



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0100408  
(43) 공개일자 2016년08월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**C07D 417/14** (2006.01) **A61K 31/433** (2006.01)  
**C07D 285/135** (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)  
**C07D 417/08** (2006.01)

(52) CPC특허분류  
**C07D 417/14** (2013.01)  
**A61K 31/433** (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7021582

(22) 출원일자(국제) 2015년01월05일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2016년08월05일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/050075

(87) 국제공개번호 WO 2015/101957  
국제공개일자 2015년07월09일

(30) 우선권주장  
36/CHE/2014 2014년01월06일 인도(IN)  
(뒷면에 계속)

(71) 출원인  
리젠 파마슈티컬스 소시에떼 아노님  
스위스 세아쉬-2300 라 슈 드 풍 프릿츠 코르브와  
지에 40

(72) 발명자  
바바르, 프라샨트 카쉬나쓰  
인도, 하이데라바드 500078, 삼미르페트, 페이즈  
아이, 알렉산드리아 날리지 파크, 450, 인코젠 셰  
라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내  
박칼란카, 스와루프 쿠마르 벤카타 사티야  
스위스, 세아쉬-2300 라 슈 드 풍, 프릿츠 코르브  
와지에 40, 리젠 파마슈티컬스 소시에떼 아노님  
내  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
김순웅

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 신규한 글루타미나제 저해제

### (57) 요 약

본 개시내용은 글루타미나제 저해제로서의 식 (I) 내지 (III)의 화합물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 글루타민과 연루된 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 완화 방법을 제공한다.

## (52) CPC특허분류

*C07D 285/135* (2013.01)*C07D 417/06* (2013.01)*C07D 417/08* (2013.01)

## (72) 발명자

**비스완다, 스리칸트**

인도, 하이데라바드 500078, 샘미르페트, 페이즈  
아이, 알렉산드리아 날리지 파크, 450, 인코젠 쎄  
라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내

**스와루프, 메리카푸디 가야트리**

인도, 하이데라바드 500078, 샘미르페트, 페이즈  
아이, 알렉산드리아 날리지 파크, 450, 인코젠 쎄  
라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내

**바부, 고빈다라주루**

인도, 하이데라바드 500078, 샘미르페트, 페이즈  
아이, 알렉산드리아 날리지 파크, 450, 인코젠 쎄  
라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내

## (30) 우선권주장

39/CHE/2014 2014년01월06일 인도(IN)

2639/CHE/2014 2014년05월29일 인도(IN)

2647/CHE/2014 2014년05월29일 인도(IN)

2783/CHE/2014 2014년06월06일 인도(IN)

3525/CHE/2014 2014년07월18일 인도(IN)

3612/CHE/2014 2014년07월24일 인도(IN)

3613/CHE/2014 2014년07월24일 인도(IN)

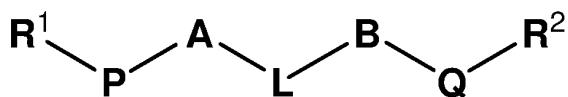
5438/CHE/2014 2014년10월31일 인도(IN)

## 명세서

## 청구범위

## 청구항 1

식 (I)의 화합물



(I)

또는 그것의 타우토머, 그것의 전구약물, 그것의 N-옥사이드, 그것의 입체이성질체, 그것의 약제학적으로 허용 가능한 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 식 중,

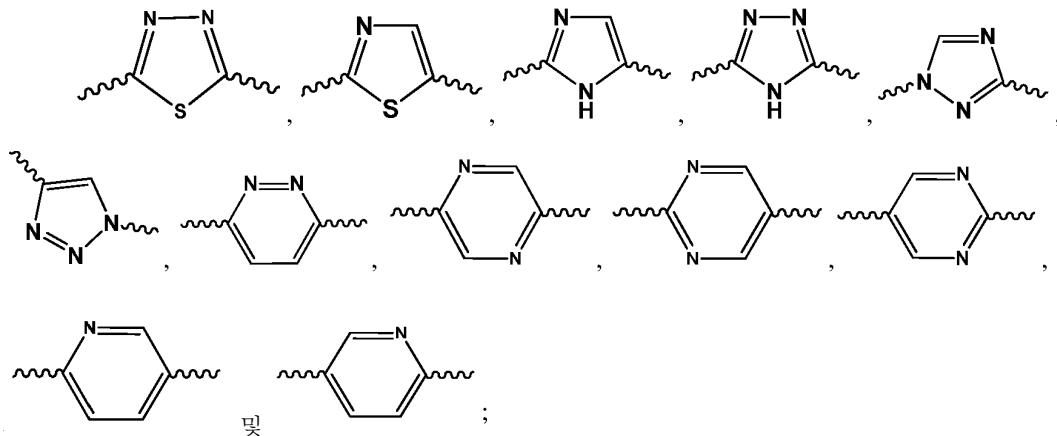
L은  $-L_1-L_2-L_3-$ 이고;

$L_1$ 은 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알키닐, O, S,  $-S(=O)_q-$ ,  $-C(=O)-$  또는  $-NR^x-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

 $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 14 원 헤테로사이클이고;

$L_3$ 은 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알키닐, O, S,  $-S(=O)_q-$ ,  $-C(=O)-$  또는  $-NR^x-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택되고

식 중, 각각의 A 및 B는 하나 이상의  $R^3$ 으로 임의로 치환되고;

각 경우의  $R^3$ 은, 독립적으로 수소, 할로겐, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬, 니트로, 아미노, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 또는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬아미노이고;

P 및 Q는 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 알콕시,  $-NR^x-C(=O)-(CR^xR^y)_r-$ ,  $-NH-C(=O)-C(R^xR^y)-$ ,  $-(CR^xR^y)_r-C(=O)-NR^x-$ ,  $-(CR^xR^y)-C(=O)-NH-$ ,  $-C(=O)NR^x-(CR^xR^y)_r-$ ,  $-C(=O)NH-C(R^xR^y)-$ ,  $-(CR^xR^y)_r-NR^x-C(=O)-$ ,  $-(CR^xR^y)-NH-C(=O)-$ ,  $-NR^x-$ ,  $-NR^xC(=O)-$ ,  $-NR^xC(=S)-$ ,  $-NR^xS(=O)_q-$ ,  $-C(=O)NR^x-$ ,  $-C(=S)NR^x-$ ,  $-S(=O)_qNR^x-$ ,  $-NR^xC(=O)NR^x-$ ,  $-NR^xC(=S)NR^x-$ ,  $-C(=O)-$ ,

$-C(=S)-$ ,  $-C(=O)ONR^x-$ ,  $=N-N(R^x)-$ ,  $-N(R^x)-N=$  또는  $-NR^xC(=O)O-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

$R^1$  및  $R^2$ 는 수소, 하이드록시, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬,  $-C(=O)OR^z$ ,  $-C(=O)R^z$ ,  $-C(=S)R^z$ ,  $-C(=O)NR^zR^z$ ,  $-C(=O)ONR^zR^z$ ,  $-NR^zR^z$ ,  $-NR^zC(=O)NR^zR^z$ ,  $-NR^zS(=O)R^z$ ,  $-NR^zS(=O)2R^z$ ,  $-(=N-N(R^z)R^z)$ ,  $-NR^zC(=O)OR^z$ ,  $-NR^zC(=O)R^y$ ,  $-NR^zC(=S)NR^zR^z$ ,  $-SONR^zR^z$ ,  $-SO_2NR^zR^z$ ,  $-OR^z$ ,  $-OR^zC(=O)NR^zR^z$ ,  $-OR^zC(=O)OR^z$ ,  $-OC(=O)R^z$ ,  $-OC(=O)NR^zR^z$ ,  $-R^zNR^zC(=O)R^z$ ,  $-R^zOR^z$ ,  $-R^zC(=O)OR^z$ ,  $-R^zC(=O)NR^zR^z$ ,  $-R^zC(=O)R^z$ ,  $-R^zOC(=O)R^z$ ,  $-SR^z$ ,  $-SOR^z$ ,  $-SO_2R^z$ ,  $-CR^xR^yC(=O)R^z$  또는  $-CR^xR^yC(=S)R^z$ 로부터 독립적으로 선택되고;

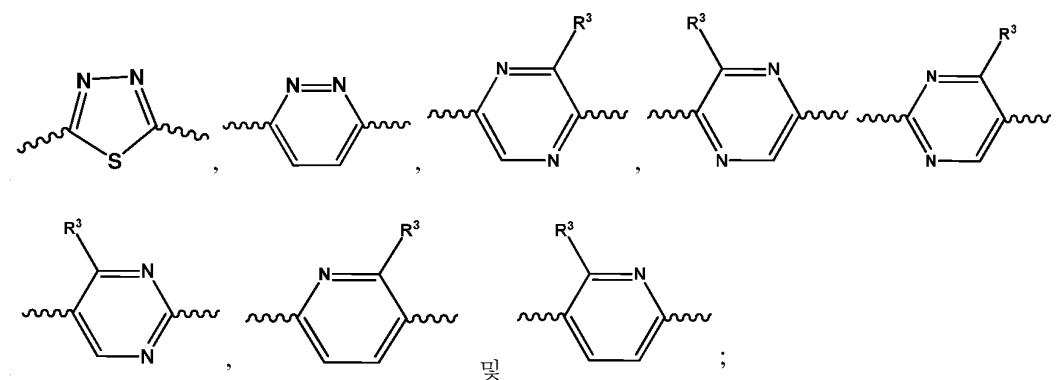
각 경우의  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$ 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릭 고리, 치환된 헤테로사이클릴알킬 고리, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^x$  및  $R^y$  중 임의의 2개는, 공통의 원자에 결합될 때, 연결되어 (i) 동일 또는 상이할 수 있고  $O$ ,  $NR^z$  및  $S$ 로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 임의로 포함할 수 있는 치환된 또는 비치환된 포화된 또는 불포화된 3-14 원 고리, 또는 (ii) 옥소 ( $=O$ ), 티오 ( $=S$ ) 또는 이미노 ( $=NR^z$ ) 그룹을 형성할 수 있고, 식 중,  $R^z$ 는  $R^x$ 이고;

각 경우의  $q$ 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 그리고

각 경우의  $r$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

## 청구항 2

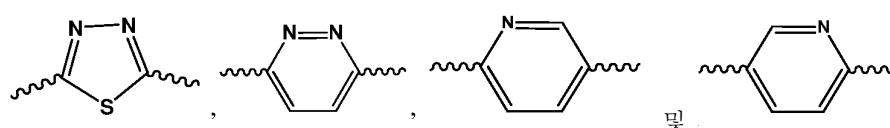
청구항 1에 있어서, A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택되고



식 중,  $R^3$ 은 수소, 할로겐 또는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬인, 화합물.

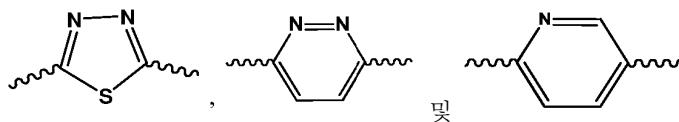
## 청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:



## 청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:



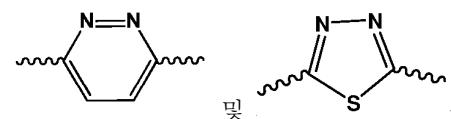
## 청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:



## 청구항 6

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:



## 청구항 7

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, A는 이고, 그리고 B는 인, 화합물.

## 청구항 8

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, A는 이고, 그리고 B는 인, 화합물.

## 청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, P 및 Q 각각은  $-NR^xC(=O)-(CR^xR^y)_r-$ ,  $-(CR^xR^y)_r-C(=O)-NR^x-$ ,  $-C(=O)NR^x-(CR^xR^y)_r-$ ,  $-(CR^xR^y)_r-NR^x-C(=O)-$ ,  $-NH-C(=O)-C(R^xR^y)-$ ,  $-(CR^xR^y)-C(=O)-NH-$ ,  $-NR^xC(=O)-$ ,  $-NR^xC(=S)-$ ,  $-NR^xS(=O)_q-$ ,  $-C(=O)NR^x-$ ,  $-C(=S)NR^x-$ , 또는  $-NR^x-$ 로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

## 청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, P 및 Q 각각은  $-NR^xC(=O)-(CR^xR^y)-$ ,  $-(CR^xR^y)-C(=O)-NR^x-$ ,  $-NR^xC(=O)-$  또는  $-NR^x-$ 로부터 독립적으로 선택되고, 식 중,  $R^x$  및  $R^y$ 는 수소, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬, 할로겐, 하이드록시 및 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알콕시로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

## 청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, P 및 Q 각각은  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  또는  $-\text{NH}-$ 로부터 독립적으로 선택되고, 식 중,  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 는 수소인, 화합물.

## 청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) 각각의 P 및 Q는 독립적으로  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  또는  $-\text{NH}-\text{O}-$ 고;

(ii) P는  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{O}-$ 고, Q는  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  또는  $-\text{NH}-\text{O}-$ 고;

(iii) P는  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  또는  $-\text{NH}-\text{O}-$ 고, Q는  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$ 거나; 또는

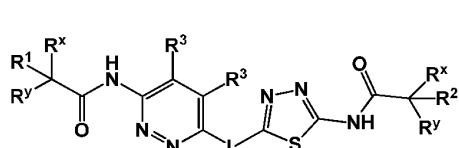
(iv) P는  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{O}-$ 고, Q는  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 인, 화합물.

청구항 13

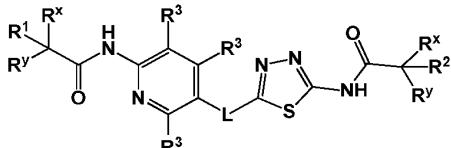
청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, P 및 Q 둘 모두는  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

## 청구항 14

### 식 (II) 또는 (III)의 화합물



(II)



(III)

또는 그것의 타우토머, 그것의 전구약물, 그것의 N-옥사이드, 그것의 입체이성질체, 그것의 약제학적으로 허용 가능한 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 식 중.

$L \equiv -L_1 - L_2 - L_3 - \phi$  | 고;

$L_1$ 은 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알킬닐, O, S,  $-S(=O)_n-$ ,  $-C(=O)-$  및  $-NR^x-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

$L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 14 월 헤테로사이클릴이고;

$L_3$ 은 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알킬닐, O, S,  $-S(=O)_n-$ ,  $-C(=O)-$  및  $-NR^X-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

$R^1$  및  $R^2$ 는 수소, 하이드록시, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬,  $-C(=O)OR^z$ ,  $-C(=O)R^z$ ,  $-C(=S)R^z$ ,  $-C(=O)NR^zR^z$ ,  $-C(=O)ONR^zR^z$ ,  $-NR^zR^z$ ,  $-NR^zC(=O)NR^zR^z$ ,  $-NR^zS(=O)R^z$ ,  $-NR^zS(=O)R^z$ ,  $=N-NR^zR^z$ ,  $-NR^zC(=O)OR^z$ ,  $-NR^zC(=O)R^z$ ,  $-NR^xC(=S)R^y$ ,  $-NR^zC(=S)NR^zR^z$ ,  $-SONR^zR^z$ ,  $-SO_2NR^zR^z$ ,  $-OR^z$ ,  $-OR^zC(=O)NR^zR^z$ ,  $-OR^zC(=O)OR^z$ ,  $-OC(=O)R^z$ ,  $-OC(=O)NR^zR^z$ ,  $-R^zNR^zC(=O)R^z$ ,  $-R^zOR^z$ ,  $-R^zC(=O)OR^z$ ,  $-R^zC(=O)NR^zR^z$ ,  $-R^zC(=O)R^z$ ,

$-R^zOC(=O)R^z$ ,  $-SR^z$ ,  $-SOR^z$ ,  $-SO_2R^z$ ,  $-CR^xR^yC(=O)R^z$  또는  $-CR^xR^yC(=S)R^z$ 로부터 독립적으로 선택되고;

각 경우의  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$ 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로알키닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클릴알키닐 고리, 치환된 헤�테로사이클릴알킬 고리, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^x$  및  $R^y$  중 임의의 2개는, 공통의 원자에 결합될 때, 연결되어 (i) 동일 또는 상이할 수 있고 0,  $NR^z$  및  $S$ 로부터 선택된 하나 이상의 헤�테로 원자를 임의로 포함할 수 있는 치환된 또는 비치환된 포화된 또는 불포화된 3-14 원 고리, 또는 (ii) 옥소 ( $=O$ ), 티오 ( $=S$ ) 또는 이미노 ( $=NR^z$ ) 그룹을 형성할 수 있고;

$R^3$ 은 수소, 할로겐, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$ 알킬, 니트로, 아미노, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 또는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬아미노이고; 그리고

각 경우의  $q$ 는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

### 청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서,

$L_1$ 은 부재이고, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는  $NR^x$ 이고, 식 중,  $R^x$ 는 수소 또는  $C_{1-3}$  알킬이고;

$L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 10 원 헤�테로사이클릴이고; 그리고

$L_3$ 은 부재이고, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는  $NR^x$ 이고, 식 중,  $R^x$ 는 수소 또는  $C_{1-3}$  알킬인, 화합물.

### 청구항 16

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서,

$L_1$ 은 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이고;

$L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 10 원 헤�테로사이클릴이고; 그리고

$L_3$ 은 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬인, 화합물.

### 청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서,  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 10 원 헤�테로사이클릴이고, 그리고

(i)  $L_1$  및  $L_3$ 은 부재이고;

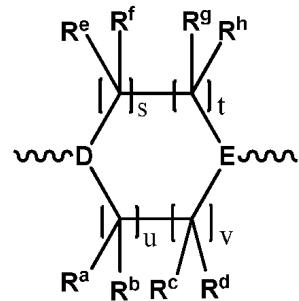
(ii)  $L_1$  및  $L_3$ 은  $-CH_2-$ 이고;

(iii)  $L_1$ 은  $-CH_2-$ 이고  $L_3$ 은 부재이거나; 또는

(iv)  $L_1$ 은 부재이고  $L_3$ 은  $-CH_2-$ 인, 화합물.

## 청구항 18

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 있어서,  $L_2$ 는 하기로부터 선택되고



식 중,

D 및 E는 CR" 또는 N으로부터 독립적으로 선택되고, 식 중, R"는 수소, 하이드록실, 할로겐 또는 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬이고;

각 경우의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소, 니트로, 하이드록시, 시아노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 치환된 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알케닐로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup> 중 임의의 2개는 연결되어 (i) 동일 또는 상이할 수 있고, 0, NR(식 중, R'는 H 또는 C<sub>1-3</sub> 알킬임) 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 임의로 포함할 수 있는 치환된 또는 비치환된, 포화된 또는 불포화된 3-14 원 고리, 또는 (ii) 옥소 (=O), 티오 (=S) 또는 이미노 (=NR') 그룹을 형성할 수 있고; 그리고

각각의 s, t, u 및 v는 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 단, s, t, u 및 v의 합은 0이 아닌, 화합물.

## 청구항 19

청구항 18에 있어서, 각 경우의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup> 중 임의의 2개는, 공통의 원자에 결합될 때, 옥소 (=O) 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

## 청구항 20

청구항 19에 있어서,

각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고 s, t, u 및 v의 합은 1, 2, 3 또는 4인, 화합물.

## 청구항 21

청구항 20에 있어서,

(i) 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, s는 0이고, t는 1이고, u+v = 3이고;

(ii) 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, s, t, u 및 v 각각은 1이고;

(iii) 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, s는 0 및 t, u 및 v 각각은 1이거나; 또는

(iv) 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고 s, t, u 및 v의 합은 2이거나; 또는

(v) 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고 s, t, u 및 v의 합은 1인, 화합물.

## 청구항 22

청구항 18 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, D 및 E는 CH 및 N로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

## 청구항 23

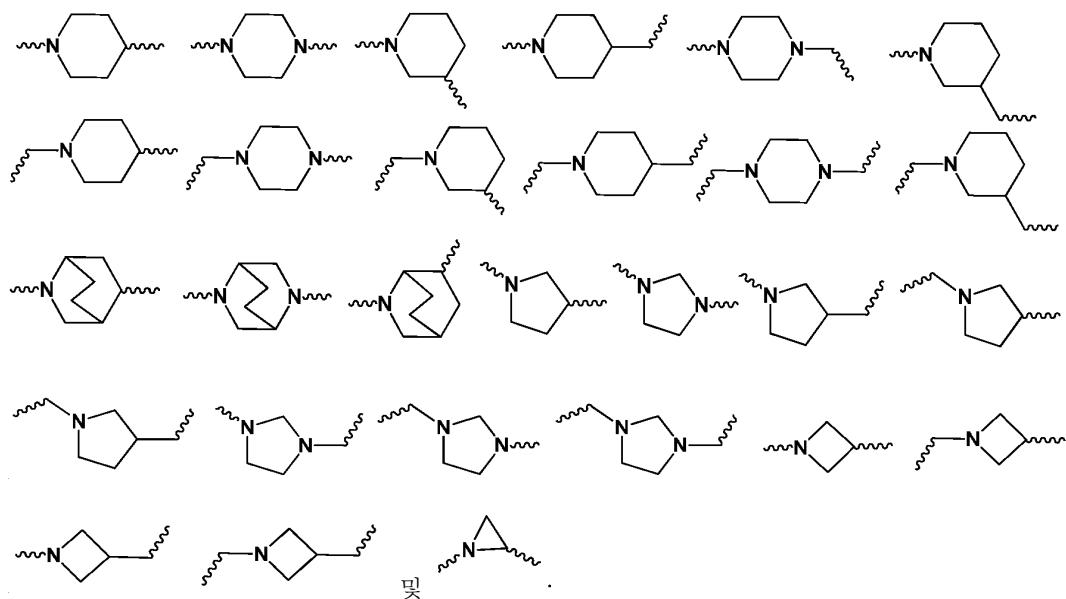
청구항 18 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, (i) D는 CH이고 E는 N이거나 (ii) D는 N이고 E는 CH인, 화합물.

## 청구항 24

청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 각각의  $L_1$  및  $L_3$ 은 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬로부터 선택되는, 화합물.

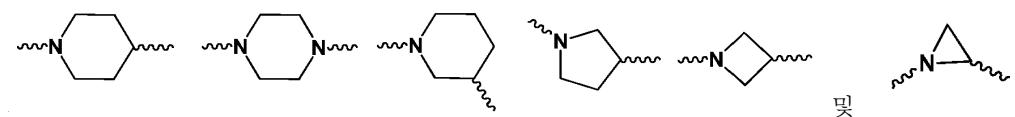
## 청구항 25

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, L ( $L_1-L_2-L_3$ )은 하기로부터 선택되는, 화합물:



## 청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서,  $L_2$ 는 하기로부터 선택되는, 화합물:



## 청구항 27

청구항 1 내지 26 중 어느 한 항에 있어서,  $L_2$ 는 하기로부터 선택되는, 화합물:



## 청구항 28

청구항 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 각각의  $L_1$  및  $L_3$ 은, 독립적으로, 부재이거나  $-CH_2-$ 인, 화합물.

## 청구항 29

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 수소, 할로겐 또는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬인, 화합물.

### 청구항 30

청구항 1 내지 29 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 수소, 불소 또는 메틸인, 화합물.

### 청구항 31

청구항 1 내지 30 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  각각은 수소, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬,  $-NR^zR^z$ , 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

### 청구항 32

청구항 1 내지 31 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  각각은  $-NR^zR^z$ , 치환된 또는 비치환된 아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

### 청구항 33

청구항 1 내지 32 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  각각은 치환된 또는 비치환된 아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

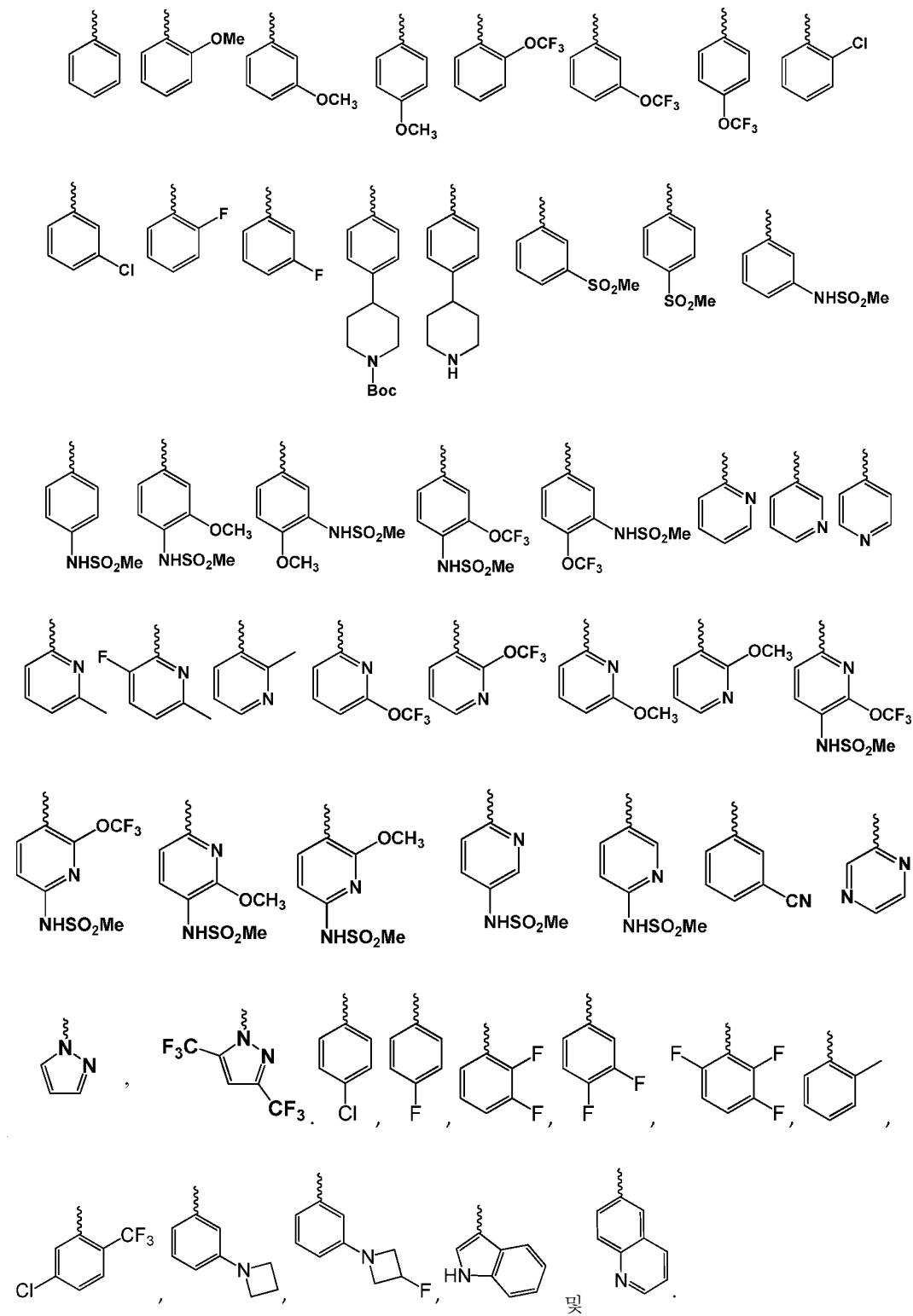
### 청구항 34

청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 있어서,

- (i)  $R^1$ 은 치환된 또는 비치환된 아릴이고  $R^2$ 는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고;
- (ii)  $R^1$ 은 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고  $R^2$ 는 치환된 또는 비치환된 아릴이고;
- (iii) 둘 모두의  $R^1$  및  $R^2$ 는 치환된 또는 비치환된 아릴이거나 또는
- (iv) 둘 모두의  $R^1$  및  $R^2$ 는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴인, 화합물.

## 청구항 35

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  각각은 하기로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:



## 청구항 36

청구항 1 내지 35 중 어느 한 항에 있어서,  $R^x$  및  $R^y$ 는 수소, 하이드록실 또는  $-CH_2OH$ 인, 화합물.

## 청구항 37

하기로부터 선택되는 화합물:

2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

(RS)-2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

(R)-2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

(S)-2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

(RS)-2-(파리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

(R)-2-(파리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

(S)-2-(파리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(파리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(3-시아노페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(파리딘-2-일)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-1-일)파리딘-2-일)아세트아미드;

2-(파리딘-2-일)-N-(5-(3-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-1-일)파리딘-2-일)아세트아미드;

2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(파리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(3-(메틸셀론아미도)페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(2-클로로페닐)-N-(6-(4-(5-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드;

2-(2-클로로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(2-플루오로페닐)-N-(6-(4-(5-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드;

2-(파라진-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드 디하이드로클로라이드;

2-(파리딘-2-일)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-

1-일) 피리다진-3-일) 아세트아미드;

2-(피리딘-3-일)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)피페리딘-1-일)피리다진-3-일)아세트아미드;

2-(피리딘-3-일)-N-(6-(4-(5-(2-(2,3,6-트리플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)피페리딘-1-일)피리다진-3-일)아세트아미드;

2-(피리딘-2-일)-N-(6-(4-(5-(2-(2,3,6-트리플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)피페리딘-1-일)피리다진-3-일)아세트아미드;

2-(2,3-디플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(피리딘-2-일)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(3,4-디플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(피리딘-2-일)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(2-플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(피리딘-2-일)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(3-플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(피리딘-2-일)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(4-플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(피리딘-2-일)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(3-클로로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(피리딘-2-일)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

3-하이드록시-2-페닐-N-(5-(1-(6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)프로판아미드;

(R)-2-하이드록시-2-페닐-N-(5-(1-(6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(3-(플루오로아제티딘-1-일)페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

2-(피리딘-2-일)-N-(5-((1-(6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 38

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 39

청구항 38에 있어서, 항암제, 항-염증제, 면역억제제, 스테로이드, 비-스테로이드 항-염증제, 항히스타민제, 진통제, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

### 청구항 40

세포에 존재하는 글루타미나제의 촉매적 활성을 저해하는 방법으로서, 상기 세포를 효과적인 양의 청구항 1 내지 37 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

### 청구항 41

청구항 40에 있어서, 상기 저해가 암, 신경적 장애 또는 면역학적 질환, 골 장애, 염증성 질환, 면역 질환, 신경계 질환, 대사성 질환, 호흡기 질환, 혈전증, 및 심장 질환으로부터 선택된 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체에서 일어나는, 방법.

**청구항 42**

글루타미나제의 촉매적 활성의 저해로부터 유익한 질환, 장애 또는 병태의 치료용 약제의 제조에서의, 청구항 1 내지 37 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

**청구항 43**

글루타미나제 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상체에게 효과적인 양의 청구항 1 내지 37 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 44**

청구항 43에 있어서, 그것을 필요로 하는 대상체에게 적어도 하나의 다른 항암제, 항-염증제, 면역억제제, 스테로이드, 비-스테로이드 항-염증제, 항히스타민제, 진통제, 또는 이들의 혼합물을 동시에 또는 순차적으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 45**

청구항 43 또는 44에 있어서, 상기 글루타미나제 관련된 질환, 장애 또는 병태는 면역계-관련된 질환, 염증을 수반하는 질환 또는 장애, 암 또는 다른 중식성 질환, 간질환 또는 장애, 또는 신장 질환 또는 장애인, 방법.

**청구항 46**

청구항 43 또는 44에 있어서, 상기 글루타미나제 관련된 질환, 장애 또는 병태는 하기로부터 선택되는, 방법: 염증, 사구체신염, 포도막염, 간질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 만성적 폐쇄성 폐 질환, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 혈관염, 피부염, 골관절염, 염증성 근육 질환, 알러지성 비염, 질염, 간질 방광염, 경피증, 골다공증, 습진, 동종이계 또는 이종발생성 이식, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환, 홍반성 낭창, 폐 섬유증, 피부근염, 갑상선염, 중증 근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 낭포성 섬유증, 만성적 재발성 간염, 원발성 담도성 간경변증, 알러지성 결막염, 간염, 아토피 피부염, 천식, 쇼그렌 증후군, 장기 이식 거부, 다발성 경화증, 길랑-바레, 자가면역 포도막염, 자가면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈, 자가면역 혈소판감소증, 일시적 동맥염, 항-인지질 증후군, 혈관염 예컨대 베게너 육아종증, 베체트병, 건선, 포진성 피부염, 심상성 천포장, 백반증, 크론병, 대장염, 궤양성 대장염, 원발성 담도성 간경변증, 자가면역 간염, 1형 또는 면역-매개된 진성 당뇨병, 그레이브스병. 하시모토 갑상선염, 자가면역 난소염 및 고환염, 부신의 자가면역 장애, 전신 홍반성 낭창, 다발성근염, 피부근염, 강직 척추염, 이식 거부, 피부 이식 거부, 관절염, 증가된 골 흡수와 관련된 골 질환; 회장염, 바렛 증후군, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성적 폐쇄성 기도 질환; 각막 이영양증, 트라코마, 사상충증, 교감성 안구염, 내안구염; 치은염, 치주염; 결핵; 나병; 요독증합병증, 신장증; 경화성피부염, 건선, 신경계의 만성적 탈수초 질환, AIDS-관련된 신경퇴행, 알츠하이머병, 감염성 수막염, 뇌척수염, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증 바이러스 또는 자가면역 뇌염; 자가면역 장애, 면역-복합체 혈관염, 전신 낭창 및 홍반성; 전신 홍반성 낭창 (SLE); 심근병증, 허혈성 심장병 고콜레스테롤혈증, 죽상경화증, 자간전증; 만성적 간부전, 뇌 및 척수 외상, 및 암.

**청구항 47**

청구항 43 또는 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글루타민 관련된 질환, 장애 또는 병태는 하기로부터 선택되는, 방법: 림프모양 계통의 조혈 종양, 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발 세포 림프종 및 버킷 림프종; 골수 계통의 조혈 종양, 급성 골수성 백혈병, 만성적 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 전골수구 백혈병; 방광의 암종, 유방의 암종, 결장의 암종, 신장의 암종, 간의 암종, 폐의 암종, 소세포 폐암, 식도암, 담낭암, 난소암, 췌장암, 위암, 자궁경부암, 갑상선암, 전립선암, 피부암, 편평상피 세포 암종; 간엽 기원의 종양, 섬유육종, 횡문근육종; 중추 및 말초 신경계의 종양, 별아교세포종, 신경교세포종, 신경아교종, 신경집종; 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 각화극세포종, 갑상선 여포성 암 및 카포시 육종.

청구항 48

하기로부터 선택되는 화합물:

## 발명의 설명

## 기술분야

본원은 2014년 1월 6일자로 제출된, 인도 특허 출원 번호 36/CHE/2014, 2014년 1월 6일자로 제출된, 39/CHE/2014, 2014년 5월 29일자로 제출된, 2639/CHE/2014, 2014년 5월 29일자로 제출된, 2647/CHE/2014, 2014

년 6월 6일자로 제출된, 2783/CHE/2014, 2014년 7월 18일자로 제출된, 3525/CHE/2014, 2014년 7월 24일자로 제출된, 3612/CHE/2014, 2014년 7월 24일자로 제출된, 3613/CHE/2014, 및 2014년 10월 31일자로 제출된, 5438/CHE/2014의 이점을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0002] **발명의 분야** 본 발명은 글루타미나제 저해제로서의 식(I) 내지(III)의 화합물, 이들을 제조하는 방법, 이들을 함유하는 약제학적 조성물, 및 글루타민을 수반하는 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 완화 방법을 제공한다.

## 배경기술

[0003] 글루타미나제(글루타미나제 I, L-글루타미나제, 글루타민 아미노가수분해효소)는 글루타민으로부터 글루타메이트를 생성시키는 아미도-가수분해효소 효소이다. 글루타미나제는 조직-특이적 동종효소를 갖는 것으로 보고되었다. 글루타미나제는 신경교 세포에서 중요한 역할을 한다. 글루타민은 인간 신체에서 가장 풍부한 유리 아미노산이며; 그것은 정상 및 신생물성 세포의 성장 및 많은 세포형의 배양에 필수적이다. 글루타민은 신생물성 조직을 위한 중요한 에너지 공급원이며, 그것의 대사 산물은, 다른 것들 중에서도, 글루타메이트(Glu) 및 글루타티온(GSH)을 포함하며, 상기 2 분자는 종양 증식, 침습 및 요법에 대한 내성에서 주요 역할을 한다. 정상 및 형질전환 포유동물 조직에서의 글루타민 가수분해는 둘 다 글루타미나제의 상이한 동형체에 의해 수행되며, 이들 중 2개의 주요한 유형은 간-유형 글루타미나제(LGA) 및 신장-유형 글루타미나제(KGA)이다(참고: *Neurochem Int.*, 2009 Jul-Aug; 55(1-3):71-5. doi: 10.1016/j.neuint.2009.01.008. Epub 2009 Feb).

[0004] 암 세포는 뉴클레오파이드, 비필수 아미노산 및 높은 세포성 산환환원 활성의 생성을 위한 감소된 질소의 강력한 공급을 필요로 한다. 글루타민은 호흡을 위한 주요 기질 뿐만 아니라 단백질, 혼소사민 및 거대분자의 생산을 위한 질소를 제공한다. 따라서, 글루타민은 세포 증식 동안 암 대사에서의 주요 분자 중 하나이다. 암에서 글루타민 대사를 표적화한다는 개념은 이러한 영양소에 의해 공급된 경로의 수에 의해 최초로 합리화되었고, 그것의 대사가 종양유전자에 의해 조절된다는 것을 입증한 더 최근 연구에 의해 보강되었다. 글루타미나제(GA)는 글루타민을 글루타메이트로 전환시키고, 결국 트리카복실산 사이클에서의 추가 대사를 위한 알파-케토글루타레이트로 전환시키는 제1 효소이다. 포유동물에서의 상이한 GA 동형체는 2개의 유전자, G1s 및 G1s2로 인코딩된다. GA의 각각의 효소 형태가 뚜렷이 다른 동력학 및 분자 특성을 갖기 때문에, GA 동형체의 차별적인 조절은 상이한 조직 또는 세포 상태에서의 뚜렷이 다른 기능 또는 요건을 반영할 수 있는 것으로 추측되었다. G1s 유전자(GLS)로 인코딩된 GA는 종양유전자에 의해 조절되고 종양 세포 성장을 지지하는 것으로 실증되었다. G1s2 유전자(GLS2)로 인코딩된 GA는 가능하게는 글루타티온-의존적 항산화제 방어를 통해 반응성 산소 종 관련된 세포자멸사에 대한 세포 민감성을 감소시키며, 따라서 더 종양 억제제같이 행동한다. 따라서, GA 기능의 조절은 암 치료를 위한 신규한 치료 표적일 수 있다(참고: Mates 등, *Curr. Mol. Med.*, 2013 May; 13(4), 514-534).

[0005] 암 세포의 한 가지 특징은 바르부르크(Warburg) 효과로도 공지된, 당분해 경로에서의 변화를 포함하는 변경된 대사 체계, 및 상승된 글루타민 대사에 의존하는 그것의 적응력이다. 미토콘드리아 효소인, 글루타미나제는 암 세포의 글루타민 대사에서 주요 역할을 하며, 그것의 저해는 악성 전환에 유의미하게 영향을 줄 수 있다(참고: Katt 등, *Mol. Cancer Ther.*, 11(6): 1269-78, 2012). 글루타민의 분해에 의해 배양되는 암 세포는 성장할 수 있으며 종양으로 분할된다. 따라서 글루타미나제는 종양 진행의 예방을 위한 유망한 치료 표적이 된다. 이 효소의 저해는 암 세포에서 그것의 에너지 공급원을 효과적으로 결핍시킬 수 있다(참고: Medina 등, *J. Nutr.*, September 1, 2001, Vol. 131, No. 9 2539S-2542S).

[0006] 글루타미나제는 암의 기전, 예전대 세포 생존, 증식 및 성장에 결정적인 역할을 한다. 2가지 보고된 글루타미나제 저해제 즉, 본래 폐루 토양 샘플 중 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)로부터 단리되고, 헨리 더블류 디온(Henry W Dion) (참고: Dion 등, *Antibiotics and Chemotherapy*, 1954, 78, 3075-3077)에 의해 1956에 확인되고 암 요법으로 제안된, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신(DON), 및 엘란 파마슈티칼즈(Elan Pharmaceuticals)에 의해 개시된 비스-2-(5-페닐아세트아미도-1,3,4-티아디아졸-2-일)에틸 설파이드(BPTES)가 있다. 글루타미나제의 소분자 저해제를 발견하고 식별하기 위한, 코넬 대학교(Cornell University) 및 칼리테라 바이오사이언스(Calithera Biosciences)에서 근무하는 다른 그룹에 의해 보고된 연구 작업이 진행중이다. DON은 또한 뉴 메디칼 엔자임 아게(New Medical Enzymes AG)에 의해 PEG-PGA와 조합하여 평가되는 것으로 보고되었다. BPTES 및 DON 이외에, 다른 보고된 글루타미나제 저해제는 하기 표에 요약된 바와 같다.

제제	회사	임상 상태
BPTES	-	발견
CB-839	칼리 테라 바이오사이언스	1상
화합물 968	코넬 대학교	전임상
GlutaDON (PEG-PGA + DON)	뉴 메디칼 엔자임 아케	2상
GlutaChemo (PEG-PGA + 이상적인 후보)	뉴 메디칼 엔자임 아케	전임상

[0007]

[0008] 암 및 다른 질환에서의 글루타민 및 글루타미나제에 관한 검토 및 연구는 Medina 등, *J. Nutr.*, September 1, 2001, Vol. 131, No. 9, 2539S-2542S; Ajit G. Thomas 등, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 443, 2014, 32-36; Monica Szeliga 등, *Neurochemistr Intermationa*, 55, 2009, 71-77; 및 Curthoys 등, *Annu. Rev. Nutr.*, 1995, 15, 133-159에서 주어지며, 이들 문헌의 개시내용 모두는 다목적으로 그 전체가 본원에 참고로 편입되어 있다.

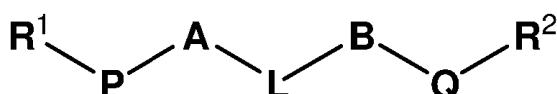
[0009] 글루타미나제 저해제와 관련된 특허 문헌은 국제공개 번호 WO 99/09825, WO 00/59533, WO 03/022261, WO 04/108153, WO 07/128588, WO 10/033871, WO 10/111504, WO 11/076967, WO 11/143160, WO 12/006506, WO 12/034123, WO 13/044596, WO 13/078123, WO 14/078645, WO 14/089048, WO14/043633, WO14/079011, WO14/079136, WO14/079150, 및 WO14/081925, 미국 공개 번호 2002/0115698, 2006/0276438, 2013/0157998, 2014/0050699, 2014/0194421, 2014/0369961, 2015/0004134, 20140142081, 및 20140142146, U.S. 특허 번호 5,552,427, 6,451,828, 8,465,736, 8,604,016, 및 8,865,718 및 유럽 공개 번호 656210을 포함하며, 이들 각각은 다목적으로 그 전체가 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0010] 세포 증식과 관련된 질환 및 장애 예컨대 암 및 다른 면역학적 및 신경적 장애의 치료를 위한 신규 글루타미나제 저해제에 대한 충족되지 않은 욕구가 여전히 남아있다.

#### 발명의 요약

[0012] 본 발명은 식 (I) 내지 (III)의 화합물, 이들의 제조 방법, 이들을 함유하는 약제학적 조성물, 및 이들을 사용한 치료 방법에 관한 것이다. 특히 식 (I) 내지 (III)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 글루타민을 수반하는 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 완화에 유용하다.

[0013] 일 측면에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물 또는 그것의 타우토머, 그것의 전구약물, 그것의 N-옥사이드, 그것의 입체이성질체, 그것의 약제학적으로 허용가능한 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



(I)

[0014]

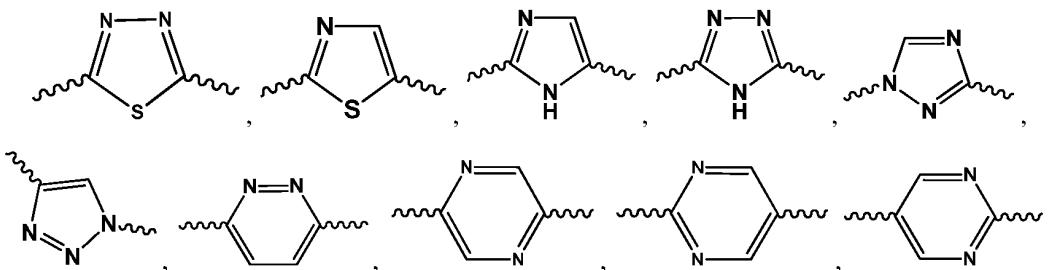
[0015] L은  $-L_1-L_2-L_3-$ 이고; 식 중,

[0016]  $L_1$ 는 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0, S,  $-S(=O)_q-$ ,  $-C(=O)-$  및  $-NR^x-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

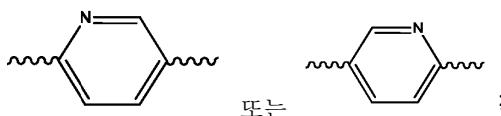
[0017]  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 14 원 헤테로사이클릴이고;

[0018]  $L_3$ 는 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0, S,  $-S(=O)_q-$ ,  $-C(=O)-$  및  $-NR^x-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0019] A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택되고



[0020]



[0021]

[0022] 각각의 A 및 B는 하나 이상의  $R^3$ 로 임의로 치환되고;

[0023] 각 경우의  $R^3$ 는, 독립적으로, 수소, 할로겐, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬, 니트로, 아미노, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 또는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬아미노이고;

[0024] P 및 Q는 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 알콕시,  $-\text{NR}^x-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}^x\text{R}^y)-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^x-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}(\text{R}^x\text{R}^y)-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r-\text{NR}^x-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^x-$ ,  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})-$ ,  $-\text{NR}^x\text{S}(=\text{O})_q-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_q\text{NR}^x-$ ,  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x-$ ,  $\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{ONR}^x-$ ,  $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^x)-\text{N}=$  또는  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0025]  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소, 하이드록시, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬,  $-C(=O)OR^z$ ,  $-C(=O)R^z$ ,  $-C(=S)R^z$ ,  $-C(=O)NR^zR^z$ ,  $-C(=O)ONR^zR^z$ ,  $-NR^zR^z$ ,  $-NR^zC(=O)NR^zR^z$ ,  $-NR^zS(=O)R^z$ ,  $-NR^zS(=O)2R^z$ ,  $=N-NR^zR^z$ ,  $-NR^zC(=O)OR^z$ ,  $-NR^zC(=O)R^z$ ,  $-NR^xC(=S)R^y$ ,  $-NR^zC(=S)NR^zR^z$ ,  $-SONR^zR^z$ ,  $-SO_2NR^zR^z$ ,  $-OR^z$ ,  $-OR^zC(=O)NR^zR^z$ ,  $-OR^zC(=O)OR^z$ ,  $-OC(=O)R^z$ ,  $-OC(=O)NR^zR^z$ ,  $-R^zNR^zC(=O)R^z$ ,  $-R^zOR^z$ ,  $-R^zC(=O)OR^z$ ,  $-R^zC(=O)NR^zR^z$ ,  $-R^zC(=O)R^z$ ,  $-R^zOC(=O)R^z$ ,  $-SR^z$ ,  $-SOR^z$ ,  $-SO_2R^z$ ,  $-CR^xR^yC(=O)R^z$  또는  $-CR^xR^yC(=S)R^z$ 로부터 독립적으로 선택되고;

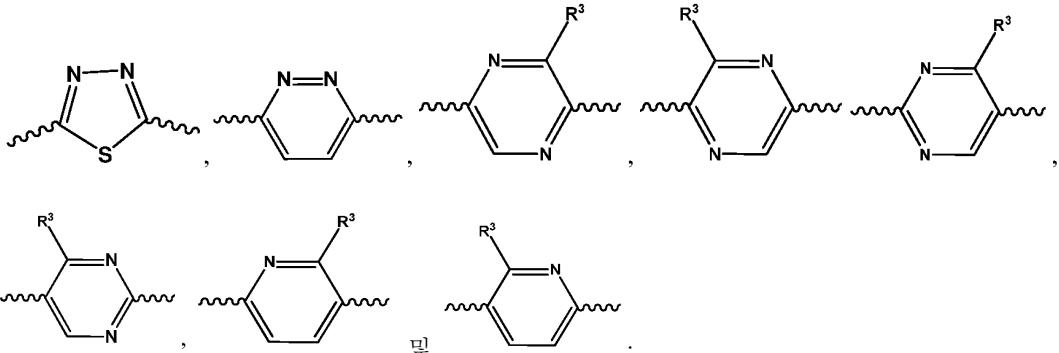
[0026] 각 경우의  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$ 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클 고리, 치환된 헤�테로사이클알킬 고리, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^x$  및  $R^y$  중 임의의 2개는 공통의 원자에 결합될 때 연결되어 (i) 동일하거나 상이할 수 있고, 0,  $NR^z$  또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있는, 치환된 또는 비치환된 포화된 또는 불포화된 3-14 원 고리 또는 (ii) 옥소( $=O$ ), 티오( $=S$ ) 및 아미노( $=NR^z$ ) 그룹을 형성할 수 있고;

[0027] 각 경우의  $q$ 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고,

[0028] 각 경우의  $r$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0029] 의심을 회피하기 위해 그리고 다르게 명시되지 않으면, 식은 보여진 방향으로 환독될 수 있다. 예를 들면, (a) P가 식 (I) (즉,  $R^1-P-A-L-B-Q-R^2$ )에서  $-CH_2-C(=O)-NH-$  in 이면, 상기 화합물은 식  $R^1-CH_2-C(O)-NH-A-L-B-Q-R^2$ 를 갖거나 또는 (b) P가 식 (I) (즉,  $R^1-P-A-L-B-Q-R^2$ )  $-CH_2-C(=O)-NH-$ 이고, Q가  $-NH-C(=O)-CH_2-$ 이면, 상기 화합물은 식  $R^1-CH_2-C(O)-NH-A-L-B-NH-C(=O)-CH_2-R^2$ 를 갖는다.

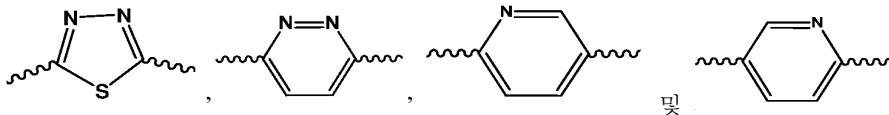
[0030] 식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택된다



[0032]

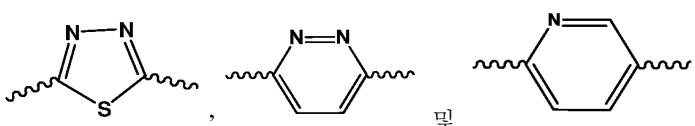
[0033] 식 중,  $R^3$ 는 수소, 할로겐 또는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬 (예를 들면, 메틸)이다.

[0034] 식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택된다



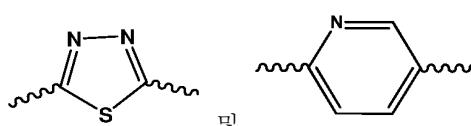
[0036]

식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택된다



[0038]

식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택된다



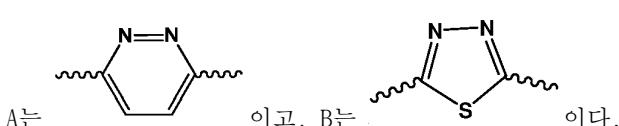
[0040]

식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, A 및 B는 하기로부터 독립적으로 선택된다



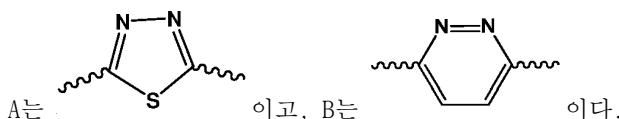
[0042]

식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,



[0044]

식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,



[0046] 식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의 P 및 Q는  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^x-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r-\text{NR}^x-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}^x\text{R}^y)-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})-$ ,  $-\text{NR}^x\text{S}(=\text{O})_q-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^z-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^z-$ , 또는  $-\text{NR}^x-$ 로부터 독립적으로 선택된다.

[0047] 식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의 P 및 Q는  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^x-$ ,  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})-$  또는  $-\text{NR}^x-$ 로부터 독립적으로 선택되고, 식 중,  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 는 수소, 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_{1-3}$  알킬, 할로겐, 하이드록시 및 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_{1-3}$  알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

[0048] 식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의 P 및 Q는 독립적으로  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  또는  $-\text{NH}-$ 이고, 식 중,  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 는 수소이다.

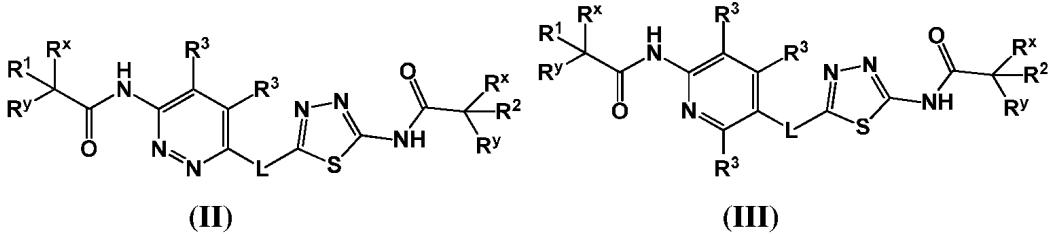
[0049] 식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중 각각의 P 및 Q는 독립적으로  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  또는  $-\text{NH}-$ 이다.

[0050] 식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, P는  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 이고, Q는  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  또는  $-\text{NH}-$ 이다.

[0051] 식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, P는  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  또는  $-\text{NH}-$ 이고, Q는  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 이다.

[0052] 식 (I)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, P는  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 이고, Q는  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 이다.

[0053] 또 하나의 구현예는 식 (II) 또는 (III)를 갖는 화합물:



[0054]

[0055] 또는 그것의 타우토머, 그것의 전구약물, 그것의 N-옥사이드, 그것의 입체이성질체, 그것의 약제학적으로 허용 가능한 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 식 중,

[0056] 각각의 변수 L,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 는 식 (I)과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같다.

[0057] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,

[0058]  $\text{L}_1$ 는 부재이고, 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬 또는  $-\text{NR}^x-$ 이고, 식 중,  $\text{R}^x$ 는 수소 또는  $\text{C}_{1-3}$  알킬이고;

[0059]  $\text{L}_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 10 원 헤테로사이클릴이고; 그리고

[0060]  $\text{L}_3$ 는 부재이고, 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬 또는  $-\text{NR}^x-$ 이고, 식 중,  $\text{R}^x$ 는 수소 또는  $\text{C}_{1-3}$  알킬이다.

[0061] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,

[0062]  $\text{L}_1$ 는 부재하거나 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;

[0063]  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 10 원 헤테로사이클릴이고; 그리고

[0064]  $L_3$ 는 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이다.

[0065] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,

[0066]  $L_1$ 는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0067]  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 10 원 헤�테로사이클릴이고; 그리고

[0068]  $L_3$ 는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이다.

[0069] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,

[0070]  $L_1$ 는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0071]  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 10 원 헤�테로사이클릴이고; 그리고

[0072]  $L_3$ 는 부재이다.

[0073] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,

[0074]  $L_1$ 는 부재이다.

[0075]  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 10 원 헤�테로사이클릴이고; 그리고

[0076]  $L_3$ 는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이다.

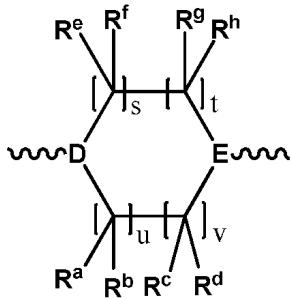
[0077] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,

[0078]  $L_1$ 는 부재이다.

[0079]  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 10 원 헤�테로사이클릴이고; 그리고

[0080]  $L_3$ 는 부재이다.

[0081] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,  $L_2$ 는 하기로부터 선택된다



[0082]

식 중,

[0084] D 및 E는  $CR''$  또는 N으로부터 독립적으로 선택되고, 식 중, 각 경우의  $R''$ 는 독립적으로 수소, 하이드록실, 할로겐 또는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬이고;

[0085] 각 경우의  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  및  $R^h$ 는 수소, 니트로, 하이드록시, 시아노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 치환된 또는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬알킬, 및 치환된 또는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  및  $R^h$  (예컨대 공통의 원자 또는 인접한 원자에 결합될 2개의 그룹 또는 연결될 때 화학적으로 안정한 구조를 형성하는 임의의 2개의 그룹) 중 임의의 2개는 연결되어

(i) 동일 또는 상이할 수 있고로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함할 수 있는 치환된 또는 비치환된, 포화된 또는 불포화된 3-14 원 고리 O, NR' (식 중, R'는 H 또는 C<sub>1-3</sub> 알킬) 및 S, 또는 (ii) 옥소 (=O), 티오 (=S) 또는 이미노 (=NR') 그룹을 형성할 수 있고; 그리고 각각의 s, t, u 및 v는 0, 1 또는 2이고, 단, s, t, u 및 v의 합은 0이 아니다 (즉, s+t+u+v ≥ 1).

[0086] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각 경우의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소, 하이드록시, 및 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 중 임의의 2개는 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는, 공통의 원자에 결합될 때 옥소 (=O)를 형성할 수 있거나 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup> 중 임의의 2개는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬 그룹을 형성한다.

[0087] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고 s, t, u 및 v의 합은 1-4, 예컨대 1, 2, 3 또는 4이다.

[0088] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, s는 0이고, t는 1이고, u 및 v의 합은 3이다.

[0089] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,

[0090] R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, 그리고 각각의 s, t, u 및 v는 1이고;

[0091] R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, s는 0이고, 그리고 각각의 t, u 및 v는 1이고;

[0092] R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, s는 0이고, 각각의 t 및 v는 1이고, u는 2이거나; 또는

[0093] R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, s는 0이고, t는 1이고, u 및 v의 합은 1, 2 또는 3이다.

[0094] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,

[0095] 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, s는 0이고, t는 1이고, u+v = 3;

[0096] 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, s, t, u 및 v 각각은 1이고;

[0097] 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고, s는 0 및 t, u 및 v 각각은 1이고;

[0098] 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고 s, t, u 및 v의 합은 2이거나; 또는

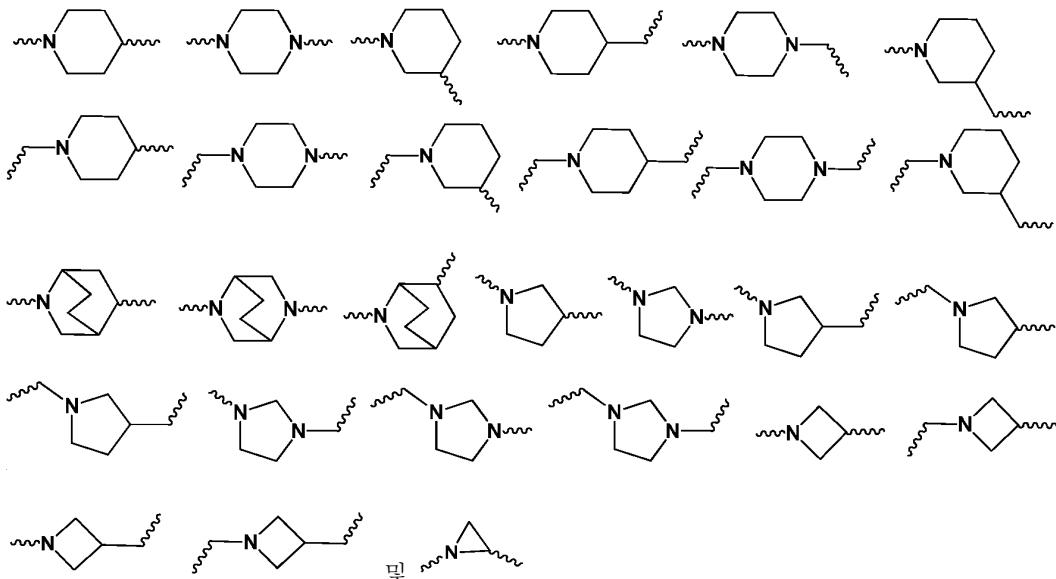
[0099] 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 수소이고 s, t, u 및 v의 합은 1이다.

[0100] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, D 및 E는 CH 및 N로부터 독립적으로 선택된다.

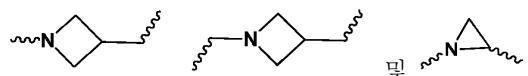
[0101] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, D는 CH이고 E는 N이다.

[0102] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, D는 N이고 E는 CH이다.

[0103] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, L (즉,  $L_1-L_2-L_3$ )는 하기로부터 선택된다:



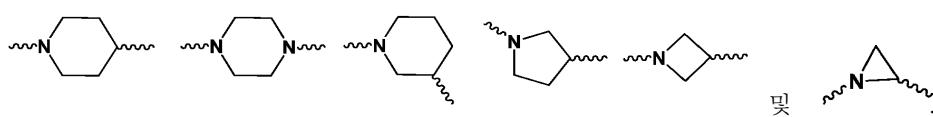
[0104]



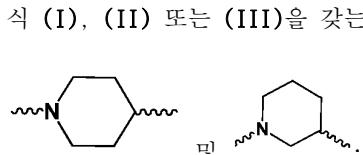
[0105]



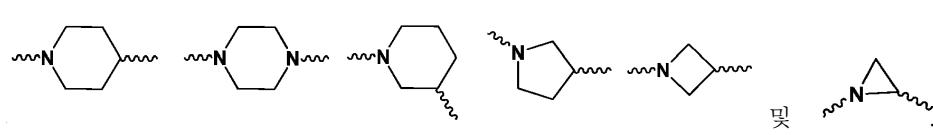
[0106] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, L (즉,  $L_1-L_2-L_3$ )는 하기로부터 선택된다



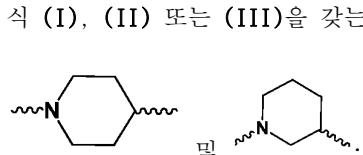
[0107]



[0108] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, L(즉,  $L_1-L_2-L_3$ )는 하기로부터 선택된다



[0109]



[0110] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,  $L_2$ 는 하기로부터 선택된다



[0111]



[0112] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,  $L_2$ 는 하기로부터 선택된다



[0113]



[0114] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,  $L_1$  및  $L_3$ 는 독립적으로 부재이거나  $-CH_2-$ 이다.

[0115] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,

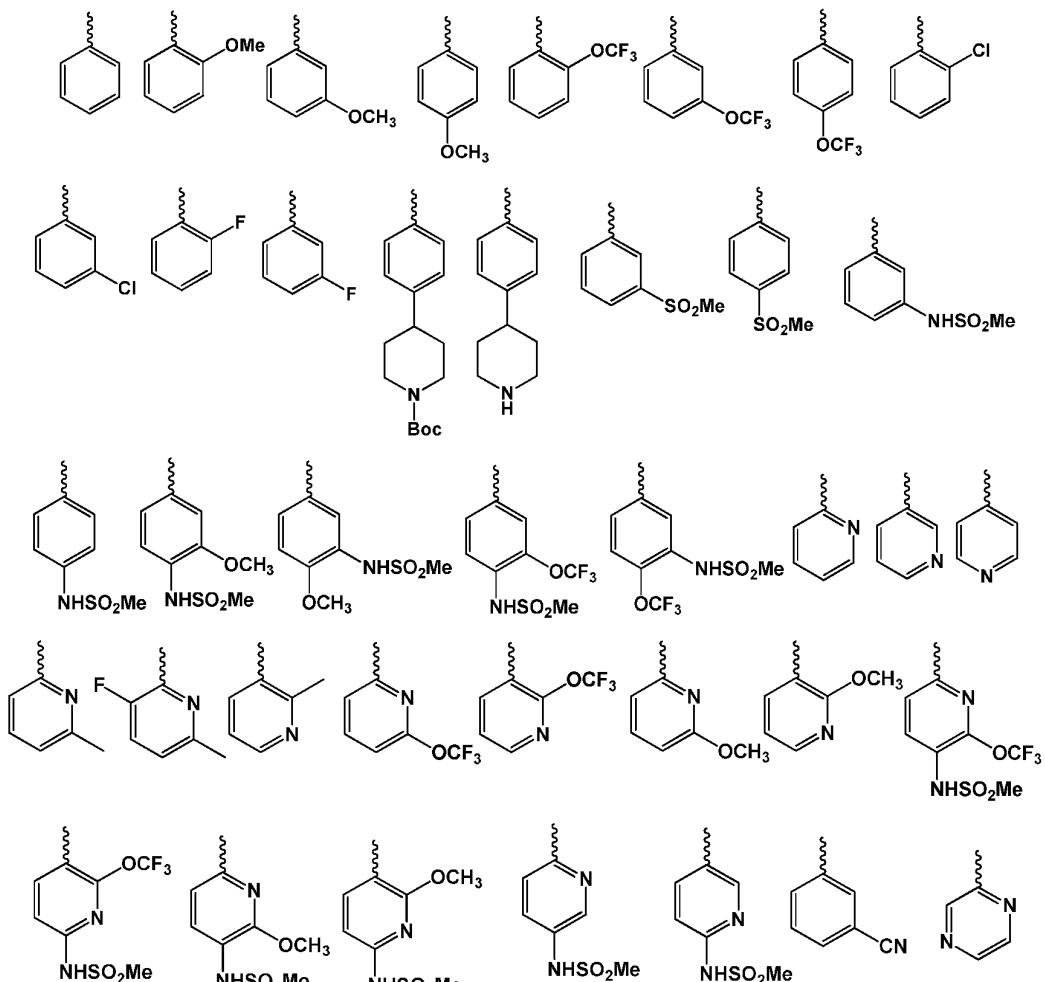
[0116]  $L_1$  및  $L_3$ 는 부재이고;

[0117]  $L_1$  및  $L_3$ 는  $-CH_2-$ 고;

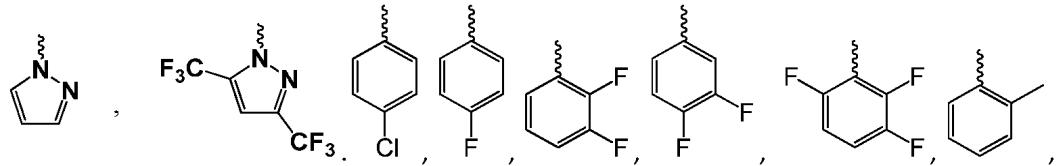
[0118]  $L_1$ 는 부재이고  $L_3$ 는  $-CH_2-$ 이거나; 또는

[0119]  $L_1$ 는  $-CH_2-$  및  $L_3$ 는 부재이다.

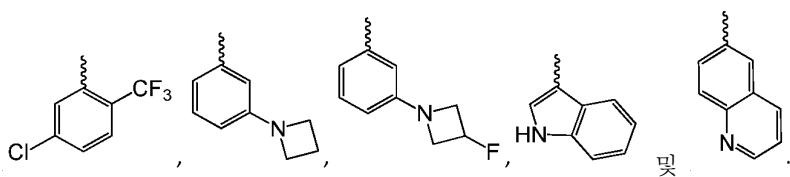
- [0120] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각 경우의  $R^3$ 는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬이다.
- [0121] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각 경우의  $R^3$ 는 독립적으로 수소, 불소 또는 메틸이다.
- [0122] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,  $R^1$  또는  $R^2$  중 적어도 하나는 수소이다.
- [0123] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬,  $-NR^2R^2$ , 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0124] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는  $-NR^2R^2$ , 치환된 또는 비치환된 아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0125] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴이다.
- [0126] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.
- [0127] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중,
- [0128]  $R^1$ 는 치환된 또는 비치환된 아릴이고  $R^2$ 는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고;
- [0129]  $R^1$ 는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고  $R^2$ 는 치환된 또는 비치환된 아릴이고;
- [0130] 둘 모두의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 치환된 또는 비치환된 아릴이거나; 또는
- [0131] 둘 모두의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이다.
- [0132] 식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 하기로부터 독립적으로 선택된다.



[0133]



[0134]



식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의  $R^x$  및  $R^y$ 는 수소, 하이드록실 또는  $-CH_2OH$ 로부터 독립적으로 선택된다.

[0137]

식 (I), (II) 또는 (III)을 갖는 화합물이 추가로 바람직하고, 식 중, 각각의  $R^x$  및  $R^y$ 는 수소이다.

[0138]

본 발명의 대표적인 화합물은 아래에서 열거된 것들 (또한 하기를 참조한다: 표 1) 및 그것의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 발명 이들 화합물로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0139]

1. 2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

[0140]

2. 2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)파페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;

- [0141] 2A. (R) 또는 (S) 2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0142] 2B. (S) 또는 (R) 2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0143] 3. 2-(파리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0144] 3A. (R) 또는 (S) 2-(파리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0145] 3B. (S) 또는 (R) 2-(파리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0146] 4. 2-(파리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0147] 5. 2-(3-시아노페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리딘-3-일)페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0148] 6. 2-(파리딘-2-일)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페리딘-1-일)파리딘-2-일)아세트아미드;
- [0149] 7. 2-(파리딘-2-일)-N-(5-(3-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페리딘-1-일)파리딘-2-일)아세트아미드;
- [0150] 8. 2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0151] 9. 2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0152] 10. 2-(파리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0153] 11. 2-(3-(메틸셀폰아미도)페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0154] 12. 2-(2-클로로페닐)-N-(6-(4-(5-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드;
- [0155] 13. 2-(2-클로로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0156] 14. 2-(2-플루오로페닐)-N-(6-(4-(5-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드;
- [0157] 15. 2-(파라진-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0158] 16. 2-(파리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드 디하이드로클로라이드;
- [0159] 17. 2-(파리딘-2-일)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드;
- [0160] 18. 2-(파리딘-3-일)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드;
- [0161] 19. 2-(파리딘-3-일)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드;

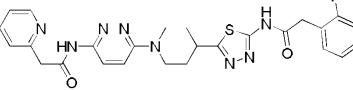
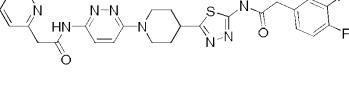
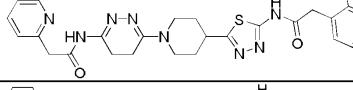
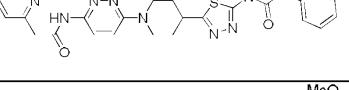
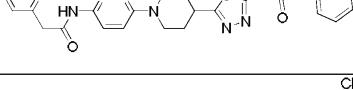
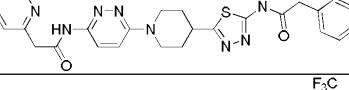
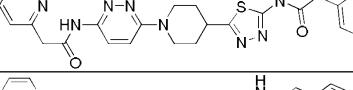
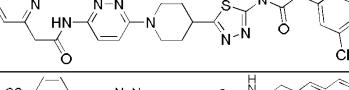
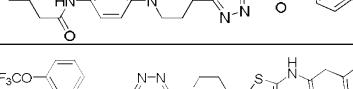
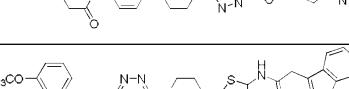
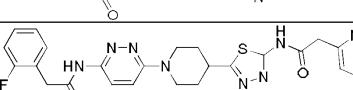
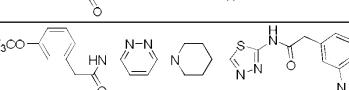
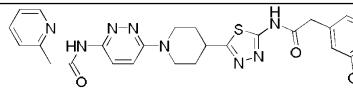
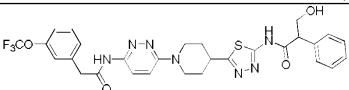
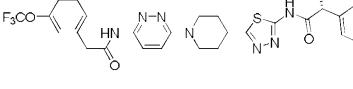
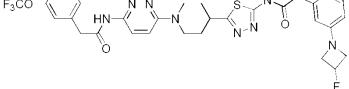
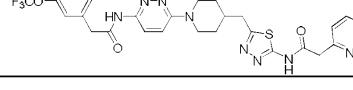
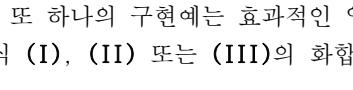
- [0162] 20. 2-(파리딘-2-일)-N-(6-(4-(5-(2-(2,3,6-트리플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드;
- [0163] 21. 2-(2,3-디플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0164] 22. 2-(3,4-디플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0165] 23. 2-(2-플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0166] 24. 2-(3-플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0167] 25. 2-(4-플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0168] 26. 2-(2-메톡시페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0169] 27. 2-(2-클로로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0170] 28. 2-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0171] 29. 2-(4-클로로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0172] 30. 2-(퀴놀린-6-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0173] 31. 2-0-톨릴-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0174] 32. N-(6-(4-(5-(2-(1H-인돌-3-일)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-1-일)파리다진-3-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미드;
- [0175] 33. 2-(2-플루오로페닐)-N-(6-(4-(5-(2-(파라진-2-일)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드;
- [0176] 34. 2-(3-(아제티딘-1-일)페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0177] 35. 2-(3-클로로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0178] 36. 3-하이드록시-2-페닐-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)프로판아미드;
- [0179] 37. (R)-2-하이드록시-2-페닐-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0180] 38. 2-(3-(3-플루오로아제티딘-1-일)페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0181] 39. 2-(파리딘-2-일)-N-(5-((1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드;
- [0182] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0183]

표 1

실시 예	구조	실시 예	구조
1		2	
2A		2B	
3		3A	
3B		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

[0184]

21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39			

[0185]

[0186] 본 발명의 또 하나의 구현에는 효과적인 양의 본 발명의 적어도 하나의 화합물(예를 들면, 상기에서 정의된 바와 같은 식(I), (II) 또는 (III)의 화합물)을 환자에게 투여함으로써 상기 환자에서 글루타미나제를 저해하는 방법이다.

[0187]

본 발명의 또 하나의 구현에는 염증성, 자가면역 또는 증식성 질환의 치료가 필요한 환자에게 효과적인 양의 본 발명의 적어도 하나의 화합물을 투여함으로써(예를 들면, 글루타미나제의 저해를 통해) 염증성, 자가면역 또는 증식성 질환을 치료하는 방법이다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 글루타미나제를 저해한다(즉, 효과적인 양의 본 화합물은 글루타미나제를 저해하는데 투여된다).

[0188]

본 발명의 또 하나의 구현에는 효과적인 양의 본 발명의 적어도 하나의 화합물을 적어도 하나의 다른 항-염증제, 면역조절물질 또는 항암제와(동시에 또는 순차적으로) 조합하여 염증성, 자가면역 또는 증식성 질환의 치료가 필요한 환자에게 투여함으로서(예를 들면, 글루타미나제의 저해를 통해) 염증성, 자가면역 또는 증식성 질환을 치료하는 방법이다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 글루타미나제를 저해한다.

[0189]

더 상세하게는, 식(I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 에스테르 또는 염은, 비제한적으로, 염증성 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 및 암 및 다른 증식성 질환 또는 장애를 포함하는, 글루타민과 관련된 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 완화, 특히 글루타민에 의해 매개된 질환 또는 장애의 완화를 위해 투여될 수 있다.

[0190]

본 발명의 화합물은, 비제한적으로, 하기를 포함하는 다양한 암의 치료에 유용하다:

[0191]

- 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐(소세포 폐암 포함), 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 및 피부(편평상피 세포 암종 포함)의 암종을 포함하는 암종;

[0192]

- 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발 세포 림프종 및 버킷 림프종을 포함하는, 림프모양 계통의 조혈 종양;

- [0193] · 급성 및 만성적 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 전골수구 백혈병을 포함하는, 골수 계통의 조혈 종양;
- [0194] · 섬유육종 및 횡문근육종을 포함하는, 간엽 기원의 종양;
- [0195] · 별아교세포종, 신경교세포종, 신경아교종 및 신경집종을 포함하는, 중추 및 말초 신경계의 종양; 및
- [0196] · 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증(xenoderoma pigmentosum), 각질극세포종, 갑상선 여포성 암 및 카포시 육종을 포함하는, 다른 종양.
- [0197] 세포 증식의 조절에서의 글루타미나제 및 글루타민의 주요 역할 때문에, 본 발명의 글루타미나제 저해제는 가역적 세포증식억제제로서 작용할 수 있으며, 따라서 비정상 세포 증식, 예를 들면, 양성 전립선 과다형성, 가족성 선종증 용종증, 신경-섬유종증, 죽상경화증, 폐 섬유증, 관절염 질환 (예를 들면, 관절염), 건선, 사구체신염, 혈관성형술 또는 혈관 수술 후 재협착증, 비대성 흉터 형성, 염증성 장 질환, 이식 거부, 내독소 충격, 및 진균 감염을 특징으로 하는 임의의 질환 과정의 치료에 유용할 수 있다.
- [0198] 세포자멸사의 조절물질로서의 본 발명의 화합물은 암 (비제한적으로 상기 본원에서 언급된 유형 포함), 바이러스성 감염 (비제한적으로 헤르페바이러스, 폭스바이러스, 앰뷸타인-바르 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노바이러스 포함)의 치료, HIV-감염된 개체에서 AIDS 발병의 예방, 자가면역 질환 (비제한적으로 전신 낭창, 홍반성, 자가면역 매개된 사구체신염, 류마티스성 관절염, 건선, 염증성 장 질환, 및 자가면역 진성 당뇨병 포함), 신경퇴행성 장애 (비제한적으로 알츠하이머병, AIDS-관련된 치매, 파킨슨병, 근위축 측삭 경화증, 색소성 망막염, 척수성 근육 위축증 및 소뇌 변성 포함), 골수이형성 증후군, 재생불량빈혈, 심근경색증과 관련된 혀혈성 부상, 뇌졸중 및 재판류 부상, 부정맥, 죽상경화증, 독소-유도된 또는 알코올 관련된 간 질환, 혈액 질환 (비제한적으로 만성적 빈혈 및 재생불량빈혈 포함), 근골격 시스템의 퇴행성 질환 (비제한적으로 골다공증 및 관절염 포함), 아스피린-민감성 비부비동염, 낭포성 섬유증, 다발성 경화증, 신장 질환 및 암 통증의 치료에 유용하다.
- [0199] 본 발명의 화합물은 세포성 RNA 및 DNA 합성의 수준을 조절할 수 있다. 따라서, 이들 제제는 바이러스성 감염 (비제한적으로 HIV, 인간 유두종 바이러스, 헤르페스바이러스, 폭스바이러스, 앰뷸타인-바르 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노바이러스 포함)의 치료에 유용하다.
- [0200] 본 발명의 화합물은 암의 화학예방에 유용하다. 화학예방은 돌연변이유발 사건의 개시를 차단하거나, 이미 손상을 입은 전암성 세포의 진행을 차단 또는 종양 재발을 저해함으로써 침습성 암의 발병을 저해하는 것으로 정의된다. 본원에서 기재된 화합물은 또한 종양 혈관신생 및 전이를 저해하는데 유용하다. 본 발명의 하나의 구현예는 효과적인 양의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여함으로써 종양 혈관신생 또는 전이의 저해를 필요로 하는 환자에서 종양 혈관신생 또는 전이를 저해하는 방법이다.
- [0201] 본 발명의 또 하나의 구현예는 면역계-관련된 질환 (예를 들면, 자가면역 질환), 염증을 수반하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 천식, 만성적 폐쇄성 폐 질환, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 사구체신염, 신경염증성 질환, 다발성 경화증, 포도막염 및 면역계의 장애), 암 또는 다른 증식성 질환, 간질환 또는 장애, 또는 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법이다. 이 방법은 효과적인 양의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0202] 면역 장애의 예는, 비제한적으로, 건선, 류마티스성 관절염, 혈관염, 염증성 장 질환, 폐부염, 골관절염, 천식, 염증성 근육 질환, 알러지성 질환 (예를 들면, 알러지성 비염), 질염, 간질 방광염, 경피증, 골다공증, 습진, 동종이계 또는 이종발생성 이식 (장기, 골수, 줄기세포 및 다른 세포 및 조직) 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환, 홍반성 낭창, 염증성 질환, I형 당뇨병, 폐 섬유증, 폐부근염, 쇼그렌 증후군, 갑상선염 (예를 들면, 하시모토 및 자가면역 갑상선염), 중증 근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 다발성 경화증, 낭포성 섬유증, 만성적 재발성 간염, 원발성 담도성 간경변증, 알러지성 결막염 및 아토피 폐부염을 포함한다.
- [0203] 일 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물은 이식 이식편 거부, 동종이계 또는 이종발생성 이식 거부 (장기, 골수, 줄기세포, 다른 세포 및 조직), 및 이식편 - 대 - 숙주 질환을 예방하는 면역억제제로서 사용된다. 다른 구현예에서, 이식 이식편 거부는 조직 또는 장기 이식으로부터 야기된다. 추가 구현예에서, 이식편 대 숙주 질환은 골수 또는 줄기 세포 이식으로부터 야기된다. 하나의 구현예는 효과적인 양의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여함으로써 이식 이식편 거부, 동종이계 또는 이종발생성 이식 거부 (장기, 골수, 줄기세포, 다른 세포 및 조직), 또는 이식편 - 대 - 숙주 질환을 예방하거나 이의 위험을 감소시키는 방법이다.
- [0204] 본 발명의 화합물은 또한 공지된 항-암 치료, 예컨대 방사선 요법 또는 세포증식억제제, 세포독성제 또는 항암

제, 예를 들면, 비제한적으로, DNA 상호작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 독소루비신; 토포이소머라제 II 저해제, 예컨대 에토포사이드; 토포이소머라제 I 저해제 예컨대 CPT-11 또는 토포테칸; 천연 발생하거나 합성되는 투불린 상호작용제, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 에포탈론 (예를 들면 익사베필론); 호르몬제, 예컨대 타목시펜; 티미딜레이트 합성효소 저해제, 예컨대 5-플루오로우라실; 및 항-대사물, 예컨대 메토트렉세이트, 다른 티로신 키나제 저해제 예컨대 이레싸 및 OSI-774; 혈관신생 저해제; EGF 저해제; VEGF 저해제; CDK 저해제; SRC 저해제; c-Kit 저해제; Her1/2 저해제 및 성장 인자 수용체에 대해 유도된 단클론성 항체 예컨대 어비툭스 (EGF) 및 헤르셉틴 (Her2) 및 다른 단백질 키나제 조절물질과의 (함께 또는 순차적으로 투여되는) 조합물로 유용하다.

[0205] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 스테로이드 항-염증성 약물, 비-스테로이드 항-염증성 약물 (NSAIDs) 또는 면역 선택적 항-염증성 유도체 (ImSAIDs)와의 (함께 또는 순차적으로 투여되는) 조합물로 유용하다.

[0206] 본 발명은 추가로, 본 발명의 하나 이상의 화합물 (예컨대 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물)을 약제학적으로 허용가능한 캐리어와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 추가로, 상기 확인된 하나 이상의 활성 성분, 예컨대 다른 스테로이드 항-염증성 약물, 비-스테로이드 항-염증성 약물 (NSAIDs), 면역 선택적 항-염증성 유도체 (ImSAIDs) 또는 항암제를 포함할 수 있다.

[0207] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 치료적으로 효과적인 양의 식 (I), (II) 또는 (III)의 하나 이상의 화합물을 포함한다.

[0208] 또 하나의 구현예는 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 자가면역 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 자가면역 장애를 치료하는 방법이다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 천식, 만성적 폐쇄성 폐질환 (COPD), 류마티스성 관절염, 건선, 낭창 및 실험적인 자가면역 뇌척수염 (EAE)을 치료하는데 효과적이다.

[0209] 또 하나의 구현예는 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 알러지성 비염의 치료를 필요로 하는 환자에서 알러지성 비염을 치료하는 방법이다.

[0210] 또 하나의 구현예는 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 림프모양 계통의 조혈 종양, 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발세포 림프종 및 베켓 림프종; 골수 계통의 조혈 종양, 급성 골수성 백혈병, 만성적 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 전골수구 백혈병을 치료하는데 효과적이다. 본 발명의 화합물은 또한 방광의 암종, 유방의 암종, 결장의 암종, 신장의 암종, 간의 암종, 폐의 암종, 소세포 폐암, 식도암, 담낭암, 난소암, 췌장암, 위암, 자궁경부암, 갑상선암, 전립선암, 피부암, 편평상피 세포 암종, 간엽 기원의 종양, 섬유육종, 횡문근육종, 중추 및 말초 신경계의 종양, 별아교세포종, 신경교세포종, 신경아교종, 신경집종, 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 각질극세포종, 갑상선 여포성 암 및 카포시 육종을 치료하는데 효과적이다.

[0211] 또 하나의 구현예는 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 백혈병의 치료를 필요로 하는 환자에서 백혈병을 치료하는 방법이다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 만성적 림프구성 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 골수 백혈병 (AML), 급성 림프아구성 백혈병 (모든), 다발성 골수종 (MM), 작은 림프구 림프종 (SLL), 및 무통성 비-호지킨 림프종 (I-NHL)을 치료하는데 효과적이다.

## 발명의 상세한 설명

[0213] 본원에서 사용된 바와 같이, 다르게 명시되지 않으면, 하기 정의가 적용될 것이다. 추가로 본원에 정의된 많은 그룹은 임의로 치환될 수 있다. 정의에서 치환체의 목록은 예시적인 것이며, 명세서의 다른 곳에 정의된 치환체를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0214] 용어 "알킬"은, 다르게 구체화되지 않으면, 불포화되지 않으며 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소프로필), n-부틸, n-펜틸, 및 1,1-디메틸에틸 (t-부틸)을 나타낸다. 용어 "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타낸다.

용어 "C<sub>1-3</sub> 알킬"은 최대 3개의 탄소 원자를 갖는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타낸다. 적절한 상황에서, 용어 "알킬"은 2가인 상기에서 언급된 바와 같은 탄화수소 사슬 라디칼을 나타낸다.

[0215] 용어 "알케닐"은, 다르게 구체화되지 않으면, 약 2 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 또는 분지쇄일 수 있는, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 지방족 탄화수소 그룹, 예를 들면, 에테닐, 1-

프로페닐, 2-프로페닐 (알릴), 이소-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 및 2-부테닐을 나타낸다. 용어 "C<sub>2-6</sub> 알케닐"은 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 상기에서 정의된 바와 같은 알케닐 그룹을 나타낸다. 적절한 상황에서, 용어 "알케닐"은 2가인 상기에서 언급된 바와 같은 탄화수소 그룹을 나타낸다.

[0216] 용어 "알키닐"은, 다르게 구체화되지 않으면, 2 내지 최대 12개 범위의 탄소 원자를 갖고 (2 내지 최대 10개 범위의 탄소 원자를 갖는 라디칼이 본원에서 바람직함), 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 하이드로카르빌 라디칼, 예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 및 부티닐을 나타낸다. 용어 "C<sub>2-6</sub> 알키닐"은 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 상기에서 정의된 바와 같은 알키닐 그룹을 나타낸다. 적절한 상황에서, 용어 "알키닐"은 2가인 상기에서 언급된 바와 같은 하이드로카르빌 라디칼을 나타낸다.

[0217] 용어 "알콕시"는, 다르게 구체화되지 않으면, 문자의 나머지에 산소 연결부를 통해 부착된 상기에서 정의된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 또는 사이클로알킬알킬 그룹을 나타낸다. 용어 "치환된 알콕시"는 알킬 구성요소가 치환된 알콕시 그룹으로 나타낸다 (즉, -O-(치환된 알킬). 예를 들면 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 구조에 부착된 1 내지 8개의 탄소 원자의 직쇄형, 분지형, 사이클릭 임체배치 및 이들의 조합을 포함하는, 그룹 -O-알킬을 나타낸다. 예로는 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로포록시, 사이클로프로필옥시, 및 사이클로헥실옥시를 포함한다. 적절한 상황에서, 용어 "알콕시"는 2가인 상기에서 언급된 바와 같은 그룹을 나타낸다.

[0218] 용어 "사이클로알킬"은, 다르게 구체화되지 않으면, 약 3 내지 12개의 탄소 원자의 비-방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 고리계 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 나타낸다. 멀티사이클릭 사이클로알킬 그룹의 예는 페하이드로나프틸, 아다만틸 및 노르보르닐 그룹, 브릿징된 사이클릭 그룹, 및 스피로바이사이클릭 그룹, 예를 들면, 스피로 (4,4) 논-2-일을 포함한다. 용어 "C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬"은 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 상기에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬 그룹을 나타낸다.

[0219] 용어 "사이클로알킬알킬"은, 다르게 구체화되지 않으면, 알킬 그룹에 직접적으로 부착되고, 그리고 나서 알킬 그룹으로부터의 임의의 탄소에서 주요 구조에 부착된, 약 3 내지 최대 8개 범위의 탄소 원자를 함유하는 사이클릭 고리-함유 라디칼, 예컨대 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸에틸, 및 사이클로펜틸에틸을 나타낸다.

[0220] 용어 "사이클로알케닐"은, 다르게 구체화되지 않으면, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 약 3 내지 최대 8개 범위의 탄소 원자를 함유하는 사이클릭 고리-함유 라디칼, 예컨대 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 및 사이클로펜테닐을 나타낸다. 용어 "사이클로알케닐알킬"은 알킬 그룹에 직접적으로 부착되고, 그리고 나서 알킬 그룹으로부터의 임의의 탄소에서 주요 구조에 부착된 사이클로알케닐 그룹을 나타낸다.

[0221] 용어 "아릴"은, 다르게 구체화되지 않으면, 6 내지 최대 20개 범위의 탄소 원자를 갖는 방향족 라디칼, 예컨대 폐닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 및 바이페닐을 나타낸다.

[0222] 용어 "아릴알킬"은, 다르게 구체화되지 않으면, 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 그룹에 직접적으로 결합된 상기에서 정의된 바와 같은 아릴 그룹, 예를 들면, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 및 -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>를 나타낸다.

[0223] 용어 "헤테로사이클릭 고리"는, 다르게 구체화되지 않으면, 질소, 인, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 및 탄소 원자로 이루어진 비-방향족 3 내지 15 원 고리 라디칼을 나타낸다. 본 발명을 위해, 헤테로사이클릭 고리 라디칼은 융합된, 브릿징된 또는 스피로 고리계를 포함할 수 있는, 모노-, 바이-, 트리- 또는 테트라사이클릭 고리계일 수 있으며, 헤테로사이클릭 고리 라디칼에서 질소, 인, 탄소, 산소 또는 황 원자는 다양한 산화 상태가 되도록 임의로 산화될 수 있다. 또한, 질소 원자는 임의로 사원화될 수 있다. 헤테로사이클릭 고리 라디칼은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주요 구조에 부착될 수 있다.

[0224] 용어 "헤테로사이클릴"은, 다르게 구체화되지 않으면, 상기에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 고리 라디칼을 나타낸다. 헤테로사이클릴 고리 라디칼은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주요 구조에 부착될 수 있다. 적절한 상황에서, 용어 "헤테로사이클릴"은 2가인, 상기에서 언급된 바와 같은 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다.

[0225] 용어 "헤테로사이클릴알킬"은, 다르게 구체화되지 않으면, 알킬 그룹에 직접적으로 결합된 상기에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 고리 라디칼을 나타낸다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼은 알킬 그룹에서의 임의의 탄소 원자에서 주요 구조에 부착될 수 있다. 그와 같은 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예는, 비체한적으로, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소페리디닐, 2-옥소페리디닐, 2-옥소페리리디닐, 옥사졸리디닐, 페페리디닐, 페페라지닐, 4-페페리도닐, 페롤리디닐, 페라졸리디닐,

퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로페라닐, 티오모폴리닐, 티아모폴리닐, 1-옥소-티오모폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모폴리닐을 포함한다.

[0226] 용어 "헤테로아릴"은, 다르게 구체화되지 않으면, 고리 원자로서 N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 14 원 방향족 고리를 나타낸다. 헤테로아릴은 모노-, 바이- 또는 트리사이클릭 고리계일 수 있다. 그와 같은 "헤테로사이클릭 고리" 또는 "헤테로아릴" 라디칼의 예는, 비체한적으로, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 퍼롤릴, 푸라닐, 퍼리디닐, 퍼리미디닐, 퍼라지닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 카바졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 아제티딜, 아크리디닐, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤조푸라닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디옥솔라닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 퍼하이드로아제피닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 테트라조일, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 퍼페리디닐, 퍼페라지닐, 2-옥소페페라지닐, 2-옥소페페리디닐, 2-옥소페롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-페페리도닐, 퍼롤리디닐, 퍼리다지닐, 옥사졸리닐, 트리아졸릴, 인다닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모폴리닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴누클리디닐, 이소티아졸리디닐, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 데카하이드로이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조파라닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로페라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티아모폴리닐, 티아모폴리닐 설폭사이드, 티아모폴리닐 설폰, 디옥사포스포라닐, 옥사디아졸릴, 크로마닐, 및 이소크로마닐을 포함한다. 헤테로아릴 고리 라디칼은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주요 구조에 부착될 수 있다. 용어 "치환된 헤테로아릴"은 또한 하나 이상의 옥사이드 (-O-) 치환체로 치환된 고리계, 예컨대 퍼리디닐 N-옥사이드를 포함한다.

[0227] 용어 "헤테로아릴알킬"은, 다르게 구체화되지 않으면, 알킬 그룹에 직접적으로 결합된 상기에서 정의된 바와 같은 헤�테로아릴 고리 라디칼을 나타낸다. 헤테로아릴알킬 라디칼은 알킬 그룹으로부터의 임의의 탄소 원자에서 주요 구조에 부착될 수 있다.

[0228] 용어 "사이클릭 고리"는 3 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 사이클릭 고리를 나타낸다.

[0229] 용어 "치환된"은, 다르게 구체화되지 않으면, 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 하이드록시, 할로겐, 카복실, 시아노, 니트로, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클릭 고리, 치환된 헤�테로사이클릴알킬 고리, 치환된 또는 비치환된 구아닌,  $-COOR^x$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-C(S)R^x$ ,  $-C(O)NR^xR^y$ ,  $-C(O)ONR^xR^y$ ,  $-NR^yR^z$ ,  $-NR^xCONR^yR^z$ ,  $-N(R^x)SOR^y$ ,  $-N(R^x)SO_2R^y$ ,  $-(=N-N(R^x)R^y)$ ,  $-NR^xC(O)OR^y$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y-$ ,  $-NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^yR^z$ ,  $-SONR^xR^y-$ ,  $-SO_2NR^xR^y-$ ,  $-OR^x$ ,  $-OR^xC(O)NR^yR^z$ ,  $-OR^xC(O)OR^y-$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-OC(O)NR^xR^y$ ,  $-R^xNR^yC(O)R^z$ ,  $-R^xOR^y$ ,  $-R^xC(O)OR^y$ ,  $-R^xC(O)NR^yR^z$ ,  $-R^xC(O)R^x$ ,  $-R^xOC(O)R^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2R^x$ , 및  $-ONO_2$ 로부터 독립적으로 선택된 치환체 중 어느 하나 또는 임의의 조합으로의 치환을 나타내며, 상기 그룹 각각에서  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$ 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클릭 고리일 수 있거나, 또는  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$  중 임의의 2개는 연결되어 동일하거나 상이할 수 있고, O,  $NR^x$  (예를 들면,  $R^x$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬일 수 있다) 또는 S로부터 선택된 헤�테로원자를 임의로 포함할 수 있는 치환된 또는 비치환된 포화된 또는 불포화된 3-10 원 고리를 형성할 수 있다. 본 발명에 의해 구상된 치환 또는 치환체의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실행가능한 화합물의 형성을 야기하는 것들이다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "안정한"은 그것의 생산, 검출 및 바람직하게는 그것의 희수, 정제 및 약제학적 조성물로의 도입을 가능하게 하는 조건에 적용될 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물 또는 구조를 나타낸다. 상기 언급된 "치환된" 그룹에서 치환체는 추가로 치환될 수 없다. 예를 들면, "치환된 알킬" 상의 치환체가 "치환된 아릴"일 때, "치환된 아릴" 상의 치환체는 "치환된 알케닐"일 수 없다.

[0230]

용어 "할로", "할라이드", 또는, 대안적으로, "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다. 용어들 "할로알킬," "할로알케닐," "할로알키닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로 그룹 또는 이들의 조합으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 구조를 포함한다. 예를 들면, 용어들 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 각각 할로가 불소인, 할로알킬 및 할로알콕시 그룹을 포함한다.

[0231]

용어 "보호 그룹" 또는 "PG"는 특정한 작용기를 차단 또는 보호하는데 이용되는 치환체를 나타낸다. 화합물 상의 다른 작용기는 반응성으로 남아있을 수 있다. 예를 들면, "아미노-보호 그룹"은 화합물에서 아미노 작용기를 차단 또는 보호하는 아미노 그룹에 부착된 치환체이다. 적합한 아미노-보호 그룹은, 비제한적으로, 아세틸, 트리플루오로아세틸, tert-부톡시카보닐 (BOC), 벤질옥시카보닐 (CBz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐 (Fmoc)을 포함한다. 유사하게, "하이드록시-보호 그룹"은 하이드록시 작용기를 차단 또는 보호하는 하이드록시 그룹의 치환체를 나타낸다. 적합한 하이드록시-보호 그룹은, 비제한적으로, 아세틸 및 실릴을 포함한다. "카복시-보호 그룹"은 카복시 작용기를 차단 또는 보호하는 카복시 그룹의 치환체를 나타낸다. 적합한 카복시-보호 그룹은, 비제한적으로,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ , 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔설포닐)에틸, 2-(p-니트로페닐설포닐)에틸, 2-(디페닐포스피노)-에틸, 및 니트로에틸을 포함한다. 보호 그룹 및 그것의 용도의 일반적인 설명에 대해서는, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991을 참고한다.

[0232]

몇몇 본원에서 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하며, 따라서 절대적인 입체화학에 관하여 (R)- 또는 (S)-로서 정의될 수 있는, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 발생시킬 수 있다. 본 발명의 화학적 독립체, 약제학적 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는, 그와 같은 모든 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 중간체 혼합물의 비-제한적인 예는 이성질체의 혼합물을 10:90, 13:87, 17:83, 20:80, 또는 22:78의 비로 포함한다. 광학 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나 종래의 기술을 사용하여 분할될 수 있다. 본원에서 기재된 화합물이 올레핀성 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유하고, 다르게 구체화되지 않을 경우, 그것은 화합물이 E 및 Z 기하 이성질체 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다.

[0233]

용어 "타우토머"는 평형 상태에서 비교적 용이한 이성질체 형태들의 상호전환을 특징으로 하는 화합물을 나타낸다. 이들 이성질체도 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. "타우토머"는 타우토머화에 의해 상호전환되는 구조적으로 뚜렷이 다른 이성질체이다. "타우토머화"는 이성질체화의 형태이며, 산-염기 화학의 서브셋으로 여겨지는 양성자성 또는 양성자-이동 타우토머화를 포함한다. "양성자성 타우토머화" 또는 "양성자-이동 타우토머화"는 결합 차수에서의 변화가 동반된 양성자의 이동, 종종 단일 결합의 인접한 이중 결합과의 교환을 수반한다. 타우토머화가 (예를 들면 용액에서) 가능한 경우, 타우토머의 화학적 평형이 도달될 수 있다. 타우토머화의 예는 케토-에놀 타우토머화이다. 케토-에놀 타우토머화의 구체적인 예는 펜탄-2,4-디온 및 4-하이드록시펜트-3-엔-2-온 타우토머의 상호전환이다. 타우토머화의 또 하나의 예는 폐놀-케토 타우토머화이다. 폐놀-케토 타우토머화의 구체적인 예는 피리딘-4-올 및 피리딘-4(1H)-온 타우토머의 상호전환이다.

[0234]

"이탈 그룹 또는 원자"는, 반응 조건 하에, 개시 물질로부터 절단되어 명시된 부위에서 반응을 촉진하는 입의의 그룹 또는 원자이다. 그와 같은 그룹의 적합한 예는 다르게 구체화되지 않으면 할로겐 원자 및 메실옥시, p-니트로벤센설포닐옥시 및 토실옥시 그룹이다.

[0235]

용어 "전구약물"은 화합물의 불활성 전구체가 정상 대사 과정에 의해 체내에서 그것의 활성 형태로 전환되는 화합물을 나타낸다. 전구약물 디자인은 일반적으로 Hardma, 등 (Eds.), Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., pp. 11-16 (1996)에서 논의된다. 철저한 논의는 Higuchi, 등, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ASCD Symposium Series, 및 Roche (ed.), *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)에서 제공된다. 예시를 위해, 전구약물은, 예를 들면, 에스테르 또는 아미드 연결부의 가수분해를 통해 약리적으로 활성 형태로 전환될 수 있으며, 그렇게 함으로써 그 결과로 생긴 생성물 상의 작용기를 도입하거나 노출시킬 수 있다. 전구약물은 내인성 화합물과 반응하여 화합물의 약리적 특성을 추가로 개선시키는, 예를 들면, 순환 반감기가 증가된 수용성 콘주케이트를 형성하도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 전구약물은, 예를 들면, 글루쿠론산, 설페이트, 글루타티온, 아미노산, 또는 아세테이트와 함께 작용기 상에서 공유 변형을 겪도록 설계될 수 있다. 수득한 콘주케이트는 불활성화되고 소변으로 배출되거나 모 화합물보다 더 강력하게 될 수 있다. 또한, 고분자량 콘주케이트도 담즙으로 배출되고, 효소로 절단되고, 혈중으로 다시 방출될 수 있으며, 그렇게 함으로써 본래 투여된 화합물의 생물학적 반감기를 효과적으로 증가시킬 수 있다.

- [0236] 용어 "에스테르"는 물을 제거하면서 산과 알코올을 반응시켜 형성된 화합물을 나타낸다. 에스테르는 일반식  $\text{RCOOR}'$ 로 나타낼 수 있다.
- [0237] 이들 전구약물 및 에스테르는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0238] 추가로 본 발명은 또한, 예를 들면, 수소의 중수소 또는 삼중수소로의 대체, 또는 탄소의  $^{13}\text{C}$  또는  $^{14}\text{C}$ -농축된 탄소로의 대체와 같이, 하나 이상의 동위원소로 농축된 원자의 존재에 대해서만 상이한 화합물을 포함한다.
- [0239] 본 발명의 화합물은 또한 그와 같은 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들면, 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들면 삼중수소 ( $^3\text{H}$ ), 요오드-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 또는 탄소-14 ( $^{14}\text{C}$ )로 방사선표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변동은, 방사성이든 아니든, 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0240] 본 발명의 일부를 형성하는 약제학적으로 허용가능한 염은 무기 기반 예컨대 Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, 및 Mn으로부터 유도된 염; 유기 기반 예컨대 N,N'-디아세틸에틸렌디아민, 글루카민, 트리에틸아민, 콜린, 하이드록사이드, 디사이클로헥실아민, 메트포르민, 벤질아민, 트리알킬아민, 및 티아민의 염; 키랄 기반 예컨대 알킬페닐아민, 글리시놀, 및 페닐 글리시놀; 천연 아미노산 예컨대 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 노르류신, 티로신, 시스틴, 시스테인, 메티오닌, 프롤린, 하이드록시 프롤린, 히스티딘, 오미틴, 라이신, 아르기닌, 및 세린의 염; 본 발명의 화합물의 알킬 할라이드, 알킬 설페이트 예컨대 MeI 및  $(\text{Me})_2\text{SO}_4$ 와의 4차 암모늄 염; 비-천연 아미노산 예컨대 D-이성질체 또는 치환된 아미노산; 구아니딘; 및 치환된 구아니딘을 포함하며, 식 중, 상기 치환체는 니트로, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 암모늄 또는 치환된 암모늄 염 및 알루미늄 염으로부터 선택된다. 염은, 적절한 경우, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 퍼클로레이트, 보레이트, 하이드로할라이드 (예를 들면, 하이드로클로라이드), 아세테이트, 타르트레이트, 말레이이트, 시트레이트, 푸마레이트, 석시네이트, 팔모에이트, 메탄설포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 벤젠설포네이트, 아스코르베이트, 글리세로포스페이트, 및 케토글루타레이트인, 산 부가 염을 포함할 수 있다.
- [0241] 본원에서 범위가 물리적 특성, 예컨대 문자량, 또는 화학적 특성, 예컨대 화학식에 대해 사용될 때, 범위의 모든 조합 및 하위조합 및 그 안의 특정 구현에도 포함되는 것으로 의도된다. 용어 "약"은 수 또는 수치 범위를 언급할 때, 언급된 수 또는 수치 범위는 실험적인 가변성 내의 (또는 통계적인 실험 오차 내의) 근사치임을 의미하며, 따라서 수 또는 수치 범위는, 예를 들면, 언급된 수 또는 수치 범위의 1% 내지 15%에서 가변적일 수 있다. 용어 "포함하는" (및 관련 용어들 예컨대 "포함하다(comprise(s))" 또는 "갖는" 또는 "포함하는 (including)")은, 예를 들면, 기재된 특징으로 "이루어진" 또는 "본질적으로 이루어진", 물질, 조성물, 방법 또는 공정 등의 임의의 조성의 구현예와 같은 구현예를 포함한다.
- [0242] 하기 약어 및 용어들은 전체에 걸쳐 명시된 의미를 가지며: AIDS = 후천성 면역 결핍 증후군; HIV = 인간 면역 결핍 바이러스; 본원에 사용된 약어는 화학적 및 생물학적 분야 내의 그것의 종래의 의미를 갖는다.
- [0243] 용어 "세포 증식"은 분할의 결과로서 세포 수가 변화되는 현상을 나타낸다. 이 용어는 또한 증식성 신호와 일치하게 세포 형태가 변화되는 (예를 들면, 크기가 증가되는) 세포 성장을 포함한다.
- [0244] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "공-투여", "조합하여 투여된" 및 그것의 문법적 동등물은 2 이상의 제제를 동물에게 투여하여 두 제제 및/또는 그것의 대사물이 동시에 동물에서 존재하게 함을 포함한다. 공-투여는 개개의 조성물로 동시에 투여, 개개의 조성물로 상이한 시간에 투여, 또는 두 제제가 존재하는 조성물로의 투여를 포함한다.
- [0245] 용어 "효과적인 양" 또는 "치료적으로 효과적인 양"은, 비제한적으로, 아래에서 정의된 바와 같은 질환 치료를 포함하는, 의도된 용도를 수행하기에 충분한 본원에서 기재된 화합물의 양을 나타낸다. 치료적으로 효과적인 양은 의도된 용도 (시험관내 또는 생체내), 또는 치료되는 대상체 및 질환 상태, 예를 들면, 대상체의 중량 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있으며, 그것은 당해분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 상기 용어는 또한 표적 세포에서 특정한 반응, 예를 들면, 혈소판 부착 및/또는 세포 이동의 감소를 유도할 용량에 적용된다. 구체적인 용량은 선택된 특정한 화합물, 추구될 투여 레지멘, 다른 화합물과 조합하여 투여되는지 여부, 투여 타이밍, 투여되는 조직, 및 운반될 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다. 일 구현예에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.1 mg 내지 5 g, 약 1 mg 내지 2.0 g, 약 100 mg 내지 1.5 g, 약 200 mg 내지 1.5 g, 약 400 mg 내지 1.5 g, 및 약 400 mg 내지 1.0 g의 범위이다.

- [0246] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료", "치료하는" 또는 "완화하는"은 상호교환적으로 사용된다. 이들 용어들은, 비제한적으로 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함하는 유익한 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 나타낸다. 치료적 이점은 치료되는 기저 장애의 박멸 또는 완화를 의미한다. 또한, 치료적 이점은, 환자가 기저 장애로 여전히 괴로워할 수 있을지라도, 기저 장애와 관련된 하나 이상의 생리적 증상의 박멸 또는 완화에 의해 달성되며, 이로써, 환자에서 개선이 관측된다. 예방적 이점의 경우, 특정한 질환의 진단이 이루어지지 않았더라도, 특정한 질환의 발병 위험이 있는 환자, 또는 질환의 하나 이상의 생리적 증상을 보고한 환자에게 조성물을 투여할 수 있다.
- [0247] 본원에 사용된 용어 "치료 효과"는 상기에서 기재된 바와 같이 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함한다. 예방적 효과는 질환 또는 병태의 출연을 지연 또는 제거하거나, 질환 또는 병태의 증상의 개시를 지연 또는 제거하거나, 질환 또는 병태의 진행을 느리게 하거나 중지시키거나 역전시키거나, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0248] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 동물, 예컨대 포유동물, 예를 들면 인간을 나타낸다. 본원에서 기재된 방법은 인간 치료제 및 수의적 용도 (예를 들면, 개, 고양이, 소, 양, 돼지, 말, 염소, 닭, 칠면조, 오리 및 거위) 둘 모두에 유용할 수 있다.
- [0249] 일부 구현예에서, 환자는 포유동물이고, 일부 구현예에서, 환자는 인간이다.
- [0250] "방사선 요법"은 의사에게 공지된 일상적인 방법 및 조성물을 사용하여, 방사선 에미터 예컨대 알파-입자 발광 방사선핵종 (예를 들면, 악티늄 및 토륨 방사선핵종), 낮은 선형 에너지 전달 (LET) 방사선 에미터 (즉, 베타 에미터), 전환 전자 에미터 (예를 들면, 스트론튬-89 및 사마륨- 153-EDTMP), 또는 비제한적으로 x-선, 감마선, 및 중성자를 포함하는 높은-에너지 방사선에 환자를 노출시키는 것을 의미한다.
- [0251] 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 비제한적으로, 임의의 및 모든 용매, 분산매, 코팅물, 항균제 및 항진균제, 등장의 및 흡수 지연제, 하나 이상의 적합한 회석제, 충전제, 염, 봉해제, 결합제, 윤활제, 활제, 습윤제, 조절 방출 매트릭스, 착색제/풍미제, 캐리어, 베페, 안정제, 가용화제, 및 이들의 조합을 포함한다. 임의의 종래의 매질 또는 제제가 활성 성분과 불양립성인 경우는 제외하고, 본 발명의 치료적 조성물에서의 그것의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분도 또한 조성물에 편입될 수 있다.
- [0252] 본원에서 사용된 바와 같이 "염증성 반응"은 발적, 열, 팽윤 및 통증 (즉, 염증)을 특징으로 하고, 전형적으로 조직 부상 또는 파괴를 수반한다. 염증성 반응은 보통 조직의 부상 또는 파괴에 의해 유발된 국재화된, 보호성 반응이며, 그것은 해로운 인자 및 손상된 조직을 파괴하고, 약화시키거나 벽으로 분리 (격리)하는 역할을 한다. 염증성 반응은 백혈구의 유입 및/또는 백혈구 (예를 들면, 중성구) 화학주성과 명백히 관련된다. 염증성 반응은 병원성 유기체 및 바이러스에 의한 감염, 비감염성 수단 예컨대 외상 또는 심근경색증 또는 뇌출중 후 재판류, 외래 항원에 대한 면역 반응, 및 자가면역 질환으로부터 야기될 수 있다. 본 발명에 따르는 방법 및 화합물로의 치료를 잘 받아들이는 염증성 반응은 특이적 방어 시스템의 반응과 관련된 병태 뿐만 아니라 비-특이적 방어 시스템의 반응과 관련된 병태를 포함한다.
- [0253] 본 발명의 치료 방법은 염증 세포 활성화와 관련된 병태의 완화를 위한 방법을 포함한다. "염증 세포 활성화"는 중식성 세포 반응 (비제한적으로, 사이토카인, 항원 또는 자가-항체 포함), 가용성 매개체의 생산 (비제한적으로 사이토카인, 산소 라디칼, 효소, 프로스타노이드, 또는 혈관활성 아민 포함), 염증 세포 (비제한적으로 단핵구, 대식세포, T 림프구, B 림프구, 과립구 (중성구, 호염기구, 및 호산구를 포함하는 다형핵 백혈구) 비만 세포, 수지상 세포, 랑게르한스 세포, 및 내피 세포 포함)에서 신규 또는 증가된 수의 매개체의 세포 표면 발현 (비제한적으로, 주요 조직적합성 항원 또는 세포 부착 분자 포함)의 자극에 의한 유도를 나타낸다. 이들 세포에서 이들 표현형 중 하나 또는 이들의 조합의 활성화는 염증성 병태의 개시, 영속화, 또는 악화에 기여할 수 있음이 당해분야의 숙련가에 의해 인정될 것이다.
- [0254] 본원에서 사용된 바와 같이 "자가면역 질환"은 조직 손상이 자신의 체내 구성요소에 대한 체액성 또는 세포-매개된 반응과 관련되는 임의의 그룹의 장애를 나타낸다. 본원에서 사용된 바와 같이 "이식 거부" (또는 "이식술 거부")는 (그라프팅된 조직 및 주변 조직의 기능 상실, 통증, 팽윤, 백혈구증가증, 및 혈소판감소증을 특징으로 하는, 기관 또는 세포 (예를 들면, 골수) 포함하는) 그라프팅된 조직에 대해 유도된 임의의 면역 반응을 나타낸다. 본원에서 사용된 바와 같이 "알러지성 질환"은 알러지로부터 초래되는 임의의 증상, 조직 손상, 또는 조직 기능의 상실을 나타낸다. 본원에서 사용된 바와 같이 "관절염 질환"은 다양한 원인론에 기인하는 관절의 염증성 병변을 특징으로 하는 임의의 질환을 나타낸다. 본원에서 사용된 바와 같이 "피부염"은 다양한 원인론에 기인하

는 피부의 염증을 특징으로 하는 피부 질환의 거대 패밀리 중 어느 것을 나타낸다.

[0255] 본 발명의 방법은 생체내 또는 생체외의 세포 집단에 적용될 수 있다. "생체내"는 동물 또는 인간 내 또는 대상체의 체내에서와 같이 살아있는 개체 내를 의미한다. 이 맥락에서, 본 발명의 방법은 개체에서 치료적으로 또는 예방적으로 사용될 수 있다. "생체외" 또는 "시험관내"는 살아있는 개체의 외부를 의미한다. 생체외 세포 집단의 예는 시험관내 세포 배양물, 및 비제한적으로 개체로부터 수득된 유체 또는 조직 샘플을 포함하는 생물학적 샘플을 포함한다. 그와 같은 샘플은 당해분야에서 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다. 예시적인 생체액 샘플은 혈액, 뇌척수액, 소변, 및 타액을 포함한다. 예시적인 조직 샘플은 종양 및 그것의 생검을 포함한다. 이러한 맥락에서, 본 발명은 치료적 및 실험적인 목적을 포함하는, 다양한 목적에 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명은 주어진 적용증, 세포형, 개체, 및 다른 파라미터에 대한 글루타미나제 저해제의 최적의 투여 계획 및/또는 용량을 결정하기 위해 생체외 또는 시험관내에서 사용될 수 있다. 그와 같은 사용으로부터 수집된 정보는 실험적 또는 진단 목적을 위해 사용되거나 생체내 치료를 위한 프로토콜을 설정하기 위해 병상에서 사용될 수 있다. 본 발명이 적용될 수 있는 다른 생체외 용도는 아래에 기재되어 있고 당해분야의 숙련가에게 분명할 것이다.

#### 약제학적 조성물

[0257] 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 활성 성분을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 본원에 기재된 장애 중 어느 것에 투여될 수 있다.

[0258] 대상 약제학적 조성물은 전형적으로 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 활성 성분으로서 제공하도록 제형화된다. 원하는 경우, 약제학적 조성물은 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 캐리어 또는 부형제, 예컨대 불활성 고형 희석제 및 충전제, 멸균된 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함하는 희석제, 투과 증강제, 가용화제 및 아쥬반트를 함유한다.

[0259] 약제학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 제제와 함께 투여될 수 있으며, 그것은 또한 전형적으로 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 원하는 경우, 대상 화합물 및 다른 물질(들)은 제제로 혼합될 수 있거나 두 성분은 별도로 또는 동시에 조합하여 사용되는 개개의 제제로 제형화될 수 있다.

[0260] 방법은 본 발명의 화합물을 그 자체로 투여하거나, 또는 각 경우에 임의로 하나 이상의 적합한 희석제, 충전제, 염, 봉해제, 결합제, 윤활제, 활제, 습윤제, 조절 방출 매트릭스, 착색제/풍미제, 캐리어, 부형제, 버퍼, 안정제, 가용화제, 및 이들의 조합을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 조합물로 투여함을 포함한다.

[0261] 다양한 약제학적 조성물의 제조법은 당해기술에 공지되어 있다. 예를 들면, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G., eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)을 참고하며, 이를 모두는 그 전체가 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0262] 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 화합물의 작용 부위로의 전달을 가능하게 하는 임의의 경로, 예컨대 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 혈관내, 복강내 주사 또는 주입 포함), 국소 투여 (예를 들면 경피 도포), 직장 투여에 의해, 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달을 통해, 또는 흡입을 통해 투여될 수 있다. 화합물은 또한 지방질내로 또는 척추강내로 투여될 수 있다.

[0263] 조성물은 고체, 반-고체, 액체 또는 기체 형태로 투여될 수 있거나, 건조된 분말, 예컨대 동결건조된 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들면, 고형 복용 형태 예컨대 캡슐, 샤프트, 카세, 젤라틴, 페이퍼, 정제, 캡슐, 좌약, 펠렛, 알약, 트로키, 및 로젠지를 포함하는, 전달에 편리한 형태로 패키징될 수 있다. 패키징의 유형은 일반적으로 원하는 투여 경로에 의존적일 것이다. 이식가능 지속 방출 제형도 경피 제형으로서 또한 고려된다.

#### 치료 방법

[0265] 본 발명은 또한, 비제한적으로, 글루타미나제의 과발현과 관련된 질환 및/또는 과잉의 글루타민에 기인하는 질환을 포함하는 질환 상태를 치료하기 위해 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하는 방법을

제공한다.

- [0266] 본원에 제공된 치료 방법은 상기 대상체에게 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 자가면역 질환을 포함하는, 염증 장애의 치료 방법을 제공한다. 본 방법은 포유동물에게 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0267] 본 발명의 치료 방법은 인간 의약 및 수의적 의약 분야에서 유용한 것으로 인정될 것이다. 따라서, 치료될 개체는 포유동물, 바람직하게는 인간, 또는 다른 동물일 수 있다. 수의적 목적을 위해, 개체는 비제한적으로 소, 양, 돼지, 말, 및 염소를 포함하는 농장 동물; 반려 동물 예컨대 개 및 고양이; 외래 동물 및/또는 동물원 동물; 마우스, 랙트, 토끼, 기니아 피그, 및 햄스터를 포함하는 실험실 동물; 및 가금 예컨대 닭, 칠면조, 오리 및 거위를 포함한다.
- [0268] 일부 구현예에서, 염증성 또는 자가면역 질환의 치료 방법은 대상체 (예를 들면 포유동물)에게 글루타미나제를 저해하는, 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 그와 같은 글루타미나제의 저해는 본원에 기재된 임의의 질환 또는 병태를 치료하는데 유리할 수 있다. 예를 들면, 글루타미나제의 저해는 염증성 질환과 관련된 염증성 반응, 자가면역 질환, 또는 비제한적으로 천식, 폐공기증, 알러지, 피부염, 류마티스성 관절염, 건선, 홍반성 낭창, 또는 이식편 대 숙주 질환을 포함하는 바람직하지 않은 면역 반응과 관련된 질환을 저해할 수 있다. 글루타미나제의 저해는 추가로, 박테리아, 바이러스 및/또는 진균 감염을 감소시키는 능력에서의 수반되는 감소 없이, 염증성 또는 바람직하지 않은 면역 반응의 감소를 제공할 수 있다.
- [0269] 다른 구현예에서, 본 발명은 비제한적으로 폐엽, 늑막 공동, 기관지 튜브, 기관, 상부 기도, 또는 호흡을 위한 신경 및 근육에 영향을 주는 질환을 포함하는 호흡기 질환을 치료하는데 상기 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 방법은 폐쇄성 폐 질환을 치료하는데 제공된다. 만성적 폐쇄성 폐 질환 (COPD)은 기류 폐색 또는 제한을 특징으로 하는 기도 질환 그룹에 대한 포괄적인 용어이다. 이러한 포괄적 용어에 포함되는 병태는 만성적 기관지염, 폐공기증, 및 기관지 확장증을 포함한다.
- [0270] 또 하나의 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물은 천식의 치료에 사용된다. 또한, 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물은 내독소혈증 및 폐혈증의 치료에 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물은 류마티스성 관절염 (RA)의 치료에 사용된다. 또 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물은 접촉 또는 아토피 피부염의 치료에 사용된다. 접촉 피부염은 자극 피부염, 광독성 피부염, 알러지성 피부염, 광알러지성 피부염, 접촉 두드러기, 전신 접촉-유형 피부염 등을 포함한다. 자극 피부염은 너무 많은 물질이 피부에 사용될 때 또는 피부가 어떤 물질에 민감할 때 발생할 수 있다. 때때로 습진이라고도 불리는 아토피 피부염은, 아토피성 피부 질환인 일종의 피부염이다.
- [0271] 본 발명은 또한 포유동물에서 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 과증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 암 예컨대 급성 골수 백혈병, 가슴샘, 뇌, 폐, 편평상피 세포, 피부, 눈, 망막모세포종, 안구내 흑색종, 구강 및 구강인두, 방광, 위 (gastric), 위(stomach), 췌장, 방광, 유방, 자궁경부, 머리, 목, 신장(renal), 신장(kidney), 간, 난소, 전립선, 결장직장, 식도, 고환, 부인과, 갑상선, CNS, PNS, AIDS-관련된 (예를 들면 림프종 및 카포시 육종) 또는 바이러스-유도된 암의 치료에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 비-암성 과증식성 장애 예컨대 피부의 양성 비대증 (예를 들면, 건선), 재협착증, 또는 전립선 (예를 들면, 양성 전립선 비대 (BPH))의 치료에 관한 것이다.
- [0272] 본 발명은 또한 포유동물에게 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 맥관형성 또는 혈관신생과 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 종양 혈관신생, 만성적 염증성 질환 예컨대 류마티스성 관절염, 죽상경화증, 염증성 장 질환, 피부 질환 예컨대 건선, 습진, 및 경피증, 당뇨병, 당뇨 망막병증, 미숙아 망막증, 연령 관련 황반 변성, 혈관종, 신경아교종, 흑색종, 카포시 육종 및 난소, 유방, 폐, 췌장, 전립선, 결장 및 표피 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0273] 본 발명의 방법에 따라서 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 환자는, 예를 들면, 건선; 재협착증; 죽상경화증; BPH; 유방암 예컨대 유선의 관 조직에서의 관상 암종, 수질 암종, 콜로이드 암종, 관상 암종, 및 염증성 유방암; 상피성 난소 종양 예컨대 난소에서의 선암종 및 난소로부터 복강으로 이동한 선암종을 포함하는

난소암; 자궁경부암 예컨대 편평상피 세포 암종 및 선암종을 포함하는 자궁경부 상피에서의 선암종; 전립선암, 예컨대 하기로부터 선택되는 전립선암: 선암종 또는 골로 이동된 선암종; 췌장암 예컨대 췌장 관 조직에서의 상피 암종 및 췌관에서의 선암종; 방광암 예컨대 방광에서의 이행 세포 암종, 요상피 암종 (이행 세포 암종), 방광을 라이닝(lining)하는 요상피 세포에서의 종양, 편평상피 세포 암종, 선암종, 및 소세포 암; 백혈병 예컨대 급성 골수 백혈병 (AML), 급성 럼프구 백혈병, 만성적 럼프구성 백혈병, 만성적 골수성 백혈병, 모발세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성적 골수성 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성적 럼프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 및 골수이형성 증후군 (MDS); 골암; 폐암 예컨대 편평상피 세포 암종, 선암종, 및 대세포 미분화된 암종으로 분할되는 비-소세포 폐암 (NSCLC), 및 소세포 폐암; 피부암 예컨대 기저 세포 암종, 흑색종, 편평상피 세포 암종, 및 때때로 편평상피 세포 암종으로 발전되는 피부병태인 광선각화증; 눈 망막모세포종; 피부 또는 안구내 (눈) 흑색종; 일차 간암 (간에서 개시되는 암); 신장암; 갑상선암 예컨대 유두상, 여포성, 수질 및 역형성; AIDS-관련된 럼프종 예컨대 미만성 큰 B-세포 럼프종, B-세포 면역아세포성 럼프종 및 작은 비-절단 세포 럼프종; 카포시 육종; B형 간염 바이러스 (HBV), C형 간염 바이러스 (HCV), 및 간세포 암종을 포함하는 바이러스-유도된 암; 인간 럼프친화성 바이러스-1형 (HTLV-I) 및 성인 T-세포 백혈병/럼프종; 및 인간 유두종 바이러스 (HPV) 및 자궁경부암; 신경아교종 (별아교세포종, 역형성 별아교세포종, 또는 교모세포종 다형성), 희소돌기아교세포종, 뇌실막세포종, 수막종, 럼프종, 신경집종, 및 수모세포종을 포함하는, 중추신경계 암 (CNS) 예컨대 원발성 뇌 종양; 신경섬유종 및 신경집종, 악성 섬유질세포종, 악성 섬유질 조직구종, 악성 수막종, 악성 중피종, 및 악성 혼합된 뮬러리안(Mullerian) 종양을 포함하는, 말초 신경계 (PNS) 암 예컨대 청신경종 및 악성 말초 신경 덮개 종양 (MPNST); 구강 및 구강인두 암 예컨대, 하인두 암, 후두 암, 비인두 암, 및 구강인두 암; 위암 예컨대 럼프종, 위 기질 종양, 및 유암종; 고환암 예컨대 정상피종 및 비정상피종을 포함하는 생식세포 종양 (GCTs), 및 라이디히(Leydig) 세포 종양 및 세르톨리(Sertoli) 세포 종양을 포함하는 생식샘 기질 종양; 가슴샘 암 예컨대 흉선종, 흉선 암종, 호지킨 질환, 비-호지킨 럼프종 카르시노이드 또는 유암종; 직장암; 및 결장암을 갖는 것으로 진단된 환자를 포함한다.

[0274] 또 하나의 측면에서, 본 발명은 백혈구의 기능을 방해하거나 파골세포의 기능을 방해하는 방법을 제공한다. 이 방법은 백혈구 또는 파골세포를 기능 방해 양의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0275] 본 발명의 또 하나의 측면에서, 방법은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 약제학적 조성물을 대상체의 눈에 투여하여 안과 질환을 치료하는데 제공된다.

[0276] 본 발명은 추가로, 글루타미나제를, 글루타미나제 효소의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시켜 글루타미나제를 저해하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 글루타미나제 효소를, 글루타미나제 효소의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시켜 글루타미나제 효소 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 글루타미나제 효소 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 그와 같은 저해는 용액, 하나 이상의 글루타미나제 효소를 발현시키는 세포, 글루타미나제를 발현시키는 세포를 포함하는 조직, 또는 글루타미나제를 발현시키는 유기체에서 일어날 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명은 동물 (포유동물 예컨대 사람 포함)을, 상기 동물에서 글루타미나제 효소의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시켜 상기 동물에서 글루타미나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다.

[0277] 본원에 기재된 하기 일반적인 방법론은 본 발명의 화합물을 제조하고 사용하는 방식 및 방법을 제공하며, 제한하기보다는 예증적이다. 제공된 방법론의 추가의 변형 및 추가의 신규한 방법이 또한 본 발명의 목적을 달성하고 제공하기 위해 고안될 수 있다. 따라서, 본원 명세서에 정의된 바와 같이 본 발명의 사상 및 범위 내에 속하는 다른 구현예가 존재할 수 있음이 이해되어야 한다.

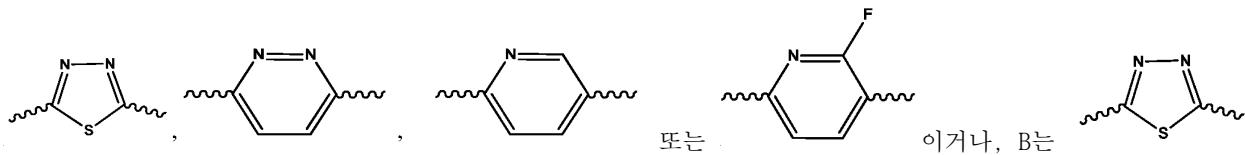
[0278] 본 발명의 예증적인 화합물은 상기 표 1에 명시된 것들 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명은 이들 화합물로만 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다.

#### 일반적인 제조 방법

[0280] 본 발명의 화합물은 하기 공정에 의해 제조될 수 있다. 다르게 명시되지 않으면, 변수 (예를 들면  $R^1$ ,  $R^2$ , P, Q, A, B 및 L)는, 아래의 식에서 사용될 때, 식 (I)과 관련하여 상기에서 기재된 그룹들을 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 이들 방법 변형이 있거나 없이 상기에서 제공된 바와 같은 식 (I)의 다른 화합물에 유사하게 적용될 수 있다.

[0281] 반응식 1: 이러한 반응식은 식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공하고, 상기 식 중,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 치환

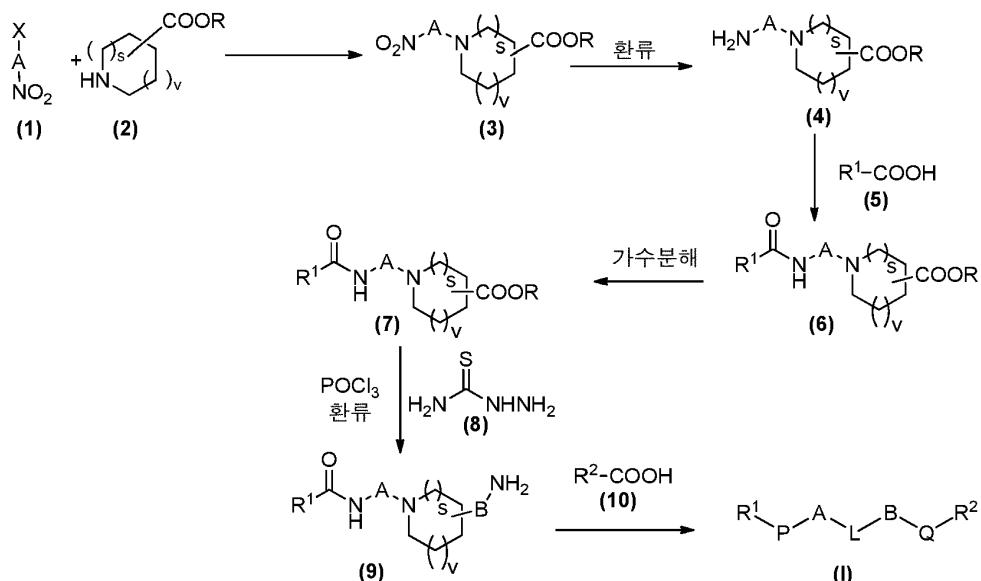
된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, P 및 Q는 독립적으로  $-NR^X C(O)-(CR^X R^Y)_r-$  또는  $-C(R^X R^Y)_r-C(O)-NR^X-$ 이고, L은  $-L_1-L_2-L_3-$ 이고, 식 중,  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 14 원 헤테로사이클이고,  $L_1$  및  $L_3$ 는 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (예컨대 메틸)이고, A는,



이고 r은 0 또는 1이고, 그리고 모든 다른 변수 ( $R^X$  및  $R^Y$  포함)은 식 (I)과 관련하여 상기에서 기재된 바와 같다.

[0282]

## 반응식 1



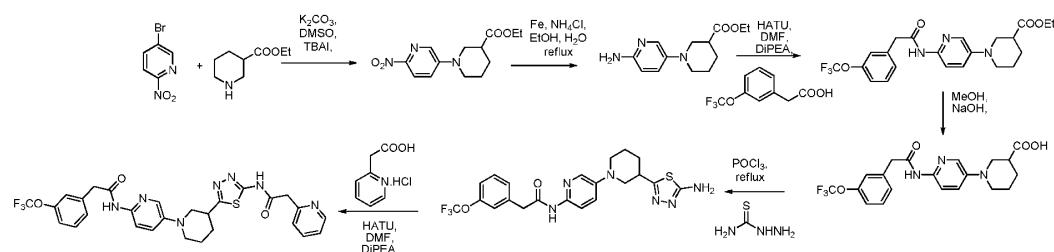
[0283]

[0284]

식 (1) (식 중, s 및 v는 0 또는 1이고 R는 알킬임)의 화합물은 식 (2)의 화합물과 커플링되어 식 (3)의 화합물을 형성할 수 있다. 식 (3)의 화합물은 환원되어 적합한 환원제 예컨대, 예를 들면,  $Fe/NH_4Cl$ , EtOH 및 물을 사용하여 식 (4)의 화합물을 형성할 수 있다. 그 다음 식 (4)의 화합물은 식 (5)의 화합물과 커플링되어, 예를 들면, HATU, DMF 및 DIPEA의 존재에서 식 (6)의 화합물을 형성할 수 있다. 그 다음 식 (6)의 화합물은 식 (7)의 화합물을 얻을 수 있고, 그 다음 이것은 식 (8)의 화합물과 반응되어  $POCl_3$ 의 존재에서 식 (9)의 화합물을 형성할 수 있다. 그 다음 식 (9)의 화합물은 예를 들면, HATU, DMF 및 DIPEA의 존재에서 식 (10)의 화합물과 커플링되어, 식 (I)의 화합물을 형성할 수 있다. 이러한 반응식은 아래의 실례 1 및 2에서 실증된다.

[0285]

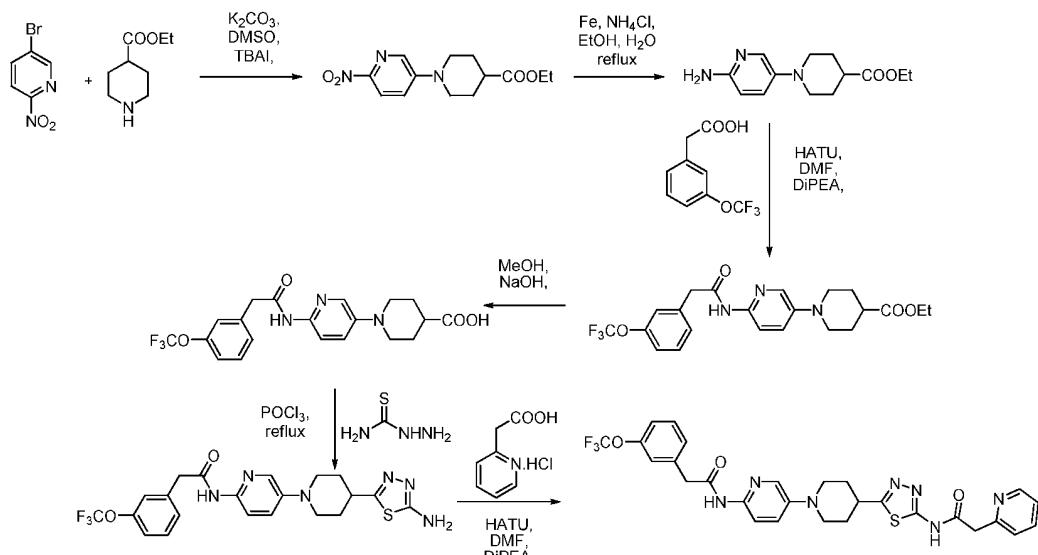
## 실례 1



[0286]

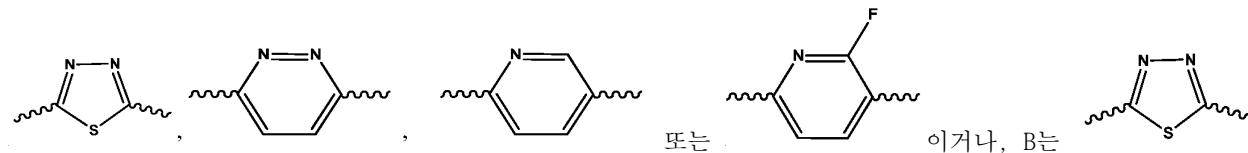
[0287]

설례 2



[0288]

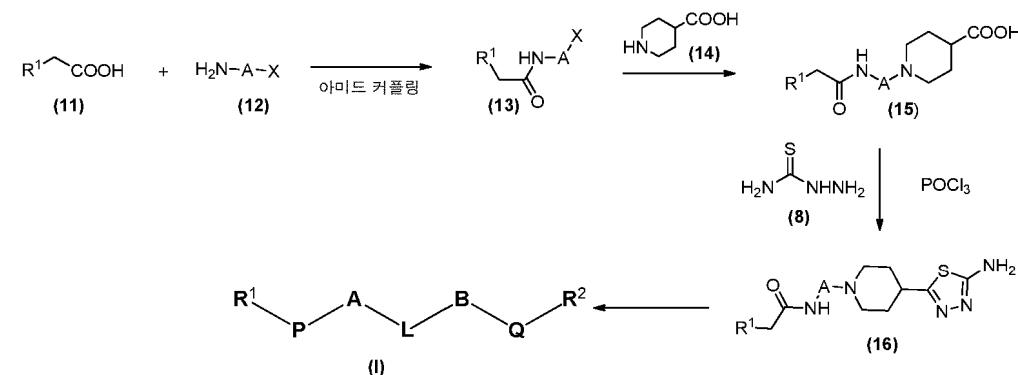
반응식 2: 이러한 반응식은 식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공하고, 상기 식 중  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, P 및 Q는 독립적으로  $-NR^xC(O)-(CR^xR^y)_r$  또는  $-C(R^xR^y)_r-C(O)-NR^x-$ 이고, L은  $-L_1-L_2-L_3-$ 이고, 식 중,  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 14 원 헤테로사이클릴이고,  $L_1$  및  $L_3$ 는 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (예컨대 메틸)이고, A는,



이고  $r$ 은 0 또는 1이고, 그리고 모든 다른 변수 ( $R^x$  및  $R^y$  포함)은 식 (I)과 관련하여 상기에서 기재된 바와 같다.

[0290]

반응식 2

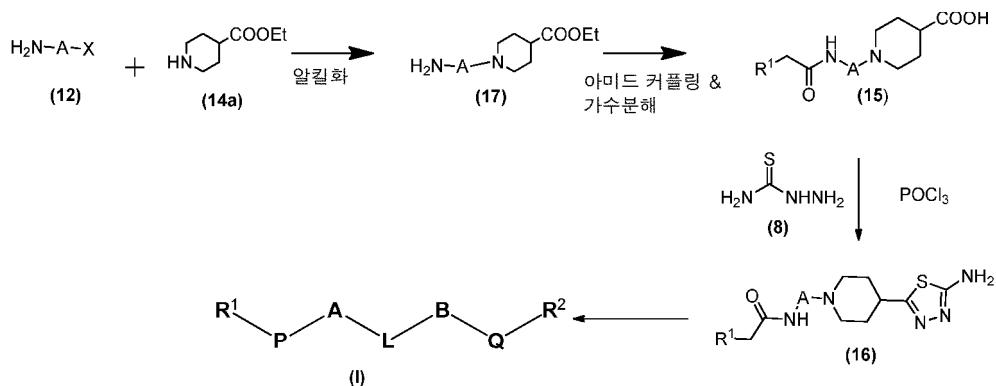


[0291]

식 (11)의 화합물은 식 (12) (식 중, X는 이탈 그룹임)의 화합물과 커플링되어 식 (13)의 화합물을 형성할 수 있다. 식 (13)의 화합물은 식 (14)의 화합물과 반응되어 식 (15)의 화합물을 형성할 수 있고, 그 다음 이 화합물은 예를 들면,  $POCl_3$ 의 존재에서 식 (8)의 화합물과 반응되어, 식 (16)의 화합물을 형성할 수 있다. (16)의 화합물은 식  $R^2-CH_2-COOH$ 의 화합물과 커플링되어 식 (I)의 화합물을 얻을 수 있고, 식 중, 상기 변수는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0293]

## 반응식 2a



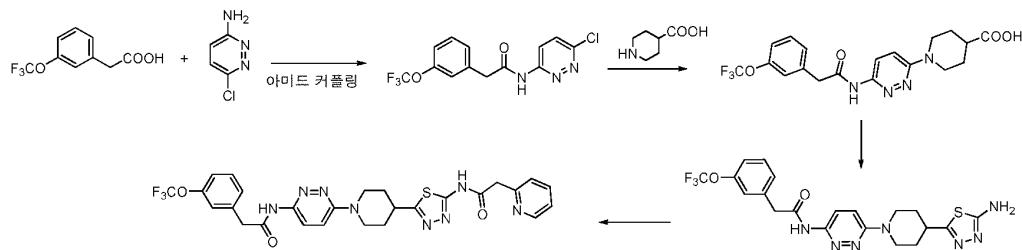
[0294]

[0295]

식 (12)의 화합물은 식 (14a)의 화합물과 커플링되어 식 (17)의 화합물을 형성할 수 있다. 식 (17)의 화합물은 식  $R^1\text{-CH}_2\text{-COOH}$ 의 화합물과 반응되고 그 다음 에스테르 가수분해로 식 (15)의 화합물을 형성할 수 있다. 그 다음 식 (15)의 화합물은 예를 들면,  $\text{POCl}_3$ 의 존재에서 식 (8)의 화합물과 반응되어, 식 (16)의 화합물을 형성할 수 있고, 이 화합물은 식  $R^2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ 의 화합물과 커플링되어 식 (I)의 화합물을 얻을 수 있고, 식 중, 상기 변수는 상기에서 정의된 바와 같다. 이러한 반응식은 아래의 실례 1 및 2에서 실증된다.

[0296]

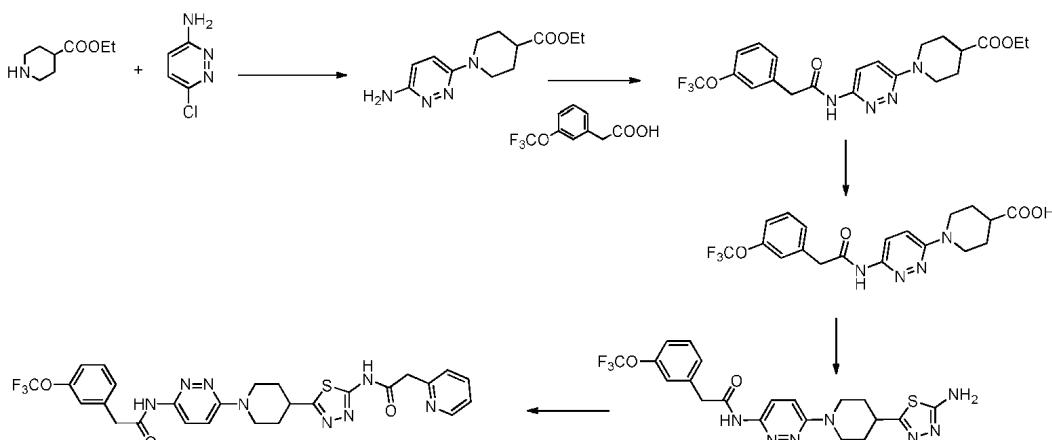
## 실례 1



[0297]

[0298]

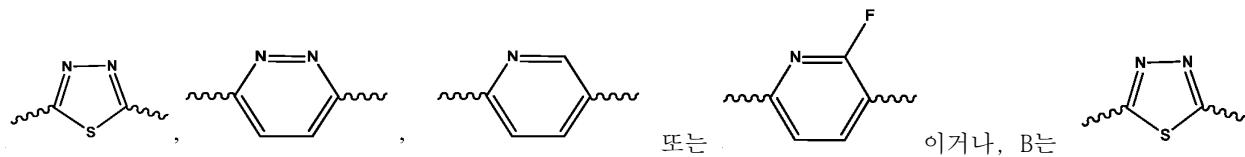
## 실례 2



[0299]

[0300]

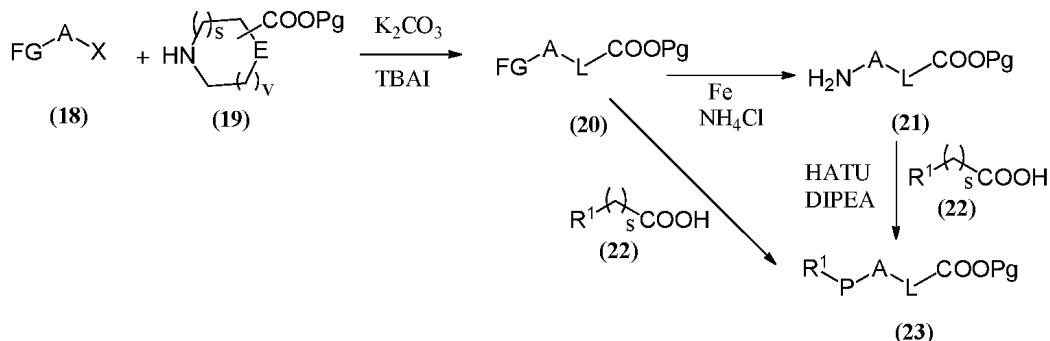
반응식 3: 이러한 반응식은 식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공하고, 상기 식 중,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, P 및 Q는 독립적으로  $-\text{NR}^x\text{C(O)}\text{-}(\text{CR}^x\text{R}^y)_r-$  또는  $-\text{C(R}^x\text{R}^y)_r\text{-C(O)-NR}^x-$ 이고, L은  $-\text{L}_1\text{-L}_2\text{-L}_3-$ 이고, 식 중,  $\text{L}_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 14 원 헤테로사이클이고,  $\text{L}_1$  및  $\text{L}_3$ 는 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬 (예컨대 메틸)이고, A는,



이고  $r$ 은 0 또는 1이고,  $s$ 는 0 또는 1이고,  $v$ 는 0 또는 1이고 모든 다른 변수 ( $R^x$  및  $R^y$  포함)은 식 (I)과 관련하여 상기에서 기재된 바와 같다.

[0301]

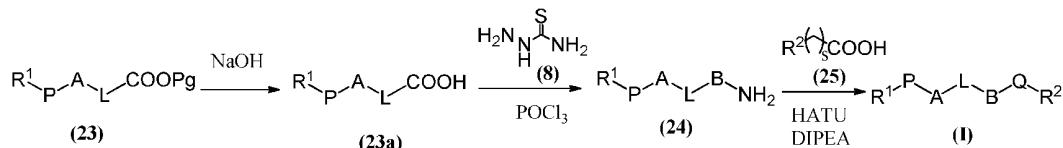
단계-1



[0302]

[0303]

단계-2



[0304]

단계-1: 식 (18) (식 중, FG는 니트로 또는 아미노이고 X는 이탈 그룹 예컨대 브롬임)의 화합물은, 임의로 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (TBAI) 및 적합한 염기 예컨대  $K_2CO_3$ 의 존재에서 식 (19) (식 중, Pg는 보호 그룹임)의 화합물과 커플링되어 식 (20)의 화합물을 형성할 수 있다. 식 (20) (식 중,  $FG_1$ 는 니트로 ( $-NO_2$ )임)의 화합물은 환원되어 식 (21)의 화합물을 형성할 수 있고, 이 화합물은 식 (22)의 화합물과 커플링되어 식 (23)의 화합물을 형성할 수 있다. 대안적으로, 식 (20) (식 중,  $FG_2$ 는 아미노 ( $-NH_2$ )임)의 화합물은 식 (22)의 화합물과 커플링되어 식 (23)의 화합물을 형성할 수 있다.

[0305]

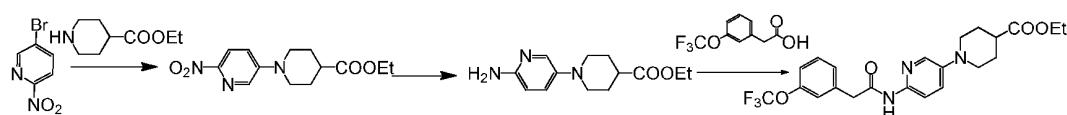
단계-2: 식 (23)의 화합물은 탈보호되어 식 (23a)의 화합물을 형성할 수 있다. 식 (23a)의 화합물은 예를 들면  $POCl_3$ 의 존재에서 식 (8)의 화합물과 반응되어, 식 (24)의 화합물을 형성할 수 있고, 이 화합물은 적합한 시약 예컨대 HATU 및 DIPEA의 존재에서 식 (25)의 화합물과 커플링되어 식 (I)의 화합물을 형성할 수 있다. 이러한 반응식은 아래의 실례 1 및 2에서 실증된다.

[0306]

실례 1

[0307]

단계-1:



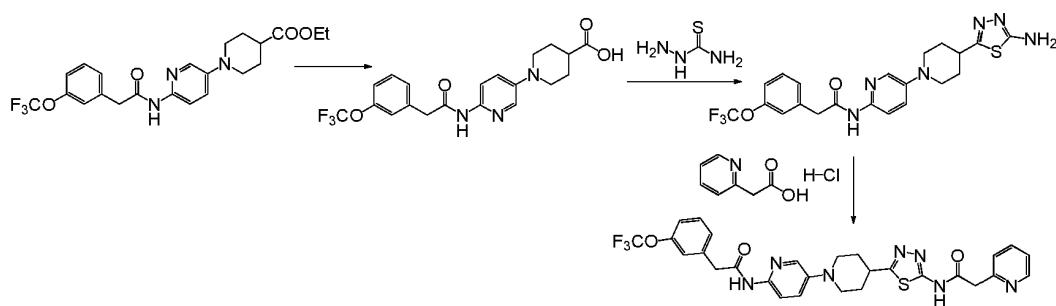
[0308]

단계-2:

[0309]

[0310]

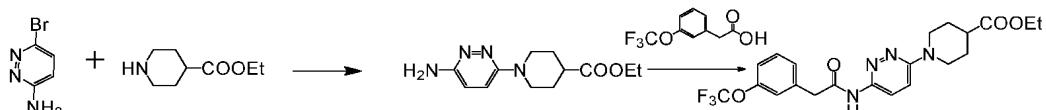
단계-2:



[0311]

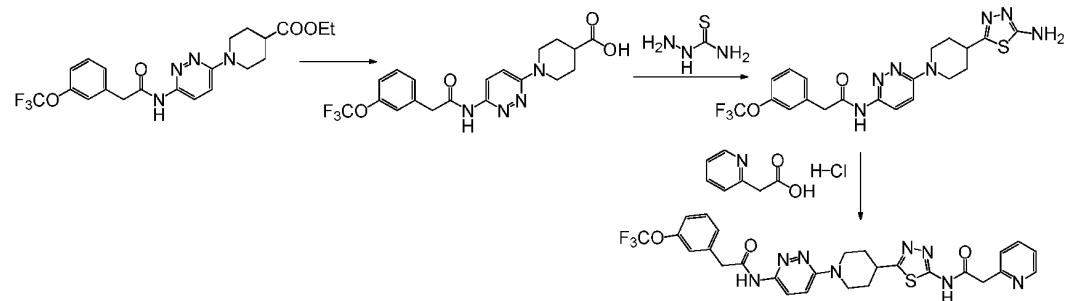
[0312] 실험 2

[0313] 단계-1:



[0314]

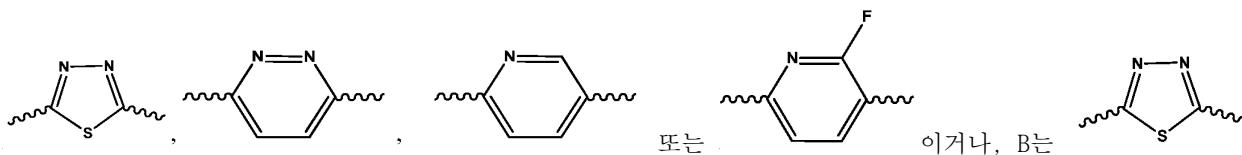
단계-2:



[0315]

[0316]

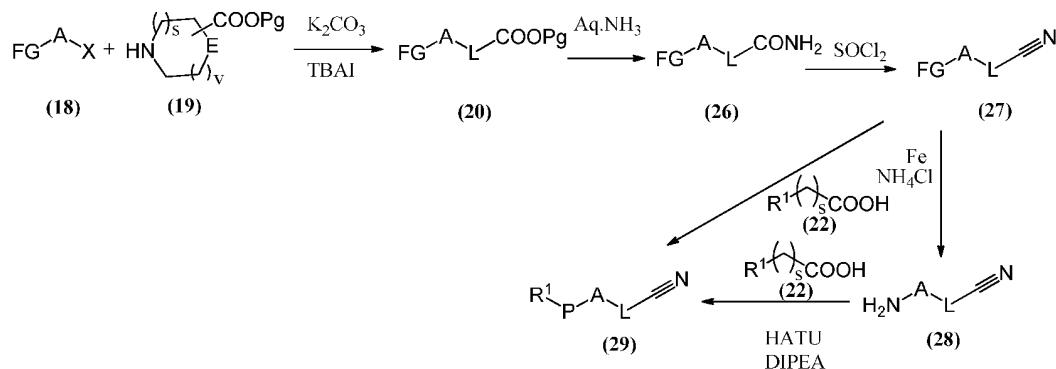
반응식 4: 이러한 반응식은 식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공하고, 상기 식 중,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고,  $P$  및  $Q$ 는 독립적으로  $-NR^x C(O)-(CR^x R^y)_r-$  또는  $-C(R^x R^y)_r-C(O)-NR^x-$ 이고,  $L$ 은  $-L_1-L_2-L_3-$ 이고, 식 중,  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 14 원 헤테로사이클이고,  $L_1$  및  $L_3$ 는 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (예컨대 메틸)이고,  $A$ 는,



이고  $r$ 은 0 또는 1이고,  $s$ 는 0 또는 1이고,  $v$ 는 0 또는 1이고 모든 다른 변수 ( $R^x$  및  $R^y$  포함)은 식 (I)과 관련하여 상기에서 기재된 바와 같다.

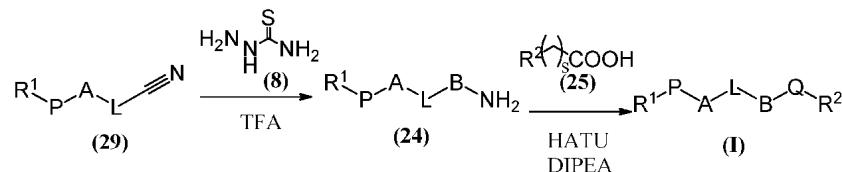
[0318]

단계-1:



[0319]

[0320] 단계-2:



[0321]

[0322] 단계-1:

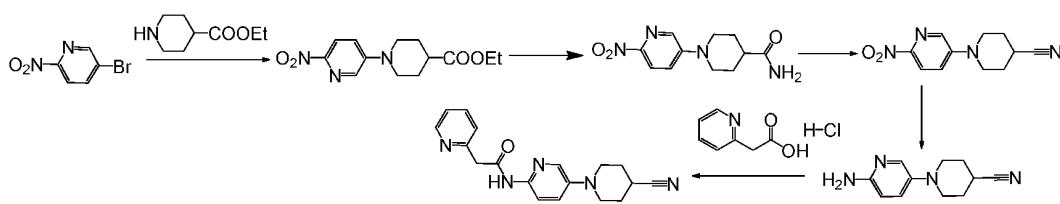
식 (18) (식 중, FG는 니트로 또는 아미노이고 X는 이탈 그룹 예컨대 브롬임)의 화합물은, 예를 들면 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (TBAI) 및 적합한 염기 예컨대  $K_2CO_3$ 의 존재에서 식 (19) (식 중, Pg는 보호 그룹임)의 화합물과 커플링되어 식 (20)의 화합물을 형성할 수 있다. 식 (20)의 화합물은 암모니아수를 사용하여 전환되어 식 (26)의 화합물을 형성할 수 있고, 이 화합물은 예를 들면 티오닐 클로라이드를 사용하여 전환되어, 식 (27)의 화합물을 형성할 수 있다. 식 (27) (식 중,  $FG_1$ 는 니트로 ( $-NO_2$ )임)의 화합물은 환원되어 화합물 (28)을 형성할 수 있고 이 화합물은 적합한 시약 예컨대 HATU 및 DIPEA의 존재에서 식 (22)의 화합물과 커플링되어 식 (29)의 화합물을 형성할 수 있다. 대안적으로, 식 (27) (식 중,  $FG_2$ 는 아미노 ( $-NH_2$ )임)의 화합물은 적합한 시약 예컨대 HATU 및 DIPEA의 존재에서 식 (22)의 화합물과 커플링되어 식 (29)의 화합물을 형성할 수 있다.

[0323]

단계-2: 식 (29)의 화합물은 식 (8)의 화합물과 반응되어 식 (24)의 화합물을 형성할 수 있다. 식 (24)의 화합물은 적합한 시약 예컨대 HATU 및 DIPEA의 존재에서 식 (25)의 화합물과 커플링되어 식 (I)의 화합물을 형성할 수 있다. 이러한 반응식은 아래의 실례 1 및 2에서 실증된다.

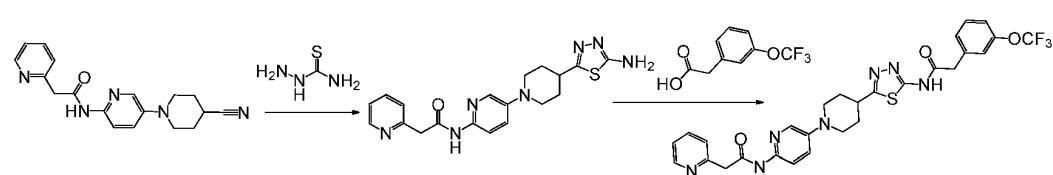
[0324] 실례

[0325] 단계-1:



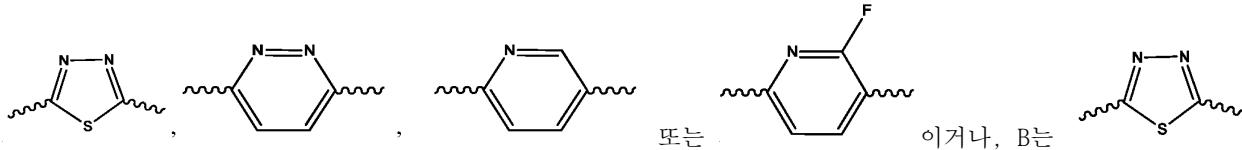
[0326]

단계-2:



[0328]

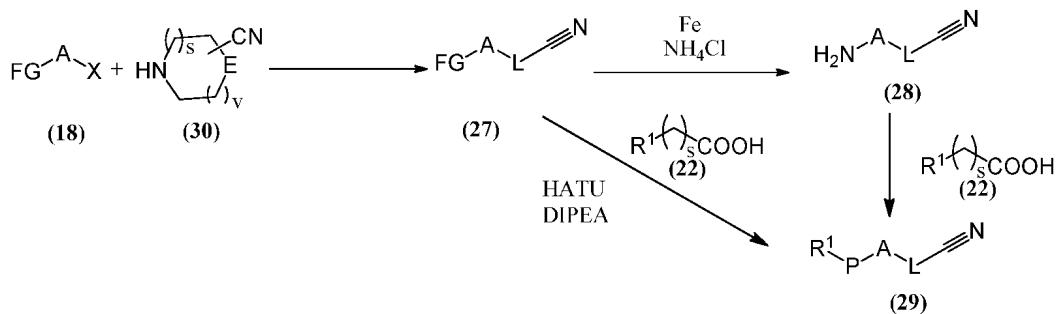
[0329] 반응식 5: 이러한 반응식은 식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공하고, 상기 식 중,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, P 및 Q는 독립적으로  $-NR^X C(O)-(CR^X R^Y)_r-$  또는  $-C(R^X R^Y)_r-C(O)-NR^X-$ 이고, L은  $-L_1-L_2-L_3-$ 이고, 식 중,  $L_2$ 는 치환된 또는 비치환된 3 내지 14 원 헤테로사이클이고,  $L_1$  및  $L_3$ 는 부재이거나 치환된 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (예컨대 메틸)이고, A는,



이고  $r$ 은 0 또는 1이고,  $s$ 는 0 또는 1이고,  $v$ 는 0 또는 1이고 모든 다른 변수 ( $R^X$  및  $R^Y$  포함)은 식 (I)과 관련하여 상기에서 기재된 바와 같다.

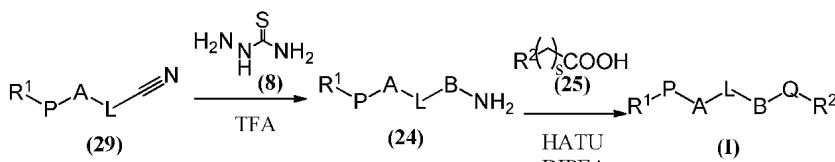
[0330]

단계-1



[0331]

[0332] 단계-2



[0333]

[0334] 단계-1: 식 (18) (식 중, FG는 니트로 또는 아미노이고 X는 이탈 그룹 예컨대 브롬임)의 화합물은 식 (30)의 화합물과 커플링되어 식 (27)의 화합물을 형성할 수 있다. 식 (27) (식 중, FG<sub>1</sub>는 니트로 (-NO<sub>2</sub>)임)의 화합물은 환원되어 화합물 (28)을 형성할 수 있고, 이 화합물은 적합한 시약 예컨대 HATU 및 DIPEA의 존재에서 식 (22)의 화합물과 커플링되어 식 (29)의 화합물을 형성할 수 있다. 대안적으로, 식 (27) (식 중, FG<sub>2</sub>는 아미노 (-NH<sub>2</sub>)임)의 화합물은 적합한 시약 예컨대 HATU 및 DIPEA의 존재에서 식 (22)의 화합물과 커플링되어 식 (29)의 화합물을 형성할 수 있다.

[0335] 단계-2: 식 (29)의 화합물은 식 (8)의 화합물과 반응되어 식 (24)의 화합물을 형성할 수 있고, 이 화합물은 적합한 시약 예컨대 HATU 및 DIPEA의 존재에서 식 (25)의 화합물과 커플링되어 식 (I)의 화합물을 형성할 수 있다. 이러한 반응식은 아래의 실례 1 및 2에서 실증된다.

[0336] 실례

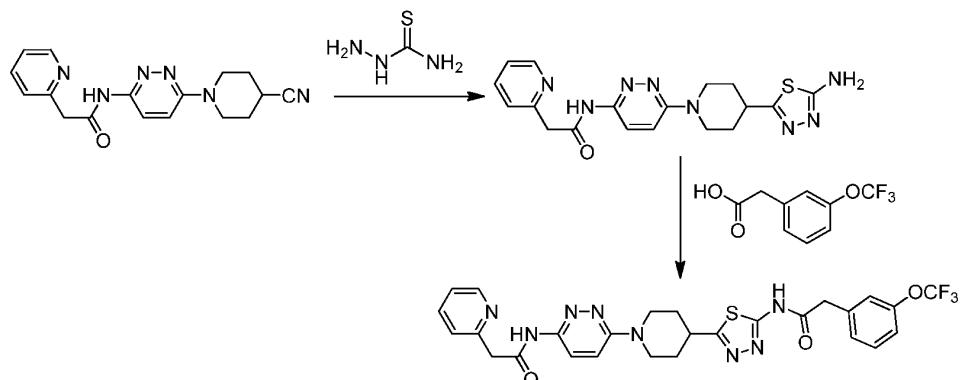
[0337] 단계-1

[0338]

- 46 -

[0339]

단계-2:



[0340]

[0341]

당해분야의 숙련가에게 공지된 변형을 갖는 유사한 방법은 식 (I), (II) 및 (III)의 화합물을 합성하기 위해 사용될 수 있고, 식 중, 모든 변수는 적합한 중간체 및 시약을 사용하여 상기에서 기재된 그룹들을 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0342]

실험

[0343]

하기에 제공되는 실시예 및 제조법은 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물의 제조 방법을 추가로 실증하고 예시 한다. 본 발명의 범위는 하기 실시예 및 제조법의 범위에 의해 임의의 방식으로 제한되지 않음을 이해하여야 한다. 하기 실시예에서 단일 키랄 중심을 갖는 분자는, 다르게 언급되지 않는 한, 라세미 혼합물로서 존재한다. 2 개 이상의 키랄 중심을 갖는 분자는, 다르게 언급되지 않는 한, 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체는 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0344]

## 중간체의 표:

번호	구조	번호	구조	번호	구조
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	

[0345]

34		35		36	
37		38		39	
40		41			

[0346]

[0347]

중간체 1: 에틸 1-(6-니트로페리딘-3-일)페리딘-4-카복실레이트: 3-브로모-6-니트로페리딘 (2 g, 9.85 mmol), 에틸 이소니페코테이트 (1.7 g, 10.8 mmol),  $K_2CO_3$  (1.36 g, 9.84 mmol) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드를 DMSO (10 ml)에서 취했다. 이러한 혼합물을 100 °C에서 불활성 분위기 하에서 16 시간 동안 교반했다. 반응의

완료 후, 반응을 rt로 냉각하고 물로 희석했다. 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. EtOAc를 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 EtOAc 및 Petether (1:2)를 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시 상에서 정제하여 표제 화합물 (2.2 g)을 황색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 8.16–8.10 (m, 2H), 7.20 (dd, J 9.1, 2.8, 1H), 4.18 (q, J 7.1, 2H), 3.92–3.82 (m, 2H), 3.20–3.10 (m, 2H), 2.65–2.55 (m, 1H), 2.15–2.03 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.27 (t, J 7.1, 3H).

[0348] **중간체 2: 에틸 1-(6-아미노페리딘-3-일)페페리딘-4-카복실레이트:** 중간체 1 (2.2 g, 7.9 mmol)을 EtOH (25 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) 혼합물에서 용해시켰다. 이러한 혼합물에 철 분말 (2.2 g, 39.4 mmol) 및  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (850 mg, 15.9 mmol)을 부가했다. 이러한 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과했다. 셀라이트 베드를 DCM으로 세정했다. 여과물을 aq  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 염기성화했다. 수성 층을 DCM으로 추출했다. 조합된 DCM 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 MeOH 및 DCM (3: 97)을 용출물로서 사용하는 60–120 메쉬 실리카겔상 칼럼으로 정제하여 표제 화합물 (1.7 g)을 갈색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 7.59 (d, J 2.8, 1H), 7.13 (dd, J 8.8, 2.8, 1H), 6.38 (d, J 8.8, 1H), 5.32 (bs, 2H), 4.07 (q, J 7.1, 2H), 3.31–3.25 (m, 2H), 2.63–2.55 (m, 2H), 2.45–2.33 (m, 1H), 1.87 (d, J 12.6, 2H), 1.73–1.62 (m, 2H), 1.18 (t, J 7.1, 3H).

[0349] **중간체 3: 에틸 1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-4-카복실레이트:** 중간체 2 (1.0 g, 3.8 mmol), 3-(트리플루오로메톡시)페닐아세트산 (1.03 g, 4.7 mmol), HATU (1.82 g, 4.7 mmol), DIPEA (1.1 mL, 8.5 mmol)를 DMF (6 mL)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 물을 물로 희석하여 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 건조하여 표제 화합물을 회색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 10.43 (s, 1H), 7.99 (d, J 2.7, 1H), 7.86 (d, J 9, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.39–7.31 (m, 3H), 7.22 (d, J 8, 1H), 4.07 (q, J 7.1, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (d, J 12.2, 2H), 2.75 (t, J 11.4, 2H), 2.50–2.41 (m, 1H), 1.90 (d, J 11.1, 2H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.18 (t, J 7, 3H).

[0350] **중간체 4: 1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-4-카복실산:** 중간체 3 (1.59 g, 3.5 mmol)을 MeOH 및 물에서 용해시켰다. 이러한 혼합물에 NaOH (590 mg, 14.7 mmol)을 부가했다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. MeOH를 회전증발기 상에서 제거하고 잔류물을 2N HCl로 최대 pH~5로 산성화했다. 상기 수성 층을 MeOH 및 DCM (1:9) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 회전증발기 상에서 증발시켜 조물질을 얻었다. 조 물질을  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 분쇄하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다. (1.19g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.14 (bs, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J 7.9, 1H), 7.49–7.41 (m, 1H), 7.29–7.30 (m, 3H), 7.22 (d, J 8.2, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (d, J 11.8, 2H), 2.74 (t, J 11.1, 2H), 2.41–2.33 (m, 1H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 2H).

[0351] **중간체 5: N-(5-(4-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)페리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미드:** 중간체 4 (290 mg, 0.45 mmol), 티오세미카바자이드 (230 mg) 및  $\text{POCl}_3$  (12 mL)를 혼합하고 16 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응의 완료 후, 반응물을 rt로 냉각하고 부서진 얼음 (150 g)으로 켄칭했다. 수득한 혼합물을 포화된 aq. NaOH로 pH 14로 염기성화했다. 수성 층을 DCM 및 MeOH (9:1) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 회전증발기 상에서 증발시켜 조 (110 mg)를 얻었다. 조 물질을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 10.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, J 9, 1H), 7.48–7.30 (m, 4H), 7.22 (d, J 7.8, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.63 (d, 12.4, 2H), 3.19–3.09 (m, 1H), 2.88 (t, J 10.9, 2H), 2.8 (d, 13.3, 2H), 1.90–1.78 (m, 2H).

[0352] **중간체 6: 에틸 1-(6-나트로페리딘-3-일)페페리딘-3-카복실레이트:** 3-브로모-6-나트로페리딘 (2 g, 9.85 mmol), 에틸 니페코테이트 (1.7 g, 10.8 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.36 g, 9.84 mmol) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (360 mg, 0.98 mmol)를 DMSO (10 mL)에서 취했다. 이러한 혼합물을 100 °C의 불활성 분위기 하에서 16 시간 동안 교반

했다. 반응의 완료 후, 반응을 rt로 냉각하고 물로 희석했다. 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. EtOAc를 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 EtOAc 및 Petether (1:2)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시 상에서 정제하여 표제 화합물 (2.3 g)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0353] **중간체 7: 에틸 1-(6-아미노페리딘-3-일)페페리딘-3-카복실레이트:** 중간체 6 (2.2 g, 7.9 mmol)을 EtOH (25 ml) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) 혼합물에서 용해시켰다. 이러한 혼합물에 철 분말 (2.2 g, 39.4 mmol) 및  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (850 mg, 15.9 mmol)을 부가했다. 이러한 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과했다. 셀라이트 베드를 DCM으로 세정했다. 여과물을 aq  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 염기성화했다. 수성 층을 DCM으로 추출했다. 조합된 DCM 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물 (1.8 g)을 갈색 액체로서 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 7.60 (d,  $J$  2.8, 1H), 7.13 (dd,  $J$  8.8, 2.9, 1H), 6.38 (dd,  $J$  8.8, 3, 1H), 5.35 (bs, 2H), 4.10 (q,  $J$  6.8, 2H), 3.30–3.20 (m, 1H), 3.11–3.04 (m, 1H), 2.84–2.76 (m, 1H), 2.69–2.58 (m, 2H), 1.88–1.81 (m, 1H), 1.75–1.68 (m, 1H), 1.60–1.50 (m, 2H), 1.18 (t,  $J$  7.1, 3H).

[0354] **중간체 8: 에틸 1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-카복실레이트:** 중간체 7 (1.8 g, 7.2 mmol), 3-(트리플루오로메톡시)페닐아세트산 (1.9 g, 8.63 mmol), HATU (3.3 g, 8.7 mmol), DIPEA (3.8 ml, 21.6 mmol)를 DMF (5 ml)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 12 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. DCM 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 표제 화합물 (3.2 g)를 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 10.45 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  2.6, 1H), 7.87 (d,  $J$  9, 1H), 7.48–7.41 (m, 1H), 7.39–7.30 (m, 3H), 7.22 (d,  $J$  8, 1H), 4.08 (q,  $J$  7.1, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.60–3.53 (m, 1H), 3.41–3.33 (m, 1H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.86–2.78 (m, 1H), 2.70–2.50 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.78–1.68 (m, 1H), 1.63–1.54 (m, 2H), 1.18 (t,  $J$  7.1, 3H). MS ( $m/z$ ): 452.6 [ $M\text{H}^+$ ].

[0355] **중간체 9: 1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-카복실산:** 중간체 8 (1.6 g, 3.5 mmol)을 MeOH 및 물에서 용해시켰다. 이러한 혼합물에  $\text{NaOH}$  (430 mg, 10.5 mmol)를 부가했다. 이러한 혼합물을 RT에서 30 분 동안 교반했다. MeOH를 회전증발기 상에서 제거하고 잔류물을 2N  $\text{HCl}$ 로 최대 pH~5로 산성화했다. 상기 후 수성 층을 MeOH 및 DCM (2:8) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 회전증발기 상에서 증발시켜 조물질을 얻었다. 조 물질을  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 분쇄하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다. (950 mg).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.25 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  2.7, 1H), 7.87 (d,  $J$  8.8, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.38–7.31 (m, 3H), 7.22 (d,  $J$  7.2, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (d,  $J$  12.4, 1H), 3.40 (d,  $J$  11.4, 1H), 3.07–2.90 (m, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 1H), 1.95–1.83 (m, 1H), 1.75–1.68 (m, 1H), 1.60–1.50 (m, 2H).

[0356] **중간체 10: N-(5-(3-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)페리딘-2-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미드:** 중간체 9 (950 mg, 2.24 mmol), 티오세미카바자이드 (610 mg, 6.7 mmol) 및  $\text{POCl}_3$  (10 ml)을 혼합하고 16 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응의 완료 후, 반응물을 rt로 냉각하고 부서진 얼음 (150 g)으로 켄칭했다. 수득한 혼합물을 포화된 aq.  $\text{NaOH}$ 로 pH 14로 염기성화했다. 수성 층을 DCM 및 MeOH (9:1) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 회전증발기 상에서 증발시켜 조물질을 얻었다. 조 물질을 EtOAc 및 Petether (1:1) 혼합물로 분쇄하여 표제 화합물 (1 g)을 갈색 고형물로서 얻었다. MS ( $m/z$ ): 479.4 [ $M\text{H}^+$ ].

[0357] **중간체 11: 1-(6-니트로페리딘-3-일)페페리딘-4-카복사마이드:** 중간체 1 (7.8 g, 27.9 mmol)을 MeOH (39 ml)에서 용해시키고 aq 암모니아 (46.8 ml)를 부가했다. 이러한 혼합물을 2 시간 동안 50 °C에서 가열했다. 반응 혼합물에서 형성된 고형물을 여과하고 진공하에서 건조하여 표제 화합물 (1.7 g)을 황색 고형물로서 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 8.23 (d, J 2.9, 1H), 8.11 (d, J 9.2, 1H), 7.45 (dd, J 3, 9.2, 1H), 7.25 (bs, 1H), 6.74 (bs, 1H), 4.06 (d, J 12.3, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.81 (d, J 10.8, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H). MS (m/z): 250.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0358] 중간체 12: 1-(6-니트로페리딘-3-일)페페리딘-4-카보니트릴: 중간체 11 (1.7 g 6.79 mmol)을 클로로포름 (25 ml)에서 용해시키고 TEA (4.8 ml, 34 mmol)을 부가했다. 이러한 혼합물을 -5 °C로 냉각하고 트리플루오로아세트 산 무수물 (2.23 ml, 17 mmol)을 적가했다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 RT에서 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 유기 층을 분리했다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 유기 층을 회전증발기 상에서 중류시켜 표제 화합물 (1.36 g)을 황색 고형물로서 얻었다. 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 8.25 (d, J 3, 1H), 8.13 (d, J 9.2, 1H), 7.48 (dd, J 3, 9.2, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H).

[0359] 중간체 13: 1-(6-아미노페리딘-3-일)페페리딘-4-카보니트릴: 중간체 12 (1.36 g, 5.85 mmol)을 에서 용해시키고 EtOH (40 ml) 및 H<sub>2</sub>O (8 ml) 혼합물. 이러한 혼합물에 철 분말 (1.63 g, 29.3 mmol) 및 NH<sub>4</sub>Cl (624 mg, 11.7 mmol)을 부가했다. 이러한 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과했다. 셀라이트 베드를 DCM으로 세정했다. 여과물을 aq NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 염기성화했다. 수성 층을 DCM으로 추출했다. 조합된 DCM 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조물질을 Et<sub>2</sub>O로 분쇄하여 표제 화합물 (1 g)을 갈색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 7.61 (d, J 2.6, 1H), 7.15 (dd, J 3, 8.8, 1H), 6.39 (d, J 8.8, 1H), 5.38 (bs, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H).

[0360] 중간체 14: N-(5-(4-시아노페리딘-1-일)페리딘-2-일)-2-(페리딘-2-일)아세트아미드: 중간체 13 (440 mg, 2.29 mmol), 2-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (453 mg, 2.6 mmol), HATU (992 mg, 2.6 mmol), DIPEA (1.1 ml, 6.5 mmol)를 DMF (3 ml)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 12 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 형성된 고형물을 여과했다. 고형물을 물로 세정하고 고진공 하에서 건조하여 표제 화합물을 황백색 고형물로서 얻었다 (320 mg). <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 10.42 (s, 1H), 8.49 (d, J 4.3, 1H), 8.01 (d, J 1.8, 1H), 7.89 (d, J 9, 1H), 7.73 ((t, J 7.5, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H).

[0361] 중간체 15: N-(5-(4-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)페리딘-1-일)페리딘-2-일)-2-(페리딘-2-일)아세트아미드: 중간체 14 (320 mg, 0.894 mmol), 티오세미카바자이드 (162 mg, 1.79 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (2 ml)을 혼합하고 2 시간 동안 90 °C로 가열했다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 rt로 냉각하고 pH 14로 염기성화하여 고형물을 얻었다. 고형물을 Et<sub>2</sub>O로 분쇄하여 표제 화합물 (300 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 10.39 (s, 1H), 8.49 (d, J 3.2, 1H), 8.02 (d, J 2.2, 1H), 7.89 (d, J 8.7, 1H), 7.73 (t, J 7.8, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.96 (bs, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (d, J 12.1, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.80 (t, J 11.9, 2H), 2.03 (d, J 11.3, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H).

[0362] 중간체 16: 1-(6-니트로페리딘-3-일)페페리딘-3-카복사마이드: 중간체 6 (5 g, 17.9 mmol)을 MeOH (25 ml)에서 용해시키고 aq 암모니아 (30 ml)를 부가했다. 이러한 혼합물을 2 시간 동안 50 °C에서 가열했다. 반응 혼합물에서 형성된 고형물을 여과하고 진공하에서 건조하여 표제 화합물 (1.4 g)을 황색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 8.24 (d, J 2.7, 1H), 8.10 (d, J 9.2, 1H), 7.46 (dd, J 2.9, 9.2, 1H), 7.35 (bs, 1H), 6.85 (bs, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.13 (t, J 11, 1H), 3.03 (t, J 10, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 1H). MS (m/z): 251.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0363] 중간체 17: 1-(6-니트로페리딘-3-일)페페리딘-3-카보니트릴: 중간체 16 (1.4 g 5.6 mmol)을 클로로포름 (20 ml) 및 부가된 TEA (3.9 ml, 28 mmol)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 -5 °C로 냉각하고 트리플루오로아세트

산 무수물 (1.95 ml, 14 mmol)을 적가했다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 RT에서  $N_2$  분위기 하에서 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 유기 층을 분리했다. 유기 층을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시켰다. 유기 층을 회전증발기 상에서 중류시켜 표제 화합물 (1g)을 황색 고형물로서 얻었다. 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.  $^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm,  $DMSO-d_6$ , 400 MHz): 8.30 (d,  $J$  2.9, 1H), 8.13 (d,  $J$  9.2, 1H), 7.54 (dd,  $J$  3, 9.2, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H). MS ( $m/z$ ): 232.9 [ $M+H]^+$ .

[0364]

**중간체 18: 1-(6-아미노페리딘-3-일)페페리딘-3-카보니트릴:** 중간체 17 (1 g, 4.3 mmol)을  $EtOH$  (30 ml) 및  $H_2O$  (6 ml) 혼합물에서 용해시켰다. 이러한 혼합물에 철 분말 (1.20 g, 21.5 mmol) 및  $NH_4Cl$  (460 mg, 8.7 mmol)을 부가했다. 이러한 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과했다. 셀라이트 베드를 DCM으로 세정했다. 여과물을 aq  $NaHCO_3$  용액으로 염기성화했다. 수성 층을 DCM으로 추출했다. 조합된 DCM 층을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을  $MeOH$  및 DCM (3:97)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물 (880 mg)을 흑색 겔로서 얻었다.

[0365]

**중간체 19: N-(5-(3-시아노페리딘-1-일)페리딘-2-일)-2-(페리딘-2-일)아세트아미드:** 중간체 18 (440 mg, 2.2 mmol), 2-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (453 mg, 2.6 mmol), HATU (992 mg, 2.6 mmol), DIPEA (1.1 ml, 6.5 mmol)를 DMF (3 ml)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 12 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. DCM을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고 DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을  $MeOH$  및 DCM (3:97)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물 (450 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다.  $^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm,  $DMSO-d_6$ , 400 MHz): 10.45 (s, 1H), 8.49 (d,  $J$  4, 1H), 8.03 (d,  $J$  2.5, 1H), 7.90 (d,  $J$  8.4, 1H), 7.73 (t,  $J$  6.3, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 1H). MS ( $m/z$ ): 322.0 [ $M+H]^+$ .

[0366]

**중간체 20: N-(5-(3-(5-아미노-1, 3, 4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)-2-(페리딘-2-일)아세트아미드:** 중간체 19 (425 mg, 1.87 mmol), 티오세미카바자이드 (216 mg, 2.37 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (2 ml)을 혼합하고 2 시간 동안 90 °C로 가열했다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 rt로 냉각하고 pH 14로 염기성화했다. 수성 층을  $MeOH$  및 DCM (1:9) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 키고 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고 회전증발기 상에서  $MeOH$  및 DCM를 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을  $MeOH$  및 DCM (7:93)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물 (164 mg)을 핑크색 고형물로서 얻었다. MS ( $m/z$ ): 396.1 [ $M+H]^+$ .

[0367]

**중간체 21: 에틸 1-(6-아미노페리다진-3-일)페페리딘-4-카복실레이트:** 3-아미노-6-클로로페리다진 (1 g, 7.72 mmol) 및 에틸 이소니페코테이트 (2.4 g, 15.39 mmol)를 혼합하고 6 시간 동안 180 °C로 가열했다. 6 시간 후, 반응물 rt로 냉각하고 포화 수성  $NaHCO_3$  용액 (50 ml)을 부가했다. 이러한 혼합물을 DCM으로 추출했다. DCM를 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을  $MeOH$  및 DCM (3: 97)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다. (1.5 g).

[0368]

**중간체 22: 에틸 1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페페리딘-4-카복실레이트:** 중간체 21 (1.5 g, 5.99 mmol), 3-(트리플루오로메톡시)페닐아세트산 (1.58 g, 7.17 mmol), HATU (5 g, 13.14 mmol), DIPEA (3.1 ml, 17.78 mmol)를 DMF (4 ml)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 12 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. DCM 층을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고 DCM를 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을  $MeOH$  및 DCM (1:99)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고무질 고형물로서 얻었다 (1.1 g).  $^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm,  $DMSO-d_6$ , 400 MHz): 10.93 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  9.8, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.24 (d,  $J$  8, 1H), 4.15 (d,  $J$  13.3, 2H), 4.06 (q,  $J$  7.1, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.98 (t,  $J$  11.4, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.89 (d,  $J$  10.6, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.17 (t,  $J$  7.1, 3H).

- [0369] 중간체 23: 1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페페리딘-4-카복실산: 중간체 22 (1.1 g, 2.43 mmol)을 MeOH 및 물에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 NaOH (290 mg, 7.25 mmol)을 부가했다. 이러한 혼합물을 RT에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 dil. HCl로 최대 pH ~ 5로 산성화하여 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 건조하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (450 mg).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.27 (bs, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.97 (d, J 9.8, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 1H), 4.14 (d, J 13.2, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 2H), 1.87 (d, J 10.6, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H). MS ( $m/z$ ): 425.0 [ $M\text{+H}]^+$ .
- [0370] 중간체 24: N-(6-(4-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미드: 중간체 23 (510 mg, 1.20 mmol), 티오세미카바자이드 (330 mg, 3.6 mmol) 및  $\text{POCl}_3$  (5 mL)를 혼합하고 3 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응의 완료 후, 반응물을 rt로 냉각하고 부서진 얼음 (150 g)으로 켄칭했다. 수득한 혼합물을 포화된 aq. NaOH로 pH 10으로 염기성화했다. 수성 층을 DCM 및 MeOH (9:1) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 회전증발기 상에서 증발시켜 조물질을 얻었다. 조 물질을 MeOH 및 DCM (6:94)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물을 얻은-황색 고형물로서 얻었다 (100 mg).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 10.93 (s, 1H), 7.98 (d, J 9.8, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J 8, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.27 (d, J 13.3, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.01 (t, J 11.6, 2H), 2.02 (d, J 10.8, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H). MS ( $m/z$ ): 479.8 [ $M\text{+H}]^+$ .
- [0371] 중간체 25: 에틸 1-(6-아미노페리다진-3-일)페페리딘-3-카복실레이트: 3-아미노-6-클로로페리다진 (3 g, 23.2 mmol) 및 에틸 니페코테이트 (7.3 g, 46.4 mmol)를 혼합하고 6 시간 동안 180 °C로 가열했다. 6 시간 후, 반응물 rt로 냉각하고 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  용액 (50 mL)을 부가했다. 이러한 혼합물을 DCM으로 추출했다. DCM을 회전 증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 MeOH 및 DCM (3: 97)을 용출물로서 사용하는 60-120 메쉬 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고무질 고형물로서 얻었다 (2.9 g). MS ( $m/z$ ): 250.8 [ $M\text{+H}]^+$ .
- [0372] 중간체 26: 에틸 1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페페리딘-3-카복실레이트: 중간체 25 (2.9 g, 11.6 mmol), 3-(트리플루오로메톡시)페닐아세트산 (3.06 g, 13.9 mmol), HATU (9.7 g, 25.5 mmol), DIPEA (2 mL, 34.75 mmol)를 DMF (6 mL)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 12 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 회석하고 DCM으로 추출했다. DCM 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 DCM를 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 MeOH 및 DCM (1:99)을 용출물로서 사용하는 60-120 메쉬 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다. (3.1 g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 10.91 (s, 1H), 7.97 (d, J 9.8, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.24 (d, J 8, 1H), 4.25 (d, J 13, 1H), 4.06 (q, J 7, 2H), 3.90 (d, J 12.9, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.17 (t, J 7.1, 3H).
- [0373] 중간체 27: 1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페페리딘-3-카복실산: 중간체 26 (3.1 g, 6.85 mmol)을 MeOH 및 물에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 NaOH (1.64 g, 41.1 mmol)을 부가했다. 이러한 혼합물을 RT에서 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 dil. HCl로 최대 pH ~ 5로 산성화하여 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 건조하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (1.4 g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): MS ( $m/z$ ): 425.0 [ $M\text{+H}]^+$ . 12.33 (bs, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.97 (d, J 9.7, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.24 (d, J 7.6, 1H), 4.25 (d, J 11.3, 1H), 3.95 (d, J 13.3, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 1H). MS ( $m/z$ ): 425.0 [ $M\text{+H}]^+$ .
- [0374] 중간체 28: N-(6-(3-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)페리다진-3-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미드: 중간체 27 (1.4 g, 3.3 mmol), 티오세미카바자이드 (900 mg, 9.9 mmol) 및  $\text{POCl}_3$  (14

ml)를 혼합하고 3 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응의 완료 후, 반응물을 rt로 냉각하고 부서진 얼음으로 켄칭했다. 수득한 혼합물을 포화된 aq. NaOH로 pH 10으로 염기성화했다. 수성 층을 DCM 및 MeOH (9:1) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 회전증발기 상에서 증발시켜 조물질을 얻었다. 조 물질을 MeOH 및 DCM (6:94)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다 (180 mg). <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 10.94 (s, 1H), 7.98 (d, J 9.5, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J 7.7, 1H), 7.04 (s, 2H), 4.38 (d, J 12.2, 1H), 4.02 (d, J 12.4, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.23-3.05 (m, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H). MS (m/z): 480.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0375] 중간체 29: 에틸 1-(6-(2-(2-클로로페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-카복실레이트: 중간체 21 (1.35 g, 5.4 mmol), 2-클로로페닐아세트산 (1.11 g, 6.5 mmol), HATU (4.5 g, 11.85 mmol), DIPEA (2.8 ml, 16.2 mmol)를 DMF (4 ml)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 12 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. DCM 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 DCM를 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 MeOH 및 DCM (1:99)을 용출물로서 사용하는 60-120 메쉬 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고무질 고형물로서 얻었다 (510 mg). <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 10.91 (s, 1H), 7.97 (d, J 9.7, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 4.20-4.13 (m, 2H), 4.06 (q, J 7.1, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.99 (t, J 11.1, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.17 (t, J 7.1, 3H).

[0376] 중간체 30: 1-(6-(2-(2-클로로페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-카복실산: 중간체 29 (510 mg, 1.26 mmol)를 MeOH 및 물에서 용해시켰다. 이러한 혼합물에 NaOH (302 mg, 7.6 mmol)를 부가했다. 이러한 혼합물을 RT에서 6 시간 동안 교반했다. 반응물을 di1. HCl로 최대 pH ~ 5로 산성화하여 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 건조하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다 (350 mg). <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.22 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.96 (d, J 9.5, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 4.14 (d, J 13.2, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.98 (t, J 11.4, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.87 (d, J 11.2, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H).

[0377] 중간체 31: N-(6-(4-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-1-일)파리다진-3-일)-2-(2-클로로페닐)아세트아미드: 중간체 30 (350 mg, 0.93 mmol), 티오세미카바자이드 (255 mg, 2.3 mmol) 및 POCl<sub>3</sub> (3.5 ml)를 혼합하고 3 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응의 완료 후, 반응물을 rt로 냉각하고 부서진 얼음 (150 g)으로 켄칭했다. 수득한 혼합물을 포화된 aq. NaOH로 pH 10으로 염기성화했다. 수성 층을 DCM 및 MeOH (9:1) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 회전증발기 상에서 증발시켜 조물질을 얻었다. 조 물질을 MeOH 및 DCM (6:94)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다. (40 mg). <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 10.91 (s, 1H), 7.98 (d, J 9.4, 1H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 4.28 (d, J 12.9, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.10 (t, J 11.4, 2H), 2.02 (d, J 11.6, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H).

[0378] 중간체 32: 1-(6-아미노파리다진-3-일)파페리딘-4-카보니트릴: 3-아미노-6-클로로파리다진 (3 g, 23.2 mmol) 및 4-시아노파페리딘 (3.8 g, 34.7 mmol)을 혼합하고 4 시간 동안 180 °C로 가열했다. 4 시간 후, 반응물 rt로 냉각하고 경질 반응물 MeOH 및 DCM (1:9) 혼합물에서 용해시켰다. MeOH 및 DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 60-120 메쉬 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (4.6 g)을 암적색 고형물로서 얻었다.

[0379] 중간체 33: N-(6-(4-시아노파페리딘-1-일)파리다진-3-일)-2-(2-플루오로페닐)아세트아미드: 중간체 32 (365 mg, 1.8 mmol), 2-플루오로페닐아세트산 (388 mg, 2.5 mmol), HATU (1.5 g, 3.95 mmol), DIPEA (0.9 ml, 5.4 mmol)를 DMF (3 ml)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하여 고형물을 얻었다. 고형물을 고진공 하에서 건조하여 표제 화합물 (80 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 10.93 (s, 1H), 7.99 (d, J 9.8, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.19-7.11 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H).

[0380]

**중간체 34: N-(6-(4-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)-2-(2-플루오로페닐)아세트아미드:** 중간체 33 (80 mg, 0.24 mmol), 티오세미카바자이드 (43 mg, 0.47 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 혼합하고 3 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응의 완료 후, 반응물을 rt로 냉각하고 포화된 aq. NaOH로 pH 14로 염기성화하여 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 고진공 하에서 건조하여 표제 화합물 (60 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 10.91 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  10, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 4.28 (d,  $J$  12.6, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.01 (t,  $J$  12.2, 2H), 2.03 (d,  $J$  11.6, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H).

[0381]

**중간체 35: N-(6-(4-시아노페페리딘-1-일)페리다진-3-일)-2-(페리딘-2-일)아세트아미드:** 중간체 32 (500 mg, 2.5 mmol), 2-페리딘아세트산 하이드로클로라이드 (500 mg, 2.95 mmol), HATU (2.05 g, 5.41 mmol), DIPEA (1.27 mL, 7.38 mmol)를 DMF (3 mL)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하여 고형물을 얻었다. 고형물을 고진공 하에서 건조하여 표제 화합물 (370 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다. MS ( $m/z$ ): 322.26  $[M+\text{H}]^+$ .

[0382]

**중간체 36: N-(6-(4-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)-2-(페리딘-2-일)아세트아미드:** 중간체 35 (360 mg, 1.1 mmol), 티오세미카바자이드 (203 mg, 2.22 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 혼합하고 3 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응의 완료 후, 반응물을 rt로 냉각하고 포화된 aq. NaOH로 pH 14로 염기성화하여 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 고진공 하에서 건조하여 표제 화합물 (180 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다.

[0383]

**중간체 37: N-(6-(4-시아노페페리딘-1-일)페리다진-3-일)-2-(페리딘-3-일)아세트아미드:** 중간체 32 (500 mg, 2.5 mmol), 3-페리딘아세트산 하이드로클로라이드 (500 mg, 2.95 mmol), HATU (2.05 g, 5.41 mmol), DIPEA (1.27 mL, 7.38 mmol)를 DMF (3 mL)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하여 고형물을 얻었다. 고형물을 MeOH 및 DCM (5:95)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물 (180 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다. MS ( $m/z$ ): 322.8  $[M+\text{H}]^+$ .

[0384]

**중간체 38: N-(6-(4-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)페리다진-3-일)-2-(페리딘-3-일)아세트아미드:** 중간체 37 (180 mg, 0.55 mmol), 티오세미카바자이드 (101 mg, 1.1 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (3 mL)을 혼합하고 3 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응의 완료 후, 반응물을 rt로 냉각하고 포화된 aq. NaOH로 pH 14로 염기성화하여 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 고진공 하에서 건조하여 표제 화합물 (60 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다.

[0385]

**중간체 39: 2-(1-(6-아미노페리다진-3-일)페페리딘-4-일)아세토니트릴:** 3-아미노-6-클로로페리다진 (350 mg, 2.70 mmol) 및 2-(페페리딘-4-일)아세토니트릴 (670 mg, 5.4 mmol)을 혼합하고 4 시간 동안 180 °C로 가열했다. 4 시간 후, 반응물 rt로 냉각하고 경질 반응물 MeOH 및 DCM (1:9) 혼합물에서 용해시켰다. MeOH 및 DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조 물질을 얻었다. 조 물질을 60-120 메쉬 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (300 mg)을 얻은-갈색 고무질 고형물로서 얻었다.

[0386]

**중간체 40: N-(6-(4-(시아노메틸)페페리딘-1-일)페리다진-3-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미드:** 중간체 39 (300 mg, 1.38 mmol), 3-(트리플루오로메톡시)페닐아세트산 (360 mg, 1.63 mmol), HATU (1.2 g, 3.16 mmol), DIPEA (0.73 mL, 4.2 mmol)를 DMF (3 mL)에서 취했다. 이러한 혼합물을 RT에서 불활성 분위기 하에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하여 고형물을 얻었다. 고형물을 MeOH 및 DCM (2:98)을 용출물로서 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (50 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 10.91 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  9.7, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.23 (d,  $J$  8.1, 1H), 4.27 (d,  $J$  13.2, 2H), 2.86 (t,  $J$  11.7, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.77 (d,  $J$  12.9, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H).

[0387]

**중간체 41: N-(6-(4-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)페페리딘-1-일)페리다진-3-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미드:** 중간체 40 (50 mg, 0.12 mmol), 티오세미카바자이드 (22 mg, 0.24 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 혼합하고 12 시간 동안 90 °C로 가열했다. 반응의 완료 후, 반응물을 rt로 냉각하고 포화된 aq. NaOH로 pH 14로 염기성화하여 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 고진공 하에서 건조하여 표제 화합물 (34 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다. MS ( $m/z$ ): 494.1  $[M+\text{H}]^+$ .

## [0388] 실시예 1

2-(페리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 5 (100 mg, 0.21 mmol), 2-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (44 mg, 0.25 mmol), HATU (96 mg, 0.25 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.1 ml, 0.62 mmol)을 DMF (2 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 30 분 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. EtOAc를 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 메탄올 및 DCM (3:97)을 용출물로서 사용하는 60-120 메쉬 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (15 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 195-197  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.64 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.47 (d,  $J$  4.2, 1H), 8.03 (d,  $J$  2.7, 1H), 7.87 (d,  $J$  9, 1H), 7.75 (t,  $J$  7.7, 1H), 7.48-7.32 (m, 5H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.84 (t,  $J$  11.7, 2H), 2.11 (d,  $J$  11.5, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H).

## [0391] 실시예 2

(RS)-2-(페리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 10 (500 mg, 1.04 mmol), 2-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (220 mg, 1.27 mmol), HATU (480 mg, 1.27 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.5 ml, 3.09 mmol)을 DMF (3 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 30 분 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 메탄올 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시로 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (10 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 187-190  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.63 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.48 (d,  $J$  4, 1H), 8.04 (d,  $J$  2.6, 1H), 7.88 (d,  $J$  9, 1H), 7.75 (d,  $J$  7.6, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.29-7.20 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.79-3.69 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 3H).

## [0394] 실시예 2A

(R) 또는 (S) 2-(페리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

거울상이 성질체적으로 순수한 이성질체를, 1.0 ml/min의 유속에서 n-헥산(0.1%DEA) / 에탄올(0.1%DEA)=40/60을 이동상으로서 사용하는 CHIRALPAK IC 4.6\*250, 5um(Daicel) 상에서 2-(페리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드 (실시예: 2) (0.300 g)로부터 분취 SFC 조건에 의해 분리하여 표제 화합물 (55 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. e.e. 100%. Rt: 12.34 min. M.P.: 122-124  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.63 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.48 (d,  $J$  4, 1H), 8.04 (d,  $J$  2.6, 1H), 7.88 (d,  $J$  9, 1H), 7.75 (d,  $J$  7.6, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.29-7.20 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.79-3.69 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 3H).

## [0397] 실시예 2B

(S) 또는 (R) 2-(페리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

거울상이 성질체적으로 순수한 이성질체를, 1.0 ml/min의 유속에서 n-헥산(0.1%DEA) / 에탄올(0.1%DEA)=40/60을 이동상으로서 사용하는 CHIRALPAK IC 4.6\*250, 5um(Daicel) 상에서 2-(페리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드 (실시예: 2) (0.300 g)로부터 분취 SFC 조건에 의해 분리하여 표제 화합물 (45 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. e.e. 100%. Rt: 14.47 min. M.P.: 129-131  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.63 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.48

(d, J 4, 1H), 8.04 (d, J 2.6, 1H), 7.88 (d, J 9, 1H), 7.75 (d, J 7.6, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.29-7.20 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.79-3.69 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 3H).

#### [0400] 실시예 3

(RS)-2-(페리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **10** (500 mg, 1.04 mmol), 3-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (220 mg, 1.26 mmol), HATU (480 mg, 1.25 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.5 mL, 3.1 mmol)을 DMF (3 mL)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 30 분 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 메탄을 및 DCM (5:95)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물 (6 mg)을 얻은-황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 145-147 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.69 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.55-8.51 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22 (d, J 8, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H).

#### [0403] 실시예 3A

(R) 또는 (S) 2-(페리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

거울상이 성질체적으로 순수한 이성질체를, 1.0 mL/min의 유속에서 n-헥산(0.1%DEA) / 에탄올(0.1%DEA)=50/50을 이동상으로서 사용하는 CHIRALPAK IC 4.6\*250, 5um(Daicel) 상에서 2-(페리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드 (실시예: 3) (460 mg)로부터 분취 SFC 조건에 의해 분리하여 표제 화합물 (100 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. e.e. 100%. Rt: 12.11 min. M.P.: 170-172 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.69 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.55-8.51 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22 (d, J 8, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H).

#### [0406] 실시예 3B

(S) 또는 (R) 2-(페리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

거울상이 성질체적으로 순수한 이성질체를, 1.0 mL/min의 유속에서 n-헥산(0.1%DEA) / 에탄올(0.1%DEA)=50/50을 이동상으로서 사용하는 CHIRALPAK IC 4.6\*250, 5um(Daicel) 상에서 2-(페리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드 (실시예: 3) (460 mg)로부터 분취 SFC 조건에 의해 분리하여 표제 화합물 (100 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. e.e. 100%. Rt: 14.12 min. M.P.: 141-143 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.69 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.55-8.51 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22 (d, J 8, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H).

#### [0409] 실시예 4

2-(페리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **5** (70 mg, 0.15 mmol), 3-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (31 mg, 0.18 mmol), HATU (67 mg, 0.18 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.1 mL, 0.45 mmol)을 DMF (2 mL)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 메탄을 및 DCM

(5:95)을 용출물로서 사용하는 60-120 메쉬 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (15 mg)을 얻은-황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 208-210 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.70 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (d, J 4.8, 1H), 8.03 (d, J 2.7, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J 7.6, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.85 (t, J 10.8, 2H), 2.10 (d, J 11.9, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H).

[0412]

## 실시예 5

[0413]

2-(3-시아노페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리딘-3-일)페페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0414]

중간체 5 (100 mg, 0.15 mmol), 3-시아노페닐아세트산 (58 mg, 0.36 mmol), HATU (96 mg, 0.25 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.11 ml, 0.63 mmol)을 DMF (2 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 메탄올 및 DCM (5:95)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물 (50 mg)을 얻은-황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 211-213 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.71 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.03 (d, J 2.4, 1H), 7.88 (d, J 9, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, J 7.9, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J 7.9, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.83 (t, J 11.6, 2H), 2.10 (d, J 12.6, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H).

[0415]

## 실시예 6

[0416]

2-(페리딘-2-일)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)페리딘-2-일)아세트아미드:

[0417]

중간체 15 (100 mg, 0.25 mmol), 3-(트리플루오로메톡시)페닐아세트산 (66 mg, 0.3 mmol), HATU (114 mg, 0.3 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1.5 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 메탄올 및 DCM (8:92)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물 (60 mg)을 얻은-황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 188-191 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.65 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.49 (d, J 4.8, 1H), 8.03 (d, J 2.8, 1H), 7.89 (d, J 9, 1H), 7.73 (dt, J 1.8, 7.7, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.70 (d, J 12.6, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.84 (t, J 11.6, 2H), 2.11 (d, J 11.5, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H).

[0418]

## 실시예 7

[0419]

2-(페리딘-2-일)-N-(5-(3-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)페리딘-2-일)아세트아미드:

[0420]

중간체 20 (100 mg, 0.25 mmol), 3-(트리플루오로메톡시)페닐아세트산 (66 mg, 0.3 mmol), HATU (114 mg, 0.3 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1.5 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 메탄올 및 DCM (5:95)을 용출물로서 사용하여 콤바이-플래시로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 얻은-황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 151-153 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.69 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.48 (d, J 4.0, 1H), 8.04 (d, J 2.8, 1H), 7.90 (d, J 9, 1H), 7.73 (dt, J 1.7, 7.7, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.70 (d, J 12.4, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H). MS ( $m/z$ ): 597.8 [ $M\text{H}^+$ ]<sup>+</sup>.

[0421]

## 실시예 8

[0422] 2-(페리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0423] 중간체 **24** (100 mg, 0.2 mmol), 2-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (44 mg, 0.25 mmol), HATU (170 mg, 0.44 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.1 ml, 0.57 mmol)을 DMF (2 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM을 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 DCM 및 MeOH (95:5)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시 상에서 정제하여 표제 화합물 (60 mg)을 황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 202-205 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.68 (bs, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.48 (d,  $J$  4.2, 1H), 7.99 (d,  $J$  9.8, 1H), 7.75 (dt,  $J$  1.7, 7.7, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 2H), 4.30 (d,  $J$  13.2, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05 (t,  $J$  11.7, 2H), 2.09 (d,  $J$  10.6, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H). MS ( $m/z$ ): 599.6 [ $M\ddot{H}^+$ ].

#### 실시예 9

[0425] 2-(페리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0426] 중간체 **28** (80 mg, 0.17 mmol), 2-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (34 mg, 0.2 mmol), HATU (138 mg, 0.37 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.08 ml, 0.5 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM:MeOH (9:1)로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM 및 MeOH를 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 DCM 및 MeOH (95:5)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시 상에서 정제하여 표제 화합물 (20 mg)을 옅은-황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 202-205 °C. M.P.: 243-246 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.71 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.47 (d,  $J$  4.4, 1H), 7.99 (d,  $J$  9.5, 1H), 7.75 (t,  $J$  7.4, 1H), 7.48-7.32 (m, 5H), 7.30-7.21 (m, 2H), 4.42 (d,  $J$  10, 1H), 4.05-3.97 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.15 (t,  $J$  11.1, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H). MS ( $m/z$ ): 599.5 [ $M\ddot{H}^+$ ].

#### 실시예 10

[0428] 2-(페리딘-3-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0429] 중간체 **24** (80 mg, 0.17 mmol), 3-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (35 mg, 0.2 mmol), HATU (140 mg, 0.37 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.08 ml, 0.5 mmol)을 DMF (2 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하여 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 DCM 및 MeOH (94:6)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시 상에서 정제하여 표제 화합물 (25 mg)을 옅은-황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 222-223 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.72 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.50 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.99 (d,  $J$  9.7, 1H), 7.72 (d,  $J$  7.8, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.24 (d,  $J$  8.1, 1H), 4.30 (d,  $J$  13.3, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.05 (t,  $J$  11.7, 2H), 2.09 (d,  $J$  11.2, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H).

#### 실시예 11

[0431] 2-(3-(메틸설폰아미도)페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0432] 중간체 **24** (80 mg, 0.17 mmol), 2-(3-(메틸설폰아미도)페닐)아세트산 (46 mg, 0.2 mmol), HATU (140 mg, 0.37 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.08 ml, 0.5 mmol)을 DMF (2 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석했다. 수성 층을 DCM 및 MeOH (9:1) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 물 및 aq.  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 유기 층을 회전증발기 상에서 증류시켜 조물질을 얻었다. 조 물질을 DCM 및 MeOH (95:5)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시 상에서 정제하

여 표제 화합물 (20 mg)을 옅은-갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 228-231 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.69 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  9.8, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d,  $J$  7.9, 1H), 7.04 (d,  $J$  7.5, 1H), 4.30 (d,  $J$  13, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05 (t,  $J$  11.6, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H).

#### [0433] 실시예 12

2-(2-클로로페닐)-N-(6-(4-(5-(2-(페리딘-2-일)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)페리다진-3-일)아세트아미드:

중간체 **31** (38 mg, 0.09 mmol), 2-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (18 mg, 0.1 mmol), HATU (73 mg, 0.19 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.05 ml, 0.26 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM:MeOH (9:1)로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM 및 MeOH를 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 DCM 및 MeOH (95:5)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시 상에서 정제하여 표제 화합물 (8 mg)을 옅은-갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 225-227 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.68 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.48 (d,  $J$  4.1, 1H), 7.98 (d,  $J$  9.8, 1H), 7.75 (dt,  $J$  1.8, 7.7, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 3H), 4.31 (d,  $J$  13, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.05 (t,  $J$  11.8, 2H), 2.10 (d,  $J$  11.8, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H).

#### [0436] 실시예 13

2-(2-클로로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페페리딘-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **28** (100 mg, 0.2 mmol), 2-클로로페닐아세트산 (42 mg, 0.25 mmol), HATU (173 mg, 0.46 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.1 ml, 0.6 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석하고 DCM:MeOH (9:1)로 추출했다. 유기 층을 물로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. DCM 및 MeOH를 회전증발기 상에서 제거하여 조물질을 얻었다. 조 물질을 DCM 및 MeOH (97:3)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시 상에서 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 옅은-갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 202-205 °C. M.P.: 127-130 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.75 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  9.7, 1H), 7.48-7.29 (m, 8H), 7.24 (d,  $J$  7.5, 1H), 4.41 (d,  $J$  10.1, 1H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H).

#### [0439] 실시예 14

2-(2-플루오로페닐)-N-(6-(4-(5-(2-(페리딘-2-일)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)페리다진-3-일)아세트아미드:

중간체 **34** (60 mg, 0.15 mmol), 2-페리딜아세트산 하이드로클로라이드 (30 mg, 0.17 mmol), HATU (121 mg, 0.32 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.08 ml, 0.5 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석했다. 수성 층을 DCM 및 MeOH (9:1) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 물 및 aq.  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 유기 층을 회전증발기 상에서 중류시켜 조물질을 얻었다. 조 물질을 DCM 및 MeOH (96:4)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시 상에서 정제하여 표제 화합물 (13 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 229-231 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 12.69 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.48 (d,  $J$  1H), 7.98 (d,  $J$  9.9, 1H), 7.75 (dt,  $J$  1.8, 7.7, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.19-7.11 (m, 2H), 4.31 (d,  $J$  13.3, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.05 (t,  $J$  11.4, 2H), 2.10 (d,  $J$  11, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H).

#### [0442] 실시예 15

2-(페라진-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페페리딘-4-일)-

## 1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0444] 중간체 **24** (80 mg, 0.17 mmol), 2-(피라진-2-일)아세트산 (27 mg, 0.2 mmol), HATU (140 mg, 0.37 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.08 ml, 0.5 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 희석했다. 수성 층을 DCM 및 MeOH (9:1) 혼합물로 추출했다. 유기 층을 물 및 aq. NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세정했다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 유기 층을 회전증발기 상에서 증류시켜 조물질을 얻었다. 조 물질을 DCM 및 MeOH (94:6)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시 상에서 정제하여 표제 화합물 (10 mg)을 얻은-황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 216-218 °C. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.76 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58-8.53 (m, 2H), 7.99 (d, J 9.6, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J 8.3, 1H), 4.30 (d, J 12.8, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.9, 2H), 2.10 (d, J 13.4, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H).

## 실시예 16

## 2-(피리딘-2-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드 디하이드로클로라이드:

[0445] 실시예 8 (50 mg, 0.08 mmol)을 THF (15 ml)에서 용해시키고 Et<sub>2</sub>O.HCl (5 ml)을 부가했다. 이러한 혼합물을 질소 분위기 하에서 30 분 동안 교반했다. 30 분 후, 회전증발기 상에서 THF 및 디에틸 에테르를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 (40 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 240-243 °C. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.95 (bs, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.76 (d, J 5, 1H), 8.30 (t, J 6.6, 1H), 8.24 (d, J 10.1, 1H), 7.94 (d, J 10, 1H), 7.83 (d, J 7.7, 1H), 7.76 (t, J 6.4, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.25 (d, J 8, 1H), 4.35-4.27 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H).

## 실시예 17

## 2-(피리딘-2-일)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)피페리딘-1-일)피리다진-3-일)아세트아미드:

[0446] 중간체 **36** (150 mg, 0.38 mmol), 3-(트리플루오로메톡시)페닐아세트산 (100 mg, 0.45 mmol), HATU (316 mg, 0.37 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.2 ml, 1.134 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (8:92)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (30 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 220-222 °C. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.70 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, J 8.7, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.50-7.20 (m, 7H), 4.30 (d, J 12.2, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.05 (t, J 12.2, 2H), 2.10 (d, J 11.1, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H).

## 실시예 18

## 2-(피리딘-3-일)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)피페리딘-1-일)피리다진-3-일)아세트아미드:

[0447] 중간체 **38** (75 mg, 0.19 mmol), 3-(트리플루오로메톡시)페닐아세트산 (50 mg, 0.22 mmol), HATU (158 mg, 0.42 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.1 ml, 0.5 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (7:93)을 용출물로서 사용하는 60-120 메쉬 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (15 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 125-127 °C. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.70 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (d, J 9.5, 1H), 7.73 (d, J 6.9, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.26 (d, J 7.4, 1H), 4.30 (d, J 12.2, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.04 (t, J 12, 2H), 2.09 (d, J 12, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H).

## 실시예 19

[0455] 2-(파리딘-3-일)-N-(6-(4-(5-(2,3,6-트리플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드:

[0456] 중간체 **38** (75 mg, 0.19 mmol), 2,3,6-트리플루오로페닐아세트산 (120 mg, 0.30 mmol), HATU (255 mg, 0.67 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.15 ml, 0.92 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 고진공 하에서 건조시켰다. 이러한 고형물을 Et<sub>2</sub>O로 분쇄하여 표제 화합물 (70 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 252-254 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.84 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (d, J 8.1, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.51-7.29 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 1H), 4.30 (d, J 10.6, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.10 (d, J 10, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H).

[0457] 실시예 20

[0458] 2-(파리딘-2-일)-N-(6-(4-(5-(2,3,6-트리플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)파페리딘-1-일)파리다진-3-일)아세트아미드:

[0459] 중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 2,3,6-트리플루오로페닐아세트산 (58 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 214-218 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.84 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.49 (d, J 3.7, 1H), 8.01 (d, J 9.8, 1H), 7.74 (dt, J 1.6, 7.7, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 4.31 (d, J 13.3, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.8, 2H), 2.10 (d, J 11.2, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H).

[0460] 실시예 21

[0461] 2-(2,3-디플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0462] 중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 2,3-디플루오로페닐아세트산 (52 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (18 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 203-206 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.76 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.49 (d, J 3.7, 1H), 8.01 (d, J 10.1, 1H), 7.75 (t, J 6.4, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.30 (d, J 13.2, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J 12.4, 2H), 2.10 (d, J 11.4, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H).

[0463] 실시예 22

[0464] 2-(3,4-디플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0465] 중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 3,4-디플루오로페닐아세트산 (52 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (37 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 211-214 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.67 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.49 (d, J 4, 1H), 8.01 (d, J 9.8, 1H), 7.74 (dt, J 1.7, 7.7, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.30 (d, J 13.1, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.4, 2H), 2.09 (d, J 11.2, 2H), 1.80-1.58 (m, 2H).

[0466] 실시예 23

[0467] 2-(2-플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0468] 중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 2-플루오로페닐아세트산 (47 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 220-223 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.71 (bs, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.49 (d, J 4.1, 1H), 8.01 (d, J 9.5, 1H), 7.74 (t, J 7.8, 1H), 7.41-7.30 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 4.30 (d, J 13, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.6, 2H), 2.10 (d, J 11.1, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H).

[0469] 실시예 24

[0470] 2-(3-플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0471] 중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 3-플루오로페닐아세트산 (47 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (7:93)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 210-213 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.69 (bs, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.49 (d, J 4, 1H), 8.01 (d, J 9.8, 1H), 7.74 (dt, J 1.7, 7.4, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 3H), 4.30 (d, J 13.1, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.8, 2H), 2.09 (d, J 11.4, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H).

[0472] 실시예 25

[0473] 2-(4-플루오로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0474] 중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 4-플루오로페닐아세트산 (47 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (25 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 194-197 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.67 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.49 (d, J 4.6, 1H), 8.01 (d, J 9.8, 1H), 7.74 (dt, J 1.7, 7.7, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 4.30 (d, J 13.1, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.8, 2H), 2.09 (d, J 11.6, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H).

[0475] 실시예 26

[0476] 2-(2-메톡시페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(파리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

[0477] 중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 2-메톡시페닐아세트산 (50 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (37 mg)을 황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 160-163 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.55 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.49 (d, J 4.1, 1H), 8.01 (d, J 9.8, 1H), 7.75 (dt, J 1.8, 7.7, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.96 (d, J 8.2, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 4.31 (d, J 13.2, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.6, 2H), 2.10 (d, J 11.2, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H).

[0478]

## 실시예 27

2-(2-클로로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(피리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 2-클로로페닐아세트산 (52 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (35 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 194-196 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.73 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.49 (d, J 3.9, 1H), 8.01 (d, J 8.6, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.30 (d, J 13.1, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.8, 2H), 2.10 (d, J 11.5, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H).

[0481]

## 실시예 28

2-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(피리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 5-클로로-2-트리플루오로메틸페닐아세트산 (72 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (17 mg)을 황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 232-234 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.74 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.49 (d, J 4.5, 1H), 8.01 (d, J 9.6, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J 8.8, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.30 (d, J 13, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.05 (t, J 12, 2H), 2.10 (d, J 11.2, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H).

[0484]

## 실시예 29

2-(4-클로로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(피리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 4-클로로페닐아세트산 (52 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 ml, 0.76 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 옅은-황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 220-222 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.68 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.49 (d, J 3.5, 1H), 8.01 (d, J 9.7, 1H), 7.75 (dt, J 1.5, 7.7, 1H), 7.41-7.32 (m, 6H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.30 (d, J 13.3, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.8, 2H), 2.09 (d, J 12.7, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H).

[0487]

## 실시예 30

2-(퀴놀린-6-일)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **24** (100 mg, 0.25 mmol), 퀴놀린-6-아세트산 (47 mg, 0.25 mmol), HATU (173 mg, 0.46 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.11 ml, 0.62 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (35 mg)을 황백색 고형물로서 얻었다. M.P.: 219-221 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.77 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.87-8.85 (m, 1H), 8.33 (d, J 8.6, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (dd, J 1.7, 8.7, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.23 (d, J 8, 1H), 4.29 (d, J 13, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 2H),

3.40-3.32 (m, 1H), 3.04 (t, J 11.7, 2H), 2.09 (d, J 12.2, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H).

[0490] 실시예 31

2-*o*-톨릴-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **24** (100 mg, 0.25 mmol), *o*-톨릴아세트산 (37 mg, 0.25 mmol), HATU (173 mg, 0.46 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.11 ml, 0.62 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (5:95)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 황백색 고형물로서 얻었다. M.P.: 198-200 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.69 (bs, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.98 (d, J 9.8, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 3H), 4.29 (d, J 13.1, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.04 (t, J 11.7, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (d, J 10.9, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H).

[0493] 실시예 32

*N*-(6-(4-(5-(2-(1H-인돌-3-일)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)-2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미드:

중간체 **24** (100 mg, 0.25 mmol), 인돌-3-아세트산 (43 mg, 0.25 mmol), HATU (173 mg, 0.46 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.11 ml, 0.62 mmol)을 DMF (1 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (5:95)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (35 mg)을 갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 220-223 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.60 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.98 (d, J 9.9, 1H), 7.55 (d, J 7.8, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.29 (d, J 13, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.04 (t, J 11.8, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H).

[0496] 실시예 33

2-(2-플루오로페닐)-*N*-(6-(4-(5-(2-(페라진-2-일)아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)페페리딘-1-일)페리다진-3-일)아세트아미드:

중간체 **34** (300 mg, 0.75 mmol), 2-(페라진-2-일)아세트산 (120 mg, 0.87 mmol), HATU (600 mg, 1.59 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.3 ml, 2.17 mmol)을 DMF (4 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (5:95)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (13 mg)을 얻은-갈색 고형물로서 얻었다. M.P.: 232-234 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.74 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57-8.52 (m, 2H), 7.98 (d, J 9.8, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.30 (d, J 13.3, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.05 (t, J 12, 2H), 2.10 (d, J 10.7, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H).

[0499] 실시예 34

2-(3-(아제티딘-1-일)페닐)-*N*-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)페리다진-3-일)페페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **24** (100 mg, 0.25 mmol), 2-(3-(아제티딘-1-일)페닐)아세트산 (45 mg, 0.25 mmol), HATU (170 mg, 0.44 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.11 ml, 0.62 mmol)을 DMF (2 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 황백색 고형물로서 얻었다. M.P.: 140-142 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.60 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.99 (d, J 9.8, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J 7.6, 1H), 7.07 (t, J 7.8, 1H), 6.59 (d, J

7.3, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, J 7.8, 1H), 4.29 (d, J 12.9, 2H), 3.81-3.73 (m, 6H), 3.66 (s, 2H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.04 (t, J 11.8, 2H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.08 (d, J 11, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H).

#### [0502] 실시예 35

2-(3-클로로페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(피리딘-2-일)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **36** (100 mg, 0.25 mmol), 3-클로로페닐아세트산 (52 mg, 0.30 mmol), HATU (211 mg, 0.55 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.13 mL, 0.76 mmol)을 DMF (1 mL)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (35 mg)을 엷은-황색 고형물로서 얻었다. M.P.: 198-201 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.68 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.49 (d, J 4.2, 1H), 8.01 (d, J 9.8, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.30 (d, J 13.2, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.05 (t, J 11.8, 2H), 2.10 (d, J 11.7, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H).

#### [0505] 실시예 36

3-하이드록시-2-페닐-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)프로판아미드:

중간체 **24** (100 mg, 0.21 mmol), 트로픽산 (42 mg, 0.25 mmol), HATU (173 mg, 0.46 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.11 mL, 0.62 mmol)을 DMF (2 mL)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (5:95)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (12 mg)을 황백색 고형물로서 얻었다. M.P.: 212-214 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.66 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.99 (d, J 9.9, 1H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.39-7.22 (m, 9H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.30 (d, J 13.8, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.05 (t, J 12.4, 2H), 2.09 (d, J 10.8, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H).

#### [0508] 실시예 37

(R)-2-하이드록시-2-페닐-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **24** (100 mg, 0.21 mmol), (R)-(-)-만델산 (35 mg, 0.25 mmol), HATU (173 mg, 0.46 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.11 mL, 0.62 mmol)을 DMF (2 mL)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (5:95)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (15 mg)을 엷은-갈색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.41 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.98 (d, J 9.7, 1H), 7.50-7.30 (m, 10H), 6.32 (bs, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.29 (d, J 13, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.04 (t, J 11.7, 2H), 2.09 (d, J 11, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H).

#### [0511] 실시예 38

2-(3-(3-플루오로아제티딘-1-일)페닐)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)파페리딘-4-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 **24** (100 mg, 0.21 mmol), 2-(3-(3-플루오로아제티딘-1-일)페닐)아세트산 (53 mg, 0.25 mmol), HATU (173 mg, 0.46 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.11 mL, 0.62 mmol)을 DMF (2 mL)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 60-120 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 엷은-황백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 12.62 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.99 (d, J 9.7, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.39-7.22 (m, 4H), 7.11 (t, J 5.8, 1H), 6.65 (d, J 7.5, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.36 (d, J 8, 1H), 4.29 (d, J 13.2, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 5H), 3.68 (s, 2H),

3.40-3.30 (m, 1H), 3.04 (t, J 11.8, 2H), 2.07 (d, J 12.2, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H).

[0514] 실시예 39

2-(파리딘-2-일)-N-(5-((1-(6-(2-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미도)파리다진-3-일)페페리딘-4-일)메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드:

중간체 41 (34 mg, 0.07 mmol), 2-파리딜아세트산 하이드로클로라이드(15 mg, 0.086 mmol), HATU (58 mg, 0.15 mmol), N-에틸디이소프로필 아민 (0.04 ml, 0.15 mmol)을 DMF (2 ml)에서 용해시켰다. 이러한 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 물에 부어서 고형물을 얻었다. 고형물을 여과하고 MeOH 및 DCM (4:96)을 용출물로서 사용하는 콤바이-플래시로 고형물을 정제하여 표제 화합물 (2 mg)을 황백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.67 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.48 (d, J 4, 1H), 7.95 (d, J 9.8, 1H), 7.76 (dt, J 2, 7.7, 1H), 7.48-7.22 (m, 7H), 4.23 (d, J 12.9, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.93 (d, J 7, 2H), 2.82 (t, J 12, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.72 (d, J 12, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H).

[0517] 생물학적 검정

[0518] 본원에 기재된 화합물의 약리학적 특성을 하기에 기재된 바와 같은 다수의 약리학적 검정에 의해 확인할 수 있다.

[0519] 검정 1: 글루타미나제 효소 활성의 측정

[0520] 화합물은 하기 2-단계 과정에서의 생화학적 검정을 사용하여 재조합 글루타미나제 1 (GAC)의 효소적 활성을 억제하기 위한 이의 능력에 대해 평가할 수 있다: 1. GAC에 의한 L-글루타민의 글루타메이트로의 전환, 및 2. 글루타메이트 탈수소효소 (GDH)에 의해 촉매화되는 알파-케토글루타레이트로의 글루타메이트의 전환. 흡광도에 있어서의 변화에 의해 나타나는 NADH로의 NAD<sup>+</sup>의 환원은 분광광도법으로 측정된다. 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, 20mM L-글루타민, 2 mM NAD<sup>+</sup>, 및 10 ppm 거품억제제) 그리고 50  $\mu$ l의 기질 용액은 96-웰 절반 면적 투명 플레이트(96-well half area clear plate)에 부가된다. 화합물은 DMSO 용액으로서 부가된다. 효소적 반응은 50  $\mu$ l의 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 거품억제제, 4 units/ml GDH, 4 mM 아데노신 디포스페이트, 및 4 nM GAC)의 부가에 의해 개시되고, 20°C에서의 분자 장치 M5 플레이트 리더 (Molecular Devices M5 plate reader)에서 판독된다. 플레이트 리더는 동력학 방식으로 15분 동안 흡광도 ( $\lambda$  =340 nm)를 판독하기 위해 구성된다. 데이터를 분당 밀리-흡광도 단위로서 기록하고, 기울기를 동일한 플레이트 상에서의 대조군 화합물 및 DMSO-단독 대조군에 대해 비교한다. DMSO 대조군 미만의 기울기를 가진 화합물은 저해제로서 고려될 수 있고, 플레이트 변동성(plate variability)을 대조군 화합물을 사용하여 평가한다. 시험 화합물의 활성을 %저해로서 기록한다. 데이터를 IC<sub>50</sub> 측정을 위해 Graphpad Prism (Graphpad 소프트웨어; San Diego CA)를 사용하여 분석한다.

[0521] 검정 2: 암모니아의 평가를 통한 효소 활성의 측정

[0522] L-글루타미나제 효소 검정을 네슬러 시약을 사용하는 분광광도법적 분석에서 암모니아 형성을 정량화하는 것에 의한 비색 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 문헌 [British Microbiology Research Journal, 4(1), 97-115, 2014]에서의 과정을 수정하여 채택한다.

[0523] 일반적인 검정을 위해, 0.1 ml의 적절하게 희석된 효소 (시험 화합물을 사용하거나 사용하지 않고 배양함)를 0.1 M 봉산 보레이트 버퍼 (pH 8.0) 중의 0.4 ml의 0.025 M L-글루타민 용액에 부가한다. 37°C에서 30 분 동안 배양한 후, 상기 반응을 0.5 ml의 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>의 부가에 의해 중단한다. 침전된 단백질을 원심분리에 의해 제거하고, 0.2 ml의 상청액을 3.8 ml의 중류수에 부가한다. 그 후, 0.5 ml의 네슬러 시약을 부가하고, 흡광도를 400 nm에서 1 내지 3분 동안 측정한다. 효소 및 기질 블랭크를 모든 검정에 포함시켰고, 표준 곡선을 염화암모늄으로 준비한다. 효소 활성은 단위 (U)/ml로서 표현된다. 1단위의 L-글루타미나제는 표준 조건 하에 1분당 1 마이크로몰 ( $\mu$ mol)의 암모니아를 유리시키는 효소의 양으로서 정의된다. 비활성 (sp. 활성)은 밀리그램 단백질 당 L-글루타미나제의 단위로서 정의된다. 따라서, 시험 화합물의 존재 및 부재 하에서의 글루타미나제의 비활성에 있어서의 변화를 기록한다.

[0524] 검정 3: 글루타미나제를 사용한 글루타미나제 효소 활성의 측정

[0525] 마우스 뇌/신장으로부터의 효소

[0526] 단계 1: 조직 균질물의 제조: 남성 Balb/c 마우스에 7 일 동안 음용수 중의 0.28 M 염화암모늄을 투여하였다. 동물을 희생시켜 뇌/신장 기관을 드라이 아이스상에 수집하였다. 이러한 기관을 20 mM 인산염 버퍼-pH 7.4, 0.5 mM EDTA, 5 mM 2-мер캅토에탄올, 25% 글리세롤 및 0.02% BSA를 함유하는 균질화 버퍼 중에 혼탁시켰다. 상기 조직을 균질화시켰고 상청액을 -80°C에서 효소 검정이 수행될 때까지 저장하였다.

[0527] 단계-2: 효소 검정

[0528] 목적: 마우스 뇌/신장 균질물에 존재하는 L-글루타미나제의 효소적 활성을 저해하는 이의 능력에 대해 화합물을 평가하였다.

[0529] 프로토콜: 글루타메이트로의 L-글루타민의 효소에 의한 전환 과정 동안 생성물에 의해 형성된 암모니아의 양을 정량화함으로써 네슬러 시약을 사용하는 비색 방법을 사용하여 검정을 수행하였다. 일반적인 검정에서, 원하는 최종 농도를 함유하는 1  $\mu$ l의 DMSO/ 시험 화합물과 함께 16  $\mu$ l의 조직 균질물을 33  $\mu$ l의 트리스-HCl 인산염 버퍼 (pH 8)에 부가하고 잠시 혼합한다. 50  $\mu$ l의 20 mM L-글루타민 트리스 버퍼를 부가하여 반응을 개시하고 37°C에서 15분 동안 배양한다. 형성된 암모니아를 96 웰 플레이트 중의 냉수에 20  $\mu$ l의 반응 혼합물을, 그 다음 20  $\mu$ l의 네슬러 시약을 부가함으로써 검출한다. 생성된 색상을 450 nm에서 측정한다. 데이터 분석: 시험 화합물의 활성을 %저해로서 기록하고, 데이터를 IC<sub>50</sub> 측정을 위해 Graphpad Prism (Graphpad 소프트웨어; San Diego CA)를 사용하여 분석한다.

[0530]

검정 3의 결과:

실시예 번호	글루타미나제(뇌) 활성		
	억제율 %		IC50
	@1μM	0.1μM	
실시예 1	B	D	E
실시예 2	C	D	-
실시예 2A	D	D	-
실시예 2B	D	D	-
실시예 3	B	C	-
실시예 3A	D	D	-
실시예 3B	D	D	-
실시예-4	B	C	D
실시예-5	C	D	-
실시예-6	D	D	-
실시예-7	D	D	-
실시예-8	A	A	A
실시예-9	A	B	B
실시예-10	A	B	B
실시예-11	B	D	-
실시예-12	A	B	B
실시예-13	B	D	-
실시예-14	A	A	A
실시예-15	A	B	A
실시예-16	A	A	A
실시예-17	A	A	A
실시예-18	A	A	A
실시예-19	A	B	-
실시예-20	B	C	B
실시예-21	A	B	B
실시예-22	A	B	B
실시예-23	A	B	B
실시예-24	A	B	B
실시예-25	A	B	B
실시예-26	A	B	B
실시예-27	A	B	-
실시예-28	B	B	B
실시예-29	A	B	B
실시예-30	A	B	B
실시예-31	B	C	-
실시예-32	B	C	-

[0531]

실시예 번호	글루타미나제(뇌) 활성		
	억제율 %		IC50
	@1μM	0.1μM	
실시예-33	B	C	-
실시예-34	B	C	-
실시예-35	A	B	A
실시예-36	B	C	

[0532]

[0533]

퍼센트 (%) 저해에 대해: A는 >75% 내지 100%; B는 >50% 내지  $\leq$  75%; C는 >25% 내지  $\leq$  50%이고; 그리고 D는  $\leq$  25%이다. IC50에 대해: A는 <50nM; B는  $\geq$  50nM 내지 <200nM; C는  $\geq$  200nM 내지 <500nM; D는  $\geq$  500nM 내지 <1000nM이고; 그리고 E는  $\geq$  1000nM 내지  $\leq$  2000nM이다.

[0534]

검정 4: 암 세포주에서의 시험관내 세포 증식 검정

[0535]

10% FBS 보강된 배지를 사용하여 성장 저해 검정을 수행하였다. 96-웰 플레이트 내에 5000 – 20,000 세포/웰의

농도로 세포를 시딩하였다. 0.01 내지 10000 nM의 농도 범위에서 시험 화합물을 24 시간 이후 부가하였다. (시험 화합물의 부가 이전) 0시간에서 그리고 시험 화합물의 부가 72시간 이후 3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드 (MTT) 색소 환원 시험을 사용하여 성장을 평가하였다. 흡광도를 450 nm의 파장 길이에서 Fluostar Optima (BMG Labtech, Germany) 상에서 판독하였다. 데이터를 GraphPad Prism를 사용하여 분석하였고, 대조군과 비교되는 시험 화합물로 인한 퍼센트 저해를 이에 따라 계산하였다. 그 결과를 하기에 나타낸다.

실시예번호	GI50				
	MDA-MB-231	A549	HCT116	Daudi	Rajii
실시예 3	E	-	-	-	-
실시예-4	C	-	-		
실시예-8	-	B	C	A	A
실시예-9	B	-	-	-	-
실시예-10	B	-	-	-	-
실시예-11	C	-	-	-	-
실시예-12	A	-	-	-	-
실시예-14	A	-	-	-	-
실시예-15	A	-	-	-	-
실시예-17	A	-	-	-	-
실시예-18	A	-	-	-	-

[0536]

[0537] GI50: A는 <100nM; B는  $\geq 100nM$  내지  $<250nM$ ; C는  $\geq 250nM$  내지  $<500nM$ ; D는  $\geq 500nM$  내지  $<1000nM$ 이고, 그리고 E는  $\geq 1000nM$  내지  $\leq 3000nM$ 이다.

[0538]

본원에서 본 발명을 특정 구현예를 참조하여 기재하였으나, 이를 구현예는 단지 본 발명의 원리 및 응용을 단시 예시하기 위한 것임을 이해하여야 한다. 따라서, 예시적인 구현예에 대해 수많은 변형이 이루어질 수 있고, 상기에 기재된 본 발명의 사상 및 범위를 벗어남 없이 다른 배열이 구상될 수 있다. 첨부된 청구항은 본 발명의 범위를 한정하고, 이러한 청구항의 범위 내에서의 방법 및 구조 및 이의 동등물이 이에 포함되는 것으로 의도된다.

[0539]

본 출원에 인용된 모든 공개물 및 특허 및/또는 특허 출원은, 각 개개의 공개물 또는 특허 출원이 본원에 참조로 포함되는 것을 상세하고 개별적으로 나타내는 것과 동일한 범위로 본원에 참조로 포함된다.