 이루어진 유방암의 치료에 유리할 것임을 시사한다. 삼중-음성 유방암(TNBC)은 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 인간 상피세포 성장인자 수용체 2 발현의 결여를 특징으로 한다. 상기 유방암은 화학치료후 더 높은 재발률, 및 다른 유방암 아형보다 불량한 예후를 갖는다(문헌[Dent et al., Clin Cancer res (2007)]). 흥미롭게, TNBC 세포와 기저양 유방암 세포 사이의 대사 프로파일링에 상당한 유사성이 존재하는 것으로 보인다(미공개 데이터). 그러므로, 본 발명의 한 태양은 TNBC 및 기저형 유방암의 치료를 위한 본원에 기술된 화합물의 용도이다.

[0108] 근육량의 대량 소실인 악액질은 종종 암 환자의 불량한 전신 활동도(performance status) 및 높은 사망률과 연관된다. 상기 과정을 뒷받침하는 이론은 종양이 식사에 의해 정상적으로 공급되는 것보다 많은 글루타민을 요구하므로, 글루타민의 주 공급원인 근육이 종양에 충분한 영양분을 공급하기 위해 파괴되기 시작한다는 것이다. 따라서, 글루타미나제의 억제는 근육을 파괴할 필요를 감소시킬 수 있다. 본 발명의 한 태양은 악액질을 예방하거나, 억제하거나 또는 감소시키기 위한 본 발명 화합물의 용도이다.

[0109] 가장 일반적인 신경전달물질은 글루타미나제에 의해 글루타민의 효소적 전환으로부터 유도된 글루타메이트이다. 높은 수준의 글루타메이트는 신경독성인 것으로 밝혀졌다. 뉴런 세포에 외상성 손상 후에, 신경전달물질, 특히 글루타메이트 방출에 증가가 일어난다. 따라서, 글루타미나제의 억제는 뇌졸중과 같은 허혈성 손상 후의 치료 수단으로서 가설화되었다(문헌[Newcomb, PCT WO 99/09825 호, Kostandy, Neurology Sci. (2011)]). 헌팅턴병(Huntington's disease)은 점진적인 치명적 신경학적 질병이다. 헌팅턴병의 유전자 마우스 모델에서, 상기 질환의 초기 징후가 조절이상 글루타메이트 방출과 상관됨이 관찰되었다(문헌[Raymond et al., Neuroscience (2011)]). HIV-연관 치매에서, HIV 감염된 대식세포는 상향조절된 글루타미나제 활성 및 증가된 글루타메이트 방출을 나타내어, 신경 손상을 유발한다(문헌[Huang et al. J Neurosci. (2011)]). 유사하게, 또 다른 신경학적 질환에서, 레트 증후군(Rett Syndrome)에서 활성화된 미세아교세포(microglia)는 글루타메이트를 방출시켜 신경 손상을 야기한다. 과량의 글루타메이트 방출은 글루타미나제의 상향조절과 관련되었다(문헌[Maezawa et al., J. Neurosci (2010)]). 감소된 글루타미나제 수준을 갖도록 사육된 마우스에서, 암페타민과 같은 정신병-

자극 약물에 대한 민감성이 현저하게 감소되어, 글루타미나제 억제가 정신분열증의 치료에 유리할 수 있음을 시사하였다(문헌[Gaisler-Salomon et al., Neuropsychopharmacology (2009)]). 조울증(Bipolar disorder)은 조증과 우울증의 반복적 증상발현을 특징으로 하는 매우 파괴적인 병이다. 상기 질환은 리튬 및 발프로에이트와 같은 기분 안정제로 치료되지만; 상기 약물들의 만성적 사용은 글루타메이트 수용체의 풍부함을 증가시켜(문헌[Nanavati et al., J. Neurochem. (2011)]), 시간 경과에 따라 약물 효과의 감소를 야기할 수 있다. 따라서, 대안적 치료는 글루타미나제를 억제함으로써 글루타메이트의 양을 감소시키는 것일 수 있다. 이것은 기분 안정제와 병용되거나 병용되지 않을 수 있다. N-메틸-D-아스파테이트 수용체(NMDAR)의 부분적 길항물질인 메만틴(memantine)은 알츠하이머병(Alzheimer's disease)의 치료에 승인된 치료제이다. 현재, 메만틴을 혈관성 치매 및 파킨슨병(Parkinson's disease)을 치료하는 수단으로 검토하는 연구가 수행되고 있다(문헌[Oliverares et al., Curr. Alzheimer Res. (2011)]). 메만틴은 NMDA 글루타메이트 수용체를 또한 부분적으로 차단하는 것으로 밝혀졌기 때문에, 글루타미나제를 억제함으로써 글루타메이트 수준을 감소시키는 것이 또한 알츠하이머병, 혈관성 치매 및 파킨슨병을 치료할 수 있다고 추측하는 것이 지나치지 않다. 알츠하이머병, 조울증, HIV-연관 치매, 헌팅턴병, 허혈성 손상, 파킨슨병, 정신분열증, 뇌졸중, 외상성 손상 및 혈관성 치매는 글루타메이트의 증가된 수준과 상관된 신경학적 질환들 중 극히 일부이다. 따라서, 본원에 기술된 화합물로 글루타미나제를 억제하는 것은 신경학적 질환을 경감시키거나 예방할 수 있다. 그러므로, 한 태양에서, 상기 화합물은 신경학적 질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0110]

T-림프구의 활성화는 세포 성장, 증식 및 사이토카인 생성을 유도함으로써, 세포에 에너지 및 생합성을 요구하게 된다. 글루타민은 뉴클레오티드 합성에 아민 기 공여체로서 작용하며, 글루타민 대사에서 첫 번째 성분인 글루타메이트는 아미노산 및 글루타티온 합성에서 직접적인 역할을 할 뿐 아니라, 에너지 생성을 위한 크렙스 회로(Krebs cycle)에 참여할 수 있다(문헌[Carr et al., J. Immunol. (2010)]). 미토겐-유도성 T 세포 증식 및 사이토카인 생성은 높은 수준의 글루타민 대사를 요하므로, 글루타미나제를 억제하는 것은 면역 조절의 수단으로 작용할 수 있다. 염증성 자가면역 질환인 다발성 경화증에서, 활성화된 미세아교세포는 상향조절된 글루타미나제를 나타내며, 증가된 수준의 세포외 글루타메이트를 방출한다. 글루타민 수준은 패혈증, 부상, 화상, 수술 및 지구력 운동에 의해 저하된다(문헌[Calder et al., Amino Acids (1999)]). 상기 상황들은 개인들을 면역억제 위험에 처하게 한다. 사실상, 일반적으로, 글루타미나제 유전자 발현 및 효소 활성은 둘 다 T 세포 활성화에 증가된다. 골수 이식후 글루타민이 투여된 환자는 보다 낮은 수준의 감염을 야기하였으며 이식편 대숙주 질환이 경감되었다(문헌[Crowther, Proc. Nutr. Soc. (2009)]). T 세포 증식 및 활성화는 많은 면역학적 질환, 예를 들면, 염증성 장 질환, 크론병(Crohn's disease), 패혈증, 건선, 관절염(류마티스성 관절염 포함), 다발성 경화증, 이식편 대숙주 질환, 감염, 루푸스 및 당뇨병에 수반된다. 본 발명의 한 태양에서, 본원에 기술된 화합물을 면역학적 질환을 치료 또는 예방하기 위해 사용할 수 있다.

[0111]

간성 뇌병증(hepatic encephalopathy, HE)은 간 질환 또는 문맥대정맥 단락증(portosystemic shunting)을 갖는 환자에서 일련의 일시적이고 가역적인 신경학적 및 정신의학적 기능장애를 나타낸다. HE는 단일한 임상적 단위가 아니며, 가역적인 대사성 뇌병증, 뇌위축, 뇌부종 또는 이를 요인들의 조합을 반영할 수 있으나; 현재의 가설은 주로 장으로부터 유래된 암모니아의 축적이 병리생리학에서 핵심 역할을 한다는 것이다(문헌[Khunger et al., Clin Liver Dis (2012)]). 소장, 신장 및 근육 합성에서 글루타민의 탈아민화는 모두 암모니아 생성에 기여한다. 간세포 청소 또는 문맥대정맥 단락증에 의해 야기된 손상된 간 청소율은 암모니아의 증가된 축적을 야기한다. 암모니아 독성은, 암모니아를 대사시켜 증가된 글루타민을 생성하는 글루타민 합성효소에 의해 뇌에서 성상교세포(astrocyte)에 영향을 미친다. 이어서, 글루타민은 성상교세포 내로 물을 유인하여, 미토콘드리아의 팽윤 및 산화성 기능장애를 야기한다. 야기된 뇌부종은 HE에서 보인 신경학적 기능장애에 기여하는 것으로 생각된다(문헌[Kavitt et al., Clin Gastroenterol Hepatol (2008)]). 본 발명의 한 태양에서, 본원에 기술된 화합물은 HE를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0112]

후근신경절(dorsal root ganglion)에서 1차 감각 뉴런은 염증후에 그의 글루타미나제 효소 활성을 상승시키는 것으로 밝혀졌다(문헌[Miller et al., Pain Research and Treatment (2012)]). 야기된 증가된 글루타메이트 생성은 통증으로 확인되는 중추 및 말초 감각 둘 다에 원인이 되는 것으로 생각된다. 본 발명의 한 양태는 통증의 치료 또는 감소를 위한 본 발명 화합물의 용도이다. 특정 태양에서, 통증은 신경병증성 통증, 화학치료-유도성 통증 또는 염증성 통증일 수 있다.

[0113]

고혈당 수준, 고인슐린 수준 및 인슐린 저항성은 당뇨병을 발생시키는데 있어 위험 인자이다. 유사하게, 고혈압은 심혈관 질환을 발생시키는데 있어 위험 인자이다. 대규모 인간 코호트(cohort) 연구로부터의 최근의 보고서에서, 상기 4가지 위험 인자들은 혈류에서 글루타민-대-글루타메이트 비와 역상관되었다(문헌[Chen et al.,

Circulation (2012)]. 또한, 혈장 글루타민-대-글루타메이트 비는 12년 동안 당뇨병의 최종 발생률과 역상관 되었다(문헌[Cheng et al., Circulation (2012)]). 동물 모델에 의한 실험은 상기 결과와 일치하였다. 글루타민-풍부 먹이를 공급받은 마우스는 6시간의 금식 후에 당부하 검사에서 더 낮은 혈당 수준을 나타내었으며, 마우스내로의 글루타민의 복강내 주사는 그의 혈압을 신속히 저하시켰다(문헌[Cheng et al., Circulation (2012)]). 그러므로, 증가된 글루타민 수준을 야기하고 글루타메이트 수준을 감소시키는 글루타미나제 억제제가 당뇨병 및 심혈관 질환의 발생률을 감소시킬 것임은 타당하다. 특히, 간 및 소장은 당뇨병 동물에서 글루타민 활용의 주요 부위이고, 글루타미나제 활성은 스트렙토조토신-유도성 당뇨병 래트에서 상기 장기들에서 정상보다 높다(문헌[Watford et al., Biochem J (1984)]; [Mithieux et al., Am J Physiol Endocrinol Metab (2004)]). 본 발명의 한 태양에서, 본원에 기술된 화합물을 당뇨병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 또 다른 태양에서, 본 발명의 화합물은 고혈압을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0114] 한 태양에서, 암, 면역학적 및 신경학적 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 화학치료제와 함께 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있는 화학치료제는 다음을 포함한다: 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 암사크린(amsacrine), 아나스트로졸(anastrozole), 아스파라기나제(asparaginase), bcg, 바이칼루타미드(bicalutamide), 블레오마이신(bleomycin), 부세렐린(buserelin), 부설판(busulfan), 캄포테신(campothecin), 카페시타빈(capecitabine), 카보플라틴(carboplatin), 카무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 클로로퀸(chloroquine), 시스플라틴(cisplatin), 클라드리빈(cladribine), 클로드로네이트(clodronate), 콜히친(colchicine), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 시프로테론(cyproterone), 시타라빈(cytarabine), 다카바진(dacarbazine), 닉티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 데메톡시비리딘(demethoxyviridin), 다이클로로아세테이트(dichloroacetate), 디에네스트롤(dienestrol), 다이에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 에스트라디올(estradiol), 에스트라무스틴(estramustine), 에토포시드(etoposide), 에베롤리무스(everolimus), 엑스메스탄(exemestane), 필그라스팀(filgrastim), 플루다라빈(fludarabine), 플루드로코르티손(fludrocortisone), 플루오로우라실(fluorouracil), 플루옥시메스테론(fluoxymesterone), 플루타미드(flutamide), 겨시타빈(gemcitabine), 제니스테인(genistein), 고세렐린(goserelin), 하이드록시우레아(hydroxyurea), 이다루비신(idarubicin), 이포스파미드(ifosfamide), 이마티닙(imatinib), 인터페론(interferon), 이리노테칸(irinotecan), 이로노테칸(ironotecan), 레트로졸(letrozole), 류코보린(leucovorin), 류프롤리드(leuprolide), 레바미솔(levamisole), 로무스틴(lomustine), 로니다민(lonidamine), 메클로레타민(mechlorethamine), 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 메게스트롤(megestrol), 멜팔란(melphalan), 머캡토푸린(mercaptopurine), 메스나(mesna), 메트포민/metformin), 메토트렉세이트(methotrexate), 미토마이신(mitomycin), 미토테인(mitotane), 미토잔트론(mitoxantrone), 닐루타미드(nilutamide), 노코다졸(nocodazole), 옥트레오티드(octreotide), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀(paclitaxel), 파미드로네이트(pamidronate), 펜토스타틴(pentostatin), 페리포신(perifosine), 플리카마이신(plicamycin), 포르피머(porfimer), 프로카바진(procarbazine), 랄티트렉세드(raltitrexed), 리툭시맙(rituximab), 소라페닙(sorafenib), 스트렙토조신(streptozocin), 수니티닙(sunitinib), 슈라민(suramin), 타목시펜(tamoxifen), 테모졸로미드(temosolomide), 템시릴리무스(temsirolimus), 테니포시드(teniposide), 테스토스테론(testosterone), 티오구아닌(thioguanine), 티오텐파(thiotepa), 티타노센 다이클로라이드(titanocene dichloride), 토포테칸(topotecan), 트라스투주맙(trastuzumab), 트레티노인(tretinoin), 빈블라스틴(vinblastine), 빙크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine) 및 비노렐빈(vinorelbine).

[0115] 많은 병용 요법이 암 치료를 위해 개발되었다. 특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 병용 요법과 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있는 병용 요법의 예가 표 1에 포함되어 있다.

[표 1]

[0117]

암 치료를 위한 예시적 병용 요법

명칭	치료제
ABV	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
ABVD	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 다카바진
AC(유방암)	독소루비신, 사이클로포스파미드
AC(육종)	독소루비신, 시스플라틴
AC(신경모세포종)	사이클로포스파미드, 독소루비신
ACE	사이클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드
ACe	사이클로포스파미드, 독소루비신
AD	독소루비신, 다카바진
AP	독소루비신, 시스플라틴
ARAC-DNR	시타라빈, 다우노루비신
B-CAVe	블레오마이신, 로무스틴, 독소루비신, 빈블라스틴
BCVPP	카무스틴, 사이클로포스파미드, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
BEACOPP	블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 필그라스틴
BEP	블레오마이신, 에토포시드, 시스플라틴
BIP	블레오마이신, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
BOMP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
CA	시타라빈, 아스파라기나제
CABO	시스플라틴, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 빈크리스틴
CAF	사이클로포스파미드, 독소루비신, 플루오로우라실
CAL-G	사이클로포스파미드, 다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 아스파라기나제
CAMP	사이클로포스파미드, 독소루비신, 메토트렉세이트, 프로카바진
CAP	사이클로포스파미드, 독소루비신, 시스플라틴
CaT	카보플라틴, 과클리탁센
CAV	사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴
CAVE ADD	CAV 및 에토포시드
CA-VP16	사이클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드
CC	사이클로포스파미드, 카보플라틴
CDDP/VP-16	시스플라틴, 에토포시드
CEF	사이클로포스파미드, 에피루비신, 플루오로우라실
CEPP(B)	블레오마이신의 존재 또는 부재 하에, 사이클로포스파미드, 에테포시드, 프레드니손
CEV	사이클로포스파미드, 에토포시드, 빈크리스틴
CF	시스플라틴, 플루오로우라실 또는 카보플라틴 플루오로우라실
CHAP	사이클로포스파미드 또는 사이클로포스파미드, 알트레타민, 독소루비신, 시스플라틴
Ch1VPP	클로람부실, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
CHOP	사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
CHOP-BLEO	CHOP에 블레오마이신 첨가
CISCA	사이클로포스파미드, 독소루비신, 시스플라틴
CLD-BOMP	블레오마이신, 시스플라틴, 빈크리스틴, 미토마이신
CMF	메토트렉세이트, 플루오로우라실, 사이클로포스파미드
CMFP	사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 프레드니손

[0118]

명칭	치료제
CMPVP	사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빙크리스틴, 프레드니손
CMV	시스플라틴, 메토트렉세이트, 빙블라스틴
CNF	사이클로포스파미드, 미토잔트론, 플루오로우라실
CNOP	사이클로포스파미드, 미토잔트론, 빙크리스틴, 프레드니손
COB	시스플라틴, 빙크리스틴, 블레오마이신
CODE	시스플라틴, 빙크리스틴, 독소루비신, 에토포시드
COMLA	사이클로포스파미드, 빙크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 시타라빈
COMP	사이클로포스파미드, 빙크리스틴, 메토트렉세이트, 프레드니손
쿠페(Cooper) 요법	사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빙크리스틴, 프레드니손
COP	사이클로포스파미드, 빙크리스틴, 프레드니손
COPE	사이클로포스파미드, 빙크리스틴, 시스플라틴, 에토포시드
COPP	사이클로포스파미드, 빙크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
CP(만성 림프구성 백혈병)	클로람부실, 프레드니손
CP(난소암)	사이클로포스파미드, 시스플라틴
CT	시스플라틴, 파클리타센
CVD	시스플라틴, 빙블라스틴, 다카바진
CVI	카보플라틴, 에토포시드, 이포스파미드, 메스나
CVP	사이클로포스파미드, 빙크리스틴, 프레드니손
CVPP	로무스틴, 프로카바진, 프레드니손
CVVADIC	사이클로포스파미드, 빙크리스틴, 독소루비신, 다카바진
DA	다우노루비신, 시타라빈
DAT	다우노루비신, 시타라빈, 티오크아닌
DAV	다우노루비신, 시타라빈, 에토포시드
DCT	다우노루비신, 시타라진, 티오크아닌
DHAP	시스플라틴, 시타라빈, 텍사메타존
DI	독소루비신, 이포스파미드
DTIC/타목시페	다카바진, 타복시페
DVP	다우노루비신, 빙크리스틴, 프레드니손
EAP	에토포시드, 독소루비신, 시스플라틴
EC	에토포시드, 카보플라틴
EFP	에토포시드, 플루오로우라실, 시스플라틴
ELF	에토포시드, 류코보린, 플루오로우라실
EMA 86	미토잔트론, 에토포시드, 시타라빈
EP	에토포시드, 시스플라틴
EVA	에토포시드, 빙블라스틴
FAC	플루오로우라실, 독소루비신, 사이클로포스파미드
FAM	플루오로우라실, 독소루비신, 미토마이신
FAMTX	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신
FAP	플루오로우라실, 독소루비신, 시스플라틴
F-CL	플루오로우라실, 류코보린
FEC	플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 에피루비신
FED	플루오로우라실, 에토포시드, 시스플라틴

명칭	치료제
FL	플루타미드, 류프롤리드
FZ	플루타미드, 고세렐린 아세테이트 주입물
HDMTX	메토트렉세이트, 류코보린
헥사-CAF	알트레타민, 사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실
ICE-T	이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시드, 파클리타센, 메스나
IDMTX/6-MP	메토트렉세이트, 머캅토푸린, 류코보린
IE	이포스파미드, 에토포시드, 메스나
IfoVP	이포스파미드, 에토포시드, 메스나
IPA	이포스파미드, 시스플라틴, 독소루비신
M-2	빈크리스틴, 카무스틴, 사이클로포스파미드, 프레드니손, 멜팔란
MAC-III	메토트렉세이트, 류코보린, 닉티노마이신, 사이클로포스파미드
MACC	메토트렉세이트, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 로무스틴
MCAOP-B	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 블레오마이신, 프레드니손
MAID	메스나, 독소루비신, 이포스파미드, 다카바진
m-BACOD	블레오마이신, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 류코보린
MBC	메토트렉세이트, 블레오마이신, 시스플라틴
MC	미토잔트론, 시타라빈
MF	메토트렉세이트, 플루오로우라실, 류코보린
MICE	이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시드, 메스나
MINE	메스나, 이포스파미드, 미토잔트론, 에토포시드
미니-BEAM	카무스틴, 에토포시드, 시타라빈, 멜팔란
MOPB	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
MOP	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진
MOPP	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
MOPP/ABV	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
MP(다발성 골수종)	멜팔란, 프레드니손
MP(전립선암)	미토잔트론, 프레드니손
MTX/6-MO	메토트렉세이트, 머캅토푸린
MTX/6-MP/VP	메토트렉세이트, 머캅토푸린, 빈크리스틴, 프레드니손
MTX-CDDPAdr	메토트렉세이트, 류코보린, 시스플라틴, 독소루비신
MV(유방암)	미토마이신, 빈블라스틴
MV(급성 골수성 백혈병)	미토잔트론, 에토포시드
M-VAC 메토트렉세이트	빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴
MVP 미토마이신	빈블라스틴, 시스플라틴
MVPP	메클로레타민, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
NFL	미토잔트론, 플루오로우라실, 류코보린
NOVP	미토잔트론, 빈블라스틴, 빈크리스틴
OPA	빈크리스틴, 프래디니손, 독소루비신
OPPA	OPA에 프로카바진 첨가
PAC	시스플라틴, 독소루비신
PAC-I	시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드

명칭	치료제
PA-CI	시스플라틴, 독소루비신
PC	파클리탁셀, 카보플라틴 또는 파클리탁셀, 시스플라틴
PCV	로무스틴, 프로카바진, 빙크리스틴
PE	파클리탁셀, 에스트라무스틴
PFL	시스플라틴, 플루오로우라실, 류코보린
POC	프레드니손, 빙크리스틴, 로무스틴
ProMACE	프레드니손, 메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 에토포시드
ProMACE/cytarBOM	프레드니손, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 시타라빈, 블레오마이신, 빙크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 코트리독사졸
ProMACE/MOPP	프레드니손, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 메클로레타민, 빙크리스틴, 프로카바진, 메토트렉세이트, 류코보린
Pt/VM	시스플라틴, 테니포시드
PVA	프레드니손, 빙크리스틴, 아스파라기나제
PVB	시스플라틴, 빙블라스틴, 블레오마이신
PVDA	프레드니손, 빙크리스틴, 다우노루비신, 아스파라기나제
SMF	스트렙토조신, 미토마이신, 플루오로우라실
TAD	메클로레타민, 독소루비신, 빙블라스틴, 빙크리스틴, 블레오마이신, 에토포시드, 프레드니손
TCF	파클리탁셀, 시스플라틴, 플루오로우라실
TIP	파클리탁셀, 이포스파미드, 메스나, 시스플라틴
TTT	메토트렉세이트, 시타라빈, 하이드로코르티손
Topo/CTX	사이클로포스파미드, 토포테칸, 메스나
VAB-6	사이클로포스파미드, 닉티노마이신, 빙블라스틴, 시스플라틴, 블레오마이신
VAC	빙크리스틴, 닉티노마이신, 사이클로포스파미드
VACadr	빙크리스틴, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 닉티노마이신, 빙크리스틴
VAD	빙크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손
VATH	빙블라스틴, 독소루비신, 티오태파, 플루옥시메스테론
VBAP	빙크리스틴, 카무스틴, 독소루비신, 프레드니손
VBCMP	빙크리스틴, 카무스틴, 멜վ란, 사이클로포스파미드, 프레드니손
VC	비노렐빈, 시스플라틴
VCAP	빙크리스틴, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손
VD	비노렐빈, 독소루비신
Ve1P	빙블라스틴, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
VIP	에토포시드, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
VM	미토마이신, 빙블라스틴
VMCP	빙크리스틴, 멜վ란, 사이클로포스파미드, 프레드니손
VP	에토포시드, 시스플라틴
V-TAD	에토포시드, 티오크아닌, 다우노루비신, 시타라빈
5 + 2	시타라빈, 다우노루비신, 미토잔트론
7 + 3	다우노루비신 또는 이다루비신 또는 미토잔트론과 함께 시타라빈
"8 in 1"	메틸프레드니손, 빙크리스틴, 로무스틴, 프로카바진, 하이드록시우레아, 시스플라틴, 시타라빈, 다카바진

[0121]

[0122] 암세포의 증식은 지질 합성을 요한다. 정상적으로, 지질 합성에 사용되는 아세틸-coA는 당분해(glycolysis)로부터 유도되는 피루베이트의 미토콘드리아 폴로부터 생성된다. 종양 환경에서 통상적으로 발견되는 바와 같은 저산소 조건하에서, 미토콘드리아내에서 피루베이트의 아세틸-coA로의 전환은 하향조절된다. 최근의 연구 (Metallo et al. (2011) and Mullen et al. (2011))는 상기 저산소 조건하에서 세포는 대신 지질 합성을 위해 아세틸-coA를 제조하기 위해 알파-케토글루타레이트의 환원성 카복시화를 포함하는 경로를 이용하는 것으로 주로 전환됨을 밝혔다. 상기 경로에서 제 1 단계는 글루타미나제 효소에 의해 글루타민을 글루타메이트로 전환시키는 것을 포함한다. 이어서, 글루타메이트는 알파-케토글루타레이트로 전환되고, 생성된 알파-케토글루타레이트는 이소시트레이트 테하이드로게나제 효소에 의해 매개되는 환원성 카복시화 단계에서 이소시트레이트로 전환된다. 상기 환원성 카복시화 경로로의 전환은 또한 순상된 미토콘드리아, 또는 당분해성 피루베이트를 아세틸 coA로 전환시키는 효소의 유도를 위한 손상된 신호를 함유하는 일부 신장암 세포주에서도 일어난다(Mullen et al. (2011)). 유사한 전환이 메트포민, 로테논 및 안티마이신과 같은 미토콘드리아 호흡 연쇄 억제제에 노출된 세포에서도 일어난다(Mullen et al. (2011)). 그러므로, 본 발명의 일부 태양에서, 지질 합성을 위한 글루타미

나제-의존성 경로에 대한 암세포의 의존성을 증가시키는 동시에 상기 경로를 억제하기 위해 미토콘드리아 호흡 연쇄 억제제 및 글루타미나제 억제제의 조합을 이용하는 것을 제안한다.

[0123] 종양 세포에서 당분해에 대한 증가된 의존성은 저산소성 종양 환경이 미토콘드리아 호흡을 손상시키기 때문인듯하다. 또한, 글루코스의 고갈은 MYC 발암유전자로 형질전환된 세포에서 세포자멸(apoptosis)을 유도한다. 상기 결과들은 당분해를 억제하는 것이 암세포 증식을 방지하는데 치료 가치를 가질 것임을 시사한다. 현재 많은 입증된 당분해 억제제들이 있다(Pellicano et al. (2006)). 그러나, 자오(Zhao) 등(2012)이 지적한 바와 같이, "이용가능한 당분해 억제제는 일반적으로 별로 유효하지 않으며, 고용량이 필요하여, 고수준의 전신 독성을 야기할 수 있다". 암세포는 전형적으로 정상 세포보다 높은 수준으로 글루코스 및 글루타민을 둘 다 이용하여, 상기 대사물 각각의 사용을 손상시키는 것이 상승 효과를 가질듯 하다. 그러므로, 본 발명의 일부 태양에서, 당분해 경로 억제제 및 글루타미나제 억제제의 조합을 사용하는 것을 제안한다. 상기 당분해 억제제로는 2-데옥시글루코스, 로니다민, 3-브로모피루베이트, 이마티닙, 옥시티아민, 라파마이신 및 그의 약리학적 동가물이 포함된다. 당분해는 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제에 의해 활성화된 경로를 통해 DNA 알킬화제에 의해 유도된 DNA 손상에 의해 NAD<sup>+</sup>를 고갈시킴으로써 간접적으로 억제될 수 있다(Zong et al. (2004)). 그러므로, 본 발명의 한 태양에서, DNA 알킬화제와 글루타미나제 억제제의 조합을 사용하는 것을 제안한다. 암세포는 당분해 경로와 함께 펜토스 포스페이트 경로를 이용하여 글루코스로부터 유도된 대사 중간체를 생성한다. 그러므로, 본 발명의 또 다른 태양에서, 글루타미나제 억제제와 함께 6-아미노니코틴아미드와 같은 펜토스 포스페이트 억제제의 조합을 사용하는 것을 제안한다.

[0124] 특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 비-화학적 암 치료 방법과 함께 투여될 수 있다. 특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 방사선 치료와 함께 투여될 수 있다. 특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 수술과 함께, 열소작(thermoablation)과 함께, 집속 초음파 치료와 함께, 냉동요법(cryotherapy)과 함께, 또는 이들의 임의의 조합과 함께 투여될 수 있다.

[0125] 특정 태양에서, 본 발명의 상이한 화합물들은 하나 이상의 본 발명의 다른 화합물들과 함께 투여될 수 있다. 또한, 상기 조합들은 암, 면역학적 또는 신경학적 질환의 치료에 적합한 다른 약제, 예를 들면, 상기에 확인된 약제들과 같은 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0126] 특정 태양에서, 본 발명은 a) 하나 이상의 단일 투여형의 본 발명의 화합물; b) 하나 이상의 단일 투여형의 전술한 바와 같은 화학치료제; 및 c) 본 발명의 화합물 및 화학치료제의 투여를 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0127] 본 발명은 다음을 포함하는 키트를 제공한다:

[0128] a) 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 제형(예를 들면, 하나 이상의 단일 투여형); 및

[0129] b) 예를 들면, 상기 논의한 임의의 질병을 치료 또는 예방하기 위한 약학 제형의 투여를 위한 설명서.

[0130] 특정 태양에서, 상기 키트는 또한 상기 언급한 바와 같은 화학치료제와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 제형의 투여를 위한 설명서를 포함한다. 특정 태양에서, 상기 키트는 또한 상기 언급한 바와 같은 화학치료제를 포함하는 제 2의 약학 제형(예를 들면, 하나 이상의 단일 투여형으로서)을 포함한다.

[0131] 정의

[0132] 용어 "아실"은 당분야에 공지되어 있으며, 일반식 하이드로카빌C(0)-, 바람직하게는 알킬C(0)-로 나타내는 기를 말한다.

[0133] 용어 "아실아미노"는 당분야에 공지되어 있고, 아실 기로 치환된 아미노 기를 말하며, 예를 들면, 식 하이드로 카빌C(0)NH-로 나타낼 수 있다.

[0134] 용어 "아실옥시"는 당분야에 공지되어 있으며, 일반식 하이드로카빌C(0)O-, 바람직하게는 알킬C(0)O-로 나타내는 기를 말한다.

[0135] 용어 "알콕시"는 그에 결합된 산소를 갖는 알킬 기, 바람직하게는 저급 알킬 기를 말한다. 대표적인 알콕시 기로는 메톡시, 에톡시, 프로록시, tert-부톡시 등이 포함된다.

[0136] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 말하며, 일반식 알킬-0-알킬로 나타낼 수 있다.

[0137] 용어 "알케닐"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 2종 결합을 함유하는 지방족 기를 말하며, "비치환

된 알케닐" 및 "치환된 알케닐" 둘 다를 포함하며, 상기 치환된 알케닐은 알케닐 기의 하나 이상의 탄소 상에 수소를 치환하는 치환체를 갖는 알케닐 잔기를 말한다. 상기 치환체는 하나 이상의 2중 결합에 포함되거나 포함되지 않는 하나 이상의 탄소 상에 존재할 수 있다. 또한, 상기 치환체는 안정성이 과도하게 높은 경우를 제외하고, 하기에서 논의하는 바와 같이 알킬 기에 대해 고려되는 모든 치환체를 포함한다. 예를 들면, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기에 의한 알케닐 기의 치환이 고려된다.

[0138] "알킬" 기 또는 "알칸"은 완전히 포화된 직쇄 또는 분지된 비-방향족 탄화수소이다. 전형적으로, 직쇄 또는 분지된 알킬 기는 달리 정의되지 않는 한 1 내지 약 20개의 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소원자를 갖는다. 직쇄 및 분지된 알킬 기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 2급-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 펜틸 및 옥틸이 포함된다. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지된 알킬 기도 또한 "저급 알킬" 기로 지칭된다.

[0139] 또한, 명세서, 실시예 및 특허청구범위 전체에 걸쳐 사용된 바와 같은 용어 "알킬"(또는 "저급 알킬")은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 다를 포함하는 것이다. 상기 치환된 알킬은 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소 상에 수소를 치환하는 치환체를 갖는 알킬 잔기를 말한다. 상기 치환체는, 달리 명시되지 않는 한, 예를 들면, 할로겐, 하이드록시, 카보닐(예를 들면, 카복시, 알콕시카보닐, 포밀 또는 아실), 티오카보닐(예를 들면, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설플모일, 설플아미도, 설포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다. 당분야에 숙련된 자라면 탄화수소쇄 상에서 치환된 잔기가 경우에 따라 자체로 치환될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들면, 치환된 알킬의 치환체는 아미노, 아지도, 이민, 아미도, 포스포릴(포스포네이트 및 포스피네이트 포함), 설포닐(설페이트, 설플아미도, 설플모일 및 설포네이트 포함) 및 실릴 기, 및 에테르, 알킬티오, 카보닐(케톤, 알데하이드, 카복시레이트 및 에스테르), -CF<sub>3</sub>, -CN 등의 치환 및 비치환된 형태를 포함할 수 있다. 예시적인 치환된 알킬은 하기에 기술한다. 사이클로알킬은 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노알킬, 카보닐-치환된 알킬, -CF<sub>3</sub>, -CN 등으로 더 치환될 수 있다.

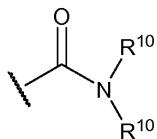
[0140] 용어 "C<sub>x-y</sub>"는 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학 잔기와 함께 사용될 때, 쇄에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 용어 "C<sub>x-y</sub> 알킬"은 트라이플루오로메틸 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 등과 같은 할로알킬 기를 포함하여, 쇄에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함하여, 치환되거나 비치환된 포화 탄화수소 기를 말한다. C<sub>0</sub> 알킬은 기가 말단 위치에 있는 경우 수소를, 내부인 경우 결합을 나타낸다. 용어 "C<sub>2-y</sub> 알케닐" 및 "C<sub>2-y</sub> 알키닐"은 전술한 알킬과 길이 및 가능한 치환에 있어 유사하지만 각각 하나 이상의 2중 또는 3중 결합을 함유하는 치환되거나 비치환된 불포화 지방족 기를 말한다.

[0141] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬아미노"는 하나 이상의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 말한다.

[0142] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬티오"는 알킬 기로 치환된 티올 기를 말하며, 일반식 알킬S-로 나타낼 수 있다.

[0143] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 하나 이상의 3중 결합을 함유하는 지방족 기를 말하고, "비치환된 알키닐" 및 "치환된 알키닐" 둘 다를 포함하며, 상기 치환된 알키닐은 알키닐 기의 하나 이상의 탄소 상에 수소를 치환하는 치환체를 갖는 알키닐 잔기를 말한다. 상기 치환체는 하나 이상의 3중 결합에 포함되거나 포함되지 않는 하나 이상의 탄소 상에 존재할 수 있다. 또한, 상기 치환체는 안정성이 과도하게 높은 경우를 제외하고, 상기에서 논의한 바와 같이, 알킬 기에 대해 고려된 모든 치환체를 포함한다. 예를 들면, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤�테로아릴 기에 의한 알키닐 기의 치환이 고려된다.

[0144] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미드"는 하기 기를 말한다:

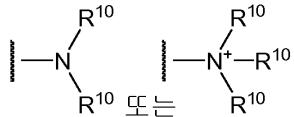


[0145]

[0146] 상기에서, R<sup>10</sup>은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기를 나타내거나, 또는 2개의 R<sup>10</sup>은 그들이 결합된 N

원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클릴을 완성한다.

- [0147] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당분야에 공지되어 있으며, 비치환 및 치환된 아민 둘 다 및 그의 염, 예를 들면, 하기 식으로 나타낼 수 있는 잔기를 말한다:



[0148]

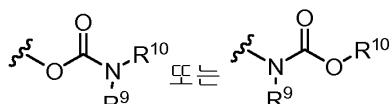
- [0149] 상기에서,  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기를 나타내거나, 또는 2개의  $R^{10}$ 은 그들이 결합된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤�테로사이클릴을 완성한다.

- [0150] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노알킬"은 아미노 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

- [0151] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아르알킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

- [0152] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아릴"은 고리의 각 원자가 탄소인 치환되거나 비치환된 단일-고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게, 상기 고리는 5- 내지 7-원 고리, 보다 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리(여기서, 고리를 중 하나 이상은 방향족이고, 예를 들면, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다)에 공통적인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 아릴 기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

- [0153] 용어 "카바메이트"는 당분야에 공지되어 있으며, 하기의 기를 말한다:



[0154]

- [0155] 상기에서,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기, 예를 들면, 알킬 기를 나타내거나, 또는  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 사이에 있는 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개 원자를 갖는 헤�테로사이클을 완성한다.

- [0156] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카보사이클" 및 "카보사이클릭"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 고리를 말한다. 용어 카보사이클은 방향족 카보사이클 및 비-방향족 카보사이클 둘 다를 포함한다. 비-방향족 카보사이클은 모든 탄소 원자가 포화된 사이클로알칸 고리, 및 하나 이상의 2종 결합을 함유하는 사이클로알켄 고리를 둘 다 포함한다. "카보사이클"은 5 내지 7원 모노사이클릭 및 8 내지 12원 바이사이클릭 고리를 포함한다. 바이사이클릭 카보사이클의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 카보사이클은 1, 2 또는 3개 이상의 원자가 2개의 고리 사이에 공유된 바이사이클릭 분자를 포함한다. 용어 "융합된 카보사이클"은 고리 각각이 다른 고리와 2개의 인접 원자를 공유하는 바이사이클릭 카보사이클을 말한다. 융합 카보사이클의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 예시적 태양에서, 방향족 고리, 예를 들면, 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들면, 사이클로헥산, 사이클로펜탄 또는 사이클로헥센에 융합될 수 있다. 포화, 불포화 및 방향족 바이사이클릭 고리의 임의의 조합은, 원자가가 허용될 때, 카보사이클의 정의에 포함된다. 예시적인 "카보사이클"로는 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 1,5-사이클로옥타디엔, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아다만탄이 포함된다. 예시적인 융합 카보사이클로는 데칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인덴 및 바이사이클로[4.1.0]헵트-3-엔이 포함된다. "카보사이클"은 수소 원자를 가질 수 있는 임의의 하나 이상의 위치에서 포화될 수 있다.

- [0157] "사이클로알킬" 기는 완전히 포화된 사이클릭 탄화수소이다. "사이클로알킬"은 모노사이클릭 및 바이사이클릭 고리를 포함한다. 전형적으로, 모노사이클릭 사이클로알킬 기는 달리 정의되지 않는 한 3 내지 10개의 탄소원자, 보다 전형적으로는 3 내지 8개의 탄소원자를 갖는다. 바이사이클릭 사이클로알킬의 제 2의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 사이클로알킬은 1, 2 또는 3개 이상의 원자가 2개의 고리 사이에 공유되는 바이사이클릭 분자를 포함한다. 용어 "융합된 사이클로알킬"은 고리 각각이 다른 고리와 2개의 인접 원자를 공유하는 바이사이클릭 사이클로알킬을 말한다. 융합 바이사이클릭 사이클로알킬의 제 2의 고리는

포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. "사이클로알케닐" 기는 하나 이상의 2중 결합을 함유하는 사이클릭 탄화수소이다.

[0158] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카보사이클릴알킬"은 카보사이클 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

[0159] 용어 "카보네이트"는 당분야에 공지되어 있으며, 기  $-OCO_2-R^{10}$ (여기서,  $R^{10}$ 은 하이드로카빌 기를 나타낸다)을 말한다.

[0160] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카복시"는 식  $-CO_2H$ 로 나타내는 기를 말한다.

[0161] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "에스테르"는 기  $-C(O)OR^{10}$ (여기서,  $R^{10}$ 은 하이드로카빌 기를 나타낸다)을 말한다.

[0162] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "에테르"는 산소를 통해 또 다른 하이드로카빌 기에 연결된 하이드로카빌 기를 말한다. 따라서, 하이드로카빌 기의 에테르 치환체는 하이드로카빌-0-일 수 있다. 에테르는 대칭이거나 비대칭일 수 있다. 에테르의 예로는 헤테로사이클-0-헤테로사이클 및 아릴-0-헤테로사이클이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 에테르는 일반식 알킬-0-알킬로 나타낼 수 있는 "알콕시알킬" 기를 포함한다.

[0163] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 및 "할로겐"은 할로겐을 의미하며, 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

[0164] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤트아르알킬" 및 "헤테로아르알킬"은 헤트아릴 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

[0165] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 탄소원자 및 하나 이상의 헤테로원자의 포화 또는 불포화 쇄를 말하며, 여기서 2개의 헤테로원자는 인접하지 않는다.

[0166] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤트아릴"은 치환되거나 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 보다 바람직하게는 5- 또는 6-원 고리를 포함하며, 상기 고리 구조는 하나 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤�테로원자, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤트아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리(여기서, 고리들 중 하나 이상은 헤테로방향족이고, 예를 들면, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤�테로사이클릴일 수 있다)에 공통적인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 헤�테로아릴 기는, 예를 들면, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다.

[0167] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 다른 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤�테로원자는 질소, 산소 및 황이다.

[0168] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클" 및 "헤테로사이클릭"은 치환되거나 비치환된 비-방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원 고리, 보다 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리를 말하며, 상기 고리 구조는 하나 이상의 헤�테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤�테로원자, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴" 및 "溷合로사이클릭"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리(여기서, 고리들 중 하나 이상은 헤�테로사이클릭이고, 예를 들면, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤�테로사이클릴일 수 있다)에 공통적인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 헤�테로사이클릴 기는, 예를 들면, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다.

[0169] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "溷合로사이클릴알킬"은 헤테로사이클 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

[0170] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "하이드로카빌"은 =O 또는 =S 치환체를 갖지 않는 탄소원자를 통해 결합된 기를 말하며, 전형적으로 하나 이상의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 주쇄를 갖지만, 선택적으로 헤테로원자를 포함할 수 있다. 따라서, 메틸, 에톡시메틸, 2-피리딜 및 트라이플루오로메틸과 같은 기는 본 출원에서 하이드로카빌인 것으로 간주되지만, 아세틸(연결 탄소 상에 =O 치환체를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아니라 산소를 통해 연결됨)와 같은 치환체는 아니다. 하이드로카빌 기로는 아릴, 헤�테로아릴, 카보사이클, 헤테로사이클릴, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 그의 조합이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

- [0171] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시 기로 치환된 알킬 기를 말한다.
- [0172] 용어 "저급"은 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학 잔기와 함께 사용될 때, 치환체 중에 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 비-수소 원자가 존재하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, "저급 알킬"은 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 탄소원자를 함유하는 알킬 기를 말한다. 특정 태양에서, 본원에 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시 치환체는, 하이드록시알킬 및 아르알킬의 설명에서와 같이 단독으로 존재하든지 또는 다른 치환체와 함께 존재하든지, 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐 또는 저급 알콕시이다(이 경우, 예를 들면, 아릴 기 내의 원자는 알킬 치환체중 탄소원자를 계수할 때 계수되지 않는다).
- [0173] 용어 "폴리사이클릴", "폴리사이클" 및 "폴리사이클릭"은 2개 이상의 원자가 2개의 인접 고리에 공통적인 2개 이상의 고리(예를 들면, 사이클로알킬, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴)를 말한다, 예를 들면, 상기 고리는 "융합 고리"이다. 폴리사이클의 각각의 고리는 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정 태양에서, 폴리사이클의 각각의 고리는 고리에 3 내지 10개, 바람직하게는 5 내지 7개의 원자를 함유한다.
- [0174] 용어 "실릴"은 그에 결합된 3개의 하이드로카빌 잔기를 갖는 실리콘 잔기를 말한다.
- [0175] 용어 "치환된"은 주쇄의 하나 이상의 탄소상에 수소를 치환하는 치환체를 갖는 잔기를 말한다. "치환" 또는 "로 치환된"은 상기 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자가에 따르며, 치환이 안정한 화합물, 예를 들면, 재배열, 환화, 제거 등에 의해서와 같이 자발적으로 변환되지 않는 화합물을 제공한다는 잠재적 단서를 포함하는 것을 이해할 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환체를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 양태에서, 허용되는 치환체는 유기 화합물의 비사이클릭 및 사이클릭, 분자 및 비분자, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비-방향족 치환체를 포함한다. 허용되는 치환체는 하나 이상이며 적절한 유기 화합물에 대해 같거나 다를 수 있다. 본 발명에 있어서, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체, 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에 기술된 유기 화합물의 임의의 허용되는 치환체를 가질 수 있다. 치환체로는 본원에 기술된 임의의 치환체, 예를 들면, 할로겐, 하이드록시, 카보닐(예, 카복시, 알콕시카보닐, 포밀 또는 아실), 티오카보닐(예, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스파네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 셀프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 살파모일, 설폰아미도, 설포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기가 포함될 수 있다. 당분야에 숙련된 자라면 치환체는 경우에 따라 자체로 치환될 수 있음을 이해할 것이다. "비치환된" 것으로 명백히 언급되지 않는 한, 본원에서 화학 잔기에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, "아릴" 기 또는 잔기에 대한 언급은 치환 및 비치환 변이체 둘 다를 잠재적으로 포함한다.
- [0176] 용어 "설페이트"는 당분야에 공지되어 있으며, 기  $-OSO_3H$ , 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 말한다.
- [0177] 용어 "설폰아미드"는 당분야에 공지되어 있으며, 하기 일반식으로 나타내는 기를 말한다:
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{S}-\text{N}^{\text{R}^{10}} \\ | \\ \text{O} \end{array} \text{ 또는 } \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{S}-\text{N}^{\text{R}^{10}} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$
- [0178]
- [0179] 상기에서,  $\text{R}^9$  및  $\text{R}^{10}$ 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기, 예를 들면, 알킬 기를 나타내거나, 또는  $\text{R}^9$  및  $\text{R}^{10}$ 은 사이에 있는 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.
- [0180] 용어 "설포사이드"는 당분야에 공지되어 있으며, 기  $-S(\text{O})-\text{R}^{10}$ (여기서,  $\text{R}^{10}$ 은 하이드로카빌 기를 나타낸다)을 말한다.
- [0181] 용어 "설포네이트"는 당분야에 공지되어 있으며, 기  $SO_3H$ , 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 말한다.
- [0182] 용어 "설폰"은 당분야에 공지되어 있으며, 기  $-S(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ (여기서,  $\text{R}^{10}$ 은 하이드로카빌 기를 나타낸다)을 말한다.
- [0183] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "티오알킬"은 티올 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

- [0184] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "티오에스테르"는 기  $-C(O)SR^{10}$  또는  $-SC(O)R^{10}$ (여기서,  $R^{10}$ 은 하이드로카빌을 나타낸다)을 말한다.
- [0185] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "티오에테르"는 산소가 황으로 치환된 에테르에 대한 등가물이다.
- [0186] 용어 "우래아"는 당분야에 공지되어 있으며, 하기 일반식으로 나타낼 수 있다:
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}'-\text{R}^{10} \\ | \quad | \\ \text{R}^9 \quad \text{R}^9 \end{array}$$
- [0187]
- [0188] 상기에서,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기, 예를 들면, 알킬 기를 나타내거나, 또는  $R^9$ 는  $R^{10}$  및 사이에 있는 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.
- [0189] "보호기"는 분자중의 반응성 작용기에 결합될 때 작용기의 반응성을 차폐하거나, 감소시키거나 방지하는 원자들의 기를 말한다. 전형적으로, 보호기는 합성 과정동안 바람직한 대로 선택적으로 제거될 수 있다. 보호기의 예는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., John Wiley & Sons, NY (1999)] 및 [Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, John Wiley & Sons, NY (1971-1996)]에서 확인할 수 있다. 대표적인 질소 보호기로는 포밀, 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카보닐("CBZ"), tert-부톡시카보닐("Boc"), 트라이메틸실릴("TMS"), 2-트라이메틸실릴-에탄설포닐("TES"), 트리틸 및 치환된 트리틸 기, 알릴옥시카보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐("FMOC"), 니트로-베라트릴 옥시카보닐("NVOC") 등이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 대표적인 하이드록시 보호기로는 하이드록시기가 아실화(에스테르화)되거나 알킬화된 기, 예를 들면, 벤질 및 트리틸 에테르 뿐 아니라, 알킬 에테르, 테트라하이드로페라닐 에테르, 트라이알킬실릴 에테르(예를 들면, TMS 또는 TIPS 기), 글리콜 에테르, 예를 들면, 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 유도체 및 알릴 에테르가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0190] 용어 "의료인(healthcare provider)"은 개인, 공동체 등에 의료 서비스를 제공하는 개인 또는 단체를 말한다. "의료인"의 예로는 의사, 병원, 연속 보호 노인 주거시설(continuing care retirement communities), 전문 요양 시설, 아급성 치료 시설(subacute care facility), 클리닉, 다분야 클리닉, 자립 보행 센터, 가정 간호 기관 및 HMO가 포함된다.
- [0191] 본원에서 사용된 바와 같이, 질환 또는 질병을 "예방하는" 치료제는, 통계학적 샘플에서, 미치료 대조군 샘플에 비해 치료된 샘플에서 질환 또는 질병의 발생을 감소시키거나, 또는 미치료 대조군 샘플에 비해 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키거나 그 증증도를 경감시키는 화합물을 말한다.
- [0192] 용어 "치료하는"은 예방 및/또는 치료적 처치를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 처치는 당분야에 공지되어 있으며, 하나 이상의 대상 조성물의 숙주에게 투여를 포함한다. 원치않는 질병(예를 들면, 숙주 동물의 질환 또는 다른 원치않는 상태)의 임상적 징후 전에 투여되는 경우, 상기 처치는 예방적(즉, 원치않는 질병의 발생에 대해 숙주를 보호하는)인 반면, 원치않는 질병의 징후 이후에 투여되는 경우, 상기 처치는 치료적(즉, 기존의 원치않는 질병 또는 그의 부작용을 경감시키거나 개선하거나 또는 안정화시키기 위한)이다.
- [0193] 용어 "전구약물"은 생리적 조건하에서 본 발명의 치료적으로 활성인 약제(예를 들면, 화학식 I의 화합물)로 전환되는 화합물을 포함하는 것이다. 전구약물을 제조하기 위한 통상적인 방법은 생리적 조건하에서 가수분해되어 목적하는 분자를 제공하는 하나 이상의 선택된 잔기를 포함시키는 것이다. 다른 태양에서, 전구약물은 숙주 동물의 효소 활성에 의해 전환된다. 예를 들면, 에스테르 또는 카보네이트(예를 들면, 알콜 또는 카복시산의 에스테르 또는 카보네이트)가 본 발명의 바람직한 전구약물이다. 특정 태양에서, 상기에 나타낸 제형중 화학식 I 화합물의 일부 또는 전부는, 예를 들면, 모 화합물에서 하이드록시가 에스테르로서 존재하거나, 또는 모 화합물에 존재하는 카보네이트 또는 카복시산이 에스테르로서 존재하는 상응하는 적합한 전구약물로 대체될 수 있다.
- [0194] **약학 조성물**
- [0195] 본 발명의 조성물 및 방법은 치료를 필요로 하는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 태양에서, 상기 개체는 인간과 같은 포유동물 또는 비-인간 포유동물이다. 동물, 예를 들면, 인간에게 투여될 때, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는, 예를 들면, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물로서 투여된다. 약학적으로 허용되는 담체는 당분야에 공지되어 있으며, 예를 들면, 물 또는 생리학적 완충 식염

수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예를 들면, 글리콜, 글리세롤, 올리브유와 같은 오일, 또는 주사가능한 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 태양에서, 상기 약학 조성물이 인간 투여용, 특히 침습성 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 이동 또는 확산을 배제하는 주사 또는 피하주입과 같은 경로)용인 경우, 수용액은 피로겐을 함유하지 않거나, 또는 실질적으로 피로겐을 함유하지 않는다. 부형제는, 예를 들면, 약제의 지연된 방출을 수행하도록, 또는 하나 이상의 세포, 조직 또는 장기를 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 약학 조성물은 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성용 동결건조물, 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사 등과 같은 단위 투여형일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들면, 피부 패치로 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국소 투여에 적합한 용액, 예를 들면, 점안제로서 존재할 수 있다.

[0196] 약학적으로 허용되는 담체는, 예를 들면, 본 발명의 화합물을 같은 화합물을 안정화시키거나, 용해도를 증가시키거나 또는 그 흡수를 증가시키도록 작용하는 생리학적으로 허용되는 약제를 함유할 수 있다. 상기 생리학적으로 허용되는 약제로는, 예를 들어, 탄수화물, 예를 들어, 글루코스, 슈크로스 또는 텍스트란, 산화방지제, 예를 들어, 아스콜브산 또는 글루타티온, 퀼레이트화제, 저분자량 단백질 또는 기타 안정화제 또는 부형제가 포함된다. 생리학적으로 허용되는 약제를 포함하여 약학적으로 허용되는 담체의 선택은, 예를 들면, 조성물의 투여 경로에 따라 달라진다. 제제 또는 약학 조성물은 자가유화 약물 전달 시스템 또는 자가미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약학 조성물(제제)은 또한 그 안에, 예를 들면, 본 발명의 화합물이 혼입될 수 있는 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있다. 예를 들면, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은 제조 및 투여하기에 비교적 간단한, 무독성이고 생리학적으로 허용되며 대사가능한 담체이다.

[0197] "약학적으로 허용되는"이란 어구는 본원에서, 타당한 의학적 판단의 범위내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 적정한 이익/위험비에 상응하여, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형을 지칭하기 위해 사용된다.

[0198] 본원에서 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용되는 담체"란 어구는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분들과 상용가능하고 환자에게 해롭지 않은 면에서 "허용가능"해야 한다. 약학적으로 허용되는 담체로 사용될 수 있는 물질의 몇몇 예로는 다음이 포함된다: (1) 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 슈크로스; (2) 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌약용 왁스; (9) 오일, 예를 들면, 낙화생유, 면실유, 흥화유, 호마유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예를 들면, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예를 들면, 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 피로겐-비함유수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이트 완충액; 및 (21) 약학 제형에 사용되는 기타 무독성 상용성 물질.

[0199] 약학 조성물(제제)은, 예를 들면, 경구(예를 들어, 수성 또는 비-수성 용액 또는 혼탁액으로서의 물약(drench), 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 볼루스(bolus), 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트); 구강 점막을 통한 흡수(예를 들면, 설하로); 항문, 직장 또는 질내(예를 들면, 페서리(pessary), 크림 또는 포움(foam)으로서); 비경구(예를 들면, 멸균 용액 또는 혼탁액으로서 근육내, 정맥내, 피하 또는 척추강내 포함); 코내; 복강내; 피하; 경피(예를 들면, 피부에 적용되는 패치로서); 및 국소(예를 들면, 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 스프레이로서, 또는 점안제로서)를 포함한 많은 투여 경로 중 임의의 경로에 의해 대상에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입용으로 제형화될 수 있다. 특정 태양에서, 화합물은 멸균수에 단순히 용해 또는 혼탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 그에 적합한 조성물에 대한 세부사항은, 예를 들면, 미국 특허 제 6,110,973 호, 제 5,763,493 호, 제 5,731,000 호, 제 5,541,231 호, 제 5,427,798 호, 제 5,358,970 호 및 제 4,172,896 호, 및 그에 인용된 특허들에서 확인할 수 있다.

[0200] 제형은 편리하게는 단위 투여형으로 제공될 수 있으며, 약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여형을 생성하기 위해 담체 물질과 혼합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주, 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여형을 생성하기 위해 담체 물질과 혼합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 제공하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100 % 중에서, 상기 양은 약 1 내지 약 99 %의 활성 성분, 바람직하게는 약 5 내지 약 70 %, 가장 바람직하게는 약 10 내지 약 30 %의 범위일 것이다.

[0201] 상기 제형 또는 조성물의 제조 방법은 활성 화합물, 예를 들면, 본 발명의 화합물을 담체, 및 임의적으로, 하나

이상의 보조 성분들과 배합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 균질하게 배합한 후, 필요에 따라, 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0202] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은, 각각 활성 성분으로서 미리결정된 양의 본 발명의 화합물을 함유하는 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 카세제(cachet), 환제(pill), 정제, 로젠지(lozenge)(착향된 주성분, 통상적으로 슈크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 동결건조물, 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액으로서, 또는 수중유적형 또는 유중수적형 액체 유화액으로서, 또는 엘릭시르제(elixir) 또는 시럽으로서, 또는 향정(pastille)(불활성 베이스, 예를 들면, 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로스 및 아카시아 사용)으로서, 및/또는 구강청정제 등으로 존재할 수 있다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0203] 경구 투여용 고체 투여형[캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제, 환제, 당의정(dragee), 분말, 과립 등]을 제조하기 위해, 활성 성분을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 인산 이칼슘, 및/또는 다음중 임의의 성분과 혼합한다: (1) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 슈크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 실릭산; (2) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 슈크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예를 들면, 글리세롤; (4) 붕해제, 예를 들면, 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; (5) 용액 완염제, 예를 들면, 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예를 들면, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 그의 혼합물; (10) 착화제, 예를 들면, 개질 및 비개질 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제 및 환제의 경우, 약학 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물도 또한 락토스 또는 유당 뿐 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수 있다.

[0204] 정제는, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 주형(molding)에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제(예를 들면, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제(예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 주형정(molded tablet)은 적당한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물을 혼합물을 주형시킴으로써 제조될 수 있다.

[0205] 정제, 및 약학 조성물의 기타 고체 투여형, 예를 들면, 당의정, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 환제 및 과립은 선택적으로 코팅 및 쉘, 예를 들면, 약학-제형 분야에 공지된 장용 코팅 및 기타 코팅을 사용하여 수득되거나 제조될 수 있다. 이들은 또한, 예를 들면, 목적하는 방출 프로필을 제공하기 위한 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미세구를 사용하여 그 안에 활성 성분의 지연되거나 조절된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들면, 세균-고정 필터를 통한 여과에 의해, 또는 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사 가능한 매질에 사용 직전에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 살균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 상기 조성물들은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 위장관의 특정 부위에서, 선택적으로, 지연된 방식으로, 활성 성분만을, 또는 이들을 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 경우에 따라 하나 이상의 전술한 부형제와 함께 미세-캡슐화 형태로 존재할 수 있다.

[0206] 경구 투여에 유용한 액체 투여형으로는 약학적으로 허용되는 유화액, 재구성되기 위한 동결건조물, 미세유화액, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘릭시르제가 포함된다. 활성 성분 이외에, 액체 투여형은 당분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 사이클로덱스트린 및 그의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올르비유, 피마자유 및 호마유), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0207] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 혼탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 향료 및 방부제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0208] 혼탁액은 활성 화합물 이외에 혼탁제, 예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록시드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 및 그의 혼

합물을 함유할 수 있다.

- [0209] 직장, 질 또는 요도 투여용의 약학 조성물 제형은 좌약으로 제공될 수 있으며, 상기 좌약은 하나 이상의 활성 화합물을, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적당한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조할 수 있으며, 실온에서 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출한다.
- [0210] 구강에 투여하기 위한 약학 조성물의 제형은 구강청정제, 또는 구강 스프레이, 또는 구강 연고로서 제공될 수 있다.
- [0211] 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어 또는 다른 관강내(intraluminal) 장치를 통해 전달하기 위해 제형화될 수 있다. 상기 장치를 통한 전달은 방광, 요도, 수뇨관, 직장 또는 장으로의 전달에 특히 유용할 수 있다.
- [0212] 질내 투여에 적합한 제형은 또한 당분야에서 적절한 것으로 알려져 있는 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탬폰, 크림, 젤, 페이스트, 포움 또는 스프레이 제형을 포함한다.
- [0213] 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건하에서 약학적으로 허용되는 담체와, 및 필요할 수 있는 임의의 방부제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.
- [0214] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 활성 화합물 이외에, 부형제, 예를 들면, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실릭산, 활석 및 산화 아연 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0215] 분말 및 스프레이는, 활성 화합물 이외에, 부형제, 예를 들면, 락토스, 활성, 실릭산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말 또는 상기 물질들의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 또한 통상적인 추진제, 예를 들면, 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예를 들면, 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0216] 경피용 패치는 신체에 본 발명 화합물의 조절된 전달을 제공하는 부가 이점을 갖는다. 상기 투여형은 활성 화합물을 적절한 매질에 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 개선제도 또한 피부를 거쳐 화합물의 플러스를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 상기 플러스의 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 젤에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0217] 안과용 제형, 안 연고, 분말, 용액 등도 또한 본 발명의 범위내에 속하는 것으로 고려된다. 예시적인 안과용 제형은 미국 공개공보 2005/0080056 호, 2005/0059744 호, 2005/0031697 호 및 2005/004074 호 및 미국 특허 제 6,583,124 호에 기술되어 있으며, 그 내용은 본원에 참고로 인용된다. 필요한 경우, 액체 안과 제형은 누액(lacrimal fluid), 방수(aqueous humor) 또는 유리액(vitreous humor)과 유사한 성질을 가지거나, 또는 상기 유체들과 상용 가능하다. 바람직한 투여 경로는 국소 투여(예를 들면, 점안제와 같은 국소 투여, 또는 주입물을 통한 투여)이다.
- [0218] 본원에서 사용된 바와 같이 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여되는"이란 어구는 통상적으로 주사에 의한, 장 및 국소 투여 이외의 다른 투여 방식을 의미하며, 제한하지 않고, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내(intracapsular), 안와내(intraorbital), 심장내, 피내, 복강내, 경기관(transtracheal), 피하, 각피하(subcuticular), 관절내, 피막하(subcapsular), 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0219] 비경구 투여에 적합한 약학 조성물은, 산화방지제, 완충제, 세균발육억제제(bacteriostat), 제형을 의도한 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질, 또는 혼탁 또는 증점제를 함유할 수 있는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 유화액, 또는 사용 직전에 멸균 주사 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 함께, 하나 이상의 활성 화합물을 포함한다.
- [0220] 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예로는 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예를 들면, 올리브유, 및 주사 가능한 유기 에스테르, 예를 들면, 에틸 올리에이트가 포함된다. 적절한 유동성은, 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해서, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

- [0221] 또한, 상기 조성물들은 보조제, 예를 들면, 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 솔브산 등의 혼입에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예를 들면, 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 주사가능한 약학 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 약제의 혼입에 의해 달성될 수 있다.
- [0222] 일부 경우에서, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 이것은 불량한 수용해도를 갖는 결정성 또는 무정형 물질의 액체 혼탁액을 사용하여 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 해리 속도에 따라 달라지고, 상기 해리 속도는 결정 크기 및 결정형에 따라 달라질 수 있다. 또는, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클에 용해 또는 혼탁시킴으로써 달성된다.
- [0223] 주사가능한 데포(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 중에 대상 화합물의 미세 캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라서, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오쏘에테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 주사가능한 데포 제형은 또한 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 미세유화액에 약물을 봉입시킴으로써 제조된다.
- [0224] 본 발명의 방법에 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로, 또는 약학적으로 허용되는 텀체와 함께, 예를 들면, 0.1 내지 99.5 %(보다 바람직하게는 0.5 내지 90 %)의 활성 성분을 함유하는 약학 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0225] 도입 방법은 또한 재충전가능하거나 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 단백질성 생물약제를 포함하여 약물의 제어된 전달을 위해 최근 수년간 다양한 서방형 중합체 장치가 개발되고 생체내에서 시험되었다. 특정 표적 부위에서 화합물의 지속적 방출을 위한 주입물을 제조하기 위해 생분해성 및 비-분해성 중합체를 둘 다 포함하여, 다양한 생체적합성 중합체(하이드로겔 포함)를 사용할 수 있다.
- [0226] 약학 조성물중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에게 독성이 없으면서, 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 목적하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 수득하기 위해 달라질 수 있다.
- [0227] 선택된 투여량 수준은 특정 화합물 또는 사용된 화합물들의 혼합물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 분비 속도, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물과 함께 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 질병, 일반적인 건강 및 이전 병력, 및 의료 분야에 공지되어 있는 유사 요인들을 포함하여 다양한 요인들에 따라 달라질 것이다.
- [0228] 당분야에 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사는 필요한 약학 조성물의 치료 효과량을 용이하게 결정하고 처방 할 수 있다. 예를 들면, 의사 또는 수의사는 목적하는 치료 효과를 달성하고 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키기 위해 필요한 것보다 낮은 수준에서 약학 조성물 또는 화합물의 용량을 출발할 수 있다. "치료 효과량"이란 목적하는 치료 효과를 야기하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로, 화합물의 효과량은 대상의 체중, 성별, 연령 및 병력에 따라 달라질 것으로 이해된다. 효과량에 영향을 미치는 다른 요인들로는 환자 질병의 중증도, 치료되는 질환, 화합물의 안정성, 및 경우에 따라, 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 또 다른 유형의 치료제가 포함될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 약제의 다른 투여에 의해 더 많은 전체 용량이 전달될 수 있다. 효능 및 투여량을 결정하는 방법은 당분야에 숙련된 자에게 공지되어 있다(본원에 참고로 인용된 문헌[Isselbacher et al., Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882 (1996)] 참조).
- [0229] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 활성 화합물의 적합한 일일 용량은 치료 효과를 제공하는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 상기 효과적인 용량은 일반적으로 전술한 요인들에 따라 달라질 것이다.
- [0230] 필요한 경우, 활성 화합물의 효과적인 일일 용량은 선택적으로 단위 투여형으로, 하루 전체에 걸쳐 적절한 간격으로 별도로 투여되는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상의 분할-용량으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 태양에서, 활성 화합물은 하루에 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 태양에서, 활성 화합물은 하루에 1회 투여될 수 있다.
- [0231] 상기 치료를 받은 환자는 영장류, 특히 인간, 및 기타 포유동물, 예를 들면, 말, 소, 돼지 및 양; 및 일반적으로

로 가금류 및 애완동물을 포함하여, 어려움에 처한 임의의 동물이다.

[0232] 특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나 또는 또 다른 유형의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "공동 투여"란 어구는 미리 투여된 치료 화합물이 신체에서 여전히 효과적인 동안 두번쩨 화합물이 투여되는 2개 이상의 상이한 치료 화합물들의 임의의 투여 형태를 말한다(예를 들면, 두 화합물은 환자에서 동시에 효과적이며, 이것은 두 화합물의 상승 효과를 포함할 수 있다). 예를 들면, 상이한 치료 화합물이 동일 제형으로 또는 별도의 제형으로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 특정 태양에서, 상이한 치료 화합물들은 서로 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 1 주일 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 상기 치료를 받는 개체는 상이한 치료 화합물들의 복합적 효과로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0233] 본 발명은 본 발명의 조성물 및 방법에서 본 발명 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 포함한다. 특정 태양에서, 본 발명의 고려되는 염으로는 알킬, 다이알킬, 트라이알킬 또는 테트라-알킬 암모늄 염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 특정 태양에서, 본 발명의 고려되는 염으로는 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데놀(deanol), 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)모폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트라이에탄올아민, 트로메타민 및 아연 염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 특정 태양에서, 본 발명의 고려되는 염으로는 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 기타 금속염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

[0234] 약학적으로 허용되는 산부가염은 또한 다양한 용매화물, 예를 들면, 물, 메탄올, 에탄올, 다이메틸포름아미드 등과의 용매화물로 존재할 수 있다. 상기 용매화물의 혼합물도 또한 제조할 수 있다. 상기 용매화물의 공급원은 결정화 용매로부터 수득되거나, 제조 또는 결정화 용매에 내재하거나, 또는 상기 용매에 외부적으로 부가될 수 있다.

[0235] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트 뿐 아니라, 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 향료, 방부제 및 산화방지제도 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0236] 약학적으로 허용되는 산화방지제의 예로는 다음이 포함된다: (1) 수용해성 산화방지제, 예를 들면, 아스콜브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 중황산 나트륨, 메타중아황산 나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 산화방지제, 예를 들면, 아스코빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트화제, 예를 들면, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등.

[0237] 특정 태양에서, 본 발명은 본 발명 화합물의 제형 또는 본원에 기술된 바와 같은 키트를 제조하고, 본원에 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위해 상기 제형 또는 키트를 사용하는 이점을 의료인에게 판매함으로서 제약 사업을 수행하는 방법에 관한 것이다.

[0238] 특정 태양에서, 본 발명은 본 발명 화합물의 제형 또는 본원에 기술된 바와 같은 키트를 판매하기 위한 유통망을 제공하고 본원에 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위해 상기 제형을 사용하기 위한 지시 자료를 환자 또는 의사에게 제공함으로써 제약 사업을 수행하는 방법에 관한 것이다.

[0239] 특정 태양에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명 화합물의 적절한 제형 및 투여량을 결정하고, 동물에서 효능 및 독성에 대해 확인된 제형의 치료 프로파일링을 수행하고, 허용되는 치료 프로필을 갖는 것으로 확인된 제제를 판매하기 위한 유통망을 제공함으로써 제약 사업을 수행하는 방법을 포함한다. 특정 태양에서, 상기 방법은 또한 의료인에서 상기 제제를 판매하기 위한 판매집단을 제공하는 것을 포함한다.

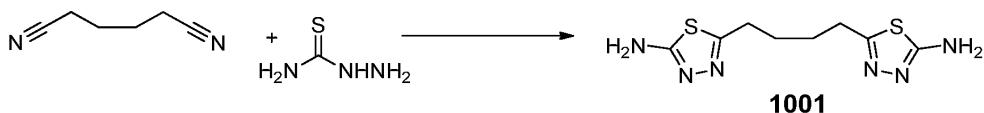
[0240] 특정 태양에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명 화합물의 적절한 제형 및 투여량을 결정하고, 상기 제형의 추가 개발 및 판매를 위한 권리를 제 3 자에게 허가함으로써 제약 사업을 수행하는 방법에 관한 것이다.

#### **실시예**

##### **실시예 1: 합성 프로토콜**

##### **연결 코어(linker core)의 합성:**

[0244] 5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-2-아민)(화합물 1001)

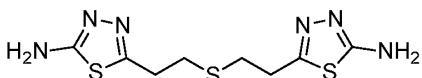


[0245]

[0246] 트라이플루오로아세트산(TFA, 75 mL) 중의 아디포니트릴(8.00 g, 73.98 mmol) 및 티오세미카바자이드(13.48 g, 147.96 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 17시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-2-아민)(화합물 1001, 13.07 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  7.00 (s, 4H), 2.84 (bs, 4H), 1.68 (bs, 4H).

[0247]

5,5'-(티오비스(에탄-2,1-다이일))비스(1,3,4-티아다이아졸-2-아민)(화합물 1002)의 합성

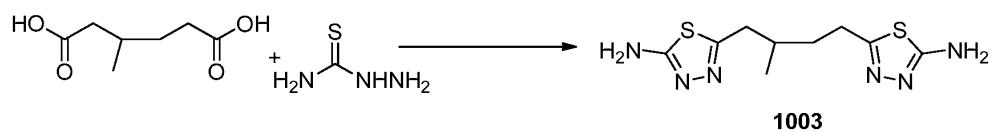


[0248]

[0249] 화합물 1002를 US/2002/0115698 A1에 개시된 바와 같이 제조하였다.

[0250]

5,5'-(2-메틸부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-2-아민)(화합물 1003)



[0251]

[0252]  $\text{POCl}_3$ (45 mL) 중의 3-메틸 아디프산(5.00 g, 31.22 mmol) 및 티오세미카바자이드(5.69 g, 62.43 mmol)의 혼합물을 90 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 5,5'-(2-메틸부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-2-아민)(화합물 1003, 8.97 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  7.00 (s, 4H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.69 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 1.89-1.46 (m, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0253]

5,5'-(프로판-1,3-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-2-아민)(화합물 1004)

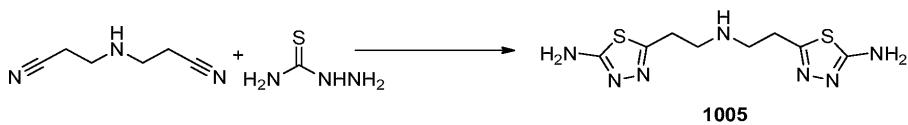


[0254]

[0255] TFA(50 mL) 중의 글루타로니트릴(5.00 g, 53.13 mmol) 및 티오세미카바자이드(9.68 g, 106.26 mmol)의 혼합물을 85 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 5,5'-(프로판-1,3-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-2-아민)(화합물 1004, 13.72 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  7.06-7.03 (s, 4H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.02 - 1.95 (m, 2H).

[0256]

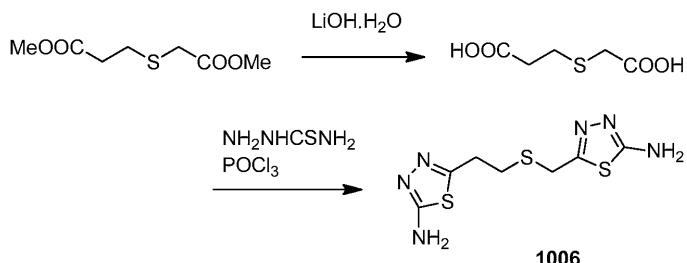
5-(2-((2-(5-아미노-1,3,4-티아다이아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-아민(화합물 1005)



[0257]

[0258] TFA(10 mL) 중의 3,3'-이미노다이프로피오니트릴(1.50 g, 12.18 mmol) 및 티오세미카바자이드(2.22 g, 24.36

mmol)의 혼합물을 85 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 5-(2-((2-(5-아미노-1,3,4-티아다이아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-아민(화합물 1005, 1.47 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  6.95 (s, 4H), 2.90 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.83 (d, J = 6.3 Hz, 4H).

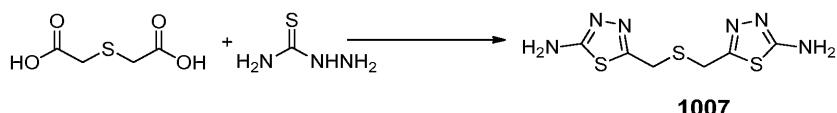


[0259]

[0260] THF/MeOH/물(60 mL, 4:1:1) 중의 메틸 3-((2-메톡시-2-옥소에틸)티오)프로파노에이트(5.0 g, 26 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(4.375 g, 101 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(약(이하 ~로 기재하기도 함) 100 mL)로 희석하고 생성된 용액을 HCl(6 N)로 산성화하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 증발시켜 3-((카복시메틸)티오)프로피온산(3.64 g, 85 %)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.55-2.57 (t, 2H) 2.75-2.79 (t, 2H) 3.27 (s, 2H) 12.41 (s, 2H).

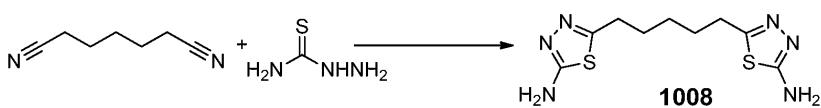
[0261]

3-((카복시메틸)티오)프로피온산(3.64 g, 22.2 mmol) 및 티오세미카바자이드(4.1 g, 45 mmol)의 혼합물에 옥시염화 인(25 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90 °C에서 3시간 동안 교반한 후에 다진 얼음에 서서히 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 여과액을 고체 수산화 나트륨을 사용하여 약 pH 13으로 염기성화하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 45 °C에서 진공하에 밤새 건조하여 화합물 1006(~3 g, 50 %)을 황갈색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.79-2.83 (t, 2H) 3.06-3.10 (t, 2H) 3.99 (s, 2H) 7.04 (s, 2H) 7.16 (s, 2H).



[0262]

[0263] POCl<sub>3</sub>(40 mL) 중의 2,2'-티오다이아세트산(5.00 g, 33.3 mmol) 및 티오세미카바자이드(6.07 g, 66.6 mmol)의 혼합물을 90 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 주의하여 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 1007을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.18 (s, 4H), 3.96 (s, 4H).



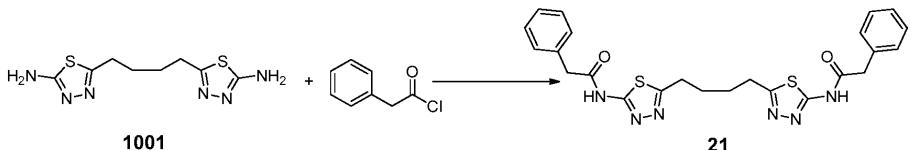
[0264]

[0265] TFA(3 mL) 중의 1,5-다이시아노펜탄(1.00 g, 8.19 mmol) 및 티오세미카바자이드(1.5 g, 16.40 mmol)의 혼합물을 85 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 1008을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  6.98 (s, 4H), 2.81 (t, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.20 (m, 2H).

#### 다이아미노 코어의 아실화:

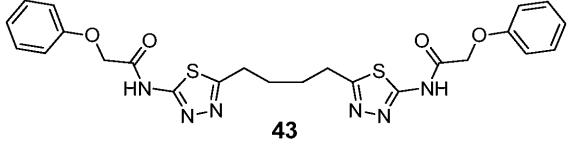
#### 방법 A: 산 염화물을 통한 방법

N,N'-(5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-5,2-다이일))-비스(2-페닐아세트아미드)(화합물 21)



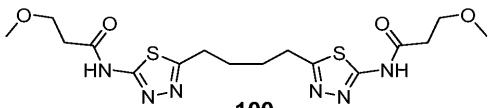
라이드(10.25 mL, 77.54 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후에 물(~200 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 N,N'-(5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-5,2-다이일)]-비스(2-페닐아세트아미드)(화합물 21, 14.02 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.66 (s, 2H), 7.34 (m, 10H), 3.81 (s, 4H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).



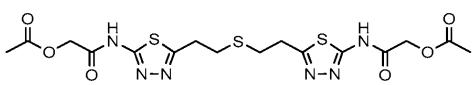
[0271]

페녹시아세틸 클로라이드를 사용하여 하기 방법에 따라 화합물 43을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 2H), 7.35–7.30 (m, 4H), 6.99–6.97 (m, 6H), 4.90 (s, 4H), 3.05 (bs, 4H), 1.79 (bs, 4H).



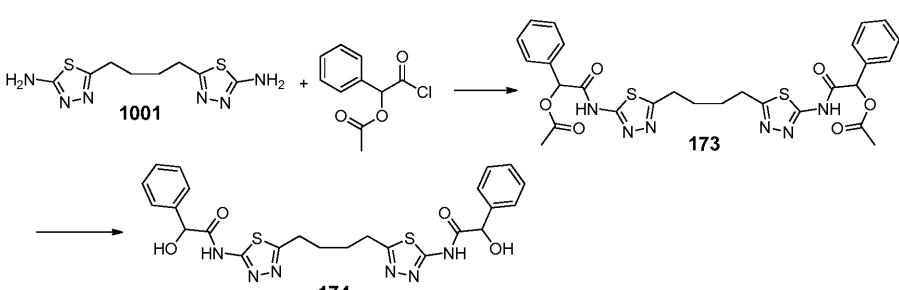
[0273]

화합물 100을 방법 A에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.42 (s, 2H), 3.64 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 4H), 3.24 (s, 6H), 3.01 (bs, 4H), 2.72 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 4H), 1.79 (bs, 4H).



[0275]

화합물 5 방법 A에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66(s, 4H), 3.27(t,  $J=6.99$  Hz, 4H), 2.95(t,  $J=7.02$  Hz, 4H), 2.12(s, 6H).

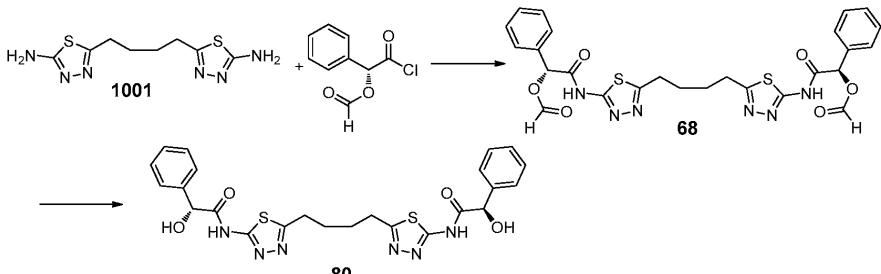


[0277]

0 °C에서 NMP(2 mL) 중의 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol)의 혼탁액에 0-아세틸만델산를로라이드(0.44 mL, 1.95 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1.5시간 동안 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 173을 수득하였다.

[0279] 플라스크를 MeOH(3 mL) 중의 화합물 173 및 암모니아(2 N)로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 생성된 물질을 오븐에서 건조하여 화합물 174를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.42 (s, 2H), 7.53–7.31 (m, 10H), 6.35 (s, 2H), 5.34 (d, J = 1.14 Hz, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).

[0280] 화합물 306을 상기 화합물 174에 대한 절차에 따라 제조하였다.



[0281]

[0282] 0 °C에서 NMP(4 mL) 중의 화합물 1001(400 mg, 1.56 mmol)의 혼탁액에 (R)-(-)-0-포르밀만델로일 클로라이드(0.61 mL, 3.90 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1.5시간 동안 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 68을 수득하였다.

[0283]

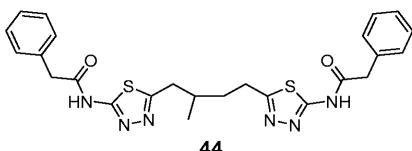
플라스크를 MeOH(5 mL) 중의 화합물 68 및 암모니아(2 N)로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 생성된 물질을 오븐에서 건조하여 화합물 80을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.53–7.31 (m, 10H), 6.34 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.75 (bs, 4H).

[0284]

[0285] -15 °C에서 NMP(13 mL) 중의 화합물 1002(544 mg, 1.89 mmol)의 혼탁액에 페닐아세틸 클로라이드(0.249 mL, 1.89 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고 물(54 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물(27 mL) 및 에틸 아세테이트(3×27 mL)로 세척하였다. 여과액을 NaOH(2.5 M)를 사용하여 pH 11로 염기성화하였다. 층을 분리하고 수층을 다이클로로메탄(3×54 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 농축하여 N-(5-((2-((2-(5-아미노-1,3,4-티아다이아졸-2-일)에틸)티오)에틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-2-페닐아세트아미드(화합물 17, 56 mg)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.71(s, 1H), 7.32(s, 5H), 3.81(s, 2H), 3.25(t, J=7.61 Hz, 2H), 3.06(t, J=7.25 Hz, 2H), 2.92(t, J=6.90 Hz, 2H), 2.85(t, J=6.86 Hz, 2H).

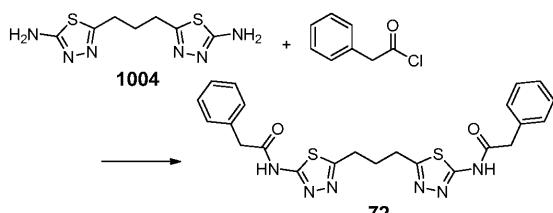
[0286]

[0287] 페닐아세틸 클로라이드(0.134 mL, 1.01 mmol) 및 에톡시아세틸 클로라이드(0.109 mL, 1.01 mmol)를 NMP(0.5 mL) 중에서 함께 혼합하였다. 이 혼합물을 실온에서 NMP(7 mL) 중의 화합물 1002(292 mg, 1.01 mmol)의 혼탁액에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 물(20 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 고진공하에 건조하였다. 미가공 물질을 분취 HPLC로 정제하였다. 화합물 26:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.69(s, 2H), 7.34(3, 5H), 4.81(s, 2H), 3.82(s, 2H), 2.96(bs, 4H), 2.14(s, 3H).



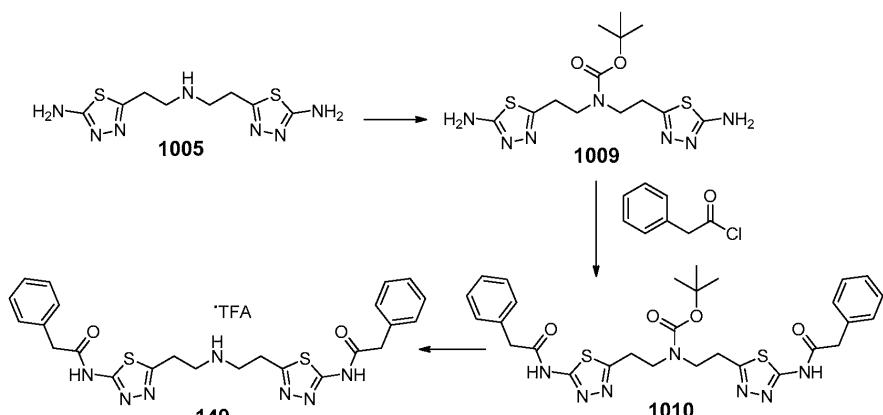
[0288]

[0289] 화합물 44를 상기에 개시된 화합물 21에 대한 절차에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.66 (s, 2H), 7.34-7.28 (m, 10H), 3.81 (s, 4H), 3.05-3.00 (m, 3H), 2.87 (dd, J = 7.9, 8.2 Hz, 1H), 1.95-1.77 (m, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H).



[0290]

[0291] 화합물 72를 상기에 개시된 화합물 21에 대한 절차에 따라 제조하였다. 0 °C에서 NMP(15 mL) 중의 다이아민 1004(0.70 g, 3.07 mmol)의 혼탁액에 페닐아세틸 클로라이드(811  $\mu\text{L}$ , 6.13 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 N,N'-[5,5'-(프로판-1,3-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-5,2-다이일)]-비스(2-페닐아세트아미드)(화합물 72, 1.37 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.68 (s, 2H), 7.38-7.27 (m, 10H), 3.82 (s, 4H), 3.06 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.17-2.12 (m, 2H).

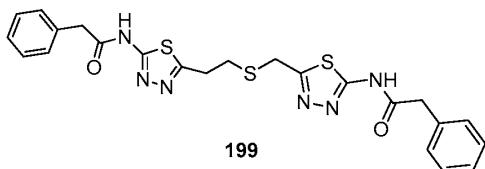


[0292]

[0293] 실온에서 DMF(12 mL) 중의 화합물 1005(100 mg, 0.37 mmol)의 혼탁액에 DMF(2 mL) 중의 (t-Boc)<sub>2</sub>O(88 mg, 0.41 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 NMP(2 mL)를 첨가한 후에 페닐아세틸 클로라이드(97  $\mu\text{L}$ , 0.74 mmol)를 첨가하였다. 반응을 1시간 동안 교반한 후에 얼음 및 물의 혼합물에 끊었다. 고체를 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 1010(180 mg)을 수득하였다.

[0294]

TFA(1.5 mL) 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(10 mL)의 혼합물 중의 상기 생성물 1010(160 mg, 0.26 mmol)을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 농축하였다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3회)로 추출하고 농축하여 N,N'-(5,5'-(아잔다이일)-비스(에탄-2,1-다이일))-비스(1,3,4-티아다이아졸-5,2-다이일))-비스(2-페닐아세트아미드) 트라이플루오로아세트산(화합물 149, 122 mg)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.81 (s, 2H), 8.75 (bs, 2H), 7.38-7.27 (m, 10H), 3.84 (s, 4H), 3.45 (d, J = 2.9 Hz, 4H), 3.39 (d, J = 6.0 Hz, 4H).

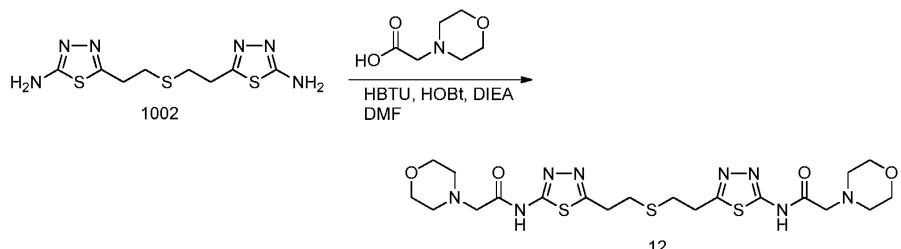


[0295]

NMP(5 mL) 중의 화합물 1006(0.274 g, 1 mmol)의 혼탁액에 폐닐 아세틸 클로라이드(0.263 mL, 2 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 물로 희석하였다. 분리된 고체를 여과하고 추가적 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 분취 HPLC로 정제하여 화합물 199를 백색 고체로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.87–2.91 (t, 2H) 3.25–3.29 (t, 2H) 3.82 (s, 4H) 4.19 (s, 2H) 7.26–7.33 (m, 10H) 12.71–12.72 (br s, 2H).

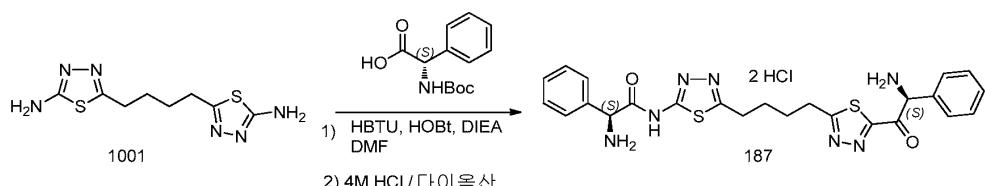
[0297]

방법 B: 웹티드 커플링 시약을 사용하는 산을 통한 방법



[0298]

5,5'-(티오비스(에탄-2,1-다이일))비스(1,3,4-티아다이아졸-2-아민)(화합물 1002, 0.69 mmol, 0.20 g, 1.0 당량)을 함유하는 플라스크에 2-모폴리노아세트산(1.52 mmol, 0.22 g, 2.2 당량), 0-(벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU, 2.20 mmol, 0.83 g, 3.2 당량), 1-하이드록시벤조트라이아졸(HOBT, 2.20 mmol, 0.29 g, 3.2 당량), DMF(5 mL)를 첨가하고 이어서, N,N-다이이소프로필에틸아민(DIEA, 5.52 mmol, 0.71 g, 0.960 mL, 8.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 물(15 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 결합하고 물 및 염수로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하였다.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 여과로 제거하고, 휘발물을 감압하에 제거하여 화합물 12(0.04 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 화합물 12:  $\delta$  3.80 (넓은 다중선, 4H), 3.34 (dd, 4H,  $J = 7.2$  Hz), 3.28 (s, 4 H), 3.00 (dd, 4H,  $J = 7.1$  Hz), 2.63 (넓은 다중선, 4H).

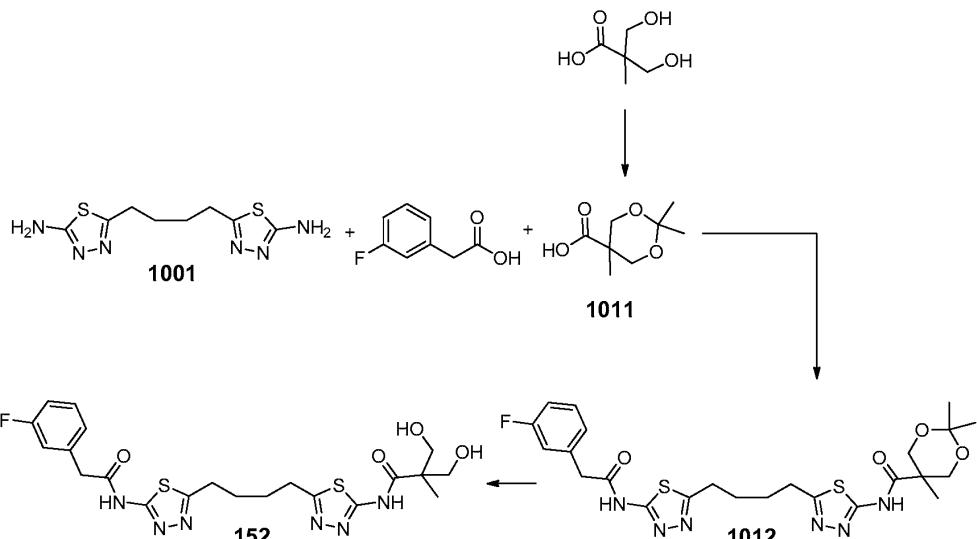


[0300]

5,5'-(부탄-1,4-다이일)비스(1,3,4-티아다이아졸-2-아민)(화합물 1101, 3.9 mmol, 1.0 g, 1.0 당량)을 함유한 플라스크에 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-페닐아세트산(8.58 mmol, 2.15 g, 2.2 당량), HBTU(12.48 mmol, 4.73 g, 3.2 당량), HOEt(12.48 mmol, 1.69 g, 3.2 당량), DMF(25 mL)를 첨가한 후에 DIEA(31.2 mmol, 4.03 g, 5.43 mL, 8.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고 물(150 mL)에 부었다. 형성된 백색 고체를 징크 염과로 수집하고 물로 세척하고 징크하에 건조하여 비스-Boc 보호된 중간체(2.47 g)를 수집하였다.

[0302]

다이클로로메탄(DCM, 20 mL) 중의 비스-Boc 보호된 중간체(2.76 mmol, 2.0 g, 1.0 당량)의 슬러리에 다이옥신 중의 HCl(4 M, 40 mmol, 10 mL)을 활발한 교반하에 첨가하였다. 혼합물을 잠시 투명하고 균일해졌고, 이어서 백색 침전물을 형성하였다. 혼합물을 밤새 교반하고 다이에틸 에테르(20 mL)로 흐석하였다. 고체를 전공 여과로 수집하고 추가적 다이에틸 에테르로 세척하고 진공하에 건조하여 화합물 187(0.9 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO,  $d_6$ ) 화합물 187:  $\delta$  9.13 (s, 4H), 7.61 (m, 4H), 7.48 (m, 6H), 6.2 (넓은 단일선, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.04 (넓은 다중선, 4H), 1.77 (넓은 다중선, 4H).



[0303]

[0304]

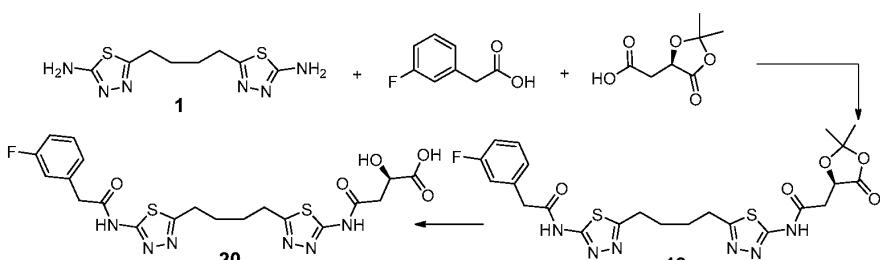
실온에서 아세톤(80 mL) 중의 2,2-비스(하이드록시메틸)프로파온산(5.00 g, 37.28 mmol)의 용액에 2,2-다이메톡시프로판(6.88 mL, 55.92 mmol) 및 p-TsOH · H<sub>2</sub>O(0.36 g, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 반응을 2시간 동안 교반한 후에 Et<sub>3</sub>N(0.30 mL)으로 켄칭하였다. 유기 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 물로 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 농축하여 목적하는 생성물 1011(5.17 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0305]

0 °C에서 DMF(20 mL) 중의 다이아민 1001(500 mg, 1.95 mmol), 3-플루오로페닐아세트산(361 mg, 2.34 mmol) 및 산 1011(442 mg, 2.54 mmol)의 혼탁액에 HOEt(791 mg, 5.85 mmol)를 첨가하고 이어서, N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC, 1.12 g, 5.85 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 내지 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 물로 회석하였다. 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH(1 내지 10 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 N-(5-(4-(5-(2-(3-플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)부틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-2,2,5-트라이메틸-1,3-다이옥산-5-카복스아미드(화합물 1012, 208 mg)를 수득하였다.

[0306]

THF(8 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물 중의 상기 생성물 1012(87 mg, 0.16 mmol) 및 TFA(2 mL)를 50 °C에서 5시간 동안 가열한 후에 감압하에 농축하였다. 미가공 잔사를 HPLC로 정제하여 N,N'-(5-(4-(5-(2-(3-플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)부틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로판아미드(화합물 152)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.68 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 7.04–7.38 (m, 1H), 7.18–7.09 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.62 (dd, J = 10.7, 29.0 Hz, 4H), 3.03 (bs, 4H), 1.77 (bs, 4H), 1.14 (s, 3H).



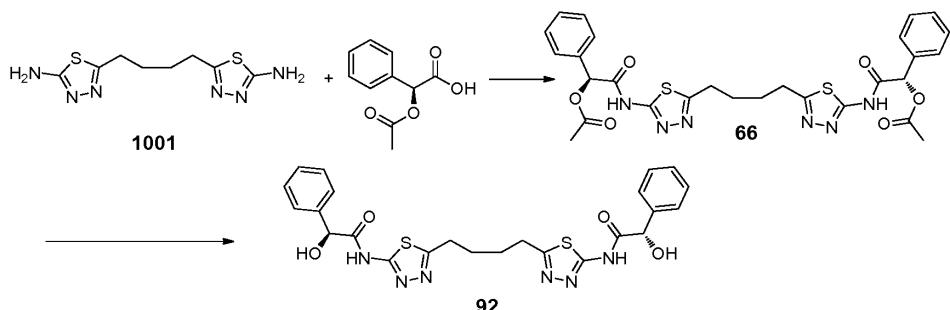
[0307]

[0308]

0 °C에서 DMF(20 mL) 중의 다이아민 1001(400 mg, 1.56 mmol), 3-플루오로페닐아세트산(313 mg, 2.03 mmol), (R)-(-)-2,2-다이메틸-5-옥소-1,3-다이옥소란-4-아세트산(353 mg, 2.03 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(200 μL)의 혼탁액에 HOEt(633 mg, 4.68 mmol)를 첨가하고 이어서, EDC(897 mg, 4.68 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C 내지 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 물로 회석하였다. 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하였다. 고체를 고온의 MeOH 및 THF의 혼합물로 추가로 세척하였다. 결합된 여과액을 농축하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH(1 내지 10

%)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (R)-N-(5-(4-(5-(2-(3-플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)부틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-3,4-다이하이드록시부탄아미드(화합물 1013, 93 mg)를 수득하였다.

[0309] THF(8 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물을 중의 상기 생성물 1013(87 mg, 0.16 mmol) 및 TFA(2 mL)를 50 °C에서 5시간 동안 가열한 후에 감압하에 농축하였다. 미가공 잔사를 HPLC로 정제하여 (R)-N-(5-(4-(5-(2-(3-플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)부틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-3,4-다이하이드록시부탄아미드(화합물 153)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.67 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 4H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.03 (bs, 4H), 2.85-2.77 (m, 2H), 1.78 (bs, 4H).

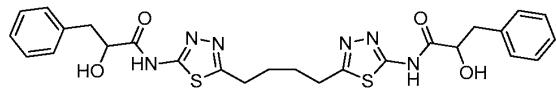


[0310]

[0311] DMF(4 mL) 중의 (S)-(+)-(R)-0-아세틸만델산(666 mg, 3.43 mmol) 및 O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU, 1.47 g, 3.86 mmol)의 혼탁액에 DIEA(0.672 mL, 3.86 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(400 mg, 1.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 66을 수득하였다.

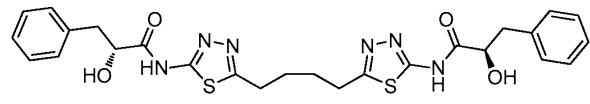
[0312]

플라스크를 MeOH(5 mL) 중의 화합물 66 및 암모니아(2 N)로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 생성된 물질을 오븐에서 건조하여 화합물 92를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.42 (s, 2H), 7.53-7.31 (m, 10H), 6.35 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).



[0313]

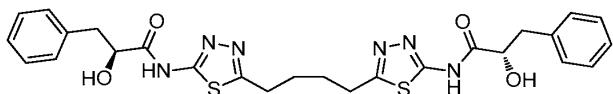
[0314] 플라스크를 DMF(3 mL) 중의 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol), DL-3-페닐락트산(285 mg, 1.716 mmol) 및 HOBT(527 mg, 3.9 mmol)로 채우고 EDC(897 mg, 4.68 mmol)를 첨가하고 이어서, 트라이에틸아민(0.87 mL, 6.24 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(약 5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 69를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.20 (s, 2H), 7.24 (m, 10H), 5.75 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.10 (m, 6H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H).



[0315]

[0316] 플라스크를 DMF(3 mL) 중의 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol), D-(+)-3-페닐락트산(285 mg, 1.716 mmol), 및 HOBT(464 mg, 3.43 mmol)로 채우고 EDC(822 mg, 4.28 mmol)를 첨가하고 이어서, 트라이에틸아민(0.718 mL, 5.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다.

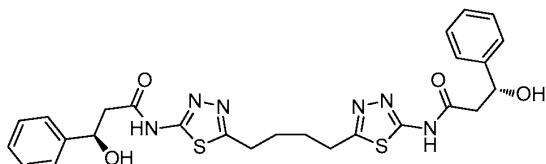
미가공 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 169를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.20 (s, 2H), 7.24 (m, 10H), 5.75 (d,  $J = 6.87$  Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H).



146

[0317]

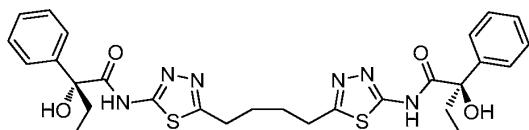
플라스크를 DMF(3 mL) 중의 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol), L-(-)-3-페닐락트산(285 mg, 1.716 mmol) 및 HOEt(464 mg, 3.43 mmol)로 채우고 EDC(822 mg, 4.28 mmol)를 첨가하고 이어서, 트라이에틸아민(0.718 mL, 5.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 146을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.27 (s, 2H), 7.31 (m, 10H), 5.78 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.87 (m, 2H), 1.79 (bs, 4H).



127

[0319]

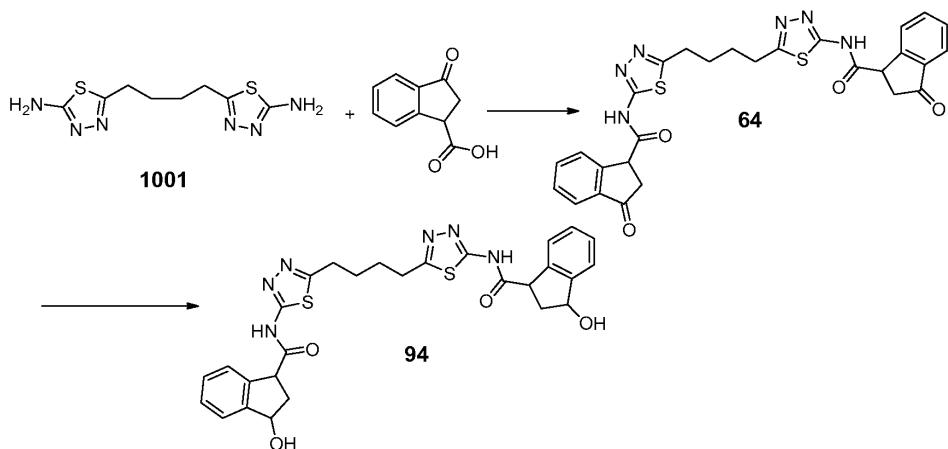
DMF(3 mL) 중의 (R)-(+)-3-하이드록시-3-페닐프로파온산(285 mg, 1.72 mmol) 및 HATU(719 mg, 1.89 mmol)의 혼탁액에 DIEA(0.329 mL, 1.89 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH를 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 127을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.38 (s, 2H), 7.34 (m, 10H), 5.56 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 3.04 (bs, 4H), 2.80 (m, 4H), 1.80 (bs, 4H).



143

[0321]

DMF(3 mL) 중의 (R)-2-하이드록시-2-페닐부티르산(310 mg, 1.72 mmol) 및 HATU(719 mg, 1.89 mmol)의 혼탁액에 DIEA(0.329 mL, 1.89 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 미가공 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 143을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 7.65$  Hz, 4H), 7.34 (m, 6H), 2.99 (bs, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.74 (bs, 4H), 0.80 (t, 6H).

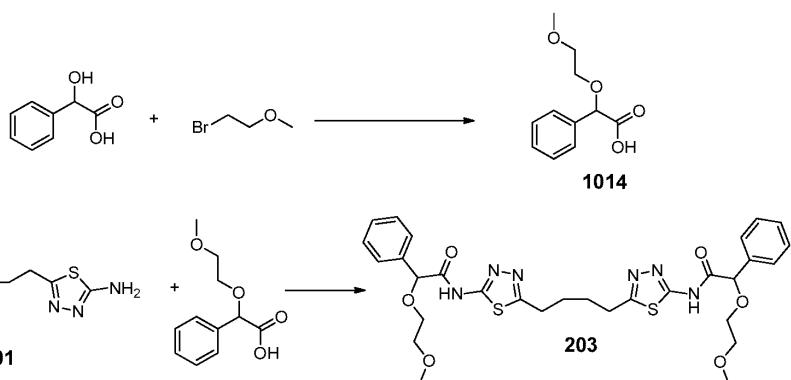


[0323]

[0324] DMF(5 mL) 중의 3-옥소-1-인단카복시산(604 mg, 3.43 mmol) 및 HATU(1.47g, 3.86 mmol)의 혼탁액에 DIEA(0.672 mL, 3.86 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(400 mg, 1.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 옅은 갈색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 64를 수득하였다.

[0325]

[0325] 0 °C에서 EtOH(20 mL) 중의 화합물 64(100 mg, 0.175 mmol)의 혼탁액에 NaBH<sub>4</sub>(15 mg, 0.384 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에 HCl (1 N)로 켄칭하였다. 혼합물을 HCl(1 N)과 EtOAc로 분리하고, 유기 추출물을 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고 추가적으로 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 94를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.81 (s, 2H), 7.34 (m, 8H), 5.56 (m, 2H), 5.11 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.05 (bs, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H).



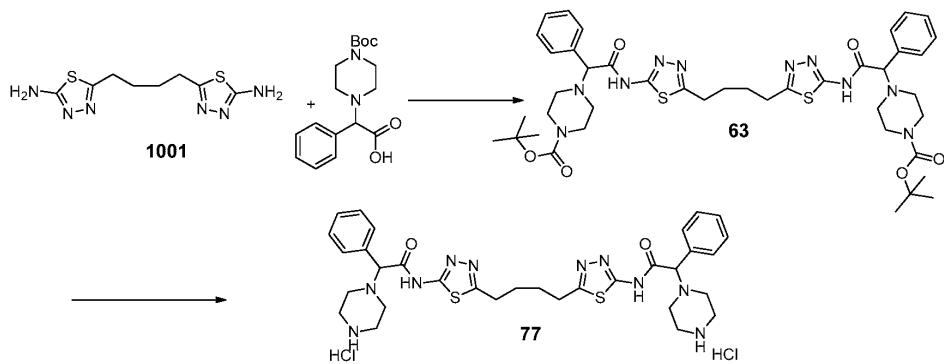
[0326]

[0327] 0 °C에서 DMF(10 mL) 중의 DL-만델산(1 g, 6.57 mmol)의 용액에 NaH(700 mg, 19.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반한 후에 2-브로모에틸 메틸 에테르(1.24 mL, 13.1 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 교반하고 서서히 실온으로 밤새 가온한 후에 HCl(1 N)로 켄칭하였다. 혼합물을 HCl(1 N)과 EtOAc로 분리하고, 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1014를 수득하였다.

[0328]

[0328] DMF(3 mL) 중의 화합물 1014(500 mg, 2.37 mmol) 및 HATU(995 mg, 2.62 mmol)의 혼탁액에 DIEA(0.456 mL, 2.62 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(277 mg, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~6 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 203을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.58 (s, 2H), 7.49–7.37 (m, 10H), 5.22 (s, 2H), 3.66–3.54 (m, 8H), 3.27 (s, 6H), 3.01 (bs, 4H), 1.75 (bs, 4H).



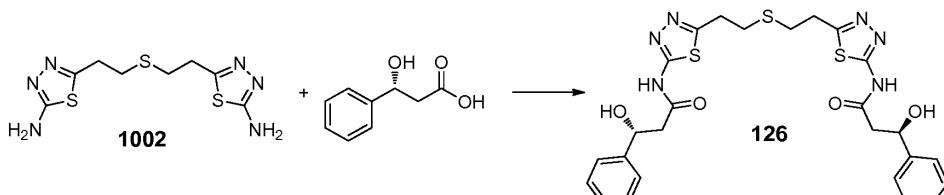
[0329]

[0330]

DMF(5 mL) 중의 2-(4-Boc-페페라진일)-2-페닐아세트산(1.1 g, 3.43 mmol) 및 HATU(1.47g, 3.86 mmol)의 혼탁액에 DIEA(0.672 mL, 3.86 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(400 mg, 1.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH를 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 63을 수득하였다.

[0331]

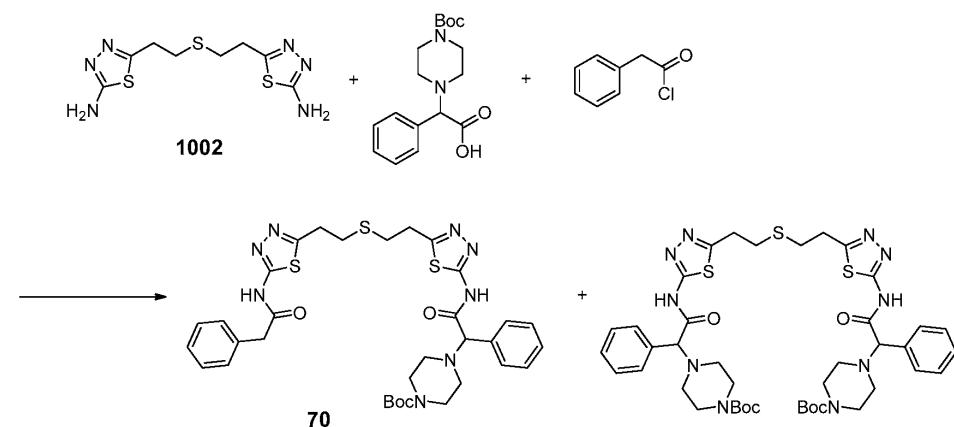
플라스크를 1,4-다이옥산(6 mL) 중의 화합물 63 및 HCl(4 N)로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하고 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하고 건조하여 화합물 77을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10 (bs, 4H), 7.51–7.41 (m, 10H), 4.90 (bs, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.15 (bs, 8H), 3.03 (bs, 4H), 2.73 (bs, 8H), 1.76 (bs, 4H).



[0332]

[0333]

DMF(3 mL) 중의 (R)-(+)-3-하이드록시-3-페닐프로파온산(254 mg, 1.53 mmol) 및 HATU(640 mg, 1.68 mmol)의 혼탁액에 DIEA(0.292 mL, 1.68 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1002(200 mg, 0.693 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 126을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.40 (s, 2H), 7.38 (m, 10H), 5.55 (m, 2H), 5.09 (m, 2H), 3.27 (t, 4H), 2.95 (t, 4H), 2.82 (m, 4H).

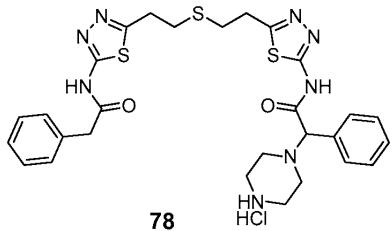


[0334]

[0335]

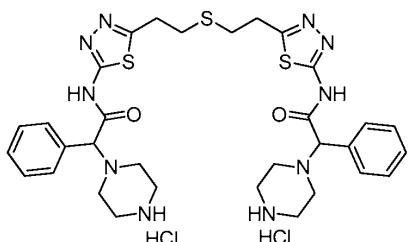
플라스크를 DMF(3 mL) 중의 화합물 1002(200 mg, 0.693 mmol), 2-(4-Boc-페페라진일)-2-페닐아세트산(244 mg, 0.763 mmol) 및 HOEt(187 mg, 1.39 mmol)로 채우고 EDC(332 mg, 1.73 mmol)를 첨가하고 이어서, 트라이에틸아민(0.290 mL, 2.08 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 페닐아세틸 클로라이드(0.037 mL, 0.277 mmol)를 0 °C에서 적가하고 1시간 동안 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색

침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 70 및 76을 수득하였다.



[0336]

플라스크를 1,4-다이옥산(6 mL) 중의 화합물 70 및 HCl(4 N)으로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하고 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하고 건조하여 화합물 78을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.70 (s, 2H), 8.97 (bs, 2H), 7.50–7.29 (m, 10H), 4.72 (bs, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.27 (t, 4H), 3.15 (bs, 4H), 2.92 (t, 4H), 2.70 (bs, 4H).



[0338]

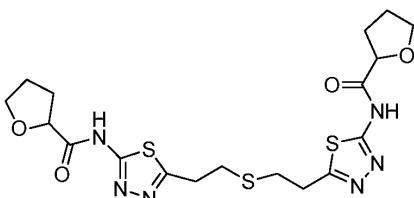
플라스크를 1,4-다이옥산(6 mL) 중의 화합물 76 및 HCl(4 N)으로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하고 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하고 건조하여 화합물 79를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.87 (s, 2H), 9.03 (bs, 4H), 7.50–7.40 (m, 10H), 4.67 (bs, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.28 (t, 4H), 3.14 (bs, 8H), 2.97 (t, 4H), 2.71 (bs, 8H).

[0340]

아미드 커플링의 일반적인 절차 (하기 실시예에 사용됨):

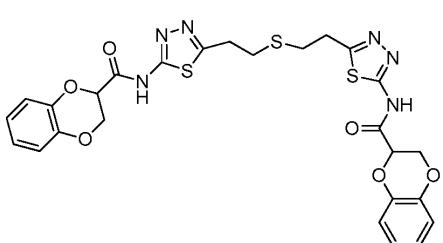
[0341]

DMF 중의 카복시산(2 당량)의 혼탁액(0.2 M)에 HATU(2 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반하고 이어서, 아민(1 당량) 및 DIPEA(4 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하였다.



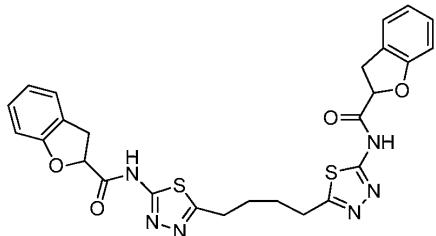
[0342]

화합물 39: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 다이메틸설포사이드-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.89–2.01 (m, 6H) 2.18–2.29 (m, 2H) 2.95–3 (m, 4H) 3.79–3.86 (m, 2H) 3.94–4.02 (m, 2H) 4.55–4.6 (m, 2H) 12.29 (brs, 2H).



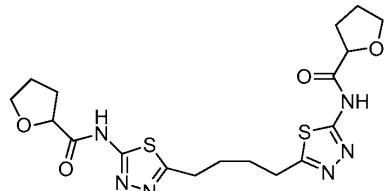
[0344]

[0345] 화합물 41:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.93–2.98 (m, 4H) 3.27–3.32 (m, 4H), 4.46 (s, 4H), 5.18–5.2 (br s, 2H) 6.88–7.03 (m, 8H) 12.87–12.92 (br s, 2H).



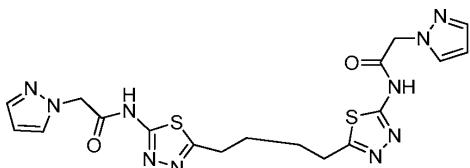
[0346]

[0347] 화합물 51:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.78 (br s, 4H) 3.05–3.06 (br s, 4H), 3.38–3.40 (m, 2H) 3.54–3.63 (m, 2H) 5.44–5.50 (m, 2H) 6.92–7.26 (m, 8H) 12.78 (br s, 2H).



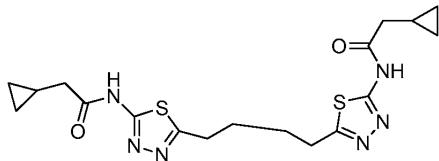
[0348]

[0349] 화합물 54:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.92–2.03 (m, 10H) 2.17–2.28 (m, 2H) 3.05 (br s, 4H) 3.79–3.85 (m, 2H) 3.94–4.01 (m, 2H) 4.55–4.59 (m, 2H) 12.27(br s, 2H).



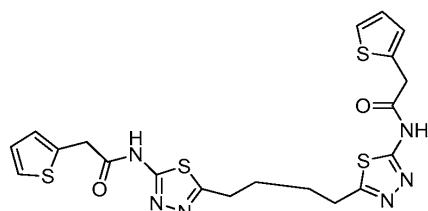
[0350]

[0351] 화합물 60:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.77 (br s, 4H) 3.04 (br s, 4H) 5.20 (s, 4H) 6.31 (br s, 2H) 7.49 (br s, 2H) 7.79 (br s, 2H) 12.80 (br s, 2H).



[0353]

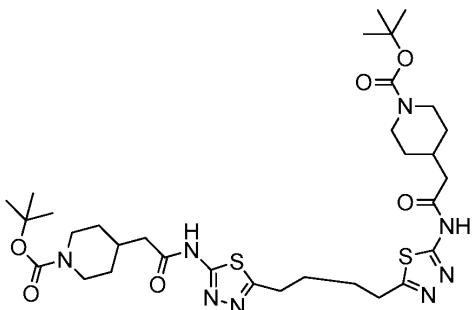
[0354] 화합물 85:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.20–0.21 (br s, 4H) 0.48–0.50 (br s, 4H) 1.79 (br s, 4H) 2.35–2.38 (br s, 4H) 3.04 (br s, 4H) 12.32 (br s, 2H).



[0355]

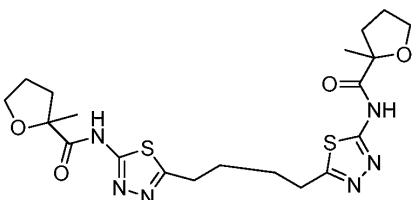
[0356] 화합물 87:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.78 (br s, 4H) 3.03 (br s, 4H) 4.05 (s, 4H)

6.99 (br s, 4H) 7.42–7.44 (m, 2H) 12.68 (br s, 2H).



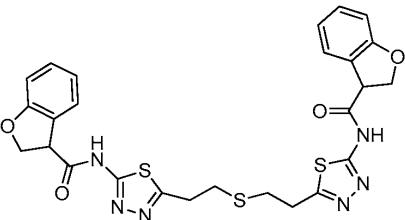
[0357]

[0358] 화합물 114:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸설폐사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.01–1.12 (m, 4H) 1.40 (s, 18H) 1.61–1.65 (m, 4H) 1.78 (br s, 4H) 1.95 (br s, 2H) 3.84 (m, 4H) 2.65–2.75 (m, 4H) 3.03 (br s, 4H) 3.89–3.93 (m, 4H) 12.39 (br s, 2H).



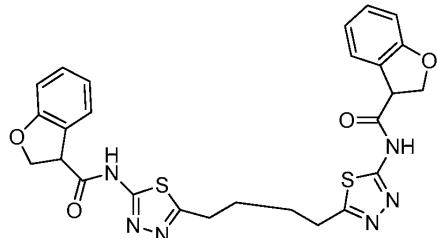
[0359]

[0360] 화합물 123:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸설폐사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.43 (s, 6H) 1.79–1.94 (m, 10H) 2.22–2.31 (m, 2H) 3.05 (br s, 4H) 3.85–4.01 (m, 4H) 11.85 (br s, 2H).



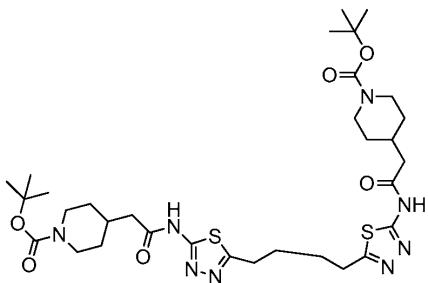
[0361]

[0362] 화합물 133:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸설폐사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.92–2.97 (m, 4H) 3.26–3.30 (m, 4H) 4.61–4.87 (m, 6H) 6.83–6.89 (m, 4H) 7.16–7.21 (m, 2H) 7.36–7.38 (m, 2H) 12.95 (br s, 2H).

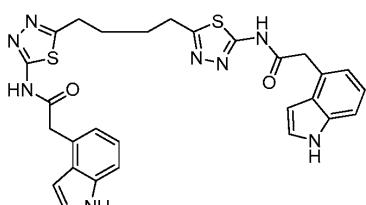


[0363]

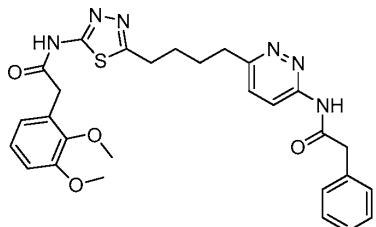
[0364] 화합물 135:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸설폐사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.77 (br s, 4H) 3.03 (br s, 4H) 4.60–4.87 (m, 6H) 6.83–6.89 (m, 4H) 7.16–7.22 (m, 2H) 7.36–7.38 (m, 2H) 12.92 (br s, 2H).



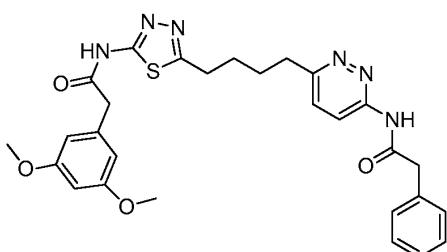
[0366] 화합물 114:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.01–1.12 (m, 4H) 1.40 (s, 18H) 1.61–1.65 (m, 4H) 1.78 (br s, 4H) 1.95 (br s, 2H) 3.84 (m, 4H) 2.65–2.75 (m, 4H) 3.03 (br s, 4H) 3.89–3.93 (m, 4H) 12.39 (br s, 2H).



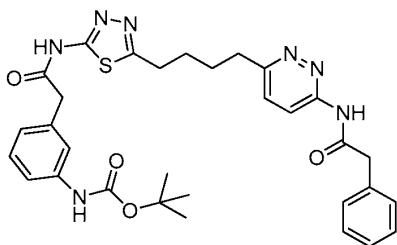
[0368] 화합물 323:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.76 (brs, 4H) 3.01(brs, 4H) 4.02 (s, 4H) 6.56 (s, 2H) 6.94–7.05 (m, 4H) 7.31–7.33 (m, 4H) 11.12 (brs, 2H) 12.69 (s, 2H).



[0370] 화합물 397:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.67–3.82 (m, 10H) 6.85–7.03 (m, 4H) 7.26–7.36 (m, 5H) 7.55–7.58 (d, 1H) 8.18–8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

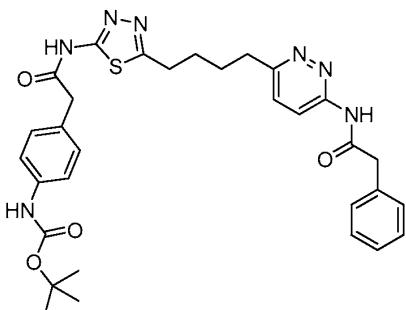


[0372] 화합물 398:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.72–3.78 (m, 10H) 6.42–6.51 (m, 4H) 7.36 (m, 5H) 7.54–7.58 (d, 1H) 8.18–8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



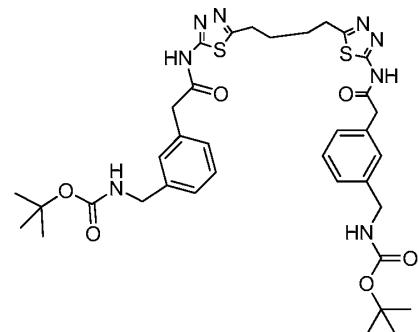
[0373]

화합물 399:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.48 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.74–3.78 (m, 4H) 6.92–6.94 (m, 1H) 7.20–7.36 (m, 7H) 7.51–7.58 (m, 2H) 8.18–8.21 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0375]

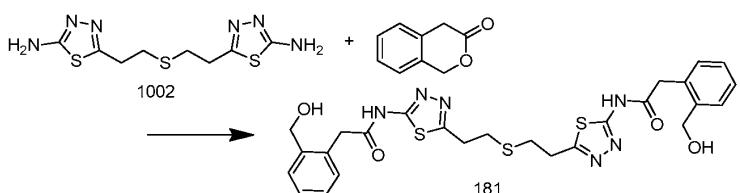
화합물 400:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.48 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.71–3.78 (m, 4H) 7.18–7.42 (m, 9H) 7.54–7.58 (m, 2H) 8.18–8.21 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0376]

화합물 324:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.39 (s, 18H) 1.76 (brs, 4H) 3.01(brs, 4H) 3.79 (s, 4H) 4.11–4.13 (brs, 4H) 7.13–7.38 (m, 8H) 12.65 (s, 2H).

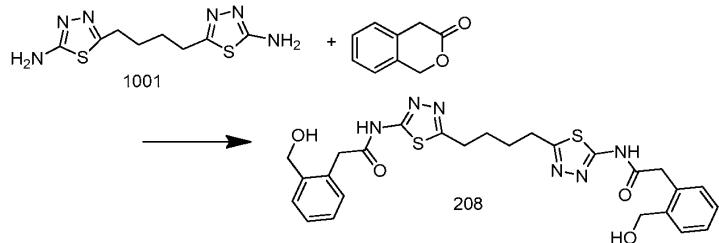
방법 C: 에스테르/락톤과의 알루미늄 아미드 커플링을 통한 방법



[0380]

톨루엔(9 mL) 중의 화합물 1002(288 mg, 1.00 mmol)의 혼탁액에 3-이소크로마논(311 mg, 2.10 mmol)을 첨가하고 이어서, 트라이메틸 알루미늄(톨루엔 중 2 M, 1.0 mL, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75 °C에서 15시간 동안 교반하고 실온으로 냉각하고 애탈 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(3×20 mL) 및 염화 나트륨 용액(10 %, 10 mL)로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 미가공 생성물을 HPLC로 정제하여 N,N'-(5,5'-(티오비스(에탄-2,1-다이일))비스(1,3,4-티아다이아졸-5,2-다이일))비스(2-(2-

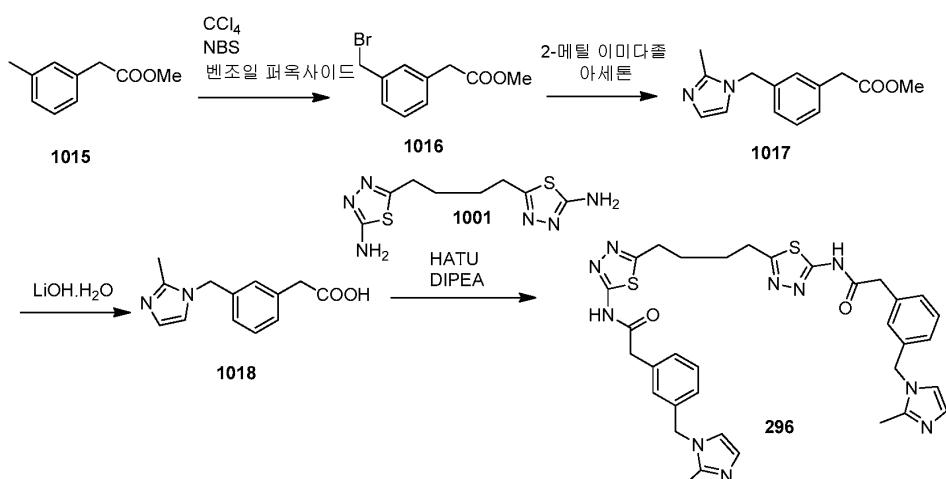
(하이드록시메틸)페닐)아세트아미드)(화합물 181, 78 mg)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.42(d, J=6.84 Hz, 2H), 7.26(bs, 6H), 4.57(s, 4H), 3.90(s, 4H), 3.27(t, J =6.62 Hz, 4H), 2.94(t, J =6.44 Hz, 4H).



[0382]

[0383]

톨루엔(8 mL) 중의 화합물 1001(256 mg, 1.00 mmol)의 혼탁액에 3-이소크로마논(311 mg, 2.10 mmol)을 첨가하고 이어서, 트라이메틸 알루미늄(톨루엔 중 2 M, 1.0 mL, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75 °C에서 15시간 동안 교반하고 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(3×20 mL) 및 염화 나트륨 용액(10 %, 10 mL)로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 미가공 생성물을 HPLC로 정제하여 N,N'-(5,5'-(티오비스(에탄-2,1-다이일))비스(1,3,4-티아다이아졸-5,2-다이일))비스(2-(2-(하이드록시메틸)페닐)아세트아미드)(화합물 208, 62 mg)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.41(s, 2H), 7.26(s, 6H), 4.56(s, 4H), 3.01(bs, 4H), 1.76(bs, 4H).



[0384]

[0385]

사염화 탄소(150 mL) 중의 화합물 1015(3.2 g, 19.5 mmol)의 용액에 N-브로모모석신이미드(3.47 g, 19.6 mmol) 및 벤조일 폐옥사이드(10 mg, 촉매)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류한 후에 고온 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하고, 수득된 잔사를 에틸아세테이트/헥산(20 %)으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1016(2 g, 42 % 수율)을 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 3.66 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.51(s, 2H) 7.35 (m, 4H).

[0386]

아세톤(10 mL) 중의 화합물 1016(0.243 g, 1 mmol)의 용액에 2-메틸 이미다졸(0.41 g, 5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류한 후에 감압하에 농축하고, 수득된 잔사를 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1017(0.17 g, 69 % 수율)을 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.37 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 5.07 (s, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.96-7.02 (m, 2H) 7.23-7.33 (m, 3H).

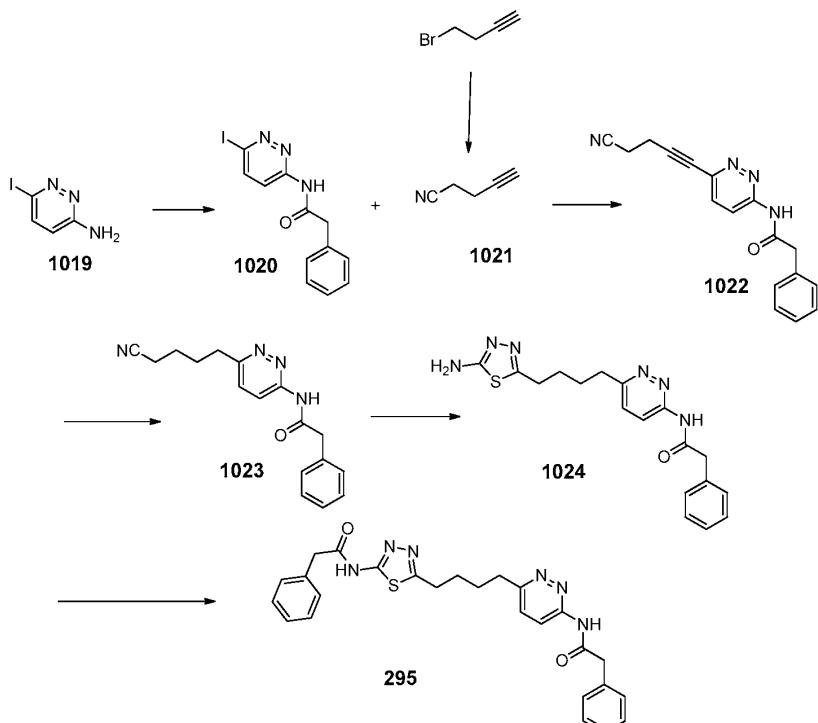
[0387]

THF/MeOH/물(10 mL, 2 mL, 2 mL) 중의 화합물 1017(0.17 g, 0.69 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.06 g, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~20 mL)로 희석하고, 생성된 용액을 아세트산으로 산성화하였다. 수증을 농축하고, 생성물을 분취 HPLC로 단리하였다. 수득된 잔사를 물(5 mL)에 용해시키고, 농축 염산(83  $\mu$ L)을 첨가한 후에 농축 및 건조하여 화

합물 1018(0.15 g)을 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0388]

DMF(3 mL) 중의 카복시산 1018(105 mg, 0.39 mmol)의 혼탁액에 HATU(150 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반하고 이어서, 아민 1001(50.5 mg, 0.197 mmol) 및 DIPEA(0.14 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 296(112 mg, 83 %)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.76 (brs, 4H) 2.38 (s, 6H) 3.01(brs, 4H) 3.82 (s, 4H) 5.25 (s, 4H) 7.09–7.38 (m, 12H) 12.64–12.67 (brs, 2H).



[0389]

[0390]

0 °C에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15 mL) 중의 화합물 1019(1.5 g, 6.8 mmol)의 혼탁액에  $\text{Et}_3\text{N}$ (1.9 mL, 13.6 mmol)을 적가하고 이어서, 페닐 아세틸 클로라이드(1.07 mL, 8.1 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 교반한 후에 서서히 실온으로 2일 동안 가온하였다. 미가공 물질을 헥сан 중의 EtOAc(0 내지 25 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1020을 수득하였다.

[0391]

0 °C에서 DMSO(30 mL) 중의 4-브로모-1-부틴(7 g, 53 mmol)의 용액에 NaI(7.94 g, 53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 0 °C로 냉각하고 이어서, NaCN(5.2 g, 106 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 2.5시간 동안 가열한 후에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1021을 수득하였다.

[0392]

아르곤 대기하에  $\text{Et}_3\text{N}$ (3 mL) 및 THF(6 mL) 중의 화합물 1020(400 mg, 1.18 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (41 mg, 0.059 mmol) 및 CuI(11 mg, 0.059 mmol)의 혼합물에 화합물 1021(187 mg, 2.36 mmol)을 첨가한 후에 60 °C에서 밤새 가열하였다. 용매를 제거한 후에, 잔사를 헥сан 중의 EtOAc(0 내지 60 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1022를 수득하였다.

[0393]

EtOAc(60 mL) 및 EtOH(15 mL)의 혼합물 중의 화합물 1022(118 mg, 0.406 mmol)의 용액에  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (50 mg, 0.356 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물에 수소를 혼합물을 통해 밸포시키고 1시간 동안 교반하였다. Pd 촉매를 여과하여 제거하고, 여과액을 농축하여 화합물 1023을 수득하였다.

[0394]

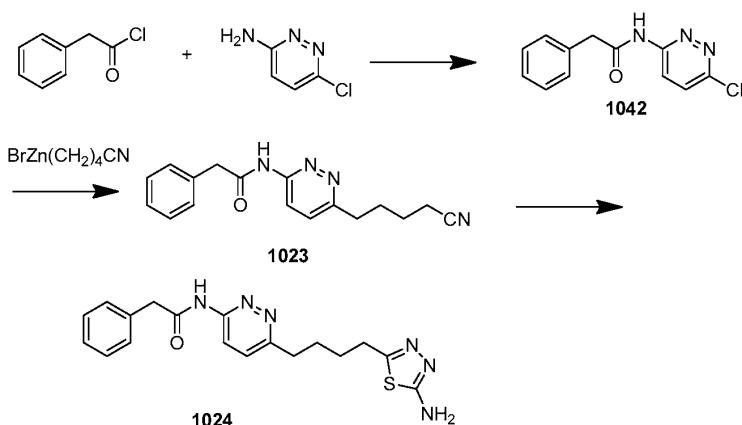
TFA(3 mL) 중의 화합물 1023(127 mg, 0.431 mmol) 및 티오세미카바자이드(51 mg, 0.561 mmol)의 혼합물을 85 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 혼합물을 NaOH 펠렛으로 염기성화(pH 10)하였다. 미가공 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1024를 수득하였다.

[0395]

0 °C에서 NMP(1 mL) 중의 화합물 1024(38.4 mg, 0.104 mmol)의 용액에 폐닐 아세틸 클로라이드(0.017 mL, 0.125 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1.5시간 동안 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 295를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 10H), 3.81-3.78 (d, J = 8.43 Hz, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

[0396]

또한, 화합물 1024를 하기 절차에 따라 제조할 수 있다:



[0397]

19 °C에서 NMP(279 mL) 중의 3-아미노-6-클로로피리다진(11.14 g, 86.0 mmol)의 용액에 내부 온도(Ti)를 28 °C 이하로 유지하면서 폐닐아세틸 클로라이드(18.2 mL, 137.6 mmol)를 5분 동안 적가하였다. 생성된 혼합물을 19 °C에서 90분 동안 교반하고 열음물(557 mL)에 부었다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물(2×110 mL) 및 다이에틸 에테르(110 mL)로 세척하였다. 생성물을 밤새 고진공하에 건조하여 N-(6-클로로피리다진-3-일)-2-페닐아세트아미드(화합물 xxx, 18.8 g)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57(s, 1H), 8.40(d, J=9.636 Hz, 1H), 7.90(d, J=9.516 Hz, 1H), 7.36(m, 5H) 3.82(s, 2H)

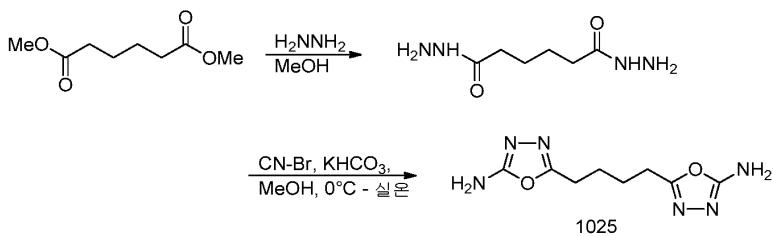
[0399]

내부 온도 프로브 및 첨가 깔때기를 갖춘 3구 플라스크(1000 mL)를 Ar<sub>(g)</sub>로 세척하였다. 양의 아르곤암하에 4-시아노부틸아연 브로마이드(THF 중 0.5 M, 500 mL, 250 mmol)를 첨가 깔때기에 채운 후에 실온에서 반응 용기에 첨가하였다. 고체 N-(6-클로로피리다진-3-일)-2-페닐아세트아미드(20.6 g, 83.3 mmol)를 교반된 용액에 실온에서 Ar<sub>(g)</sub> 흐름하에 첨가하고 이어서, NiCl<sub>2</sub>(dppp)(4.52 g, 8.33 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 19 °C에서 240분 동안 교반한 후에 에탄올(120 mL)로 켄칭하였다. 물(380 mL)을 교반된 적색 용액에 첨가하여 탁한 침전물을 수득하였다. 에틸 아세테이트(760 mL)를 첨가하고 30분 동안 완전히 교반하였다. 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과로 제거하였다. 이어서, 모액을 분별 깔때기로 옮기고, 유기층을 H<sub>2</sub>O(380 mL), 에틸렌다이아민 테트라아세트산 용액(0.5 %, 380 mL)으로 세척하고 다시 H<sub>2</sub>O(380 mL)로 세척하였다. 유기층을 로토증발로 농축하였다. 생성된 적색 오일을 EtOAc(200 mL)에 재용해시키고 HCl(1 M, 380 mL)을 완전히 교반된 플라스크에 첨가하였다. 30분 후에 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 수중을 수집하였다. 유기층을 HCl(1 M, 2×380 mL)로 추출하였다. 이어서, 수중의 pH를 중탄산 나트륨 용액(7.5 %)을 사용하여 약 7로 조절하고, 옅은 황색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물(200 mL) 및 다이에틸 에테르(2×200 mL)로 세척하였다. 고체를 밤새 고진공하에 건조하여 N-(6-(4-시아노부틸)피리다진-3-일)-2-페닐아세트아미드(화합물 1023, 14.76 g)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.29(s, 1H), 8.23(d, J=9.036 Hz, 1H), 7.59(d, J=9.246 Hz, 1H), 7.32(m, 5H), 3.79(s, 2H), 2.90(t, J= 7.357 Hz, 2H), 2.56(t, J= 7.038 Hz, 2H), 1.79(t, J= 7.311 Hz, 2H), 1.63(t, J= 7.01 Hz, 2H).

[0400]

N-(6-(4-시아노부틸)피리다진-3-일)-2-페닐아세트아미드(14.7 g, 50.2 mmol)를 개방형 상부 환류 응축기를 갖춘 등근 바닥 플라스크(250 mL)에 채웠다. 플라스크에 티오세미카바자이드(5.03 g, 55.2 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(88 mL)을 첨가하였다. 반응 슬리리를 65 °C 배쓰에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한

후에, H<sub>2</sub>O(150 mL)를 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 교반된 중탄산 나트륨 용액(7.5 %, 1400 mL)에 서서히 옮기고 0 °C 배쓰에서 냉각하였다. 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물(2×200 mL) 및 다이에틸 에테르(2×200 mL)로 세척하고 고진공하에 밤새 건조하였다. 황백색 고체를 DMSO(200 mL) 중에서 슬러리화하고 내부 온도가 65 °C에 이를 때까지 80 °C 배쓰에서 가열하였다. DMSO(105 mL)를 플라스크의 벽을 세척하는데 사용하였다. H<sub>2</sub>O(120 mL)를 용액이 약간 탁해질 때까지 서서히 첨가한 후에 혼합물을 가열 배쓰로부터 제거하고 교반하면서 주위온도로 냉각하였다. 열은 녹색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물(200 mL) 및 다이에틸 에테르(2×200 mL)로 세척하였다. 고체를 밤새 고진공하에 건조하여 N-(6-(4-(5-아미노-1,3,4-티아다이아졸-2-일)부틸)파리다진-3-일)-2-페닐아세트아미드(화합물 1024, 15.01 g)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.28(s, 1H), 8.23(d, J=8.916 Hz, 1H), 7.59(d, J=8.826 Hz, 1H), 7.36(m, 5H), 7.07(s, 2H), 3.78(s, 2H), 2.87(t, J= 6.799 Hz, 4H), 1.69(br, 4H).



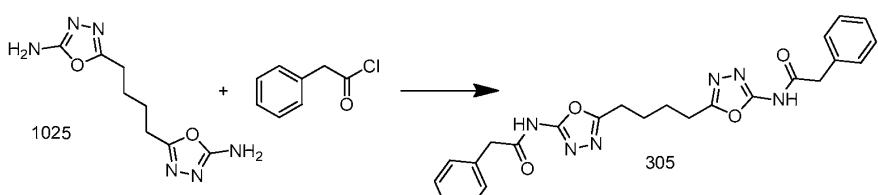
[0401]

[0402]

MeOH(20 mL) 중의 다이메틸 아디페이트(28.7 mmol, 5.0 g, 4.7 mL, 1.0 당량)의 용액에 무수 하이드라진(229.6 mmol, 7.36 g, 7.51 mL, 8.0 당량)을 첨가하고 혼합물을 50 °C로 가열하여 백색 침전물을 수득하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각하였다. 백색 고체를 여과로 수집하고 추가적 MeOH로 세척한 후에 고진공하에 건조하여 아디포하이드리지드(4.6 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 2H), 4.14 (s, 4H), 2.00 (br s, 4H), 1.46 (br s, 4H).

[0403]

MeOH(25 mL) 중의 아디포하이드리지드(12.49 mmol, 4.0 g, 1.0 당량), 중탄산 칼륨(15.61 mmol, 1.56 g, 1.25 당량)의 0 °C로 냉각된 슬러리에 고체 브롬화 시아노겐(13.74 mmol, 1.44 g, 1.1 당량)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 교반하고 실온으로 1시간 동안 가온한 후에 밤새 교반하였다. 회발물을 감압하에 제거하고 고체를 물로 희석하였다. pH를 NaOH(2.5 N)를 사용하여 12로 조절하고, 고체를 여과로 수집하였다. 백색 고체를 물로 세척하고 고진공하에 건조하여 옥사다이아졸 1025(1.73 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  6.85 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 1.68 (s, 4H).



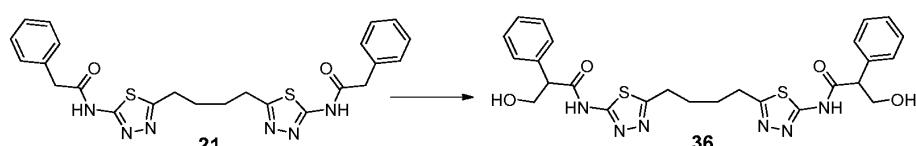
[0404]

[0405]

NMP(9 mL) 중의 옥사다이아졸 1025(181 mg, 0.81 mmol)의 혼탁액에 트라이에틸아민(0.564 mL, 4.05 mmol)을 첨가하고 혼합물을 70 °C로 가온하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 이어서, 페닐아세틸 클로라이드(0.234 mL, 1.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 온도를 70 °C에 15시간 동안 고정한 후에 실온으로 냉각하였다. 미가공 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 화합물 305(0.015 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  11.74(s, 2H), 7.33(s, 10H), 3.74(s, 4H), 2.85(s, 4H), 1.76(s, 4H)

[0406]

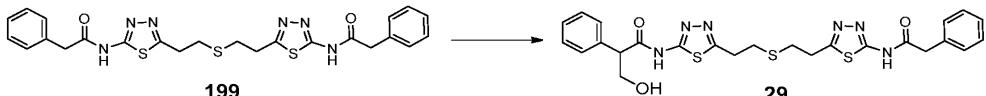
### 다이아식 학회 코어의 자유화:



[0407]

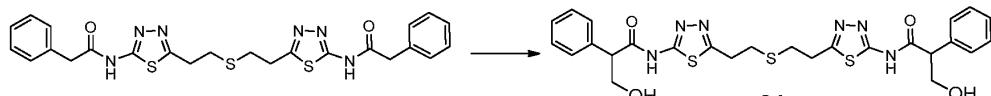
[0408]

실온에서 THF(250 mL) 및 H<sub>2</sub>O(20 mL)의 혼합물 중의 화합물 21(2.25 g, 4.57 mmol)의 혼탁액에 NaOH(1.83 g, 45.67 mmol) 및 포름알데하이드 용액(물 중 37 %, 14.83 mL, 182.70 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60 °C에서 7시간 동안 가열한 후에 0 °C로 냉각하고 HCl 수용액을 사용하여 pH 7로 산성화하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 N,N'-(5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-5,2-다이일)]-비스(3-하이드록시-2-페닐프로판아미드)(화합물 36, 624 mg)를 수득하였다. 여과액으로부터의 제 2 침전물을 추가적 생성물(1.29 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (bs, 2H), 7.35-7.30 (m, 10H), 5.09 (bs, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.02 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).



[0409]

THF(50 mL) 및 MeOH(5 mL)의 혼합물 중의 화합물 199(300 mg, 0.572 mmol)의 혼탁액에 탄산 칼륨(158 mg, 1.144 mmol) 및 포름알데하이드 용액(물 중 37 %, 2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 후에 0 °C로 냉각하고 HCl 수용액을 사용하여 pH 7로 산성화하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 29를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34-7.26 (m, 10H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.24 (t, 4H), 2.93 (t, 4H).

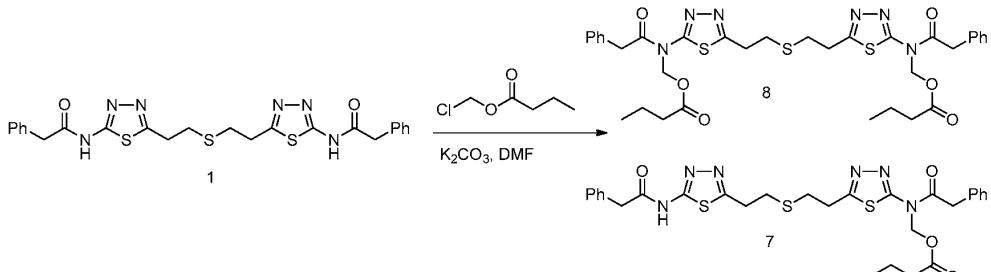


[0411]

실온에서 THF(250 mL), MeOH(20 mL) 및 H<sub>2</sub>O(20 mL)의 혼합물 중의 화합물 199(2.0 g, 3.81 mmol)의 혼탁액에 NaOH(1 N, 20 mL) 및 포름알데하이드 용액(물 중 37 %, 15 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열한 후에 0 °C로 냉각하고 HCl 수용액을 사용하여 pH 7로 산성화하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 24를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.67 (bs, 2H), 7.36-7.30 (m, 10H), 5.10 (bs, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.61 (d, 2H), 3.27 (t, 4H), 2.95 (t, 4H).

[0413]

전구약물:



[0414]

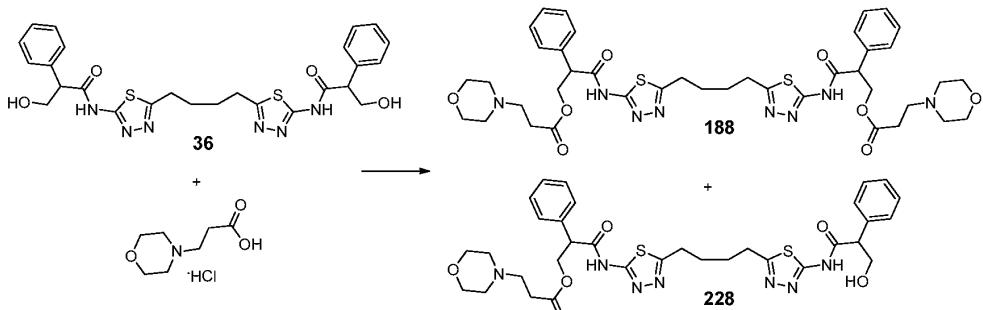
N,N'-(5,5'-(디오비스(에탄-2,1-다이일))비스(1,3,4-티아다이아졸-5,2-다이일))비스(2-페닐아세트아미드)(화합물 1, 9.4 mmol, 5.0 g, 1.0 당량)를 함유하는 플라스크에 DMF(100 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20.98 mmol, 2.89 g, 2.2 당량) 및 클로로메틸 부티레이트(20.98 mmol, 2.86 g, 2.62 mL, 2.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후에 물(200 mL) 및 EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(2×100 mL)로 추출하고, 유기층을 결합시키고 물 및 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하였다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 여과로 제거하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 화합물을 역상 크로마토그래피(MeCN, H<sub>2</sub>O)로 정제하여 화합물 8(0.235 g) 및 화합물 7(0.126 g)을 수득하였다.

[0416]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) 화합물 8: δ 7.31 (m, 10H), 6.18 (s, 4H), 3.82 (s, 4H), 3.17 (dd, 2H, J = 6.8

Hz), 2.92 (dd, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 2.93 (m, 4H), 2.32 (dd, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 1.54 (dt, 2H,  $J = 7.2, 7.4$  Hz), 0.87 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz).

[0417]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO,  $d_6$ ) 화합물 7:  $\delta$  12.68 (s, 1H), 7.32 (m, 10H), 6.18 (s, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.26 (dd, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.17 (dd, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 2.93 (m, 4H), 2.32 (dd, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 1.54 (dt, 2H,  $J = 7.2, 7.4$  Hz), 0.87 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz).



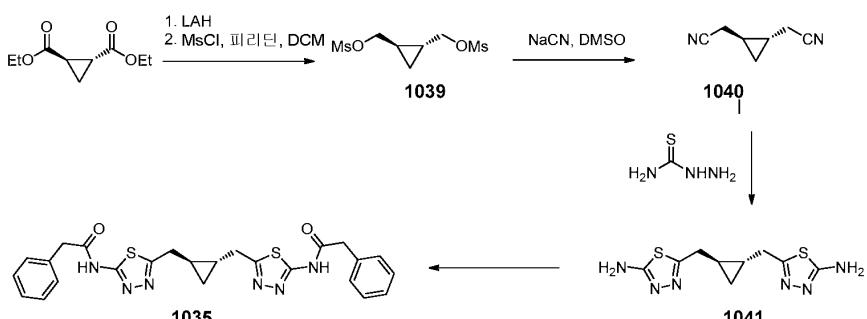
[0418]

[0419]

0 °C에서 DMF(20 mL) 중의 3-모폴린-4-일-프로피온산하이드로클로라이드(500 mg, 2.56 mmol)의 혼탁액에 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(534 mg, 2.79 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 40분 동안 교반하고 이어서, 다이올 36(642 mg, 1.16 mmol) 및 4-DMAP(454 mg, 3.72 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C 내지 실온에서 3.5시간 동안 교반한 후에 EtOAc 및 냉수로 희석하였다. 유기층을 분리하고 물(3×50 mL) 및 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 농축하였다. 미가공 생성물을 EtOAc 중의 MeOH(10 내지 25 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 {[5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다이아졸-5,2-다이일)]-비스(아잔다이일)}-비스(3-옥소-2-페닐프로판-3,1-다이일)-비스(3-모폴리노프로파노에이트)(화합물 188, 340 mg) 및 극성이 작은 생성물인 3-((5-(4-[5-(3-하이드록시-2-페닐프로판아미도)-1,3,4-티아다이아졸-2-일]부틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)아미노)-3-옥소-2-페닐프로필 3-모폴리노프로파노에이트(화합물 228, 103 mg)를 수득하였다. 화합물 188:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.80 (s, 2H), 7.39 (m, 10H), 4.62 (t,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 4.33-4.27 (m, 4H), 3.48 (bs, 8H), 3.02 (bs, 4H), 2.45 (bs, 8H), 2.25 (bs, 8H), 1.76 (bs, 4H).

[0420]

화합물 228:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD-d4)  $\delta$  7.43-7.37 (m, 10H), 4.71 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.62 (bs, 4H), 3.11 (bs, 4H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.40 (bs, 4H), 1.90 (bs, 4H).



[0421]

[0422]

0 °C에서 THF(20 mL) 중의 다이에틸 트랜스-1,2-사이클로프로판다이카복시레이트(5.00 g, 26.85 mmol)의 용액에 LAH(67.13 mL, THF 중 1.0 M, 67.13 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1.5시간 동안 교반한 후에  $\text{H}_2\text{O}$ (20 mL), NaOH(2 N 수용액, 20 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 활발히 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 농축하여 목적하는 다이올(2.73 g)을 무색 오일로서 수득하였다.

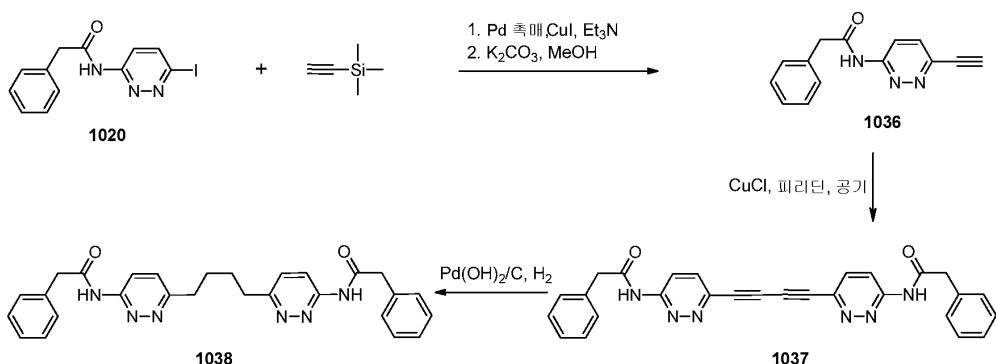
[0423]

0 °C에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75 mL) 중의 다이올(2.00 g, 19.58 mmol)의 혼합물에 피리딘(6.34 mL, 78.33 mmol)을 첨가하고

이어서,  $\text{MsCl}$ (3.33 mL, 43.08 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온하였다. 반응을  $\text{H}_2\text{O}$ 로 켄칭하고 에테르로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 농축하여 화합물 1039를 수득하였다. 이 미가공 생성물을  $\text{DMSO}$ (75 mL)에 용해시키고,  $\text{NaCN}$ (2.88 g, 58.75 mmol) 및  $\text{NaI}$ (294 mg, 1.96 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45 °C에서 8시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각하고  $\text{EtOAc}$  및  $\text{H}_2\text{O}$ 로 희석하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 농축하여 미가공 생성물 1040을 수득하고, 이를 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0424] 트라이플루오로아세트산(TFA, 20 mL) 중의 화합물 1040 및 티오세미카바자이드(3.75 g, 41.12 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물 및 에테르로 세척하고 건조하여 화합물 1041(472 mg)을 수득하였다.

[0425] 0 °C에서 1-메틸-2-피롤리돈(NMP, 5 mL) 중의 화합물 1041(70 mg, 0.26 mmol)의 혼탁액에 페닐아세틸 클로라이드(72  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후에 물(~3 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 1035(37 mg)를 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 2H), 7.34–7.27 (m, 10H), 3.82 (s, 4H), 3.04 – 2.75 (m, 4H), 1.14–1.12 (m, 2H), 0.63–0.59 (m, 2H).



[0426]

[0427] 아르곤 대기하에 실온에서 THF(20 mL) 중의 화합물 1020(1.50 g, 4.42 mmol), 에틴일트라이메틸실란(813  $\mu\text{L}$ , 5.75 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (310 mg, 0.44 mmol) 및  $\text{CuI}$ (59 mg, 0.31 mmol)의 용액에  $\text{Et}_3\text{N}$ (6.16 mL, 44.23 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 5시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각하고 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고, 미가공 잔사를 헥산 중의  $\text{EtOAc}$ (10 내지 50 %)로 용리하는 실리카 젤을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물(1.21 g)을 고체로서 수득하였다.

[0428]

$\text{MeOH}$ (100 mL) 중의 앞서 밀한 중간체(1.07 g, 3.48 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.40 g, 2.90 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 잔사를  $\text{EtOAc}$  및  $\text{H}_2\text{O}$ 의 혼합물에 재용해시키고  $\text{HCl}$  수용액(1 N)을 사용하여 pH 7로 중성화하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 농축하였다. 미가공 잔사를 헥산 중의  $\text{EtOAc}$ (10 내지 50 %)로 용리하는 실리카 젤을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 알킨 1036(0.48 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

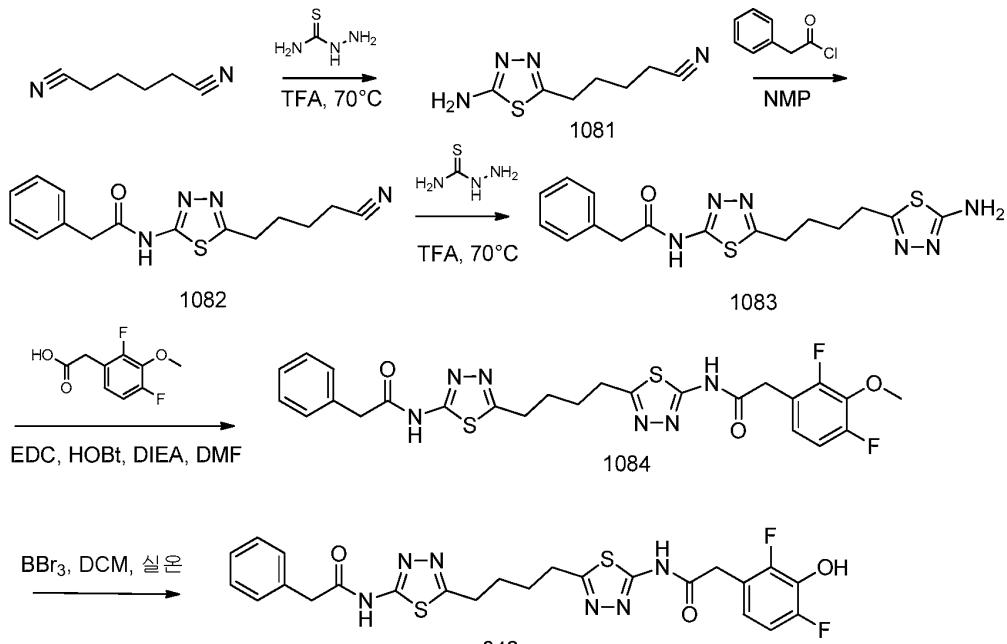
[0429]

실온에서 피리딘(5 mL) 중의 알킨 1036(52 mg, 0.22 mmol)의 용액에  $\text{CuCl}$ (4.3 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 모든 출발 물질이 소비되는 동안 생성된 혼합물을 공기 기류하에 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액(~2 mL)으로 희석하였다. 황백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하고 건조하였다. 이 미가공 비스-아세틸렌 생성물 1037(52 mg)을 추가적 정제없이 후속 단계에 사용하였다.

[0430]

모든 출발 물질이 소비되는 동안에  $\text{DMF}$ (5 mL) 및  $\text{THF}$ (10 mL)의 혼합물 중의 화합물 1037(52 mg) 및  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (100 mg)의 혼합물을 실온에서 1 atm의  $\text{H}_2$ 하에 3시간 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 여과로 제거하고, 여과액을 농축하였다. 미가공 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의  $\text{MeOH}$ (1 내지 10 %)로 용리하는 실리카 젤을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 1038(18 mg)을 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.26 (s, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.97$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.77$  Hz, 2H), 7.36–7.24 (m, 10H), 3.78

(s, 4H), 2.90 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H).



[0431]

[0432] TFA(50 mL) 중의 아디포니트릴(19.02 g, 175.8 mmol)의 용액에 티오세미카바자이드(16.02 g, 175.8 mmol)를 첨가하고 혼합물을 70 °C에서 4시간 동안 아르곤 대기하에 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 물(200 mL)로 희석하고 고체 NaOH를 사용하여 pH를 7로 조절하여 백색 침전물을 수득하고, 이를 여과로 수집하고 물로 세척하였다. 고체를 고진공하에 건조하여 화합물 1081(9.22 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO,  $d_6$ ):  $\delta$  7.02 (br s, 2H) 2.84 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.67 (m, 4H).

[0433]

NMP(12.5 mL) 중의 화합물 1081(0.625 g, 2.87 mmol)의 용액에 폐닐아세틸 클로라이드(0.487 g, 0.42 mL, 3.15 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 아르곤 대기하에 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, 고체를 여과로 수집하였다. 고체를 물로 세척하고 고진공하에 건조하여 화합물 1082(0.805 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO,  $d_6$ ):  $\delta$  12.65 (s, 1H) 7.31 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.00 (t, 2H,  $J= 7.3$  Hz), 2.53 (t, 2H,  $J= 7.1$  Hz), 1.78 (dq, 2H,  $J= 7.3, 7.1$  Hz), 1.61 (dq, 2H,  $J= 7.3, 7.1$  Hz).

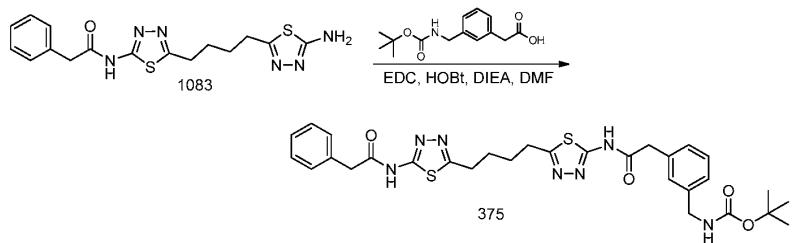
[0434]

TFA(10 mL) 중의 화합물 1082(0.49 g, 1.33 mmol)의 용액에 티오세미카바자이드(0.23 g, 1.46 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70 °C에서 밤새 아르곤 대기하에 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 물(50 mL)로 희석하고, 고체 NaOH를 사용하여 pH를 7로 조절하여 백색 침전물을 수득하고, 이를 여과로 수집하고 물로 세척하였다. 고체를 고진공하에 건조하여 화합물 1083(0.367 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO,  $d_6$ ):  $\delta$  12.70 (s, 1H) 7.34 (br s, 5H), 7.16 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.71 (br s, 4H).

[0435]

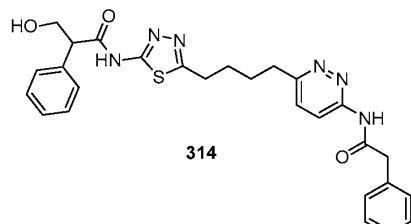
DMF(4 mL) 중의 화합물 1083(0.10 g, 0.267 mmol), 2,4-다이플루오로-3-메톡시페닐아세트산(0.058 g, 0.267 mmol), EDC(0.127 g, 0.667 mmol), HOBr(0.090 g, 0.667 mmol)의 용액에 DIEA(0.171 g, 0.231 mL, 1.335 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤 대기하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, 형성된 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하고 고진공하에 건조하였다. 미가공 화합물 1084를 정제없이 후속 단계에서 사용하였다. 다이클로로메탄(1 mL) 중의 화합물 1084(0.050 g, 0.091 mmol)의 용액에  $\text{BBr}_3$ (1.0 mL, 1 mmol, 다이클로로메탄 중 1.0 M)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 아르곤 대기하에 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(5 mL)으로 희석하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(15 mL)로 희석하고 pH를 12로 조절하였다. 수증을 다이클로로메탄(4×5 mL)으로 세척하고 pH를 4로 조절하였다. 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하고 고진공하에 건조하여 화합물 346(0.029 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO,  $d_6$ ):  $\delta$  12.66 (s, 2H), 10.12 (s, 1H), 7.33 (s, 5H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.81 (s, 2H),

3.02 (br s, 4H), 1.76 (br s, 4H).



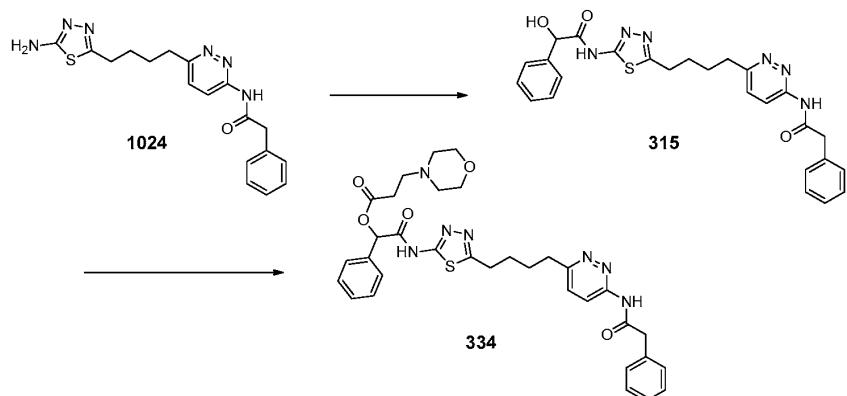
[0436]

[0437] DMF(8 mL) 중의 화합물 1083(0.05 g, 0.133 mmol), Boc-3-아미노메틸-페닐아세트산(0.035 g, 0.133 mmol), EDC(0.064 g, 0.332 mmol), HOBT(0.045 g, 0.332 mmol)의 용액에 DIEA(0.086 g, 0.115 mL, 0.665 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 아르곤 대기하에 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 끓고, 형성된 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하고 고진공하에 건조하여 화합물 375(0.023 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO,  $d_6$ ):  $\delta$  12.66 (s, 2H), 7.27 (m, 10H), 4.11 (br s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.01(br s, 4H), 1.76 (br s, 4H), 1.39 (s, 9H).



[0438]

[0439] 플라스크를 0 °C에서 DMF(2 mL) 중의 화합물 1024(100 mg, 0.27 mmol) 및 트로픽산(54 mg, 0.326 mmol)으로 채우고 HOBT(88 mg, 0.652 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(156 mg, 0.815 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 3시간 동안 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하여 화합물 314를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 8.82 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d,  $J$  = 9.72 Hz, 1H), 7.36–7.28 (m, 10H), 4.10–4.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

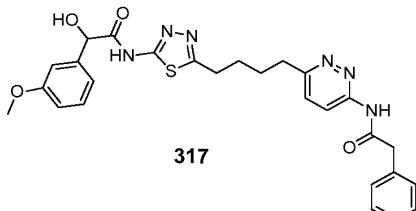


[0440]

[0441] 플라스크를 0 °C에서 화합물 1024(500 mg, 1.36 mmol) 및 DMF(10 mL) 중의 DL-만델산(248 mg, 1.63 mmol)으로 채우고 HOBT(441 mg, 3.26 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(781 mg, 4.08 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 10분 동안 교반한 후에 실온으로 가온하고 10분 동안 교반한 후에 0 °C에서 물(~50 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하여 화합물 315를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 8.82 Hz, 1H), 7.58–7.50 (m, 3H), 7.36–7.28 (m, 8H), 6.35 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H),

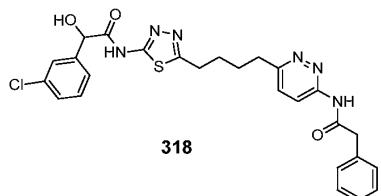
1.73 (bs, 4H).

[0442] DMF(10 mL) 중의 3-모풀린-4-일-프로피온산하이드로클로라이드(209 mg, 1.07 mmol)의 혼탁액에 EDCI(308 mg, 1.61 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고 이어서, 화합물 315(447 mg, 0.889 mmol) 및 4-DMAP(261 mg, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C 내지 실온에서 6시간 동안 교반한 후에 염음물(~50 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미 가공 물질을 EtOAc 중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 334를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.45 Hz, 1H), 7.58–7.26 (m, 11H), 6.14 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.63 (bs, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H).



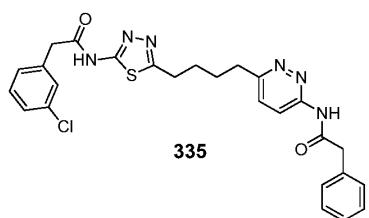
[0443]

[0444] 화합물 317을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.40 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36–6.87 (m, 9H), 6.35 (bs, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.78 (m, 5H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



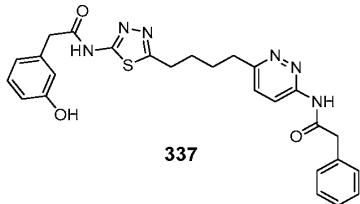
[0445]

[0446] 화합물 318을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.43 Hz, 1H), 7.60–7.27 (m, 10H), 6.51 (bs, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



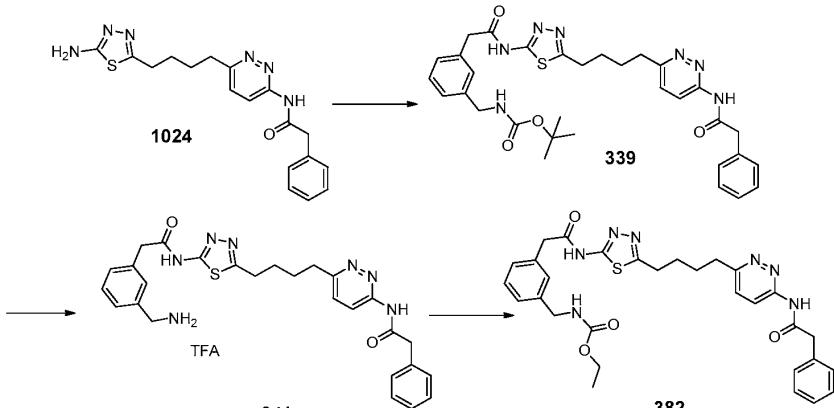
[0447]

[0448] 플라스크를 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 1024(50 mg, 0.135 mmol) 및 3-클로로페닐아세트산(28 mg, 0.163 mmol)으로 채우고 HOBT(44 mg, 0.326 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(78 mg, 0.408 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 1시간 동안 교반한 후에 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물 및 에테르로 세척한 후에 건조하여 화합물 335를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36–7.28 (m, 9H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0449]

[0450] 화합물 337을 화합물 335에 대한 상기 절차에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 8.37 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d,  $J$  = 9.63 Hz, 1H), 7.36–7.09 (m, 6H), 6.75–6.65 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0451]

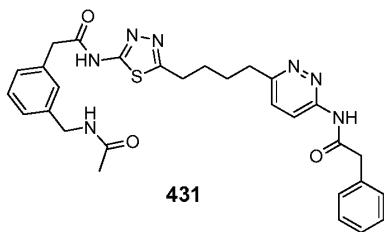
[0452] 화합물 339, 341, 382: 플라스크를 0 °C에서 DMF(2 mL) 중의 화합물 1024 (100 mg, 0.27 mmol) 및 Boc-3-아미노메틸-페닐아세트산(86 mg, 0.325 mmol)으로 채우고 HOBT(88 mg, 0.65 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(156 mg, 0.812 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 5분 동안 교반한 후에 실온으로 가온하고 1.5시간 동안 교반한 후에 0 °C에서 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물 및 에테르로 세척한 후에 건조하여 화합물 339를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 8.82 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d,  $J$  = 9.42 Hz, 1H), 7.36–7.13 (m, 9H), 4.13–4.11 (d,  $J$  = 10.62, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H).

[0453]

다이클로로메탄(2 mL) 중의 화합물 339(50 mg, 0.081 mmol)의 혼탁액에 0 °C에서 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후에 진공하에 건조상태까지 증발시켰다. 에테르를 첨가하고, 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 에테르 및 다이클로로메탄으로 세척한 후에 건조하여 화합물 341을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 8.82 Hz, 1H), 8.14–8.11 (bs, 2H), 7.58–7.54 (d,  $J$  = 9.42 Hz, 1H), 7.36–7.13 (m, 9H), 4.06–4.03 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

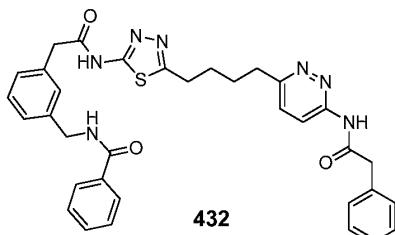
[0454]

0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 341(10 mg, 0.0159 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(4.4  $\mu\text{L}$ , 0.0317 mmol)을 적가하고 이어서, 에틸 클로로포르메이트(1.8  $\mu\text{L}$ , 0.0191 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 30분 동안 교반한 후에 0 °C에서 물(~1 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 382를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 8.82 Hz, 1H), 7.67–7.58 (bs, 1H), 7.58–7.54 (d,  $J$  = 9.42 Hz, 1H), 7.36–7.13 (m, 9H), 4.18–4.16 (m, 2H), 4.06–4.0 (q, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.19–1.13 (t, 3H).



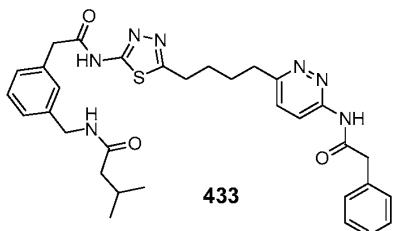
[0455]

[0456] 화합물 431을 화합물 382에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 7.57–7.54 (d, J = 9.51 Hz, 1H), 7.38–7.15 (m, 9H), 4.25–4.24 (d, J = 5.64 Hz, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H).



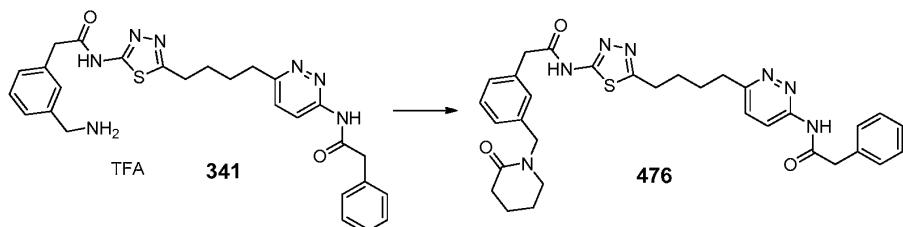
[0457]

[0458] 화합물 432를 화합물 382에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.63 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.04–9.01 (m, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 7.93–7.89 (d, J = 9.51 Hz, 2H), 7.58–7.25 (m, 13H), 4.50–4.48 (d, J = 5.91 Hz, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0459]

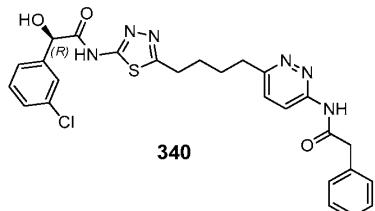
[0460] 화합물 433을 화합물 382에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.63 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.31–8.21 (m, 1H), 8.20–8.19 (d, J = 9.57 Hz, 1H), 7.57–7.54 (d, J = 8.73 Hz, 1H), 7.35–7.13 (m, 9H), 4.26–4.24 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H), 0.86–0.85 (d, J = 3.99 Hz, 6H).



[0461]

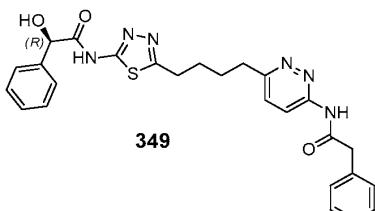
[0462] 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 341(70 mg, 0.111 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(31  $\mu$ L, 0.22 mmol)을 적가하고 이어서, 5-브로모발레릴 클로라이드(12  $\mu$ L, 0.122 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 칼륨 tert-부톡사이드(50 mg, 0.445 mmol)를 0 °C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반한 후에 0 °C에서 물(~2 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여

과하고 증발시켰다. 미가공 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 476을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.42 Hz, 1H), 7.36–7.13 (m, 9H), 4.50 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.35 (bs, 2H), 3.20 (bs, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.30 (bs, 2H), 1.68–1.80 (d, 6H).



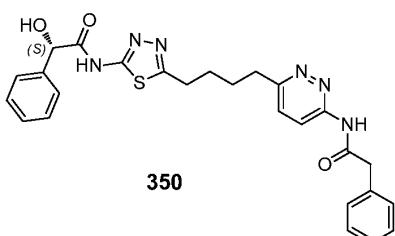
[0463]

[0464] 화합물 340을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.24 Hz, 1H), 7.60–7.27 (m, 10H), 6.51 (bs, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



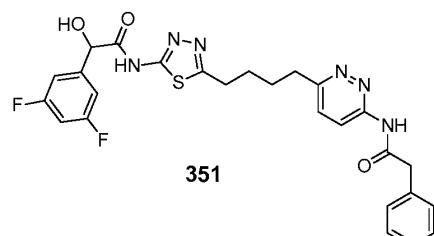
[0465]

[0466] 화합물 349를 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.41 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 7.58–7.27 (m, 11H), 6.36 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0467]

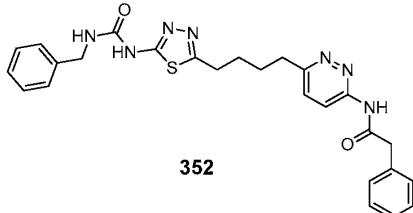
[0468] 화합물 350을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.41 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.67 Hz, 1H), 7.58–7.27 (m, 11H), 6.34 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0469]

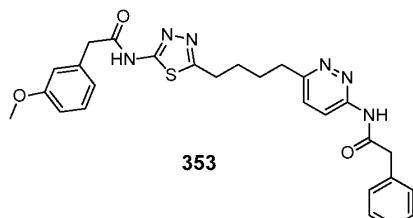
[0470] 화합물 351을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.21–8.18 (d, J = 8.67 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36–7.23 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73

(bs, 4H).



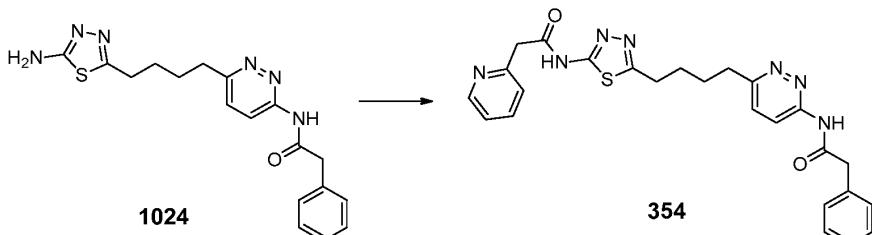
[0471]

[0472] 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 1024(50 mg, 0.136 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(38 μL, 0.271 mmol)을 적가하고 이어서, 벤질 이소시아네이트(20 μL, 0.163 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 40분 동안 교반한 후에 0 °C에서 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 352를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.26 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.42 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.36–7.31 (m, 10H), 7.06 (bs, 1H), 4.37–4.35 (d, J = 5.22 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.99–2.90 (m, 4H), 1.73 (bs, 4H).



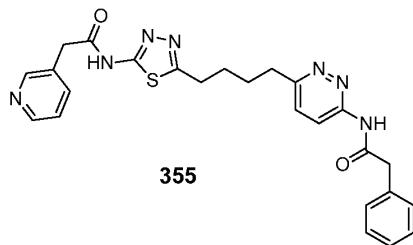
[0473]

[0474] 화합물 353을 화합물 335에 대한 상기 절차에 따라 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.57 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.45 Hz, 1H), 7.57–7.54 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 7.36–7.25 (m, 6H), 6.91–6.84 (m, 3H), 3.76 (m, 7H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0475]

[0476] 플라스크를 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 1024(50 mg, 0.135 mmol) 및 2-페리딘 아세트산하이드로클로라이드(27 mg, 0.156 mmol)로 채우고 프로필포스폰산 무수물 용액(91 μL)을 첨가하고 이어서, 트라이에틸아민(54 μL, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 1시간 동안 교반한 후에 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물 및 에테르로 세척한 후에 건조하여 화합물 354를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.81–7.76 (m, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.42–7.26 (m, 7H), 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

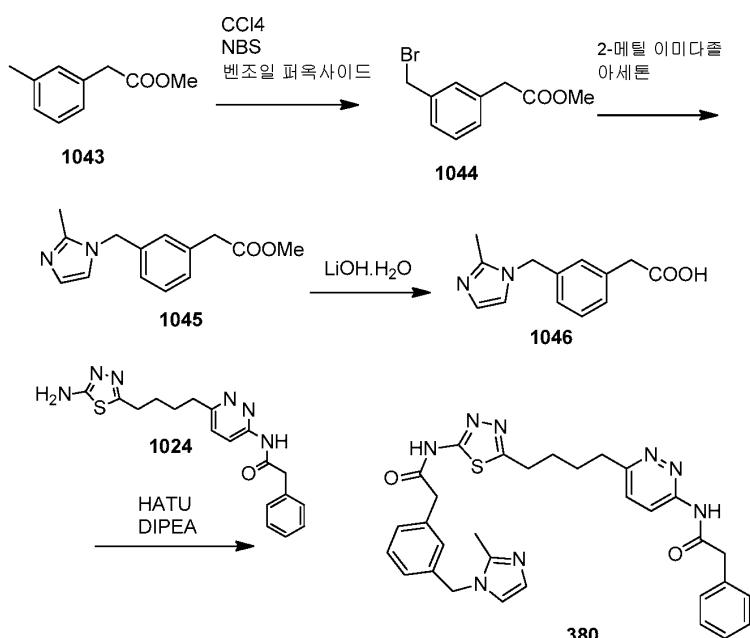


[0477]

[0478] 화합물 355를 화합물 354의 제조를 위한 상기 절차에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.70 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.77-7.73 (d,  $J$  = 8.46 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J$  = 9.48 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 7H), 3.88 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

[0479]

화합물 309 및 310을 화합물 354의 제조를 위한 상기 절차에 따라 제조하였다.



[0480]

[0481] 사염화 탄소(150 mL) 중의 화합물 1043(3.2 g, 19.5 mmol)의 용액에 N-브로모선헬리미드(3.47 g, 19.6 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(10 mg, 촉매)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류한 후에 고온 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하고, 수득된 잔사를 에틸아세테이트/헥산(20 %)으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1044(2 g, 42 % 수율)를 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 3.66 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.51(s, 2H) 7.35 (m, 4H).

[0482]

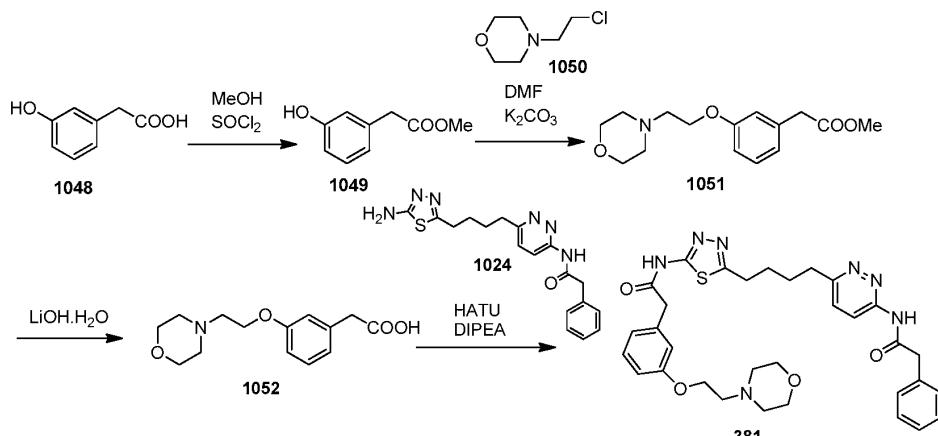
아세톤(10 mL) 중의 화합물 1044(0.243 g, 1 mmol)의 용액에 2-메틸 이미다졸(0.41 g, 5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류한 후에 감압하에 농축하고 수득된 잔사를 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1045(0.17 g, 69 % 수율)를 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.37 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 5.07 (s, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.96-7.02 9m, 2H) 7.23-7.33 (m, 3H).

[0483]

THF/MeOH/물(10 mL, 2 mL, 2 mL) 중의 화합물 1045(0.17 g, 0.69 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.06 g, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~20 mL)로 희석하고 생성된 용액을 아세트산으로 산성화하였다. 수축을 농축하고, 생성물을 분취 HPLC로 단리하였다. 수득된 잔사를 물(mL)에 용해시키고, 농축 염산(mL)을 첨가한 후에 농축 및 건조하여 화합물 1046(0.15 g)을 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0484]

DMF(3 mL) 중의 카복시산 1046(41.8 mg, 0.157 mmol)의 혼탁액에 HATU(61.3 mg, 0.161 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반하고 이어서, 아민 1024(52.5 mg, 0.142 mmol) 및 DIPEA(50  $\mu$ L, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 에테르로 저작하였다. 분리된 고체를 여과하고 에테르로 세척하고 건조하여 화합물 380(40 mg, 48 %)을 수득하였다.  $^1$ H NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.91–3.02 (brs, 4H) 3.78–3.83 (m, 4H) 5.34 (s, 2H) 7.16–7.57 (m, 12H) 8.19–8.22 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0485]

[0486]

메탄올(50 mL) 중의 화합물 1048(5 g, 0.033 mol)의 아주 찬 용액에 티오닐 클로라이드(0.2 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 고진공하에 밤새 교반하여 화합물 1049(5 g)를 오일로서 수득하고, 이를 그 자체로 후속 단계에서 사용하였다.  $^1$ H NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 3.62 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 6.76–6.87 (m, 3H) 7.18–7.21(m, 1H).

[0487]

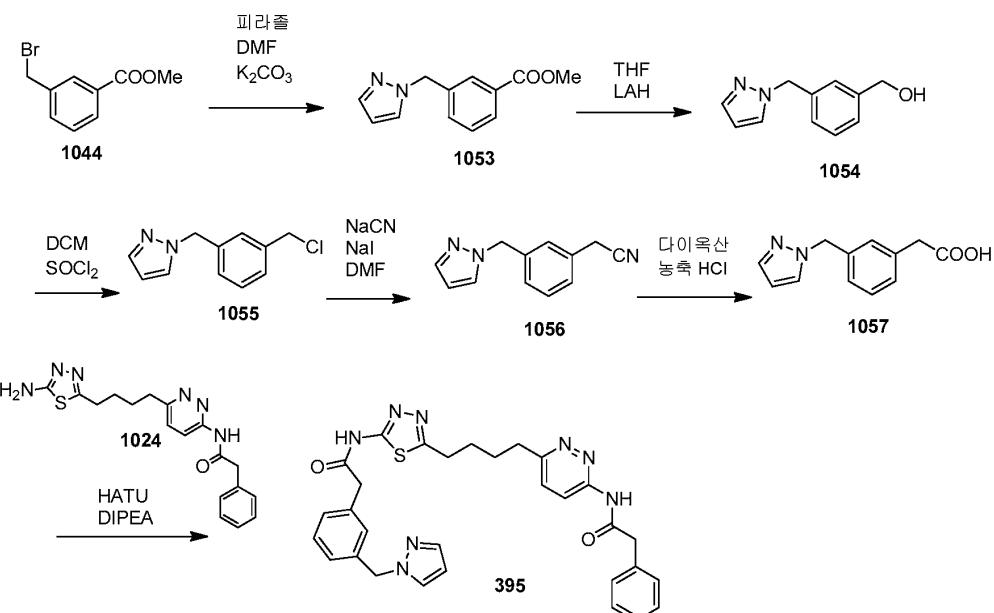
DMF(20 mL) 중의 화합물 1049(1 g, 6 mmol)의 용액에 탄산 칼륨(2.08g, 15mmol), 화합물 1050(1.225 g, 6.62 mmol) 및 요오드화 나트륨(10 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반한 후에 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1051(1 g, 60 % 수율)을 오일로서 수득하였다.  $^1$ H NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.61 (s, 4H) 2.83 (t, 2H) 3.62 (s, 2H) 3.63 (s, 3H) 3.73–3.77 (m, 4H) 4.14 (t, 2H) 6.88–6.91 (m, 3H) 7.26–7.29 (m, 1H).

[0488]

THF/MeOH/물(30 mL, 5 mL, 5 mL) 중의 화합물 1051(1 g, 3.57 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.3 g, 7.14 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~50 mL)로 희석하고 생성된 용액을 염산(1 N)으로 산성화하였다. 수층을 농축하고 생성물을 분취 HPLC로 단리하였다. 수득된 잔사를 물(mL)에 용해시키고 농축 염산(mL)을 첨가한 후에 농축 및 건조하여 화합물 1052를 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0489]

DMF(3 mL) 중의 카복시산 1052(47.4 mg, 0.157 mmol)의 혼탁액에 HATU(61.3 mg, 0.161 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(52.5 mg, 0.142 mmol) 및 DIPEA(50  $\mu$ L, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 381(40 mg, 46 % 수율)을 수득하였다.  $^1$ H NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.72 (t, 2H) 2.89–2.9 (m, 4H) 3.02 (brs, 4H) 3.336 (m, 2H) 3.76–3.78 (m, 2H) 4.09 (m, 2H) 6.88–6.93 (m, 3H) 7.24–7.36 (m, 6H) 7.54–7.58 (d, 1H) 8.18–8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0490]

[0491]

DMF(100 mL) 중의 화합물 1044(2.29 g, 0.01 mol)의 용액에 탄산 칼륨(1.38 g, 0.01 mmol) 및 피라졸(0.68 g, 0.01 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70 °C에서 5시간 동안 교반한 후에 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1053(1 g, 50 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 3.94 (s, 3H) 5.40 (s, 2H) 6.33 (s, 1H) 7.42–7.48 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.00–8.02 (m, 1H).

[0492]

THF(20 mL) 중의 화합물 1053(1 g, 4.62 mmol)의 아주 찬 용액에 리튬 알루미늄 수소화물(2.5 mL, 2 M/THF)을 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 0 °C에서 5시간 동안 교반한 후에 포화 로셀(Rochelle) 염 용액으로 켄칭하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산나트륨으로 건조하고 여과하여 증발시켜 화합물 1054(0.8 g, 92 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 4.71 (s, 2H) 5.35 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 7.15–7.43 (m, 5H) 7.58 (s, 1H).

[0493]

다이클로로메탄(20 mL) 중의 화합물 1054(0.8 g, 4.2 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 고진공하에 밤새 건조하여 화합물 1055(1 g, 97 % 수율)를 HCl 염으로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.75 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.19–7.50 (m, 5H), 7.86 (s, 1H), 11.49–11.60 (brs, 1H)

[0494]

DMF(20 mL) 중의 화합물 1055(1 g, 4.1 mmol)의 용액에 시안화 나트륨(0.625 g, 12.7 mmol) 및 요오드화 나트륨(20 mg)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 70 °C에서 2시간 동안 교반한 후에 물로 희석하였다. 생성된 용액 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1056(0.664 g, 83 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 3.76 (s, 2H) 5.38 (s, 2H) 6.35 (s, 1H) 7.19-7.46 (m, 5H) 7.61 (s, 1H).

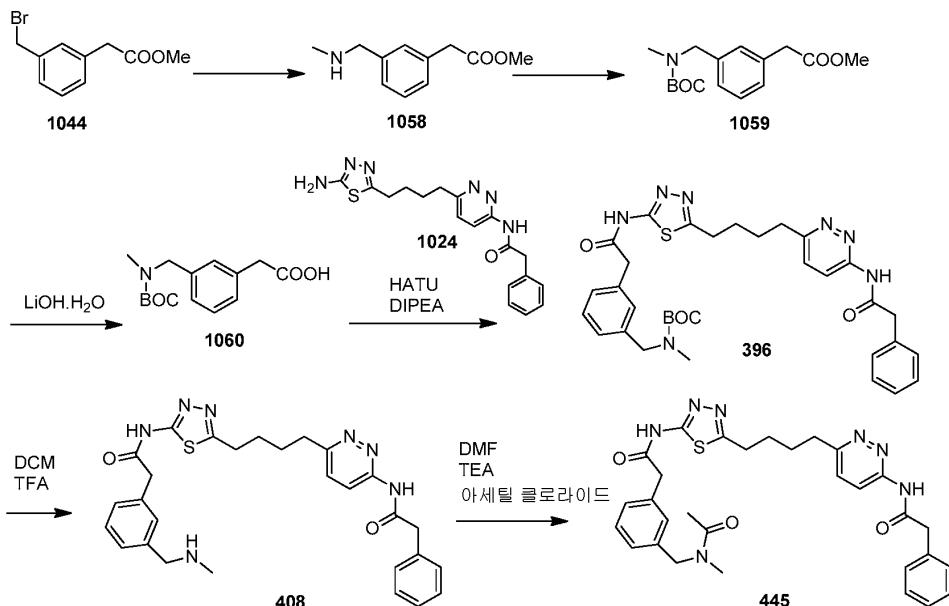
[0495]

다이옥산(5 mL) 중의 화합물 1056(0.664 g, 3.3 mmol)의 용액에 농축 염산(5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90 °C에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 분취 HPLC로 정제하고 HCl 염으로 전환하여 화합물 1057(0.5 g, 40 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸설품사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.55 (s, 2H) 5.33 (s, 2H) 6.29 (s, 1H) 7.14–7.20 (m, 4H) 7.48 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 11.97–11.99 (brs, 1H).

[0496]

DMF(2 mL) 중의 카복시산 1057(19.8 mg, 0.0785 mmol)의 혼탁액에 HATU(30.6 mg, 0.08 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(26.25 mg, 0.07 mmol) 및 DIPEA(25  $\mu$ L, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로

세척하고 건조하여 화합물 395(18 mg, 45 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.89-3.04 (m, 4H) 3.78 (s, 4H) 5.33 (s, 2H) 6.27-6.28 (s, 1H) 7.09-7.58 (m, 11H) 7.82 (s, 1H) 8.19-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0497]

[0498] THF(5 mL) 중의 화합물 1044(1 g, 4.1 mmol)의 용액에 2 M/THF 메틸 아민 용액(2 mL)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1058(0.26 g, 33 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.49 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 3.79 (s, 2H) 7.2-7.33 (m, 4H).

[0499]

[0499] 다이클로로메탄(5 mL) 중의 화합물 1058(0.26 g, 1.35 mmol)의 용액에 Boc 무수물(0.293 g, 1.35 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1059(0.3 g, 77 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 1.5 (s, 9H) 2.84 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.44 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 4H).

[0500]

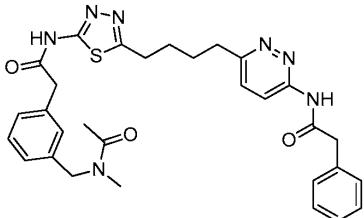
[0500] 다이옥산(3 mL) 및 물(2 mL) 중의 화합물 1059(0.3 g, 1.02 mmol)의 아주 찬 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.086 g, 2.04 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 0 °C에서 3시간 동안 교반한 후에 HCl(1 N)로 산성화하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 고진공하에 건조하여 화합물 1060(0.2 g, 70 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 1.5 (s, 9H) 2.84 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 4.43 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 4H).

[0501]

[0501] DMF(3 mL) 중의 카복시산 1060(51.1 mg, 0.183 mmol)의 혼탁액에 HATU(69.7 mg, 0.183 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(61.3 mg, 0.166 mmol) 및 DIPEA(58  $\mu$ L, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 445(0.06 g, 57 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.37-1.38 (s, 9H) 1.74 (brs, 4H) 2.76 (s, 3H) 2.89 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.78-3.80 (m, 4H) 4.36 (s, 2H) 7.11-7.36 (m, 9H) 7.54-7.57 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

[0502]

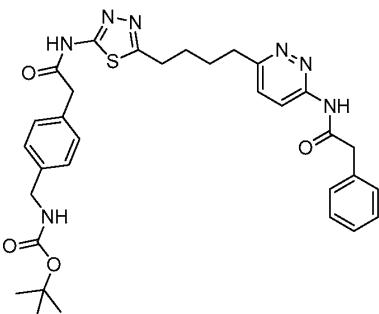
화합물 408로의 화합물 396 탈보호 및 재아실화를 통한 화합물 445의 제조:



[0503]

[0504]

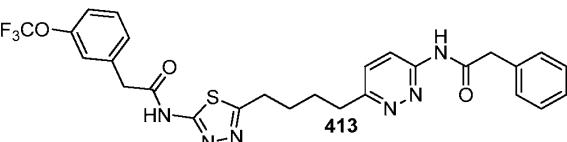
DMF(1 mL) 중의 화합물 408(26 mg, 0.04 mmol)의 아주 찬 용액에 트라이에틸아민(12.3  $\mu$ L, 0.088 mmol) 및 아세틸 클로라이드(3.16  $\mu$ L, 0.044 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 물로 희석하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하여 화합물 445(10 mg, 48 % 수율)을 수득하였다.  $^1$ H NMR (300MHz, 다이메틸설폴사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.05 (m, 3H) 2.91-3.02 (m, 7H) 3.78-3.82 (m, 4H) 4.49-4.56 (m, 2H) 7.18-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 8.75-8.7 (brs, 2H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0505]

[0506]

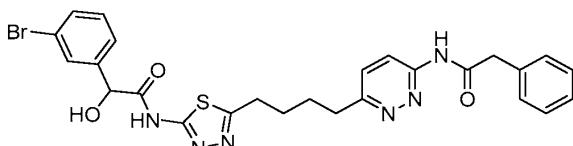
화합물 401을 상기 화합물 339의 제조를 위한 절차에 따라 제조하였다.  $^1$ H NMR (300MHz, 다이메틸설폴사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.40 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.87 (brs, 2H) 2.89 (brs, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.09-4.11 (brs, 2H) 7.18-7.36 (m, 9H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)



[0507]

[0508]

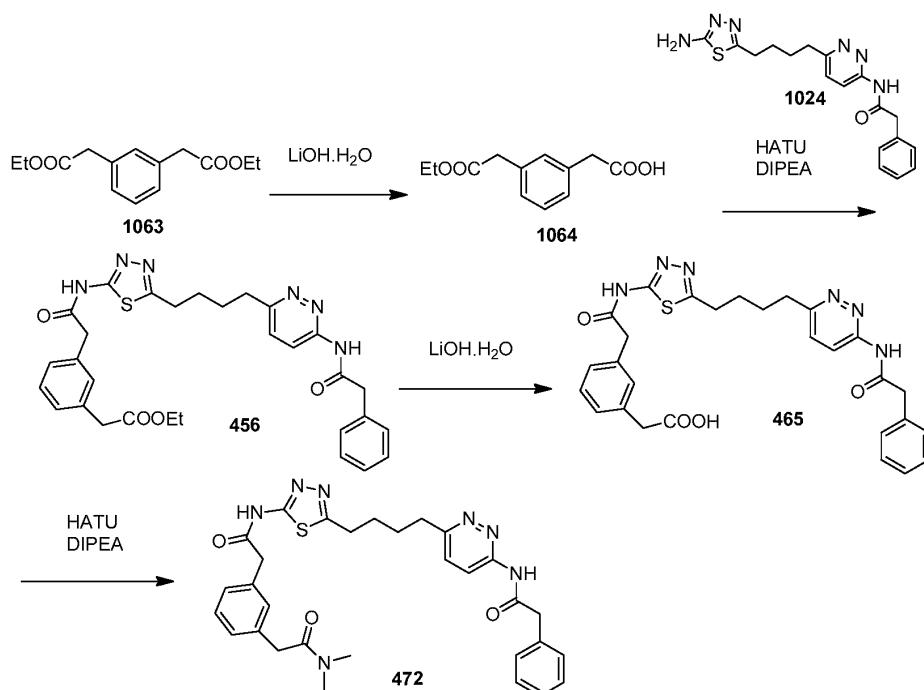
화합물 413을 상기 화합물 315의 제조를 위한 절차에 따라 제조하였다.  $^1$ H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.68 (bs, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.46 Hz, 1H), 7.58-7.26 (m, 10H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.74 (bs, 4H).



[0509]

[0510]

화합물 415를 상기 화합물 315의 제조를 위한 절차에 따라 제조하였다.  $^1$ H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.48 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.95 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58-7.26 (m, 9H), 6.52 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.74 (bs, 4H).



[0511]

[0512]

에탄올 중의 화합물 1063(6.31 g, 24.9 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(1.048 g, 24.9 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물로 희석하고 HCl(6 N)로 산성화하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1064(3 g, 53 % 수율)를 수득하였다.

[0513]

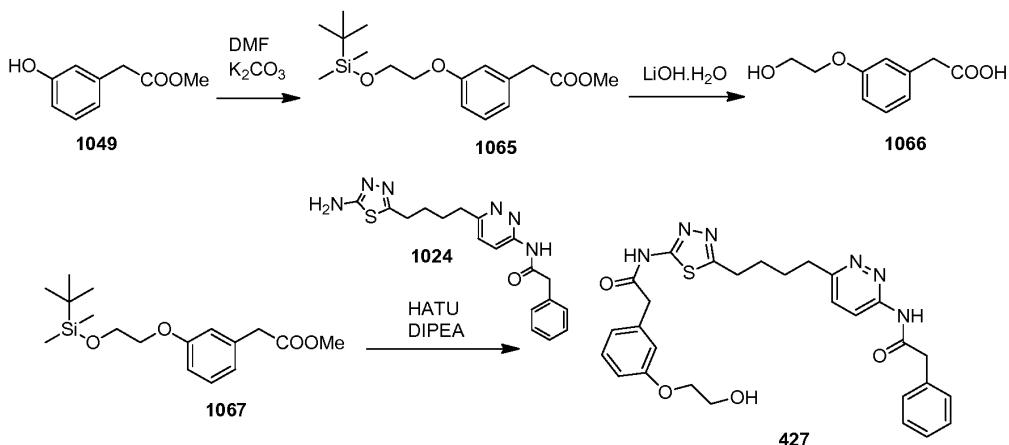
DMF(2 mL) 중의 카복시산 1064(0.1 g, 0.44 mmol)의 혼탁액에 HATU(0.17 g, 0.44 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(0.15 g, 0.4 mmol) 및 DIPEA(0.14 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물로 켄칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 456(0.2, 86 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (t, 3H) 1.74 (brs, 4H) 2.88-2.90 (m, 2H) 3.01-3.04 (m, 2H) 3.66 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.05-4.12 (q, 2H) 7.19-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (m, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

[0514]

다이옥산/물(20 mL/6 mL) 중의 화합물 456(0.205 g, 0.358 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.06 g, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 아세트산으로 산성화하였다. 용액을 감압하에 농축하고, 수득된 잔사를 물로 희석하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하였다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 465(0.15 g, 77 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.01 (brs, 2H) 3.5 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.19-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (m, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.32 (brs, 1H) 12.65 (s, 1H).

[0515]

DMF(1 mL) 중의 카복시산 465(25 mg, 0.046 mmol)의 혼탁액에 HATU(19.2 mg, 0.05 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 N,N-다이메틸아민(2 M/THF, 30  $\mu$ L, 0.05 mmol) 및 DIPEA(16  $\mu$ L, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 472(19 mg, 73 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.83-2.90 (brs, 6H) 3.01 (brs, 4H) 3.68 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.14-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0516]

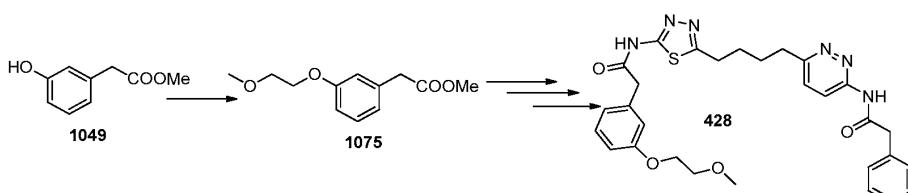
[0517] DMF(20 mL) 중의 화합물 1049(1 g, 6 mmol)의 용액에 탄산 칼륨(1.662 g, 12 mmol) 및 (2.16 g, 9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70 °C에서 밤새 교반한 후에 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1065(1.78 g, 91 % 수율)를 오일로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 0.13 (s, 6H) 0.95 (s, 9H) 3.63 (s, 2H) 3.73 (s, 2H) 3.99-4.06 (m, 4H) 6.87 (m, 3H) 7.3 (m, 1H).

[0518]

[0518] THF/MeOH/물(30 mL, 3 mL, 3 mL) 중의 화합물 1065(1.78 g, 5.5 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.46 g, 10.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~20 mL)로 희석하고 생성된 용액을 염산(6 N)으로 산성화하였다. 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1065 및 1066을 수득하였다.  $^1H$  NMR (300MHz, 다이메틸설폐사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.54 (s, 2H) 3.72 (brs, 2H) 3.96-3.98 (brs, 2H) 4.85 (brs, 1H) 6.82-6.85 (m, 3H) 7.0-7.22 (m, 1H) 12.3 (brs, 1H).

[0519]

[0519] DMF(2 mL) 중의 카복시산 1065(27 mg, 0.137 mmol)의 혼탁액에 HATU(52.2 mg, 0.137 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(46 mg, 0.125 mmol) 및 DIPEA(44  $\mu$ L, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하였다. 수득된 고체를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 427(16 mg, 23 % 수율)을 수득하였다.  $^1H$  NMR (300MHz, 다이메틸설폐사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.71-3.78 (m, 6H) 3.98-3.99 (brs, 2H) 4.84-4.87 (brs, 1H) 6.83-6.92 (m, 3H) 7.21-7.36 (m, 6H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



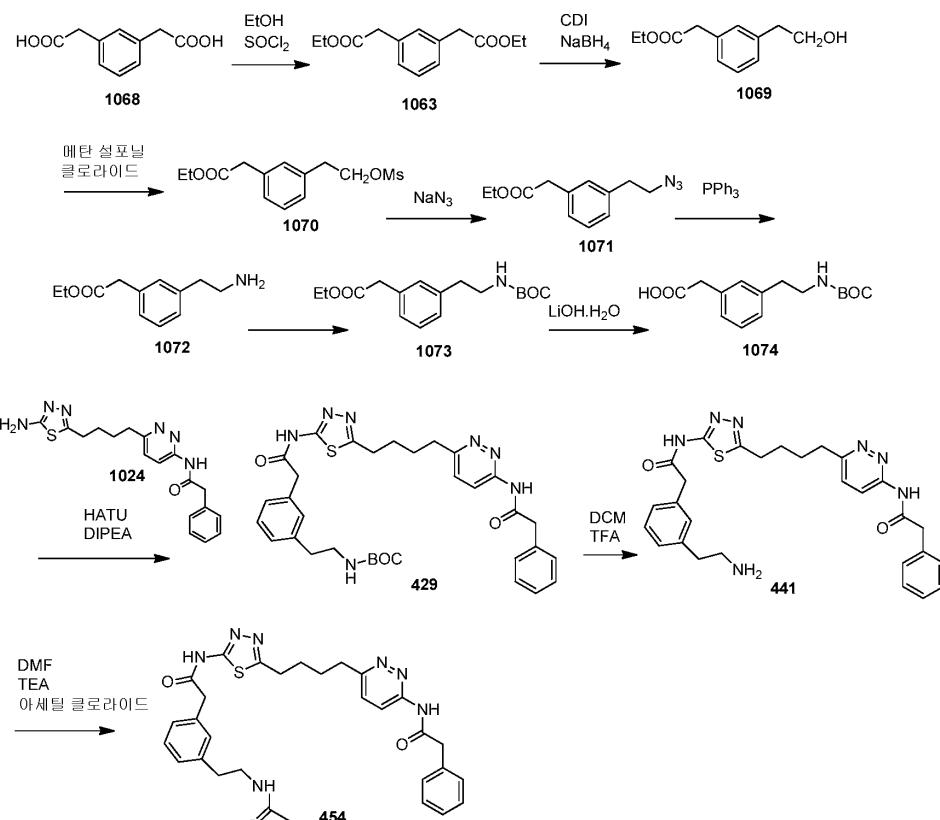
[0520]

[0521] 아세톤(50 mL) 중의 화합물 1049(1 g, 6 mmol)의 용액에 탄산 세슘(2.545 g, 7.83 mmol), 2-브로모에틸 메틸 에테르(0.92 g, 6.62 mmol) 및 요오드화 나트륨(10 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반한 후에 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1075(0.97 g, 72 % 수율)를 오일로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 3.48 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72(brs, 2H) 4.14-4.15 (t, 2H) 6.86-6.9 (m, 3H) 7.26-7.29 (m, 1H).

[0522]

[0522] 화합물 428의 나머지 제조는 화합물 427에 대한 상기 절차에 따랐다. 화합물 428:  $^1H$  NMR (300MHz, 다이메틸설폐사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.32 (s, 3H) 3.66 (brs, 2H) 3.78

(brs, 4H) 4.08 (brs, 2H) 6.88-6.92 (m, 3H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0523]

[0524] 에탄올(50 mL) 중의 화합물 1068(6 g, 30.9 mmol)의 아주 찬 용액에 티오닐 클로라이드(2 mL)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 증발시켜 화합물 1063(6 g)을 수득하였다.

[0525]

THF(50 mL) 중의 화합물 1063(3.35 g, 13.4 mmol)의 교반된 용액에 CDI(2.44 g, 15 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하고 이어서, 물(13 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고 수소화붕소나트륨(2.87 g, 76 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 교반을 실온에서 3시간 동안 계속한 후에 에틸 아세테이트로 회석하고 HCl(6 N)로 산성화하였다. 유기층을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1069(0.563 g, 20 % 수율)를 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.87-2.92 (d, 2H) 3.63 (s, 2H) 3.87-3.92 (t, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.19-7.31 (m, 4H).

[0526]

[0526] 다이클로로메탄(40 mL) 및 트라이에틸아민(0.47 mL, 3.3 mmol) 중의 화합물 1069(0.563 g, 2.7 mmol)의 아주 찬 용액에 메탄 살포닐클로라이드(0.23 mL, 3.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안, 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 회석하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1070(0.78 g, 100 % 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.87 (s, 3H) 3.08 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (t, 2H) 4.45 (q, 2H) 7.19-7.31 (m, 4H).

[0527]

DMF(6 mL) 중의 화합물 1070 (0.787 g, 2.7 mmol)의 용액에 아지드화 나트륨(0.358 g, 5.5 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 교반한 후에 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1071(0.5 g, 78 % 수율)을 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.92 (t, 2H) 3.54 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.19-7.29 (m, 4H).

[0528] THF(25 mL) 중의 화합물 1071(0.5 g, 2.1 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(0.787 g, 3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 아르곤하에 밤새 교반한 후에 물(1 mL)로 희석하였다. 반응을 50 °C에서 1시간 동안 계속한 후에 감압하에 농축하였다. 잔사를 포화 중탄산 나트륨 용액과 다이클로로메탄으로 분리하였다. 유기층을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1072(0.43 g, 100 % 수율)를 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.75-2.79 (t, 2H) 2.98-3.02 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.13-7.29 (m, 4H).

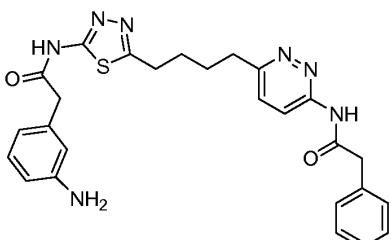
[0529] 다이클로로메탄(30 mL) 중의 화합물 1072(0.427 g, 2 mmol)의 용액에 다이-tert-부틸 다이카보네이트(0.447 g, 2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1073(0.577 g, 91 % 수율)을 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 1.59 (s, 9H) 2.82 (t, 2H) 3.4 (m, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18 (q, 2H) 7.13-7.29 (m, 4H).

[0530] 다이옥산/물(10 mL/3 mL) 중의 화합물 1073(0.577 g, 1.8 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.158 g, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~20 mL)로 희석하고 생성된 용액을 염산(1 N)으로 산성화하였다. 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 증발시켜 화합물 1074(0.35 g, 67 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.82 (m, 2H) 3.4 (m, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.6 (brs, 1H) 7.13-7.29 (m, 4H).

[0531] DMF(2 mL) 중의 카복시산 1074(43.8 mg, 0.157 mmol)의 혼탁액에 HATU(61.3 mg, 0.161 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(52.5 mg, 0.142 mmol) 및 DIPEA(50  $\mu\text{L}$ , 0.287 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 429(60 mg, 67 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.37-1.38 (s, 9H) 1.74 (brs, 4H) 2.69-2.71 (m, 2H) 2.87-2.88 (m, 2H) 2.9-3.15 (m, 4H) 3.78 (s, 4H) 7.09 (brs, 1H) 7.12-7.36 (m, 9H) 7.54-7.57 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

[0532] 다이클로로메탄(5 mL) 중의 화합물 429(50 mg, 79.5 mmol)의 혼탁액에 TFA(1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 에테르로 저작하였다. 분리된 고체를 여과하고 에테르로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하여 화합물 441(45 mg, 88 % 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.86-3.02 (m, 8H) 3.78-3.80 (s, 4H) 7.12-7.36 (m, 8H) 7.58 (d, 1H) 7.78 (brs, 3H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

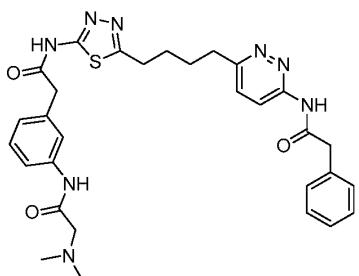
[0533] DMF(1 mL) 중의 화합물 441(23 mg, 0.035 mmol)의 아주 찬 용액에 트라이에틸아민(11  $\mu\text{L}$ , 0.079 mmol) 및 아세틸 클로라이드(2.8  $\mu\text{L}$ , 0.038 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 물로 희석하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 고진공하에 밤새 건조하여 화합물 454(10 mg, 50 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.75-1.79 (m, 7H) 2.67-2.70 (m, 2H) 2.9 (brs, 2H) 3.00-3.02 (m, 2H) 3.21-3.26 (m, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.12-7.36 (m, 9H) 7.58 (d, 1H) 7.9 (brs, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0534]

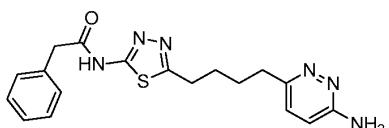
[0535] 화합물 409를 화합물 441의 제조를 위한 상기 절차에 따라 화합물 399의 TFA 탈보호를 통해 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.78 (brs, 4H)

6.89–6.98 (m, 4H) 7.25–7.36 (m, 7H) 7.51–7.58 (d, 1H) 8.2–8.23 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



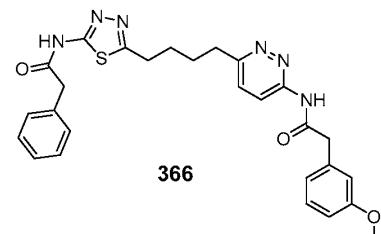
[0536]

[0537] 화합물 457을 화합물 39의 제조를 위한 상기 아미드 커플링 절차에 따라 409의 아실화에 의해 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.32 (s, 6H) 2.89 (m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.13 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.01–7.04 (m, 1H) 7.25–7.38 (m, 6H) 7.54–7.58 (m, 3H) 8.18–8.21 (d, 1H) 9.77 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

**348**

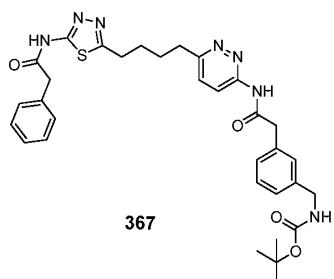
[0538]

[0539] 0 °C에서 MeOH(2 mL) 중의 화합물 295(30 mg, 0.0617 mmol)의 혼탁액에 NaOH(2 N, 2 mL) 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 혼합물을 HCl(1 N)을 사용하여 pH 6으로 산성화하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하여 화합물 348을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.32–7.24 (m, 5H), 7.15–7.12 (d,  $J$  = 9.57 Hz, 1H), 6.72–6.69 (d,  $J$  = 9.15 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.99–2.96 (bs, 2H), 2.76–2.70 (bs, 2H), 1.70 (bs, 4H).

**366**

[0540]

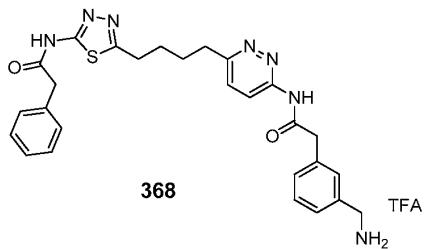
[0541] 화합물 366:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 8.82 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d,  $J$  = 9.32 Hz, 1H), 7.33–7.25 (m, 6H), 6.95–6.82 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

**367**

[0542]

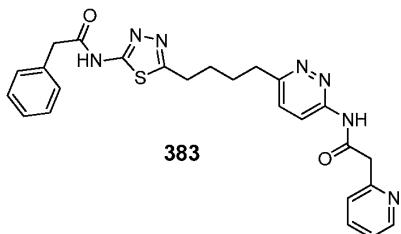
[0543] 화합물 367: 플라스크를 0 °C에서 DMF(2 mL) 중의 화합물 348(100 mg, 0.27 mmol), 및 Boc-3-아미노메틸-페닐 아세트산(86 mg, 0.325 mmol)으로 채우고 HOBT(88 mg, 0.65 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(156 mg, 0.812 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 5분 동안 교반한 후에 실온으로 밤새 가온한 후에 0 °C에서 물

(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 367을 수득하였다.



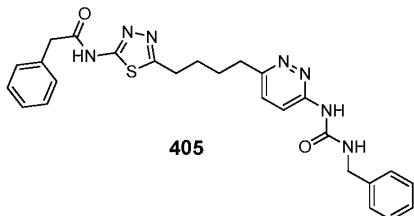
[0544]

[0545] 화합물 368을 화합물 341에 대한 상기 절차에 따라 화합물 367의 탈보호를 통해 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.16 (m, 3H), 7.58–7.54 (d,  $J = 9.27$  Hz, 1H), 7.40–7.28 (m, 9H), 4.04 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



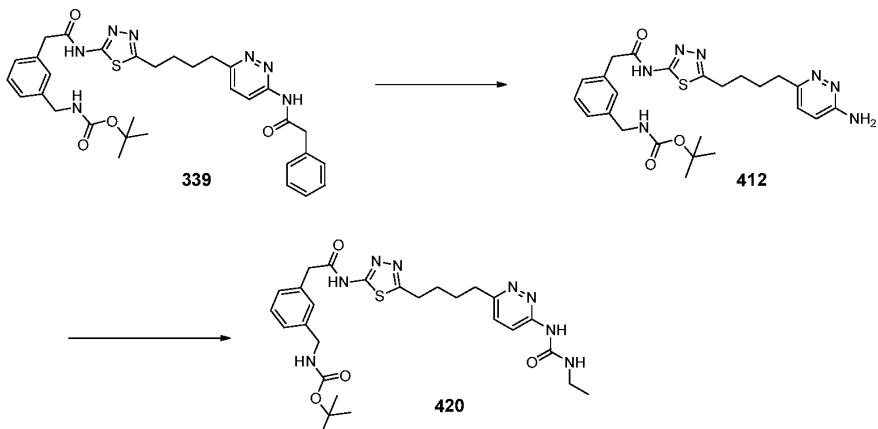
[0546]

[0547] 화합물 383을 화합물 354의 제조를 위한 상기 절차에 따라 화합물 348로부터 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J = 9.09$  Hz, 1H), 7.81–7.76 (m, 1H), 7.58–7.54 (d,  $J = 9.12$  Hz, 1H), 7.42–7.26 (m, 7H), 4.0 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0548]

[0549] 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 348(56.5 mg, 0.153 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(43  $\mu\text{L}$ , 0.306 mmol)을 적가하고 이어서, 벤질 이소시아네이트(23  $\mu\text{L}$ , 0.184 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 6시간 동안 교반한 후에 0 °C에서 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물, 에테르 및 다이클로로메탄으로 세척한 후에 건조하여 화합물 405를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.74–7.71 (d,  $J = 8.61$  Hz, 1H), 7.50–7.47 (d,  $J = 9.42$  Hz, 1H), 7.34–7.27 (m, 10H), 4.42–4.40 (d,  $J = 5.46$  Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

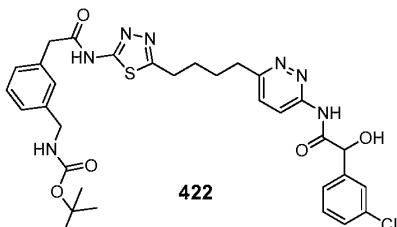


[0550]

[0551] 0 °C에서 MeOH(10 mL) 중의 화합물 339(1 g, 1.62 mmol)의 혼탁액에 NaOH(2 N, 10 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 혼합물을 HCl(6 N)을 사용하여 0 °C에서 pH 6으로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc로 저작하고 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 EtOAc로 세척하고 건조하여 화합물 412를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.66 (s, 1H), 7.29–7.22 (m, 2H), 7.19–7.13 (m, 4H), 6.72 (d, J = 8.86 Hz, 1H), 6.12 (bs, 2H), 4.12 (d, J = 6.09 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.70 (bs, 4H), 1.39 (s, 9H).

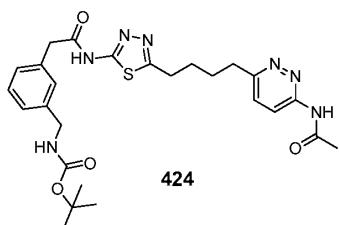
[0552]

[0552] 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 412(60 mg, 0.121 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(34  $\mu$ L, 0.242 mmol)을 적가하고 이어서, 에틸 이소시아네이트(11  $\mu$ L, 0.145 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 6시간 동안 교반한 후에 0 °C에서 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하였다. 미가공 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 420을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.77–7.13 (m, 5H), 6.56–6.53 (bs, 1H), 4.12–4.11 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.23–3.16 (m, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.10–1.07 (t, 3H).



[0553]

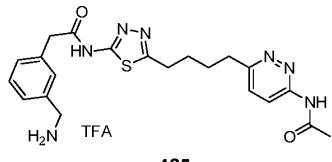
[0554] 화합물 422:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.18–8.15 (d, J = 9.51 Hz, 1H), 7.61–7.12 (m, 9H), 6.62 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.13–4.11 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H).



[0555]

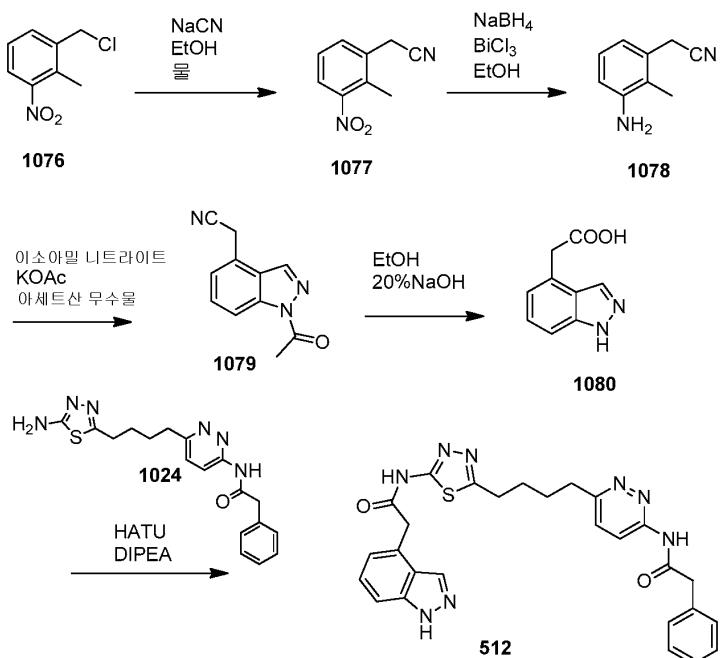
[0556] 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 412(40 mg, 0.0804 mmol) 용액에 트라이에틸아민(17  $\mu$ L, 0.121 mmol)을 적가하고 이어서, 아세트산 무수물(8  $\mu$ L, 0.0844 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반한 후에 0 °C에서 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물

을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 424를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.65 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.23-8.20 (d,  $J = 8.61$  Hz, 1H), 7.57-7.55 (d,  $J = 8.16$  Hz, 1H), 7.38-7.12 (m, 4H), 4.13-4.11 (d,  $J = 5.76$  Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (bs, 4H), 1.39 (s, 9H).



425

다이클로로메탄(1 mL) 중의 화합물 424(10 mg, 0.018 mmol)의 혼탁액에 0 °C에서 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공하에 건조상태까지 증발시켰다. 에테르를 첨가하고, 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 에테르로 세척하고 건조하여 화합물 425를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.70 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 8.82 Hz, 1H), 8.16–8.08 (bs, 2H), 7.58–7.54 (d,  $J$  = 9.42 Hz, 1H), 7.39–7.30 (m, 4H), 4.06–4.03 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (bs, 4H).



[0559]

[0560] 에탄올/물(40 mL/20 mL) 중의 화합물 1076(1.8 g, 10 mmol)의 용액에 시안화 나트륨(0.98 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90 °C에서 4시간 동안 교반한 후에 0 °C로 냉각하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하여 화합물 1077(1.5 g, 85 % 수율)을 수득하였다.

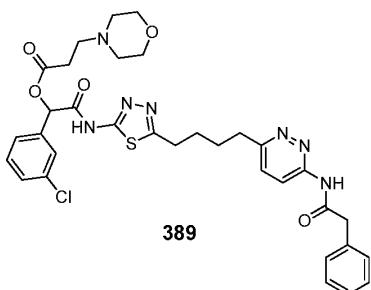
[0561] 에탄올(50 mL) 중의 화합물 1077(1 g, 5.68 mmol)의 아주 찬 용액에 수소화붕소 나트륨(0.86 g, 22.72 mmol)을 첨가하고 이어서, 염화 비스무트(2 g, 6.248 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고, 수득된 잔사를 중탄산 나트륨 수용액과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1078(0.82 g, 100 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.17(s, 3H) 3.69–3.71 (brs, 4H) 6.71–6.74 (d, 1H) 6.80–6.83(d, 1H) 7.04–7.09 (m, 1H).

[0562] 툴루엔(10 mL) 중의 화합물 1078(0.3 g, 2 mmol)의 용액에 아세트산 칼륨(0.2 g, 2.04 mmol) 및 아세트산 무수물(0.55 mL, 5.83 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 1시간 동안 교반하고 이어서, 이소아밀

나트라이트(0.4 mL, 3 mmol)를 첨가하였다. 교반을 80 °C에서 밤새 계속한 후에 실온으로 냉각하였다. 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1079(0.22 g, 54 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.85(s, 3H) 4.09 (s, 2H) 7.39–7.41 (d, 1H) 7.58–7.63(m, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.48–8.51(d, 1H).

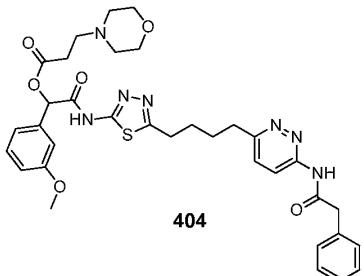
[0563] 에탄올(5 mL) 중의 화합물 1079(0.44 g, 2.21 mmol)의 용액에 수성 수산화 나트륨(20 %, 5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90 °C에서 밤새 교반한 후에 농축하였다. 수득된 잔사를 물로 희석하고 아세트 산으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1080(0.1 g, 51 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸설폐사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.89 (s, 2H) 6.98–7.0 (d, 1H) 7.27–7.32(m, 1H) 7.43–7.46 (d, 1H) 8.10(s, 1H) 12.3–13.2(넓은 이중선, 2H).

[0564] DMF(2 mL) 중의 카복시산 1080(60 mg, 0.34 mmol)의 혼탁액에 HATU(130 mg, 0.34 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(114 mg, 0.31 mmol) 및 DIPEA(108  $\mu$ L, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하였다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 512(14 mg, 9 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸설폐사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.89 (brs, 2H) 2.91 (brs, 2H) 3.78 (s, 2H) 4.13 (s, 2H) 7.05–7.08 (m, 1H) 7.27–7.57 (m, 8H) 8.19 (d, 2H) 11.26 (s, 1H) 12.76–12.80 (brs, 1H) 13.11 (s, 1H).



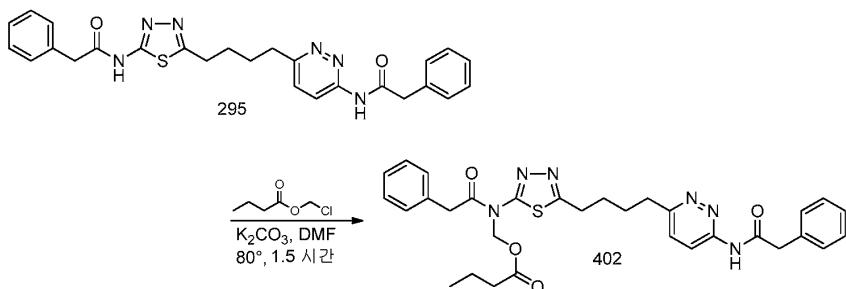
[0565]

[0566] 화합물 389를 화합물 334의 제조를 위한 상기 절차에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 7.61–7.26 (m, 10H), 6.17 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.67–2.62 (m, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H).



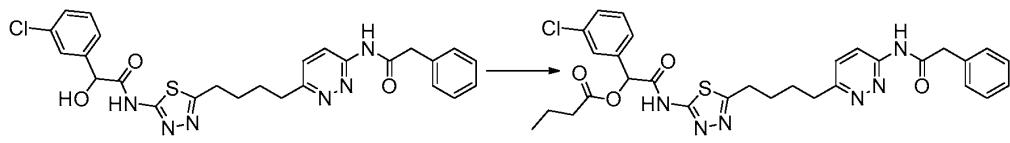
[0567]

[0568] 화합물 404를 화합물 334의 제조를 위한 상기 절차에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.39–7.26 (m, 6H), 7.12 (s, 2H), 7.01–6.98 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.78 (s, 5H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.64 (bs, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.74 (bs, 4H).



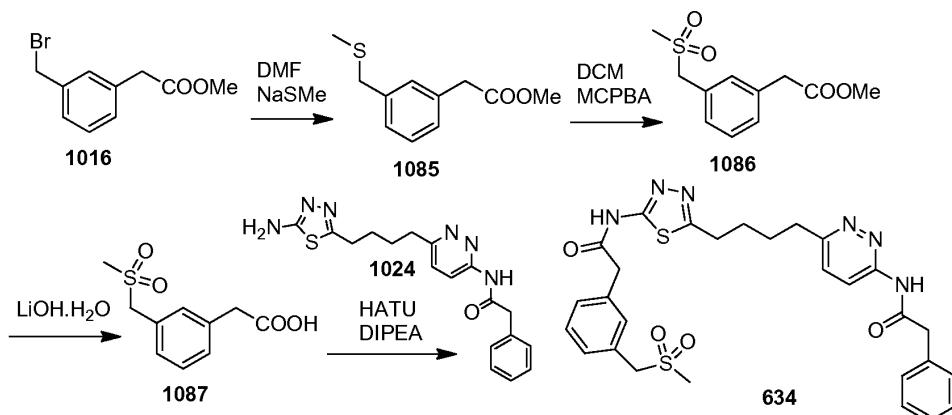
[0569]

[0570] 플라스크에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.28 g, 2.06 mmol), 화합물 295(0.5 g, 1.03 mmol)를 첨가하고 이어서, DMF(25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고 클로로메틸 부티레이트(0.17 g, 1.23 mmol)를 첨가하고 반응을 아르곤 대기하에 두었다. 혼합물을 80 °C에서 1.5시간 동안 가열하고 실온으로 냉각하고 물(200 mL)에 부었다. 혼합물을 분별 할때기에 엎기고  $\text{EtOAc}$ (3×100 mL)로 추출하고, 유기층을 분리하고 물(3×50 mL) 및 염수(2×50 mL)로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하였다.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 역상 크로마토그래피로 정제하여 화합물 402(0.15 g)를 수득하였다.



[0571]

[0572] 0 °C에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL) 중의 화합물 318(100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 피리딘( $300 \mu\text{L}$ )을 첨가하고 이어서,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL) 중의 부티릴 클로라이드(43 mL, 0.41 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후에  $\text{EtOAc}$ 와  $\text{H}_2\text{O}$ 로 분리하였다. 유기층을 분리하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 농축하였다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 MeOH(1 내지 10 %)로 용리하는 실리카 젤을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 439(117 mg)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $300 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.01 (bs, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 9.64 \text{ Hz}$ , 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.11 \text{ Hz}$ , 1H), 7.40–7.30 (m, 8H), 6.57 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.09 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.91 (bs, 4H), 1.85–1.62 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.07 \text{ Hz}$ , 3H).



[0573]

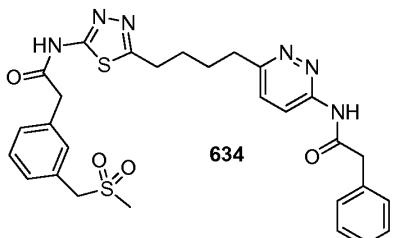
[0574] DMF(10 mL) 중의 나트륨 티오메톡사이드(0.266 g, 3.8 mmol)의 용액에 DMF 중의 화합물 1016(0.657 g, 2.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1085(0.41 g, 72 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $300\text{MHz}$ , 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.03–2.04(s, 3H) 3.66–3.73(m, 7H) 7.21–7.32(m, 4H).

[0575]

다이클로로메탄 중의 화합물 1085(0.503 g, 2.39 mmol)의 용액에 MCPBA(1.338 g, 7.78 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 나트륨 티오설페이트 수용액으로 회석하였다. 유기층을 분리하고 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하였다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1086(0.5 g, 86 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.8(s, 3H) 3.7-3.74(m, 5H) 4.27(s, 2H) 7.30-7.4(m, 4H).

[0576]

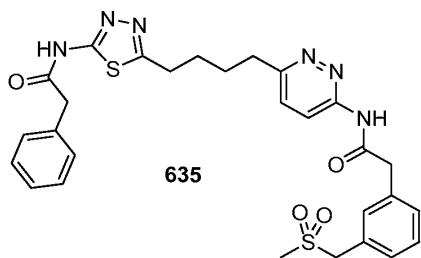
다이옥산(10 mL) 및 물(10 mL) 중의 화합물 1086(0.5 g, 2.06 mmol)의 아주 찬 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.26 g, 6.19 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하였다. 수득된 잔사를 물로 회석하고 아세트산으로 산성화하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 에테르로 저작하였다. 분리된 고체를 여과하고 에테르로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하여 화합물 1087(0.3 g, 64 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸설폐사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.92(s, 3H) 3.61(s, 2H) 4.48(s, 2H) 7.31-7.35(m, 4H) 12.37(s, 1H).



[0577]

[0578]

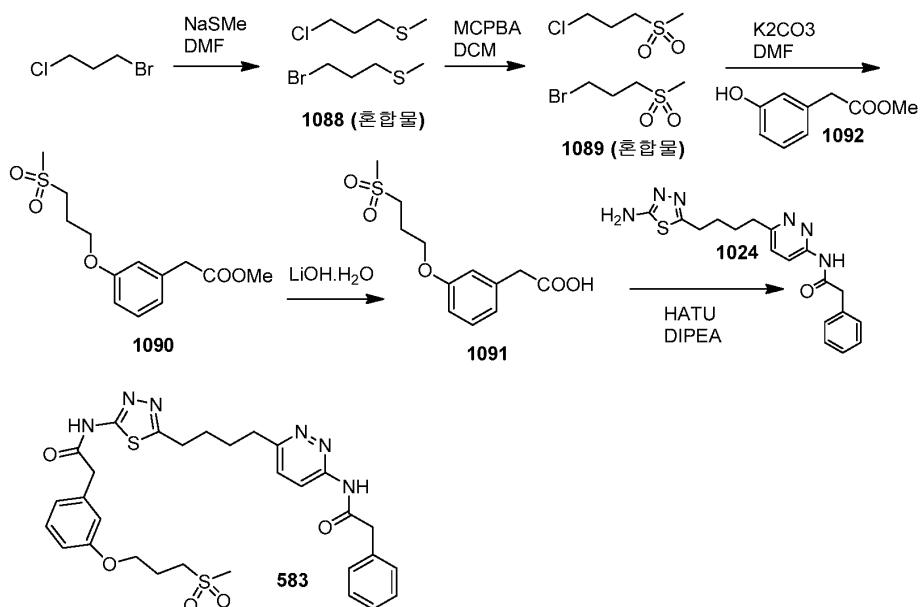
화합물 634를 상기와 유사한 절차로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸설폐사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.91 (brs, 5H) 3.03(brs, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.85 (s, 2H) 4.49 (s, 2H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



[0579]

[0580]

화합물 635를 상기와 유사한 절차로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸설폐사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.75 (brs, 4H) 2.91 (brs, 5H) 3.03(brs, 2H) 3.82 (s, 4H) 4.49 (s, 2H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



[0581]

[0582] DMF(10 mL) 중의 1,3-브로모 클로로프로판(1.57 g, 10 mmol)의 용액에 나트륨 티오메톡사이드(0.63 g, 9 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 70 °C에서 1일 동안 교반하였다. 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 증발시켜 화합물 1088(1.3 g)을 수득하고 이를 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0583]

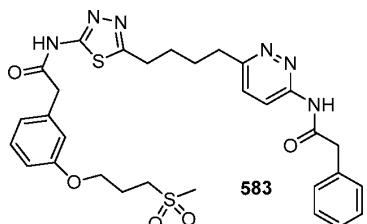
[0583] 다이클로로메탄(100 mL) 중의 화합물 1088(1.3 g, 7.7 mmol)의 용액에 MCPBA(5.15 g, 23.34 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 나트륨 티오설레이트 수용액으로 희석하였다. 유기층을 분리하고 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1089(0.3 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.38-2.49(m, 2H) 2.99(s, 3H) 3.22-3.27(m, 2H) 3.57-3.77(m, 2H).

[0584]

[0584] DMF(15 mL) 중의 화합물 1092(0.525 g, 3.16 mmol)의 용액에 탄산 칼륨(0.873 g, 6.32 mmol), 화합물 1089(0.74 g, 4.74 mmol) 및 요오드화 나트륨(10 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70 °C에서 밤새 교반한 후에 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1090(0.53 g, 59 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.35-2.40(m, 2H) 2.99(s, 3H) 3.26-3.31(m, 2H) 3.63(s, 2H) 3.73(s, 3H) 4.16(t, 2H) 6.81-6.93(m, 3H) 7.25(m, 1H).

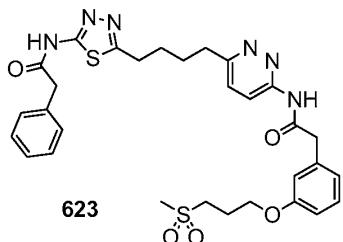
[0585]

[0585] 다이옥산(8 mL) 및 물(4 mL) 중의 화합물 1090(0.53 g, 1.85 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.156 g, 3.71 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 아세트산으로 산성화하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 에테르로 저작하였다. 분리된 고체를 여과하고 에테르로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하여 화합물 1091(0.2 g, 40 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 2.32-2.42(m, 2H) 2.99(s, 3H) 3.26-3.31(m, 2H) 3.66(s, 2H) 4.12-4.16(t, 2H) 6.83-6.94(m, 3H) 7.26-7.31(m, 1H).



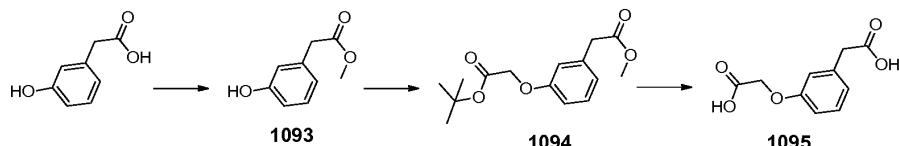
[0586]

[0587] 화합물 583을 아미드 커플링의 일반적 절차에 개시된 절차를 사용하여 화합물 1091과 1024의 커플링에 의해 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.15-2.19(m, 2H) 2.90-3.03(m, 7H) 3.27-3.39 (m, 2H) 3.78(s, 4H) 4.07-4.11 (t, 2H) 6.90-6.93 (m, 3H) 7.24-7.37 (m, 6H) 7.55-7.58(d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



[0588]

[0589] 화합물 623을 아미드 커플링의 일반적 절차에 개시된 절차를 사용하여 화합물 11과 348의 커플링에 의해 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (brs, 4H) 2.15-2.19(m, 2H) 2.90-3.03(m, 7H) 3.27-3.39 (m, 2H) 3.75-3.78(m, 4H) 4.07-4.11 (t, 2H) 6.90-6.97 (m, 3H) 7.26-7.34 (m, 6H) 7.58(d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



[0590]

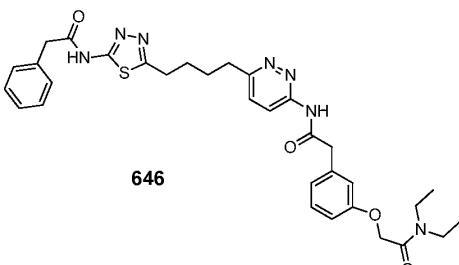
[0591] 0 °C에서 MeOH(10 mL) 중의 3-하이드록시페닐아세트산(1 g, 0.00657 mol)의 용액에 (트라이메틸실릴) 디아조메탄 용액(헥산중 2 M, 20 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후에 건조상태까지 증발시켰다. 미가공 물질을 헥산 중의 EtOAc(0 내지 25 %)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1093을 수득하였다.

[0592]

화합물 1094를 화합물 1119에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.

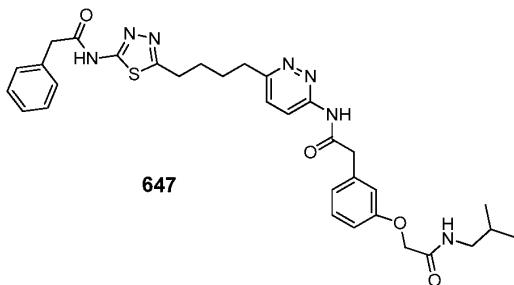
[0593]

화합물 1095를 화합물 1102에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.



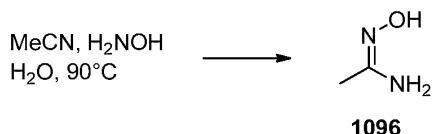
[0594]

[0595] 화합물 646을 화합물 666에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.32 (s, 1H), 8.50-8.47 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.90-7.70 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 6H), 7.03-6.86 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 4H), 3.09-2.96 (d, 4H), 1.87 (bs, 4H), 1.24-1.16 (m, 6H).



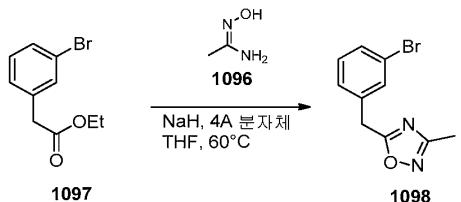
[0596]

[0597] 화합물 647을 화합물 666에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.61 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 9.18 Hz, 1H), 8.02–8.10 (t, 1H), 7.58–7.55 (d, ,  $J$  = 9.12 Hz, 1H), 7.36–7.24 (m, 5H), 6.99–6.84 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.01–2.90 (m, 5H), 1.73 (bs, 4H), 0.82–0.80 (d, ,  $J$  = 6.69 Hz, 6H).



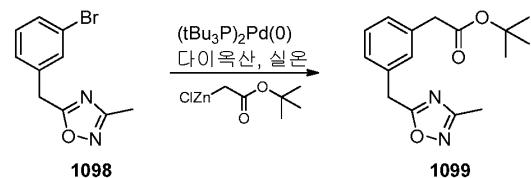
[0598]

[0599] 하이드록시아민(물 중 50 %, 7.4 mL)의 용액을 아세토니트릴(60 mL)에 첨가하고, 혼합물을 90 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후에 웨트-얼음 배쓰에서 냉각하여 침전물을 형성하였다. 고체를 여과로 수집하고 차가운 아세토니트릴(10 mL)로 세척하고 고진공하에 건조하여 N'-하이드록시아세트이미드아미드 1096(4.47 g)을 수득하였다. 문헌[Zemolka, S. et al PCT Int Appl 2009118174]을 참조하십시오.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  4.57 (br s, 2H), 1.89 (s, 3H).



[0600]

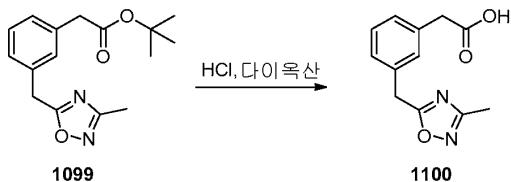
[0601] 플라스크를 N'-하이드록시아세트이미드아미드 1096(0.45 g, 6.17 mmol)으로 채우고 이어서, THF(25 mL), NaH (오일 중 60 %, 0.246 g, 6.17 mmol), 4A 분자체(4.5 g)로 채우고, 혼합물을 60 °C로 아르곤 대기하에 1시간 동안 가열하였다. THF(12.5 mL) 중의 에틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트 1097(1.5 g, 6.17 mmol)의 용액을 N'-하이드록시아세트이미드 혼합물에 첨가하고 60 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 EtOAc(2×25 mL)로 추출하였다. 유기층을 결합시키고 물(25 mL) 및 염수(2×25 mL)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하였다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 여과로 제거하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 EtOAc/헥산(0 내지 30 %)으로 용리하는 정상 크로마토그래피로 정제하여 5-(3-브로모벤질)-3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸 1098(0.56 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  7.48–7.42 (m, 2H), 7.26–7.24 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).



[0602]

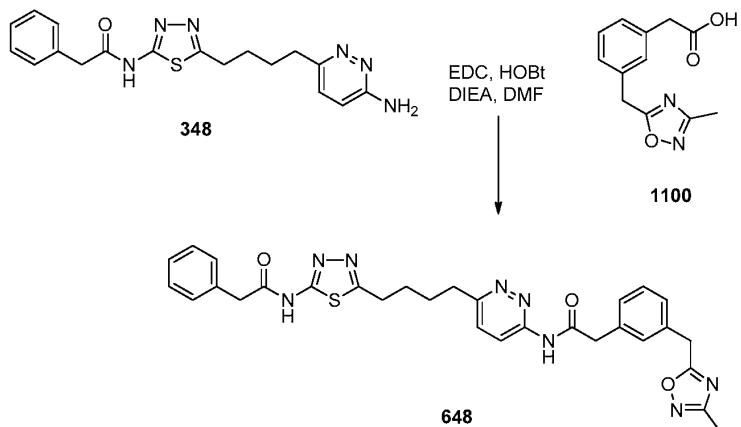
[0603] 아르곤 대기하에 다이옥산(1 mL) 중의 5-(3-브로모벤질)-3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸 1098(0.50 g, 1.97 mmol)의 용액에 비스(트라이-t-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.15 g, 0.295 mmol)을 첨가하고 이어서, 2-tert-부톡시-2-옥소에틸아연 클로라이드(다이에틸 에테르 중 0.5 M, 4.92 mmol, 9.84 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤하에 20

시간 동안 교반하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(10 mL)로 추출하고 물( $2\times 5$  mL) 및 염수( $2\times 5$  mL)로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하였다.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 여과로 제거하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 EtOAc/헥산(0 내지 50 %)으로 용리하는 정상 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 2-(3-((3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)메틸)페닐)아세테이트 1099(0.300 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.40-7.18 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).



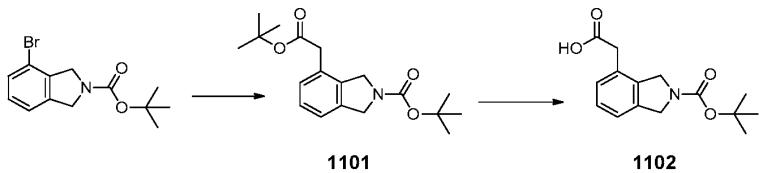
[0604]

[0605] 다이옥сан(3 mL) 중의 tert-부틸 2-(3-((3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)메틸)페닐)아세테이트 1099(0.127 g, 0.44 mmol)의 혼합물을 다이옥сан(1 mL) 중의 HCl(4 N)을 첨가하고 아르곤 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(5 mL)로 희석하고, pH를 NaOH(2.5 N)를 사용하여 12로 조절하였다. 혼합물을 다이클로로메탄( $4\times 2$  mL)으로 세척하고 pH를 HCl(1 N)을 사용하여 6으로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc( $3\times 2$  mL)로 추출하고, 유기층을 결합시키고 염수로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하였다.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하여 2-(3-((3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)메틸)페닐)아세트산 1100(0.041 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.40-7.18 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).



[0606]

[0607] DMF(3 mL) 중의 N-(5-(4-(6-아미노페리다진-3-일)부틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-2-페닐아세트아미드 348(0.061 g, 0.0165 mmol), 2-(3-((3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)메틸)페닐)아세트산 1100(0.040 g, 0.18 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카보다이이미드(0.078 g, 0.41 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(0.055 g, 0.41 mmol)의 용액에 DIEA(0.085 g, 0.115 mL, 0.66 mmol)를 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 EtOAc( $3\times 20$  mL)로 추출하였다. 유기층을 결합시키고 물( $3\times 20$  mL) 및 염수( $2\times 20$  mL)로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하였다.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 MeOH/다이클로로메탄(0 내지 5 %)으로 용리하는 정상 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-((3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)메틸)페닐)-N-(6-(4-(5-(2-페닐아세트아미도)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)부틸)페리다진-3-일)아세트아미드 648(0.003 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  12.59 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H,  $J=12.2$  Hz), 7.4-7.1 (m, 10H), 4.15 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.85 (m, 4H).

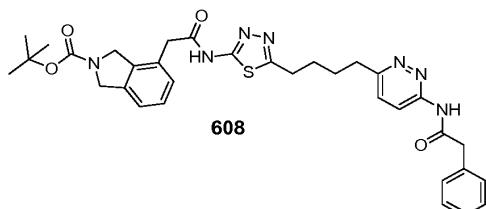


[0608]

[0609] 화합물 1101을 화합물 1119에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.

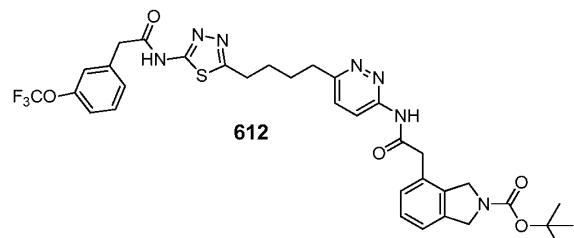
[0610]

0 °C에서 MeOH(5 mL) 및 H<sub>2</sub>O(5 mL) 중의 화합물 1101(470 mg, 1.41 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(296 mg, 7.05 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 후에 건조상태까지 증발시켰다. 혼합물을 HCl(1 N)을 사용하여 pH 4로 산성화하고 물과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1102를 수득하였다.



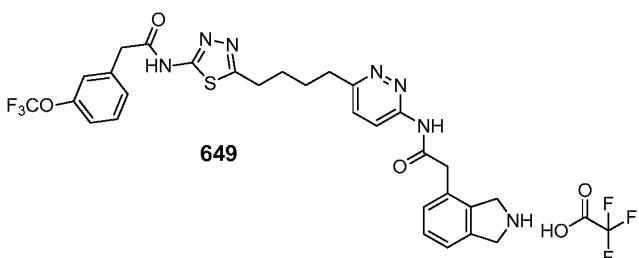
[0611]

[0612] 화합물 608을 화합물 664에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 7.38–7.28 (m, 8H), 4.63 (bs, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.48–1.44 (d, , J = 5.93 Hz, 9H).



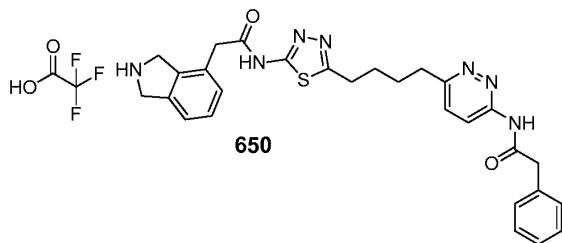
[0613]

[0614] 화합물 612를 화합물 666에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.48–7.28 (m, 7H), 4.67–4.61 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.48–1.44 (d, , J = 9.93 Hz, 9H).



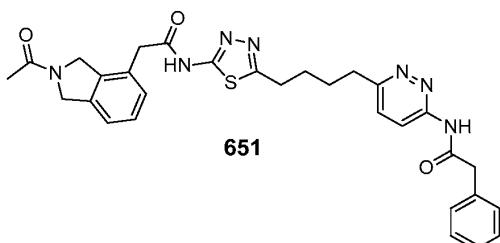
[0615]

[0616] 화합물 649를 화합물 695에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.36 (s, 1H), 8.20–8.17 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.60–7.57 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 7.52–7.32 (m, 7H), 4.61–4.56 (d, J = 16.99 Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0617]

[0618] 화합물 650을 화합물 695에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 7.38–7.28 (m, 8H), 4.63 (bs, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



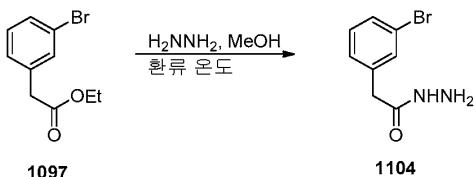
[0619]

[0620] 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 650(30 mg, 0.0468 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(13  $\mu$ L, 0.0936 mmol)을 적가하고 이어서, 아세트산 무수물(4.64  $\mu$ L, 0.0491 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 20분 동안 교반한 후에 얼음물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 651을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.38–7.28 (m, 8H), 4.88 (bs, 2H), 4.67 (bs, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H).



[0621]

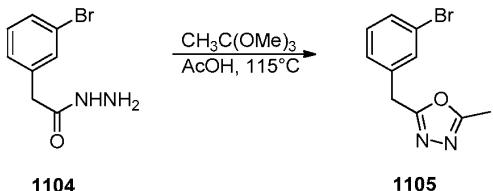
[0622] EtOH(100 mL) 중의 2-(3-브로모페닐)아세트산 1103(10.0 g, 46.5 mmol)의 용액에 농축 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(10 방울)를 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(100 mL)로 추출하고 물(2×50 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub>(1×25 mL) 및 염수(2×25 mL)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하였다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 여과로 제거하고, 휘발물을 감압하에 제거하여 에틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트 1097(11.1 g)을 액체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  7.41 (m, 2 H), 7.20 (m, 2H), 4.14 (q, 2H, J= 9.5 Hz), 3.57 (s, 2H), 1.25 (t, 3H, J= 9.5 Hz).



[0623]

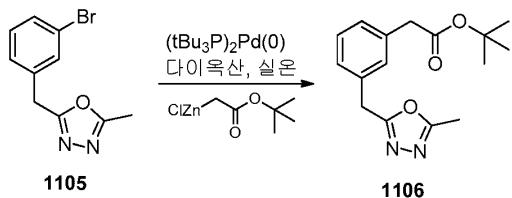
[0624] MeOH(20 mL) 중의 에틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트 1097(1.5 g, 6.17 mmol)의 용액에 하이드라진(0.79 g,

24.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하여 백색 침전물 형성하고, 이를 여과로 수집하고 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 감압하에 건조한 후에 2-(3-브로모페닐)아세토하이드라지드 1104(1.4 g)를 단리하였다.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.42 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.73 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.81 (br s, 2H).



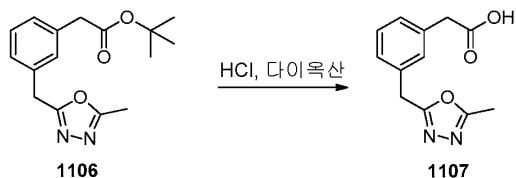
[0625]

[0626]  $\text{AcOH}$ (10 mL) 중의 2-(3-브로모페닐)아세토하이드라지드 1104(1.0 g, 4.37 mmol)의 용액에 트라이메틸오쏘아세테이트(2.62 g, 21.83 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 115 °C로 18시간 동안 가열하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 역상 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-브로모벤질)-5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸 1105(0.59 g)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.45 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).



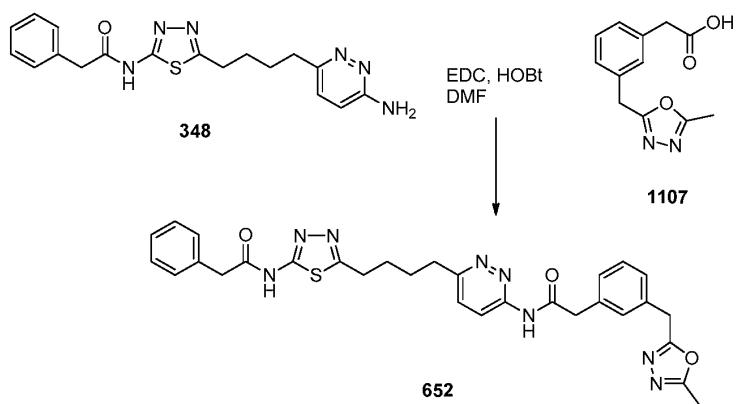
[0627]

[0628] 아르곤 대기하에 다이옥산(1 mL) 중의 2-(3-브로모벤질)-5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸 1105(0.50 g, 1.97 mmol)의 용액에 비스(트라이-t-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.15 g, 0.295 mmol)을 첨가하고 이어서, 2-tert-부톡시-2-옥소에틸아연 클로라이드(다이에틸 에테르 중 0.5 M, 4.92 mmol, 9.84 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤하에 20시간 동안 교반하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를  $\text{EtOAc}$ (10 mL)로 추출하고 물( $2 \times 5$  mL) 및 염수( $2 \times 5$  mL)로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하였다.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공물질을  $\text{EtOAc}$ /헥산(0 내지 50 %)으로 용리하는 정상 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 2-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)메틸)페닐)아세테이트 1106(0.338 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR 300 MHz  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.24 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).



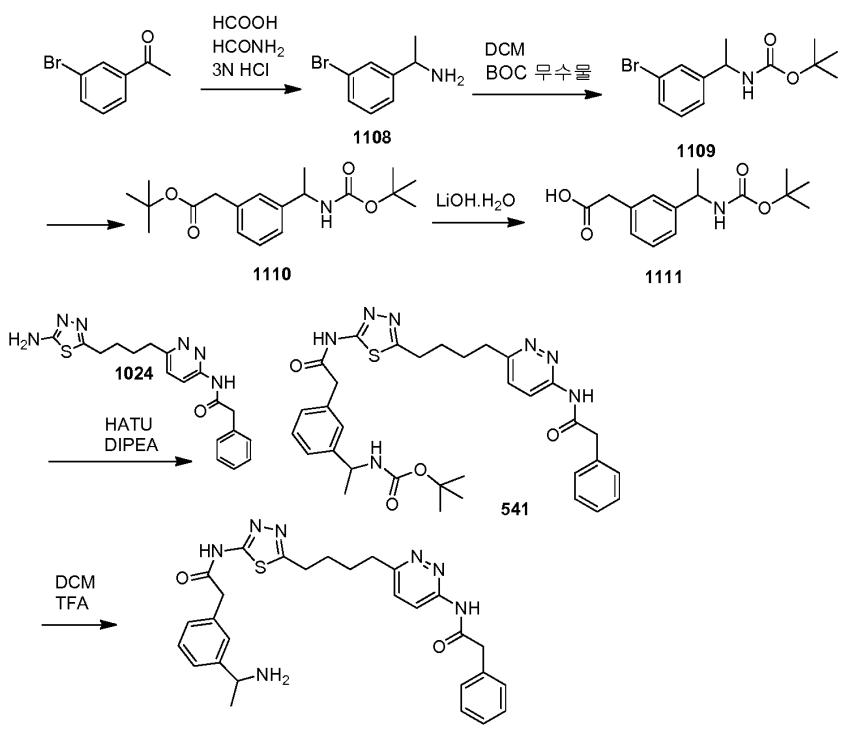
[0629]

[0630] 다이옥산(3 mL) 중의 tert-부틸 2-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)메틸)페닐)아세테이트 1106(0.127 g, 0.44 mmol)의 용액에 다이옥산(1 mL) 중의  $\text{HCl}$ (4 N)을 첨가하고 아르곤 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(5 mL)로 회석하고, pH를  $\text{NaOH}$ (2.5 N)를 사용하여 12로 조절하였다. 혼합물을 다이클로로메탄( $4 \times 2$  mL)으로 세척하고 pH를  $\text{HCl}$ (1 N)을 사용하여 6으로 조절하였다. 혼합물을  $\text{EtOAc}$ ( $3 \times 2$  mL)로 추출하고, 유기층을 결합시키고 염수로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하였다.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하여 2-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)메틸)페닐)아세트산 1107(0.023 g)을 수득하였다.



[0631]

[0632] DMF(1.75 mL) 중의 N-(5-(4-(6-아미노페리다진-3-일)부틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-2-페닐아세트아미드 348(0.035 g, 0.094 mmol), 2-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)메틸)페닐)아세트산 1107(0.023 g, 0.094 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카보다이이미드(0.045 g, 0.235 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(0.032 g, 0.235 mmol)의 용액을 16시간 동안 교반하고 물(20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(3×20 mL)로 추출하고, 유기층을 결합시키고 물(3×20 mL) 및 염수(2×20 mL)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하였다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 역상 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)메틸)페닐)-N-(6-(4-(5-(2-페닐아세트아미도)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)부틸)페리다진-3-일)아세트아미드 652(0.004 g)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR 300 MHz DMSO-d<sub>6</sub>: δ 12.62 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=12.2 Hz), 7.54 (d, 1H, J= 12.2 Hz), 7.3-7.1 (m, 9H), 4.20 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (m, 4H).



[0633]

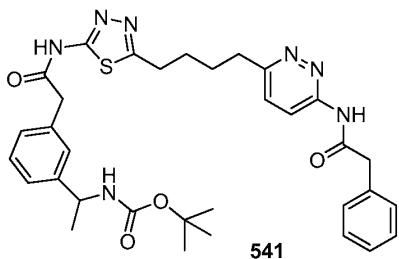
[0634] 포름산(6 g) 중의 3-브로모아세토페논(5 g, 25.1 mmol) 및 포름아미드(25 mL)의 혼합물을 170 °C에서 밤새 교반한 후에 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 분리하고 농축하였다. 수득된 잔사를 HCl(3 N)로 희석하고, 생성된 혼합물을 밤새 환류한 후에 실온으로 냉각하였다. 용액을 에테르로 추출하였다. 수중을 분리하고 수산화 나트륨 수용액으로 염기성화하고 에테르로 추출하였다. 유기층을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하여 화합물 1108(3 g, 60 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  ppm 1.22–1.25(d, 3H)

3.97-3.99(q, 1H) 7.23-7.4(m, 3H) 7.6(s, 1H).

[0635] 다이클로로메탄(100 mL) 중의 1108(2.945 g, 14.7 mmol)의 용액에 boc 무수물(3.21 g, 14.7 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하고 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1109(3 g, 68 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.29-1.31(d, 3H) 1.38(s, 9H) 4.61-4.63(q, 1H) 7.3(brs, 2H) 7.41-7.5(m, 3H).

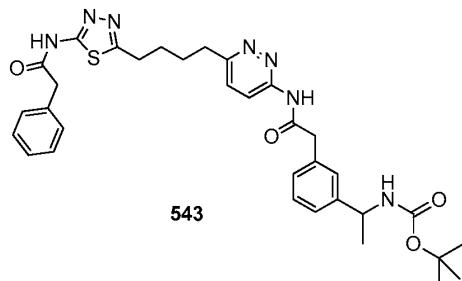
[0636] 다이옥산(3 mL) 중의 화합물 1109(0.5 g, 1.66 mmol) 및 비스(트라이-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.085 g, 0.166 mmol)의 탈기된 용액에 아르곤하에 2-tert-부톡시-2-옥소에틸아연 클로라이드(8.5 mL, 4.15 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 포화 염화 암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1110(0.35 g, 62 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.29-1.31(d, 3H) 1.388-1.42(brs, 18H) 3.53(s, 2H) 4.59-4.63(q, 1H) 7.09 (brs, 1H) 7.12-7.20(brs, 2H) 7.25-7.27(m, 1H) 7.27-7.30(m, 1H).

[0637] 메탄올(40 mL) 및 물(10 mL) 중의 화합물 1110(0.44 g, 1.3 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.4 g)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 후에 농축하였다. 수득된 잔사를 아주 찬 물로 회석하고 아세트산으로 산성화하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1111(0.316 g, 86 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.22-1.39(m, 12H) 3.55(s, 2H) 4.58-4.63(q, 1H) 7.11-7.38(m, 5H) 12.29(s, 1H).



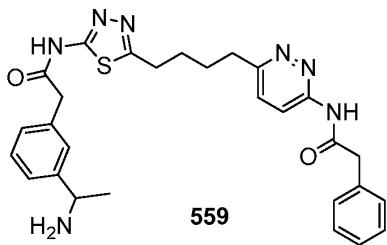
[0638]

[0639]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.43 (m, 12H) 1.89 (brs, 4H) 2.97-3.08 (m, 4H) 3.95-4.03 (m, 4H) 4.71-4.77 (q, 1H) 7.24-7.43 (m, 11H) 8.45-8.48 (d, 1H) 10.99 (s, 1H) 12.4 (brs, 1H).



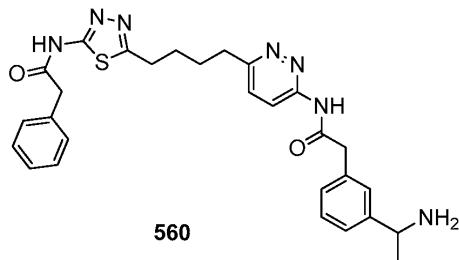
[0640]

[0641]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.43 (m, 12H) 1.89 (brs, 4H) 2.97-3.08 (m, 4H) 3.95-4.03 (m, 4H) 4.71-4.77 (q, 1H) 7.24-7.43 (m, 11H) 8.45-8.48 (d, 1H) 10.22 (brs, 1H) 12.4 (brs, 1H).



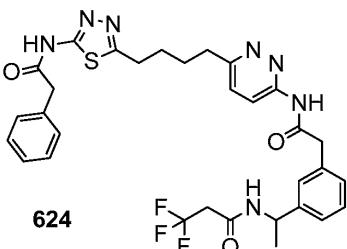
[0642]

[0643]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.5–1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88–2.93 (m, 2H) 3.03–3.05 (m, 2H) 3.79(s, 2H) 3.86(s, 2H) 4.38–4.44 (q, 1H) 7.27–7.59 (m, 10H) 8.20–8.23 (m, 4H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H).



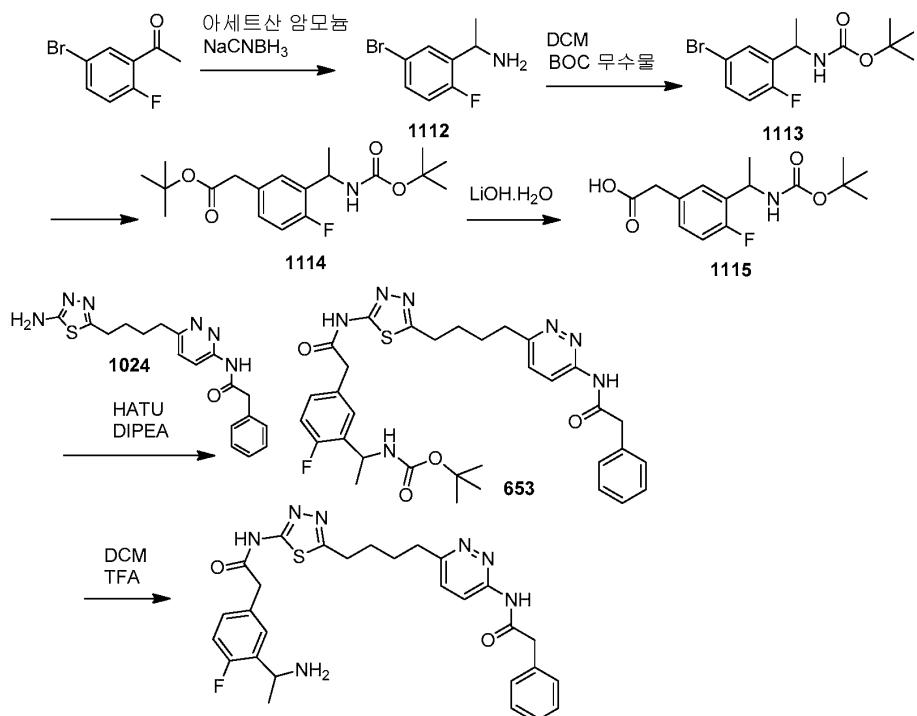
[0644]

[0645]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.5–1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88–2.93 (m, 2H) 3.03–3.05 (m, 2H) 3.86(s, 4H) 4.38–4.44 (q, 1H) 7.27–7.59 (m, 10H) 8.20–8.23 (m, 4H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H).



[0646]

[0647]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.5–1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88–2.93 (m, 2H) 3.03–3.05 (m, 2H) 3.78(s, 2H) 3.82(s, 2H) 4.91–4.96 (q, 1H) 7.20–7.35 (m, 9H) 7.55–7.58(d, 1H) 8.20–8.23(d, 1H) 8.68–8.71 (m, 1H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H).



[0648]

[0649]

메탄올(100 mL) 중의 1-(5-브로모-2-플루오로페닐)에타논(4.5 g, 20.7 mmol)의 아주 찬 용액에 아세트산 암모늄(32 g, 414.7 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(6.15 g, 28.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1주일 동안 교반한 후에 농축하였다. 수득된 잔사를 물로 희석하고 NaOH(1 N)를 사용하여 약 pH 13으로 염기성화하고 디이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1112(1.8 g, 40 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.24–1.26(d, 3H) 4.22–4.24(q, 1H) 7.1–7.16(t, 1H) 7.41–7.46(m, 1H) 7.76(m, 1H).

[0650]

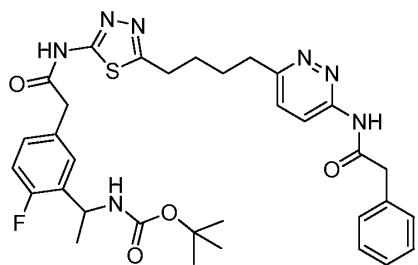
다이클로로메탄(100 mL) 중의 화합물 1112(1.97 g, 9 mmol)의 용액에 Boc 무수물(1.97 g, 9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하고 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1113(2.4 g, 83 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.29–1.32(d, 3H) 1.39(s, 9H) 4.87(q, 1H) 7.14–7.21(t, 1H) 7.46–7.58(m, 3H).

[0651]

다이옥산(12 mL) 중의 화합물 1113(2.4 g, 7.54 mmol) 및 비스(트라이-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.77 g, 1.508 mmol)의 탈기된 용액에 아르곤하에 2-tert-부톡시-2-옥소에틸아연 클로라이드(38 mL, 18.85 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 포화 염화 암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1114(2 g, 75 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.29–1.32(d, 3H) 1.38–1.41(m, 18H) 3.53(s, 2H) 4.87(q, 1H) 7.05–7.16(m, 2H) 7.26–7.29(m, 1H) 7.48(m, 1H).

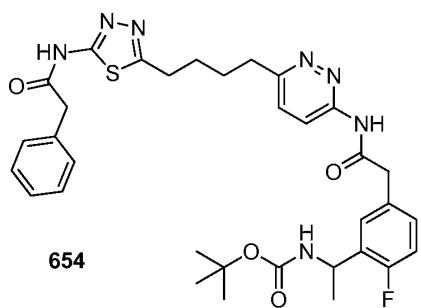
[0652]

메탄올(100 mL) 및 물(25 mL) 중의 화합물 1114(2 g, 5.66 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(2 g)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 후에 농축하였다. 수득된 잔사를 아주 찬 물로 희석하고 아세트산으로 산성화하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1115(1.5 g, 89 % 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 다이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.29–1.31(d, 3H) 1.38(s, 9H) 3.53(s, 2H) 4.87(q, 1H) 7.05–7.19(m, 2H) 7.26–7.29(m, 1H) 7.45–7.48(m, 1H) 12.32(s, 1H).



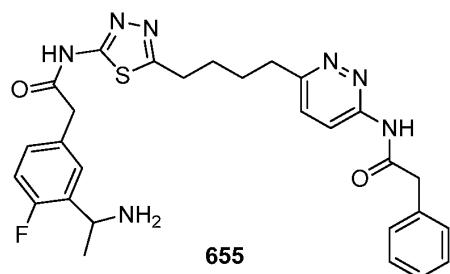
[0653]

[0654]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.30–1.33 (m, 12H) 1.74 (brs, 4H) 2.89(m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.85 (q, 1H) 7.10–7.57 (m, 11H) 8.19–8.22 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.64 (s, 1H).



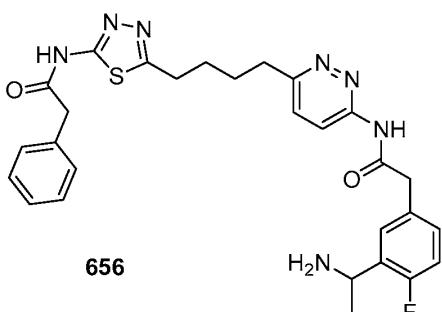
[0655]

[0656]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.28–1.32 (m, 12H) 1.73–1.75 (brs, 4H) 2.87(m, 2H) 2.89 (m, 2H) 3.75 (s, 2H) 3.81(s, 2H) 4.85 (q, 1H) 7.06–7.57 (m, 11H) 8.18–8.21(d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.64 (s, 1H).



[0657]

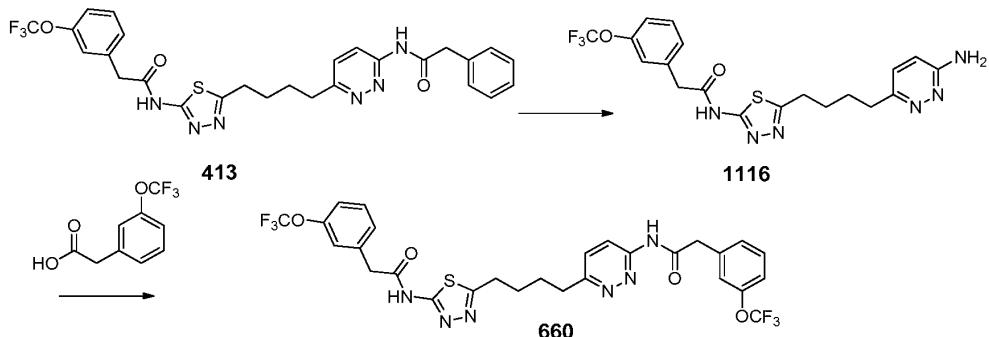
[0658]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.51–1.53 (m, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.90(m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.85(s, 2H) 4.65 (q, 1H) 7.25–7.61 (m, 10H) 8.21–8.25 (d, 1H) 8.33–8.35(brs, 3H) 11.29 (s, 1H) 12.68 (s, 1H).



[0659]

[0660]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 디이메틸실록사이드-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.54 (d, 3H) 1.75–1.76 (brs, 4H) 2.91(m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.81–3.83(m, 4H) 4.65 (q, 1H) 7.24–7.63 (m, 10H) 8.22–8.25 (d, 1H) 8.36(brs, 3H) 11.35 (s, 1H) 12.66

(s, 1H).



[0661]

[0662]

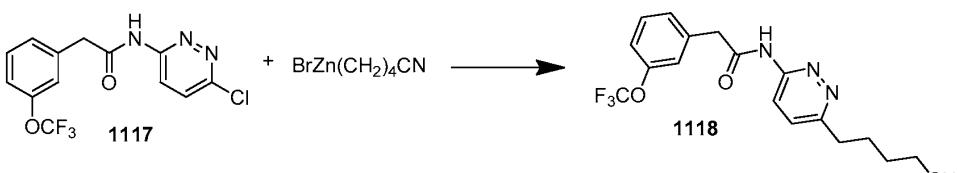
실온에서 MeOH(25 mL), THF(10 mL) 및 H<sub>2</sub>O(10 mL) 중의 화합물 413(1.62 g)의 혼합물에 NaOH 수용액(1 N, 8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 교반한 후에, 유기 휘발물을 감압하여 제거하였다. 잔사를 HCl 수용액(1 N)을 사용하여 pH 7로 중성화하고 EtOAc(2×20 mL)로 추출하였다. 결합된 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 농축하였다. 미가공물을 다이클로로메탄 중의 MeOH(1 내지 15 %)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 아민 1116을 수득하였다. 생성된 아민 1116을 화합물 335에 대해 개시한 바와 같이 화합물 660으로 전환하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.68 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52–7.21 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H).



[0663]

[0664]

3-아미노-6-클로로피리다진(55.5 g, 0.428 mol) 및 3-(트라이플루오로메톡시)페닐아세트산(1.1 당량, 0.471 mol, 104 g)을 3구 등근 바닥 플라스크(3000 mL)에서 DMF(30.0 부피, 1.66 L)에 용해시켰다. DIEA(1.1 당량, 0.471 mol, 82 mL)를 첨가 깔때기를 통해 5분 동안 첨가하였다. 프로필포스폰산 무수물 용액(DMF 중 50 % 용액, 300 mL, 1.1 당량, 0.471 mol)을 첨가 깔때기(500 mL)에 채우고 반응 용액에 적가하였다(반응 온도를 +30 °C 이하로 유지함). 일반적으로 반응을 3시간 후에 완료하였다(TLC: 6:4 헥산-에틸 아세테이트). 반응 혼합물을 탄산 나트륨(7.5 %, 80.0 부피, 4.4 L)에 끊고, 이를 얼음 배쓰에서 냉각하였다. 황백색 결정성 분말을 뷔히너(Buchner) 깔때기를 통해 여과하고 물(20.0 부피, 1.1 L)로 세척하였다. 50 °C 진공에서 일정한 중량까지 건조하여 N-(6-클로로피리다진-3-일)-2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아미드 1117(119.6 g, 77 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.63 (s, 1H), 8.38(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.88(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.27(m, 4H), 3.90(s, 2H).

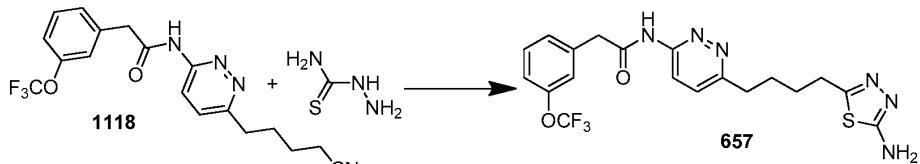


[0665]

[0666]

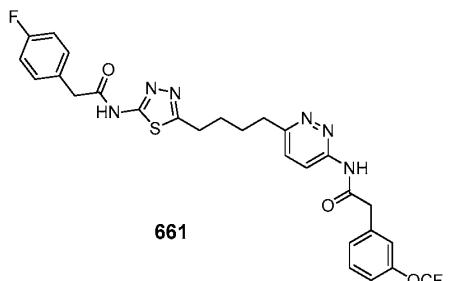
4-시아노부틸아연 브로마이드 용액(3.0 당량, 0.50 mol, 1.0 L)을 아르곤 가스로 페징된 3구 동근 바닥 플라스크(5000 mL)에 채웠다. 5분 동안 아르곤 가스를 페징하고 이어서, 아르곤 가스하에 화합물 1117(1.0 당량, 0.167 mol, 55.3 g) 및  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (0.15 당량, 0.0251 mol, 13.6 g)를 첨가하였다. 일반적으로 반응을 4시간 후에 완료하였다(TLC: 1:1 헥산-에틸 아세테이트). EtOAc(15 부피, 832 mL)를 짙은 적색 용액에 첨가하였다. 물(15 부피, 832 mL)을 첨가하고, 탁한 슬러리를 형성하였다. 슬러리가 옅은 청색 층이 될 때까지 HCl(1 N)을 첨가하였다(약 6 부피, 333 mL). 분별 깔때기로 옮기고, 유기층을 HCl(1 N, 2×500 mL)로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 회전 증발(배쓰 ≤ 30 °C)로 농축하여 적색 고체 오일을 수득하였다. 오일을 다이클로로메탄(15 부피, 832 mL)에 용해시키고, 실리카겔(100 g)을 적색 용액으로 슬러리화하고, 이를 회전 증발(배쓰 ≤ 30 °C)로 농

축하여 적색 고체 분말로서 수득하였다. 실리카 젤의 베드(5 cm×11 cm)에 적재하고 에틸 아세테이트 중의 헥산(25 %, 3 L)으로 세척하고, 결합된 유기물을 회전 증발(배쓰 ≤ 30 °C)로 농축하였다. 고진공하에 일정 중량 까지 건조하여-(6-(4-시아노부틸)파리다진-3-일)-2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아미드 1118(58.2 g, 92 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.41 (s, 1H), 8.28(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.65(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.27(m, 4H), 3.89(s, 2H), 2.92(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.56(t, J=7.0 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 2H).



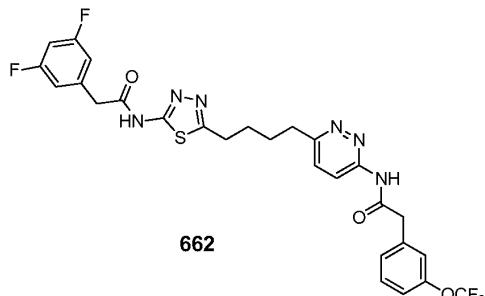
[0667]

[0668] 화합물 1118(1.0 당량, 0.154 mol, 58.2 g)을 티오세미카바자이드(1.2 당량, 0.184 mol, 16.8 g)와 함께 등근 바닥 플라스크에 채웠다. TFA(5 부피, 291 mL)를 교반하면서 서서히 반응 용기에 첨가하였다. 반응 슬러리를 개방형 상부 환류 응축기를 갖춘 65 °C 배쓰에서 가열하였다. 일반적으로 반응을 5시간 후에 완료하였다(LC/MS로 결정함). 툴루엔(10 부피, 582 mL)을 짙은 적색 용액에 첨가하고, 회전 증발(배쓰 ≤ 30 °C)로 공비 혼합하여 적색 오일을 수득하였다. 중탄산 나트륨 용액(7.5 %, 69 부피, 4.0 L)을 함유하는 교반된 에를렌마이어(Erlenmeyer) 플라스크(6000 mL)에 서서히 오일을 옮기고 0 °C 배쓰에서 냉각하였다. 결정을 뷔히너 깔때기를 통해 여과하고 다이에틸 에테르(5 부피, 2×250 mL)로 2회 세척하였다. 고진공하에 일정 중량 까지 건조하여 N-(6-(4-(5-아미노-1,3,4-티아다이아졸-2-일)부틸)파리다진-3-일)-2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아미드 657(55.7 g, 80 % 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.33 (s, 1H), 8.21(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.58(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.26(m, 4H), 6.99(s, 2H), 3.88(s, 2H), 2.87(m, 4H), 1.71 (m, 4H).



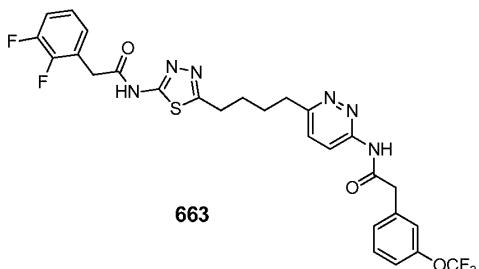
[0669]

[0670] 0 °C에서 DMF(3 mL) 중의 화합물 657(50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 4-플루오로페닐 아세트산(22 mg, 0.14 mmol), HOt(30 mg, 0.22 mmol) 및 EDCI(42 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에 0 °C로 냉각하고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하였다. 전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적으로 다이클로로메탄 중의 MeOH(1 내지 10 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 661을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49–7.14 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H).



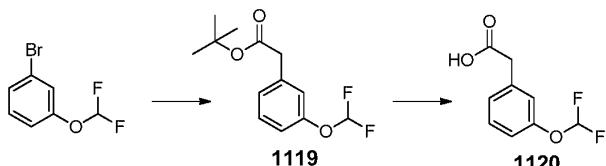
[0671]

[0672] 화합물 662를 화합물 661에 대해 개시된 절차로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51-7.07 (m, 7H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



[0673]

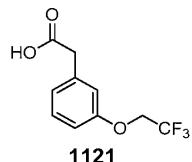
[0674] 화합물 663을 화합물 661에 대해 개시된 절차로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.74 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.19 (m, 7H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



[0675]

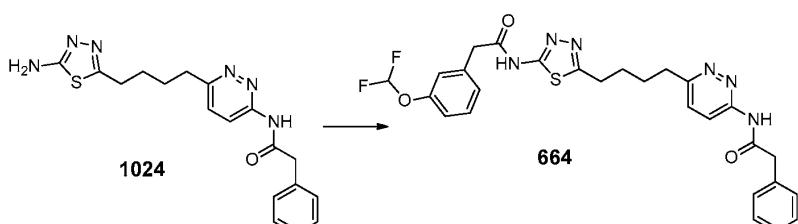
[0676] 아르곤 대기하에 1,4-다이옥산(30 mL) 중의 1-브로모-3-(다이플루오로메톡시) 벤젠(1 g, 4.5 mmol), 비스(트라이-tert-부틸포스핀) 팔라듐(0)(460 mg, 0.9 mmol)의 혼합물에 에테르(22.5 mL) 중의 2-tert-부록시-2-옥소에틸 아연 클로라이드(0.5 M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl과 EtOAc로 분리하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미 가공 물질을 헥산 중의 EtOAc(0 내지 10 %) 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1119를 수득하였다.

[0677] 0 °C에서 다이클로로메탄(5 mL) 중의 화합물 1119(300 mg, 1.16 mmol)의 용액에 TFA(3 mL)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 건조상태까지 증발시키고 이어서, 잔사를 에테르로 저작하여 화합물 1120을 수득하였다.



[0678]

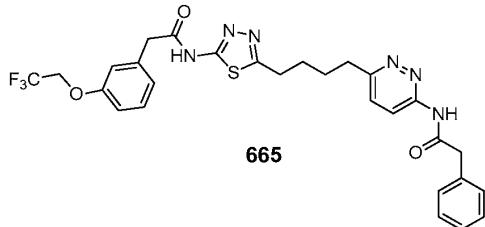
[0679] 화합물 1121을 1-브로모-3-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)벤젠으로부터 화합물 1120에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.



[0680]

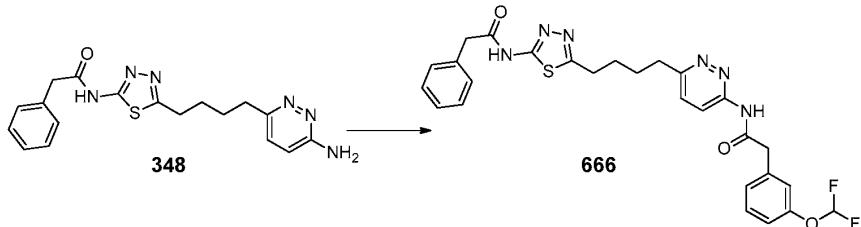
[0681] 플라스크를 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 1024(50 mg, 0.135 mmol) 및 화합물 1120(28 mg, 0.142 mmol)으로 채우고, HOBT(39 mg, 0.285 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(68 mg, 0.356 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물

을 실온으로 서서히 가온하고 2시간 동안 교반한 후에 얼음물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하여 화합물 664를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.48–6.99 (m, 10H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



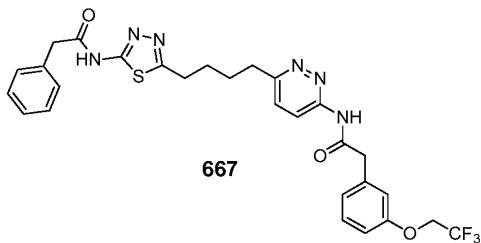
[0682]

[0683] 화합물 665를 화합물 664에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.38–7.28 (m, 6H), 7.03–6.97 (m, 3H), 4.77–4.74 (q, 2H), 3.80–3.78 (d, J = 5.82 Hz, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



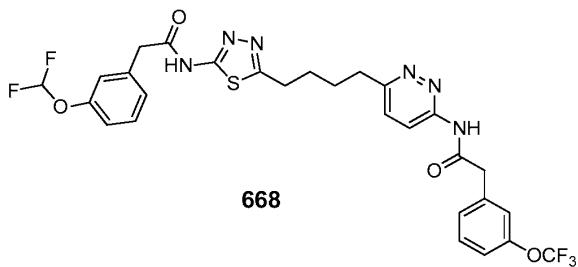
[0684]

[0685] 플라스크를 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 348(50 mg, 0.135 mmol) 및 화합물 1120(28 mg, 0.142 mmol)으로 채우고, HOBT(39 mg, 0.285 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(68 mg, 0.356 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반한 후에 얼음물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 미가공 물질을 다이클로로메탄 중의 MeOH(0 내지 6 %)실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 666을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.48–6.98 (m, 10H), 3.81 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



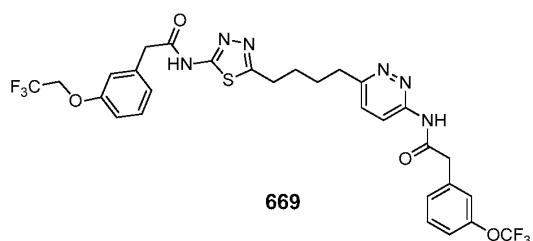
[0686]

[0687] 화합물 667을 화합물 666에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.35–7.28 (m, 6H), 7.03–6.97 (m, 3H), 4.77–4.74 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



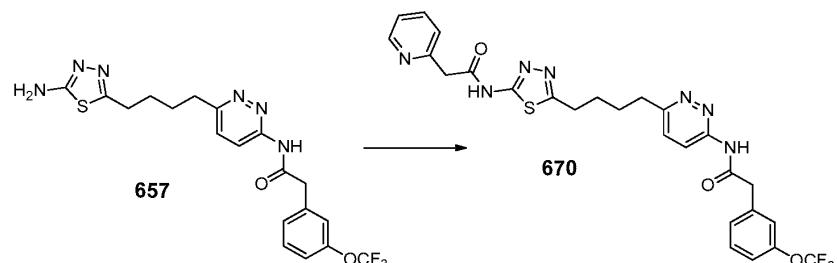
[0688]

[0689] 화합물 668을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 9.15 Hz, 1H), 7.58–6.99 (m, 10H), 3.87–3.84 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



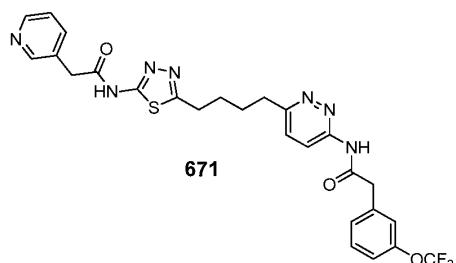
[0690]

[0691] 화합물 669 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J$  = 9.09 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d,  $J$  = 9.37 Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 6H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



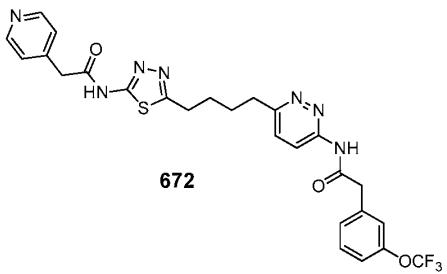
[0692]

[0693] 플라스크를 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 657(50 mg, 0.111 mmol), 2-페리딘 아세트산하이드로클로라이드(20 mg, 0.116 mmol)로 채우고 프로필포스폰산 무수물 용액(91 μL)으로 처리하고 이어서, 트라이에틸아민(40 μL, 0.29 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 1시간 동안 교반한 후에 얼음물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 황색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을 다이클로로메탄 중의 MeOH(0 내지 6 %)로 용리하는 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 화합물 670을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53–8.49 (m, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.78–7.76 (t, 1H), 7.58–7.26 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



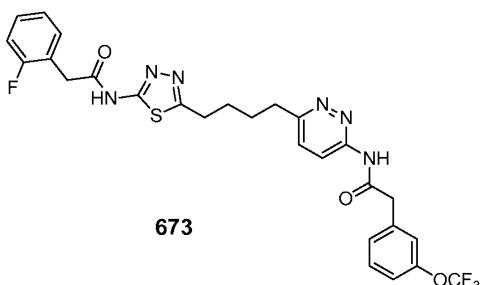
[0694]

[0695] 화합물 671을 화합물 670에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.70 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53–8.48 (m, 2H), 8.22–8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.76–7.26 (m, 7H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



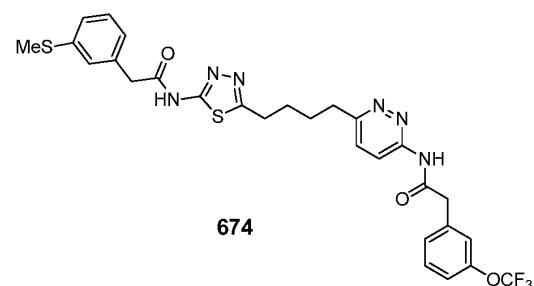
[0696]

[0697] 화합물 672를 화합물 670에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.32 (s, 1H), 8.53–8.52 (bs, 2H), 8.22–8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.58–7.26 (m, 7H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



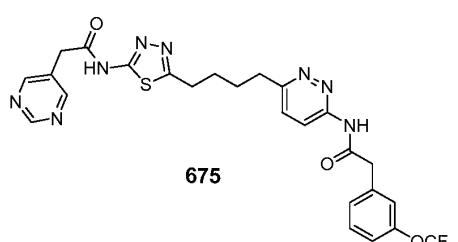
[0698]

[0699] 화합물 673을 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.69 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51–7.21 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H).



[0700]

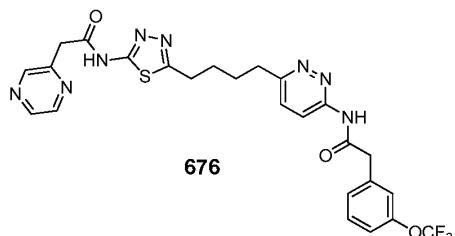
[0701] 화합물 674를 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.63 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51–7.38 (m, 3H), 7.33–7.09 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.77–1.72 (m, 4H).



[0702]

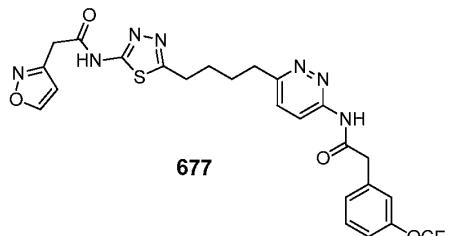
[0703] 플라스크를 0 °C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 657(70 mg, 0.155 mmol), 5-페리미딘아세트산(22 mg, 0.162 mmol)

1)으로 채우고 HOBT(44 mg, 0.326 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(78 mg, 0.408 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반한 후에 엘음물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 675를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



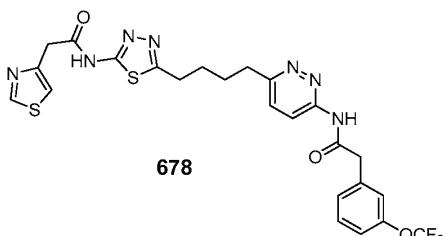
[0704]

[0705] 화합물 676을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61-8.57 (m, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 5H), 4.11 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



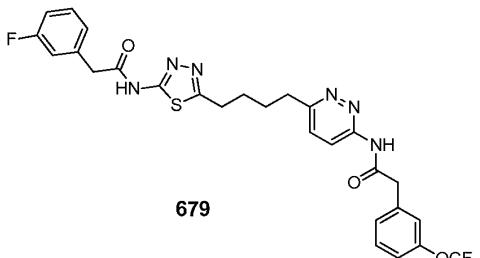
[0706]

[0707] 화합물 677을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



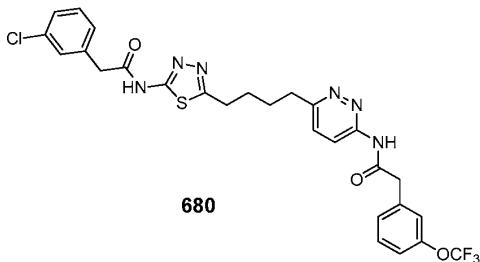
[0708]

[0709] 화합물 678을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.21 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



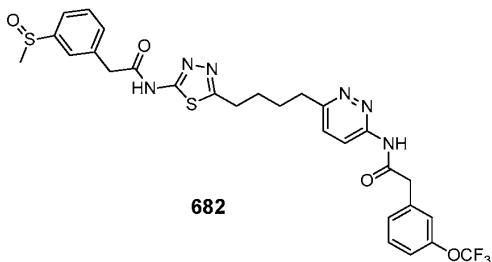
[0710]

[0711] 화합물 679를 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 4H), 7.29-7.12 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



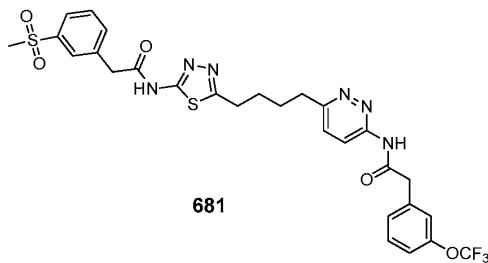
[0712]

[0713] 화합물 680을 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51-7.28 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



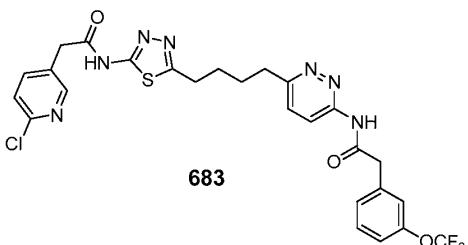
[0714]

[0715] -78 °C에서 다이클로로메탄 중의 화합물 674(100 mg, 0.16 mmol)의 용액에 m-CPBA(60 mg, 0.24 mmol)를 4회로 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반한 후에 서서히 -10 °C로 가온하고 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 수용액(25 %)으로 켄칭하였다. 반응을 EtOAc로 희석하고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(3×10 mL)으로 세척하였다. 결합된 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 농축하였다. 미가공물을 HPLC로 정제하여 화합물 682를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.72 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60-7.26 (m, 8H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H).



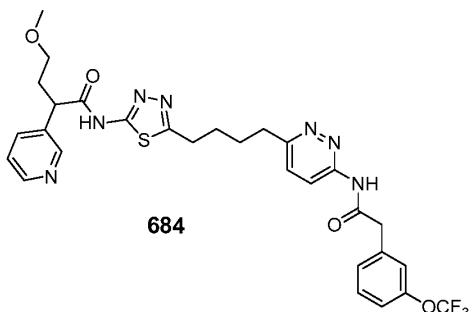
[0716]

[0717] 화합물 681을 화합물 657 및 3-메틸설포닐페닐 아세트산으로부터 화합물 661에 대해 개시된 절차에 의해 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.72 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.70-7.26 (m, 7H), 3.93 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



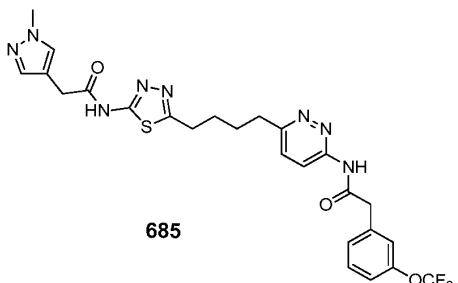
[0718]

[0719] 화합물 683을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21–8.18 (d,  $J$  = 9.18 Hz, 1H), 7.84–7.80 (d,  $J$  = 9.36 Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 6H), 3.90–3.87 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



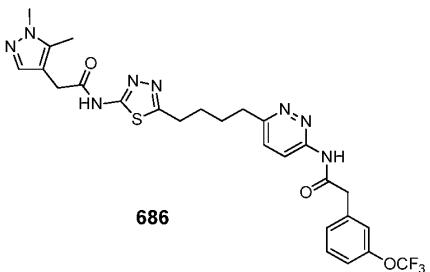
[0720]

[0721] 화합물 684를 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51–8.49 (d,  $J$  = 9.18 Hz, 1H), 8.21–8.18 (d,  $J$  = 9.06 Hz, 1H), 7.79–7.75 (d,  $J$  = 9.36 Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 6H), 4.07 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.3–2.5 (m, 1H), 1.99–1.96 (m, 1H), 1.73 (bs, 4H).



[0722]

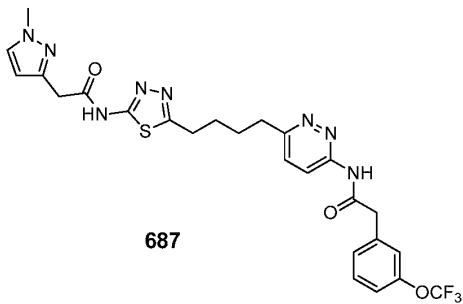
[0723] 화합물 685를 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.52 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.61–7.25 (m, 7H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H).



[0724]

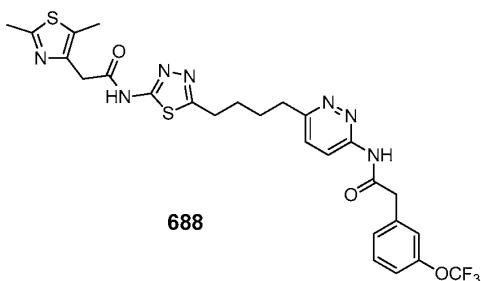
[0725] 화합물 686을 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.53 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.52–7.26 (m, 4H), 5.96

(s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.06–2.86 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.77–1.72 (m, 4H).



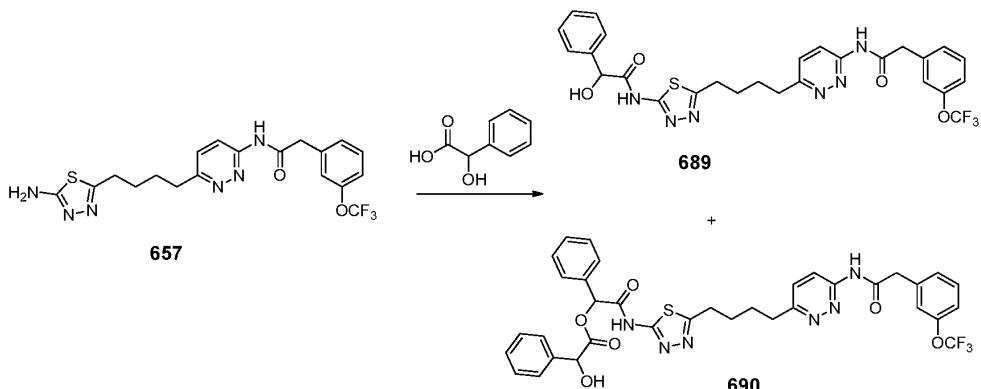
[0726]

[0727] 화합물 687을 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.56 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.61–7.38 (m, 6H), 6.17 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.03–2.90 (m, 4H), 1.7–1.72 (m, 4H).



[0728]

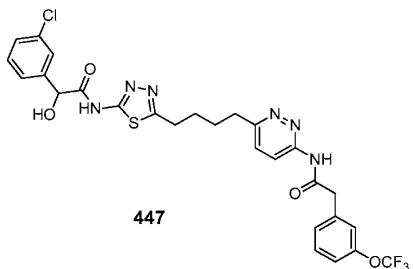
[0729] 화합물 688을 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.61 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.51–7.26 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.07–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H).



[0730]

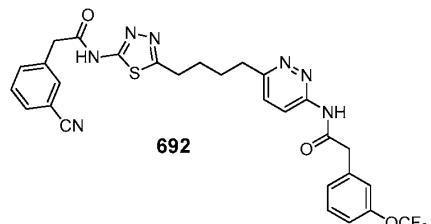
[0731] 0 °C에서 DMF(4 mL) 중의 화합물 657(200 mg, 0.44 mmol)의 용액에 만텔산(124 mg, 0.66 mmol), HOBT(119 mg, 0.88 mmol) 및 EDCI(170 mg, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에 0 °C로 냉각하고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하였다. 침전물을 흡인 여과로 수집하고 다이클로로메탄 중의 MeOH(1 내지 10 %)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 추가로 정제하여 화합물 690 mL 보다 균형이 화합물 689를 수득하였다.

화합물 689:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.42 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 10H), 6.35 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 5.34 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H), 1.77-1.73 (m, 4H). 화합물 690:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.05 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 15H), 6.26 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.38 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.88 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 4H).



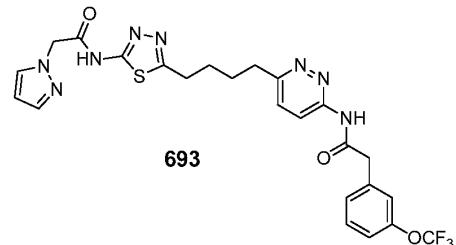
[0732]

[0733] 화합물 447을 화합물 657 및 3-클로로만델산으로부터 화합물 689에 대해 개시된 절차에 의해 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.48 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 9H), 6.53 (m, 1H), 5.36 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03–2.90 (m, 4H), 1.75–1.71 (m, 4H).



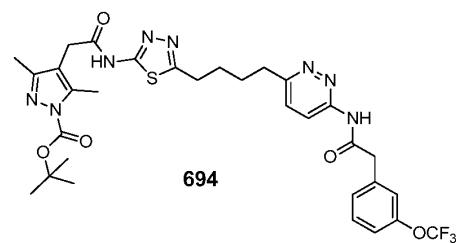
[0734]

[0735] 화합물 692를 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.21–8.18 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 7.80–7.26 (m, 9H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



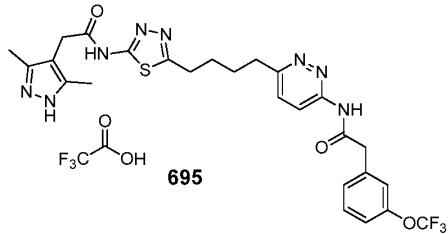
[0736]

[0737] 화합물 693을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59–7.26 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0738]

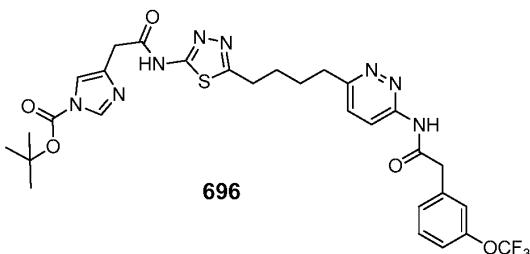
[0739] 화합물 694 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.18 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 7.48–7.26 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H), 1.57 (s, 9H).



[0740]

[0741]

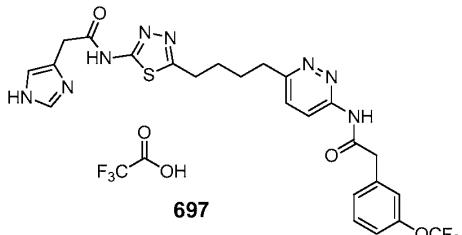
다이클로로메탄(2 mL) 중의 화합물 694(50 mg, 0.081 mmol)의 용액에 0 °C에서 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공하에 건조상태까지 증발시켰다. 에테르를 첨가하고, 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 에테르로 세척하여 화합물 695를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 9.36 Hz, 1H), 7.60–7.57 (d,  $J$  = 9.27 Hz, 1H), 7.51–7.28 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H).



[0742]

[0743]

화합물 696을 화합물 695에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 9.30 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58–7.54 (d,  $J$  = 9.30 Hz, 1H), 7.48–7.28 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.59 (s, 9H).



[0744]

[0745]

화합물 697을 화합물 695에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  14.22 (s, 1H), 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.22–8.19 (d,  $J$  = 9.15 Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 6H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

[0746]

#### 분취 HPLC 정제

[0747]

모든 역상 분취 HPLC 정제는 주위 온도에서 컬럼을 갖춘 시마즈 프로미넌스 분취 액체 크로마토그래피(Shimadzu Prominence Preparative Liquid Chromatograph)를 사용하여 수행할 수 있다. 이동상 A 및 B는 물 중의 포름산(0.1 %) 및 아세토니트릴 중의 포름산(0.1 %)을 각각 함유한다. 미가공 생성물 혼합물을 약 100 mg/mL의 농도로 DMF, DMSO 또는 이의 혼합물에 용해시키고 표 2에 개시된 방법에 따라 크로마토그래피하였다. 이어서, 적절한 크로마토그래피 단편을 고진공하에 45 °C에서 새반트 스피드 백 플러스 모델(Savant Speed Vac Plus Model) SC210A를 사용하여 증발시켜 정제된 생성물을 수득하였다.

[0748]

[표 2]

[0749]

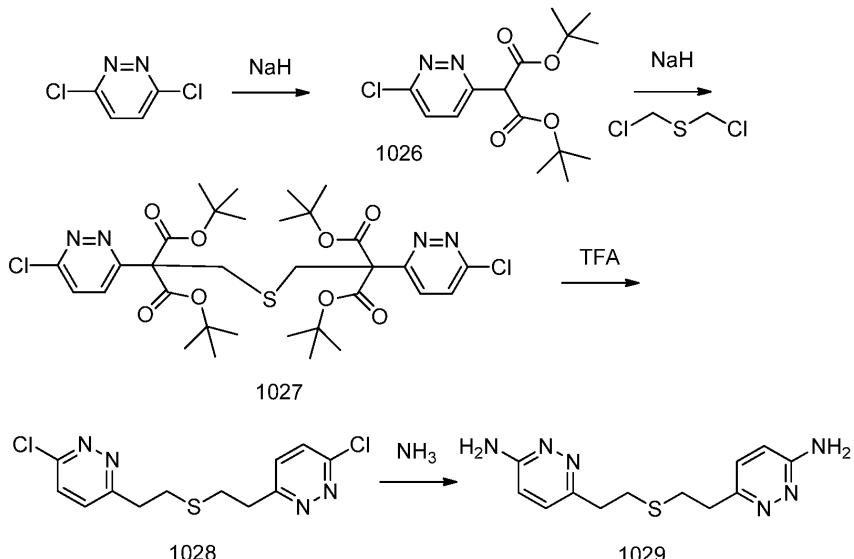
## 분취 HPLC 방법 설명

화합물 ID	컬럼	시간(분)	%MPB	유속(mL/분)	생성물 머무 를 시간(분)
7	1	0	20	2	7.4
		1	20	2	
		2	20	5	
		3	70	5	
		14	100	5	
8	1	0	20	2	11.5
		1	20	2	
		2	20	5	
		3	70	5	
		14	100	5	
26	1	0	40	1	6
		1	40	2	
		3.5	40	4	
		4	40	4.73	
		10	90	4.73	
29	2	0	40	2	7.7
		1	40	3	
		2	40	18.9	
		13	50	18.9	
36	2	0	32	3	12.1
		0.5	32	5	
		1	32	18.9	
		13	35	18.9	
143	2	0	50	3	9.1
		1	50	3	
		2	50	18.9	
		5	50	18.9	
		15	80	18.9	
153	2	0	35	3	6.2
		1	35	3	
		2	35	18.9	
		4	35	18.9	
		14	75	18.9	
199	2	0	45	3	8.3
		1	45	3	
		2	45	18.9	
		3	45	18.9	
		13	65	18.9	
203	2	0	50	3	9.6
		1	50	3	
		2	50	18.9	
		5	50	18.9	
		15	60	18.9	
208	2	0	35	3	7.6
		1	35	3	
		5	35	18.9	
		4	35	18.9	
		14	50	18.9	

[0750]

[0752]

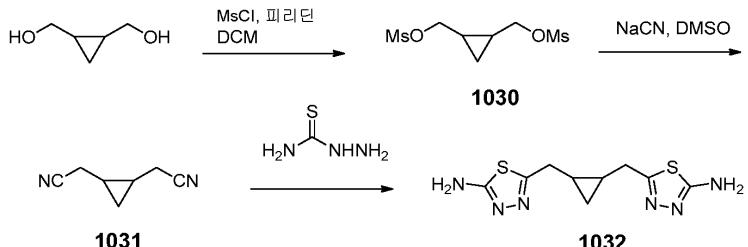
또한, 하기 대표적인 합성 프로토콜은 본 발명의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.



[0753]

[0754]

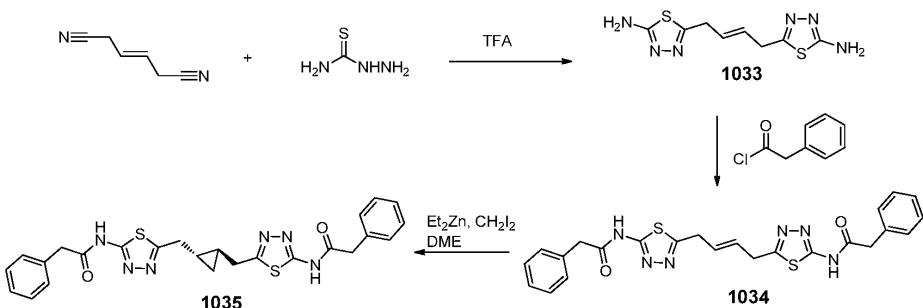
3,6-다이클로로페리다진을 THF 또는 DMF 중의 다이-tert부틸 말로네이트 및 수소화 나트륨으로 처리하여 화합물 1026을 수득하였다. 이어서, 중간체 1026을 THF 또는 DMF 중의 수소화 나트륨으로 처리하고 이어서, 비스-(클로로메틸)설파이드로 처리하여 화합물 1027을 수득하였다. 중간체 1027을 다이클로로메탄 중의 TFA로 처리하여 화합물 1028을 수득하였다. 중간체 1028을 암모니아로 처리하여 화합물 1029를 수득하였다. 또한, 중간체 1028을 2,4-다이메톡시벤질 아민 및 TFA로 순차적으로 처리하여 화합물 1029로 전환하였다. 비스-아미노 중간체 1029를 화합물 1001 내지 1008의 아실화에 대한 상기 합성 프로토콜 부분에서 개시된 방법을 사용하여 표 3에 개시된 것과 유사한 아실화된 생성물로 전환할 수 있다.



[0755]

[0756]

트랜스- 및 시스-사이클로프로판-1,2-다이일다이메탄을 모두를 비스-메실화된 중간체 1030을 거쳐 상응하는 비스-니트릴 1031로 전환한다. 다이클로로메탄 중의 피리дин 또는 트라이에틸아민의 존재하에 다이올을 메탄설포닐 클로라이드로 처리하여 비스-메실화된 중간체 1030을 제조하였다. 중간체 1030을 DMSO 또는 에탄올/물 중의 시안화 나트륨으로 처리하여 비스-니트릴 1031을 제조하였다. 화합물 1001의 제조와 유사한 절차를 사용하여, 비스-니트릴 1031을 TFA 중의 티오세미카바자이드로 고리화하여 비스-아미노 중간체 1032를 제공하였다. 비스-아미노 중간체 1032를 비스-아미노 중간체 1029를 화합물 1001 내지 1008의 아실화에 대한 상기 합성 프로토콜 부분에서 개시된 방법을 사용하여 표 3에 개시된 것과 유사한 아실화된 생성물로 전환할 수 있다.



[0757]

[0758] 알켄 유사체 1033을 트랜스-3-헥센다이니트릴로부터 화합물 1001의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 비스-아미노 중간체 1033을 화합물 1001 내지 1008의 아실화에 대한 상기 합성 프로토콜 부분에서 개시된 방법을 사용하여 표 3에 개시된 것과 유사한 아실화된 생성물(예를 들어, 화합물 1034)로 전환할 수 있다. 생성물을 시몬스-스미스(Simmons-Smith) 조건( $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , 1,2-다이메톡시에탄)하에 사이클로프로필 유도체(예를 들어, 화합물 1035)로 추가적으로 전환할 수 있다.

#### [0759] 실시예 2: 화합물 분석

[0760] 화합물들을 다음과 같이 시험관내 생화학 분석 및 세포 증식 분석 둘 다에서 분석하였다. IC<sub>50</sub> 결과는 표 3에 나타내었다.

#### [0761] 재조합 효소 분석

[0762] 화합물을, 글루타메이트(GAC에 의해 유리된)의 생성을 글루타메이트 데하이드로게나제(GDH)와 연결시키는 생화학 분석을 이용하고 NAD<sup>+</sup>의 NADH로의 환원에 대해 흡광도 변화를 측정하여 글루타미나제 1(GAC)의 재조합 형태의 효소 활성을 억제하는 그의 능력에 대해 평가하였다. 기질 용액을 제조하고(50 mM 트리스-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.1 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 20 mM L-글루타민, 2 mM NAD<sup>+</sup> 및 10 ppm 소포제), 50 μL를 96-웰 절반 면적 투명 플레이트(코닝(Corning) #3695)에 가하였다. 화합물(2 μL)을 가하여 화합물의 목적하는 농도의 2배에서 2 %의 최종 DMSO 농도를 제공하였다. 50 μL의 효소 용액(50 mM 트리스-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.1 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 10 ppm 소포제, 4 유니트/mL GDH, 4 mM 아데노신 다이포스페이트 및 4 nM GAC)을 첨가하여 효소 반응을 개시하고, 20 °C에서 몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices) M5 플레이트 판독기에서 판독하였다. 플레이트 판독기는 15분 동안 동적 모드에서 흡광도( $\lambda=340 \text{ nm}$ )를 판독하도록 구성되었다. 데이터는 분당 밀리-흡광도 단위로 기록되었으며, 기울기를 동일 플레이트 상에서 대조군 화합물 및 DMSO-단독 대조군과 비교하였다. DMSO 대조군보다 작은 기울기를 갖는 화합물을 억제제로 간주하였으며, 플레이트 가변성은 대조군 화합물을 사용하여 평가하였다.

[0763] 본 발명의 여러 화합물에 대한 상기 분석의 결과는 표 3에 IC<sub>50</sub> 또는 최대 억제 농도의 절반으로 나타내었으며, 이때 IC<sub>50</sub>은 해당 생물 활성을 절반만큼 억제하는데 얼마나 많은 화합물이 필요한지를 나타내는 정량적 척도이다.

#### [0764] 재조합 효소 분석 - 시간 의존성

[0765] 화합물을, 글루타메이트(GAC에 의해 유리된)의 생성을 글루타메이트 데하이드로게나제(GDH)와 연결시키는 생화학 분석을 이용하고 NAD<sup>+</sup>의 NADH로의 환원에 대해 흡광도 변화를 측정하여 글루타미나제 1(GAC)의 재조합 형태의 효소 활성을 억제하는 그의 능력에 대해 평가하였다. 효소 용액을 제조하고(50 mM 트리스-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.1 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 10 ppm 소포제, 4 유니트/mL GDH, 4 mM 아데노신 다이포스페이트 및 4 nM GAC), 50 μL를 96-웰 절반 면적 투명 플레이트(코닝 #3695)에 가하였다. 화합물(2 μL)을 가하여 화합물의 목적하는 농도의 2배에서 2 %의 최종 DMSO 농도를 제공하였다. 효소/화합물 혼합물을 밀봉 호일(USA 사이언티픽)로 밀봉하고 20 °C에서 60분 동안 약하게 교반하면서 배양시켰다. 50 μL의 기질 용액(50 mM 트리스-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.1 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 20 mM L-글루타민, 2 mM NAD<sup>+</sup> 및 10 ppm 소포제)을 첨가하여 효소 반응을 개시하고, 20 °C에서 몰레큘라 디바이시즈 M5 플레이트 판독기에서 판독하였다. 플레이트 판독기는 15분 동안 동적 모드에서 흡광도( $\lambda=340 \text{ nm}$ )를 판독하도록 구성되었다. 데이터는 분당 밀리-흡광도 단위로 기록되었으며, 기울기를 동일 플레이트 상에서 대조군 화합물 및 DMSO-단독 대조군과 비교하였다. DMSO 대조군보다 작은 기울기를 갖는 화합물을 억제제로 간주하였으며, 플레이트 가변성은 대조군 화합물을 사용하여 평가하였다.

[0766] 본 발명의 여러 화합물에 대한 상기 분석의 결과는 표 3에 IC<sub>50</sub> 또는 최대 억제 농도의 절반으로 나타내었으며, 이때 IC<sub>50</sub>은 해당 생물 활성을 절반만큼 억제하는데 얼마나 많은 화합물이 필요한지를 나타내는 정량적 척도이다.

#### [0767] 세포 증식 분석

[0768] P493-6(myc "온(on)") 세포를 37 °C에서 5 % CO<sub>2</sub> 하에 성장 배지(RPMI-1640, 10 % FBS, 2 mM 글루타민, 100 유

니트/mL 페니실린 및 100  $\mu\text{g/mL}$  스트렙토마이신)에서 유지시켰다. 화합물 분석을 위해, P493-6 세포를 200,000 세포/mL(10,000 세포/웰)의 세포 밀도로 50  $\mu\text{L}$ 의 성장 배지중에 화합물을 첨가일에 96-웰 V-자 바닥 플레이트에 플레이팅하였다. 화합물을 최종 농도의 200배에서 100 % DMSO에 연속 희석시켰다. 화합물을 성장 배지중에 100배로 희석한 다음 50  $\mu\text{L}$ 의 상기 혼합물을 세포 플레이트에 첨가하여 DMSO 0.5 %의 최종 농도를 이루었다. 세포를 37 °C에서 5 % CO<sub>2</sub> 하에 72시간 동안 화합물과 함께 배양하고, 구아바(Guava) 기기 상에서 비아카운트(Viacount)(밀리포어(Millipore)) 키트를 사용하여 셀 타이터 글로(Cell Titer Glo)(프로메가(Promega)) 또는 FACS 분석에 의해 증식억제 효과에 대해 분석하였다.

[0769]

본 발명의 여러 화합물에 대한 상기 분석의 결과는 표 3에 IC50 또는 최대 억제 농도의 절반으로 나타내었으며, 이때 IC50은 해당 생물 활성을 절반만큼 억제하는데 얼마나 많은 화합물이 필요한지를 나타내는 정량적 척도이다.

[0770]

[표 3]

화합물 ID	구조	GAC 델타 N2 IC50 60 분 전배양 ( $\mu\text{M}$ )	GAC 델타 N2 IC50 전배양 없음 ( $\mu\text{M}$ )	세포 증식 P493 72시간 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
1		0.10	0.20	0.47
2			4.1	0.63
3			>50	>50
4			13	>50
5			>50	>50
6			>50	2.7
7			>50	1.0
8			>50	1.6

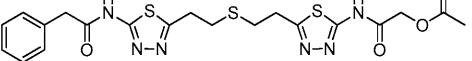
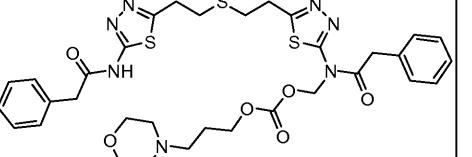
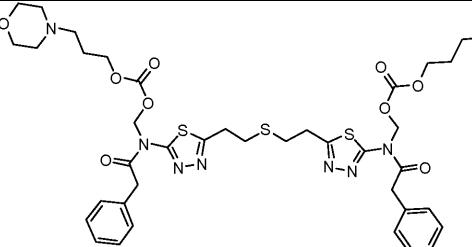
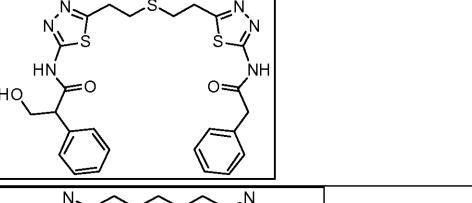
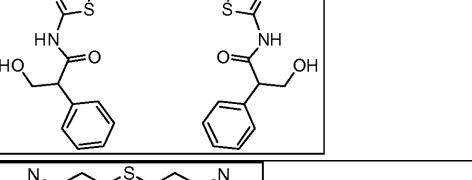
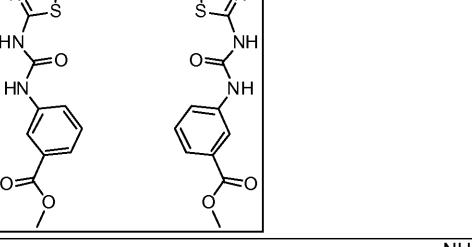
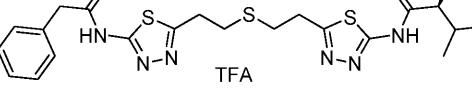
[0771]

9			>50	>50
10			>50	>50
11			1.4	0.89
12			>50	36
13			7.7	12
14			2.8	1.8
15			>50	1.2

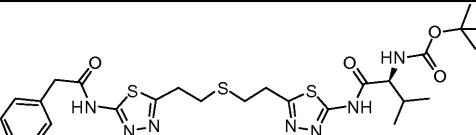
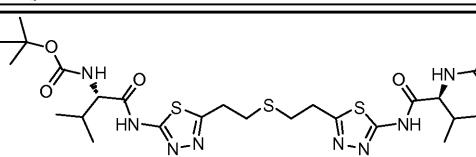
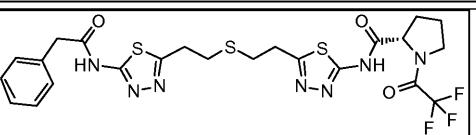
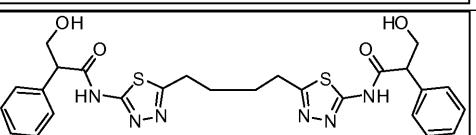
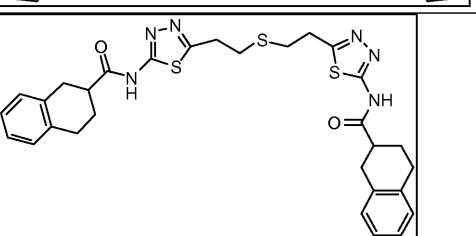
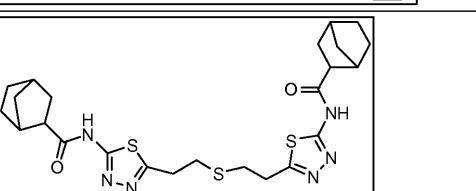
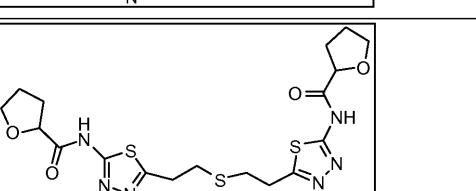
[0772]

16			>50	0.80
17			15	4.2
18			4.5	8.2
19			11	1.7
20			6.6	2.6
21			0.16	0.02
22			>50	>50
23			>50	>50
24			0.51	2.3
25			1.2	1.5

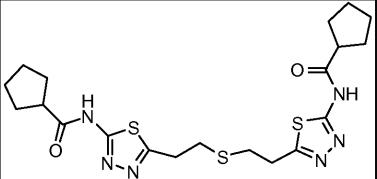
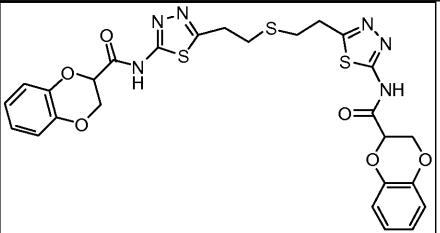
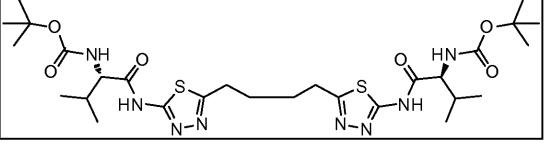
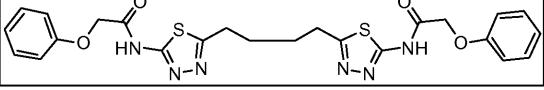
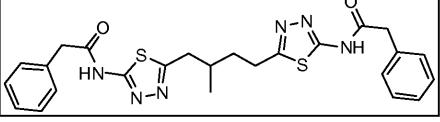
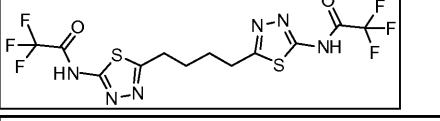
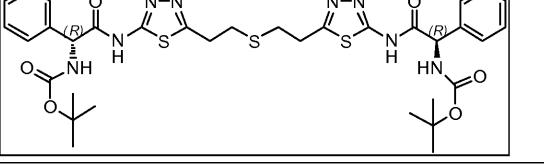
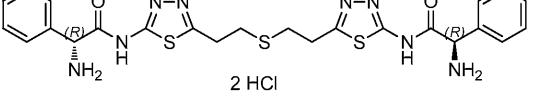
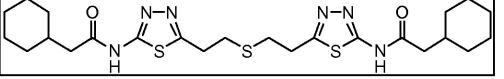
[0773]

26			5.6	0.70
27			>50	0.47
28			>50	1.0
29			0.56	4.1
30			1.2	2.5
31			>50	4.3
32			7.0	11

[0774]

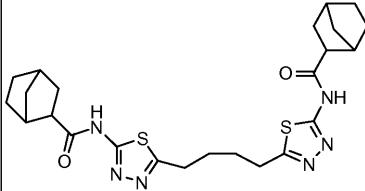
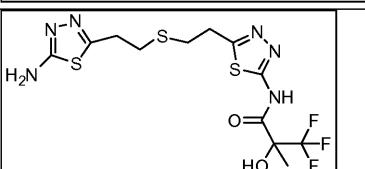
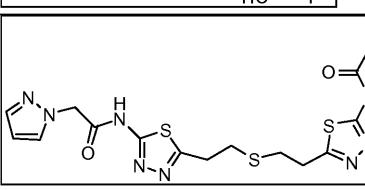
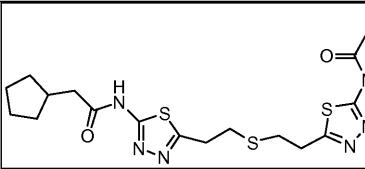
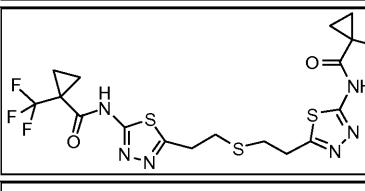
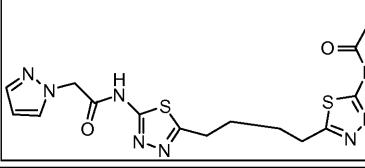
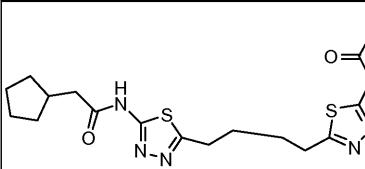
33				13	5.3
34				>50	>50
35				18	3.8
36		0.04	0.22	0.16	
37				>50	>50
38				>50	3.2
39				26	4.5

[0775]

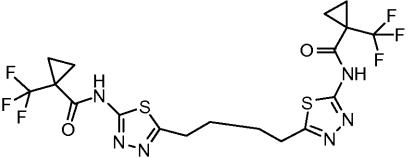
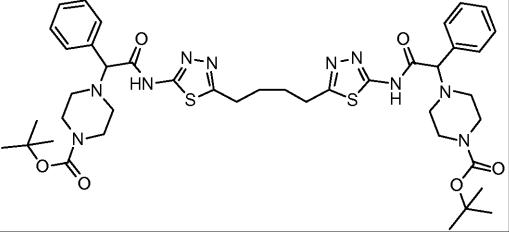
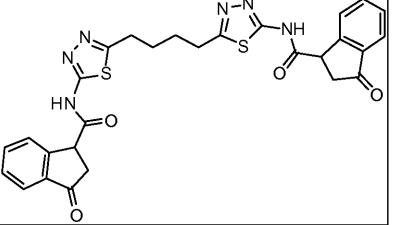
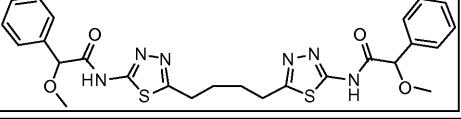
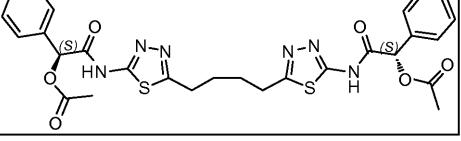
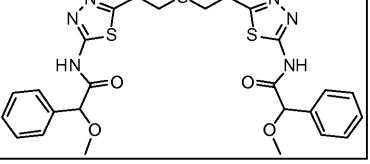
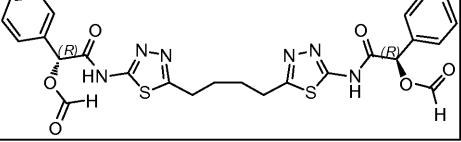
40			3.7	0.56
41			7.9	33
42			>50	>50
43			2.3	>50
44			4.9	2.6
45			>50	>50
46			>50	16
47			8.3	35
48			>50	0.42

49			36	17
50			2.5	8.2
51			1.2	1.3
52			8.3	30
53			>50	34
54			9.2	1.6

[0777]

55			>50	3.9
56			>50	
57			40	
58			>50	3.7
59			>50	
60			24	14
61			>50	

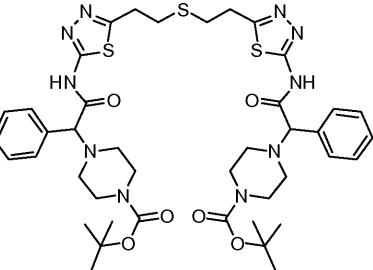
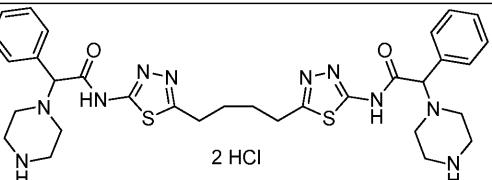
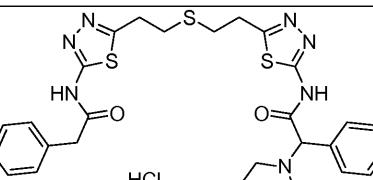
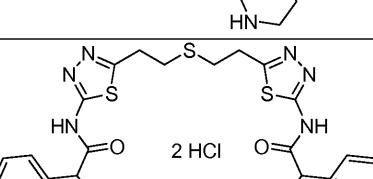
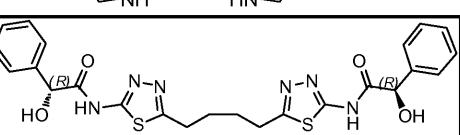
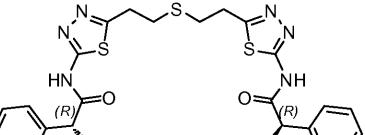
[0778]

62			>50	19
63			25	2.6
64			1.3	0.23
65			1.3	0.52
66			20	
67			3.0	1.8
68			4.9	0.34

[0779]

69				0.69	0.33
70				3.4	3.4
71				>50	6.9
72				0.59	0.47
73				>50	
74				>50	
75				>50	

[0780]

76				>50	
77			6.1	34	
78			0.84	10	
79			2.0	20	
80			1.8	1.3	
81			10	7.6	

[0781]

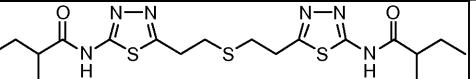
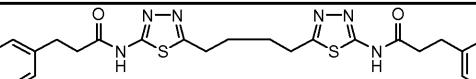
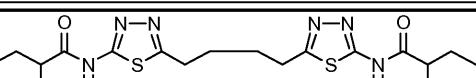
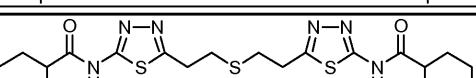
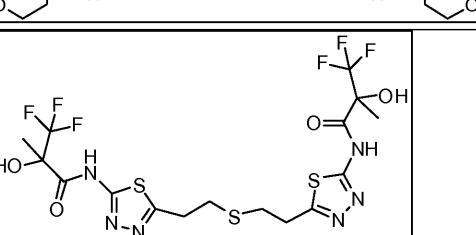
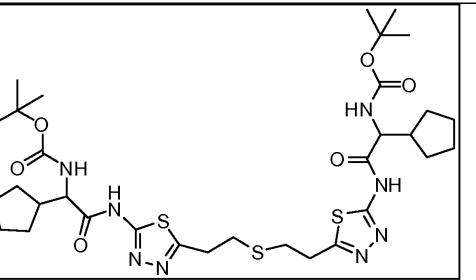
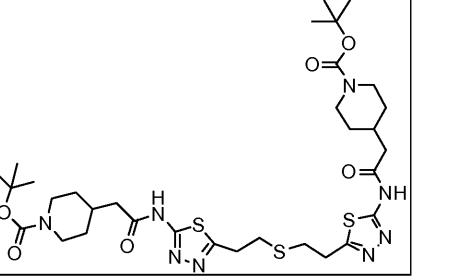
82			0.80	1.3
83			3.9	1.4
84			0.23	0.89
85			1.5	1.8
86			0.32	0.52
87			0.18	0.06
88			0.20	0.12

[0782]

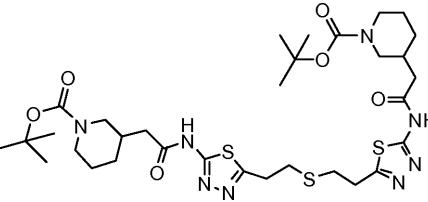
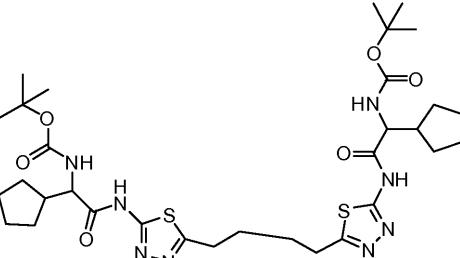
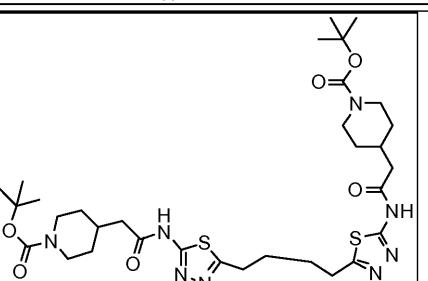
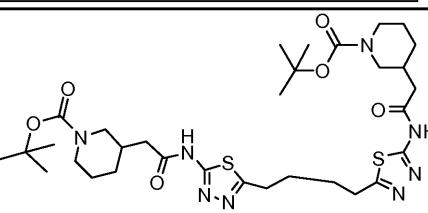
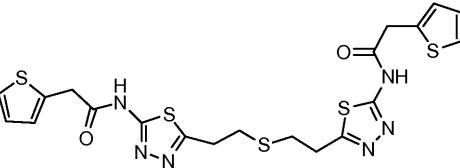
89				>20	
90				>20	
91				>20	
92		0.14	0.38	0.47	
93			0.90	2.0	
94			0.28	0.47	
95			2.9	45	

[0783]

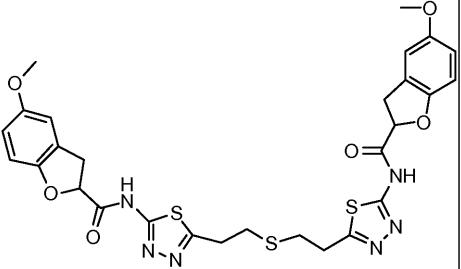
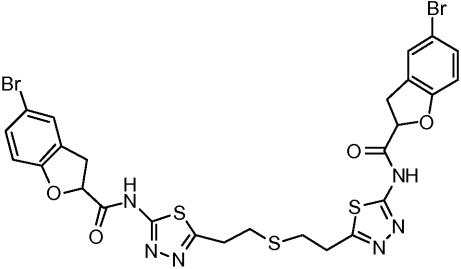
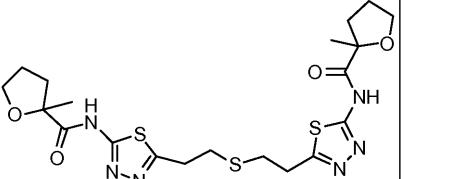
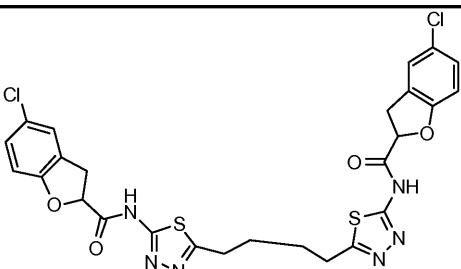
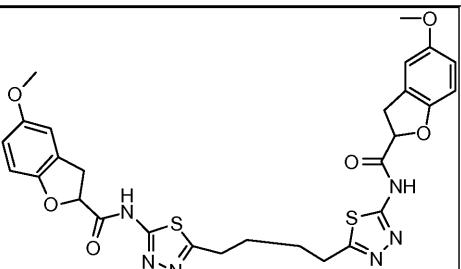
96			>20	
97			0.56	17
98			>20	3.9
99			2.7	1.0
100			8.1	9.0
101			24	17
102			0.24	1.4
103			19	>50
104			>20	

105				9.9	119
106				>20	
107				4.3	1.2
108				>20	
109				>20	
110				>20	
111				0.95	0.88

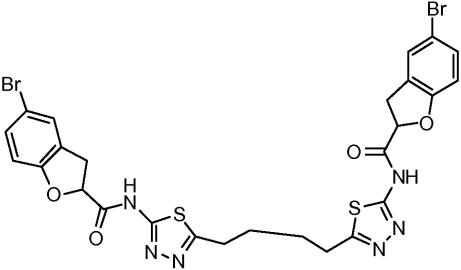
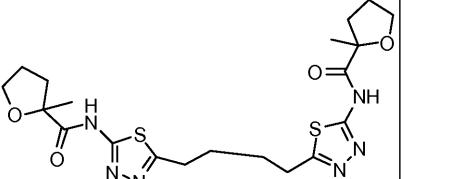
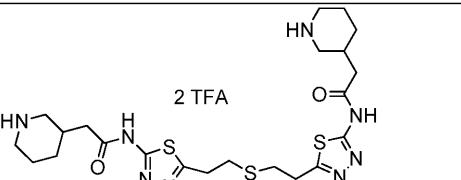
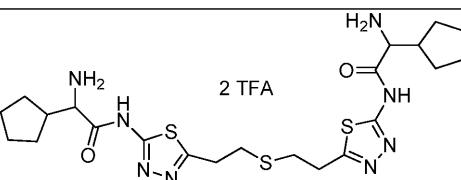
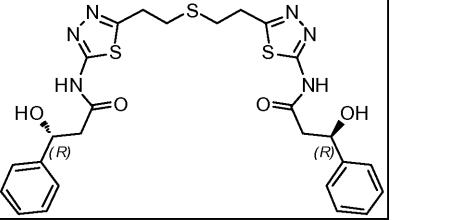
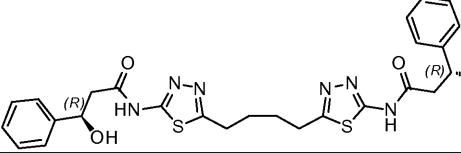
[0785]

112				0.51	0.89
113				>20	
114				0.60	0.56
115				0.62	1.1
116				0.24	0.72

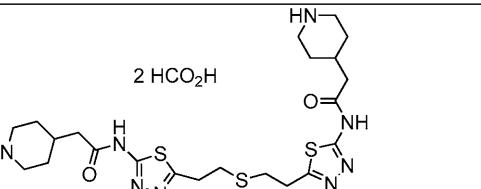
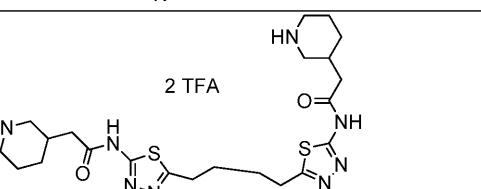
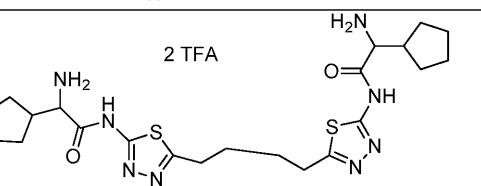
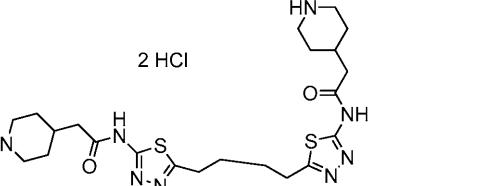
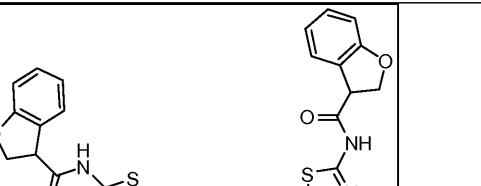
[0786]

117			2.4	6.2
118			5.0	36
119			>20	13
120			1.8	38
121			1.7	3.5

[0787]

122			3.5	43
123			12	6.6
124			>20	
125			>20	
126			5.8	12
127			1.8	0.45

[0788]

128			32	>50
129			>20	>50
130			>20	
131			19	
132			>20	
133			0.51	0.15

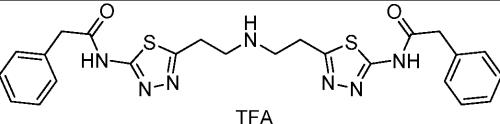
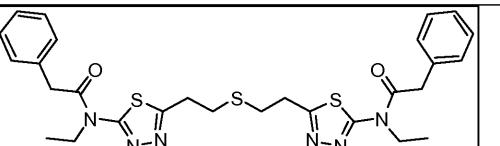
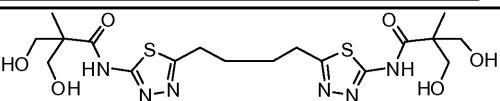
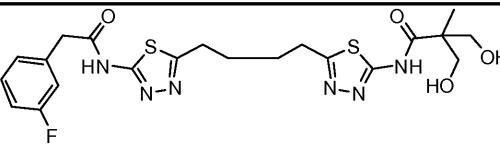
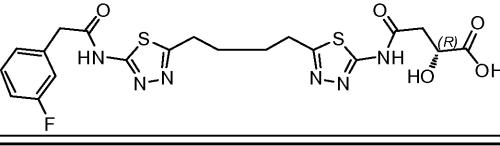
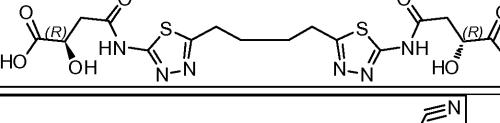
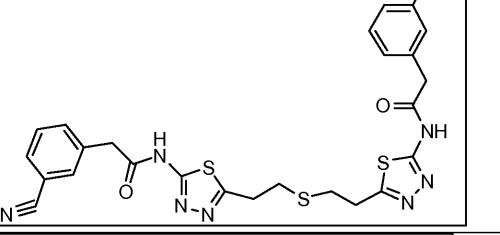
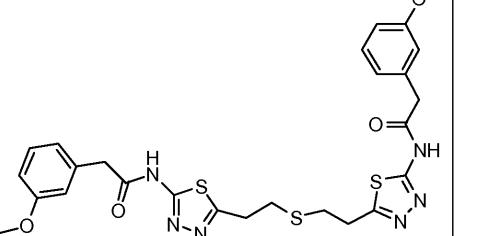
[0789]

134			14	28
135			0.30	0.49
136			7.0	4.7
137			>20	
138			0.75	2.7
139			>20	
140			3.4	>50

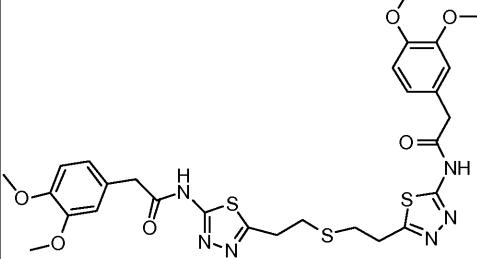
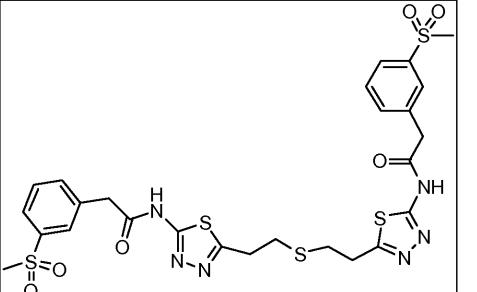
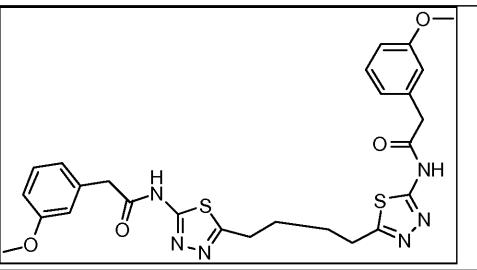
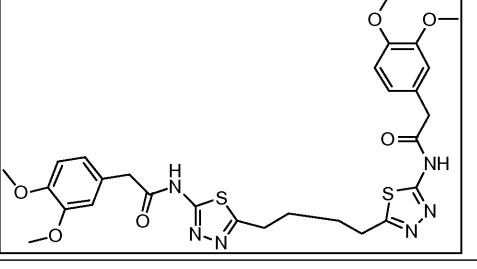
[0790]

141				1.7	4.3
142				>20	
143				0.57	2.2
144				>20	
145				>20	
146				0.43	0.46
147				0.62	0.37
148				0.59	0.39

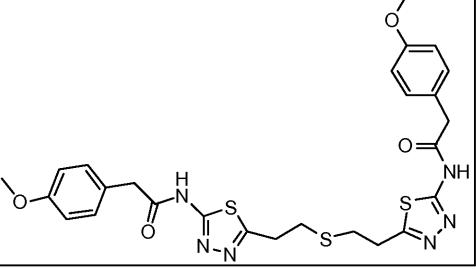
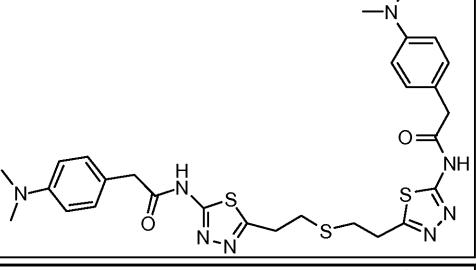
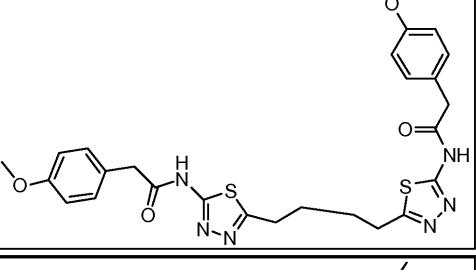
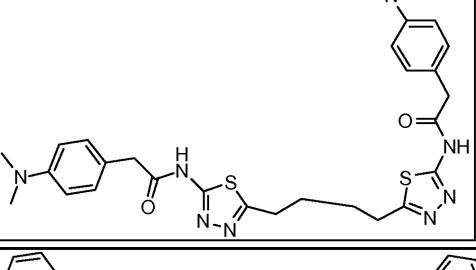
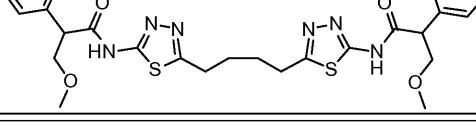
[0791]

149			15	
150			>20	
151			14	>50
152			0.73	1.1
153			1.0	>50
154			19	>50
155			0.27	1.9
156			0.12	0.63

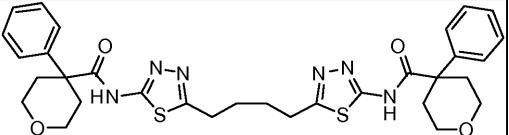
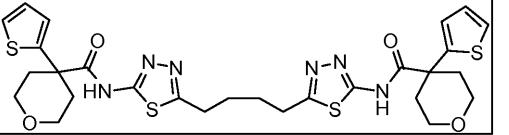
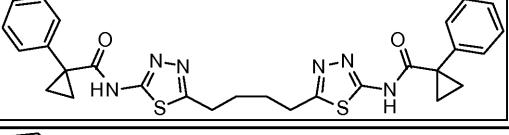
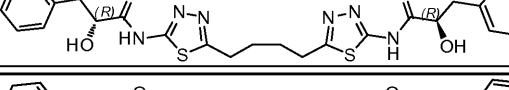
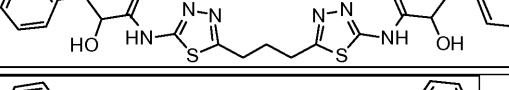
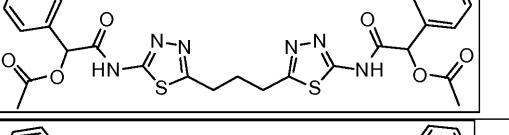
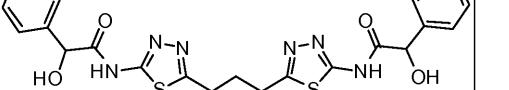
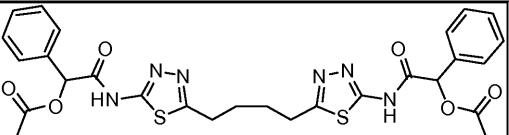
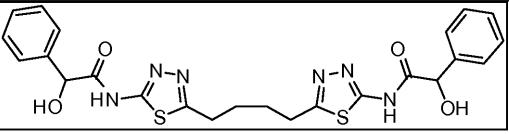
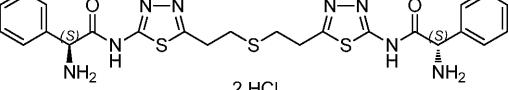
[0792]

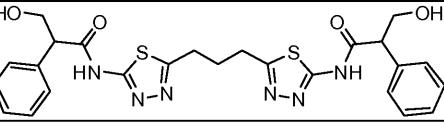
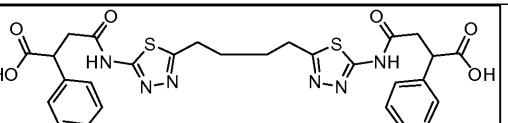
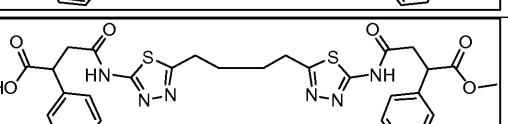
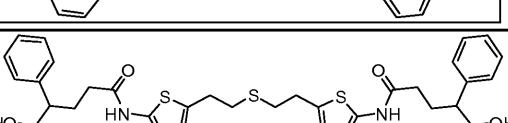
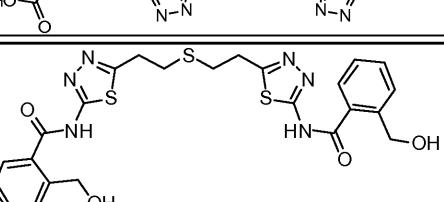
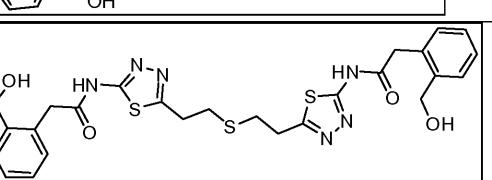
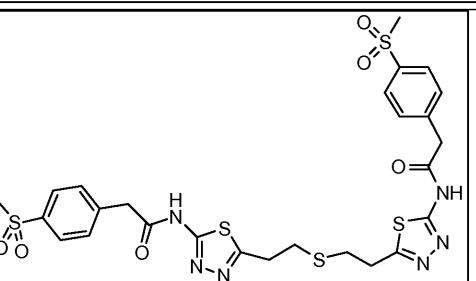
157			0.34	0.18
158			0.22	8.1
159			0.11	0.05
160			0.16	>50

[0793]

161				0.15	1.4
162				0.23	0.15
163				0.13	>50
164				0.24	0.13
165				0.51	33

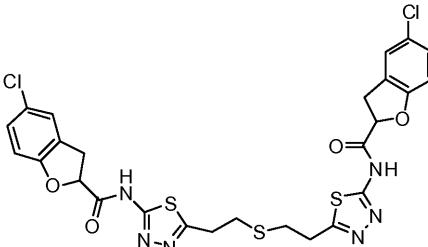
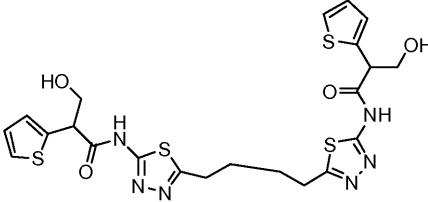
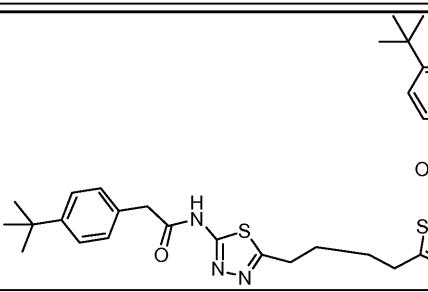
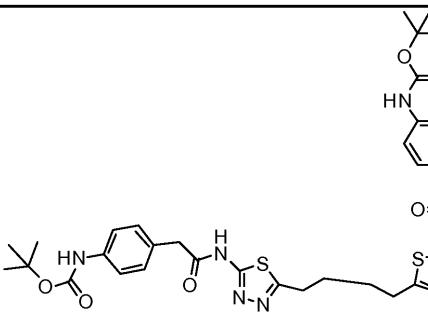
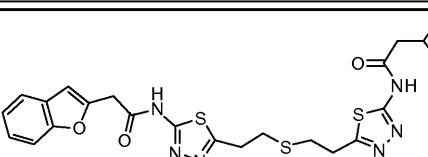
[0794]

166			7.4	6.8
167			11	34
168			1.3	>50
169			0.71	3.4
170			7.4	9.3
171			>20	
172			1.7	3.7
173			24	0.76
174			0.29	0.44
175			6.3	23

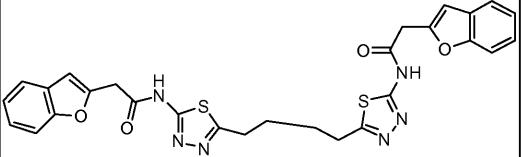
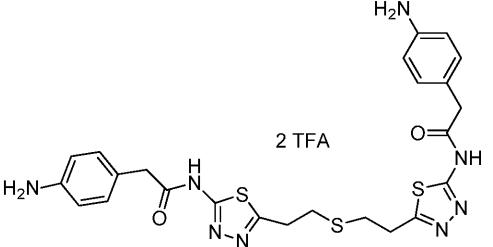
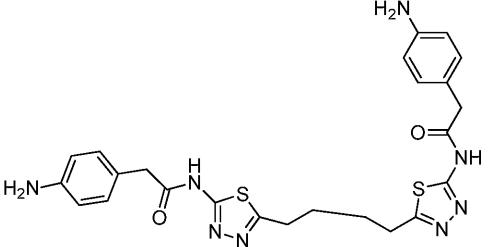
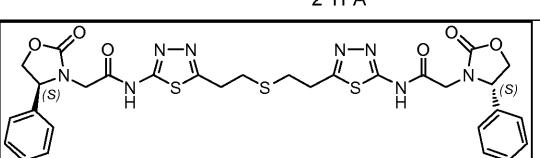
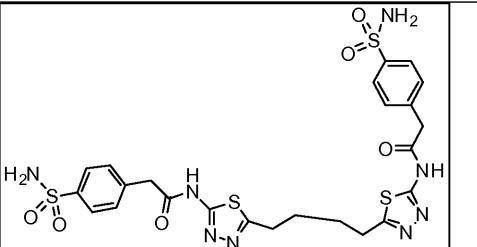
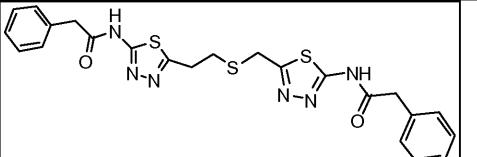
176			0.57	1.5
177			1.1	>50
178			1.5	>50
179			3.1	>50
180			8.8	>50
181			0.33	30
182			0.58	>50

[0796]

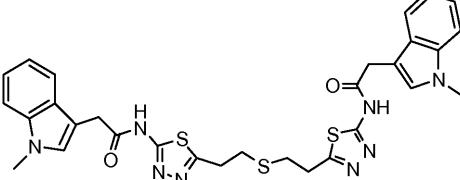
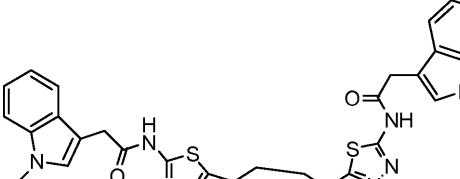
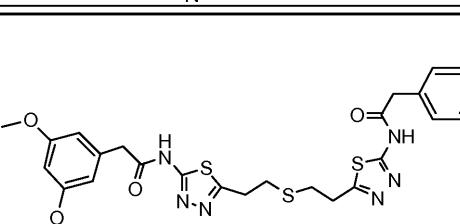
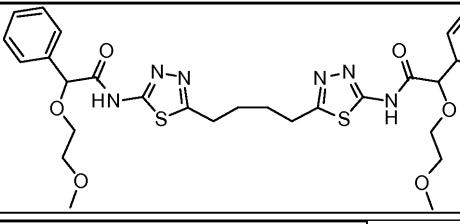
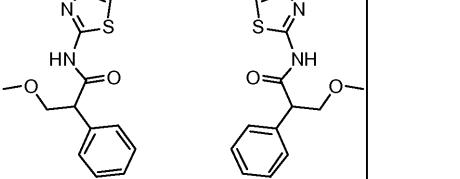
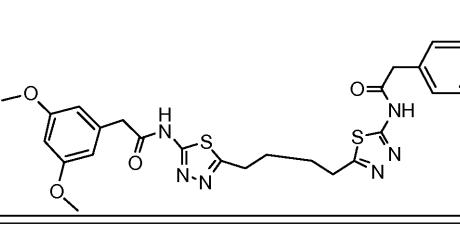
[0797]

189				4.4	
190				0.25	0.49
191				>20	
192				>20	0.03
193				3.4	

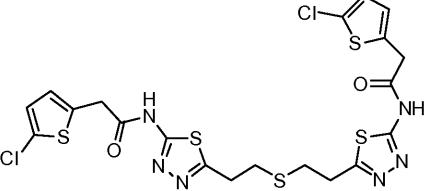
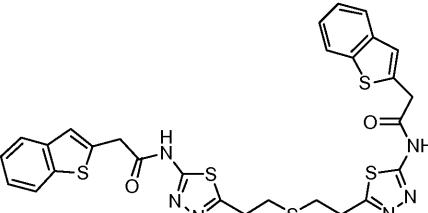
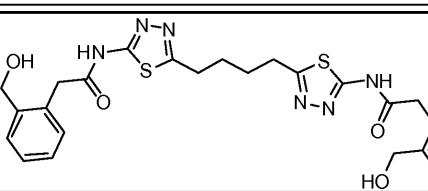
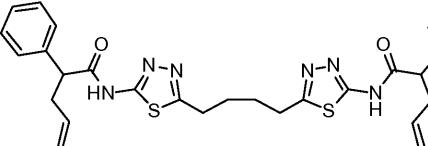
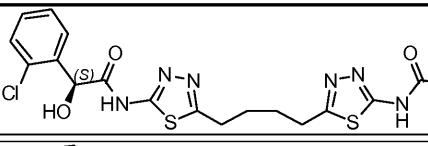
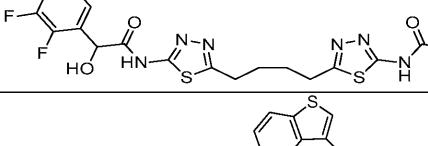
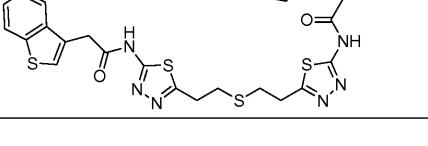
[0798]

194			10	
195			0.30	1.3
196			0.19	0.61
197			6.9	
198			0.18	>50
199			0.12	0.17

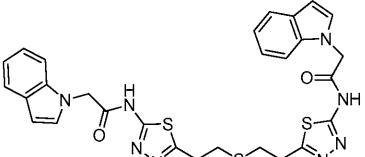
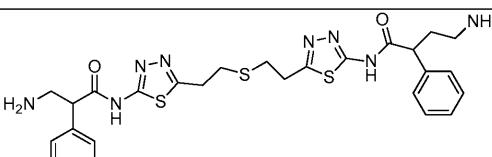
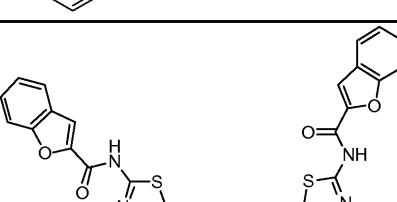
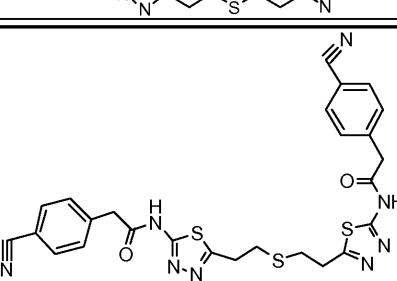
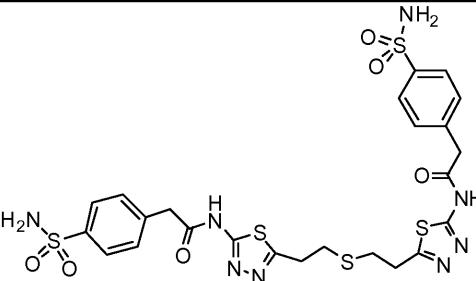
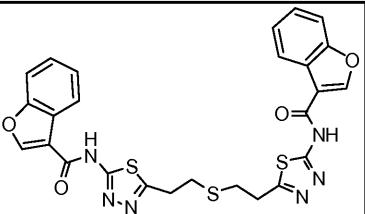
[0799]

200			0.61	
201			2.7	
202		0.18	0.14	
203		1.7	1.7	
204		0.92	2.4	
205		0.38	4.1	

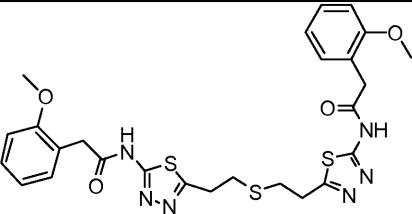
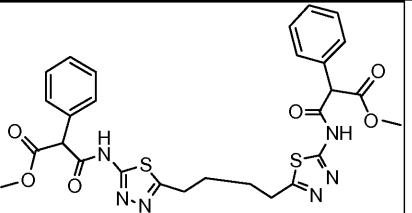
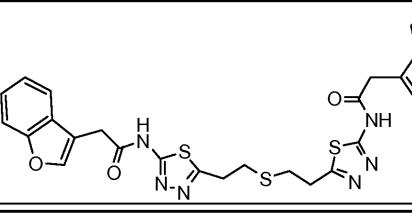
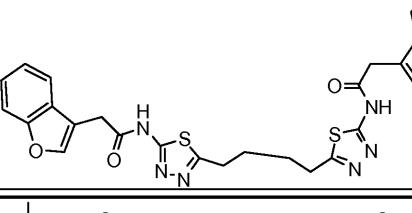
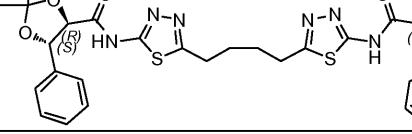
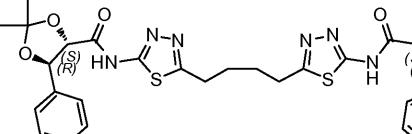
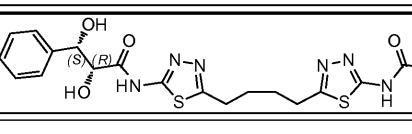
[0800]

206				>20	
207				13	
208				0.17	9.0
209				>20	22
210				0.38	0.42
211				1.2	1.0
212				>20	

[0801]

213			2.5	4.4
214			0.82	1.2
215			16	
216			0.89	>50
217			0.24	>50
218			>20	

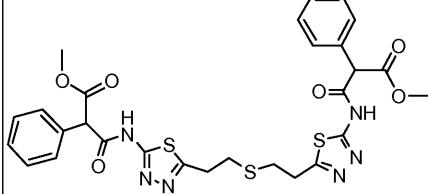
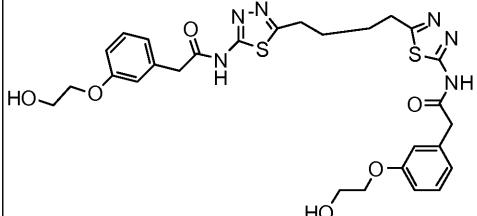
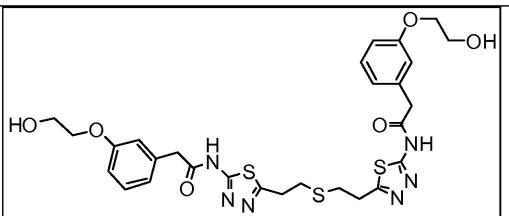
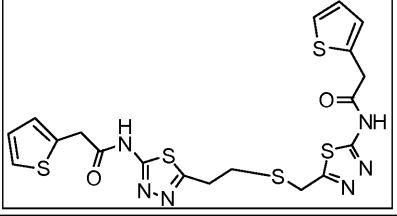
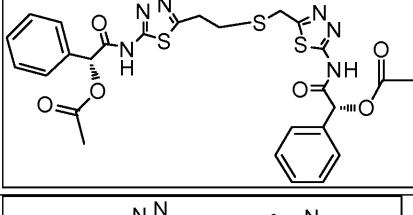
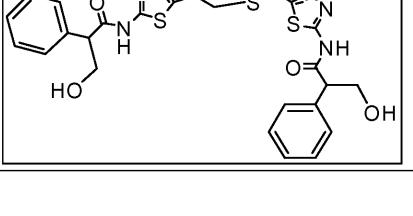
[0802]

219				0.17	0.57
220				1.6	0.31
221				>20	
222				>20	
223				>20	
224				>20	
225				>20	

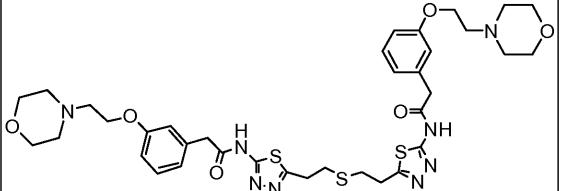
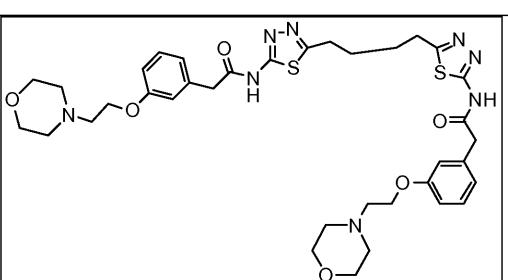
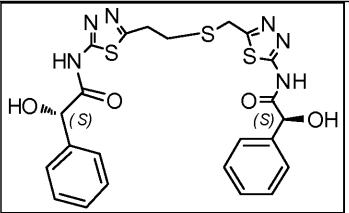
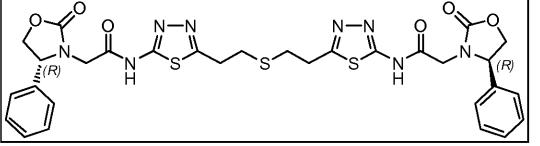
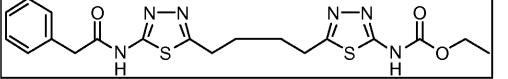
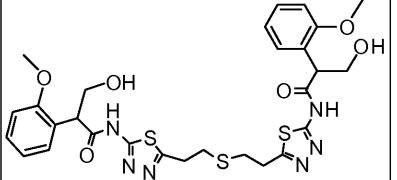
[0803]

226			2.3	>50
227			9.9	3.3
228			0.57	0.13
229			3.9	
230			12	
231			7.4	
232			9.8	
233			15	

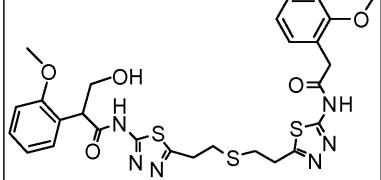
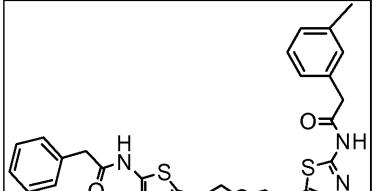
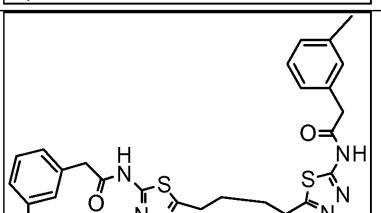
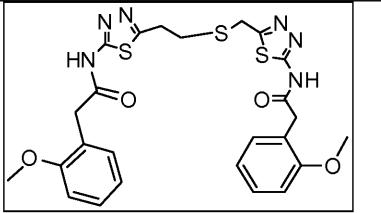
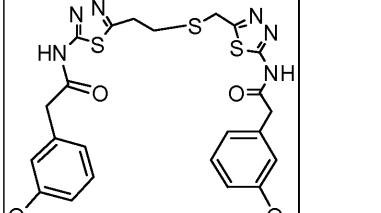
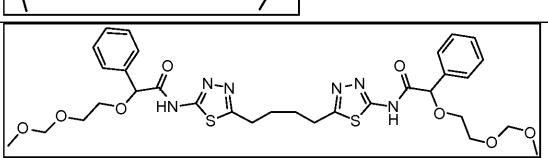
[0804]

234				2.0	2.5
235				0.11	0.21
236				0.20	1.4
237				0.20	0.25
238				13	
239				0.30	0.30

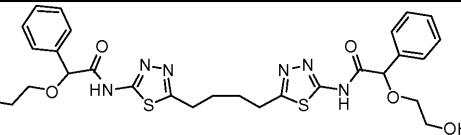
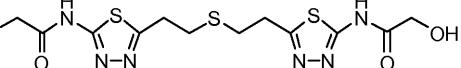
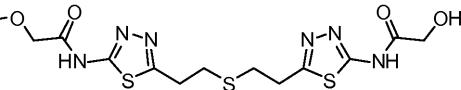
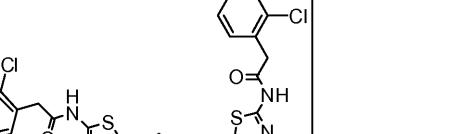
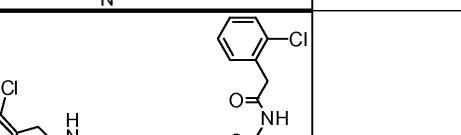
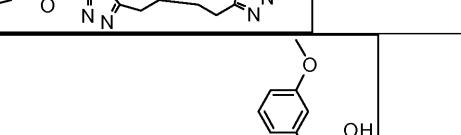
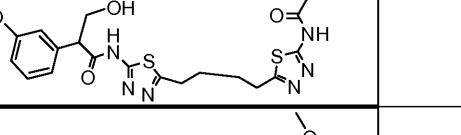
[0805]

240			0.54	1.3
241			0.38	0.87
242			0.36	0.22
243			2.7	33
244			0.84	1.7
245			0.52	2.5

[0806]

246			0.40	1.6
247			0.19	0.83
248			2.3	
249			0.12	0.16
250			0.12	0.14
251			2.8	2.8

[0807]

252				1.2	6.3
253				21	
254				>20	
255				0.38	
256				0.11	
257				0.12	0.073
258				0.19	0.18

[0808]

259				0.23	0.57
260				0.15	0.084
261				0.70	2.6
262				0.36	3.1
263				0.32	3.9
264				0.072	0.01

[0809]

265				0.27	0.31
266				2.2	>50
267				0.61	0.64
268				0.60	5.4
269				0.26	0.52
270			>5	7.4	0.85

[0810]

271				0.10	0.63
272				>20	
273				0.14	0.07
274				0.75	0.68
275			0.15	2.2	0.34
276				1.5	56
277				>20	

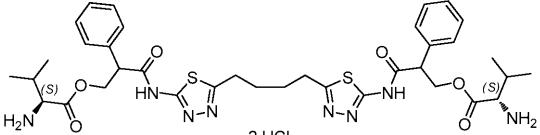
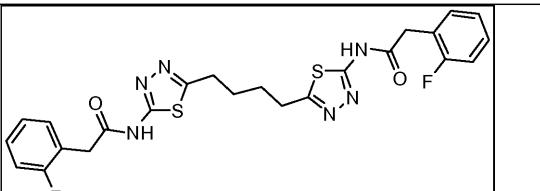
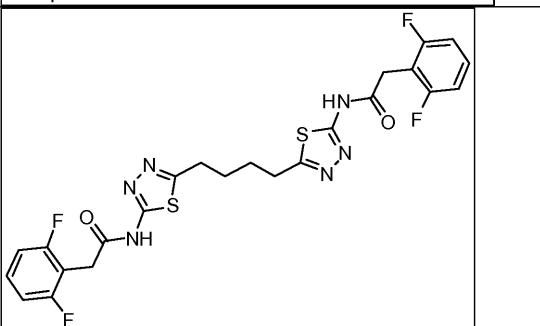
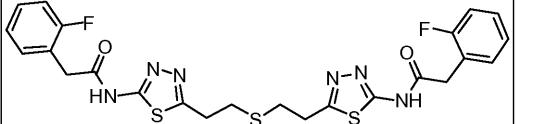
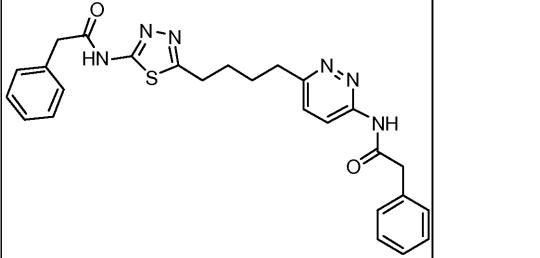
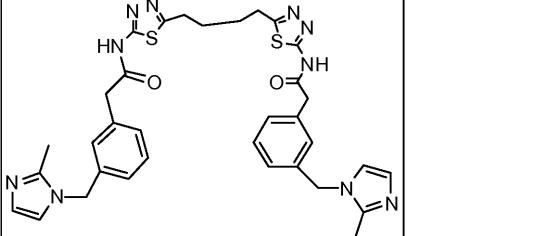
[0811]

278				0.38	0.16
279				0.68	7.0
280				0.29	0.23
281				0.74	0.66
282				0.082	0.37
283				0.66	0.74

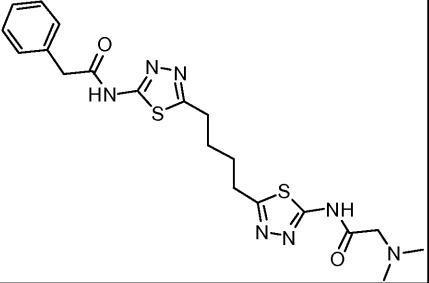
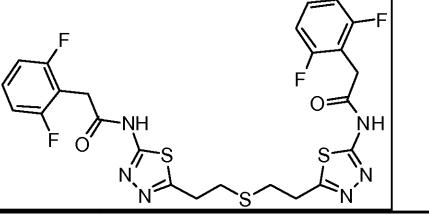
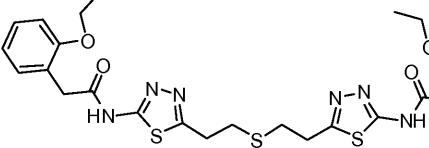
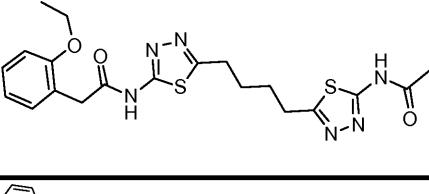
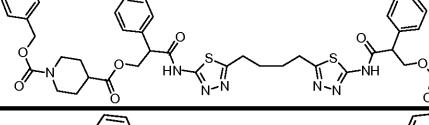
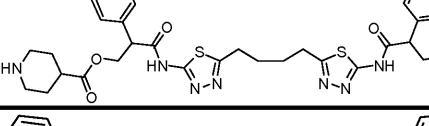
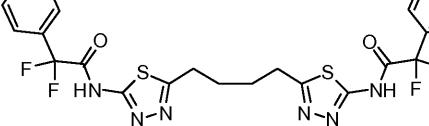
[0812]

284			0.05	>20	
285			0.19	0.14	
286			0.54	6.4	
287			0.57	1.3	
288			0.04	0.67	0.02 8
289				32	
290			0.80	0.79	

[0813]

291			1.5	1.8
292			0.12 2	0.01 2
293			0.24	0.04
294			0.20	1.1
295		0.01	0.057	0.039
296			0.10	0.17

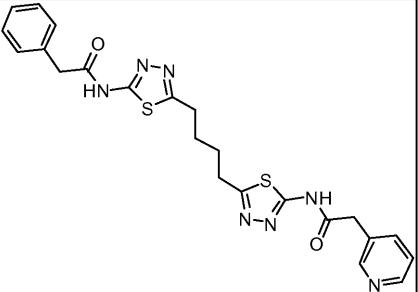
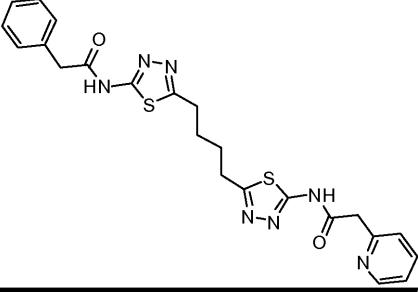
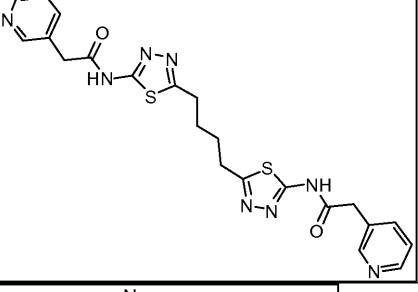
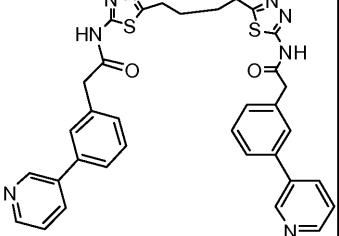
[0814]

297				6.4	
298				0.73	5.1
299				0.33	
300				0.16	0.16
301				>20	0.23
302				7.0	0.87
303				>20	

[0815]

304				1.2	4.9
305				>20	102
103 8				0.080	1.5
306			0.031	0.52	0.066
307				6.4	9.3
308				0.60	1.2

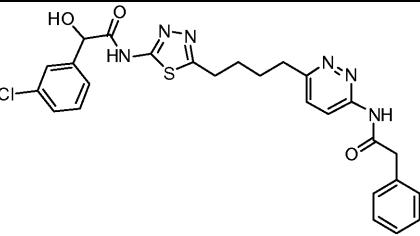
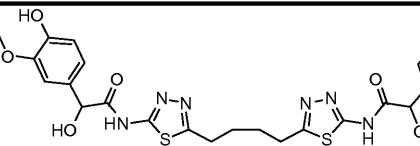
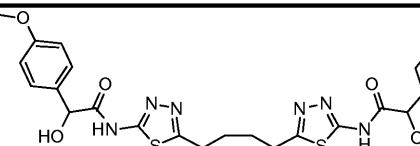
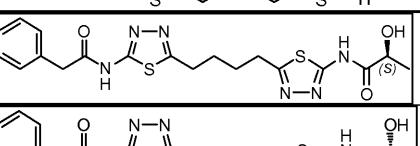
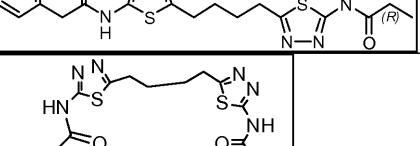
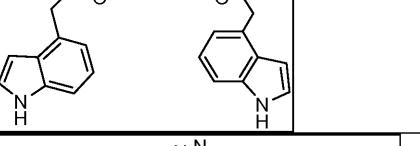
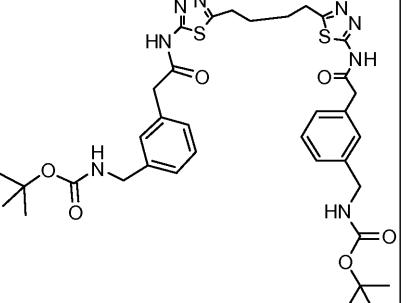
[0816]

309				0.11	0.18
310				0.083	0.12
311				0.20	22.
312				>20	N/D

[0817]

313				0.27	94
314				0.14	0.048
315			0.017	0.12	0.035
316				0.19	0.075
317			0.007	0.18	0.010

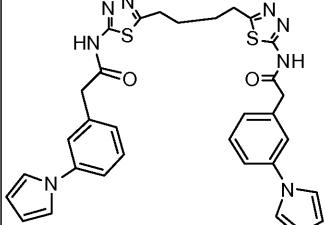
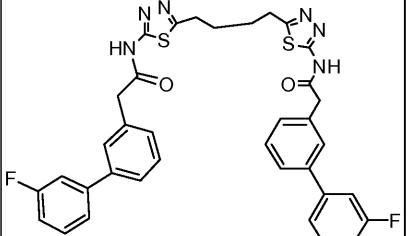
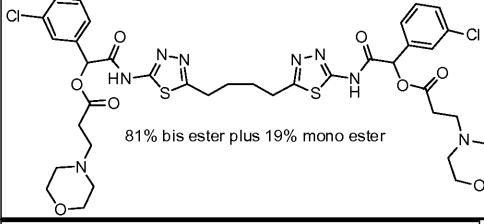
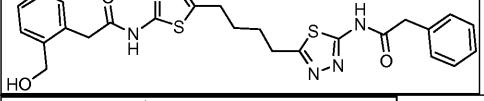
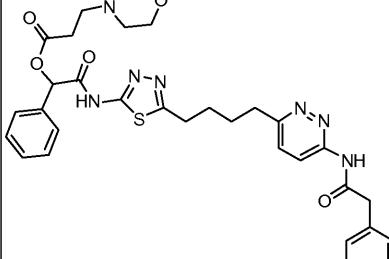
[0818]

318			0.006	0.18	0.017
319			0.64	10	
320			0.40	0.19	
321			2.5	2.6	
322			2.8	3.0	
323			0.056	0.20	
324			0.011	4.6	0.10

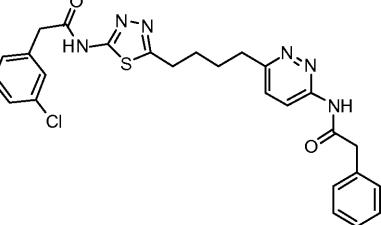
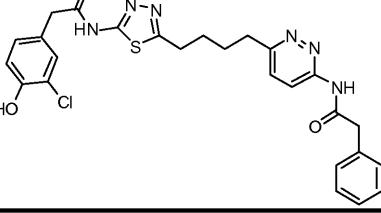
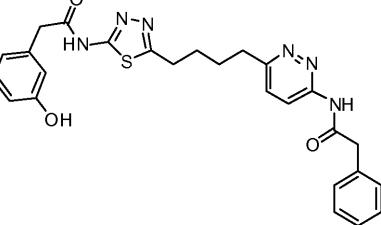
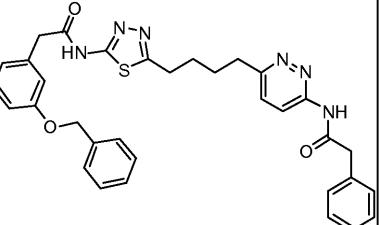
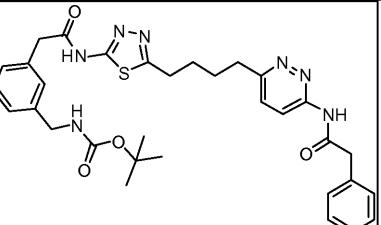
[0819]

325			0.17	0.66	0.030
326			>20	N/D	
327			>20	0.15	
328			>20	N/D	
329			0.17	0.45	

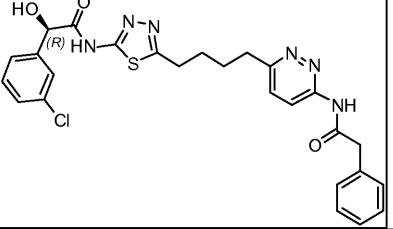
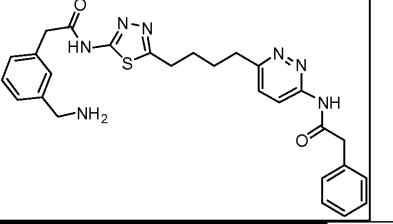
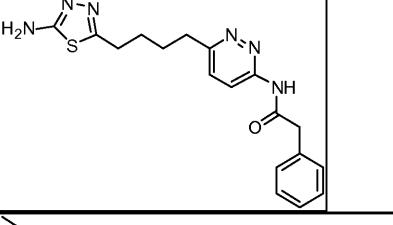
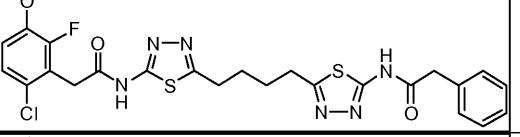
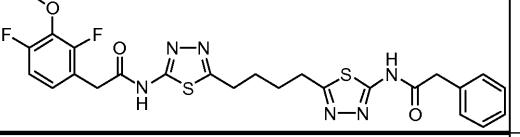
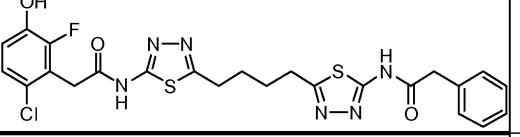
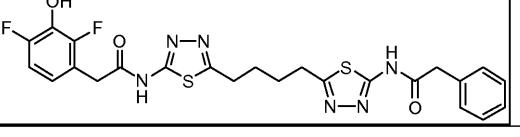
[0820]

330			>20	N/D
331			>20	N/D
332			3.3	0.087
333			0.10	1.6
334			0.64	0.030

[0821]

335				0.062	0.050	
336				0.068	0.052	
337				0.073	0.021	
338				0.15	0.043	
339				0.005	0.16	0.009

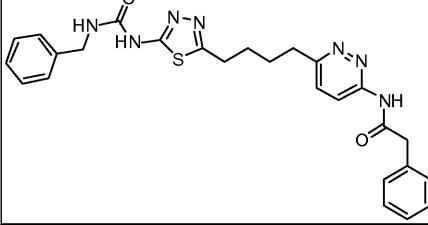
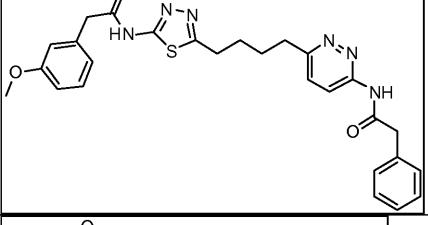
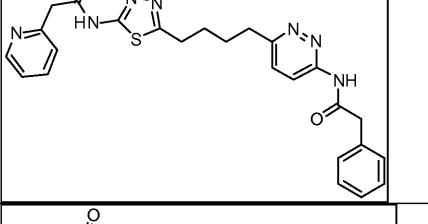
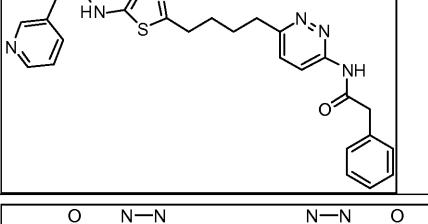
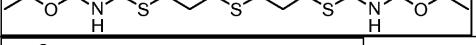
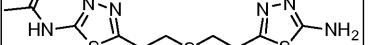
[0822]

340				0.096	0.038
341			0.013	0.13	0.039
342				1.4	2.7
343				0.16	0.25
344					0.088
345				0.16	0.24
346				0.12	0.087

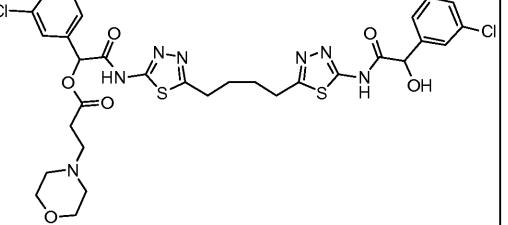
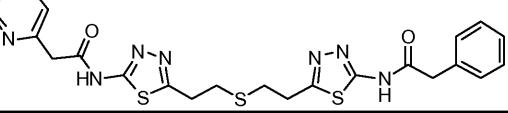
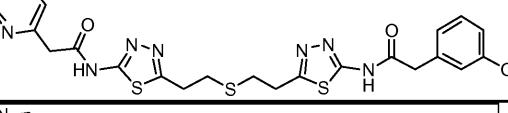
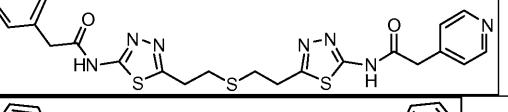
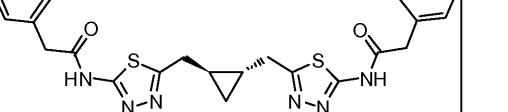
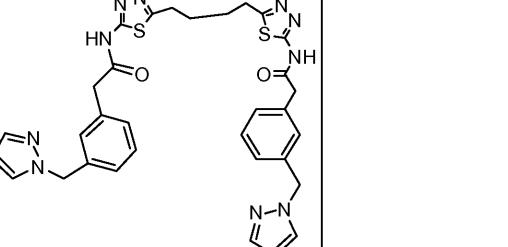
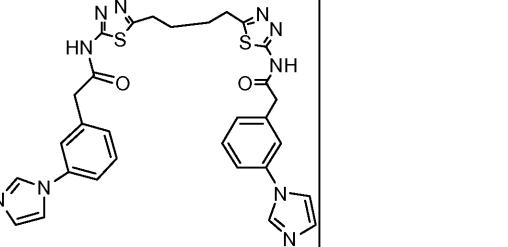
[0823]

527		0.024	0.13	0.098
347			0.22	0.71
348			1.0	1.7
349			0.12	0.12
350			0.079	0.029
351			0.11	0.049

[0824]

352				0.069	0.13
353				0.049	0.021
354				0.10	0.047
355				0.10	0.039
356				>20	N/D
357				>20	N/D

[0825]

358			1.4	0.11
359			0.38	0.91
360			0.28	0.67
361			1.8	>20
103 5			>20	N/D
362			0.35	0.054
363			0.065	>20

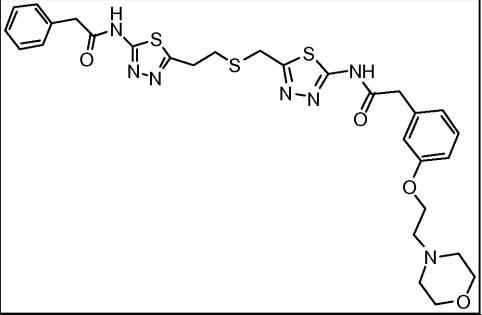
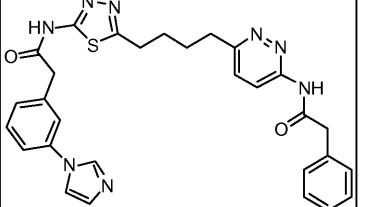
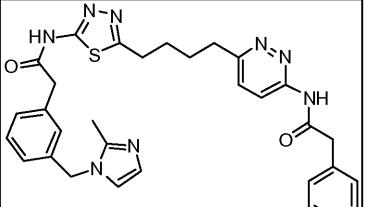
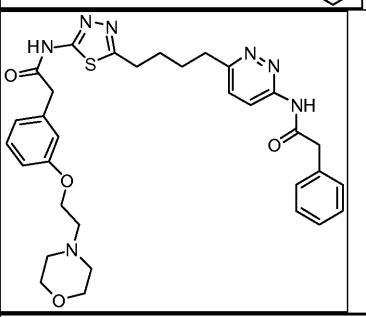
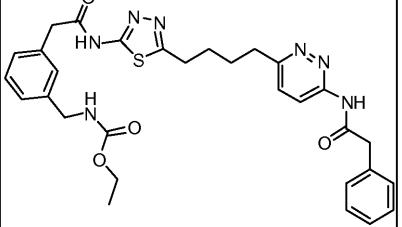
[0826]

364			0.030	0.15	0.26
365			0.009	0.092	0.089
366			0.074	0.024	
367			0.002	0.12	0.006
368			0.009	0.11	0.017

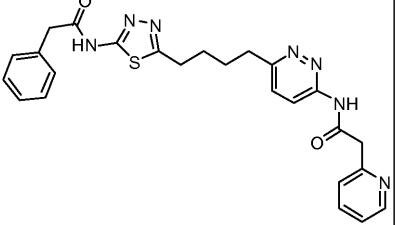
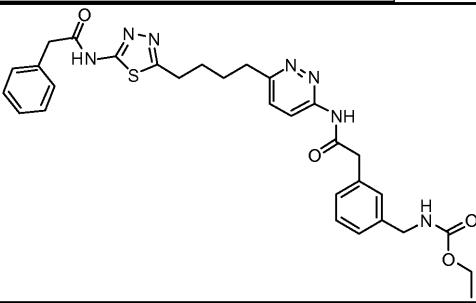
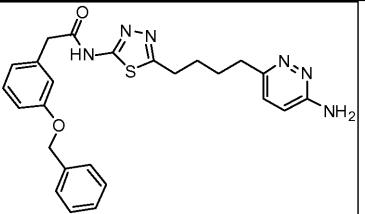
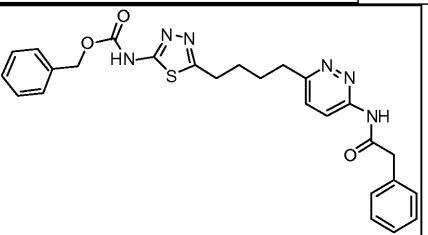
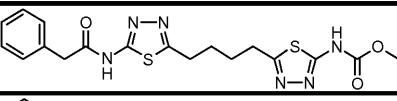
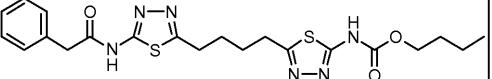
[0827]

369				0.81	1.9
370				0.28	0.70
371				0.43	5.2
372				0.16	0.15
373				0.17	0.28
374				0.26	0.47
375		0.005	0.38	0.041	
376				0.35	0.091
377				0.28	0.10

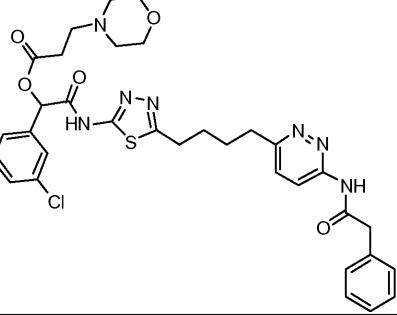
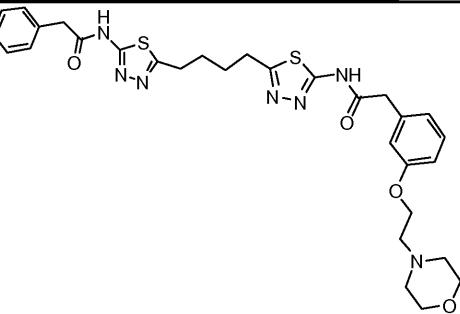
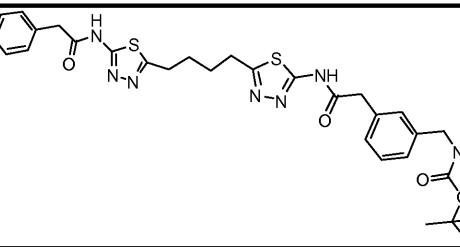
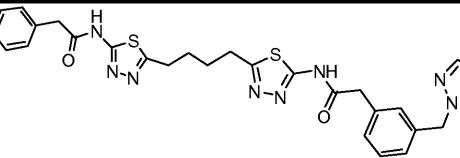
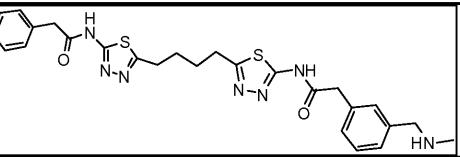
[0828]

378				0.22	0.090
379				0.097	0.038
380				0.12	0.019
381				0.16	0.018
382			0.003	0.099	0.007

[0829]

383				0.086	0.022
384			0.003	0.081	0.005
385				0.26	0.72
386				0.085	0.15
387				1.2	2.3
388				0.21	0.75

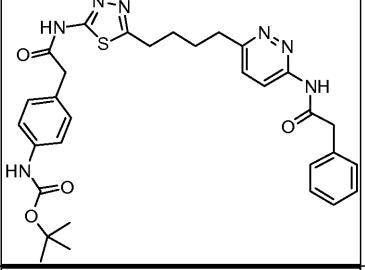
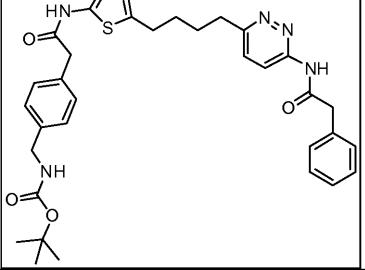
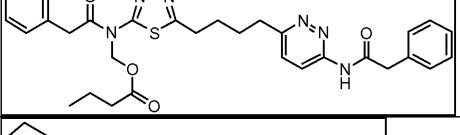
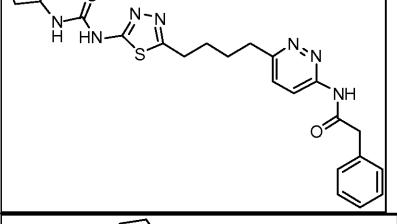
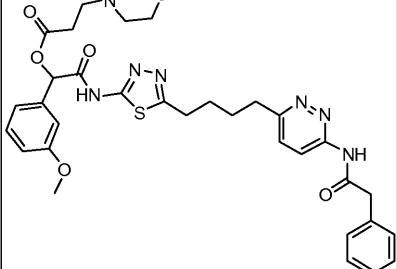
[0830]

389			0.084	0.032
390			0.042	0.16
391			0.007	0.027
392			0.014	0.072
393			0.10	0.90

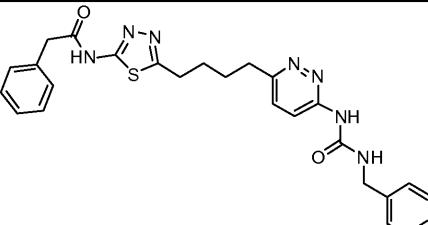
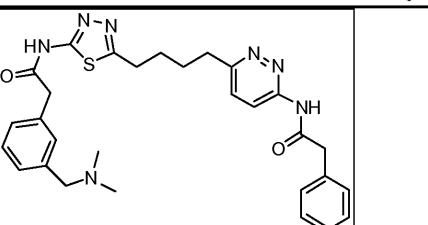
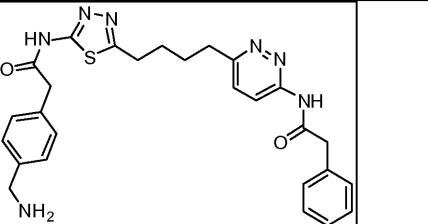
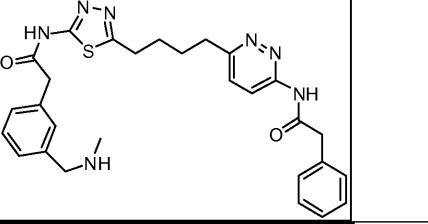
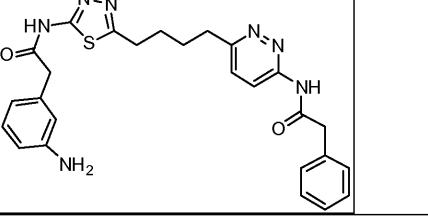
[0831]

394		0.088	1.2
395		0.004	0.015
396		0.004	0.005
397		0.008	0.041
398		0.004	0.023
399		0.005	0.026

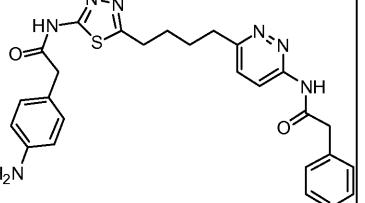
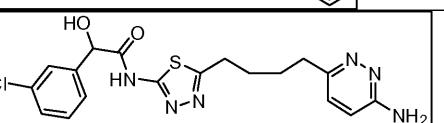
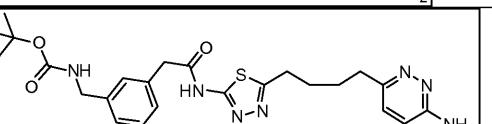
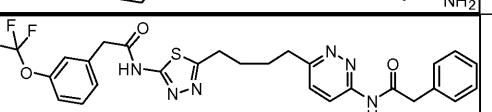
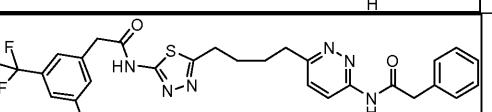
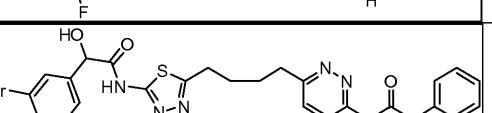
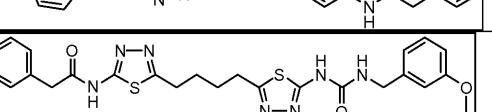
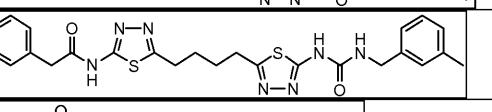
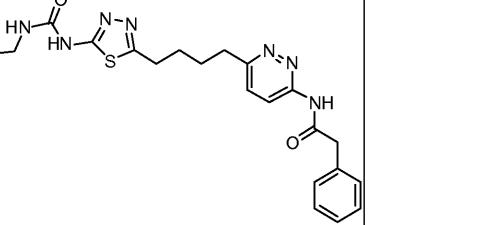
[0832]

400			0.015	0.053
401			0.005	0.011
402			1.1	0.054
403			0.018	0.12
404			0.060	0.022

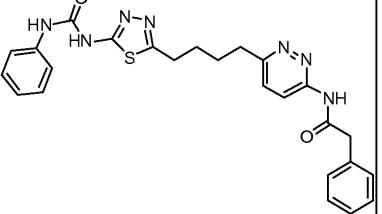
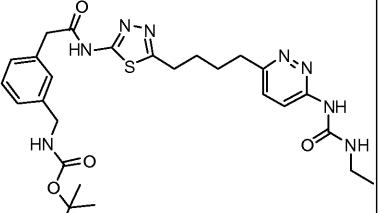
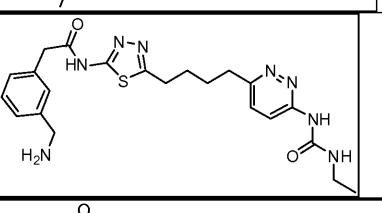
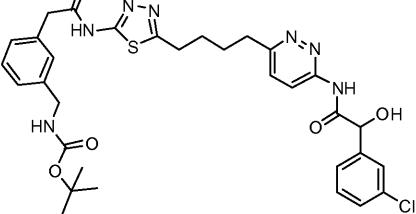
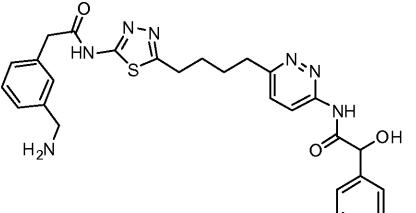
[0833]

405			0.081		0.67
406			0.016		0.27
407			0.012		0.044
408			0.018		0.19
409			0.008		0.037

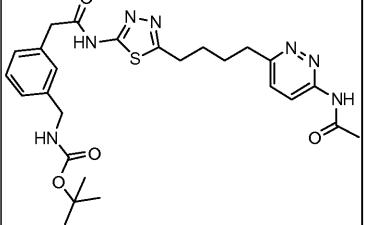
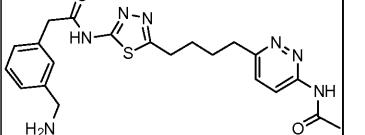
[0834]

410			0.009	0.057
411			0.22	0.74
412			0.028	0.11
413			0.007	0.045
414			0.010	0.058
415			0.006	0.018
416			0.055	0.35
417			0.056	0.32
418			0.14	0.32

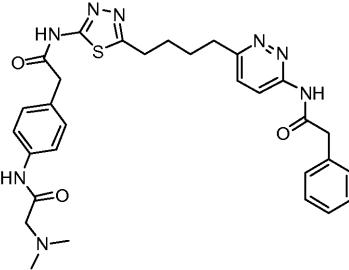
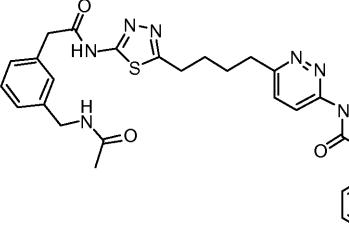
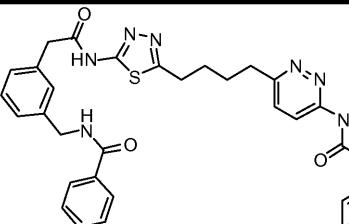
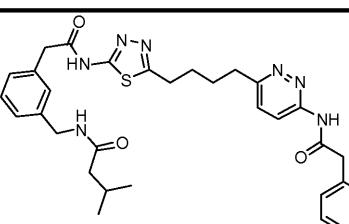
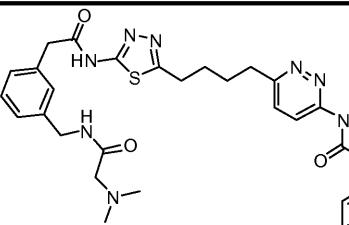
[0835]

419			0.024	0.064
420			0.013	0.070
421			0.29	0.16
422			0.007	0.006
423			0.022	0.042

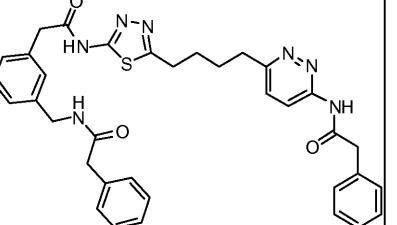
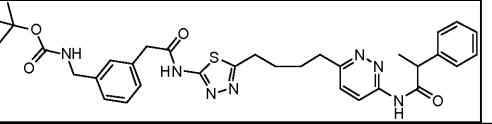
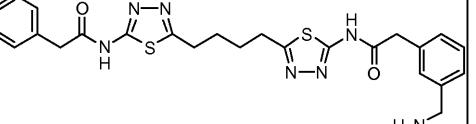
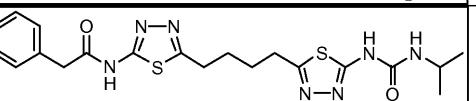
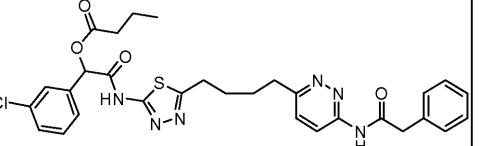
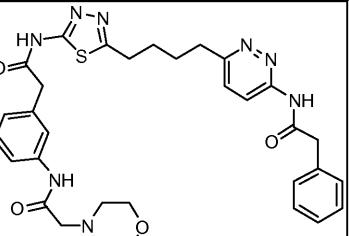
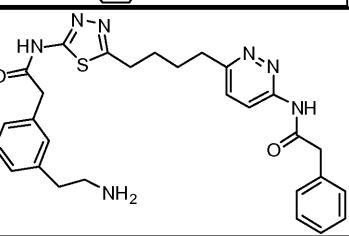
[0836]

424			0.006	0.008
425			0.086	0.015
426			0.011	0.033
427			0.007	0.027
428			0.007	0.019
429			0.004	0.007

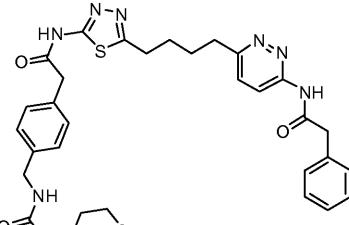
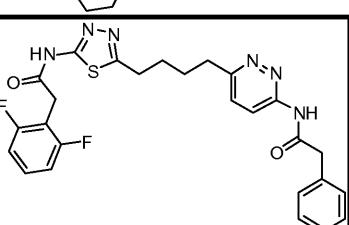
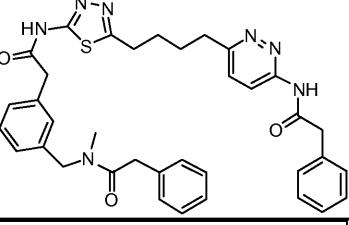
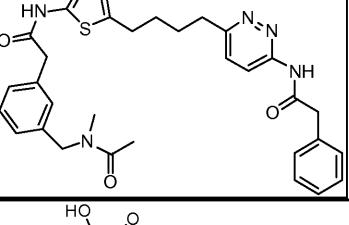
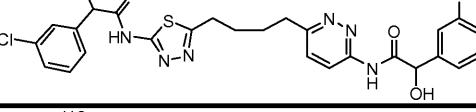
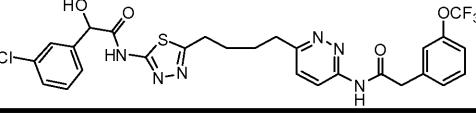
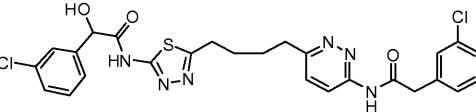
[0837]

430			0.009	0.027
431			0.007	0.026
432			0.002	0.004
433			0.002	0.007
434			0.005	0.017

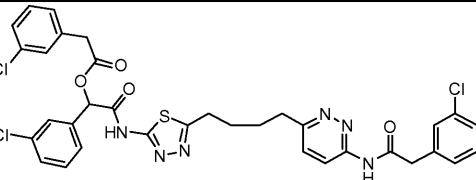
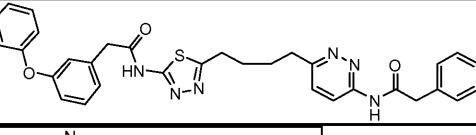
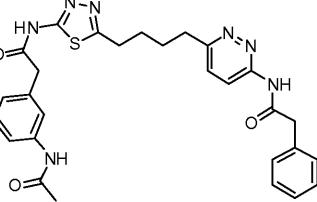
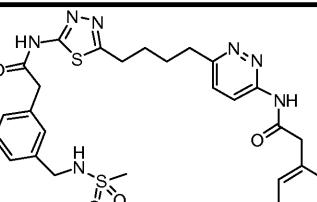
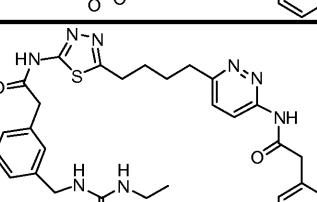
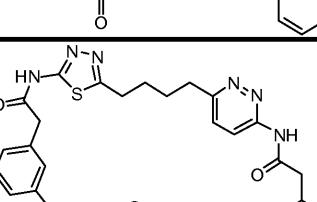
[0838]

435			0.002		0.006
436			0.006		0.010
437			0.070		0.072
438			0.74		0.88
439			0.25		0.056
440			0.008		0.031
441			0.011		0.18

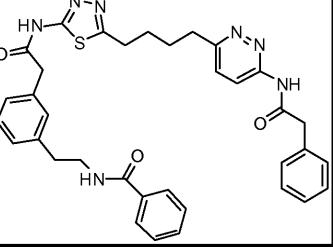
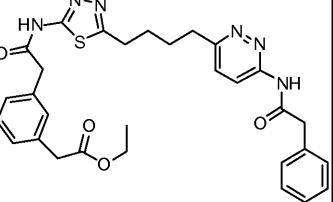
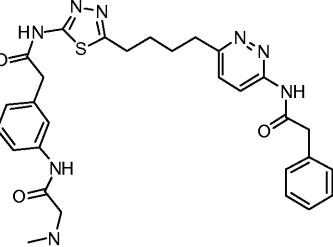
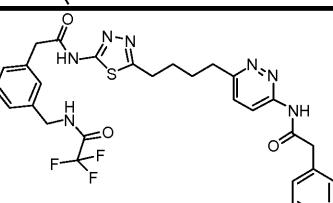
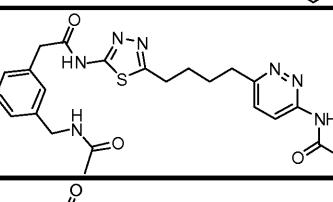
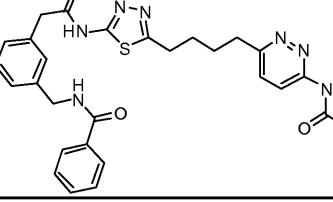
[0839]

442			0.007	0.025
443			0.011	0.10
444			0.003	0.008
445			0.004	0.022
446			0.011	0.15
447			0.005	0.016
448			0.005	0.051

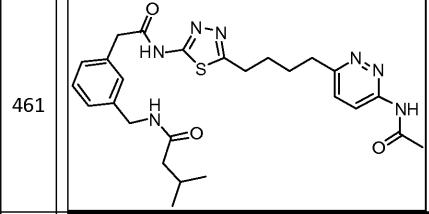
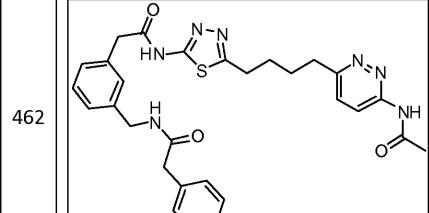
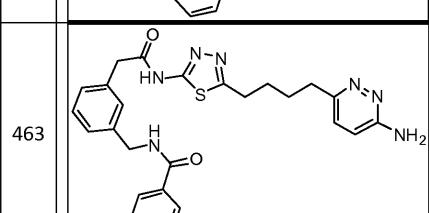
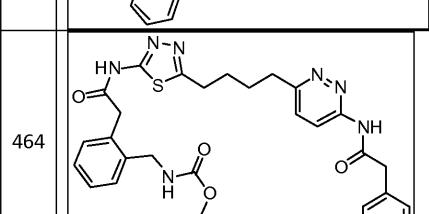
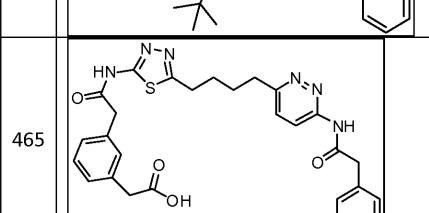
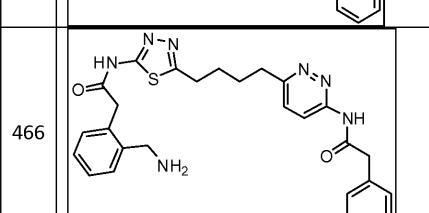
[0840]

449			0.11		0.12
450			0.006		0.042
451			0.003		0.056
452			0.004		0.049
453			0.003		0.015
454			0.006		0.13

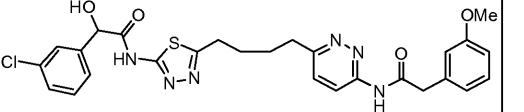
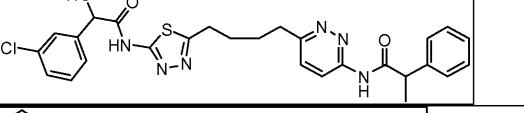
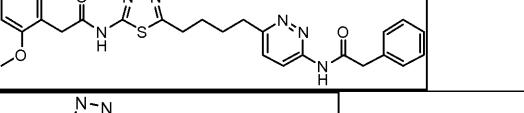
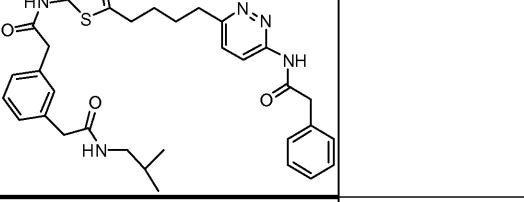
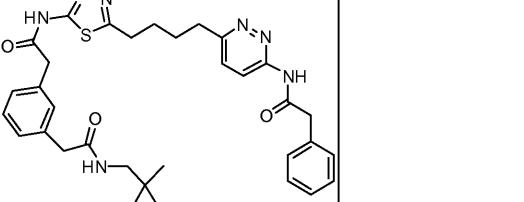
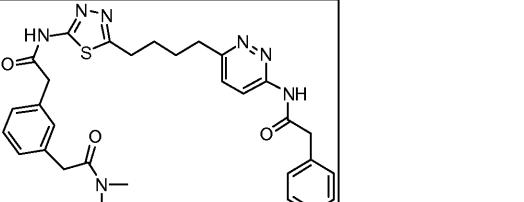
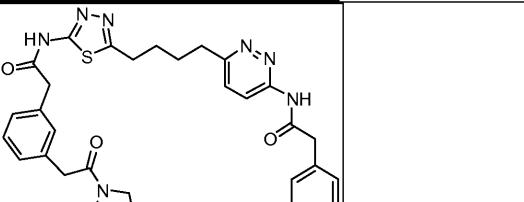
[0841]

455			0.003		0.012
456			0.003		0.024
457			0.009		0.11
458			0.003		0.013
459			0.048		0.57
460			0.005		0.031

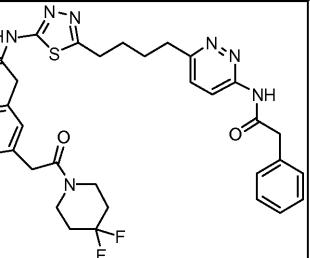
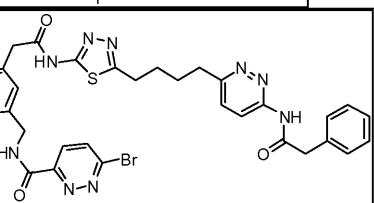
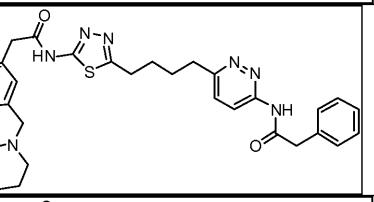
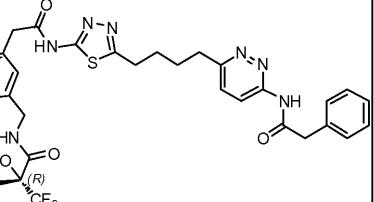
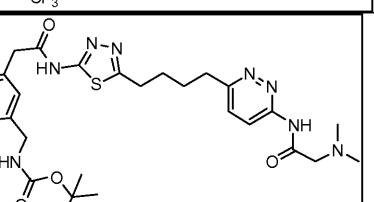
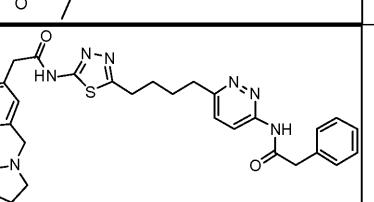
[0842]

461			0.011		0.062
462			0.006		0.053
463			0.052		0.96
464			0.005		0.059
465			0.006		0.92
466			0.051		1.3

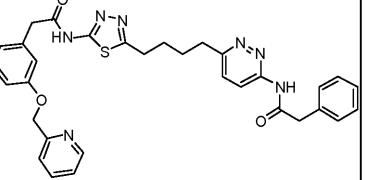
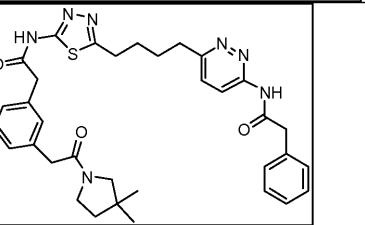
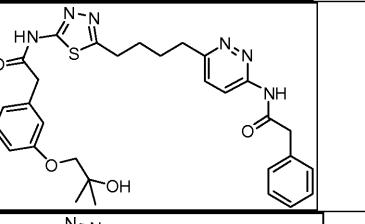
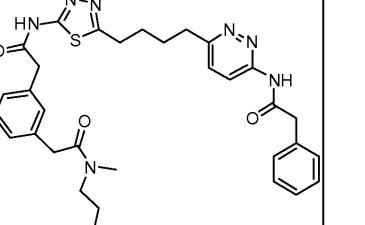
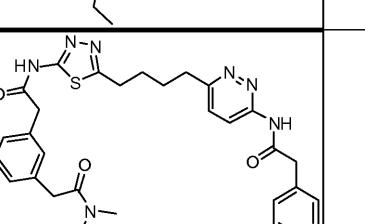
[0843]

467		0.005		0.047
468		0.016		0.27
469		0.007		0.049
470		0.003		0.009
471		0.003		0.006
472		0.006		0.024
473		0.002		0.006

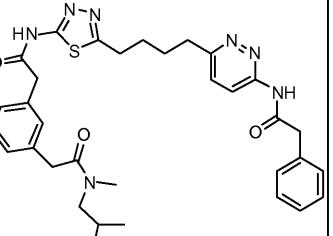
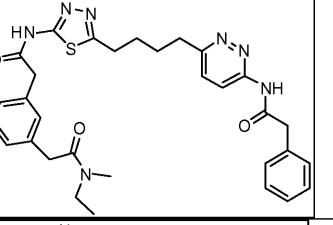
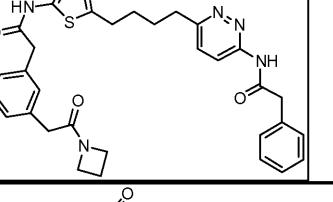
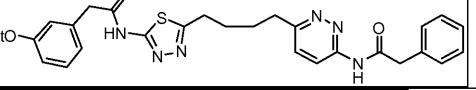
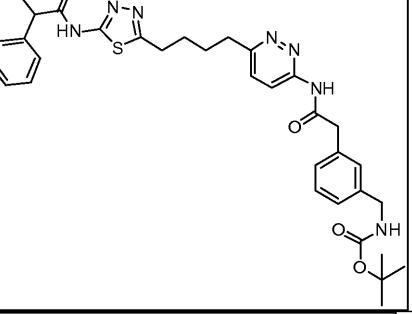
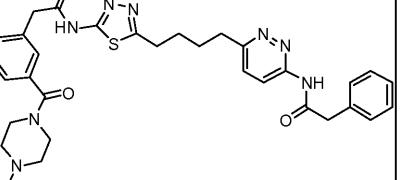
[0844]

474			0.003		0.004
475			0.002		0.003
476			0.004		0.012
477			0.005		0.015
478			0.018		0.046
479			0.005		0.030

[0845]

480			>20		6.3
481			0.004		0.012
482			0.007		0.038
483			0.004		0.009
484			0.003		0.011

[0846]

485			0.004		0.012
486			0.004		0.024
487			0.005		0.042
488			0.32		1.9
489			0.008		0.023
490			0.011		0.25

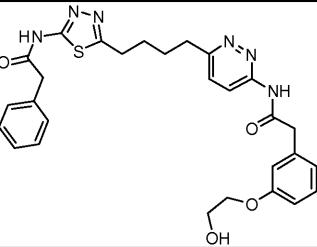
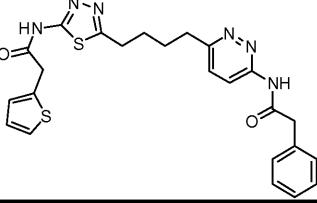
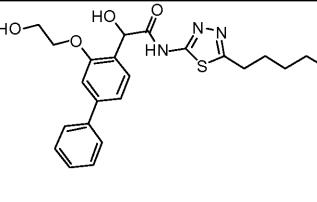
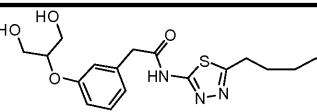
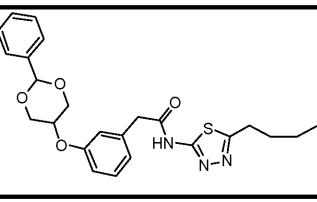
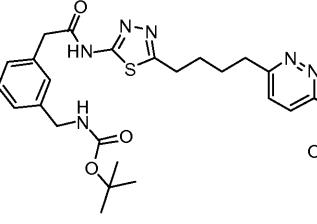
[0847]

491			0.008		0.023
492			0.006		0.014
493			0.019		0.057
494			0.019		0.58
495			0.005		0.014
496			0.003		0.017

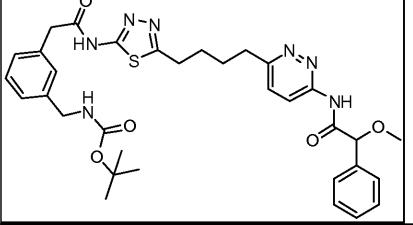
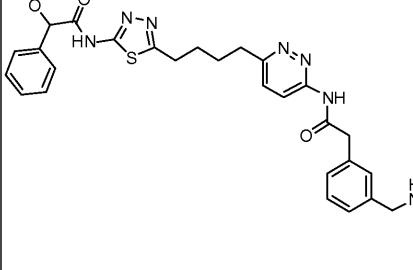
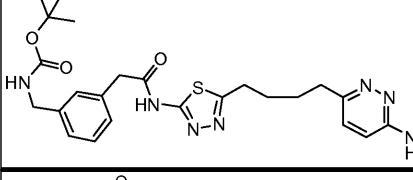
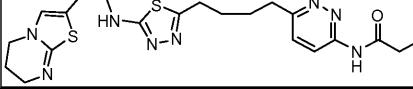
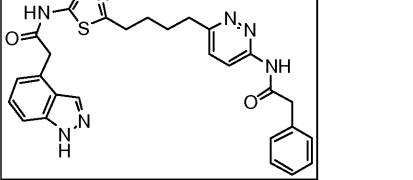
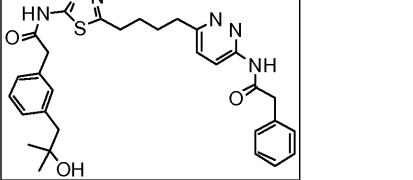
[0848]

497			0.004		0.032
498			0.003		0.017
499			0.010		0.19
500			0.004		0.029
501			0.004		0.069

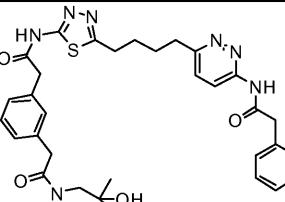
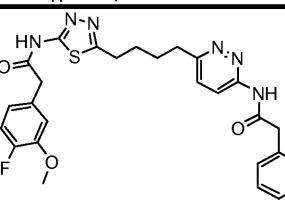
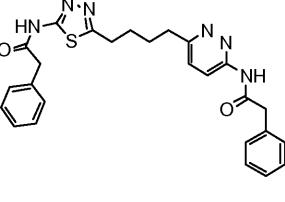
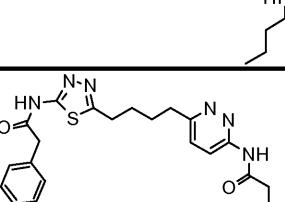
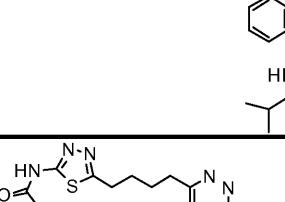
[0849]

502			0.007	0.075
503			0.008	0.15
504			0.007	0.12
505			0.008	0.24
506			0.010	0.17
507			0.013	0.041

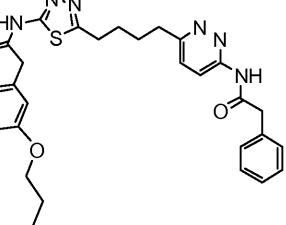
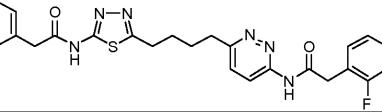
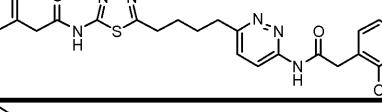
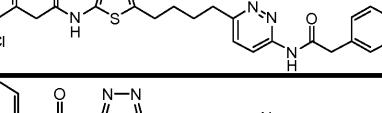
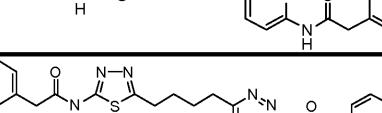
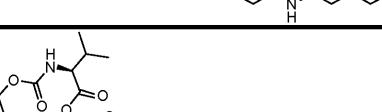
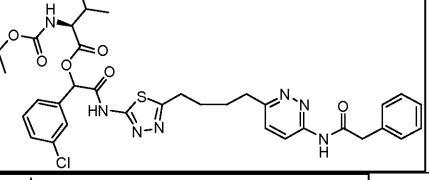
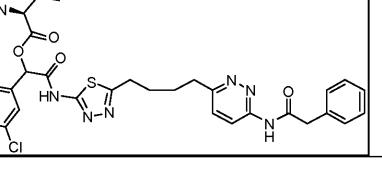
[0850]

508			0.011		0.020
509			0.010		0.009
510			0.022		0.094
511			0.58		1.1
512			0.005		0.046
513			0.007		0.022

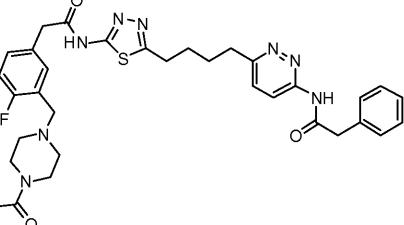
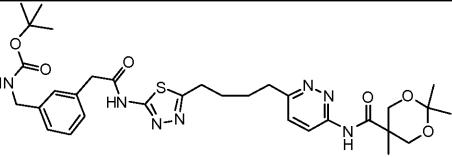
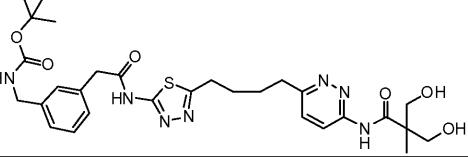
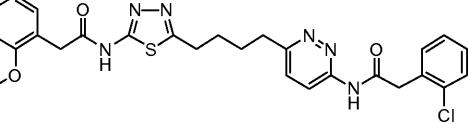
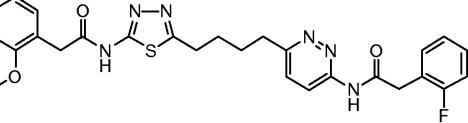
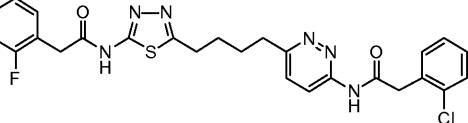
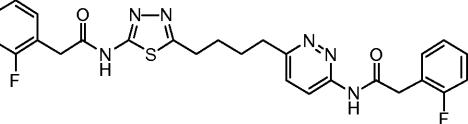
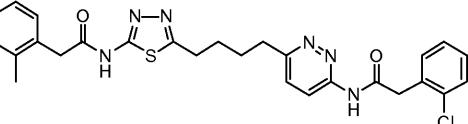
[0851]

514			0.009	0.063
515			0.007	0.059
516			0.003	0.028
517			0.003	0.046
518			0.004	0.063

[0852]

519			0.009		0.059
520			0.007		0.056
521			0.006		0.052
522			0.023		0.060
523			0.021		0.055
524					
525					
526					

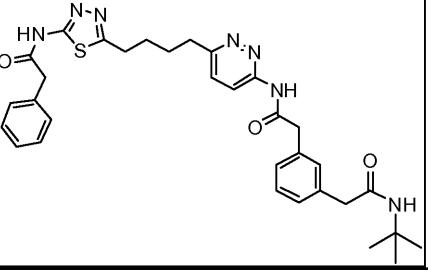
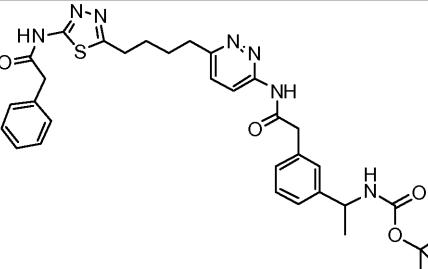
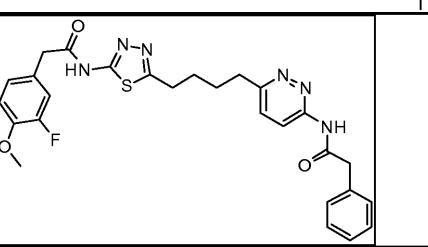
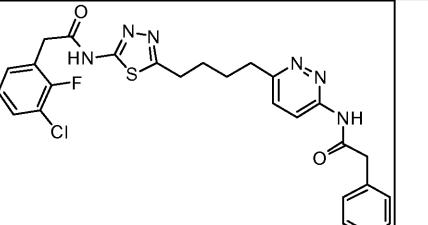
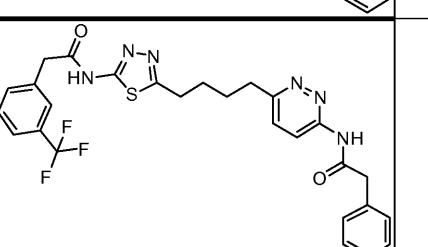
[0853]

528			0.007		0.044
529			0.032		0.16
530			0.055		0.28
531			0.006		0.042
532			0.006		0.059
533			0.007		0.041
534			0.008		0.044
535			0.007		0.090

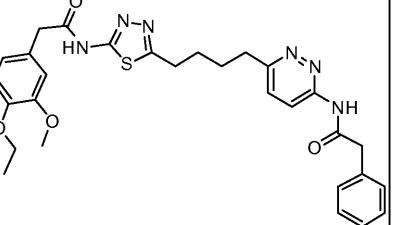
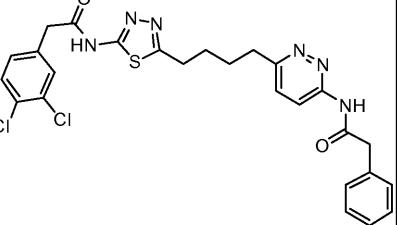
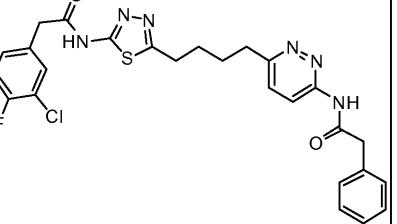
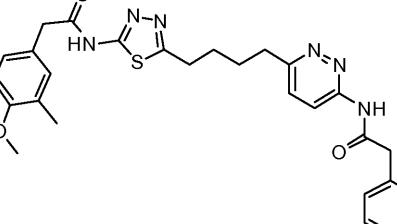
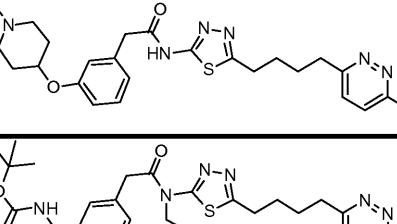
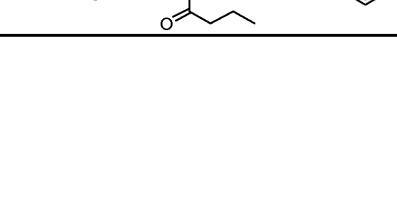
[0854]

536		0.006		0.071
537		0.007		0.076
538		0.004		0.030
539		0.009		0.045
540		0.007		0.050
541		0.004		0.006

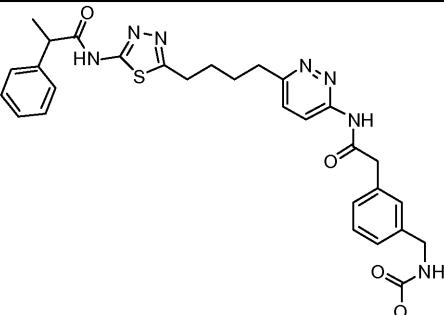
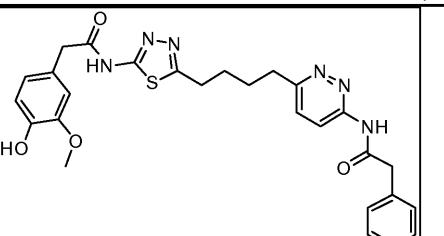
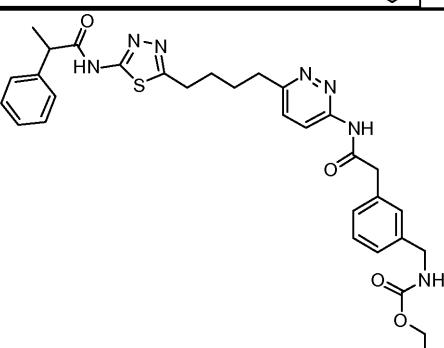
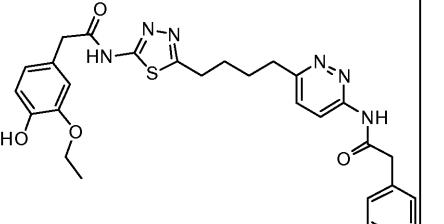
[0855]

542			0.004	0.043
543			0.004	0.005
544			0.006	0.044
545			0.006	0.046
546			0.005	0.027

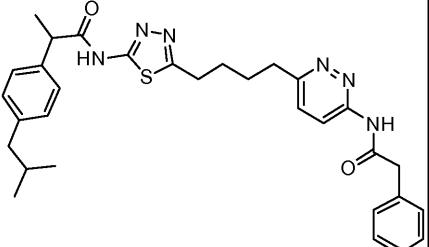
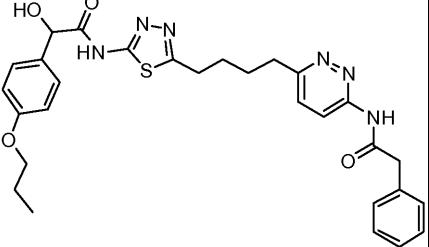
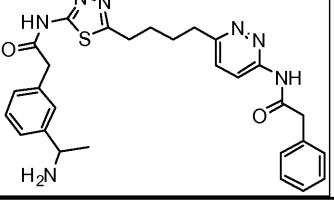
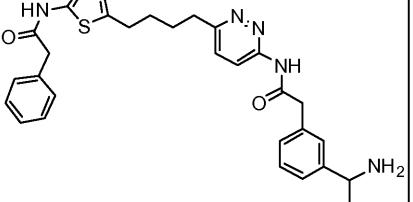
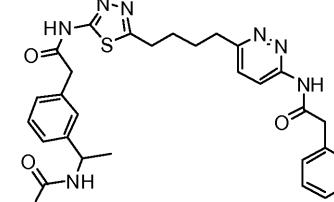
[0856]

547		0.006		0.031
548		0.010		0.085
549		0.006		0.045
550		0.005		0.036
551		0.010		0.127
552		>20		0.005

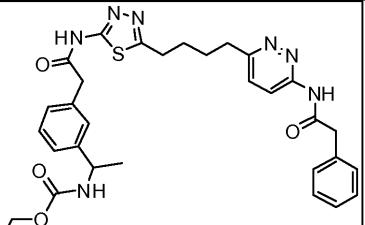
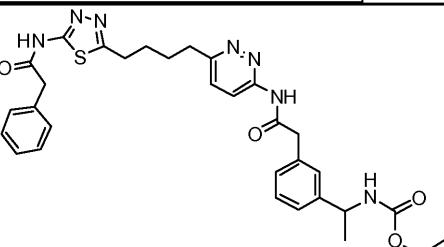
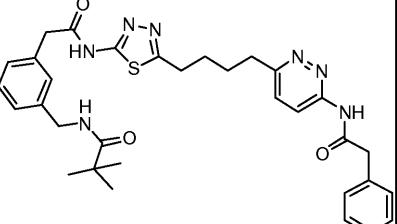
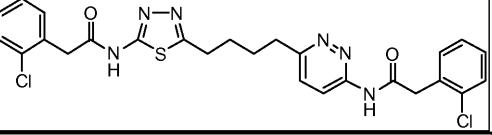
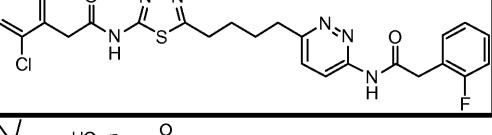
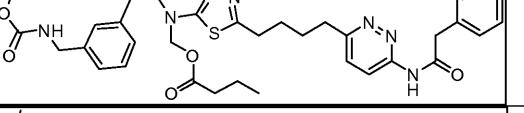
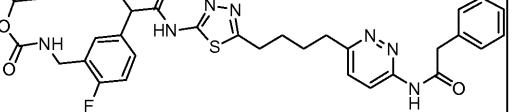
[0857]

553			0.005	0.019
554			0.008	0.172
555			0.004	0.010
556			0.005	0.12

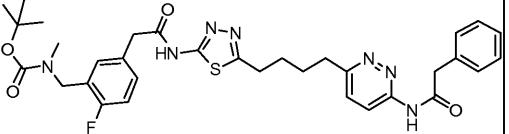
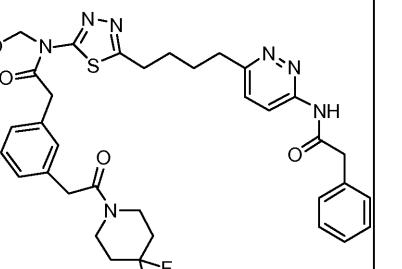
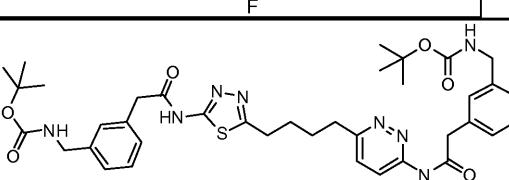
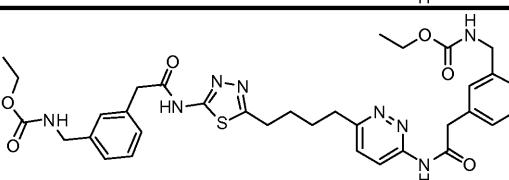
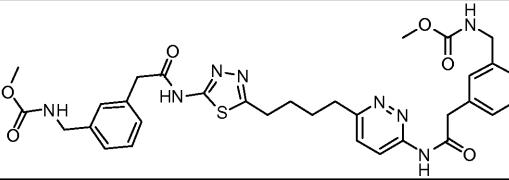
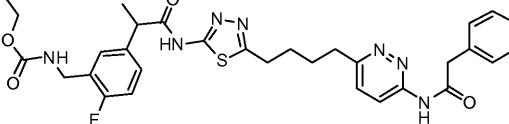
[0858]

557			0.025	0.12
558			0.006	0.028
559			0.012	0.066
560			0.010	0.037
561			0.004	0.004

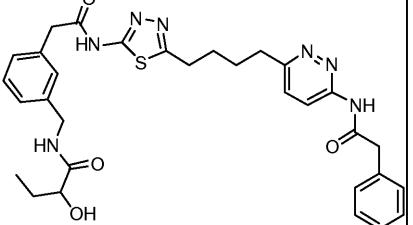
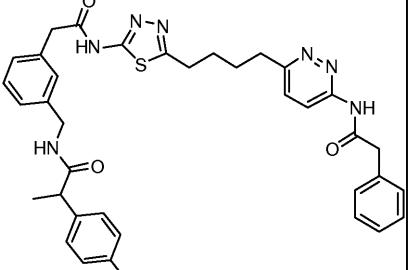
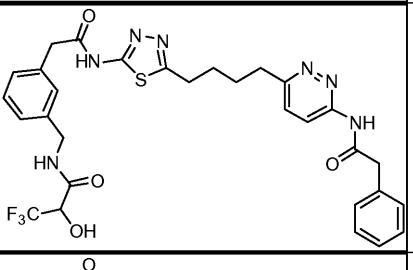
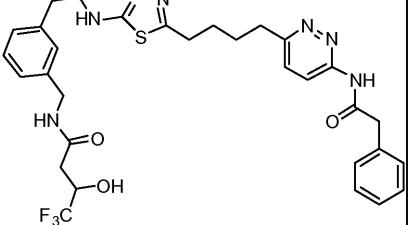
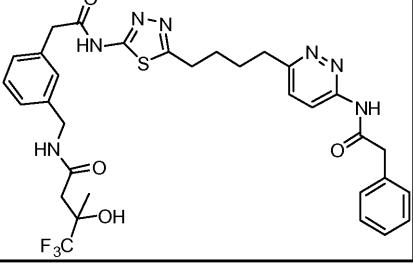
[0859]

562			0.003	0.002
563			0.003	0.003
564			0.004	0.002
565			0.005	0.013
566			0.006	0.015
567			0.43	0.021
568			0.009	0.028

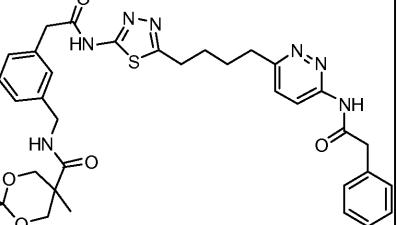
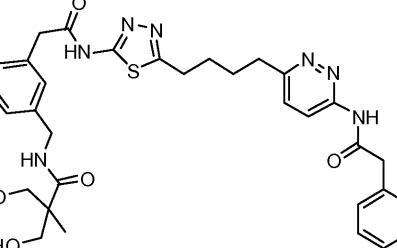
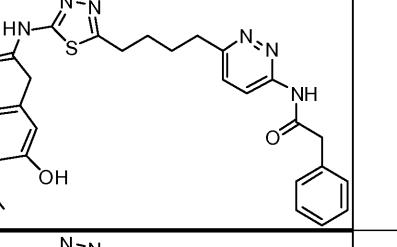
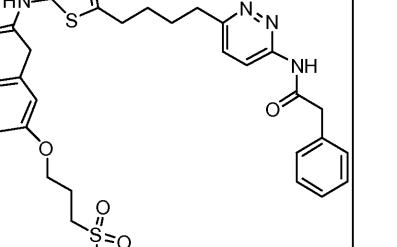
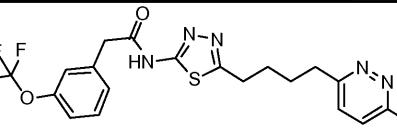
[0860]

569		0.006		0.011
570		0.43		0.009
571		0.011		0.010
572		0.003		0.004
573		0.004		0.015
574		0.006		0.028

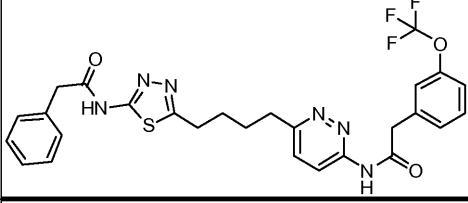
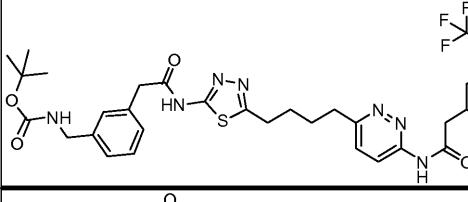
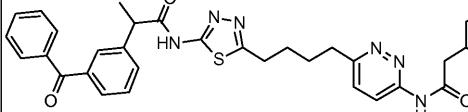
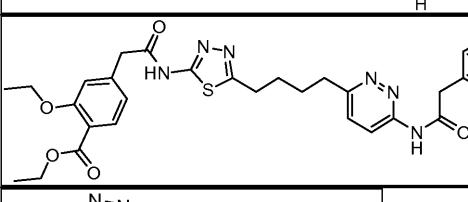
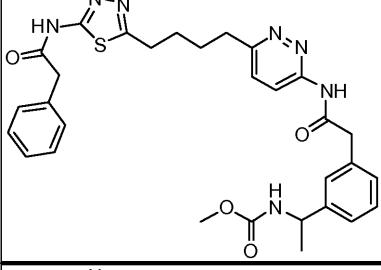
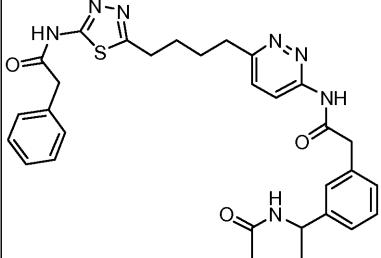
[0861]

575			0.007		0.040
576			0.003		0.013
577			0.004		0.034
578			0.004		0.022
579			0.004		0.009

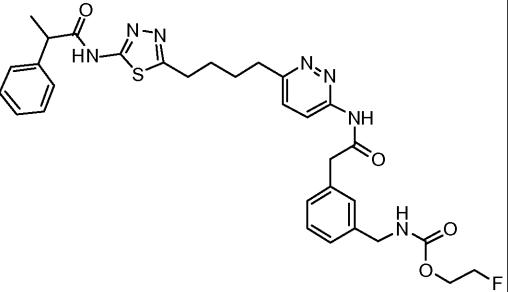
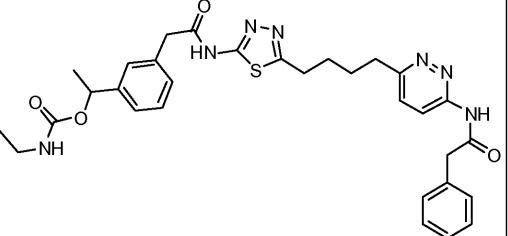
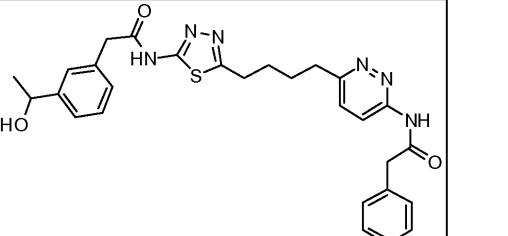
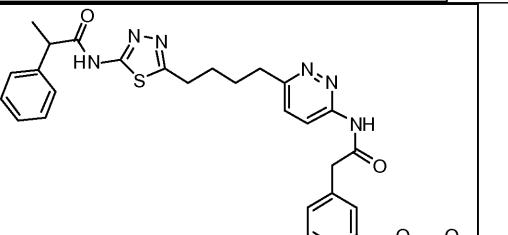
[0862]

580			0.005		0.013
581			0.011		0.24
582			0.005		0.046
583			0.005		0.042
584			0.22		1.4

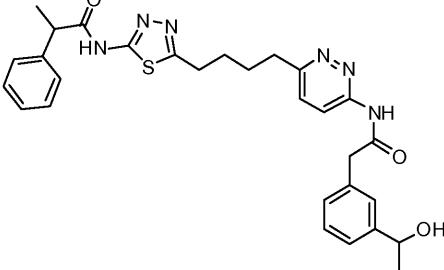
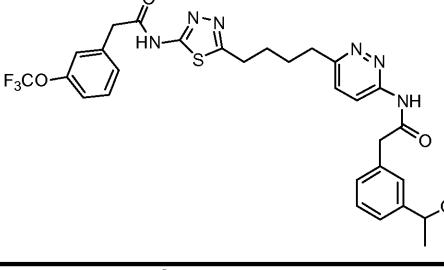
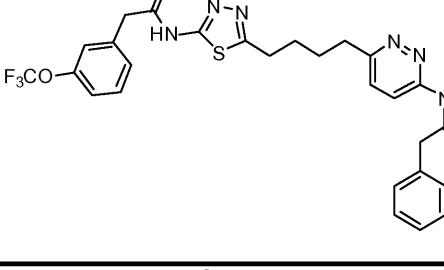
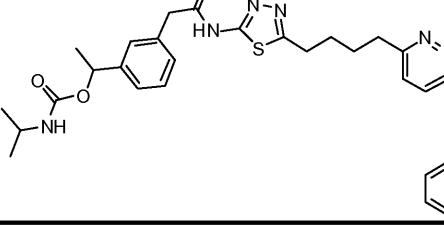
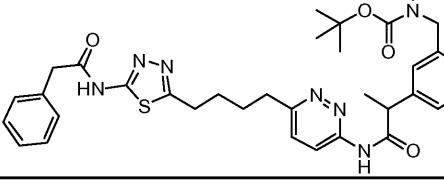
[0863]

585			0.006		0.070
586			0.013		0.031
587			0.007		0.057
588			0.008		0.27
589			0.004		0.025
590			0.007		0.087

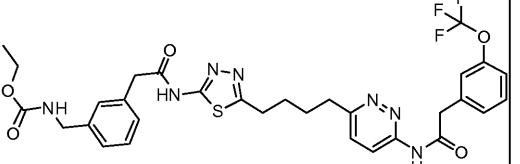
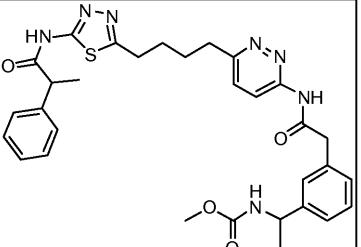
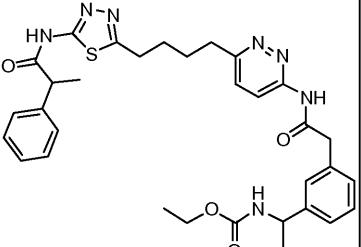
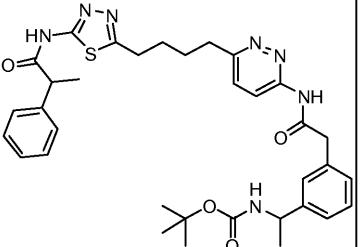
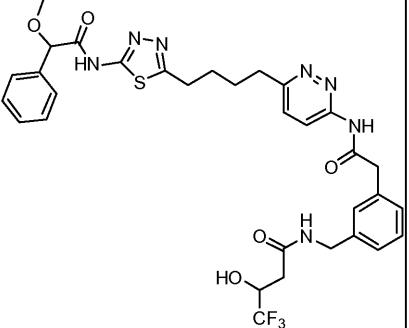
[0864]

591		0.004		0.033
592		0.004		0.011
593		0.005		0.033
594		0.007		0.050

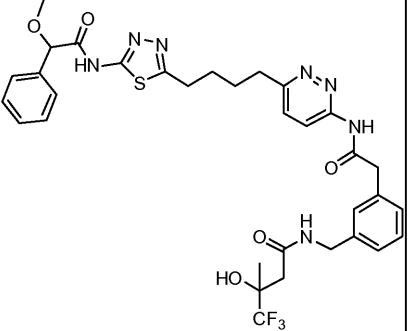
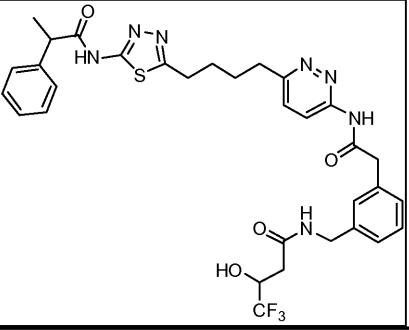
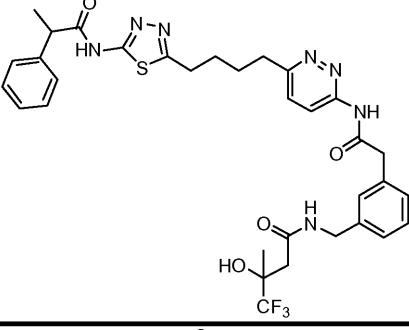
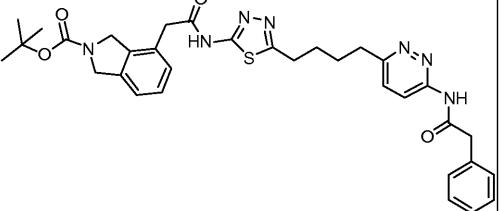
[0865]

595			0.007	0.059
596			0.015	0.33
597			0.005	0.017
598			0.005	0.004
599			0.010	0.039

[0866]

600			0.005		0.008
601			0.006		0.036
602			0.006		0.036
603			0.009		0.023
604			0.015		0.042

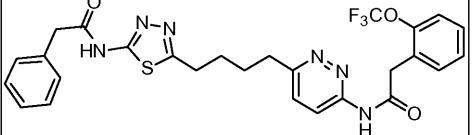
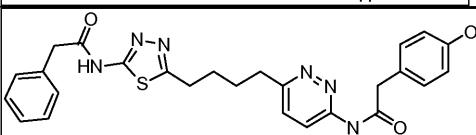
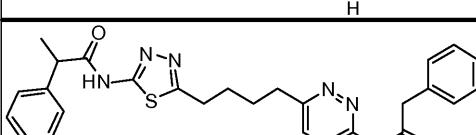
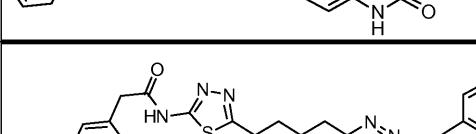
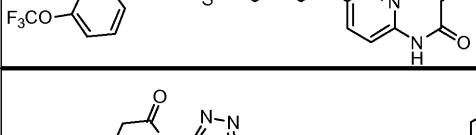
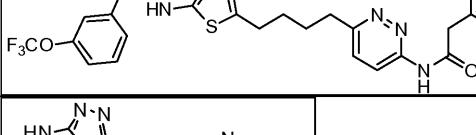
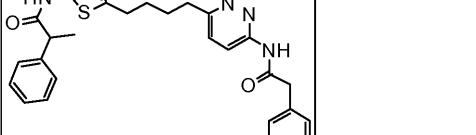
[0867]

605			0.013	0.018
606			0.007	0.045
607			0.007	0.047
608			0.007	0.037

[0868]

609			0.009	0.014
610			0.005	0.011
611			0.006	0.040
612			0.065	0.10
613			0.019	0.45

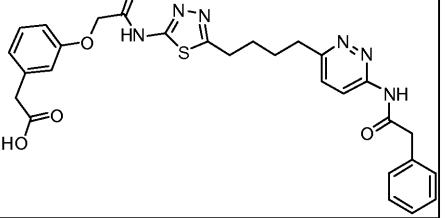
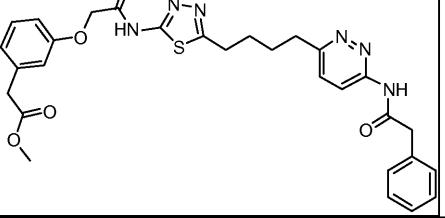
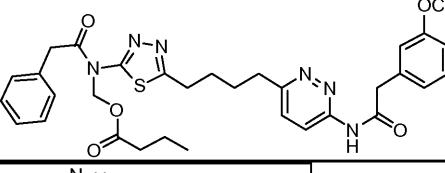
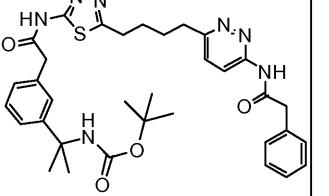
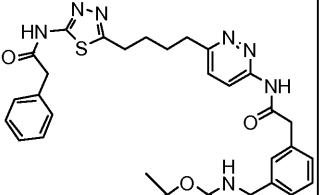
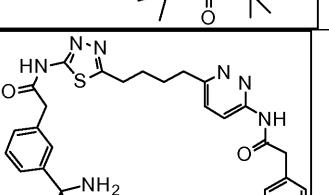
[0869]

614			0.008		0.082
615			0.009		0.12
616			0.008		0.13
617			0.005		0.040
618			0.008		0.035
619			0.013		0.15
620			0.005		0.011

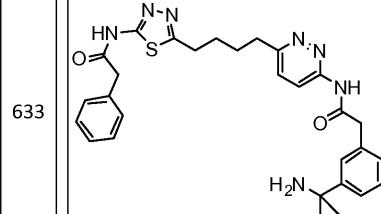
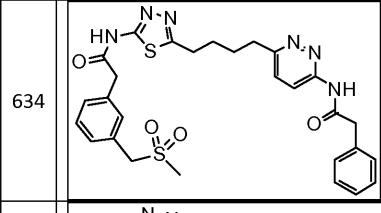
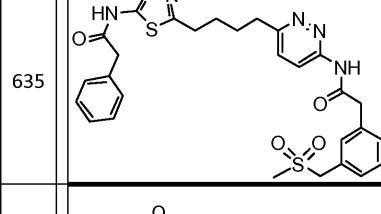
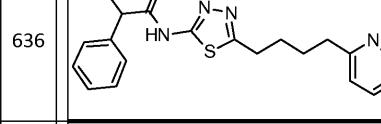
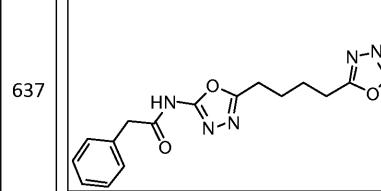
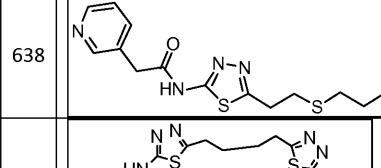
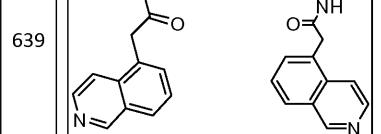
[0870]

621			0.005	0.020
622			0.004	0.010
623			0.003	0.026
624			0.004	0.009
625			0.004	0.006
626			0.004	0.017

[0871]

627			0.028		0.85
628			0.027		0.17
629			>20		0.065
630			0.004		0.009
631			0.005		0.006
632			0.010		0.20

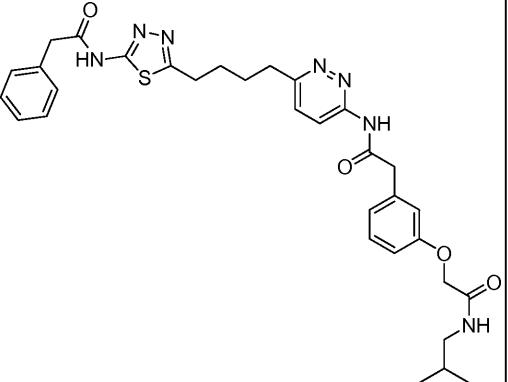
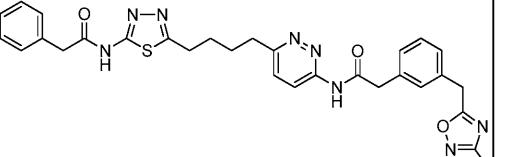
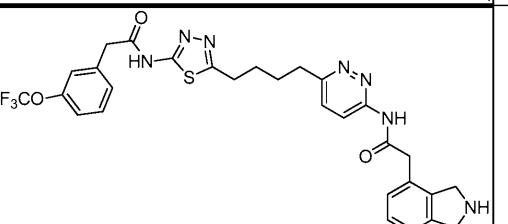
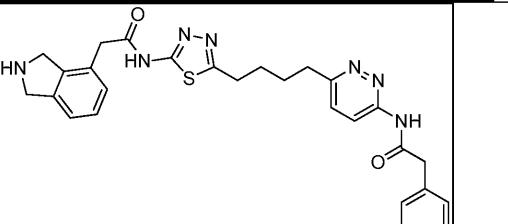
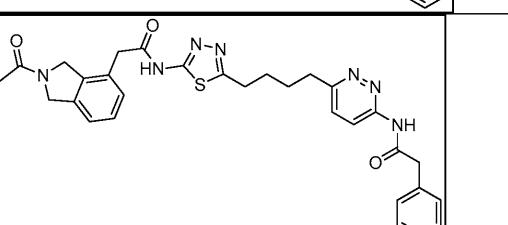
[0872]

633			0.007		0.13
634			0.006		0.048
635			0.005		0.030
636			0.008		0.059
637				>20	>50
638				0.48	5.7
639				0.17	23

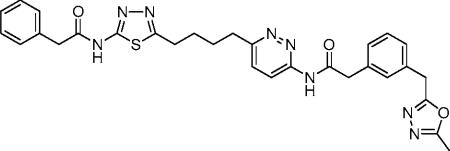
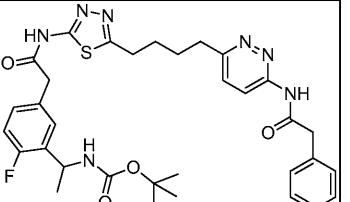
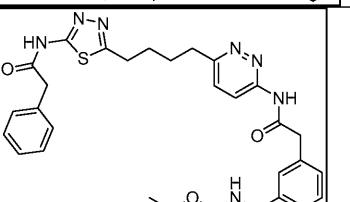
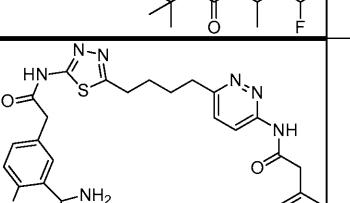
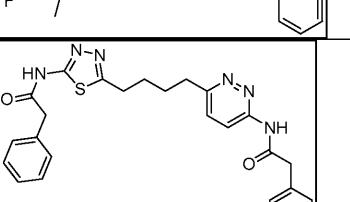
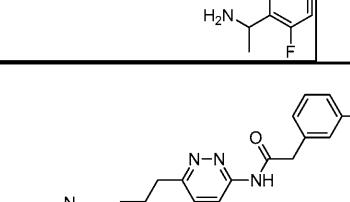
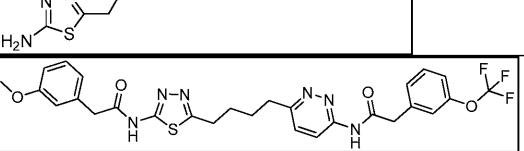
[0873]

640			0.12	0.070
641			0.14	0.50
644		0.003		0.013
645		0.002		0.015
646		0.007		0.037

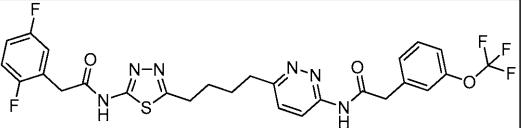
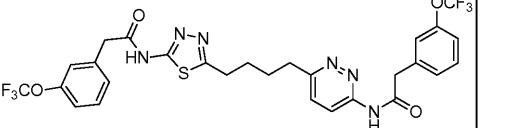
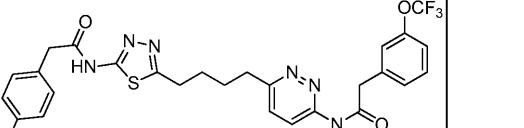
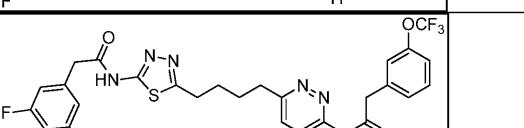
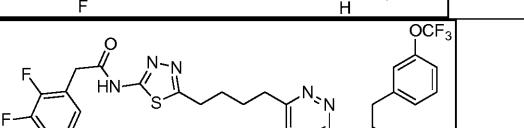
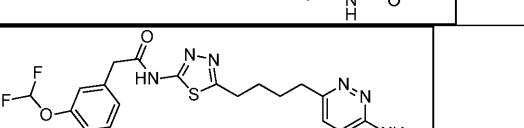
[0874]

647		0.004	0.018
648		0.004	0.011
649		0.004	0.034
650		0.013	0.14
651		0.006	0.037

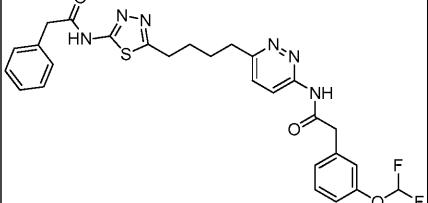
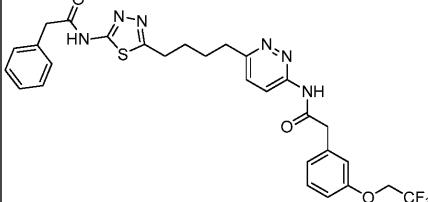
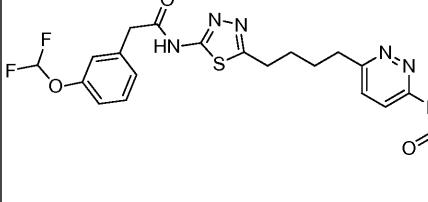
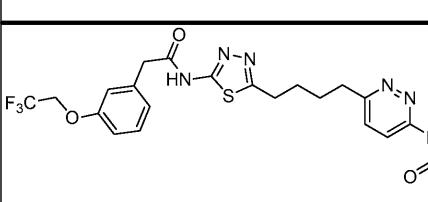
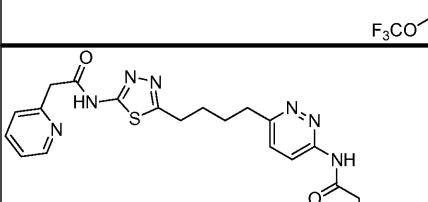
[0875]

652			0.004		0.039
653			0.005		0.010
654			0.005		0.007
655			0.019		0.35
656			0.018		0.40
657			0.24		1.5
658		0.005		0.040	

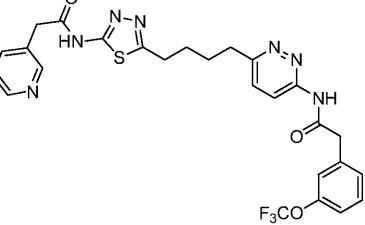
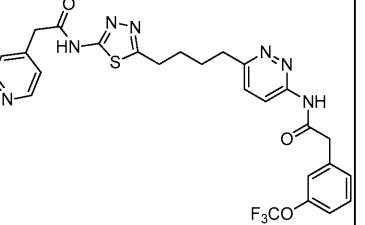
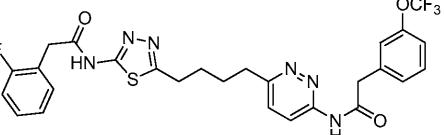
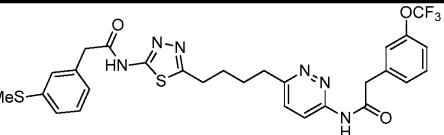
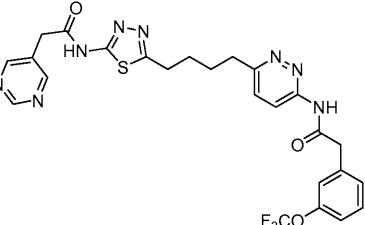
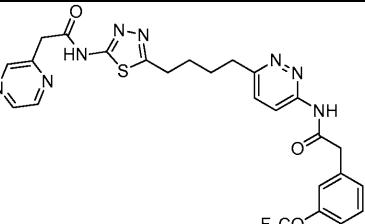
[0876]

659		0.010		0.058
660		0.025		0.037
661		0.007		0.12
662		0.007		0.055
663		0.007		0.089
664		0.005		0.060
665		0.005		0.10

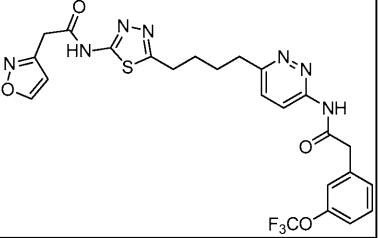
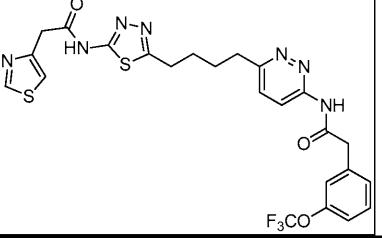
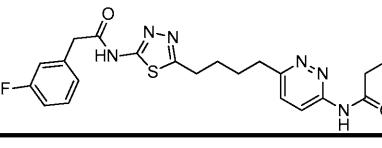
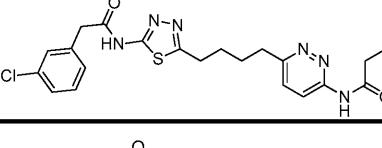
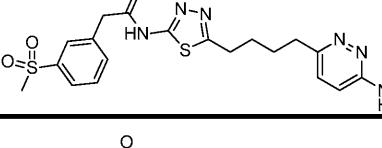
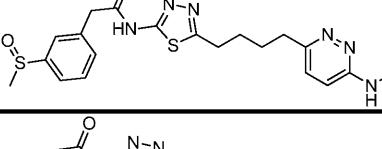
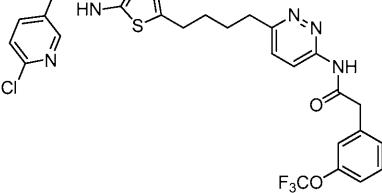
[0877]

666			0.004	0.058
667			0.004	0.11
668			0.009	0.026
669			0.021	0.026
670			0.005	0.030

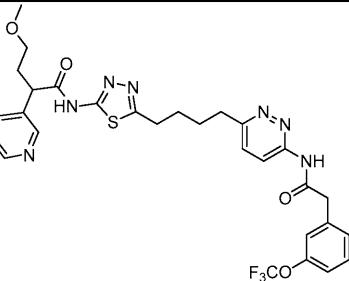
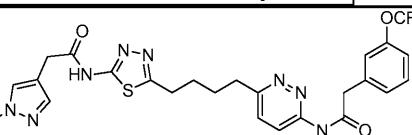
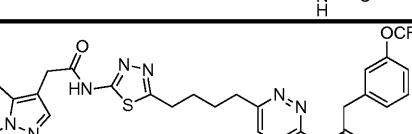
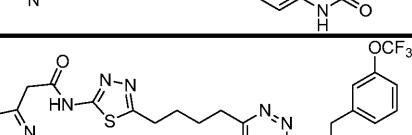
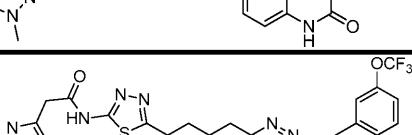
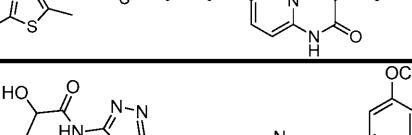
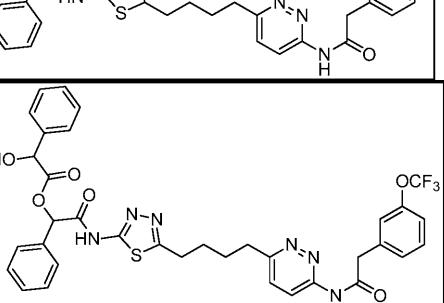
[0878]

671			0.004		0.035
672			0.010		0.045
673			0.006		0.033
674			0.008		0.024
675					0.040
676					0.030

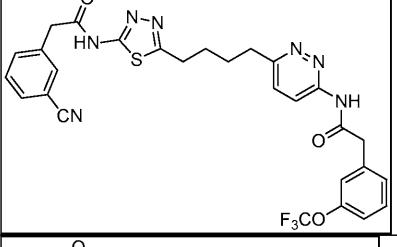
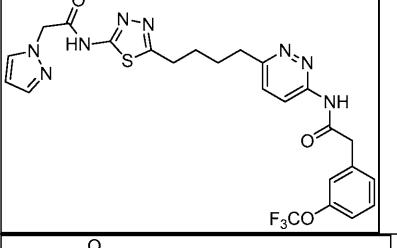
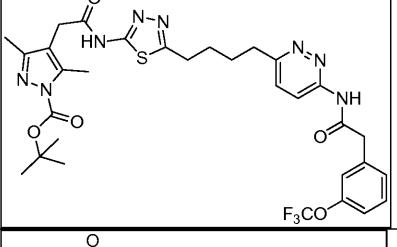
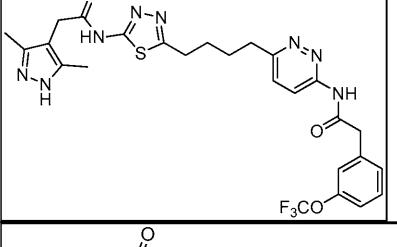
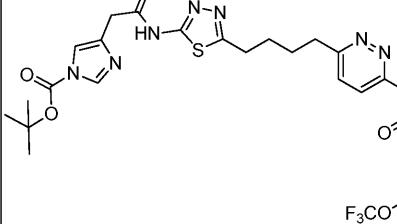
[0879]

677				0.056
678				0.026
679				0.036
680				0.033
681				0.019
682				0.017
683				0.024

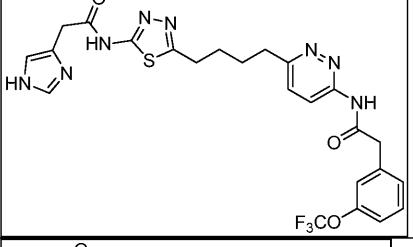
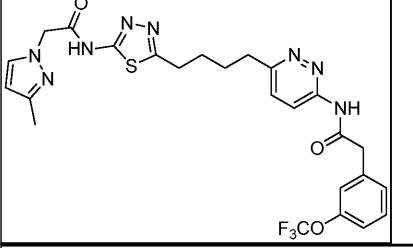
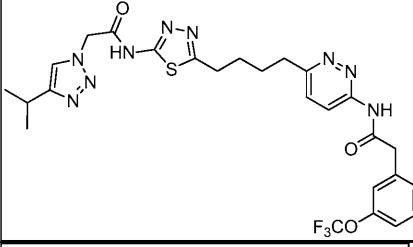
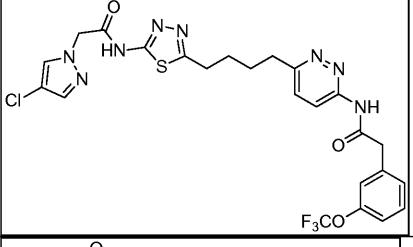
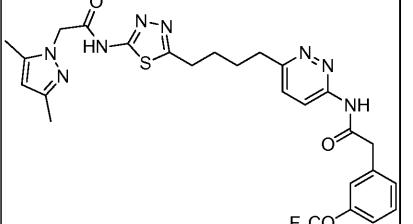
[0880]

684					0.042
685					0.022
686					0.010
687					0.011
688					0.012
689					0.013
690					0.017

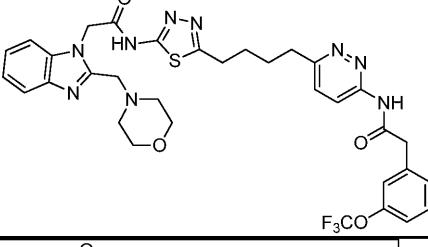
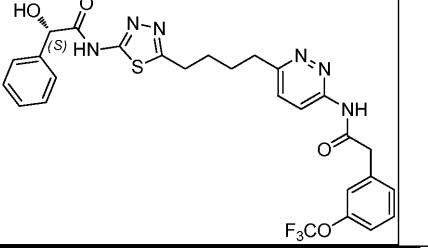
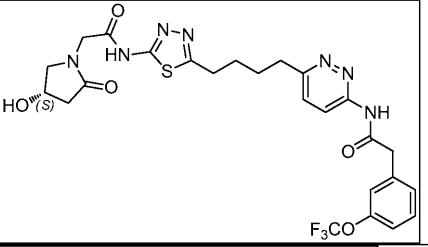
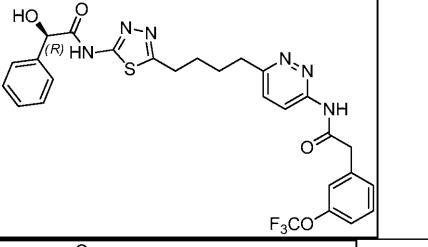
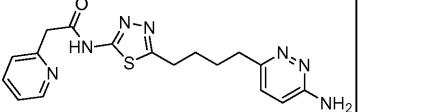
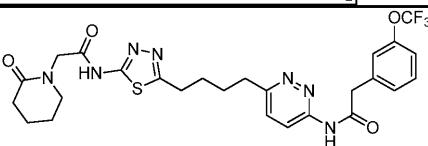
[0881]

692				0.020
693				0.070
694				0.029
695				0.030
696				0.034

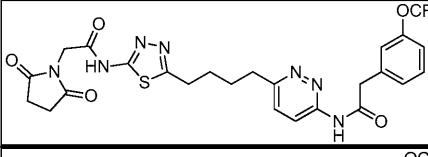
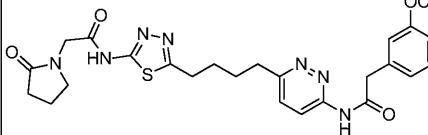
[0882]

697				0.050
698				0.098
699				0.12
700				0.17
701				0.11

[0883]

702					0.31
703					0.012
704					0.88
705					0.032
706					14
707					0.085

[0884]

708					2.8
709					0.14

[0885]

**실시예 3: 이종이식 효능 연구**

특정 화합물을 다음과 같이 이종이식 모델에서 생체내 효능에 대해 분석하였다.

[0886]

약 6 주령된 암컷 scid/bg 마우스에게 우측 옆구리에  $100 \mu\text{L}$  부피의 멸균 PBS중 마우스당  $5 \times 10^6$  HCT116 세포를 퍼하 주입하였다. 종양이 50 내지  $100 \text{ mm}^3$ 의 부피에 이르렀을 때, 마우스를  $n=10$ 의 군으로 무작위배정하여 하루에 2회 복강내 주사에 의해 전달된 비히를 또는 시험 화합물을 투여하였다. 종양을 베니어 캘리퍼스

(Vernier calipers)를 사용하여 주당 3회 측정하고, 다음 식을 이용하여 종양 부피를 계산하였다: 부피 = (길이  $\times$  너비 $^2$ ) $/2$ ) [여기서, 길이 및 너비는 종양의 최장 수직면이다]. 투약은 대조군 종양이 2000 mm $^3$ 의 크기에 이를 때까지 매일 2회 지속하였다. 통계학적 비교는 본페로니(Bonferroni) 사후-검증하에 2-원 아노바(2-way ANOV A)를 이용하여 수행하였다.

[0889] 도 1은 마우스에 화합물 188의 복강내 투여가 상기 HCT116 결장암 이종이식 모델에서 종양 크기 감소를 야기함을 보여준다.

#### 실시예 4: Caco-2 투과도 분석

Caco-2 세포는 통상적으로 세포 배양물 삽입 필터 상의 융합 단층으로 사용된다. 상기 포맷으로 특정 조건하에서 배양될 때, 세포는 그의 표현형이 형태학적으로 및 기능적으로 소장의 막을 형성하는 장세포와 유사하도록 분화되고 극성화된다. 상기 세포 단층은 소분자의 통과에 물리적 및 생화학적 장벽을 제공하며, 경구 투여된 약물의 흡수를 예측하기 위한 인간 소장 점막의 시험관내 모델로서 제약 산업 전반에 걸쳐 널리 사용된다(문헌 [Hidalgo et al., Gastroenterology (1989)]; [Artursson, J. Pharm. Sci. (1990)]). Caco-2 단층을 가로지르는 시험관내 겉보기 투과도(P-app)와 생체내 흡수 사이의 상관관계는 잘 확립되어 있다(문헌[Artursson et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. (1991)]).

[0892] 본 분석을 이용하여 Caco-2 세포 단층을 통과하는 본 발명 화합물의 양방향 투과도를 측정하였다. Caco-2 세포를 융합 단층으로 성장시켰으며, 이때 정점(A) 및 기저측면(B) 쪽 둘 다의 배지는 pH 7.4였다. 평가를 위해 정점쪽(A→B) 또는 기저측면쪽(B→A) 상에서, 이중으로 200 μM 루시퍼 엘로우(Lucifer Yellow)의 존재하에 1 μM로 화합물을 투약하였다. 120분의 노출 후에 A 및 B 쪽 둘 다로부터 샘플을 취하고, 최소 4-점 보정 곡선하에 일반 LC-MS/MS 방법을 이용하여 화합물 농도(회수율 %로 보고)를 측정하였다.

[0893] 화합물의 흡수 잠재력은 저( $P_{app} < 1 \times 10^{-6}$  cm/s) 또는 고( $P_{app} > 1 \times 10^{-6}$  cm/s)로 분류되었다. 유출비는 ( $P_{app}$  B→A)/( $P_{app}$  A→B)로서 산출하되, 유출비는  $P_{app}$  (B→A)가  $1 \times 10^{-6}$  cm/s 이상이었을 때 3 이상이면 의미있는 것이다. 본 발명의 특정 화합물에 대한 결과를 표 4에 나타내었다.

[표 4]

#### Caco-2 투과도 결과

화합물	방향	회수율 (%)	$P_{app}$ (평균)	유출비	투과도 분류	유의성 유출
533	A→B	41	4.94	7.6	고	있음
	B→A	52	37.5			
585	A→B	42	7.52	3.1	고	있음
	B→A	53	23.4			
616	A→B	65	8.23	6.0	고	있음
	B→A	76	49.5			
295	A→B	89	8.17	7.3	고	있음
	B→A	96	59.8			
318	A→B	73	2.45	18	고	있음
	B→A	82	44.5			
339	A→B	73	2.39	17	고	있음
	B→A	80	41.6			
354	A→B	117	1.38	33	고	있음
	B→A	101	45.0			
436	A→B	44	3.75	6.6	고	있음
	B→A	57	24.7			
660	A→B	56	0.61	3.9	저	있음
	B→A	68	2.37			
670	A→B	70	9.64	6.2	고	있음
	B→A	72	59.6			
679	A→B	34	7.59	2.6	고	없음
	B→A	42	19.6			
447	A→B	71	7.76	3.5	고	있음
	B→A	56	27.2			
703	A→B	51	6.26	6.6	고	있음
	B→A	66	41.0			
705	A→B	60	8.52	6.0	고	있음
	B→A	67	51.0			

[0896]

## [0898] 실시예 5: 용해도

약 1 mg 분량의 시험 제품을 96 x 2 mL 폴리프로필렌 플레이트의 웰에서 120  $\mu\text{L}$  용매와 혼합하였다. 플레이트를 실온(약 20 °C)에서 18시간 동안 격렬하게 블텍스 혼합하고 각 웰을 미용해된 고체에 대해 육안으로 검사하였다; 눈에 보이는 고체를 함유하지 않은 웰에 추가의 고체 시험 제품을 채우고 실온에서 6시간 동안 블텍스 혼합한 후 모든 웰은 뚜렷한 고체를 나타내었다. 이어서, 모든 웰의 내용물을 0.45  $\mu\text{m}$  GHP 필터 플레이트를 통해 여과시켜 투명 여액을 수득하였다. 5  $\mu\text{L}$ 의 각 여액을 100  $\mu\text{L}$  DMF중에 희석하고 블텍스 혼합하여 HPLC 샘플을 수득하였다. 측정된 부피의 DMF에 계량된 분량의 고체 시험 제품을 희석시켜 각 시험 제품에 대해 이중의 정량화 표준물을 제조하였다. 2  $\mu\text{L}$ 의 각 HPLC 샘플 및 정량화 표준물을 표 5에 개략된 방법을 이용하여 HPLC로 분석하였다. 용해된 시험 제품 농도는 적절한 정량화 표준물에 대한 피크 면적비에 의해 산출하였다. 용해도 결과는 표 6에 나타내었다.

[0900] [표 5]

[0901] HPLC 방법의 개요

기기	다이오드 어레이 UV/가시광선 검출기를 갖는 시마즈 프로미너스 UFC	
컬럼	VWR 소노마(Sonoma) C8(2), 3.5 $\mu\text{m}$ , 2.1 x 50 mm	
컬럼 온도	40 °C	
이동상 A	수증 0.1 %(v/v) 포름산	
이동상 B	아세토니트릴증 0.1 %(v/v) 포름산	
유속	0.4 mL/분	
구배	시간(분)	이동상 B %
	0	20
	8	100
	8.5	100
	8.6	20
	9.6	종료

[0902] [표 6]

[0904]

측정된 용해도

용매	용해도(mg/mL)			
	1	295	402	585
물	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
0.9 % NaCl	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
0.1M HCl	<0.002	0.003	<0.004	<0.002
50mM 시트레이트, pH 2.3	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
50mM 시트레이트, pH 3.3	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
50mM 시트레이트, pH 4.4	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
50mM 시트레이트, pH 5.4	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
PBS	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
0.1M NaOH	14.420	0.268	<0.004	0.192
10 % PS80/50mM 시트레이트	0.050	0.027	0.153	0.261
10 % CrEL/50mM 시트레이트	0.076	0.055	0.157	0.228
20 % SBECD/50mM 시트레이트	0.046	0.090	0.019	0.125
20 % HPBCD/50 mM 시트레이트	0.042	0.167	0.056	0.327
라브라졸	0.258	0.918	31.032	5.004
카프리올 PGMC	0.042	1.540	11.210	1.780
카프리올 90	0.081	0.215	13.676	1.744
카놀라유	<0.002	<0.002	0.529	0.072
PEG400	0.451	1.644	30.179	3.944
PG	0.048	0.234	1.365	1.422
EtOH	0.040	0.083	2.958	1.991
용매	용해도(mg/mL)			
	670	447	703	
물	0.007	<0.004	<0.004	
0.9 % NaCl	<0.002	0.005	<0.004	
0.1M HCl	0.005	<0.004	<0.004	
50mM 시트레이트, pH 2.3	0.066	<0.004	<0.004	
50mM 시트레이트, pH 3.3	0.003	<0.004	<0.004	
50mM 시트레이트, pH 4.4	<0.002	<0.004	<0.004	
50mM 시트레이트, pH 5.4	<0.002	<0.004	<0.004	
PBS	<0.002	<0.004	<0.004	
0.1M NaOH	0.227	0.192	0.656	
10 % PS80/50mM 시트레이트	1.204	0.851	0.378	
10 % CrEL/50mM 시트레이트	0.458	0.732	0.309	
20 % SBECD/50mM 시트레이트	5.256	2.718	0.476	
20 % HPBCD/50 mM 시트레이트	9.685	2.177	0.651	
라브라졸	5.042	77.164	20.727	
카프리올 PGMC	1.519	7.916	3.638	
카프리올 90	1.974	11.114	7.409	
카놀라유	0.012	0.071	0.014	
PEG400	9.901	57.334	22.419	
PG	2.569	8.265	4.698	
EtOH	0.964	3.921	2.645	

[0905]

참조에 의한 이용

[0907] 본원에 언급된 모든 출판물 및 특허는 각각의 개별적 출판물 또는 특허가 참고로 인용된 것으로 특별히 개별적으로 지적된 바와 같이 본원에 전체로 참고로 인용된다. 상충되는 경우, 본원의 임의의 정의를 포함하여 본 출원은 조절될 것이다.

등가물

[0908] 본 발명의 특정 태양들을 논의하였지만, 상기 명세서는 예시적이며, 제한적인 것이 아니다. 상기 명세서 및 하기의 특허청구범위를 검토할 때 본 발명의 많은 변형들이 당분야에 속련된 자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 등가물의 전체 범위와 함께 특허청구범위, 및 상기 변형들과 함께 명세서를 참조하여 결정되어야 한다.

도면

도면1

HCT116 결장암 이종이식

