



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월27일

(11) 등록번호 10-2493364

(24) 등록일자 2023년01월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2019-7007938
 (22) 출원일자(국제) 2017년09월13일
 심사청구일자 2020년08월12일
 (85) 번역문제출일자 2019년03월19일
 (65) 공개번호 10-2019-0046888
 (43) 공개일자 2019년05월07일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/073001
 (87) 국제공개번호 WO 2018/050684
 국제공개일자 2018년03월22일
 (30) 우선권주장
 62/394,291 2016년09월14일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
 (56) 선행기술조사문헌
 US20140275070 A1
 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,
 2016, Vol.26, pp.4472-4476.

(73) 특허권자
 얀센 파마슈티카 엔.브이.
 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
 (72) 발명자
 안기바우드 패트릭 레네
 프랑스 92787 이쎄-레-물리노 세텍스 9 티에스에
 이 91003 1 루 카밀레 데물랭 얀센-실락
 판데 비네트
 벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센 파
 마슈티카 엔브이내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 서희민

(54) 발명의 명칭 MENIN-MLL 상호작용의 융합 바이사이클릭 억제제

(57) 요약

본 발명은 포유류에서 치료법 및/또는 예방에 유용한 약학 제제, 특히 질병, 예컨대 암, 골수형성이상 증후군(MDS) 및 당뇨병의 치료에 유용한 융합 바이사이클릭 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 menin/MLL 단백질/단백질 상호작용 억제제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 519/00 (2013.01)

(72) 발명자

헤르케르트 바바라

벨기에 2340 비어제 투른호우트세베크 30 얀센 파
마슈티카 엔브이내

크로스카이 다니엘 제이슨

미국 08869 뉴저지주 라리탄 루트 202 920 얀센 리
서치 앤드 디벨로프먼트내

퀴를 올리비에 알렉시스 조르주

프랑스 92787 이씨-레-물리노 세텍스 9 티에스에이
91003 1 퀴 카밀레 데물랭 얀센-실락

패트릭 애런 나타니엘

미국 08869 뉴저지주 라리탄 루트 202 920 얀센 리
서치 앤드 디벨로프먼트 엘엘씨내

(30) 우선권주장

16192424.6 2016년10월05일

유럽특허청(EPO)(EP)

17180228.3 2017년07월07일

유럽특허청(EPO)(EP)

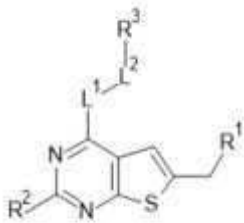
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 호변이체 또는 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



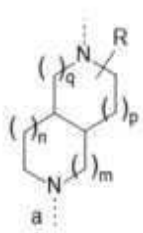
(식 중,

R^1 은 CF_3 이고;

R^2 는 수소이고;

L^1 은 화학식 a의 7- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고:

[화학식 a]



(여기서, a는 티에노피리미디닐 헤테로사이클에 대한 결합 위치를 나타내며;

m은 0 또는 1이고;

n은 0 또는 1이고;

p는 0, 1 또는 2이고;

q는 0 또는 1이고;

R은 수소 및 옥소로 구성되는 군으로부터 선택된다);

-- L^2-R^3 은 (a), (b), (c) 또는 (d)로부터 선택되고, 여기서

(a) L^2 는 $>SO_2$, $>CR^{4a}R^{4b}$, 및 $-CHR^{4a}CHR^5-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

R^{4a} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{4b} 는 수소이고;

R^5 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^3 은 Ar ; Het^1 ; Het^2 으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

여기서 Ar 은 페닐이고, 할로로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

Het^1 은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 이소티아졸릴, 및 이속사졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19a, 19b}$, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 $-OR^{20}$ 및 $-NR^{21a, 21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

Het^2 는 할로, $-OR^{18}$, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)-Ar^2$, $-C(=O)-Het^3$, 및 $-C(=O)-Het^4$ 로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 비-방향족 헤테로사이클릴이고;

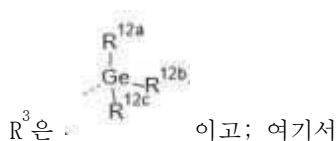
Ar^2 는 페닐이고;

Het^3 은 피리딜이고;

Het^4 는 옥세타닐, 또는 테트라하이드로피라닐이고; 여기서,

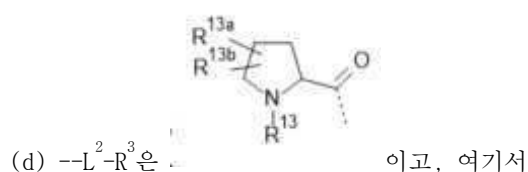
R^{18} , R^{19a} , R^{19b} , R^{20} , R^{21a} , 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

(b) L^2 는 $>CR^4 R^4$ 이고; 여기서 R^4 및 R^4 는 수소이고;



R^{12a} , R^{12b} , 및 R^{12c} 는 C_{1-6} 알킬이거나;

(c) $-L^2-R^3$ 은 1개, 2개 또는 3개 플루오로 또는 $-OH$ 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나;



R^{13} 은 수소이고; 여기서

R^{13a} 는 수소이고;

R^{13b} 는 수소이거나;

R^{13a} 및 R^{13b} 는 동일한 탄소 원자에 결합되며 함께 C_{3-5} 사이클로알킬을 형성한다).

청구항 2

제1항에 있어서,

L^1 은 제1항에서 정의된 화학식 a의 7- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고, 여기서

m 은 0 또는 1이고;

n은 0 또는 1이고;

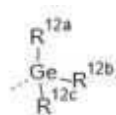
p는 1이고 q는 0이고;

R은 수소이고

(a) L^2 는 $>CH_2$ 이고; R^3 은 Ar; 또는 Het¹이고;

여기서 Ar은 할로 치환체로 임의로 치환된 페닐이며;

Het¹은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 및 4- 또는 5-티아졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로 또는 C₁₋₄알킬 치환체로 임의로 치환될 수 있거나;



(b) L^2 는 $>CH_2$ 이고; R^3 은 이고; 여기서 R^{12a} , R^{12b} , 및 R^{12c} 는 각각 독립적으로 C₁₋₆알킬로부터 선택되거나;

(c) $-L^2-R^3$ 은 1개, 2개 또는 3개 플루오로 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬인 것인 화합물.

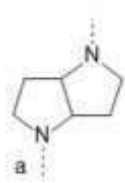
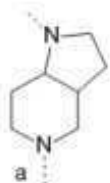
청구항 3

제1항에 있어서,

L^1 은 화학식 a-1 또는 화학식 a-2의 8- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고:

[화학식 a-1]

[화학식 a-2]



(a) L^2 는 $>CH_2$ 이고; R^3 은 Ar; 또는 Het¹이고;

여기서 Ar은 할로 치환체로 임의로 치환된 페닐이며,

Het¹은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 및 4- 또는 5-티아졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로 또는 C₁₋₄알킬 치환체로 임의로 치환될 수 있거나;

(b) L^2 는 $>CH_2$ 이고; R^3 은 $-Ge(CH_3)_3$ 인 것인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 적어도 하나의 m, n, q 및 p는 0이 아닌 화합물.

청구항 5

암, 골수형성이상 증후군(MDS) 및 당뇨병으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물로서, 암이 백혈병, 골수종 또는 고형 종양 암, 전립샘암, 폐암, 유방암, 췌장암, 결장암, 간암, 흑색종 및 교모세포종으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 백혈병이 급성 백혈병, 만성 백혈병, 골수구 백혈병, 골수성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), T 세포 전림프구성 백혈병(T-PLL), 대형 과립 림프구성 백혈병, 털세포 백혈병(HCL), MLL-재배열 백혈병, MLL-PTD 백혈병, MLL 증폭 백혈병, MLL-양성 백혈병, 및 *HOX/MEIS1* 유전자 발현 특징부를 나타내는 백혈병으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 7

암, 골수형성이상 증후군(MDS) 및 당뇨병으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법으로, 여기서 암이 백혈병, 골수종 또는 고형 종양 암, 전립샘암, 폐암, 유방암, 췌장암, 결장암, 간암, 흑색종 및 교모세포종으로부터 선택되고, 상기 방법이 약학적으로 허용 가능한 담체를 치료 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 혼합하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 8

약제로 사용하기 위한 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 9

암, 골수형성이상 증후군(MDS) 및 당뇨병으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물로서, 암이 백혈병, 골수종 또는 고형 종양 암, 전립샘암, 폐암, 유방암, 췌장암, 결장암, 간암, 흑색종 및 교모세포종으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 백혈병이 급성 백혈병, 만성 백혈병, 골수구 백혈병, 골수성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), T 세포 전림프구성 백혈병(T-PLL), 대형 과립 림프구성 백혈병, 털세포 백혈병(HCL), MLL-재배열 백혈병, MLL-PTD 백혈병, MLL 증폭 백혈병, MLL-양성 백혈병, 및 *HOX/MEIS1* 유전자 발현 특징부를 나타내는 백혈병으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

암, 골수형성이상 증후군(MDS) 및 당뇨병으로부터 선택되는 질환을 치료하거나 예방하기 위한, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물의 치료 유효량을 포함하는 약제로서, 암이 백혈병, 골수종 또는 고형 종양 암, 전립샘암, 폐암, 유방암, 췌장암, 결장암, 간암, 흑색종 및 교모세포종으로부터 선택되는 것인 약제.

청구항 12

제11항에 있어서, 질환이 암인 것인 약제로서, 암이 백혈병, 골수종 또는 고형 종양 암, 전립샘암, 폐암, 유방암, 췌장암, 결장암, 간암, 흑색종 및 교모세포종으로부터 선택되는 것인 약제.

청구항 13

제11항에 있어서, 백혈병이 급성 백혈병, 만성 백혈병, 골수구 백혈병, 골수성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), T 세포 전림프구성 백혈병(T-PLL), 대형 과립 림프구성 백혈병, 털세포 백혈병(HCL), MLL-재배열 백혈병, MLL-PTD 백혈병, MLL 증폭 백혈병, MLL-양성 백혈병, 및 *HOX/MEIS1* 유전자 발현 특징부를 나타내는 백혈병으로부터 선택되는 것인 약제.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 포유류에서 치료법 및/또는 예방에 유용한 약학 제제, 특히 질병, 예컨대 암, 골수형성이상 증후군(MDS) 및 당뇨병의 치료에 유용한 융합 바이사이클릭 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 menin/MLL 단백질/단백질 상호작용 억제제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 혼합 직계 백혈병 유전자(*MLL*; *MLL1*; *KMT2A*)에 영향을 미치는 염색체 재배열은 모든 연령군에 걸쳐 공격성 급성 백혈병을 일으키며 여전히 대부분 불치병으로 나타나 신규한 치료적 접근을 위한 시급한 필요성을 강조한다. 이러한 *MLL*의 염색체 전위를 보유하는 급성 백혈병은 림프구, 골수구 또는 2표현형 질병을 나타내며, 성인에서는 급성 백혈병의 5 내지 10%를 차지하고 유아에서는 대략 70%를 차지한다(Marschalek, Br J Haematol 2011. 152(2), 141-54; Tomizawa et al., Pediatr Blood Cancer 2007. 49(2), 127-32).

[0003] *MLL*은 라이신 4 상의 히스톤 H3(H3K4)을 메틸화하고 다단백질 복합체에서 기능하는 히스톤 메틸트랜스퍼라제이다. *MLL1*의 유도성 기능-손실 대립유전자의 사용은 *MLL1*이 조혈 줄기 세포(HSC)의 지속 및 B 세포의 발생에서 필수적인 역할을 담당하지만, 그 히스톤 메틸트랜스퍼라제 활성이 조혈작용에서 필수적인 것은 아님을 실증하였다(Mishra et al., Cell Rep 2011. 7(4), 1239-47).

[0004] 지금까지 60개를 초과하는 상이한 파트너와 *MLL*의 융합이 보고되었고 백혈병 형성/진행과 연관되었다(Meyer et al., Leukemia 2013. 27, 2165-2176). 흥미롭게도, *MLL*의 SET(Su(var)3-9, zeste 인핸서, 및 trithorax) 도메인은 키메라 단백질에서 보유되지 않지만, 융합 파트너에 의해 대체된다(Thiel et al., Bioessays 2012. 34, 771-80). 융합 파트너에 의한 Dot1L 및/또는 pTEFb 복합체와 같은 염색질 개질 효소의 모집은 가장 유망한 것으로서 *HOXA* 유전자(예컨대, *HOXA9*) 및 *HOX* 보조인자 *MEIS1*을 포함하는 *MLL* 표적 유전자의 전사 향상 및 전사 연장을 야기한다. 이들 유전자의 비정상적 발현은 다시 조혈 분화를 차단하고 증식을 향상시킨다.

[0005] 다중 내분비 종양 유형 1(Multiple Endocrine Neoplasia type 1, *MEN1*) 유전자에 의해 인코딩되는 Menin은 도처에서 발현되며 주로 핵에 편재되어 있다. 이는 여러 단백질과 상호작용하는 것으로 나타났으며, 이에 따라 다양한 세포 공정에 관여된다. menin의 가장 잘 이해된 기능은 *MLL* 융합 단백질의 종양형성 보조인자로서의 그 역할이다. Menin은 모든 융합 단백질에 보유되는, *MLL*의 N-말단 단편 내의 2개 모티프, MBM1(menin-결합 모티프 1) 및 MBM2와 상호작용한다(Thiel et al., Bioessays 2012. 34, 771-80). Menin/*MLL* 상호작용은 수정체 상피-유래 성장 인자(LEDGF)에 대한 새로운 상호작용 표면의 형성을 야기한다. *MLL*은 LEDGF에 직접 결합하지만, menin은 *MLL* 및 LEDGF 간 안정적인 상호작용을 위해 그리고 LEDGF의 PWWP 도메인을 통한 *MLL* 복합체의 유전자 특이적 염색질 모집을 위해 필수적이다(Cermakova et al., Cancer Res 2014. 15, 5139-51; Yokoyama & Cleary, Cancer Cell 2008. 8, 36-46). 또한, 여러 유전학 연구에서는 menin이 *MLL* 융합 단백질에 의한 종양형성 압화를 위해 엄격히 요구됨을 나타내어 menin/*MLL* 상호작용을 매력적인 치료 표적으로서 제시하였다. 예를 들어, *Men1*의 조건적 결실은 *MLL* 융합물을 편위 발현하는 골수 전구체 세포에서 백혈병 유발을 예방한다(Chen et al., Proc Natl Acad Sci 2006. 103, 1018-23). 유사하게, 기능-상실 돌연변이에 의한 menin/*MLL* 융합 상호작용의 유전적 손상은 *MLL* 융합 단백질의 종양형성 특성을 폐지하며, 생체내 백혈병 발생을 차단하고, *MLL*-암화된 백혈구 모세포의 분화 차단을 방출한다. 이들 연구는 또한 menin이 *MLL* 융합 단백질에 의해 발현되는 *HOX* 유전자 발현의 유지를 위해 필요함을 나타내었다(Yokoyama et al., Cell 2005. 123, 207-18). 또한, menin/*MLL* 상호작용

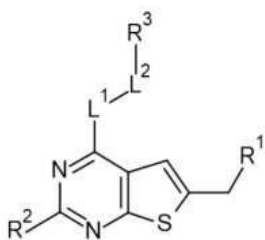
의 소분자 억제제가 개발되어 상기 단백질/단백질 상호작용의 약물화 가능성을 제시하였고 또한 AML의 전임상 모델에서 유효성을 실증하였다(Borkin et al., Cancer Cell 2015. 27, 589-602; Cierpicki and Grembecka, Future Med Chem 2014. 6, 447-462). menin이 정상 조혈작용 동안 MLL1의 필수 보조인자가 아니라는 관찰과 함께(Li et al., Blood 2013. 122, 2039-2046), 이들 데이터는 MLL 재배열 백혈병 및 활성 *HOX/MEIS1* 유전자 특 징부를 갖는 다른 암의 치료를 위한 유망한 새로운 치료적 접근으로서 menin/MLL 상호작용의 손상을 검증한다. 예를 들어, *MLL* 유전자의 5' 영역 내 내부적 부분 일렬 반복(PTD)은 주로 새로운 및 이차적인 AML뿐만 아니라 골수구 형성이상 증후군에서 확인되는 또 다른 주요 이상을 나타낸다. MLL-PTD의 분자적 기전 및 생물학적 기능은 잘 이해되어 있지 않지만, menin/MLL 상호작용에 영향을 미치는 새로운 치료 표적화 전략이 또한 MLL-PTD-관련 백혈병의 치료에서 유효한 것으로 증명될 수 있다. 또한, 거세-내성 전립샘암은 menin/MLL 상호작용에 의존 하는 것으로 나타났다(Malik et al., Nat Med 2015. 21, 344-52).

[0006] 몇몇 참고문헌에서는 menin-MLL 상호작용을 표적화하는 억제제를 기재한다: WO2011029054, 문헌[J Med Chem 2016, 59, 892-913]은 티에노피리미딘 및 벤조디아제핀 유도체의 제조를 기재하며; WO2014164543은 티에노피리미딘 및 티에노피리딘 유도체를 기재하고; 문헌[Nature Chemical Biology March 2012, 8, 277-284 및 Ren, J.; et al. Bioorg Med Chem Lett (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.07.074>]는 티에노피리미딘 유도체를 기재하고; 문헌[J Med Chem 2014, 57, 1543-1556]은 하이드록시- 및 아미노메틸피페리딘 유도체를 기재 하고; 문헌[Future Med Chem 2014, 6, 447-462]는 소분자 및 펩티드모사 화합물을 리뷰로 다룬다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 화학식 I의 신규한 화합물 및 이의 호변이체 및 입체이성질체 형태 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다:

[0008] [화학식 I]



[0009]

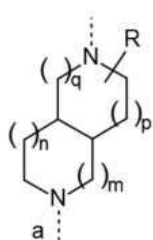
[0010] 식 중,

[0011] R¹은 CH₃, CH₂F, CHF₂ 및 CF₃로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0012] R²는 수소 및 CH₃로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0013] L¹은 화학식 a의 7- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고:

[0014] [화학식 a]



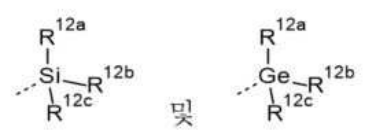
[0015]

[0016] (식 중, a는 티에노피리미딘 헤테로사이클에 대한 결합 위치를 나타내며;

[0017] m은 0 또는 1이고;

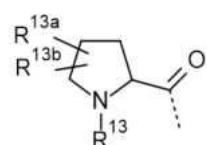
[0018] n은 0 또는 1이고;

- [0019] p는 0, 1 또는 2이고;
- [0020] q는 0 또는 1이고;
- [0021] R은 수소 및 옥소로 구성되는 군으로부터 선택된다);
- [0022] $--L^2-R^3$ 은 (a), (b), (c), (d) 또는 (e)로부터 선택되고, 여기서
- [0023] (a) L^2 는 $>SO_2$, $>CR^{4a}R^{4b}$, 및 $-CHR^{4a}CHR^{5a}$ -로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서
- [0024] R^{4a} 는 수소; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; 플루오로, $-CN$, $-OR^8$, 및 $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로 사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- [0025] R^{4b} 는 수소 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택되거나;
- [0026] R^{4a} 및 R^{4b} 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-5} 사이클로알킬 또는 산소 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0027] R^5 는 수소; $-OR^6$; $-NR^{7a}R^{7b}$; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; 플루오로, $-CN$, $-OR^8$, 및 $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서
- [0028] R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} 및 R^{9b} 는 각각 독립적으로 수소; 플루오로, $-CN$ 및 $-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 $-OR^{11}$ 및 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C_{2-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서
- [0029] R^{10a} , R^{10b} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소; C_{1-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- [0030] R^3 은 Ar; Het¹; Het²; 및 7- 내지 10-원 포화 스피로카보바이사이클릭 시스템으로 구성되는 군으로부터 선택되거나;
- [0031] (b) L^2 는 $>CR^{4c}R^{4d}$ 및 $-CHR^{4c}CHR^{5a}$ -로부터 선택되고; 여기서 R^{4c} , R^{4d} 및 R^{5a} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

- [0032] R^3 은 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

- [0033] R^{12a} , R^{12b} , 및 R^{12c} 는 각각 독립적으로 $-OH$ 또는 $-NH_2$ 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 $-OC_{1-6}$ 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

- [0034] (c) $--L^2-R^3$ 은 1개, 2개 또는 3개 플루오로 또는 $-OH$ 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나;

- [0035] (d) $--L^2-R^3$ 은 이고, 여기서

[0036] R^{13} 은 수소; 플루오로 또는 -CN 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 $-OR^{14}$ 및 $-NR^{15a}R^{15b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C_{2-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

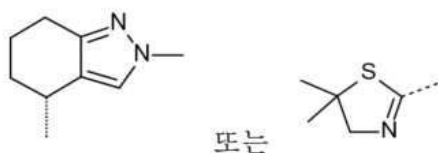
[0037] R^{14} , R^{15a} 및 R^{15b} 는 각각 독립적으로 수소; 플루오로, -CN, 및 $-C(=O)NR^{16a}R^{16b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; $-OR^{17}$ 및 $-NR^{16a}R^{16b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C_{2-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0038] R^{16a} , R^{16b} 및 R^{17} 은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0039] R^{13a} 는 수소, 플루오로 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0040] R^{13b} 는 수소, 플루오로, $-OC_{1-4}$ 알킬, 및 1개, 2개 또는 3개 플루오로 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

[0041] R^{13a} 및 R^{13b} 는 동일한 탄소 원자에 결합되며 함께 C_{3-5} 사이클로알킬 또는 산소 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하거나;



[0042] (e) $--L^2-R^3$ 은 이고; 여기서

[0043] Ar은 페닐 또는 나프틸이고, 그 각각은 할로, -CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19a}R^{19b}$, 및 플루오로, -CN, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$, 및 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0044] Het¹은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 이소티아졸릴, 및 이속사졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴; 또는 이미다조티아졸릴, 이미다조이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 이소벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 인다졸릴, 피라졸로피리디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피라지닐, 이미다조피리다지닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19a}R^{19b}$, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 플루오로, -CN, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$, 및 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0045] Het²는 할로, -CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19a}R^{19b}$, $-C(=O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-C(=O)-Ar^2$, $-C(=O)-Het^3$, $-C(=O)-Het^4$, 및 플루오로, -CN, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$, 및 $C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 비-방향족 헤테로사이클릴이고;

[0046] Ar²는 페닐이고;

[0047] Het³은 피리딜이고;

[0048] Het⁴는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 또는 테트라하이드로피라닐이고; 여기서,

- [0049] R^{18} , R^{19a} , R^{19b} , R^{20} , R^{21a} , 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 수소; 플루오로 및 $-C(=O)NR^{22a}R^{22b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 $-OR^{23}$ 및 $-NR^{22a}R^{22b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C_{2-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서
- [0050] R^{22a} , R^{22b} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; C_{1-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0051] 본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0052] 또한 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 암, 골수형성이상 증후군(MDS) 및 당뇨병의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0053] 특정 구현예에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0054] 구체적인 구현예에서, 상기 암은 백혈병, 골수종 또는 고형 종양 암(예컨대, 전립샘암, 폐암, 유방암, 췌장암, 결장암, 간암, 흑색종 및 교모세포종 등)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 백혈병에는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 골수구 백혈병, 골수성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), T 세포 전림프구성 백혈병(T-PLL), 대형 과립 림프구성 백혈병, 털세포 백혈병(HCL), MLL-재배열 백혈병, MLL-PTD 백혈병, MLL 증폭 백혈병, MLL-양성 백혈병, *HOX/MEIS1* 유전자 발현 특징부를 나타내는 백혈병 등이 포함된다.
- [0055] 본 발명은 또한 암, 골수형성이상 증후군(MDS) 및 당뇨병의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 추가 약학 제제와 조합되는 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.
- [0056] 뿐만 아니라, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체가 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물과 친밀하게 혼합되는 것을 특징으로 하는, 본 발명에 의한 약학 조성물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0057] 본 발명은 또한 암, 골수형성이상 증후군(MDS) 및 당뇨병의 치료 또는 예방에서 동시의, 별도의 또는 순차적인 사용을 위한 조합 조제물로서의, 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 추가 약학 제제를 포함하는 제품에 관한 것이다.
- [0058] 추가로 본 발명은, 본원에 정의된 바와 같은 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학 조성물 또는 조합을 온혈 동물에 투여하는 단계를 포함하는, 상기 동물에서 세포 증식성 질병을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0059] 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용
- [0060] 본원에서 사용되는 용어 '할로' 또는 '할로겐'은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타낸다.
- [0061] 본원에서 사용되는 접두사 ' C_{x-y} '(여기서, x 및 y는 정수임)는, 주어진 기에서의 탄소 원자의 수를 나타낸다. 그러므로 C_{1-6} 알킬기는 탄소 원자를 1개 내지 6개 포함하고, C_{3-6} 사이클로알킬기는 탄소 원자를 3개 내지 6개 포함하는 등의 식이다.
- [0062] 본원에서 어떤 기 또는 그 기의 일부를 나타내는 데 사용되는 용어 ' C_{1-4} 알킬'은 탄소 원자를 1개 내지 4개 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *s*-부틸, *t*-부틸 등을 나타낸다.
- [0063] 본원에서 어떤 기 또는 그 기의 일부를 나타내는 데 사용되는 용어 ' C_{2-4} 알킬'은 탄소 원자를 2개 내지 4개 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *s*-부틸, *t*-부틸 등을 나타낸다.
- [0064] 본원에서 어떤 기 또는 그 기의 일부를 나타내는데 사용되는 용어 ' C_{1-6} 알킬'은 탄소 원자를 1개 내지 6개 가지는

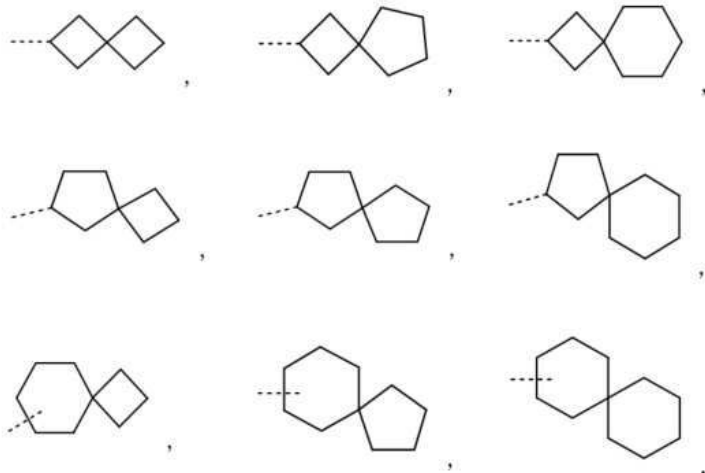
는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예컨대 C_{1-4} 알킬에 대해 정의된 기 및 n -펜틸, n -헥실, 2-메틸부틸 등을 나타낸다.

[0065] 어떤 기 또는 그 기의 일부로서 본원에서 사용되는 용어 ' C_{3-5} 사이클로알킬'은 3개 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 포화, 고리형 탄화수소 라디칼, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸을 정의한다.

[0066] 어떤 기 또는 그 기의 일부로서 본원에서 사용되는 용어 ' C_{3-6} 사이클로알킬'은 3개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화, 고리형 탄화수소 라디칼, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 정의한다.

[0067] '옥소'는 =O를 나타낸다.

[0068] 본원에서 사용되는 '스피로 바이사이클릭' 시스템은 2개의 고리가 단일 원자에서 연결되는 고리형 시스템이다. 7- 내지 10-원 포화 스피로카보바이사이클릭 시스템의 예에는 비제한적으로



[0069] 등이 포함된다.

[0070] 일반적으로 용어 "치환된"이 본 발명에 사용되는 경우에는 항상, 달리 나타내거나 문맥으로부터 명확하지 않은 한, 이는 "치환된"이라는 표현을 사용하여 나타내는 원자 또는 라디칼 상에 있는 하나 이상의 수소, 특히 1개 내지 4개의 수소, 더욱 특히 1개 내지 3개의 수소, 바람직하게는 1개 또는 2개의 수소, 더 바람직하게는 1개의 수소가 나타난 기로부터 선택되는 기로 치환되되, 다만 정상 원자가는 초과하지 않고, 이 치환으로 말미암아 화학적으로 안정적인 화합물, 즉 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 단리되는 것을 견디기에 충분히 견고한 화합물이 생성되는 것을 의미한다.

[0071] 치환체 및/또는 변수의 조합은 단지 그러한 조합이 화학적으로 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용 가능하다. '안정한 화합물'은 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 단리되는 것을 견디기에 충분히 견고한 화합물을 나타냄을 의미한다.

[0072] 당업자는 원자 또는 라디칼이 '치환체'로 치환되는 경우, 나타내는 원자 또는 라디칼이 나타난 기로부터 선택되는 하나의 치환체로 치환된다는 것을 의미함을 이해할 것이다.

[0073] 당업자는 "임의로 치환된"이라는 용어가 "임의로 치환된"이라는 표현을 사용하여 나타내는 원자 또는 라디칼이 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있다는(이는 각각 치환된 또는 비치환된 것을 의미함) 것을 의미함을 이해할 것이다.

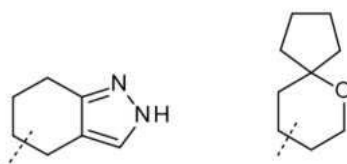
[0074] 둘 이상의 치환체가 모이어티 상에 존재하는 경우, 가능한 경우, 그리고 달리 나타내거나 문맥으로부터 명확하지 않은 한, 이들은 동일한 원자 상의 수소를 대체할 수 있거나 모이어티 내의 상이한 원자 상의 수소를 대체할 수 있다.

[0075] 달리 나타내거나 문맥으로부터 명확하지 않은 한, 헤테로사이클릴기 상의 치환체가 고리 탄소 원자 상의 또는 고리 헤테로원자 상의 임의의 수소 원자를 대체할 수 있음(예컨대 질소 원자 상의 수소가 치환체에 의해 대체될 수 있음)은 당업자에게 명확할 것이다.

[0076] 본 발명의 문맥 내에서 '포화'는 달리 명시되지 않는 한, "완전 포화"를 의미한다.

[0077] '비-방향족 기'는 방향족 특징이 없는 불포화 고리 시스템, 부분 포화 및 완전 포화 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭 고리 시스템을 포괄한다. 용어 '부분 포화'는 고리 구조(들)가 적어도 하나의 다중 결합, 예컨대 C=C, N=C 결합을 함유하는 고리를 나타낸다. 용어 '완전 포화'는 고리 원자 간에 다중 결합이 존재하지 않는 고리를 나타낸다. 따라서, '비-방향족 헤테로사이클릭'은 달리 명시되지 않는 한, 예를 들어 3개 내지 12개 고리 구성원, 보다 일반적으로 5개 내지 10개 고리 구성원을 갖는 비-방향족 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 시스템이다. 모노사이클릭의 예는 4개 내지 7개 고리 구성원, 보다 일반적으로 5개 내지 6개 고리 구성원을 함유하는 기이다. 바이사이클릭의 예는 8개 내지 12개, 보다 일반적으로 9개 또는 10개 고리 구성원을 함유하는 기이다.

[0078] 질소, 산소 또는 황(N, O, S)으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 헤테로사이클릭 시스템의 비제한적 예에는 비제한적으로 4- 내지 7-원 헤테로사이클릭 시스템, 예컨대 아제티딘, 옥세타닐, 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐, 피페리딘, 피페라지닐, 피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐이 포함된다. 질소, 산소 또는 황(N, O, S)으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 바이사이클릭 헤테로사이클릭 시스템의 비제한적 예에는 비제한적으로 옥타하이드로-1H-



인돌릴, 인돌리닐, 또는 이 포함된다. 달리 명시되지 않는 한, 각각은 임의의 이용 가능한 고리 탄소 원자(C-결합) 또는 질소 원자(N-결합)를 통해 화학식 I의 분자의 나머지에 결합될 수 있고, 가능한 경우, 구현예에 따라 탄소 및/또는 질소 원자 상에서 임의로 치환될 수 있다.

[0079] 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릭의 예에는 비제한적으로 이용 가능한 탄소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된, 아제티딘, 피롤리딘 및 피페리딘이 포함된다.

[0080] 본원에서 사용되는 용어 '산소 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 6-원 헤테로사이클릭'은 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서, 4개 내지 6개 고리 구성원을 갖는 산소 원자를 함유하는 포화, 고리형 탄화수소 라디칼, 예컨대 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 테트라하이드로피라닐을 정의한다.

[0081] 치환체가 화학 구조로 표시되는 경우에는 항상, '---'는 화학식 I의 분자의 나머지 부분에 부착된 결합을 나타낸다.

[0082] 고리 시스템 내로 그어진 선(예컨대 '---')은 결합이 임의의 적합한 고리 원자에 부착될 수 있음을 시사한다.

[0083] Het¹, Het² 및 Het^a는 달리 명시되지 않는 한, 적절한 임의의 이용 가능한 고리 탄소 또는 질소 원자를 통해 화학식 I의 분자의 나머지에 부착될 수 있다.

[0084] 포화 고리형 모이어티는, 가능한 경우, 달리 나타내지 않거나 문맥으로부터 명확하지 않은 한, 탄소 및 N-원자 상에 모두 치환체를 가질 수 있음이 명확할 것이다.

[0085] L²가 >SO₂인 경우, 이는 L²가 -SO₂-인 것과 동등함이 명확할 것이다. L²가 >CR^{4a}R^{4b}인 경우, 이는 L이  인 것과 동등함이 명확할 것이다. 예를 들어, 화합물 1에서, L²는 >CR^{4a}R^{4b}이고, 여기서 R^{4a} 및 R^{4b}는 둘 다 수소이다.

[0086] 유사하게, L²가 >CR^{4c}R^{4d}인 경우, 이는 L이  인 것과 동등함이 명확할 것이다.

[0087] 임의의 변수가 임의의 구성요소에 2회 이상 나타나면, 각각의 정의는 독립적이다.

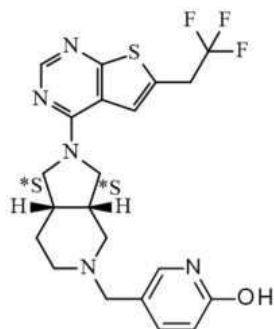
[0088] 임의의 변수가 임의의 화학식(예를 들어, 화학식 I)에 2회 이상 나타나면, 각각의 정의는 독립적이다.

[0089] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이거나 대상이었던 동물, 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 고양이, 개, 영장류 또는 인간), 더 바람직하게는 인간을 나타낸다.

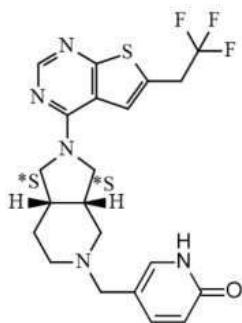
- [0090] 본원에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 치료 중인 질병 또는 질환의 증상의 완화 또는 역전을 포함하는 연구자, 의사, 또는 다른 임상적 대상이 되고 있는 조직계, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약학 제제의 양을 의미한다.
- [0091] 용어 "조성물"은 명시된 성분을 명시된 양으로 포함하는 제품뿐만 아니라 명시된 성분을 명시된 양으로 조합함으로써 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 제품을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0092] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 질환의 진행을 늦추거나, 방해하거나, 중지시키거나, 중단시킬 수 있지만 반드시 모든 증상의 완전한 제거를 나타내는 것은 아닌 모든 과정을 나타내는 것으로 의도된다.
- [0093] 본원에 사용되는 용어 "(본) 발명의 화합물(들)" 또는 "(본) 발명에 따른 화합물(들)"은, 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 포함하는 것을 의미한다.
- [0094] 본원에서 사용되는 실선으로만 표시되고 실선 쐼지 또는 빗금 쐼지 결합으로 표시되지 않거나, 달리 하나 이상의 원자 주위에 특정 배열(예를 들어, *R*, *S*)을 가지는 것으로 나타낸 결합을 가지는 임의의 화학식은 각각의 가능한 입체이성질체, 또는 2가지 이상의 입체이성질체의 혼합물을 고려한다.
- [0095] 상기 및 하기에서, 용어 "화학식 I의 화합물(들)"은 이의 호변이체와 이의 입체이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다.
- [0096] 상기 또는 하기에서, 용어 "입체이성질체", "입체이성질체 형태" 또는 "입체 화학적 이성질체 형태"는 상호 교환가능하게 사용된다.
- [0097] 본 발명은 순수한 입체이성질체로서의 또는 2가지 이상의 입체이성질체의 혼합물로서의 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체를 포함한다.
- [0098] 거울상 이성질체는 서로의 겹쳐지지 않는(non-superimposable) 거울상인 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상 이성질체의 1:1 혼합물은 라세미체 또는 라세미 혼합물이다.
- [0099] 회전장애 이성질체(atropisomer 또는 atropoisomer)는 큰 입체 장애로 인해 단일 결합에 대한 제한된 회전으로부터 생기는 특정한 공간 배열을 가지는 입체이성질체이다. 화학식 I의 화합물의 모든 회전장애 이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0100] 부분입체이성질체(diastereomer 또는 diastereoisomer)는 거울상 이성질체가 아닌 입체이성질체로, 즉, 이들은 거울상으로 관련되지 않는다. 화합물이 이중 결합을 포함하는 경우, 치환체는 *E* 또는 *Z* 배열일 수 있다.
- [0101] 2가 고리형 포화 또는 부분 포화 라디칼 상의 치환체는 시스(cis) 배열 또는 트랜스(trans) 배열을 가질 수 있다; 예를 들어 화합물이 이치환된(disubstituted) 사이클로알킬기를 포함하는 경우, 치환체는 시스 또는 트랜스 배열일 수 있다.
- [0102] 따라서, 본 발명은, 화학적으로 가능한 경우에는 항상, 거울상 이성질체, 회전장애 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, *E* 이성질체, *Z* 이성질체, 시스 이성질체, 트랜스 이성질체 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0103] 모든 이들 용어, 즉 거울상 이성질체, 회전장애 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, *E* 이성질체, *Z* 이성질체, 시스 이성질체, 트랜스 이성질체 및 이의 혼합물의 의미는 당업자에게 알려져 있다.
- [0104] 절대 배열은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 시스템에 따라 명시된다. 비대칭 원자에서의 배열은 *R* 또는 *S* 중 어느 하나에 의해 명시된다. 절대 배열이 알려져 있지 않은 분해된 입체이성질체는 이들이 면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 예를 들어, 절대 배열이 알려져 있지 않은 분해된 거울상 이성질체는 이들이 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다.
- [0105] 특정 입체이성질체가 확인될 때, 이는 상기 입체이성질체에 다른 입체이성질체가 실질적으로 없음을 의미하며, 즉, 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만, 더욱 더 바람직하게는 5% 미만, 특히 2% 미만, 그리고 가장 바람직하게는 1% 미만의 다른 입체이성질체와 연관됨을 의미한다. 그러므로, 화학식 I의 화합물이, 예를 들어 (*R*)로서 명시될 때, 이는 해당 화합물에 실질적으로 (*S*) 이성질체가 존재하지 않음을 의미하고; 화학식 I의 화합물이, 예를 들어 *E*로서 명시될 때, 이는 해당 화합물에 실질적으로 *Z* 이성질체가 존재하지 않음을 의미하며; 화학식 I의 화합물이, 예를 들어 시스로서 명시될 때, 이는 해당 화합물에 실질적으로 트랜스 이성질체가 존재하지 않음을 의미한다.

[0106] 화학식 I에 따른 화합물 중 일부는 또한 이의 호변이체 형태로 존재할 수 있다. 그러한 형태는, 상기 화학식 I에 명시적으로 나타내지는 않지만 이것이 존재할 수 있는 한, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 단일 화합물이 입체이성질체 및 호변이체 형태 둘 모두로서 존재할 수 있다는 것이다.

[0107] 예를 들어



[0108] 는 또한 다른 호변이체 형태



[0109] 를 포괄한다.

[0110] 약학적으로 허용 가능한 염에는 산 부가염 및 염기 부가염이 포함된다. 이러한 염은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어, 유리 산 또는 유리 염기 형태를 임의로 용매 중에, 또는 염이 용해될 수 없는 매질 중에, 1당량 이상의 적절한 염기 또는 산과 반응시키고, 이어서 표준 기술을 사용하여(예컨대, 진공에서, 동결 건조에 의해 또는 여과에 의해) 상기 용매 또는 상기 매질을 제거하여 형성될 수 있다. 또한, 염은 염 형태의 본 발명의 화합물의 짝이온을, 예를 들어 적절한 이온 교환 수지를 사용하여 또 다른 짝이온으로 교환시킴으로써 제조될 수 있다.

[0111] 상기 또는 하기에 언급된 바와 같은 약학적으로 허용 가능한 염은 화학식 I의 화합물 및 이의 용매화물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성인 비독성 산 및 염기 염 형태를 포함함을 의미한다.

[0112] 적절한 산은, 예를 들어 무기 산, 예를 들어 할로겐화수소산, 예를 들어 염화수소산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등; 또는 유기 산, 예를 들어 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄디온산), 말론산, 숙신산(즉, 부탄디온산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 판산 등을 포함한다. 역으로, 상기 염 형태는 적절한 염기로의 처리에 의해 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.

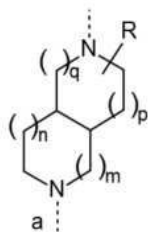
[0113] 화학식 I의 화합물 및 산성 양성자를 함유하는 이의 용매화물은 또한 적절한 유기 및 무기 염기로의 처리에 의해 이의 비독성 금속 또는 아민 염 형태로 전환될 수 있다.

[0114] 적절한 염기 염 형태는, 예를 들어 암모늄 염, 알칼리 및 알칼리토금속 염, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘, 마그네슘, 칼슘 염 등과, 유기 염기와 염, 예를 들어 1차, 2차 및 3차 지방족 및 방향족 아민, 예컨대 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 이소프로필아민, 4개의 부틸아민 이성질체, 디메틸아민, 디에틸아민, 디에탄올아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 디-n-부틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 퀴누클리딘, 피리딘, 퀴놀린 및 이소퀴놀린; 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 하이드라바민 염, 그리고 아미노산, 예를 들어 아르기닌, 라이신 등과 염을 포함한다. 역으로, 염 형태는 산으로의 처리에 의해 유리 산 형태로 전환될 수 있다.

[0115] 용매 용매화물은 화학식 I의 화합물이 형성할 수 있는 용매 부가 형태뿐만 아니라 이의 염을 포함한다. 그러한 용매 부가 형태의 예로는 예를 들어 수화물, 알코올화물 등이 있다.

- [0116] 후술하는 공정에서 제조되는 본 발명의 화합물은 당분야에 알려진 분해 절차에 따라 서로로부터 분리될 수 있는 거울상 이성질체의 혼합물, 특히 거울상 이성질체의 라세미 혼합물의 형태로 합성될 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물의 거울상 이성질체 형태를 분리하는 방식에는 키랄 정지상을 사용하는 액체 크로마토그래피가 연관된다. 상기 순수한 입체화학적 이성질체 형태는 또한, 반응이 입체특이적으로 일어난다면, 적절한 원료 물질의 상응하는 순수한 입체화학적 이성질체 형태로부터 유도될 수 있다. 바람직하게는, 특정 입체이성질체가 요망되는 경우, 상기 화합물은 입체특이적 제조 방법에 의해 합성될 것이다. 이들 방법은 유리하게는 거울상 이성질체로서 순수한 원료 물질을 사용할 것이다.
- [0117] 본 발명은 또한, 하나 이상의 원자가 자연에서 통상 발견되는 원자 질량 또는 질량수(또는 자연에서 발견되는 가장 풍부한 것)와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는, 본원에서 언급된 것들과 동일한 본 발명의 동위원소-표지 화합물을 포함한다.
- [0118] 본원에 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물이 본 발명의 화합물의 범위 내에 있는 것으로 고려되며, 이는 자연 발생하거나 합성에 의해 생성되고, 자연적으로 풍부하거나 동위원소 풍부 형태로 있다. 본 발명의 화합물 내에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br 및 ^{82}Br 를 포함한다. 바람직하게는 방사성 동위원소는 ^2H , ^3H , ^{11}C 및 ^{18}F 의 군으로부터 선택된다. 더 바람직하게는 방사성 동위원소는 ^2H 이다. 특히, 중수소 화합물은 본 발명의 범위 내에 포함하는 것으로 의도된다.
- [0119] 본 발명의 소정 동위원소 표지 화합물(예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 화합물)은 예를 들어 기질 조직 분포 검정에서 유용할 수 있다. 3중수소(^3H) 및 탄소-14(^{14}C) 동위원소는 이의 제조 용이성 및 검출 가능성으로 인해 유용하다. 추가로, 중수소(즉, ^2H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 기인하는 소정 치료 장점(예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명의 특정 구현예에서, R^2 는 수소 또는 중수소, 특히 중수소로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, L^2 는 $>\text{C}(\text{H})_2$ 일 수 있다. ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C 및 ^{18}F 와 같은 양전자 방출 동위원소는 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용하다. 암에서 PET 조영은 위치를 확인하고 종양을 동정하고, 질병 단계를 확인하고, 적합한 치료를 결정하는 것을 돕는 데 유용성을 갖는다. 인간 암 세포는 잠재적인 질병-특이적 분자 표적인 여러 수용체 또는 단백질을 과발현한다. 종양 세포 상의 이러한 수용체 또는 단백질에 높은 친화도 및 특이성으로 결합하는 방사선 표지 추적자는 진단 조영 및 표적화된 방사선헌종 치료법을 위해 큰 잠재력을 갖는다(Charron, Carlie L. et al. Tetrahedron Lett. 2016, 57(37), 4119-4127). 또한, 표적-특이적 PET 방사선 추적자는, 예를 들어, 표적 발현 및 치료 반응을 측정하여 병리를 검사하고 평가하기 위한 바이오마커로서 사용될 수 있다(Austin R. et al. Cancer Letters (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008).
- [0120] 본 발명은, 특히 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 이의 호변이체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이며, 식 중
- [0121] R^1 은 CH_3 , CH_2F , CHF_2 및 CF_3 로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- [0122] R^2 는 수소 및 CH_3 로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- [0123] L^1 은 화학식 a의 7- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고;

[0124] [화학식 a]



[0125]

[0126] (식 중, a는 티에노피리미디닐 헤테로사이클에 대한 결합 위치를 나타내며;

[0127] m은 0 또는 1이고;

[0128] n은 0 또는 1이고;

[0129] p는 0, 1 또는 2이고;

[0130] q는 0 또는 1이고;

[0131] R은 수소 및 옥소로 구성되는 군으로부터 선택된다);

[0132] $-L^2-R^3$ 은 (a), (b), (c), (d) 또는 (e)로부터 선택되고, 여기서

[0133] (a) L^2 는 $>SO_2$, $>CR^{4a}R^{4b}$, 및 $-CHR^{4a}CHR^5$ -로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0134] R^{4a} 는 수소; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; 플루오로, $-CN$, $-OR^8$, 및 $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0135] R^{4b} 는 수소 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

[0136] R^{4a} 및 R^{4b} 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-5} 사이클로알킬 또는 산소 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

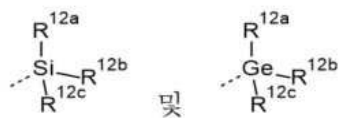
[0137] R^5 는 수소; $-OR^6$; $-NR^{7a}R^{7b}$; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; 플루오로, $-CN$, $-OR^8$, 및 $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0138] R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} 및 R^{9b} 는 각각 독립적으로 수소; 플루오로, $-CN$ 및 $-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 $-OR^{11}$ 및 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C_{2-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0139] R^{10a} , R^{10b} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소; C_{1-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0140] R^3 은 Ar; Het¹; Het²; 및 7- 내지 10-원 포화 스피로카보바이사이클릭 시스템으로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

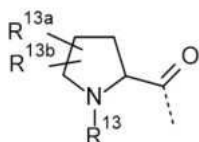
[0141] (b) L^2 는 $>CR^{4c}R^{4d}$ 및 $-CHR^{4c}CHR^{5a}$ -로부터 선택되고; 여기서 R^{4c} , R^{4d} 및 R^{5a} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;



[0142] R^3 은 $\text{--L}^2\text{--R}^3$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0143] R^{12a} , R^{12b} , 및 R^{12c} 는 각각 독립적으로 -OH 또는 -NH₂ 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 -OC₁₋₆알킬로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

[0144] (c) $\text{--L}^2\text{--R}^3$ 은 1개, 2개 또는 3개 플루오로 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이거나;



[0145] (d) $\text{--L}^2\text{--R}^3$ 은 이고, 여기서

[0146] R^{13} 은 수소; 플루오로 또는 -CN 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬; 및 -OR¹⁴ 및 -NR^{15a, 15b}로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C₂₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

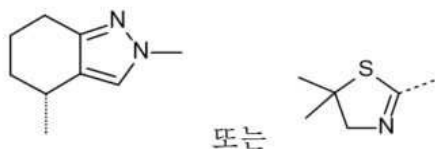
[0147] R^{14} , R^{15a} 및 R^{15b} 는 각각 독립적으로 수소; 플루오로, -CN, 및 -C(=O)NR^{16a, 16b}로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬; -OR¹⁷ 및 -NR^{16a, 16b}로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C₂₋₄알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0148] R^{16a} , R^{16b} 및 R^{17} 은 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0149] R^{13a} 는 수소, 플루오로 및 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0150] R^{13b} 는 플루오로, -OC₁₋₄알킬, 및 1개, 2개 또는 3개 플루오로 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

[0151] R^{13a} 및 R^{13b} 는 동일한 탄소 원자에 결합되며 함께 C₃₋₅사이클로알킬 또는 산소 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하거나;



[0152] (e) $\text{--L}^2\text{--R}^3$ 은 이고; 여기서

[0153] Ar은 페닐 또는 나프틸이고, 그 각각은 할로, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a, 19b}, 및 플루오로, -CN, -OR²⁰, -NR^{21a, 21b}, 및 -C(=O)NR^{21a, 21b}로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0154] Het¹은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 이소티아졸릴, 및 이속사졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴; 또는 이미다조티아졸릴, 이미다조이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 이소벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 인다졸릴, 피라졸로피리디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리디닐, 이미다

조피라지닐, 이미다조피리다지닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19a} \text{R}^{19b}$, 및 플루오로, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{21a} \text{R}^{21b}$, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{21a} \text{R}^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0155] Het^2 는 할로, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19a} \text{R}^{19b}$, 및 플루오로, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{21a} \text{R}^{21b}$, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{21a} \text{R}^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 비-방향족 헤테로사이클릴이고; 여기서,

[0156] R^{18} , R^{19a} , R^{19b} , R^{20} , R^{21a} , 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 수소; 플루오로 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22a} \text{R}^{22b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 $-\text{OR}^{23}$ 및 $-\text{NR}^{22a} \text{R}^{22b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C_{2-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0157] R^{22a} , R^{22b} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소; C_{1-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택된다.

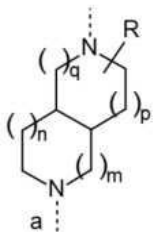
[0158] 본 발명은, 특히 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 이의 호변이체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이며, 식 중

[0159] R^1 은 CF_3 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0160] R^2 는 수소로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0161] L^1 은 화학식 a의 7- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고;

[0162] [화학식 a]



[0163] (식 중, a는 티에노피리미디닐 헤테로사이클에 대한 결합 위치를 나타내며;

[0165] m은 0 또는 1이고;

[0166] n은 0 또는 1이고;

[0167] p는 0, 1 또는 2이고;

[0168] q는 0 또는 1이고;

[0169] R은 수소 및 옥소로 구성되는 군으로부터 선택된다);

[0170] $-\text{L}^2-\text{R}^3$ 은 (a), (b), (c) 또는 (d)로부터 선택되고, 여기서

[0171] (a) L^2 는 $>\text{SO}_2$, $>\text{CR}^{4a} \text{R}^{4b}$, 및 $-\text{CHR}^{4a} \text{CHR}^{5}$ -로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

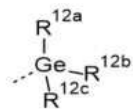
[0172] R^{4a} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0173] R^{4b} 는 수소이고;

[0174] R^5 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0175] R^3 은 Ar; Het¹; 및 Het²로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

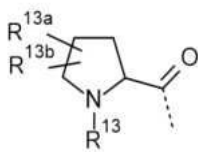
[0176] (b) L^2 는 $>CR^{4c}R^{4d}$ 이고; 여기서 R^{4c} 및 R^{4d} 는 수소이고;



[0177] R^3 은 $\text{---}L^2\text{---}R^3$ 이고; 여기서

[0178] R^{12a} , R^{12b} , 및 R^{12c} 는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0179] (c) $\text{---}L^2\text{---}R^3$ 은 1개, 2개 또는 3개 플루오로 또는 -OH 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나;



[0180] (d) $\text{---}L^2\text{---}R^3$ 은 $\text{---}L^2\text{---}R^3$ 이고, 여기서

[0181] R^{13} 은 수소이고;

[0182] R^{13a} 는 수소이고;

[0183] R^{13b} 는 수소이거나;

[0184] R^{13a} 및 R^{13b} 는 동일한 탄소 원자에 결합되며 함께 C_{3-5} 사이클로알킬을 형성하고;

[0185] Ar은 각각 독립적으로 할로로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 페닐이고;

[0186] Het¹은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 이소티아졸릴, 및 이속사졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b}, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 -OR²⁰, 및 -NR^{21a}R^{21b}로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0187] Het²는 할로, -OR¹⁸, -C(=O)-O- C_{1-6} 알킬, -C(=O)-Ar², -C(=O)-Het³, 및 -C(=O)-Het⁴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 비-방향족 헤테로사이클릴이고;

[0188] Ar²는 페닐이고;

[0189] Het³은 피리딜이고;

[0190] Het⁴는 옥세타닐, 또는 테트라하이드로피라닐이고; 여기서,

[0191] R^{18} , R^{20} , R^{21a} , 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 수소; 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0192] 본 발명은, 특히 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 이의 호변이체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이며, 식 중

[0193] (a) L^2 는 $>SO_2$, $>CR^{4a}R^{4b}$, 및 -CHR^{4a}CHR⁵-로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0194] R^{4a} 는 수소; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; 플루오로, $-CN$, $-OR^8$, 및 $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로 사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0195] R^{4b} 는 수소 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

[0196] R^{4a} 및 R^{4b} 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-5} 사이클로알킬 또는 산소 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

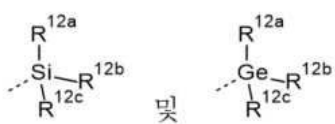
[0197] R^5 는 수소; $-OR^6$; $-NR^{7a}R^{7b}$; $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$; 플루오로, $-CN$, $-OR^8$, 및 $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0198] R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} 및 R^{9b} 는 각각 독립적으로 수소; 플루오로, $-CN$ 및 $-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 $-OR^{11}$ 및 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C_{2-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0199] R^{10a} , R^{10b} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

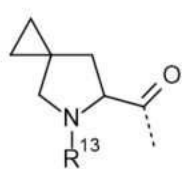
[0200] R^3 은 Ar; Het¹; Het²; 및 7- 내지 10-원 포화 스피로카보바이사이클릭 시스템으로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

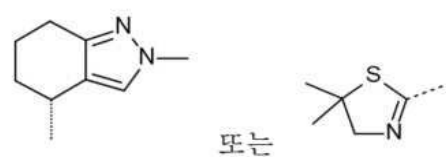
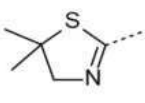
[0201] (b) L^2 는 $>CR^{4c}R^{4d}$ 및 $-CHR^{4c}CHR^{5a}$ -로부터 선택되고; 여기서 R^{4c} , R^{4d} 및 R^{5a} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0202] R^3 은 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0203] R^{12a} , R^{12b} , 및 R^{12c} 는 각각 독립적으로 $-OH$ 또는 $-NH_2$ 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

[0204] (c) $--L^2-R^3$ 은 1개, 2개 또는 3개 플루오로 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나;

[0205] (d) $--L^2-R^3$ 은 이고, 여기서 R^{13} 은 수소이거나;

[0206] (e) $--L^2-R^3$ 은 또는 이고; 여기서

[0207] Ar은 할로, $-CN$, 및 플루오로, $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$, 및 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로

임의로 치환된 페닐이고;

[0208] Het¹은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 이소티아졸릴, 및 이속사졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로, -CN, 및 플루오로, -CN, -OR²⁰, -NR^{21a, 21b}, 및 -C(=O)NR^{21a, 21b}로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0209] Het²는 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐로부터 선택되는 비-방향족 헤테로사이클릴이고; 여기서

[0210] R²⁰, R^{21a}, 및 R^{21b}는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0211] 본 발명은, 특히 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 이의 호변이체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이며, 식 중

[0212] R¹은 CF₃이며;

[0213] (a) L²는 >CR^{4a, 4b}이고; 여기서

[0214] R^{4a}는 수소; -C(=O)NR^{7a, 7b}; C₁₋₄알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;

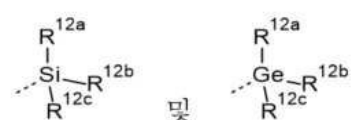
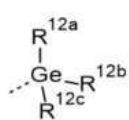
[0215] R^{4b}는 수소 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0216] R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 독립적으로 수소; C₁₋₄알킬; 및 -OR¹¹ 및 -NR^{10a, 10b}로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C₂₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0217] R^{10a}, R^{10b} 및 R¹¹은 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

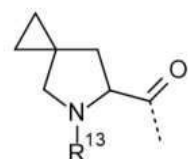
[0218] R³은 Ar; Het¹; 및 7- 내지 10-원 포화 스피로카보바이사이클릭 시스템으로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

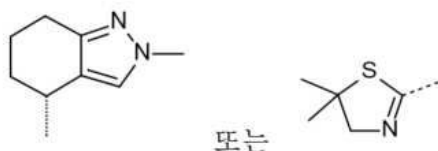
[0219] (b) L²는 >CR^{4c, 4d}이고, 여기서 R^{4c} 및 R^{4d}는 각각 독립적으로 수소; 및 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0220] R³은  및 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

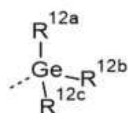
[0221] R^{12a}, R^{12b}, 및 R^{12c}는 각각 독립적으로 -NH₂ 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

[0222] (c) --L²-R³은 1개, 2개 또는 3개 플루오로 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이거나;

[0223] (d) --L²-R³은 이고, 여기서 R¹³은 수소이거나;



- [0224] (e) $--L^2-R^3$ 은 이고; 여기서
- [0225] Ar은 할로 치환체로 임의로 치환된 페닐이며;
- [0226] Het¹은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 및 4- 또는 5-티아졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$, 및 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 할로 및 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서
- [0227] R²⁰, R^{21a}, 및 R^{21b}는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0228] 본 발명은, 특히 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 이의 호변이체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이며, 식 중
- [0229] R¹은 CF₃이며;
- [0230] L¹은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 a의 7- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고. 여기서
- [0231] m은 0 또는 1이고;
- [0232] n은 0 또는 1이고;
- [0233] p는 1이고 q는 0이고;
- [0234] R은 수소이고;
- [0235] (a) L²는 $>CH_2$ 이고; R³은 Ar; 또는 Het¹이거나;

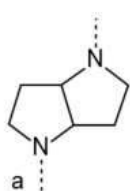
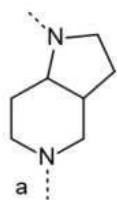


- [0236] (b) L²는 $>CH_2$ 이고; R³은 이고; 여기서 R^{12a}, R^{12b}, 및 R^{12c}는 각각 독립적으로 C₁₋₆알킬로부터 선택되거나;
- [0237] (c) $--L^2-R^3$ 은 1개, 2개 또는 3개 플루오로 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이고; 여기서
- [0238] Ar은 할로 치환체로 임의로 치환된 페닐이며;
- [0239] Het¹은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 및 4- 또는 5-티아졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로 또는 C₁₋₄알킬 치환체로 임의로 치환될 수 있다.
- [0240] 본 발명은, 특히 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 이의 호변이체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이며, 식 중
- [0241] R¹은 CF₃이며;
- [0242] R²는 수소이고;

[0243] L^1 은 화학식 a-1 또는 화학식 a-2의 8- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고:

[화학식 a-1]

[화학식 a-2]



[0244]

[0245] (a) L^2 는 $>CH_2$ 이고; R^3 은 Ar; 또는 Het^1 이거나;

[0246] (b) L^2 는 $>CH_2$ 이고; R^3 은 $-Ge(CH_3)_3$ 이고; 여기서

[0247] Ar은 할로 치환체로 임의로 치환된 페닐이며;

[0248] Het^1 은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 및 4- 또는 5-티아졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로 또는 C_{1-4} 알킬 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0249] 본 발명은, 특히 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 이의 호변이체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이며, 식 중

[0250] R^1 은 CF_3 이며;

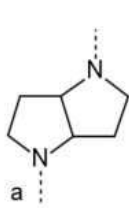
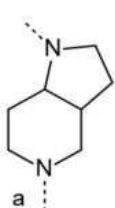
[0251] R^2 는 수소이고;

[0252] L^1 은 화학식 a-1, 화학식 a-2 또는 화학식 a-3의 8- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고:

[화학식 a-1]

[화학식 a-2]

[화학식 a-3]



[0253]

[0254] (a) L^2 는 $>CH_2$ 이고; R^3 은 Ar; Het^1 ; 또는 Het^2 이거나;

[0255] (b) L^2 는 $>CH_2$ 이고; R^3 은 $-Ge(CH_3)_3$ 이거나;

[0256] (c) $--L^2-R^3$ 은 C_{1-6} 알킬이고;

[0257] 여기서,

[0258] Ar은 할로 치환체로 임의로 치환된 페닐이며;

[0259] Het^1 은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 및 4- 또는 5-티아졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로, OR^{18} 또는 C_{1-4} 알킬 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0260] Het²는 4-피페리딘 및 4-테트라하이드로피라닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 비-방향족 헤테로사이클릴이고;

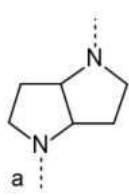
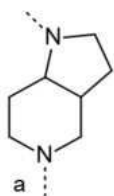
[0261] R¹⁸은 수소 또는 C₁₋₄알킬이다.

[0262] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서

[0263] L¹은 화학식 a-1 또는 화학식 a-2의 8- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고:

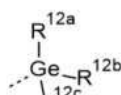
[화학식 a-1]

[화학식 a-2]



[0264]

[0265] L²는 >CH₂이고; R³은 Ar; 또는 Het¹이거나;



[0266] L²는 >CH₂이고 R³은 이고; 여기서 R^{12a}, R^{12b}, 및 R^{12c}는 각각 독립적으로 C₁₋₆알킬로부터 선택된다.

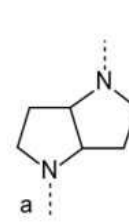
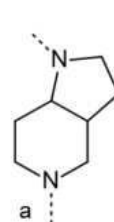
[0267] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서

[0268] L¹은 화학식 a-1, 화학식 a-2 또는 화학식 a-3의 8- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고:

[화학식 a-1]

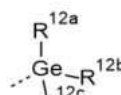
[화학식 a-2]

[화학식 a-3]



[0269]

[0270] L²는 >CH₂이고; R³은 Ar; Het¹; 또는 Het²이거나;



[0271] L²는 >CH₂이고 R³은 이며; 여기서 R^{12a}, R^{12b}, 및 R^{12c}는 각각 독립적으로 C₁₋₆알킬로부터 선택되거나;

[0272] --L²-R³은 C₁₋₆알킬이다.

[0273] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로

허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서

[0274] L^1 은 화학식 a-3의 8- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이다:

[0275] [화학식 a-3]



[0276]

[0277] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서

[0278] L^1 은 화학식 a-1, 화학식 a-2, 화학식 a-3, 화학식 a-4, 화학식 a-5, 화학식 a-6, 화학식 a-7, 화학식 a-8, 화학식 a-9, 화학식 a-10 또는 화학식 a-11의 8- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이다:

[화학식 a-1]

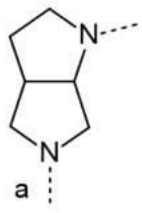
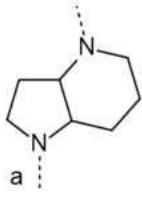
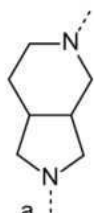
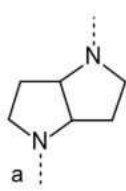
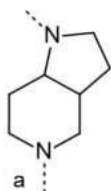
[화학식 a-2]

[화학식 a-3]

[화학식 a-4]

[화학식 a-5]

[화학식 a-6]



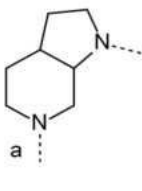
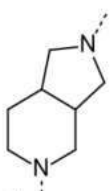
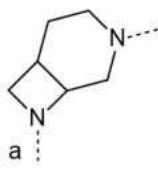
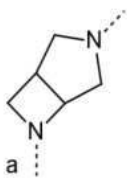
[화학식 a-7]

[화학식 a-8]

[화학식 a-9]

[화학식 a-10]

[화학식 a-11]



[0279]

[0280] 본 발명의 다른 구현예는 다음과 같은 제한 중 하나 이상이 적용되는 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것이다:

[0281] (a) R^1 은 CF_3 임;

[0282] (b) R^2 는 수소임;

[0283] (c) m은 0 또는 1이고; n은 1이고; p는 1이고, q는 0임;

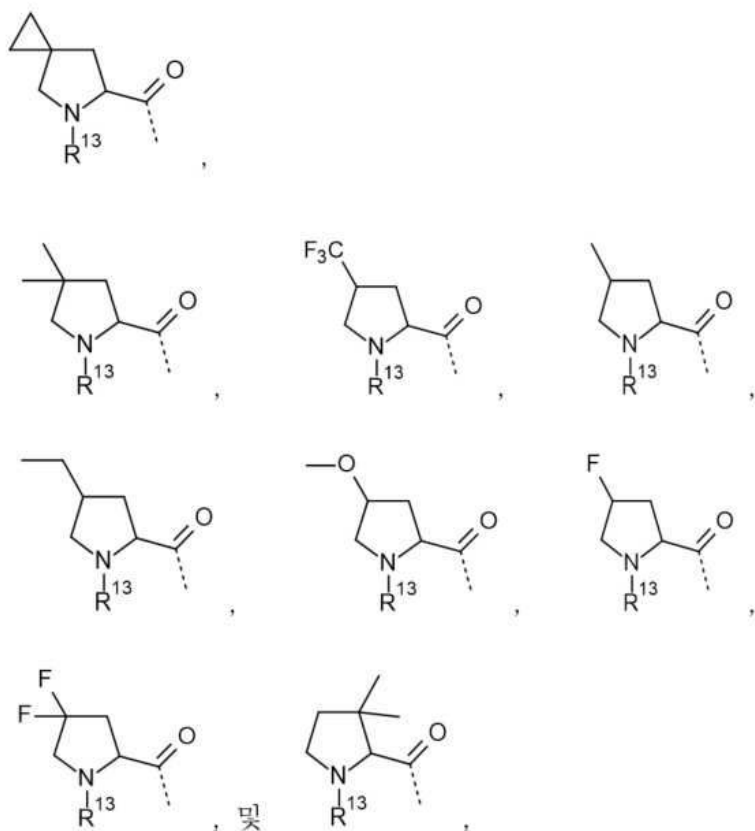
[0284] (d) L^1 은 (a-1)임;

[0285] (e) L^1 은 (a-2)임;

[0286] (f) L^2 는 $>CH_2$ 임;

[0287] (g) R^3 은 Ar 또는 Het¹임;

[0288] (h) $--L^2-R^3$ 은



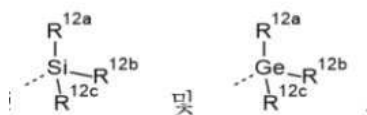
[0289]

[0290] 로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서

[0291] R^{13} 은 수소; 플루오로 또는 -CN 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 및 $-OR^{14}$ 및 $-NR^{15a}R^{15b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C_{2-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0292] R^{14} , R^{15a} 및 R^{15b} 는 각각 독립적으로 수소; 플루오로, -CN, 및 $-C(=O)NR^{16a}R^{16b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; $-OR^{17}$ 및 $-NR^{16a}R^{16b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 치환된 C_{2-4} 알킬; 및 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4- 내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

[0293] R^{16a} , R^{16b} 및 R^{17} 은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택됨;



[0294] (i) $--L^2R^3$ 은 $--CH_2R^3$ 이고, 여기서 R^3 은 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서 R^{12a} , R^{12b} , 및 R^{12c} 는 각각 독립적으로 $-NH_2$ 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택됨;

[0295] (j) Ar은 $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$, 및 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 할로 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 페닐

이고; 여기서 R^{20} , R^{21a} , 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택됨;

[0296] (k) Ar은 1개 또는 2개의 할로 치환체로 임의로 치환된 페닐임;

[0297] (l) Ar은 할로 치환체로 임의로 치환된 페닐임;

[0298] (m) Het^1 은 피라졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 및 피라지닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 그 각각은 $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$, 및 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 할로 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0299] 여기서 R^{20} , R^{21a} , 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택됨;

[0300] (n) Het^1 은 피라졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 및 피라지닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 그 각각은 할로 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있음;

[0301] (o) Het^1 은 피라졸릴, 피롤릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 피리딜, 및 4-, 5- 또는 6-피리미디닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 그 각각은 할로 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있음;

[0302] (p) Het^1 은 피라졸릴, 피롤릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 피리딜, 및 4-, 5- 또는 6-피리미디닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 그 각각은 할로 또는 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환될 수 있음.

[0303] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 m, n, q 및 p 중 적어도 하나는 0이 아니다.

[0304] 하나의 구현예에서, 본 발명은, 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서

[0305] m은 1이고;

[0306] n은 0이고;

[0307] p는 1이고;

[0308] q는 1이다.

[0309] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 m은 1이다.

[0310] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 n은 1이다.

[0311] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 p는 1 또는 2이다.

[0312] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 q는 1이다.

[0313] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 R^1 은 CF_3 이다.

[0314] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 R^1 은 CF_3 이고, R^2 는 수소이다.

- [0315] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서
- [0316] R^1 은 CF_3 이고;
- [0317] R^2 는 수소이고;
- [0318] m 은 1이며;
- [0319] n 은 0이고;
- [0320] p 는 1이고;
- [0321] q 는 1이다.
- [0322] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것이며, 여기서 Ar은 임의의 다른 구현예에 따라 임의로 치환된 페닐이다.
- [0323] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 $-L^2-R^3$ 은 (a)이다.
- [0324] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 $-L^2-R^3$ 은 (b)이다. 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 $-L^2-R^3$ 은 (c)이다.
- [0325] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 $-L^2-R^3$ 은 (d)이다.
- [0326] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 $-L^2-R^3$ 은 (e)이다.
- [0327] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 $-L^2-R^3$ 은 (a)이고; R^3 은 Het^1 또는 Het^2 이다.
- [0328] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 $-L^2-R^3$ 은 (a)이고; R^3 은 Het^1 이다.
- [0329] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서
- [0330] Ar은 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19a}R^{19b}$, 및 플루오로, $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$, 및 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 페닐이고;
- [0331] Het^1 은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 이소티아졸릴, 및 이속사졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19a}R^{19b}$, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 플루오로, $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$, 및 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

- [0332] Het^2 는 할로, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19a} \text{R}^{19b}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}^2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^4$, 및 플루오로, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{21a} \text{R}^{21b}$, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{21a} \text{R}^{21b}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 비-방향족 헤테로사이클릴이다.
- [0333] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서
- [0334] R^1 은 CF_3 이며;
- [0335] R^2 는 수소이고;
- [0336] m은 1이고; n은 0이고; p는 1이고; q는 1이고;
- [0337] R은 수소이다.
- [0338] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서
- [0339] R^1 은 CF_3 이며;
- [0340] R^2 는 수소이고;
- [0341] m은 1이고; n은 0이고; p는 1이고; q는 1이고;
- [0342] R은 수소이고;
- [0343] L^2 는 $>\text{CR}^{4a} \text{R}^{4b}$ 이고; R^3 은 Het^1 또는 Het^2 이거나; $-\text{L}^2-\text{R}^3$ 은 C_{1-6} 알킬이다.
- [0344] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서
- [0345] R^1 은 CF_3 이며;
- [0346] R^2 는 수소이고;
- [0347] m은 1이고; n은 0이고; p는 1이고; q는 1이고;
- [0348] R은 수소이고;
- [0349] L^2 는 $>\text{CR}^{4a} \text{R}^{4b}$ 이고; R^3 은 Het^1 또는 Het^2 이거나; $-\text{L}^2-\text{R}^3$ 은 C_{1-6} 알킬이고;
- [0350] R^{4a} 및 R^{4b} 는 수소이다.
- [0351] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 Het^2 는 피페리디닐 또는 테트라하이드로피라닐이며, 그 각각은 다른 구현예에 기재된 바와 같은 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0352] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서 Het^2 는 다른 구현예에 기재된 바와 같은 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다.
- [0353] 하나의 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 언급된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 이의 임의의 하위 군에 관한 것으로, 여기서

- [0354] Het²는 각각 다른 구현예에 기재된 바와 같은 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된
-
- 로부터 선택되는 비-방향족 헤테로사이클릴이다.
- [0355] 화학식 I의 특정한 화합물은 하기 화학식:
-
- [0356]
- [0357] 이의 입체이성질체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염, 특히 이의 하이드로클로라이드 염, 및 이의 용매화물을 포함한다.
- [0358] 화학식 I의 특정한 화합물은 이의 입체이성질체 형태, 약학적으로 허용 가능한 염, 특히 이의 하이드로클로라이드 염, 및 이의 용매화물을 포함하는 화합물 70, 71B, 36, 87 및 102이다.
- [0359] 화학식 I의 특정한 화합물은 화합물 70, 71B, 36, 87 및 102이다.
- [0360] 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 임의의 예시된 화합물, 및 이의 유리 염기, 약학적으로 허용 가능한 부가 염 및 용매화물로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0361] 상기에 나타난 구현예의 모든 가능한 조합이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주된다.
- [0362] 화학식 I의 화합물의 제조 방법
- [0363] 본 섹션에서, 문맥 상 달리 나타내지 않는 한 모든 다른 섹션에서처럼, 화학식 I에 대한 언급은 또한 본원에서 정의된 이의 모든 다른 하위 군 및 예를 포함한다.
- [0364] 화학식 I의 화합물의 일부 전형적인 예의 일반적인 제조는 하기에 그리고 구체적 실시예에서 기재되고, 일반적으로, 상업적으로 이용 가능하거나 당업자가 일반적으로 사용하는 표준 합성 공정에 의해 제조되는 원료 물질로부터 제조된다. 하기 반응식은 본 발명의 예를 나타내기 위한 것일 뿐 결코 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0365] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 유기 화학 분야의 당업자가 일반적으로 사용하는 표준 합성 공정과 조합하여 하기 일반 반응식에 기재된 것과 유사한 반응 프로토콜에 의해 제조될 수도 있다.
- [0366] 당업자는 반응식에 기재된 반응에서, 최종 산물에서 요망되는 반응성 작용기(예를 들어, 하이드록시, 아미노, 또는 카복시 기)가 반응에 원치 않게 참여하는 것을 배제하기 위해 이들을 보호하는 것이 필요할 수 있다는 것을 인식할 것이지만, 이것을 항상 명시적으로 나타내는 것은 아니다. 예를 들어 반응식 1에서, L¹ 7- 내지 9-융합 헤테로사이클 상의 NH 모이어티는 *tert*-부톡시카보닐 보호기로 보호될 수 있다. 일반적으로, 통상적인 보호기는 표준 관행에 따라 사용될 수 있다. 보호기는 당분야에 알려진 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다. 이는 구체적 실시예에서 예시된다.
- [0367] 당업자는 반응식에 기재된 반응에서, 예를 들어 N₂ 가스 분위기와 같은 불활성 분위기 하에 반응을 수행하는 것

이 바람직하거나 필요할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0368] 반응 후처리(work-up)(화학 반응의 산물(들)의 단리 및 정제에 필요한 일련의 조작, 예를 들어, 켄칭, 컬럼 크로마토그래피, 추출 등을 나타냄) 전에 반응 혼합물을 냉각하는 것이 필요할 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다.

[0369] 당업자라면 교반 하에 반응 혼합물을 가열하는 것이 반응 결과를 향상시킬 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 반응에서, 전체 반응 시간을 단축하기 위해 종래의 가열 대신에 마이크로파 가열이 사용될 수 있다.

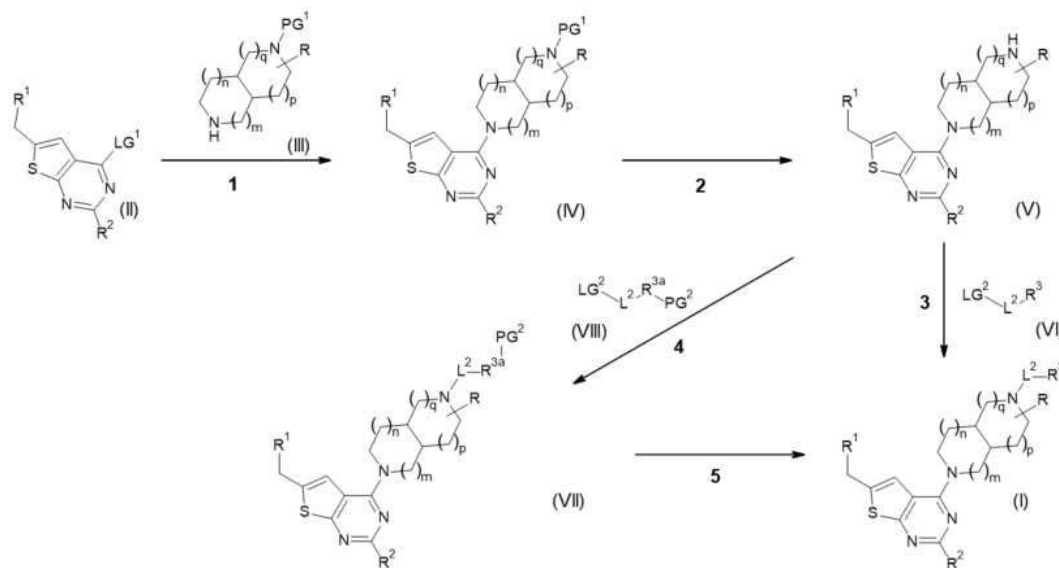
[0370] 당업자는 아래의 반응식에 도시된 화학 반응의 또 다른 시퀀스(sequence)가 요망되는 화학식 I의 화합물을 또한 생성할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0371] 당업자는 아래의 반응식에 도시된 중간체 및 최종 화합물이 당업자에게 널리 알려진 방법에 따라 더 작용화될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 본원에 기재되는 중간체 및 화합물은 유리 형태 또는 염으로 단리될 수 있다.

[0372] 반응식 1

[0373] 일반적으로, 모든 변수가 본 발명의 범위에 따라 정의되는 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 반응식 1에서, LG^1 및 LG^2 는 각각 적합한 이탈기, 예컨대 할로를 나타내며; PG^1 은 적합한 보호기, 예컨대 *tert*-부틸옥시카보닐을 나타내고; R^{3a} - PG^2 는 적절한 보호기, 예컨대 R^3 치환체가 아미노기를 보유하는 경우, *tert*-부틸옥시카보닐을 갖는 화학식 I에서 정의되는 R^3 을 나타낸다. 반응식 1에서 모든 다른 변수는 본 발명의 범위에 따라 정의된다.

[0374] 반응식 1에서, 하기 반응 조건이 적용된다:



[0375] 1: 적합한 온도, 예컨대 90℃에서, 적합한 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 아세토니트릴 또는 이소프로판올 중;

[0377] 2: 적합한 온도 범위, 예컨대 0℃ 내지 실온에서, 적합한 절단 조건, 예컨대 산, 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 PG^1 이 *tert*-부틸옥시카보닐인 경우 아세토니트릴 또는 디클로로메탄 또는 메탄올 중;

[0378] 3: 적합한 온도, 예컨대 실온에서, 적합한 염기, 예컨대 칼륨 카보네이트 또는 디아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 아세토니트릴, 디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭시드 중;

[0379] 4: 적합한 온도, 예컨대 실온에서, 적합한 염기, 예컨대 칼륨 카보네이트 또는 디아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 아세토니트릴, 디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭시드 중;

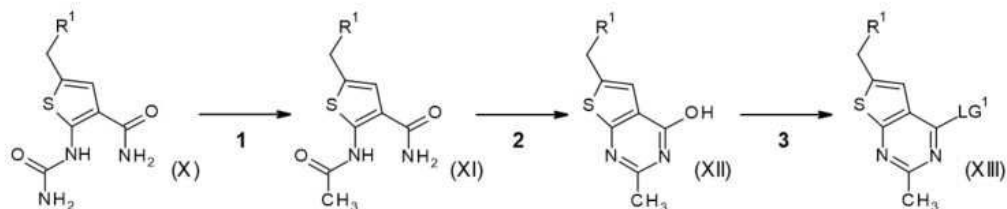
[0380] 5: 적합한 반응 온도 범위, 예컨대 0℃ 내지 실온에서, 적합한 절단 조건, 예컨대 산, 예컨대 HCl 또는 트리플

루오로아세트산의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 PG²가 *tert*-부틸옥시카보닐인 경우 아세토니트릴, 디옥산 또는 메탄올 중.

반응식 2

R²가 메틸인 화학식 II의 중간체는 하기 반응식 2에 따라 제조될 수 있고, 여기서 LG¹은 적합한 이탈기, 예컨대 할로 또는 메탄설포닐을 나타낸다. 반응식 2에서 모든 다른 변수는 본 발명의 범위에 따라 정의된다.

반응식 2에서, 하기 반응 조건이 적용된다:



1: 적합한 온도, 예컨대 환류 온도에서, 아세트산 무수물 및 적합한 염기, 예컨대 트리메틸아민의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중;

2: 적합한 온도, 예컨대 환류 온도에서, 적합한 염기, 예컨대 칼륨 하이드록시드의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중;

3: 예를 들어 포스포릴 트리클로라이드와 적합한 온도, 예컨대 110℃에서의 반응에 의해, 이탈기, 예컨대 클로로를 형성하기에 적합한 반응 조건 하에.

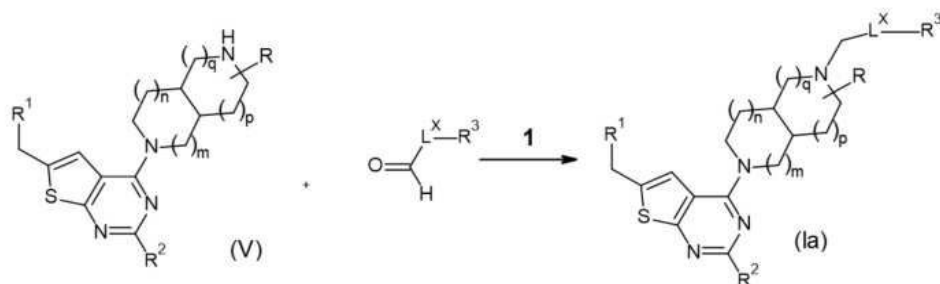
적절한 작용기가 존재하는 경우, 다양한 화학식의 화합물 또는 이의 제조에 사용된 임의의 중간체는 축합, 치환, 산화, 환원 또는 분해 반응을 사용하는 하나 이상의 표준 합성 방법에 의해 추가로 유도체화될 수 있음이 이해될 것이다. 특정 치환 접근법은 통상의 알킬화, 아릴화, 헤테로아릴화, 아실화, 설포닐화, 할로젠화, 질화, 포르밀화 및 커플링 절차를 포함한다.

화학식 I의 화합물은 당분야에 알려진 분해 절차에 따라 서로 분리될 수 있는 거울상 이성질체의 라세미 혼합물의 형태로 합성될 수 있다. 염기성 질소 원자를 함유하는 화학식 I의 라세미 화합물은 적합한 키랄 산과의 반응에 의해 대응하는 부분입체이성질체 염 형태들로 전환될 수 있다. 상기 부분입체이성질체 염 형태는 후속적으로 예를 들어, 선택적 또는 분별 결정화에 의해 분리되고, 거울상 이성질체는 알칼리에 의해 그로부터 유리된다. 화학식 I의 화합물의 거울상 이성질체 형태를 분리하는 대안적인 방식은 키랄 정지상을 사용하는 액체 크로마토그래피가 관여된다. 상기 순수한 입체화학적 이성질체 형태는 또한, 반응이 입체특이적으로 일어난다면, 적절한 원료 물질의 대응하는 순수한 입체화학적 이성질체 형태로부터 유도될 수 있다.

본 발명의 화합물의 제조에 있어서, 중간체의 원위 작용부(예를 들어, 1차 또는 2차 아민)의 보호가 필요할 수 있다. 이와 같은 보호의 필요성은 원위 작용부의 성질과 제조 방법의 조건에 따라서 달라질 것이다. 적합한 아미노 보호기(NH-Pg)는 아세틸, 트리플루오로아세틸, *t*-부톡시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(CBz) 및 9-플루오렌메틸렌옥시카르보닐(Fmoc)을 포함한다. 이러한 보호의 필요성은 당업자에 의해 쉽게 결정된다. 보호기 및 이의 용도의 일반적 기재에 대해서는 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007]을 참고한다.

반응식 3

일반적으로, 모든 변수가 본 발명의 범위에 따라 정의되는 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 3에 따라 제조될 수 있다. 반응식 3에서, L^x는 CH₂ 기(이것도 L²의 일부임)를 통해 L¹에 부착되는 L²이다. 반응식 3에서 모든 다른 변수는 본 발명의 범위에 따라 정의된다. 반응식 3에서, 하기 반응 조건이 적용된다:



[0393]

[0394]

1: 적합한 온도, 예를 들어 실온에서, 임의로 적합한 산, 예컨대 아세트산의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 THF 또는 디클로로메탄 또는 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물 중, 이어서 적합한 환원제, 예컨대 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 의 적합한 온도, 예를 들어 실온에서, 적합한 용매, 예컨대 THF 또는 디클로로메탄 또는 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물 중 첨가로, 화학식 Ia의 화합물을 수득함.

[0395]

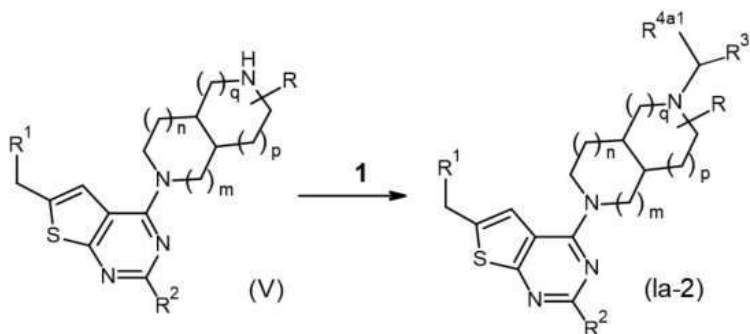
대안적으로, 단계 1은 적합한 촉매, 예컨대 플래티넘 옥시드의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중 적합한 온도, 예컨대 60°C 에서 수행될 수 있다;

[0396]

반응식 4

[0397]

일반적으로, 모든 변수가 본 발명의 범위에 따라 정의되는 화학식 Ia-2의 화합물은 하기 반응식 4에 따라 제조될 수 있다. 반응식 4에서, R^{4a1} 은 C_{1-4} 알킬 또는 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 C-결합 4-내지 7-원 비-방향족 헤테로사이클릴로 정의된다. 반응식 4에서 모든 다른 변수는 본 발명의 범위에 따라 정의된다. 반응식 4에서, 하기 반응 조건이 적용된다:



[0398]

[0399]

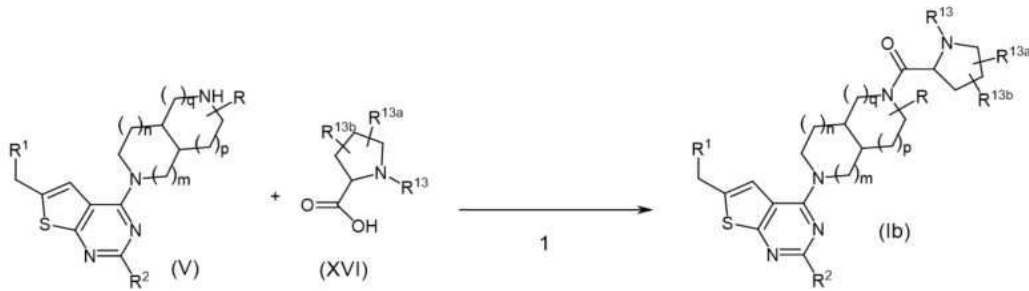
1: 적합한 온도, 예를 들어 실온에서, 티타늄(IV) 에톡시드의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 THF 중, 이어서 상업적으로 이용 가능하거나 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있는 적합한 유기리튬($\text{R}^{4a1}\text{-Li}$) 또는 그리냐드($\text{R}^{4a1}\text{-Mg-할로}$) 시약의 첨가로 화학식 Ia-2의 화합물을 수득함.

[0400]

반응식 5

[0401]

일반적으로, 본원에서 화학식 Ib의 화합물로 명명되는, 모든 변수가 본 발명의 범위에 따라 정의되는 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 5에 따라 제조될 수 있다. 반응식 5에서 모든 변수는 본 발명의 범위에 따라 정의된다. 반응식 5에서, 하기 반응 조건이 적용된다:



[0402]

[0403] 1 : 적합한 온도, 예를 들어 실온에서, 적합한 산 커플링제, 예컨대 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-벤조트리아졸리움헥사플루오로포스페이트(1-3-옥시드)(HBTU)의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 *N,N*-디메틸포름아미드(DMF) 중; 적합한 염기, 예컨대 *N*-에틸-*N*-(1-메틸에틸)-2-프로판아민(DIPEA)으로 화학식 Ib의 화합물을 수득함.

[0404]

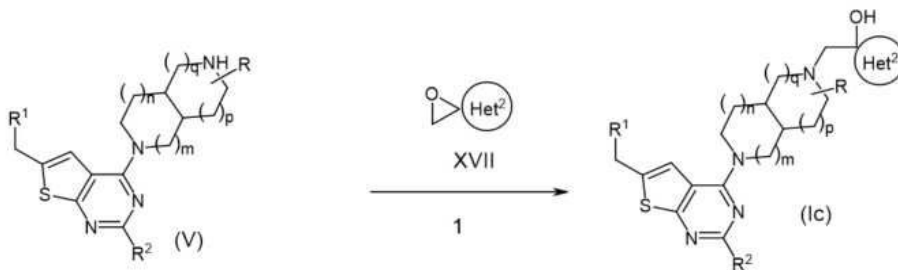
반응식 6

[0405]

일반적으로, L²가 반응식 6에 나타난 바와 같고, R³이 Het²로 제한되는 화학식 Ic의 화합물은 하기 반응식 6에 따라 제조될 수 있다. 반응식 6에서 모든 다른 변수는 본 발명의 범위에 따라 정의된다.

[0406]

반응식 6에서, 하기 반응 조건이 적용된다:



[0407]

[0408] 1: 적합한 온도, 예를 들어 65°C에서, 적합한 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 메탄올 중.

[0409]

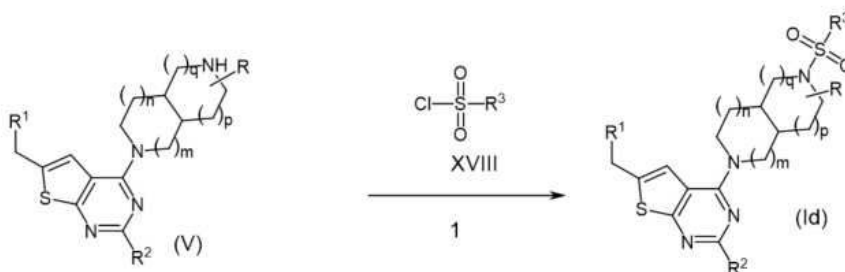
반응식 7

[0410]

일반적으로, L²가 반응식 7에 나타난 바와 같고 모든 변수가 본 발명의 범위에 따라 정의되는 화학식 Id의 화합물은 하기 반응식 7에 따라 제조될 수 있다.

[0411]

반응식 7에서, 하기 반응 조건이 적용된다:



[0412]

[0413] 1: 적합한 온도, 예를 들어 실온에서, 적합한 염기, 예컨대 칼륨 카보네이트의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 아세토니트릴 중.

[0414]

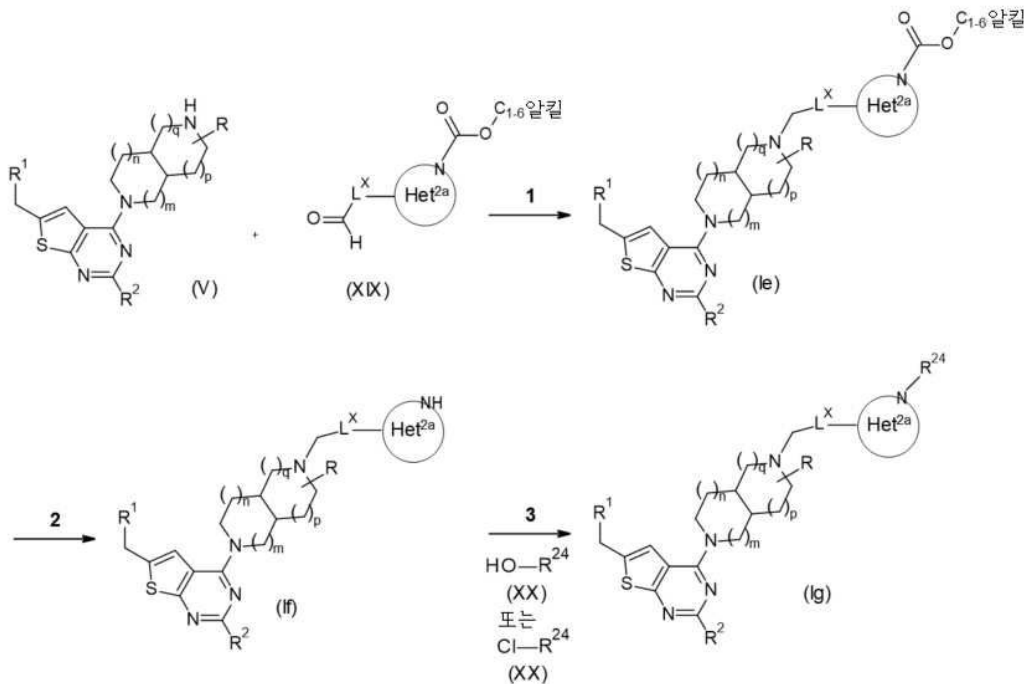
반응식 8

[0415]

일반적으로, R³이 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 비-방향족 헤테로사이클릴인 Het^{2a}로 제한되는 화학식

Ie, If 및 Ig의 화합물은 하기 반응식 8에 따라 제조될 수 있다. 반응식 8에서, R^{24} 는 $-C(=O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-C(=O)-Ar^2$, $-C(=O)-Het^3$, $-C(=O)-Het^4$ 로 정의된다. L^x 는 결합 또는 $-CHR^{5a}$ 이며, 여기서 R^{5a} 는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 반응식 8에서 모든 다른 변수는 본 발명의 범위에 따라 정의된다.

[0416] 반응식 8에서, 하기 반응 조건이 적용된다:



[0417]

[0418] 약리학

[0419] 본 발명의 화합물은 menin과 MLL 단백질 및 종양형성 MLL 융합 단백질의 상호작용을 차단하는 것으로 나타났다. 따라서 본 발명에 따른 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 질병, 예컨대 암, 골수형성이상 증후군(MDS) 및 당뇨병의 치료 또는 예방, 특히 치료에 유용할 수 있다.

[0420] 특히, 본 발명에 따른 화합물 및 이의 약학 조성물은 암의 치료 또는 예방에서 유용할 수 있다. 하나의 구현예에 따르면, 본 발명의 menin/MLL 억제제로의 치료로 이익을 얻을 수 있는 암은 백혈병, 골수종 또는 고형 종양(예컨대 전립샘암, 폐암, 유방암, 췌장암, 결장암, 간암, 흑색종 및 교모세포종 등)을 포함한다. 일부 구현예에서, 백혈병에는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 골수구 백혈병, 골수성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), T 세포 전림프구성 백혈병(T-PLL), 대형 과립 림프구성 백혈병, 털세포 백혈병(HCL), MLL-재배열 백혈병, MLL-PTD 백혈병, MLL 증폭 백혈병, MLL-양성 백혈병, *HOX/MEIS1* 유전자 발현 특징부를 나타내는 백혈병 등이 포함된다.

[0421] 그러므로 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 호변이체 및 입체이성질체 형태, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다.

[0422] 본 발명은 또한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물, 이의 호변이체 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 또는 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0423] 본 발명은 또한 인간을 포유하는 포유류에서 menin과 MLL 단백질 및 종양형성 MLL 융합 단백질의 상호작용과 연관된 질환의 치료, 예방, 완화, 제어 또는 위험 감소에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 호변이체 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본 발명에 따른 약학 조성물에 관한 것이며, 그 치료 또는 예방은 menin과 MLL 단백질 및 종양형성 MLL 융합 단백질의 상호작용의 차단에

의해 영향받거나 촉진된다.

- [0424] 또한, 본 발명은 인간을 포함하는 포유류에서 menin과 MLL 단백질 및 종양형성 MLL 융합 단백질의 상호작용과 연관된 질환의 치료, 예방, 완화, 제어 또는 위험 감소용 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물, 이의 호변이체 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 또는 본 발명에 따른 약학 조성물의 용도에 관한 것이며, 그 치료 또는 예방은 menin과 MLL 단백질 및 종양형성 MLL 융합 단백질의 상호작용의 차단에 의해 영향받거나 촉진된다.
- [0425] 본 발명은 또한 상기 언급된 바와 같은 질병 중 임의의 하나의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 호변이체, 입체이성질체 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0426] 본 발명은 또한 상기 언급된 바와 같은 질병 중 임의의 하나의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 호변이체, 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0427] 본 발명은 또한 상기 언급된 바와 같은 질병 중 임의의 하나의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물, 이의 호변이체, 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.
- [0428] 본 발명의 화합물은 상기 언급된 질병 중 임의의 하나의 치료 또는 예방을 위하여 포유류, 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다.
- [0429] 화학식 I의 화합물, 이의 호변이체, 및 입체이성질체 형태, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물의 유용성의 관점에서, 상기 언급된 임의의 하나의 질병을 앓고 있는 인간을 포함하는 온혈 동물을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0430] 상기 방법은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 호변이체, 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 인간을 포함하는 온혈 동물로 투여, 즉 전신 투여 또는 국소 투여, 바람직하게는 경구 투여하는 단계를 포함한다.
- [0431] 그러므로 본 발명은 또한, 본 발명에 따른 치료 유효량의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 언급된 임의의 하나의 질병의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0432] 당업자는, 치료 유효량의 본 발명의 화합물이 치료 활성을 갖기에 충분한 양이며, 이 양은 무엇보다도 질병의 유형, 치료 제형 중 화합물의 농도, 그리고 환자의 상태에 따라서 달라지는 것임을 인식할 것이다. 일반적으로 본원에 언급된 질환을 치료하기 위한 치료제로서 투여될 본 발명의 화합물의 양은 주치의에 의해 사례별로 결정될 것이다.
- [0433] 이러한 질병의 치료에 있어서의 당업자라면 하기 제시된 테스트 결과로부터 1일 치료 유효량을 결정할 수 있다. 1일 치료 유효량은 체중 1 kg 당 약 0.005 mg 내지 100 mg, 특히 체중 1 kg 당 약 0.005 mg 내지 50 mg, 구체적으로는 체중 1 kg 당 0.01 mg 내지 50 mg, 더 구체적으로는 체중 1 kg 당 0.01 mg 내지 25 mg, 바람직하게는 체중 1 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 15 mg, 더 바람직하게는 체중 1 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 10 mg, 훨씬 더 바람직하게는 체중 1 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 1 mg, 가장 바람직하게는 체중 1 kg 당 약 0.05 mg 내지 약 1 mg일 것이다. 특히 1일 치료 유효량은 체중 1 kg 당 1 mg, 2 mg, 4 mg, 또는 8 mg일 수 있다. 본원에서 활성 성분이라고도 칭하여지고, 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 본 발명에 따른 화합물의 양은 사례별 기준에 따라 달라질 수 있는데, 예를 들어 특정 화합물, 투여 경로, 수신체의 연령과 상태, 그리고 치료 중인 특정 질환 또는 질병에 따라서 달라질 수 있다. 치료 방법은 또한 1일 1회 내지 4회 섭취의 섭생으로 활성 성분을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 치료 방법에서, 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 투여 전에 제형화된다. 이하에 기재된 바와 같이, 적합한 약학 제형은 널리 알려져 있고 이용 가능한 성분을 사용하여 알려진 절차에 의해 제조된다.
- [0434] 본 발명은 또한 본원에 언급된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 호변이체 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물과, 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함한다.
- [0435] 활성 성분을 단독으로 투여할 수 있지만, 약학 조성물로서 제공하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약학 조성물을 추가로

제공한다. 담체 또는 희석제는 조성물의 다른 성분과 상용성이고 그 수신체에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다.

[0436] 본 발명의 약학 조성물은 약학 분야에 널리 알려진 임의의 방법에 의해, 예를 들어 문헌[Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, 특히 Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture 참고)]에 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 활성 성분으로서 기재 형태 또는 염 형태의 치료 유효량의 특정 화합물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 친밀한 혼합물로 조합되며, 이는 투여에 요망되는 조제물의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 바람직하게는, 이들 약학 조성물은 바람직하게는 경구, 경피 또는 비경구 투여와 같은 전신 투여에 적합하거나; 흡입, 코 스프레이, 점안액을 통하거나 크림, 젤, 샴푸 등을 통한 것과 같은 국소 투여에 적합한 단위(unitary) 투여량 형태이다. 예를 들어, 조성물을 경구 투여량 형태로 제조함에 있어서, 통상의 약학 매질 중 임의의 것, 예를 들어 현탁액, 시럽, 엘릭서 및 용액과 같은 경구 액체 조제물의 경우 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 산제, 환제, 캡슐 및 정제의 경우 전분, 당, 카올린, 활택제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 담체가 이용될 수 있다. 이의 투여 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 투여량 단위 형태를 나타내며, 이 경우에는 분명히 고체 약학 담체가 사용된다. 비경구 조성물의 경우, 다른 성분이, 예컨대 용해를 돕기 위하여 포함될 수 있지만, 담체는 대개 평균수를, 적어도 많은 비율로 포함할 것이다. 예를 들어, 담체가 염수 용액, 포도당 용액 또는 염수와 포도당 용액의 혼합물을 포함하는, 주사 가능한 용액이 제조될 수 있다. 주사 가능한 현탁액이 또한 제조될 수 있고, 이 경우 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 이용될 수 있다. 경피 투여에 적합한 조성물에서, 담체는 작은 비율의 임의의 성질의 적합한 첨가제와 임의로 조합된, 침투 향상제 및/또는 적합한 습윤제를 임의로 포함하는데, 상기 첨가제는 피부에 대해 어떠한 유의미한 해로운 효과도 야기하지 않는다. 상기 첨가제는 피부로의 투여를 촉진할 수 있고/있거나 요망되는 조성물을 제조하는데 도움을 줄 수 있다. 이러한 조성물은 다양한 방식, 예를 들어 경피 패치, 스팟-온(spot-on) 또는 연고로서 투여될 수 있다.

[0437] 상기 약학 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위하여 투여량 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원의 명세서 및 청구범위에서 사용되는 투여량 단위 형태는 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 말하며, 각각의 단위는 필요한 약학 담체와 회합하여 요망되는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 이러한 투여량 단위 형태의 예로는 정제(분할선이 있거나 코팅된 정제를 포함), 캡슐, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 주사 가능한 용액 또는 현탁액, 티스푼풀, 테이블스푼풀 등, 그리고 이의 분리형 멀티플이 있다.

[0438] 본 발명의 화합물은 경구, 경피 또는 비경구 투여와 같은 전신 투여; 또는 흡입, 코 스프레이, 점안액을 통하거나 크림, 젤, 샴푸 등을 통한 것과 같은 국소 투여에 사용될 수 있다. 화합물은 바람직하게는 경구로 투여된다. 당업자에게 널리 알려진 바와 같이, 정확한 투여량 및 투여 빈도는 사용되는 화학식 I의 특정 화합물, 치료될 특정 병태, 치료될 병태의 중증도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 질환의 정도 및 전반적인 신체 상태와, 개체가 복약 중일 수 있는 다른 약제에 의존한다. 더욱이, 상기 1일 유효량은 치료되는 대상체의 반응에 따라 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 감소 또는 증가될 수 있음이 명백하다.

[0439] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나, 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 조합 치료법에는, 본 발명에 따른 화합물과 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 단일 약학 투여량 제형의 투여뿐만 아니라, 본 발명에 따른 화합물과, 별도의 자체 약학 투여량 제형에 포함된 각각의 추가 치료제의 투여가 포함된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물과 치료제는 단일 경구 투여량 조성물, 예를 들어 정제 또는 캡슐로서 함께 환자에게 투여될 수 있거나, 각각의 제제는 별도의 경구 투여량 제형으로서 투여될 수 있다.

[0440] 그러므로 본 발명의 하나의 구현에는 암을 앓고 있는 환자의 치료에서 동시의, 별도의 또는 순차적인 사용을 위한 조합 조제물로서, 제1 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함하고, 추가의 활성 성분으로서 하나 이상의 항암제를 포함하는 제품에 관한 것이다.

[0441] 상기 하나 이상의 기타 의약제 및 본 발명에 따른 화합물은 동시에(예를 들어, 별도의 또는 단일 조성물에서) 또는 어느 순서든 순차적으로 투여될 수 있다. 후자의 경우, 유리한 효과 또는 상승적 효과 달성을 보장하기에 충분한 양 및 방식으로 그러한 기간 내에 둘 이상의 화합물이 투여될 것이다. 조합의 각 성분에 대한 바람직한 투여 방법 및 순서, 및 각각의 투여량 및 섭생은 투여되는 특정한 다른 의약제 및 본 발명의 화합물, 그 투여 경로, 치료되는 특정 병태, 특히 종양, 및 치료되는 특정 숙주에 의존할 것임이 이해될 것이다. 최적의 투여 방법 및 순서, 그리고 투여량 및 섭생은 통상의 방법을 사용하고 본원에 나타낸 정보를 고려하여 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0442] 조합으로서 주어질 때 본 발명에 따른 화합물과 하나 이상의 다른 항암제(들)의 중량비는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 상기 비 및 정확한 투여량 및 투여 빈도는 사용되는 본 발명에 따른 특정 화합물 및 다른 항암제(들), 치료되는 특정 병태, 치료되는 병태의 중증도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이, 투여 시간 및 종합적인 건강 상태, 투여 방식뿐만 아니라 개체가 복약하고 있을 수 있는 다른 약제에 의존하며, 이는 당업자에게 널리 알려진 바와 같다. 더욱이, 1일 유효량은 치료되는 대상체의 반응에 따라 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 저하되거나 증가될 수 있음이 명백하다. 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 다른 항암제에 대한 구체적인 중량비는 1/10 내지 10/1, 더 구체적으로 1/5 내지 5/1, 훨씬 더 구체적으로 1/3 내지 3/1의 범위일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0443] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시한다.

[0444] 실시예

[0445] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 몇 가지 방법이 하기 실시예에 예시된다. 달리 지칭하지 않는 한, 모든 원료 물질은 상업적 공급자로부터 입수한 것이고 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0446] 이후, 용어: 'AcN' 또는 'ACN'은 아세토니트릴을 의미하며, 'DCM'은 디클로로메탄을 의미하고, 'DIEA' 또는 'DIPEA'는 N,N-디이소프로필에틸아민을 의미하고, 'h'는 시간(들)을 의미하고, 'min'은 분(들)을 의미하고, 'DMF'는 디메틸포름아미드를 의미하고, 'DSC'는 시차 주사 열량측정을 의미하고, 'Et₃N' 또는 'TEA'는 트리에틸아민을 의미하고, 'EtOAc' 또는 'EA'는 에틸 아세테이트를 의미하고, 'Et₂O'는 디에틸 에테르를 의미하고, 'EtOH'는 에탄올을 의미하고, 'FA'는 포름산을 의미하고, 'HOBt' 또는 'HOBT'는 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸을 의미하고, 'HPLC'는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하고, 'prep-HPLC'는 분취용 HPLC를 의미하고, 'prep-TLC'는 분취용 박막 크로마토그래피를 의미하고, 'IPA' 또는 'iPrOH' 또는 'iPrOH'는 이소프로필 알코올을 의미하고, 'IBX'는 2-요오드옥시벤조산을 의미하고, 'LC/MS' 또는 'LC-MS'는 액체 크로마토그래피/질량 분광측정을 의미하고, 'MeOH'은 메탄올을 의미하고, 'NMR'은 핵 자기 공명을 의미하고, 'rt'는 실온을 의미하고, 'SFC'는 초임계 유체 크로마토그래피를 의미하고, 'M.P.' 또는 'm.p.'는 용융점을 의미하고, 'OR'은 선광도를 의미하고, 'iPrNH₂'는 이소프로필아민을 의미하고, 'THF'는 테트라하이드로푸란을 의미하고, 'EDCI'는 N-(에틸 카보이미도일)-N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민 모노하이드로클로라이드를 의미하고, 'BOC' 또는 'boc'은 tert-부틸옥시카보닐을 의미하고, 'DEA'는 디에틸아민을 의미하고, 'DCE'는 디클로로에탄을 의미하고, 'NaBH(OAc)₃'은 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 의미하고, 'Int.'은 중간체를 의미하고, 'DBU'는 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데칸-7을 의미하고, 'HBTU'는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-벤조트리아졸리움헥사플루오로포스페이트(1-)-3-옥시드를 의미하고, 'TBAF'는 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 의미하고, 'TFA'는 트리플루오로아세트산을 의미하고, 'PE'는 페트롤륨 에테르를 의미하고, 'min'은 분(들)을 의미하고, 'Pd(dppf)Cl₂'는 [1,1'-비스(디페닐포스피노-κP)페로센]디클로로팔라듐을 의미하고, 'PE'는 페트롤륨 에테르를 의미하고, 'LAH'는 리튬 알루미늄 하이드라이드를 의미하고, 'v/v'는 부피/부피를 의미한다.

[0447] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 나타난 프로토콜을 사용하여 합성된 화합물은 용매화물, 예를 들어 수화물로서 존재할 수 있고/있거나 잔류 용매 또는 소량의 불순물을 함유할 수 있다. 염 형태로 단리되는 화합물은 정수 화학양론, 즉 모노- 또는 디-염이거나 중간 화학양론일 수 있다.

[0448] 입체중심이 'RS'로 나타날 때, 달리 나타내지 않는 한, 이는 나타난 중심에서 라세미 혼합물이 수득되었음을 의미한다.

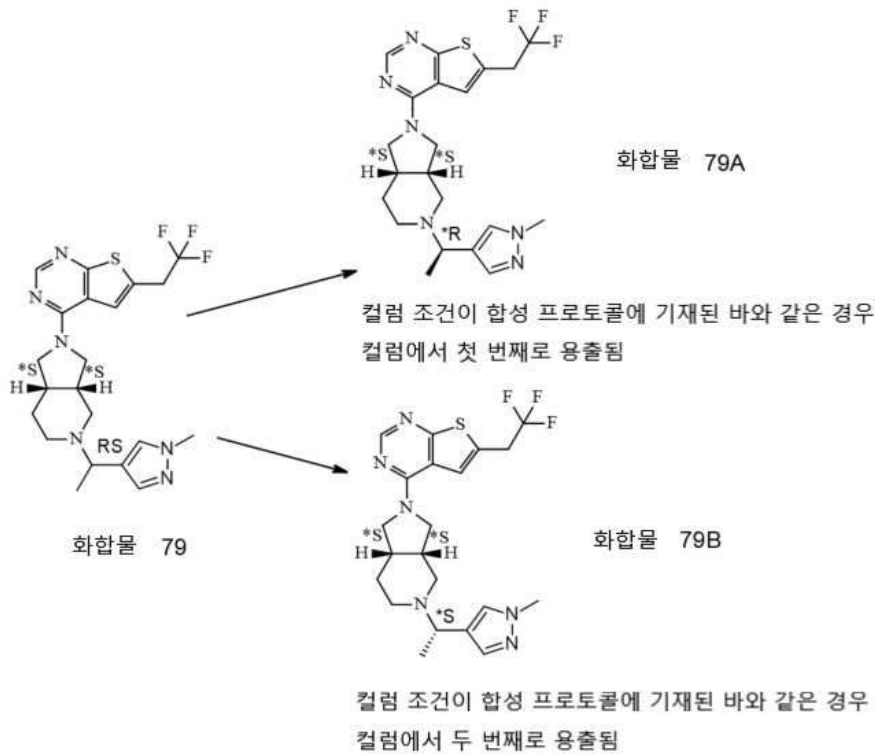
[0449] 일부 화합물에서 중심에 대한 입체화학 배열은 혼합물(들)이 분리되는 경우 "R" 또는 "S"로 지정될 수 있다; 일부 화합물에 있어서, 나타난 중심에서의 입체화학 배열은 화합물 자체가 단일 입체이성질체로 단리되었고 거울상 이성질체로서 순수하지만 절대 입체화학이 결정되지 않은 경우(결합이 입체특이적으로 그려지는 경우라도), "*R"(컬럼 조건이 합성 프로토콜에 기재되어 있고 하나의 입체중심만 존재하는 경우, 컬럼으로부터 첫 번째로 용출됨) 또는 "*S"(컬럼 조건이 합성 프로토콜에 기재되어 있고 하나의 입체중심만 존재하는 경우, 컬럼으로부터 두 번째로 용출됨)로 지정될 수 있다.

[0450] 본원에서 사용되는 용어 "거울상 이성질체로서 순수한"은 산물이 적어도 80중량%의 하나의 거울상 이성질체 및 20중량% 이하의 다른 거울상 이성질체를 함유함을 의미한다. 바람직하게는 산물은 적어도 90중량%의 하나의 거

울상 이성질체 및 10중량% 이하의 다른 거울상 이성질체를 함유한다. 가장 바람직한 구현예에서, 용어 "거울상 이성질체로서 순수한"은 조성물이 적어도 99중량%의 하나의 거울상 이성질체 및 1중량% 이하의 다른 거울상 이성질체를 함유함을 의미한다.

[0451] 유사하게, 나타난 중심에서의 입체화학 배열은 또한 단일 입체중심이 융합 헤테로사이클 L¹에서 2개의 인접한 키랄 가교 원자와 함께 존재하는 경우, 그리고 단일 입체중심의 절대 입체화학이 결정되지 않았지만(결합이 입체특이적으로 그려지는 경우라도) 거울상 이성질체로서 순수한 경우, "*R" 또는 "*S"로 지정될 수 있다.

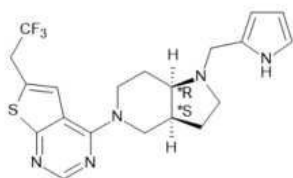
[0452] 실시예 화합물 79A/79B에 있어서



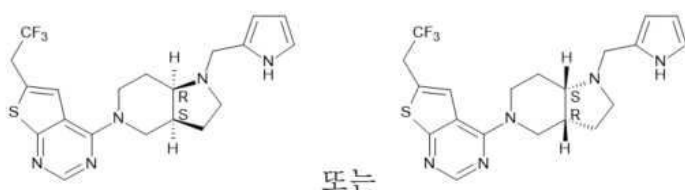
[0453]

[0454] 융합 헤테로사이클 L¹에서 2개의 인접한 키랄 가교 원자의 입체화학이 서로에 대해서만 알려지고 각 중심에 대해 절대적으로 알려지지 않은 경우, 2개의 입체중심의 입체화학 배열은 *로 나타낸다(예컨대 *R 또는 *S). 결합이 입체특이적으로 그려지는 경우라도, *R 및 *S는 화합물 자체가 단일 입체이성질체로서 분리되지 않았지만, 첫 번째 입체중심의 배열이 융합 헤테로사이클 L¹에서 다른 입체중심에 대해서만 알려져 있음을 나타낸다.

[0455] 예를 들어, 화합물 85에 있어서,

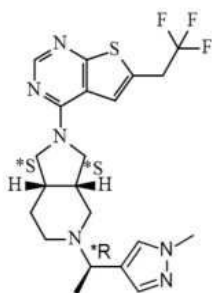


[0456] , 이는 화합물이

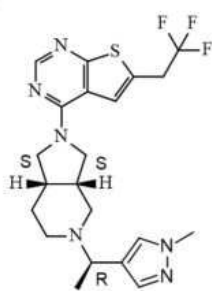


[0457] 임을 의미한다.

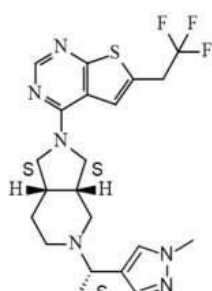
[0458] 예를 들어, 화합물 79A에 있어서,



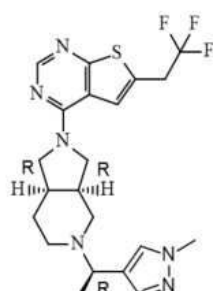
[0459] 이는 화합물이



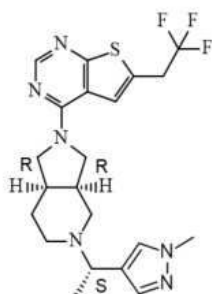
또는



또는



또는



[0460]

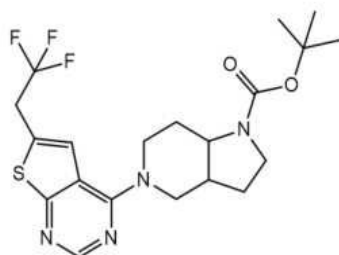
[0461] 임을 의미한다.

[0462] 입체화학 배열에 대한 상기 단락은 또한 중간체에도 적용된다.

[0463] 아래의 실험 파트에서 중간체 또는 화합물이 HCl 또는 TFA의 당량의 수에 대한 표시 없이 'HCl 염' 또는 'TFA 염'으로 나타나는 경우, 이는 HCl 또는 TFA의 당량의 수가 결정되지 않았음을 의미한다.

[0464] 당업자는 아래의 실험 프로토콜에서 명시적으로 언급되지 않았더라도, 전형적으로 컬럼 크로마토그래피 정제 후, 요망되는 분획이 수집되었으며 용매가 증발되었음을 인식할 것이다.

[0465] A. 중간체의 제조

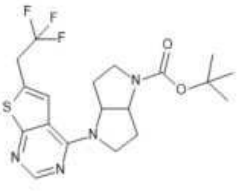
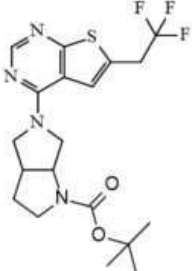
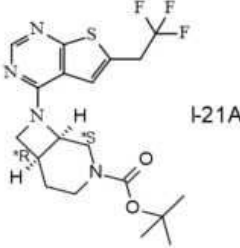


[0466] 중간체 1의 제조:

[0467] 밀봉 튜브 하에서, tert-부틸 옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카복실레이트(3 g, 13.3 mmol), 문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005,15(4), 977-982]에 기재된 바와 같이 제조된 시스 상대 혼

합물(CAS[848410-13-9]); 문헌[Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913]에 기재된 바와 같이 제조된 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘(CAS[1628317-85-0])(3.5 g, 13.9 mmol); *i*PrOH(60 ml) 중 DIEA(6.9 ml, 39.8 mmol)를 하룻밤 동안 90℃에서 가열하였다. 혼합물을 rt까지 냉각하고 얼음물 내로 부은 후 EtOAc를 첨가하고 EtOAc로 추출하였다(×2). 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 9 g의 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 SiOH 40 μm 120 g, 이동상: 70% 헵탄, 30% EtOAc). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 5 g(수율 85%)의 tert-부틸 5-(6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-일)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-1-카복실레이트(I-1)를 시스-상대 혼합물로 수득하였다.

[0468] 나타낸 원료 물질로부터 시작하여, I-1의 제조에 대해 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 중간체를 제조하였다.

중간체 번호	구조
중간체 2(상업적으로 이용 가능한 CAS[1628317-85-0] 및 CAS[885277-81-6]으로부터)	
중간체 20(CAS[185693-02-1]로부터)	
중간체 21A 및 중간체 21B(시스-3-boc-3,7-디아자바이사이클로[4.2.0]옥탄 CAS[1250993-51-1]로부터) 상대 배열	

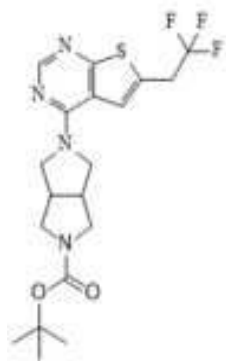
[0469]

중간체 번호	구조
	1-21B
중간체 23((1R,5S)-6-boc-3,6-디아자바이사이클로[3.2.0]헵탄	
CAS[799279-81-5]로부터)	
중간체 24((1S,5R)-6-boc-3,6-디아자바이사이클로[3.2.0]헵탄	
CAS[799279-81-5]로부터)	
중간체 25(5-Boc-옥타하이드로-피롤로[3,2-b]피리딘	

[0470]

중간체 번호	구조
CAS[1277168-52-1]로부터)-	

[0471]



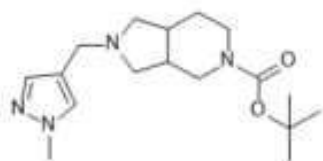
[0472] 중간체 26의 제조:

[0473] ACN(10 ml) 중 Tert-부틸 헥사하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트(3 g, 13.3 mmol), (CAS[141449-85-6]), 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘(CAS[1628317-85-0])(3.5 g, 13.9 mmol) (문헌[Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913]에 기재된 바와 같이 제조됨); DIEA(2 ml, 11.9 mmol)를 하룻밤 동안 80℃에서 가열하였다. 혼합물을 rt까지 냉각하고 얼음물 내로 부은 후 EtOAc를 첨가하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(1.83 g)을 Et₂O로부터 결정화하고, 침전물을 여과하고 건조시켜 1.6 g의 중간체 26을 얻었다.

[0474] 나타낸 원료 물질로부터 시작하여, 중간체 26의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 중간체를 제조하였다.

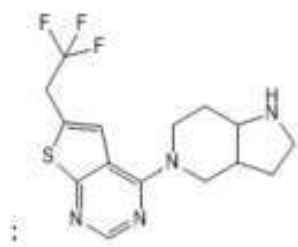
중간체 번호	구조
중간체 27(1S,5S)-3-Boc-3,6-디아자바이사이클로[3.2.0]헵탄(CAS[956276-42-9])로부터)	

[0475]



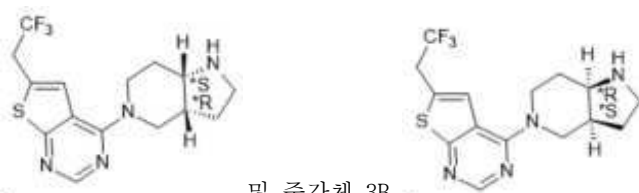
[0476] 중간체 28의 제조

[0477] N₂ 흐름 하에, DCE(5 ml) 중 5-Boc-옥타하이드로-피콜로[3,4-c]피리딘(CAS[351370-99-5])(339 mg; 1.5 mmol) 및 1-메틸-1H-피라졸-4-카르보알데하이드(CAS[25016-11-9])(150 mg; 1.4 mmol)의 용액을 rt에서 교반하였다. 10 min 후, NaBH(OAc)₃(867 mg; 4.1 mmol)를 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 염기성화하고, DCM을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(500 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 실리카 12 g, 이동상 구배: 100% 페트롤륨 에테르, 0% EtOAc부터 0% 페트롤륨 에테르, 100% EtOAc, 이어서 100% EtOAc, 0% MeOH부터 90% EtOAc, 10% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 230 mg(27%)의 중간체 28을 수득하였다.



[0478] 중간체 3의 제조

[0479] 0℃에서, 디옥산 중 4 N HCl 용액(25 ml, 113 mmol)을 ACN(40 ml) 중 중간체 1(5 g; 11.3 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 1.5 h 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 농축한 후, 얼음물 내로 붓고, NaHCO₃의 포화 용액으로 염기성화하고, 산물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 중발 건조시켜 3 g(수율 78%)의 중간체 3을 얻었다.

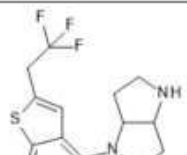
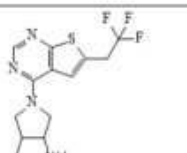


[0480] 중간체 3A :  및 중간체 3B :  의 제조

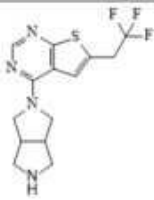
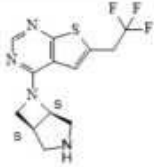
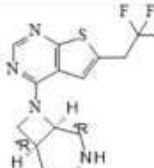
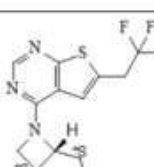
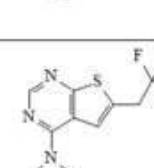
[0481] 0℃에서, 디옥산 중 4 N HCl 용액(38.5 ml, 154 mmol)을 ACN(50 ml) 중 중간체 1(6.81 g; 15.4 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 1.5 h 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 농축한 후, 얼음물 내로 붓고, NaHCO₃의 포화 용액으로 염기성화하고, 산물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 3.1 g(수율 59%)의 중간체 3을 얻었다(노란색 오일).

[0482] 수성층을 NaHCO_3 으로 포화시킨 후, DCM으로 추출하고(3회), MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 2.2 g(수율 41%)의 중간체 3의 추가 배치를 얻었다(노란색 오일로). 2개 배치를 키랄 SFC에 제출하였다(정지상: Chiralpak AD-H 5 μm 250*30 mm, 이동상: 78% CO_2 , 22% MeOH(0.50% $i\text{PrNH}_2$)). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 2.15 g(수율 42%)의 중간체 3A 및 2.23 g(수율 42%)의 중간체 3B를 수득하였다.

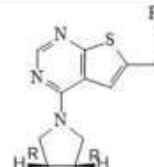
[0483] 나타낸 원료 물질로부터 시작하여, 중간체 3의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에
 서의 중간체를 제조하였다.

중간체 번호	구조
중간체 4(중간체 2로부터)	
중간체 29(중간체 20으로부터)	

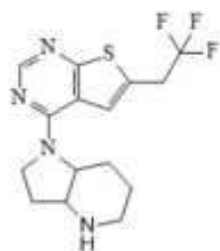
[0484]

중간체 번호	구조
중간체 30(중간체 26 으로부터)	
중간체 31(중간체 27 로부터)	
중간체 32(중간체 21A 로부터)	
중간체 33(중간체 21B 로부터)	
중간체 34(중간체 23 으로부터)	

[0485]

중간체 번호	구조
중간체 35(중간체 24 로부터)	

[0486]



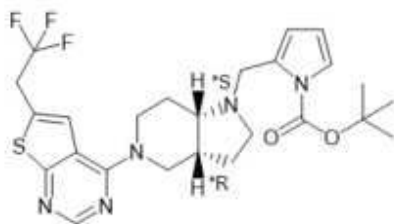
[0487] 중간체 36 의 제조

[0488] 0℃에서, 디옥산 중 4 N HCl 용액(10 ml, 40 mmol)을 DCM(2 ml) 중 중간체 25(530 mg; 1.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 1 h 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 농축하여 500 mg의 중간체 36을 얻었다.

[0489] 나타낸 원료 물질로부터 시작하여, 중간체 36의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 중간체를 제조하였다.

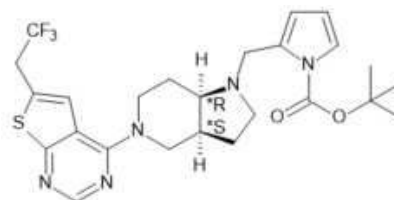
중간체 번호	구조
중간체 37(중간체 28로부터)	

[0490]



[0491] 중간체 5의 제조:

[0492] ACN(8 ml) 중 중간체 3A(100 mg, 0.29 mmol), 문헌[Chemical Communications 2015, 51(18), 3842-3845]에 기재된 바와 같이 제조된 tert-부틸 2-(클로로메틸)-1H-피롤-1-카복실레이트(CAS[1420899-93-9])(95 mg, 0.44 mmol), 및 K₂CO₃(121 mg, 0.88 mmol)를 48 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 내로 붓고 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 잔류물(0.15 g)을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 SiOH 15~40 μm 24 g, 이동상: 98% DCM, 2% MeOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 40 mg(수율 26%)의 중간체 5를 수득하였다.

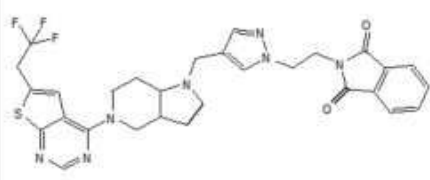


[0493] 중간체 45의 제조:

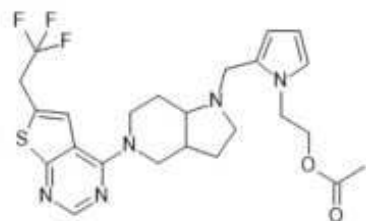
[0494] N₂ 흐름 하에, DCM(12 ml) 중 중간체 3B(300 mg; 0.9 mmol) 및 N-boc-피롤-2-카복스알데하이드(CAS[161282-57-1])(206 mg; 1.0 mmol)를 rt에서 교반하였다. 4 h 후, 혼합물을 5℃까지 냉각하고 NaBH(OAc)₃(372 mg; 1.7 mmol)를 첨가하고 혼합물을 24 h 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, 포화 용액 NaHCO₃ 및 DCM을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(500 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 실리카 24 g, 이동상: 0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 140 mg의 중간체

45를 수득하였다.

[0495] 나타낸 원료 물질로부터 시작하여, 중간체 45의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 중간체를 제조하였다.

중간체 번호	구조
중간체 38(중간체 3 및 1H-피라졸-4-카복스알데하이드, 1-[2-(1,3-디하이드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)에틸](CAS[1899833-28-3]으로부터)	

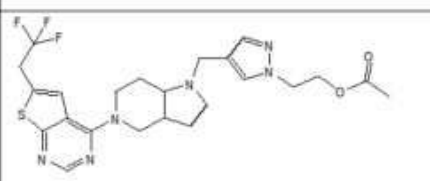
[0496]



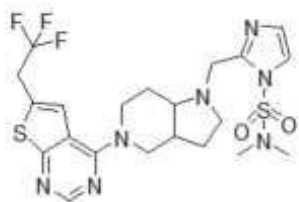
[0497] 중간체 39 의 제조

[0498] 질소 흐름 하에, 2-(2-포르밀-1H-피롤-1-일)에틸 아세테이트(274 mg, 1.35 mmol)를 건조 DCM(20 ml) 중 중간체 3의 용액(500 mg, 1.23 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, NaBH(OAc)₃(520 mg, 2.45 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 내로 붓고 혼합물을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 2회 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고 증발시켜 250 mg(수율 67%)의 중간체 39를 얻었다.

[0499] 나타낸 원료 물질로부터 시작하여, 중간체 39의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 중간체를 제조하였다.

중간체 번호	구조
중간체 40(중간체 38로부터)	

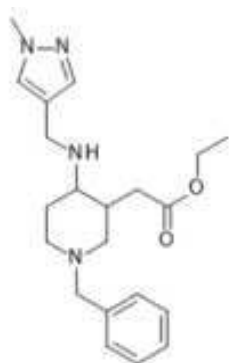
[0500]



[0501] 중간체 41의 제조:

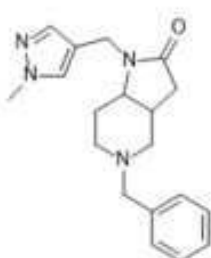
[0502] 2-(클로로메틸)-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(CAS[935862-81-0])(67 mg, 0.51 mmol)를 ACN(10 ml) 중 중간체 3(300 mg, 0.9 mmol) 및 K₂CO₃(363 mg, 2.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 하룻밤 동안 90℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고,

MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(500 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 24 g, 이동상: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 250 mg의 중간체 41을 수득하였다.



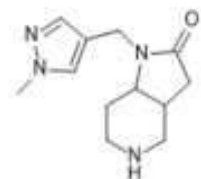
[0503] 중간체 42의 제조:

[0504] N₂ 흐름 하에, DCE(70 mL) 중 (1-벤질-4-옥소-피페리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스테르(CAS[6947-75-7])(3.7 g; 10 mmol) 및 (1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민(CAS[400877-05-6])(1.4 g; 12 mmol) 및 아세트산(300 mg; 5 mmol)을 rt에서 교반하였다. 30 min 후, NaBH(OAc)₃(10.6 g; 50 mmol)를 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고 NaHCO₃의 포화 용액(pH=8)으로 염기성화하였다. DCM을 첨가하고 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(5 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 80 g, 이동상 구배: 100% DCM, 0% MeOH부터 75% DCM, 25% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시키고 건조시켜 3.34 g(수율 90%)의 중간체 42를 얻었다.



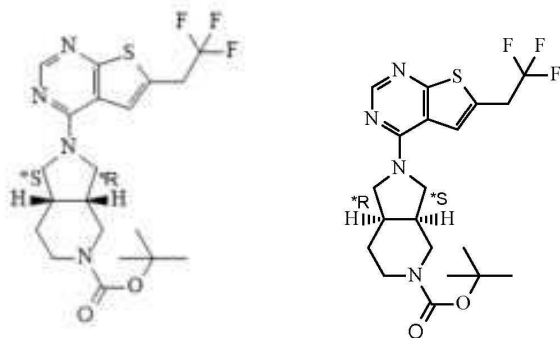
[0505] 중간체 43의 제조:

[0506] N₂ 흐름 하에, NaH(1.1 g; 27 mmol)를 rt에서 THF(100 mL) 중 중간체 42(3.34 g, 9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 h 동안 80℃에서 가열하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, NH₄Cl 및 EtOAc의 용액을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(3.5 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 80 g, 이동상 구배: 100% DCM, 0% MeOH부터 85% DCM, 15% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시키고 건조시켜 2.37 g(수율 81%)의 중간체 43을 얻었다.



[0507] 중간체 44의 제조:

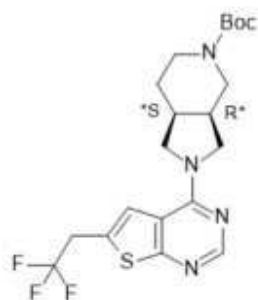
[0508] MeOH(50 mL) 중 중간체 43(2.37 g; 7.3 mmol)의 혼합물을 활성탄 상 팔라듐(2 g; 1.9 mmol)으로 20℃(50 psi)에서 수소화하였다. 수소(1 eq)의 흡수 후, 촉매를 여과 제거하고 여액을 증발시켜 1.5 g(수율 88%)의 중간체 44를 얻었다.



[0509] 중간체 7A 및 7B의 제조

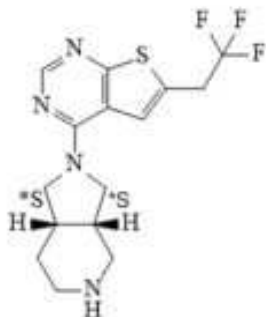
[0510] (3aR, 7aS)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카복실레이트 시스 상대 혼합물(CAS[1257389-94-8])(5.1 g; 22.5 mmol); 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘(CAS[1628317-85-0])(5.2 g, 20.5 mmol), *i*PrOH(150 ml) 중 DIEA(10.7 ml, 61.5 mmol)를 하룻밤 동안 90℃에서 가열하였다. 혼합물을 rt까지 냉각한 후 농축하였다. 잔류물을 얼음물 내로 부은 후 DCM을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(10.64 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 SiOH 40 μm 220 g, 이동상: 60% 헵탄, 35% EtOAc). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물(7.3 g)을 키랄 SFC에 의해 분리하였다(정지상: Chiralpak AD-H 5 μm 250*30 mm, 이동상: 76% CO₂, 24% *i*-PrOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 3.54 g의 거울상 이성질체 중간체 7A 및 3.71 g의 거울상 이성질체 중간체 7B를 수득하였다.

[0511] 중간체 7A의 대안적 제조



[0512]

[0513] *i*PrOH(30 ml) 중 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘(4.00 g, 15.0 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 옥타하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카복실레이트(3.90 g, 17.3 mmol) 및 DIPEA(6.20 g, 48.0 mmol)를 첨가하였다. 2 h 동안 실온에서 교반 후, 용매를 제거하여 미정제 산물을 얻었다. 물질을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득한 혼합물을 SFC에 의해 분리하였다: SFC80(Waters)(AD 2.5*25 cm, 10 μm) 컬럼; 이동상: A: 초임계 CO₂, B: IPA/ACN/DEA=80/20/0.2, 구배 A:B=65/35 유지; 유량 70 ml/분; 컬럼 온도 25℃; 스택 주입; 배압 100 bar. 원하는 분획을 수집하고 용매를 증발시켰다. 수율: 3.00 g의 중간체 7A(6.78 mmol; 42.8% 수율).

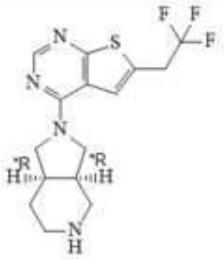


[0514] 중간체 8의 제조:

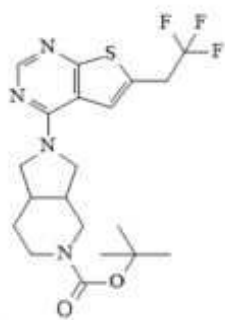
[0515] 0℃에서, 디옥산 중 4 N HCl 용액(18.6 ml, 74.6 mmol)을 DCM(25 ml) 중 중간체 7A(3.3 g; 7.4 mmol)의 용액에

적가하였다. 혼합물을 3 h 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 농축한 후 얼음물 내로 붓고 NaOH 3 N의 포화 용액으로 염기성화하고, 산물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 수집하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(3.2 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 SiOH 40 μm 40 g, 이동상: 90% DCM, 10% MeOH(+10% NH₄OH)). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 2.17 g (수율 85%)의 중간체 8을 수득하였다.

[0516] 나타낸 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 8의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 중간체를 제조하였다.

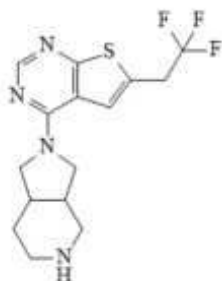
중간체 번호	구조
중간체 9(중간체 7B로부터)	

[0517]



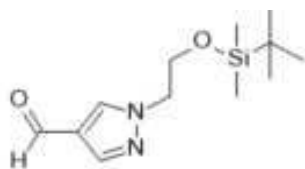
[0518] 중간체 10 . 의 제조

[0519] 5-boc-옥타하이드로-피콜로[3,4-c]피리딘(CAS[351370-99-5])(1.2 g; 5.4 mmol); 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-d]피리미딘(CAS[1628317-85-0])(1.3 g, 5. mmol), *i*PrOH(20 ml) 중 DIEA(2.7 ml, 15.2 mmol)를 하룻밤 동안 90℃에서 가열하였다. 혼합물을 rt까지 냉각한 후 농축하였다. 잔류물(2.5 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(이동상 구배: 100% 페트롤륨 에테르, 0% EtOAc부터 10% 페트롤륨 에테르, 90% EtOAc까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 200 mg의 중간체 10 및 600 mg의 중간체 10의 비순수 분획(순수하지 않음)을 수득하였다.



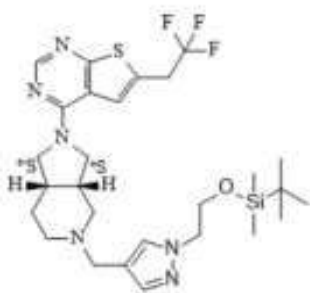
[0520] 중간체 11의 제조:  HCl 염

[0521] 0℃에서, 디옥산 중 4 N HCl 용액(8 ml, 32 mmol)을 DCM(1 ml) 중 중간체 10(600 mg; 1.4 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 1.5 h 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시켜 720 mg의 중간체 11을 HCl 염으로 수득하였다.



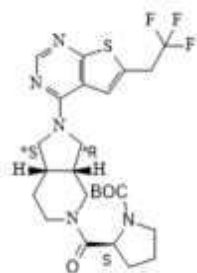
[0522] 중간체 12 의 제조

[0523] 2-브로모에톡시-*t*-부틸디메틸실란(CAS[86864-60-0])(2.4 ml; 11.4 mmol)을 ACN(18 ml) 중 1H-피라졸-4-카르브알데하이드(CAS[35344-95-7])(910 mg; 9.5 mmol) 및 K₂CO₃(1.6 g; 11.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응을 2 h 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 포화 용액 및 EtOAc 사이에 분할하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 SiOH 40 μm 120 g, 이동상 구배: 100% DCM, 0% MeOH부터 95% DCM, 5% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 1.6 g(65%)의 중간체 12를 수득하였다.



[0524] 중간체 13 의 제조

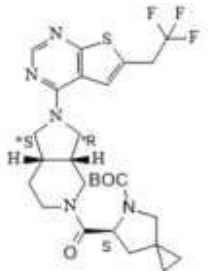
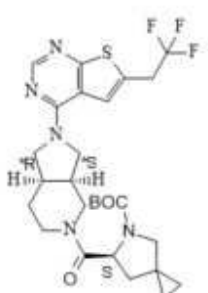
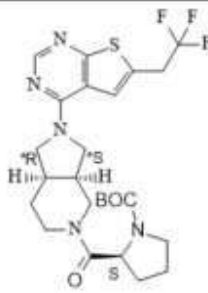
[0525] N₂ 흐름 하에, THF(5 ml) 중 중간체 8(112 mg; 0.3 mmol) 및 중간체 12(100 mg; 0.4 mmol)의 용액을 rt에서 교반하였다. 3 h 후, NaBH(OAc)₃(139 mg; 0.7 mmol)를 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, NaOH 3 N 용액으로 염기성화하고 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(170 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 실리카 12 g, 이동상 구배: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH부터 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 71 mg의 중간체 13을 수득하였다.



[0526] 중간체 16 의 제조

[0527] 10℃에서 N₂ 흐름 하에, HBTU(101 mg; 0.3 mmol)를 DMF(3 ml) 중 Boc-L-프롤린(CAS[15761-39-4])(57 mg; 0.3 mmol) 및 DIEA(0.2 ml; 1.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 30 min 동안 10℃에서 교반한 후, 중간체 8(100 mg; 0.3 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 15 h 동안 rt에서 교반하였다. 용액을 얼음물 내로 붓고, K₂CO₃의 10% 용액 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 114 mg의 중간체 16을 얻었다. 중간체를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

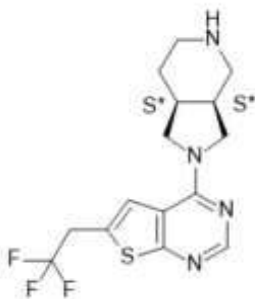
[0528] 나타난 원료 물질로부터 시작하여 중간체 16의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 중간체를 제조하였다.

중간체 번호	구조
중간체 17(중간체 8 및 (S)-5-boc 아자스피로[2.4]헵탄-6-카복실산(CAS[1129634-44-1])로부터)	
중간체 18 (중간체 9 및 (S)-5-boc 아자스피로[2.4]헵탄-6-카복실산(CAS[1129634-44-1])로부터)	
중간체 19(중간체 9 및 boc L-프롤린(CAS[15761-39-4])로부터)	

[0529]

[0530]

중간체 47(중간체 8의 TFA 염)의 제조



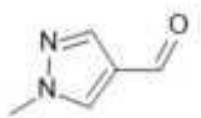
[0531]

TFA 염

[0532]

CH₃OH(100 ml) 중 중간체 7A(3.00 g, 6.78 mmol)의 용액에 TFA(10 ml)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반 후, 용매를 제거하여 중간체 47(2.70 g, 4.26 mmol, TFA 염)을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

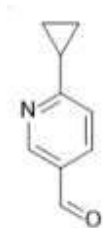
[0533] 중간체 48의 제조



[0534]

[0535] DMF(40 ml) 중 1H-피라졸-4-카르브알데하이드(1.00 g, 10.4 mmol)의 용액에 요오도메탄(1.48 g, 10.4 mmol) 및 Cs₂CO₃(10 g, 31.2 mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 60℃에서 교반 후, 반응 혼합물에 물(20 ml)을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다(50 ml × 3). 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 중간체 48(1.00 g, 87% 수율)을 얻었다.

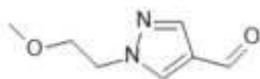
[0536] 중간체 49의 제조



[0537]

[0538] 1,4-디옥산(10 ml) 중 6-브로모니코틴알데하이드(500 mg, 2.70 mmol)의 용액에 사이클로프로필보론산(258 mg, 8.10 mmol), Cs₂CO₃(2.616 g, 8.10 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂(50 mg, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 H₂O로 희석하고, EA로 2회 추출하였다. 조합한 추출물을 진공 중에 농축하고 prep-TLC에 의해 정제하여 중간체 49를 수득하였다(300 mg, 75.2% 수율).

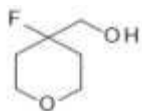
[0539] 중간체 50의 제조



[0540]

[0541] DMF(20 ml) 중 1H-피라졸-4-카르브알데하이드(500 mg, 5.20 mmol)의 용액에 1-브로모-2-메톡시에탄(713 mg, 5.2 mmol) 및 Cs₂CO₃(3.40 g, 10.4 mmol)을 첨가하였다. 하룻밤 동안 60℃에서 교반 후, 물(20 ml)을 혼합물에 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(50 ml × 3). 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 중간체 50을 수득하였다(520 mg, 65% 수율).

[0542] 중간체 51의 제조

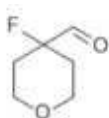


[0543]

[0544] THF(20 ml) 중 메틸 4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-카복실레이트(840 mg, 5.18 mmol)의 혼합물에 0℃에서 N₂ 하에 LAH(394 mg, 10.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3 h 동안 0℃에서 교반하였다. 10 ml 포화 NH₄Cl 수용액을 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, EA로 추출하였다(10 ml × 2). 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 중간체 51(4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올(550 mg, 4.10 mmol, 80% 수율)을 오일로 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0545] H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 3.81-3.85 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 1.67-1.90(m, 4H).

[0546] 중간체 52의 제조



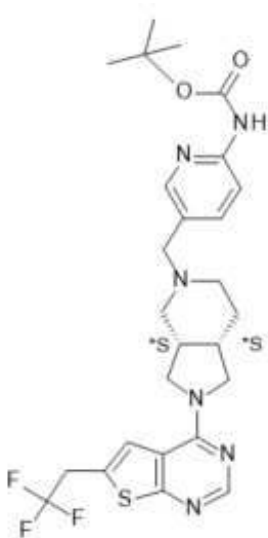
[0547]

[0548] 아세톤(50 ml) 중 중간체 51(550 mg, 4.10 mmol)의 혼합물에 IBX(4.59 g, 16.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 여과하였다. 용액을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(용출액: EA:PE =10: 1) 중간체 52(250 mg, 1.896 mmol, 45% 수율)를 오일로 수득하였다.

[0549] 중간체 53의 제조

[0550] 실시예 B10의 표를 참고한다.

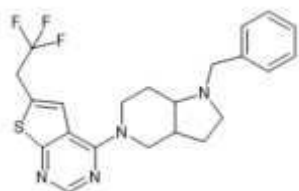
[0551] 중간체 54의 제조



[0552]

[0553] DCM(10 ml) 중 중간체 47(170 mg, 0.5 mmol) 및 tert-부틸 (5-포르밀피리딘-2 일)카바메이트(166.5 mg, 0.75 mmol)의 혼합물에 티타늄(IV) 이소프로폭시드(284 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 실온에서 교반한 후, NaBH(OAc)₃(212 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 h 동안 실온에서 교반하였다. 잔류물을 수중(20 ml) 희석하고, DCM으로 추출하고(30 ml × 2), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 중간체 54(140 mg, 0.25 mmol, 50% 수율)를 오일로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0554] B. 화합물의 제조



[0555] 실시예 B1

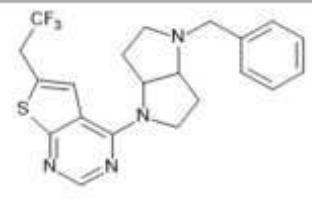
[0556] 화합물 1의 제조:

[0557] 벤질 브로마이드(26.9 mg, 0.16 mmol) 이어서 탄산칼륨(59.3 mg, 0.43 mmol)을 ACN(1 ml) 중 중간체 3A(50 mg, 0.14 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 동일한 양으로 또 다른 실험과 조합하고 증발시켜 노란색 오일을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(컬럼 C18 150*25 mm*5 μm, 이동상 구배: 37% 물(0.05% 수산화암모늄 v/v) 및 63% AcN 부터 7% 물(0.05% 수산화암모늄 v/v) 및 93% AcN까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켰다. 이

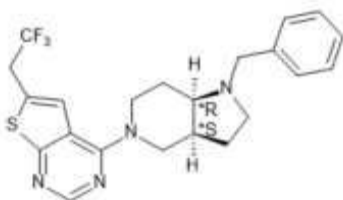
어서 잔류물을 동결 건조시켜 30 mg의 화합물 1(24% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

[0558] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.43 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 6H), 3.97 (br d, $J=12.3$ Hz, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.63 (q, $J=10.2$ Hz, 2H), 3.41 (br s, 1H), 2.96 (br s, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.07 - 1.84 (m, 3H), 1.57 - 1.44 (m, 1H).

[0559] 각각의 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 1의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

화합물 번호	구조
화합물 2(중간체 4로부터)	

[0560]

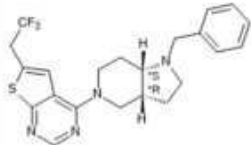
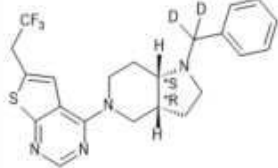


[0561] 실시예 B2 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S} \cdot 1.72\text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$

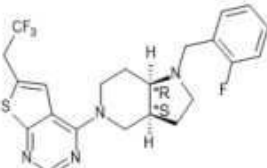
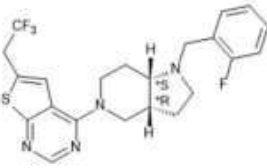
[0562] 화합물 3 및 3a의 제조:

[0563] 벤질 브로마이드(0.14 ml, 1.2 mmol)를 ACN(8 ml) 중 중간체 3B(372 mg, 1.1 mmol) 및 K_2CO_3 (450 mg, 3.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 SiOH 15~40 μm 300 g, 이동상: 구배: 98% DCM, 2% MeOH(+10% NH_4OH)부터 96% DCM, 4% MeOH(+10% NH_4OH)까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 315 mg(67%)의 화합물 3을 수득하였다. 화합물을 5 ml의 아세톤 중에 용해시키고, 디옥산 중 HCl 4 N(2 eq, 0.36 ml, 1.45 mmol)을 10°C에서 적가하였다. Et_2O 를 첨가하고, 30 min 후, 침전물을 여과하고 건조시켜 185 mg(수율 33%)의 화합물 3을 HCl 염으로 얻었다($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S} \cdot 1.72\text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$). 모층을 증발 건조시켜 잔류물을 얻고 이를 NH_4OH 로 염기성화하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 100 mg(수율 21%)의 화합물 3의 유리 염기(화합물 3A) 분획을 얻었다.

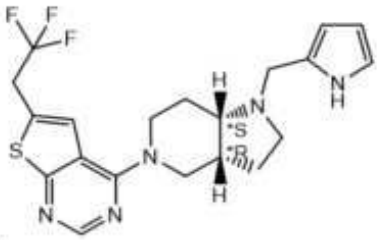
[0564] 각각의 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 3의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

화합물 번호	구조
HCl 염으로서의 화합물 4(1.7HCl, 1.1H ₂ O)(중간체 3A로부터) (MP = 128℃/코플러)	 = 1.7HCl, 1.1H ₂ O
HCl 염으로서의 화합물 5(중간체 3A로부터)	 HCl 염

[0565]

화합물 번호	구조
HCl 염으로서의 화합물 6(중간체 3B로부터) (MP = 140℃/코플러)	 = HCl 염
HCl 염으로서의 화합물 7(1.5HCl, 1.5H ₂ O)(중간체 3A로부터) (MP = 135℃/코플러)	 = 1.5HCl, 1.5H ₂ O

[0566]



[0567]

실시예 B3

[0568]

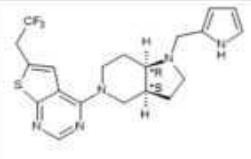
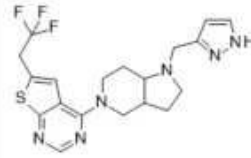
화합물 8의 제조:

[0569]

0℃에서, 디옥산 중 HCl의 4 N 용액(0.19 ml, 0.08 mmol)을 디옥산(2 ml) 중 중간체 5(40 mg, 0.08 mmol)의 용

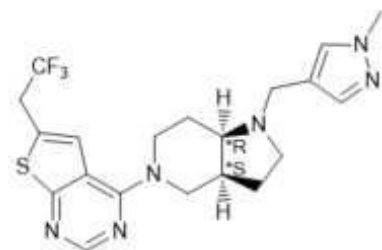
액에 적가하고 4 h 동안 rt에서 교반하였다. 이어서, 추가량의 디옥산 중 HCl의 4 N 용액(0.95 ml, 0.04 mmol)을 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 이어서, 잔류물을 DCM으로 취하고, NaHCO₃의 용액(10%)으로 세척하고, 유기층을 경사분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 SiOH 15~40 μ m 10 g 이동상: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH로부터 0.1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH까지의 구배). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 25 mg(77%)의 화합물 8을 수득하였다.

[0570] 각각의 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 8의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

화합물 번호	구조
화합물 85(중간체 45로부터)	
화합물 84(중간체 53으로부터)	

[0571]

[0572] 실시예 B4



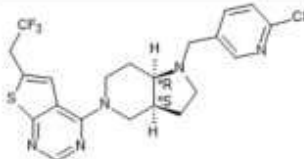
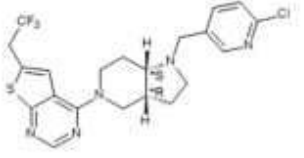
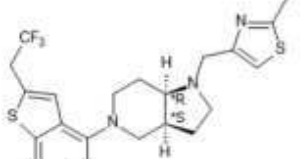
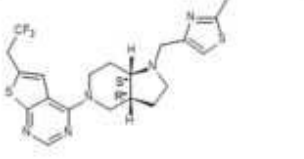
[0573] 2.6HCl. 1.1H₂O

[0574] 화합물 9의 제조:

[0575] 4-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸(67 mg, 0.51 mmol)을 ACN(4 ml) 중 중간체 3B(135 mg, 0.39 mmol) 및 K₂CO₃(164 mg, 1.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 노란색 용액을 24 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 내로 붓고 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 40 g; 이동상: 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 98 mg의 화합물 9를 수득하였다. 화합물을 아세톤 중에 용해시키고, HCl로 처리하여 염화수소산 염으로 전환시키고, 침전물을 여과하고, 고체를 건조시켜 64 mg(수율 29%)의 화합물 9를 HCl 염으로 제공하였다(2.6HCl. 1.1H₂O).

[0576] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.00 (br s, 1H) 8.47 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 4.24 - 4.41 (m, 4H) 4.04 - 4.12 (m, 4H) 3.86 (s, 3H) 3.65 - 3.76 (m, 2H) 3.35 - 3.46 (m, 1H) 2.95 - 3.07 (m, 1H) 2.73 - 2.85 (m, 1H) 2.14 - 2.33 (m, 2H) 1.62 - 1.75 (m, 1H)

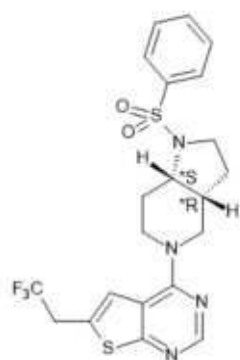
[0577] 각각의 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 9의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

화합물 번호	구조
화합물 10(중간체 3B로부터)	
화합물 11(중간체 3A로부터)	
HCl 염으로서의 화합물 12(1.8HCl, 2.7H ₂ O)(중간체 3B로부터)	 1.8HCl . 2.7H ₂ O
HCl 염으로서의 화합물 12B(중간체 3A로부터)	 HCl 염으로서

[0578]

화합물 번호	구조
화합물 13(중간체 3A로부터)	
HCl 염으로서의 화합물 14(중간체 3A로부터)	
오일로서의 화합물 15(중간체 3으로부터)	
화합물 18(중간체 30으로부터)	

[0579]



[0580]

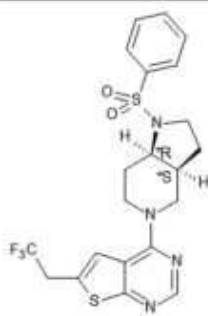
실시에 B5 . 0.6HCl. 0.4H₂O

[0581]

화합물 16의 제조: 벤젠설폰일 클로라이드(45 μ l, 0.32 mmol)를 ACN(3 ml) 중 중간체 3A(0.1 mg, 0.29 mmol) 및 K₂CO₃(120 mg, 0.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 40 g; 이동상: 62% 헵탄, 3% MeOH(+10% NH₄OH), 35% EtOAc). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시

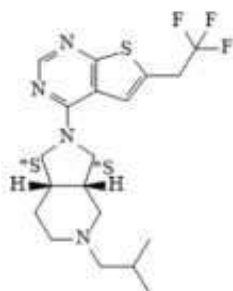
켜 105 mg(74%)의 화합물 16을 수득하였다. 화합물을 아세톤 중에 용해시키고, HCl로 처리하여 염화수소산 염으로 전환시키고, 침전물을 여과하고, 고체를 건조시켜 70 mg(수율 47%)의 화합물 16을 HCl 염으로 제공하였다 ($C_{21}H_{21}F_3N_4O_2S_2 \cdot 0.6HCl \cdot 0.4H_2O$)(MP = 152°C/코플러).

[0582] 각각의 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 16의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

화합물 번호	구조
HCl 염으로서의 화합물 17(0.9HCl. 0.3H ₂ O)(중간체 3 거울상 이성질체 B로부터)	 0.9HCl · 0.3H₂O

[0583]

[0584] 실시예 B6

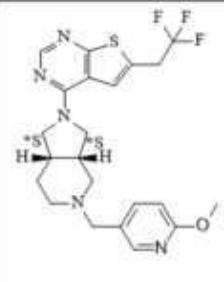


[0585] 화합물 36의 제조

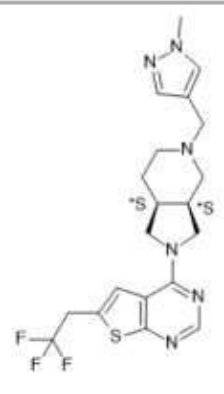
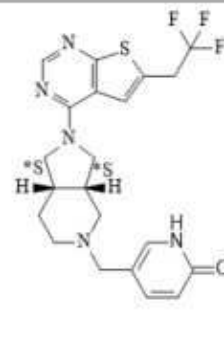
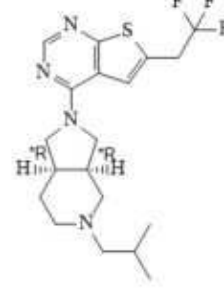
[0586] N₂ 흐름 하에, THF(7 mL) 중 중간체 8(250 mg; 0.7 mmol) 및 이소부티르알데하이드(CAS[78-84-2])(75 μ l; 0.82 mmol)의 용액을 rt에서 교반하였다. 3 h 후, NaBH(OAc)₃(290 mg; 1.4 mmol)를 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(280 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 12 g, 이동상: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 190 mg의 산물을 수득하고, 이를 ACN/물 20/80으로 동결 건조시켜 137 mg(51%)의 화합물 36을 얻었다.

[0587] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.31 (s, 1H) 7.68 (br s, 1H) 3.99 - 4.14 (m, 2H) 3.55 - 3.99 (m, 4H) 2.37 - 2.49 (m, 4H) 2.24 - 2.32 (m, 1H) 2.12 (br s, 1H) 2.02 (d, J=7.6 Hz, 2H) 1.63 - 1.84 (m, 2H) 1.49 (br s, 1H) 0.85 (d, J=6.6 Hz, 6H)

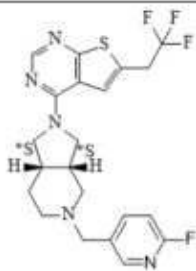
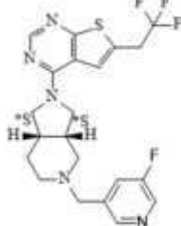
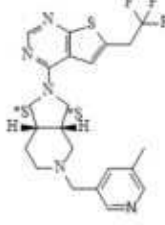
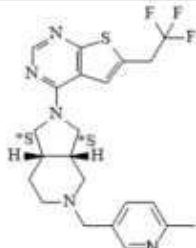
[0588] 각각의 원료 물질로부터 시작하여 화합물 36의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

화합물 번호	구조
화합물 45(중간체 8로부터)	

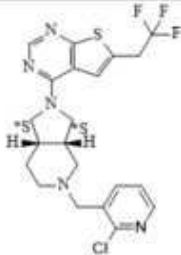
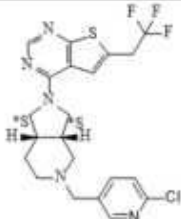
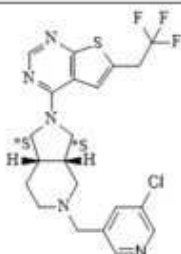
[0589]

화합물 번호	구조
화합물 71B(중간체 8로부터)	
화합물 67 (중간체 8로부터)	
화합물 69 (중간체 9로부터) (용융점 109℃ 코플러)	

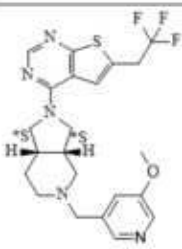
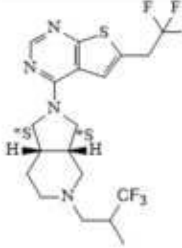
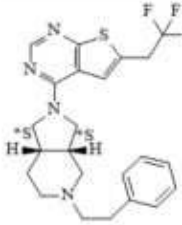
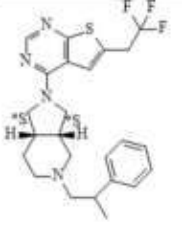
[0590]

화합물 번호	구조
화합물 37(중간체 8로부터)	
화합물 38(중간체 8로부터)	
화합물 39(중간체 8로부터)	
화합물 40(중간체 8로부터)	

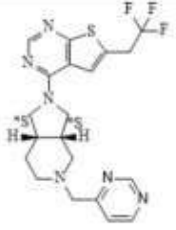
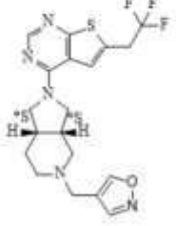
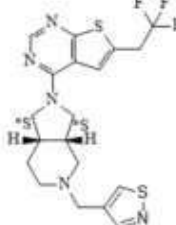
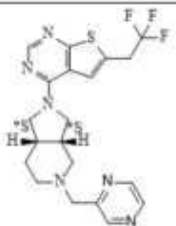
[0591]

화합물 번호	구조
화합물 41(중간체 8로부터)	
화합물 42(중간체 8로부터)	
화합물 43(중간체 8로부터)	
화합물 44(중간체 8로부터)	

[0592]

화합물 번호	구조
화합물 46(중간체 8로부터)	
화합물 47(중간체 8로부터)	
화합물 48 (중간체 8로부터)	
화합물 49(중간체 8로부터)	

[0593]

화합물 번호	구조
화합물 50(중간체 8로부터)	
화합물 51 (중간체 8로부터)	
화합물 52 (중간체 8로부터)	
화합물 53 (중간체 8로부터)	

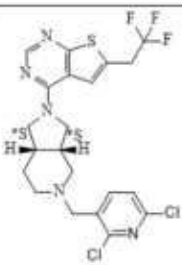
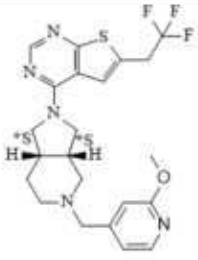
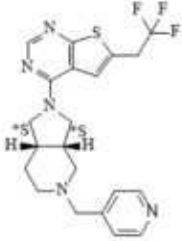
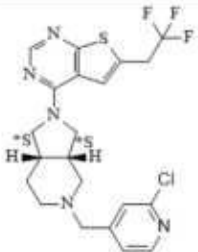
[0594]

화합물 번호	구조
화합물 54 (중간체 8로부터)	
화합물 55 (중간체 8로부터)	
화합물 56 (중간체 8로부터)	
화합물 57 (중간체 8로부터)	

[0595]

화합물 번호	구조
화합물 58 (중간체 8로부터)	
화합물 59 (중간체 8로부터)	
화합물 60 (중간체 8로부터)	
화합물 61 (중간체 8로부터)	

[0596]

화합물 번호	구조
화합물 62 (중간체 8로부터)	
화합물 63 (중간체 8로부터)	
화합물 64 (중간체 8로부터)	
화합물 65 (중간체 8로부터)	

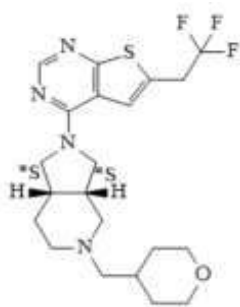
[0597]

화합물 번호	구조
화합물 66 (중간체 8로부터)	
화합물 68 (중간체 8로부터)	

[0598]

[0599]

실시예 B7



[0600]

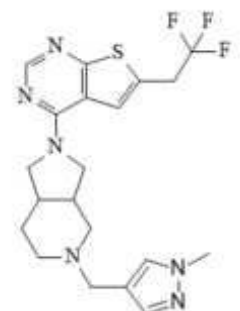
화합물 70 의 제조

[0601]

N_2 흐름 하에, THF(3 ml) 중 중간체 8(107 mg; 0.3 mmol) 및 테트라하이드로피란-4-카르브알데하이드 (CAS[50675-18-8])(39 μ l; 0.37 mmol)의 용액을 rt에서 교반하였다. 3 h 후, $NaBH(OAc)_3$ (130 mg; 0.6 mmol)를 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 화합물(82 mg)을 Et_2O 로 취하고, 침전물을 여과하고 건조시켜 32 mg의 화합물 70을 얻었다(M.P: 160°C/코플러) ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.29 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 3.99 (q, $J=11.0$ Hz, 2H) 3.63 - 3.92 (m, 6H) 3.22 - 3.37 (m, 2H) 2.51 - 2.59 (m, 2H) 2.29 - 2.47 (m, 4H) 2.08 - 2.24 (m, 2H) 1.42 - 1.84 (m, 5H) 1.16 (br d, $J=12.3$ Hz, 2H)

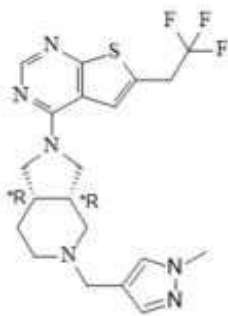
[0602]

실시예 B8

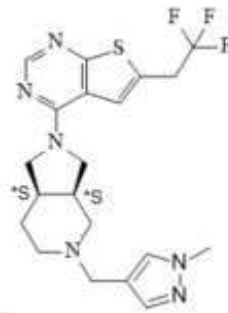


[0603]

화합물 71



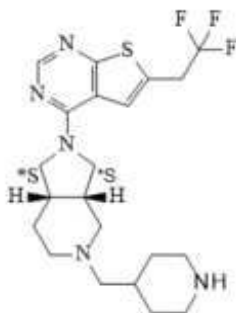
[0604] 및 화합물 71A



[0605] 및 화합물 71B 의 제조

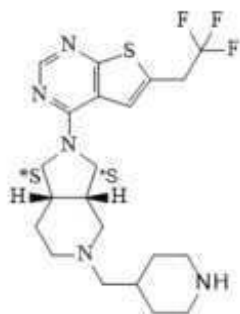
[0606] N₂ 흐름 하에, NaBH(OAc)₃(2.4 g; 11 mmol)₃를 DCE(20 ml) 중 중간체 11(840 mg; 2.2 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데하이드(CAS[25016-11-9])(786 mg; 7.1 mmol) 및 Et₃N(1 ml; 6.7 mmol)의 용액에 첨가하고 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액과 함께 얼음물 내로 붓고 DCM을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(1.2 g)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 80 g, 이동상 구매: 100% 페트롤륨 에테르, 0% EtOAc부터 0% 페트롤륨 에테르, 100% EtOAc, 이어서 100% EtOAc, 0% MeOH에서부터 80% EtOAc, 20% MeOH 까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 500 mg의 화합물 71을 얻고 이를 키랄상 상의 SFC로 제출하였다(정지상 10 μm 250*30 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH(0.10% iPrNH₂)). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켰다. 첫 번째 용출된 산물을 ACN/물 20/80으로 동결 건조시켜 240 mg(24%)의 화합물 71A를 수득하였다. 두 번째 용출된 산물을 ACN/물 20/80으로 동결 건조시켜 200 mg(21%)의 화합물 71B를 수득하였다. 화합물 71을 ACN/물 20/80으로 동결 건조시켜 20 mg(2%)의 화합물 71을 수득하였다.

[0607] 실시예 B9



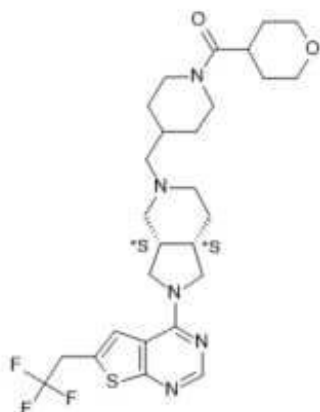
[0608] 화합물 70B의 제조(전환)

[0609] 0℃에서, 디옥산 중 4 N HCl 용액(0.4 ml, 1.4 mmol)을 MeOH(2 ml) 중 화합물 20(67 mg; 0.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, NaOH 3 N 용액으로 염기성 화하고, DCM을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 45 mg의 화합물 70B를 얻었다.



[0610] 화합물 70C의 제조(전환) : TFA 염

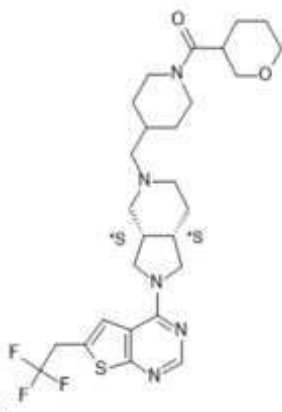
[0611] 20 ml의 DCM 중 화합물 20(1.90 g, 3.53 mmol)의 용액에 5 ml의 TFA를 첨가하였다. 0.5 h 동안 실온에서 교반 후, 혼합물을 농축하여 화합물 70C(2.00 g, 100% 수율)를 노란색 오일로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[0612] 화합물 91 의 제조:

[0613] DCM(10 ml) 중 테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산(44.0 mg, 0.335 mmol)의 용액에 HOBt(68.0 mg, 0.502 mmol), EDCI(96.0 mg, 0.502 mmol) 및 TEA(0.28 ml, 2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 교반 후, 화합물 70C(300 mg, 0.335 mmol)를 첨가하고 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μ m, 이동상 A: H₂O(0.1%NH₄OH), B: ACN) 화합물 91(43.0 mg, 23.6% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다.

[0614] ¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.98-3.96 (m, 3H), 3.94-3.86 (m, 3H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 4H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 3H), 1.94-1.73 (m, 6H), 1.66-1.60 (m, 3H), 1.15-1.04 (m, 2H).

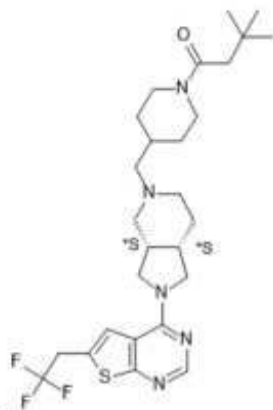


[0615] 화합물 92 의 제조

[0616] DCM(10 ml) 중 테트라하이드로-2H-피란-3-카복실산(44.0 mg, 0.335 mmol)의 용액에 HOBt(68.0 mg, 0.502 mmol), EDCI(96.0 mg, 0.502 mmol) 및 TEA(0.28 ml, 2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 교반 후, 화합물 70C

(300 mg, 0.335 mmol)를 첨가하고 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μ m, 이동상 A: H₂O(0.1%NH₄OH), B: ACN) 화합물 92(45 mg, 24.3% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다.

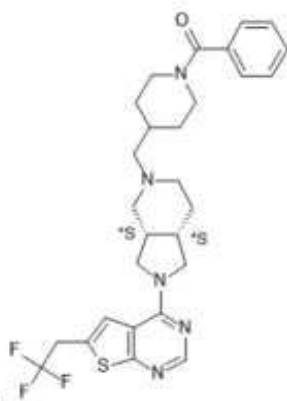
[0617] ¹H NMR CD₃OD (400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 5H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 4H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 3H), 1.94-1.76 (m, 5H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.15-1.03 (m, 2H).



[0618] 화합물 93 의 제조

[0619] DCM(10 ml) 중 화합물 70C(300 mg, 0.335 mmol)의 용액에 3,3-디메틸부타노일 클로라이드(45.0 mg, 0.335 mmol) 및 TEA(0.28 ml, 2 mmol)를 첨가하였다. 2 h 동안 실온에서 교반 후, 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μ m, 이동상 A: H₂O(0.1%NH₄OH), B: ACN) 화합물 93(57 mg, 31.6% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다.

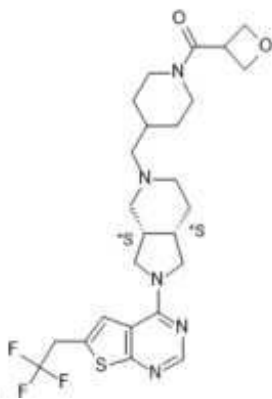
[0620] ¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 7H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.67-2.23 (m, 11H), 1.91-1.83 (m, 4H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 11H).



[0621] 화합물 94 의 제조

[0622] DCM(10 ml) 중 화합물 70C(300 mg, 0.335 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드(47.0 mg, 0.335 mmol) 및 TEA(0.28 ml, 2 mmol)를 첨가하였다. 2 h 동안 실온에서 교반 후, 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μ m, 이동상 A: H₂O(0.1%NH₄OH), B: ACN) 화합물 94(70.0 mg, 38.8% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다.

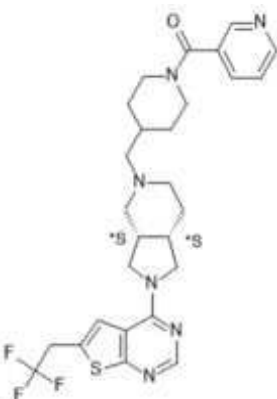
[0623] ¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.29 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.42-7.40 (m, 2H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.80-3.73 (m, 3H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.61-2.48 (m, 5H), 2.30-2.26 (m, 3H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 2H).



[0624] 화합물 95 의 제조

[0625] DCM(10 ml) 중 옥세탄-3-카복실산(35.0 mg, 0.335 mmol)의 용액에 HOBt(68.0 mg, 0.502 mmol), EDCI(96 mg, 0.502 mmol) 및 TEA(0.28 ml, 2.00 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 교반 후, 화합물 70C(300 mg, 0.335 mmol)를 첨가하고 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μ m, 이동상 A: H₂O(0.1%NH₄OH), B: ACN) 화합물 95(41 mg, 23.4% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다.

[0626] ¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.29 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 4H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 3H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.74-2.46 (m, 6H), 2.28-2.21 (m, 3H), 1.87-1.84 (m, 4H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.13-1.02 (m, 2H).

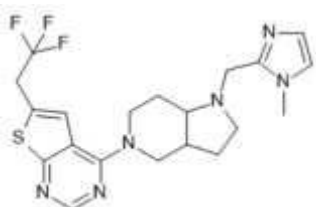


[0627] 화합물 96 의 제조

[0628] DCM(10 ml) 중 니코틴산(35.0 mg, 0.335 mmol)의 용액에 HOBt(68 mg, 0.502 mmol), EDCI(96 mg, 0.502 mmol) 및 TEA(0.28 ml, 2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 교반 후, 화합물 70C(300 mg, 0.335 mmol)를 첨가하고 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μ m, 이동상 A: H₂O(0.1%NH₄OH), B: ACN) 화합물 96(65.0 mg, 35.1% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다.

[0629] ¹H NMR CD₃OD (400 MHz) δ 8.64-8.60 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.02-3.77 (m, 6H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 5H), 2.26-2.25 (m, 3H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.29-1.11 (m, 2H).

[0630] 실시예 B10



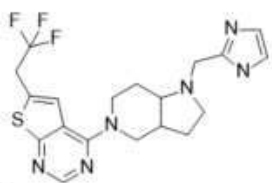
[0631] 화합물 19 의 제조:

[0632] 질소 흐름 하에, 1-메틸-2-이미다졸카복스알데하이드(137.4 mg, 1.25 mmol)를 건조 DCM(10 ml) 중 중간체 3(250 mg, 0.61 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5 h 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, NaBH(OAc)₃(260 mg; 1.23 mmol)를 일부씩 첨가하고 혼합물을 72 h 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 내로 붓고 유기층을 분리하고, 수성층을 DCM으로 2회 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 SiOH 15~40 μm 24 g, 이동상: 0.5% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH부터 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH까지의 구배). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 75 mg(수율 21%)의 산물을 수득하고, 이를 아세토니트릴/물 20/80으로 동결 건조시켜 45 mg의 화합물 19를 얻었다.

[0633] 각각의 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 19의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물 및 중간체를 제조하였다.

화합물 번호	구조
중간체 53(중간체 3으로부터)	
화합물 21(중간체 36으로부터)	

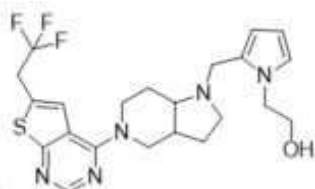
[0634]



[0635] 화합물 22 HCl 염의 제조

[0636] 5℃에서, 디옥산 중 HCl 4 N 용액(1.2 ml; 4.7 mmol)을 ACN (15 ml) 중 중간체 41(250 mg; 0.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 h 동안 rt에서 교반하였다. 용액을 증발 건조시키고 Et₂O로 취하였다. 잔류물(200 mg)을 Et₂O 및 펜탄으로 취하고, 침전물을 여과하고 건조시켜 182 mg(66%)의 화합물 22(HCl 염)를 얻었다. M.P: 140℃(코플러).

[0637] 실시예 B11



[0638] 화합물 23 의 제조:

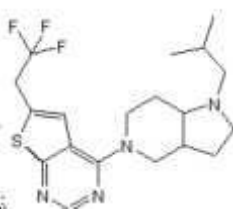
[0639] 중간체 39(250 mg, 0.5 mmol), MeOH(10 ml) 중 NaOH의 3 N 용액(0.8 ml; 2.5 mmol)을 45 min 동안 60℃에서 가열하였다. 혼합물을 rt까지 냉각하고, 물 내로 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(200 mg)을 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 40 g, 이동상: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 100 mg의 순수한 산물 및 또다른 분획인 90 mg의 비순수 산물을 수득하였다. 순수한 산물을 아세토니트릴/물 20/80으로 동결 건조시켜 75 mg의 화합물 23을 얻었다.

[0640] 각각의 원료 물질로부터 시작하여 화합물 23의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

중간체	구조
화합물	
화합물 24(중간체 40 으로부터)	

[0641]

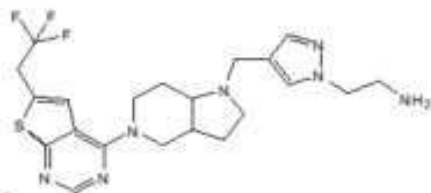
[0642] 실시예 B12



[0643] 화합물 25 HCl 염의 제조

[0644] N₂ 흐름 하에, THF(5 ml) 중 중간체 3(200 mg; 0.6 mmol) 및 이소부티르알데하이드(CAS[78-84-2])(107 μl; 1.2 mmol) 및 아세트산(67 μl; 1.2 mmol)의 용액을 rt에서 교반하였다. 4 h 후, NaBH(OAc)₃(372 mg; 1.7 mmol)를 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(235 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 24 g, 이동상: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켰다. 화합물을 2 ml의 ACN 중에 용해시키고 HCl 4 N(1 eq, 62 μl, 0.25 mmol)을 10℃에서 적가하였다. Et₂O를 첨가하고, 15 h 후, 침전물을 여과하고, 건조시켜 55 mg의 화합물 25를 얻었다. M.P: HCl 염으로서 140℃(코플러).

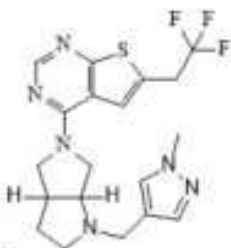
[0645] 실시예 B13



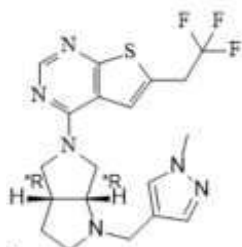
[0646] 화합물 26

[0647] 하이드라진 수화물(CAS[302-01-2])(118 μ l; 3 mmol)을 EtOH(5 ml) 중 중간체 38(180 mg; 0.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 1 h 30분 동안 70℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각하고, 얼음물 내로 붓고, DCM을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(120 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 12 g, 이동상 구배: 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH부터 0.1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켰다. 잔류물(65 mg)을 역상에 의해 정제하였다(정지상: 10 μ m 30*150 mm, 이동상 구배 60% NH₄CO₃(0.2%), 40% ACN부터 0% NH₄CO₃(0.2%), 100% ACN까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 32 mg의 산물을 수득하였다. 산물을 아세토니트릴/물 20/80으로 동결 건조시켜 26 mg(19%)의 화합물 26을 얻었다.

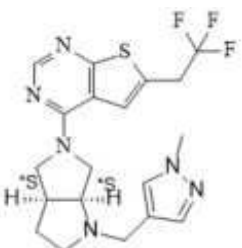
[0648] 실시예 B14



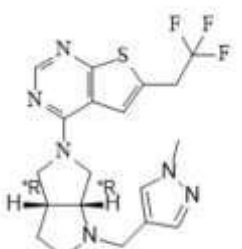
[0649] 화합물 27



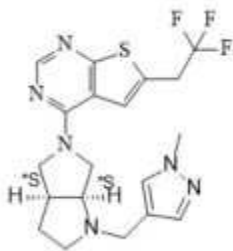
[0650] 화합물 27A



[0651] 화합물 27B



[0652] 화합물 27C HCl 염 및



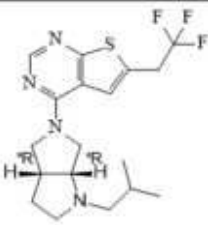
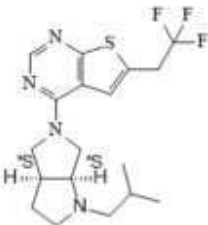
[0653] 화합물 27D HCl 염의 제조

[0654] N₂ 흐름 하에, DCM(12 ml) 중 중간체 29(500 mg; 1.4 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-4-카르보알데하이드(CAS[25016-11-9])(181 mg; 1.6 mmol) 및 Et₃N(0.4 ml; 2.7 mmol)의 용액을 rt에서 교반하였다. 4 h 후, NaBH(OAc)₃(581 mg; 2.8 mmol)를 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 내로 붓고, DCM을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(500 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 12 g, 이동상 구배: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH부터 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 290 mg의 화합물 27을 얻었다.

[0655] 화합물 27을 키랄 SFC로 추출하였다(정지상: CHIRACEL® OJ-H 15 μm 250*20 mm, 이동상: 85% CO₂, 15% MeOH(0.30% iPrNH₂)). 산물을 함유하는 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 114 mg(20%)의 화합물 27A 및 128 mg(22%)의 화합물 27B를 수득하였다. 화합물 27A를 ACN 중에 용해시키고 HCl로의 처리에 의해 염화수소산 염으로 전환시켰다. 침전물을 여과하고 건조시켜 80 mg의 화합물 27C를 제공하였다.

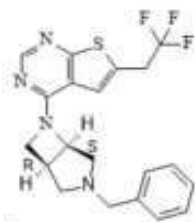
[0656] 화합물 27B를 ACN 중에 용해시키고 HCl로의 처리에 의해 염화수소산 염으로 전환시켰다. 침전물을 여과하고 건조시켜 75 mg의 화합물 27D를 제공하였다.

[0657] 나타낸 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 27, 27A 및 27B의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

화합물 번호	구조
화합물 28A 및 화합물 28B(중간체 29로부터)	 화합물 28A  화합물 28B

[0658]

[0659] 실시예 B15



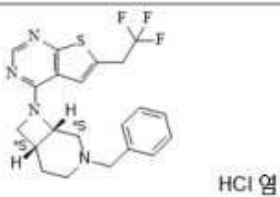
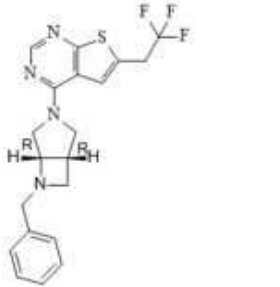
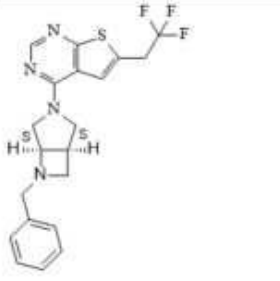
[0660] 화합물 29 의 제조

[0661] 벤질 브로마이드(CAS: [100-39-0])(95 μ l, 0.8 mmol), 이어서 탄산칼륨(205 mg, 1.5 mmol)을 ACN(12 ml) 중 중간체 31(235 mg, 0.7 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(330 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 10 g, 이동상 구배: 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH부터 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH까지) 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켰다. 화합물을 Et₂O 및 펜탄으로부터 결정화하고, 침전물을 여과하고 건조시켜 139 mg의 화합물 29(46% 수율)를 얻었다. M.P: 134℃(코플러).

[0662] 각각의 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 29의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

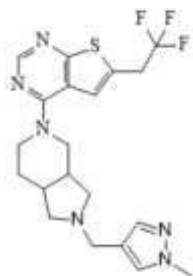
화합물 번호	구조
화합물 30(중간체 32로부터)	HCl 염

[0663]

화합물 번호	구조
화합물 31(중간체 33 으로부터)	 HCl 염
화합물 32(중간체 35 로부터)	
화합물 33(중간체 34 로부터)	

[0664]

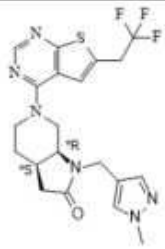
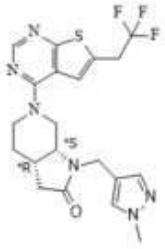
[0665] 실시예 B16



[0666] 화합물 34의 제조: ...

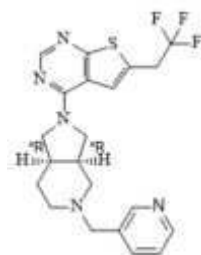
[0667] 중간체 37(270 mg, 1 mmol), 4-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)티에노[2,3-*d*]피리미딘(CAS[1628317-85-0])(220 mg, 0.9 mmol)(문헌[Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913]에 기재된 바와 같이 제조됨); *i*PrOH(5 ml) 중 DIEA(0.5 ml, 2.6 mmol)를 하룻밤 동안 90℃에서 가열하였다. 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔류물(700 mg)을 역상에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 5 μ m 150*25 mm, 이동상 구매: 70% NH₄HCO₃(0.05%), 30% ACN부터 40% NH₄HCO₃(0.05%), 60% ACN까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 95 mg(수율 25%)의 화합물 34를 수득하였다.

[0668] 각각의 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 34의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

화합물 번호	구조
화합물 35A 및 화합물 35B(중간체 44로부터)	 화합물 35A
	 화합물 35B

[0669]

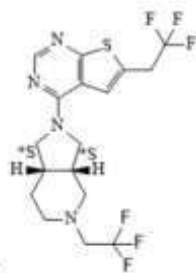
[0670] 실시예 B17



[0671] 화합물 72 의 제조

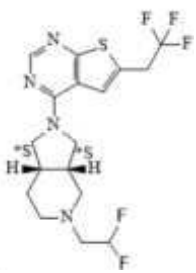
[0672] N₂ 흐름 하에, DCM(2.5 ml) 및 MeOH(2.5 ml) 중 중간체 9(100 mg; 0.3 mmol) 및 피리딘-3-카복스알데하이드 (CAS[500-22-1])(34 μ l; 0.4 mmol)의 용액을 rt에서 교반하였다. 3 h 후, NaBH(OAc)₃(124 mg; 0.6 mmol)를 첨가하고 혼합물을 24 h 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(145 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 12 g, 이동상 구배: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH부터 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켰다. 잔류물(71 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 12 g, 이동상 구배: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH부터 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켰다. 화합물을 ACN/물(20/80)로 동결 건조시켜 30 mg의 화합물 72를 수득하였다.

[0673] 실시예 B18



[0674] 화합물 73 . 의 제조

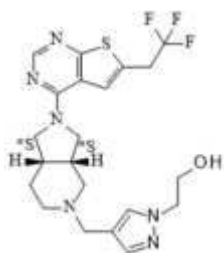
[0675] DMSO(3 ml) 중 중간체 8(105 mg; 0.31 mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸트리플루오로메탄설포네이트(CAS[6226-25-1])(55 μ l; 0.4 mmol) 및 DBU(92 μ l; 0.6 mmol)의 용액을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 물로 몇 번, 이어서 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(169 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 12 g; 이동상 구배: 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH부터 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 72 mg의 화합물을 수득하고, 이를 아세토니트릴/물(20/80)로 동결-건조시켜 43 mg(34%)의 화합물 73을 얻었다.



[0676] 화합물 74 . 의 제조

[0677] DMF(4 ml) 중 중간체 8(100 mg; 0.29 mmol), 2,2-디플루오로에틸트리플루오로메탄설포네이트(CAS[74427-22-8])(47 μ l; 0.4 mmol) 및 DIEA(103 μ l; 0.6 mmol)의 용액을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 물로 몇 번, 이어서 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(139 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 12 g; 이동상 구배: 0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH부터 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 83 mg의 산물을 수득하고, 이를 아세토니트릴/물(20/80)로 동결 건조시켜 40 mg(34%)의 화합물 74를 얻었다.

[0678] 실시예 B19

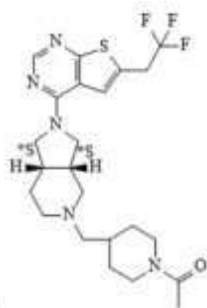


[0679] 화합물 75 . 의 제조

[0680] TBAF 용액(THF 중 1 M)(0.24 ml; 0.24 mmol)을 THF(2 ml) 중 중간체 13(71 mg; 0.1 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, K₂CO₃의 10% 용액으로 염기성화하고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 잔류물(67 mg)을 얻고, 이를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 40 g, 이동상: 0.7% NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켰다. 잔류물을 역상에 의해 정제하였다(정지상: C18 10 μ m 30*150 mm, 이동상: 75% NH₄HCO₃ 0.2%, 25% ACN부터 35% NH₄HCO₃ 0.2%, 65% ACN까지의 구배). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 11 mg의 화합물을 얻

고, 이를 Et₂O로 취해 증발 건조시켜 10 mg의 화합물 75를 얻었다.

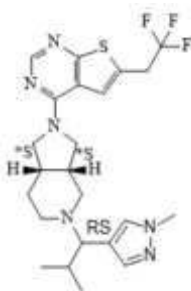
[0681] 실시예 B20



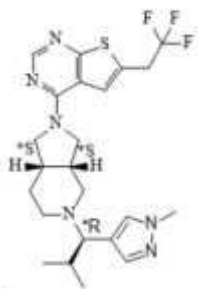
[0682] 화합물 76 의 제조

[0683] 5℃에서, 아세틸 클로라이드(CAS[75-36-5])(25 μ l; 0.3 mmol)를 DCM(5 ml) 중 화합물 70B(100 mg; 0.2 mmol) 및 DIEA(79 μ l; 0.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응을 얼음물 내로 붓고, K₂CO₃의 10% 수용액으로 염기성화하고 DCM을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(194 mg)을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 12 g; 이동상 구배: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH부터 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH까지). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켰다. 화합물을 ACN/물(20/80)로 동결 건조시켜 65 mg의 화합물 76을 수득하였다.

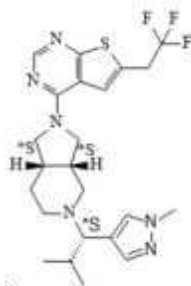
[0684] 실시예 B21



[0685] 화합물 77



[0686] 및 화합물 77A



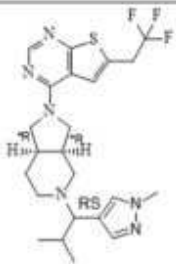
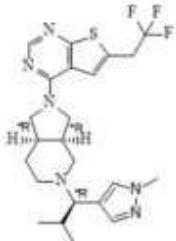
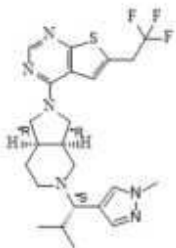
[0687] 및 화합물 77B 의 제조

[0688] rt에서 N₂ 흐름 하에, 1-메틸-1H-피라졸-4-카르보알데하이드(CAS[25016-11-9])(98 mg; 0.9 mmol) 및 티타늄(IV) 에톡시드(CAS[3087-36-3])(0.3 ml; 1.2 mmol)를 THF(5 ml) 중 중간체 8(202 mg; 0.6 mmol)의 용액에 첨가

하였다. 반응 혼합물을 20 h 동안 rt에서 교반하였다. 용액을 0℃까지 냉각하고 이소프로필마그네슘 클로라이드 용액(THF 중 2 M)(CAS[1068-55-9])(1.5 ml; 3 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 30 min 동안 0℃에서 교반하고 24 h 동안 rt까지 천천히 승온하도록 두었다. 용액을 얼음물 내로 붓고, EtOAc를 첨가하고, Celite[®] 패드를 통해 여과하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(226 mg)를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 순수 실리카 12 g, 이동상: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 25 mg(9%)의 화합물 77을 산출하고, 이를 키랄 SFC로 제출하였다(정지상: CHIRACEL OJ-H 1 5 μm 250*20 mm, 이동상: 88% CO₂, 12% MeOH(0.30% iPrNH₂)). 산물을 함유하는 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 2개 분획을 산출하고, 이를 각각 Et₂O로 취하고, 증발 건조시켜 9 mg의 화합물 77A 및 6 mg의 화합물 77B를 수득하였다.

[0689]

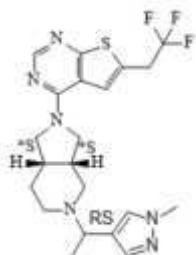
나타낸 원료 물질로부터 시작하여, 화합물 77, 77A 및 77B의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에서의 화합물을 제조하였다.

화합물 번호	구조
	 화합물 78
화합물 78(중간체 9로부터), 화합물 78A 및 화합물 78B	 화합물 78A
	 화합물 78B

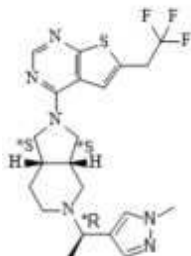
[0690]

[0691]

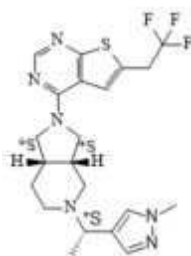
실시예 B22



[0692] 화합물 79



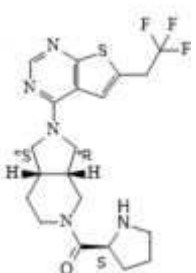
[0693] 및 화합물 79A



[0694] 및 화합물 79B 의 제조

[0695] 화합물을 Et₂O 중 중간체 8 및 메틸마그네슘 브로마이드 3 M 용액으로부터 시작하여 화합물 77, 77A 및 77B의 제조에 대해 기재된 바와 유사한 방법으로 사용하여 제조하였다.

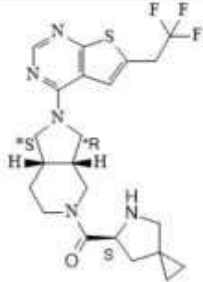
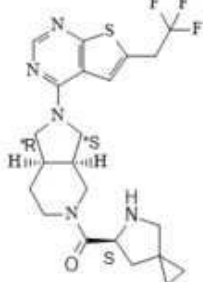
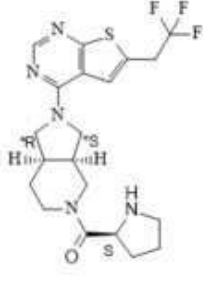
[0696] 실시예 B23



[0697] 화합물 80 의 제조

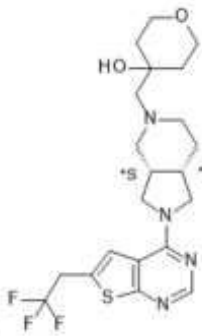
[0698] 5℃에서, 디옥산 중 HCl 4 N 용액(0.6 ml; 2.1 mmol)을 DCM(4 ml) 중 중간체 16(114 mg; 0.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 15 h 동안 rt에서 교반하였다. 용액을 얼음물 내로 붓고, NaOH 3 N 용액으로 염기성 화하고 DCM을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 Et₂O로 취하고, 침전물을 여과하고 건조시켜 43 mg(46%)의 화합물 80를 얻었다.

[0699] 나타낸 원료 물질로부터 시작하여 화합물 80의 제조에 대하여 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 아래의 표에 서의 화합물을 제조하였다.

화합물 번호	구조
화합물 81(중간체) 17로부터	
화합물 82(중간체) 18로부터	
화합물 83(중간체) 19로부터	

[0700]

[0701] 실시예 B24



[0702]

화합물 86 TFA 염의 제조

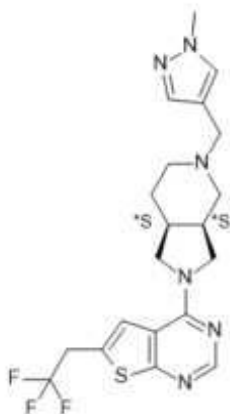
[0703]

MeOH(5 ml) 중 중간체 47(150 mg, 0.44 mmol)의 용액에 1,6-디옥사스피로[2.5]옥탄(100 mg, 0.88 mmol) 및 Et₃N(266 mg, 2.63 mmol)을 첨가하였다. 하룻밤 동안 65℃에서 교반 후, 혼합물을 농축하고, EA 및 H₂O로 희석하고, 분리하고, EA로 2회 추출하였다. 조합한 추출물을 진공 중에 농축하고 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: SunFire 19*150 mm 10 μm, 이동상 A: H₂O(0.1% TFA), B: ACN) 화합물 86(64.69 mg, TFA 염)을 무색 오일로 얻었다.

[0704]

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.41 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.87-3.99 (m, 4H), 3.61-3.84 (m, 6H), 3.18 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.06-2.18 (m,

1H), 1.64-1.82 (m, 5H).



화합물 71B(유리 염기)

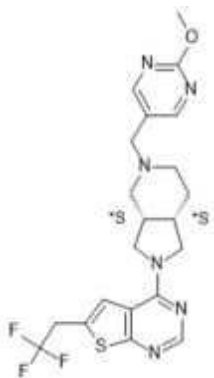
화합물 87(HCl 염)

[0705] 화합물 71B 및 87 의 제조

[0706] DCM(20 ml) 중 중간체 47(1.20 g, 1.76 mmol)의 용액에 중간체 48(220 mg, 2.00 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(746 mg, 3.52 mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반 후, 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(용출액: DCM:MeOH = 20:1, v/v) 화합물 71B(550 mg, 72% 수율, 유리 염기)를 노란색 오일로 수득하였다.

[0707] EA(20 ml) 중 화합물 71B(550 mg, 1.26 mmol)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 1 ml, 4 mmol)을 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고, 여과하고, 건조시켜 화합물 87(480 mg, HCl 염)을 노란색 고체로 수득하였다.

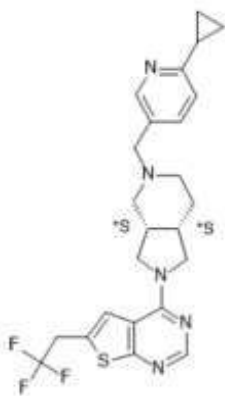
[0708] ¹H NMR Co 87 CDCl₃ (400 MHz): δ 8.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.76-3.88 (m, 6H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.61-2.30 (m, 7H), 1.81-1.84 (m, 1H).



[0709] 화합물 88 TFA 염의 제조

[0710] DCM(8 ml) 중 중간체 47(200 mg, 0.292 mmol)의 용액에 2 메톡시피리미딘-5-카르브알데하이드(48.5 mg, 0.350 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(155 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반 후, 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: SunFire 19*250 mm 10 μm, 이동상 A: 0.1%TFA/H₂O, B: ACN) 화합물 88(54 mg, TFA 염)을 노란색 오일로 수득하였다.

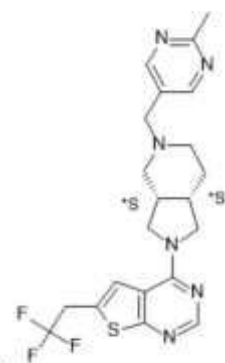
[0711] ¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.71 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 6H), 3.97-3.89 (m, 3H), 3.51-3.31 (m, 3H), 3.00-2.79 (m, 3H), 2.27-2.14 (m, 2H).



[0712] 화합물 89 . TFA 염의 제조

[0713] EtOH(5 ml) 중 중간체 49(300 mg, 2.04 mmol)의 용액에 중간체 47(698 mg, 2.04 mmol) 및 Pt₂O(30 mg, 10%)를 첨가하였다. H₂ 하에 하룻밤 동안 60°C에서 교반 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: SunFire 19*250 mm 10 μm, 이동상 A: 0.1%TFA/H₂O, B: ACN) 화합물 89(59.16 mg, TFA 염)를 노란색 오일로 수득하였다.

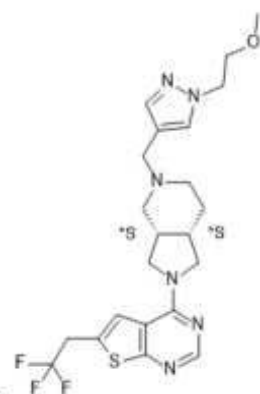
[0714] ¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.55 (s, 1H) 8.42 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 3H), 2.13-2.19 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.08-1.07 (m, 2H).



[0715] 화합물 90 . 의 제조

[0716] DCM(8 ml) 중 중간체 47(200 mg, 0.292 mmol)의 용액에 2 메틸피리미딘-5-카르브알데하이드(42.8 mg, 0.350 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(155 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반 후, 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm, 이동상 A: H₂O(0.1%NH₄OH), B: ACN) 화합물 90(35 mg, 26.7% 수율)을 담황색 고체로 수득하였다.

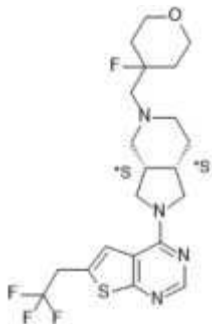
[0717] ¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.66 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.10-3.71 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62-2.33 (m, 6H), 1.89-1.61 (m, 2H)



[0718] 화합물 97 . 의 제조

[0719] 디클로로메탄(5 ml) 중 중간체 47(300 mg, 0.44 mmol)의 용액에 중간체 50(80.0 mg, 0.530 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (186 mg, 0.880 mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반 후, 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm , 이동상 A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 화합물 97(53.0 mg, 24.6% 수율)을 노란색 오일로 수득하였다.

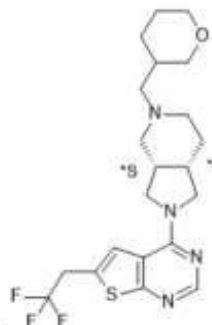
[0720] ^1H NMR CDCl_3 (400 MHz): δ 8.42 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.75-3.73 (m, 3H), 3.64 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.70-1.63 (s, 1H).



[0721] 화합물 98 . TFA 염의 제조

[0722] DCM(10 ml) 중 중간체 52(250 mg, 1.896 mmol) 및 중간체 47(642 mg, 1.00 mmol)의 혼합물에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (636 mg, 3.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고, 증발시켰다. 잔류물을 수중(20 ml) 희석하고, DCM으로 추출하였다(30 ml*2). 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: SunFire 19*250 mm 10 μm , 이동상 A: 0.1%TFA/ H_2O , B: ACN) 화합물 98(36 mg, TFA 염)을 흰색 고체로 수득하였다.

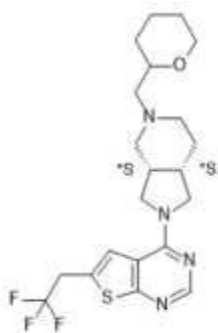
[0723] ^1H NMR CD_3OD (400 MHz): δ 8.47 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.84-4.13 (m, 8H), 3.61-3.75 (m, 3H), 3.49-3.54 (m, 5H), 2.84-2.97 (m, 2H), 2.3-2.34 (m, 1H), 1.80-2.10 (m, 5H).



[0724] 화합물 99 . 의 제조

[0725] DCM(5 ml) 중 중간체 47(300 mg, 0.44 mmol)의 용액에 테트라하이드로-2H-피란-3-카르브알데하이드(50 mg, 0.44 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm , 이동상 A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 화합물 99(38 mg, 20% 수율)를 노란색 고체로 수득하였다.

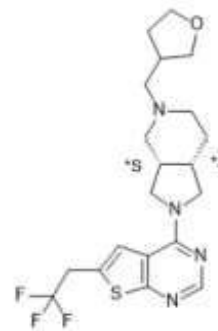
[0726] ^1H NMR CD_3OD (400 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.96-3.77 (m, 8H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.39-3.13 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 4H), 2.44-2.30 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 3H), 1.64-1.60 (m, 3H), 1.27-1.20 (m, 1H).



[0727] 화합물 100 . 의 제조

[0728] DCM(5 ml) 중 중간체 47(300 mg, 0.44 mmol)의 용액에 테트라하이드로-2H-피란-2-카르브알데하이드(50 mg, 0.44 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반 후, 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm , 이동상 A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 화합물 100(63 mg, 32.6% 수율)을 노란색 고체로 수득하였다.

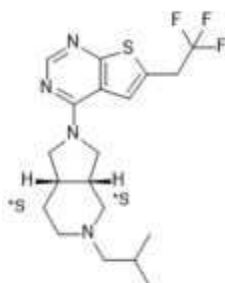
[0729] ^1H NMR CDCl_3 (400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 5H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.31-1.22 (m, 1H).



[0730] 화합물 101 . 의 제조

[0731] DCM(5 ml) 중 중간체 47(300 mg, 0.44 mmol)의 용액에 테트라하이드로-2H-피란-2-카르브알데하이드(44 mg, 0.44 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm , 이동상 A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 화합물 101(48 mg, 25.7% 수율)을 노란색 고체로 수득하였다.

[0732] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.99-3.70 (m, 9H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 6H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H).

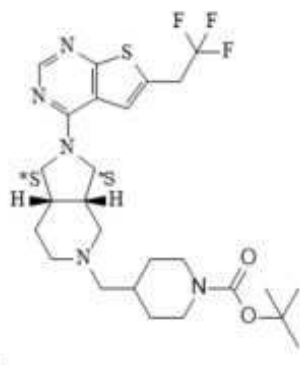


[0733] 화합물 102(화합물 36의 TFA 염) . TFA 염의 제조

[0734] DCM(5 ml) 중 중간체 47(300 mg, 0.44 mmol)의 용액에 이소부티르알데하이드(50 mg, 0.53 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (186 mg, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: SunFire 19*250 mm 10 μm , 이동상 A: 0.1%TFA/ H_2O , B: ACN) 화합물 102(80 mg, TFA 염)를 노란색 고체로 수득하였다.

[0735] ^1H NMR CD_3OD (400 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.99–3.70 (m, 9H), 3.53–3.50 (m, 1H), 2.60–2.40 (m, 6H), 2.47–2.30 (m, 3H), 2.08–2.03 (m, 1H), 1.86–1.82 (m, 1H), 1.67–1.61 (m, 2H).

[0736] 실시예 B25



[0737] 화합물 20 의 제조

[0738] N_2 흐름 하에, THF(7 ml) 중 중간체 8(329 mg; 1 mmol) 및 1-boc-4-피페리딘카복스알데하이드(CAS[123855-51-6])(246 mg; 1.1 mmol)의 용액을 rt에서 교반하였다. 4 h 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (407 mg; 1.9 mmol)를 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 내로 붓고, NaOH 3 N 용액으로 염기성화하고 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(662 mg)을 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다(정지상: 불규칙 실리카 12 g, 이동상: 0.1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). 산물을 함유하는 분획을 수집하고 증발 건조시켜 386 mg의 화합물 20을 수득하였다.

[0739] 화합물 20의 대안적 제조

[0740] 20 ml의 DCM 중 중간체 47(3.00 g, 4.39 mmol), tert-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카복실레이트(1.10 g, 5.30 mmol)의 용액에, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.80 g, 8.80 mmol)를 첨가하였다. 2 h 동안 실온에서 교반 후, 혼합물을 농축하고 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 PE/EtOAc =10/1부터 5/1까지의 구배로 정제하여 화합물 20(1.90 g, 79% 수율)을 노란색 고체로 수득하였다.

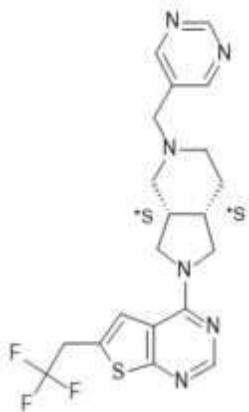
[0741] 실시예 B26



[0742] 화합물 103 의 제조

[0743] DCM(10 ml) 중 6-에톡시-3-피리딘카복스알데하이드(195 mg, 1.29 mmol)의 용액에 중간체 47(340 mg, 0.99 mmol) 및 티타늄 테트라이소프로판올레이트(2방울)를 첨가하였다. 2 h 동안 실온에서 교반 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 를 0 °C에서 혼합물에 첨가하고 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, EA 및 H_2O 로 희석하고, 수성층을 EA로 2회 추출하였다. 조합한 추출물을 진공 중에 농축하고 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm , 이동상 A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 화합물 103(69.9 mg, 11.3%의 수율)을 흰색 고체로 수득하였다.

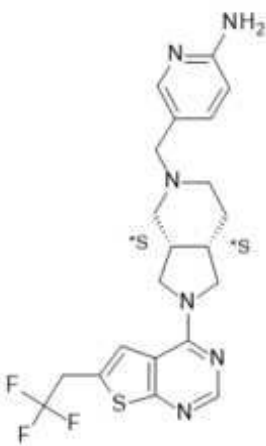
[0744] ^1H NMR CD_3OD (400 MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 6.51-6.66 (m, 1H), 3.98-4.00 (dd, J = 6.8 Hz, 14.2 Hz, 3H), 3.71-3.90 (m, 3H), 3.82-3.91 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.48-2.64 (m, 5H), 2.28-2.40 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.29-1.33 (m, 3H).



[0745] 화합물 104 의 제조

[0746] DCM(8 ml) 중 중간체 47(200 mg, 0.292 mmol)의 용액에 피리미딘-5-카르보알데하이드(37.9 mg, 0.350 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (155 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반 후, 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm , 이동상 A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 화합물 104(74 mg, 58.3% 수율)를 담황색 고체로 수득하였다.

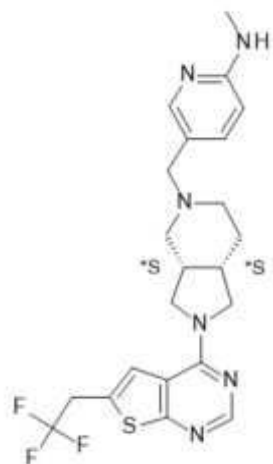
[0747] ^1H NMR CD_3OD (400 MHz): δ 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.95-3.78 (m, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.63-2.35 (m, 6H), 1.83-1.65 (m, 2H)



[0748] 화합물 105 의 제조

[0749] DCM(10 ml) 중 중간체 54(140 mg, 0.25 mmol)의 혼합물에 CF_3COOH (285 mg, 2.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm , 이동상 A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 화합물 105(65.0 mg, 0.145 mmol, 29.0%의 수율)를 흰색 고체로 수득하였다.

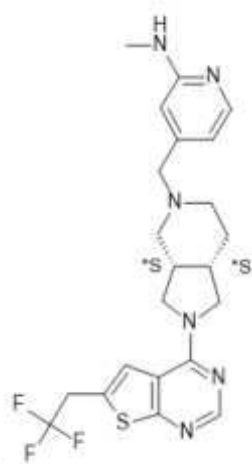
[0750] ^1H NMR CD_3OD (400 MHz): δ 8.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.77-3.96 (m, 6H), 3.39 (s, 2H), 2.36-2.56 (m, 6H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H)



[0751] 화합물 106 의 제조

[0752] DCM(10 ml) 중 중간체 47(170 mg, 0.5 mmol) 및 6-(메틸아미노)니코틴알데하이드(102 mg, 0.75 mmol)의 혼합물에 티타늄(IV) 이소프로폭시드(284 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 실온에서 교반한 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 h 동안 실온에서 교반하였다. 잔류물을 수중(20 ml) 희석하고, DCM으로 추출하였다(30 ml $\times$ 2). 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm , 이동상 A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 화합물 106(52.3 mg, 0.11 mmol, 22.6% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다.

[0753] ^1H NMR CD_3OD (400 MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.77-3.95 (m, 6H), 3.39 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36-2.56 (m, 6H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H)

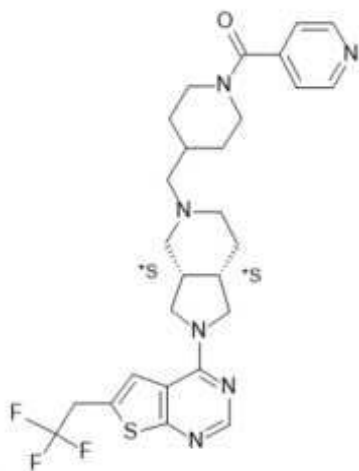


[0754] 화합물 107 의 제조

[0755] DCM(10 ml) 중 중간체 47(170 mg, 0.5 mmol) 및 2-(메틸아미노)이소니코틴알데하이드(102 mg, 0.75 mmol)의 혼합물에 티타늄(IV) 이소프로폭시드(284 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 실온에서 교반한 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 h 동안 실온에서 교반하였다. 잔류물을 수중(20 ml) 희석하고, DCM으로 추출하였다(30 ml $\times$ 2). 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 Prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm , 이동상 A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 화합물 107(92.0 mg, 0.19 mmol, 38.0% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다.

[0756] ^1H NMR CD_3OD (400 MHz): δ 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.82-3.97 (m, 6H), 3.42 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.30-2.60 (m, 6H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H)

[0757] 실시예 B27(전환)



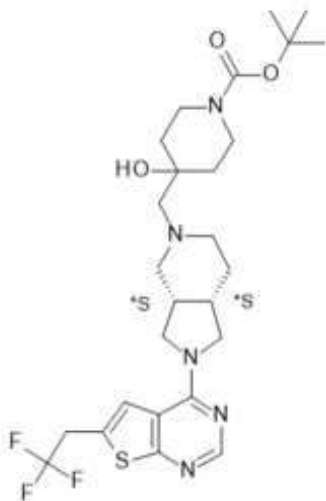
[0758] 화합물 108 . 의 제조

[0759] DCM(10 ml) 중 이소니코틴산(35.0 mg, 0.335 mmol)의 용액에 HOBt(68 mg, 0.502 mmol), EDCI(96 mg, 0.502 mmol) 및 TEA(0.28 ml, 2 mmol)를 첨가하였다. 잠시 실온에서 교반 후, 화합물 70C(화합물 70B의 TFA 염)(300 mg, 0.335 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반한 후 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μ m, 이동상 A: H₂O(0.1%NH₄OH), B: ACN) 화합물 108(40.0 mg, 22.2% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다.

[0760] ¹H NMR CD₃OD (400 MHz) δ 8.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 3.96-3.77 (m, 6H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.60-2.43 (m, 5H), 2.35-2.25 (m, 3H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.30-1.11 (m, 2H).

[0761] 실시예 B28

[0762] 화합물 109



[0763] . 의 제조

[0764] 10 ml의 EtOH 중 중간체 47(400 mg, 0.585 mmol)의 용액에 tert-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카복실레이트(250 mg, 1.17 mmol) 및 K₂CO₃(323 mg, 2.34 mmol)를 첨가하였다. 마이크로파 반응기에서 1 h 동안 110°C에서 교반 후, 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻고 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여(Waters 2767/Qda, 컬럼: Waters Xbridge19*150 mm 10 μ m, 이동상 A: H₂O(0.1%NH₄OH), B: ACN) 화합물 109(58 mg, 17.8% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다.

[0765] ¹H NMR CDCl₃ (400 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.97-3.88 (m, 4H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.71-2.33 (m, 8H), 1.84-1.61 (m, 3H), 1.53-1.40 (m, 13H), 1.30-1.25 (m,

1H).

[0766] 분석 파트

[0767] NMR

[0768] NMR 실험은 z 구배를 갖는 **Bruker** 5 mm **BBFO** 탐침 헤드에 장착되고 양성자에 대해 500 MHz에서 그리고 탄소에 대해 125 MHz에서 작동하는 Bruker Avance 500 분광측정계, 또는 내부 중수소 잠금을 사용하고 z 구배를 갖는 역 이중-공명(^1H , ^{13}C , SEI) 탐침 헤드에 장착되고 양성자에 대해 400 MHz에서 그리고 탄소에 대해 100 MHz에서 작동하는 Bruker Avance DRX 400 분광측정계를 사용해서 수행하였다. 화학적 이동(δ)은 백만분율(ppm) 단위로 기록된다. J 값은 Hz 단위로 표현된다.

[0769] 대안적으로, 일부 NMR 실험은 상온(298.6 K)에서, 내부 중수소 잠금을 사용하고, z 구배를 갖는 5 mm PABBO BB-탐침 헤드에 장착되고 양성자에 대해 400 MHz에서 그리고 탄소에 대해 100 MHz에서 작동하는 Bruker Avance III 400 분광측정계를 사용해서 수행하였다. 화학적 이동(δ)은 백만분율(ppm) 단위로 기록된다. J 값은 Hz 단위로 표현된다.

[0770] LCMS(액체 크로마토그래피/질량 분광측정)

[0771] 일반 절차

[0772] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 측정은 LC 펌프, 다이오드-어레이(DAD) 또는 UV 검출기 및 각각의 방법에 명시된 컬럼을 사용하여 수행하였다. 필요할 경우, 추가의 검출기를 포함시켰다(아래 방법의 표 참고).

[0773] 컬럼으로부터의 유동물을 대기압 이온 공급원이 배치된 질량 분광측정계(MS)로 가져왔다. 화합물의 공칭 단일동위원소 분자량(MW)의 확인을 허용하는 이온을 얻기 위해 조정 파라미터(예를 들어, 스캐닝 범위, 유지 시간...)를 설정하는 것은 당업자의 지식 범위 내이다. 적절한 소프트웨어로 데이터를 획득하였다.

[0774] 화합물은 이들의 실험적 체류 시간(R_t) 및 이온에 의해 기재된다. 데이터의 표에 상이하게 명시되어 있지 않다면, 보고된 분자 이온은 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (양성자화된 분자) 및/또는 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (탈양성자화된 분자)에 해당한다. 화합물이 직접적으로 이온화 가능하지 않은 경우, 부가물의 유형이 명시된다(즉, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 등). 다수의 동위원소 패턴을 갖는 분자(Br, Cl)에 있어서, 보고된 값은 최저 동위원소 질량에 대하여 얻어진 것이다. 모든 결과는 사용된 방법과 일반적으로 연관되어 있는 실험적 불확실성을 가지고서 수득되었다.

[0775] 이하에서, "SQD"는 단일 사중극자 검출기(Single Quadrupole Detector), "RT"는 실온, "BEH"는 가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드(bridged ethylsiloxane/silica hybrid), "HSS"는 고강도 실리카, "DAD"는 다이오드 어레이 검출기를 의미한다.

[0776] [표 1a]

[0777] LCMS 방법 코드(유량은 mL/분 단위로 표현되며; 컬럼 온도(T)는 $^{\circ}\text{C}$ 단위로 표현되고; 실행 시간은 분 단위로 표현됨)

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량	실행
					컬럼 T	시간
1	Agilent: 1200 - DAD 및 MSD6110	Phenomen ex: Luna- C18(5 μm, 2×50 mm)	A: 수증 CF ₃ COOH 0.1%, B: CH ₃ CN 중 0.05% CF ₃ COOH	0.8 분 동안 90% A 에서 3.7 분 내에 20% A 까지, 3 분 동안 유지, 2 분 내에 90% A 까지 되돌아감.	0.8 ----- 50	10
2	Waters: Acquity UPLC® DAD 및 Quattro Micro™	Waters: BEH C18(1.7 μm, 2.1×100 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 10.5% 1.94 분 동안 CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	0.49 분 동안 84.2% A 에서 2.18 분 내에 10.5% A 까지, 1.94 분 동안 유지, 0.73 분 내에 84.2% A 까지 되돌아감, 0.73 분 동안 유지.	0.343 ----- 40	6.2

[0778]

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량 컬럼 T	실행 시간
3	Waters: Acquity® H-Class DAD 및 SQD2™	Waters: BEH C18(1.7 μm, 2.1×100 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	2.18 분 내에 84.2% A 에서 10.5% A 까지, 1.96 분 동안 유지, 0.73 분 내에 84.2% A 까지 되돌아감, 0.73 분 동안 유지	0.343 40	6.1
4	Waters: Acquity UPLC® Class DAD 및 QDa	BEH® C18(1.7 μm, 2.1×100 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	1 분 내에 95% A에서 5% A 까지, 1.6 분 동안 유지, 0.2 분 내에 95% A 까지 되돌아감, 0.5 분 동안 유지	0.5 40	3.3
5	Waters: Acquity UPLC® Class	Waters BEH®C18(1 .7 μm, 2.1×50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	1 분 내에 95% A에서 5% A 까지, 1.6 분 동안 유지, 0.2 분 내에 95%	0.5 40	3.3

[0779]

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량 컬럼 T	실행 시간
	DAD 및 SGD 2			A 까지 되돌아감, 0.5 분 동안 유지		
6	Agilent: 1200 -DAD 및 MSD6110	Phenomenex : Luna- C18(5 μ m, 2×50 mm)	CF ₃ COOH 0.1%, CH ₃ CN CF ₃ COOH 0.05%	A: 수중 1 분 동안 100% A 에서 4 분 내에 B:40% A 까지, 2.5 분 중내에 15% A 까지, 2 분 내에 100% A 까지 되돌아감	0.8 ----- 50	10
7	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A 및 Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5 μ m 50×4.6 mm	A: 수중 HCOOH 0.1%, CH ₃ CN HCOOH 0.1%	A: 수중 0.4 분 동안 90% A에서 1.2분 내에 B: 5% A 까지, 1.0 분 중내에 1% A 까지	2.0 ----- 40	2.6
8	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A 및 Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5 μ m 50×4.6 mm	A: 수중 HCOOH 0.1%, CH ₃ CN HCOOH 0.1%	A: 수중 0.4 분 동안 80% A에서 1.2분 내에 B: 5% A 까지, 1.0 분 중내에 1% A 까지	2.0 ----- 40	2.6

[0780]

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량 컬럼 ↑	실행 시간
9	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A 및 Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5 μ m 50*4.6 mm	A: 수증 HCOOH 0.1%, B: CH ₃ CN HCOOH 0.1%	0.4 분 동안 70% A에서 1.2분 내에 5% A 까지, 1.0 분 내에 1% A 까지	2.0 40	2.6
10	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18 3.5 μ m 50*4.6 mm	A: 수증 HCOOH 0.1%, B: CH ₃ CN HCOOH 0.1%	0.4 분 동안 90% A에서 1.2분 내에 5% A 까지, 1.0 분 내에 1% A 까지	2.0 40	2.6
11	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18 3.5 μ m 50*4.6 mm	A: 수증 HCOOH 0.1%, B: CH ₃ CN HCOOH 0.1%	0.4 분 동안 70% A에서 1.2분 내에 5% A 까지, 1.0 분 내에 1% A 까지	2.0 40	2.6
12	Waters UPLC-QDa- PDA 검출기	ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1*50 mm	A: 수증 HCOOH 0.1%, B:	0.1 분 동안 80% A에서 1.1분 내에 5% A 까지, 0.8 분 내에 5% A 유지	0.6 50	2.0

[0781]

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량 컬럼 T	실행 시간
			CH ₃ CN 중 HCOOH 0.1%			
13	Shimadzu: SunFire LC-MS2020 - SPD-M20A	C18 3.5 μm 50*4.6 mm	A: 수중 HCOOH 0.1%, B: CH ₃ CN 중 HCOOH 0.1%	0.4 분 동안 80% A에서 1.2분 내에 5% A까지, 1.0 분 내에 1% A까지	2.0 40	2.6

[0782]

[0783]

용융점

[0784]

다수의 화합물에 있어서, 용융점(MP)을 DSC1(Mettler-Toledo)로 결정하였다. 용융점을 10℃/분의 온도 구배를 이용하여 측정하였다. 최대 온도는 300℃였다. 값은 피크값이다."

[0785]

다수의 화합물에 있어서, 선형 온도 구배를 갖는 가열 플레이트, 슬라이딩 포인터(sliding pointer) 및 접씨 온도의 온도 저울로 구성되는 코플러 핫 벤치(hot bench)를 이용하여 용융점을 얻었다((K)로 나타냄).

[0786]

[표 1b]

[0787] LCMS 및 용융점 데이터. Co. No.는 화합물 번호를 의미하며; R_t는 체류 시간(분)을 의미한다.

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
1		2.752	433		1
2		2.714	419		1
3		3.62	433.2	491.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
4		3.61	433.2	491.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
5		3.6	435.3	493.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
6		3.64	451.2	509.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
7		3.63	451.3	509.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
8		2.88	343	460.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
9		2.42	437.2	495.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
10		3.33	468.2	526.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2

[0788]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
11		3.33	466.2	526.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
12		2.98	454.2	512.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
12B		2.85	454	512 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
13		2.42	437.2	495.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
14		2.59	437.2	495.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
15		3.62	475	533.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
16		3.11	483.2	541.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
17		2.96	483.4	541.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
18		2.27	423.2	481.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2

[0789]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
19		2.60	437.1	495.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
중간체 53		2.94	530.6	588.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
21		3.46	437	/	6
22	140(K)	2.35	423.2	/	2
23		2.8	466.5	524. [M+CH ₃ COO] ⁻	3
24		1.13	467.4	525.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
25	140(K)	3.71	399.2	457.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
26		2.14	466.2	/	2
27C		2.33	423.5	481.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
27A		2.34	423.5	481.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
27D		2.33	423.5	481.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3

[0790]

Co. No.	M.P. (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
27B		2.34	423.5	481.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
28A		3.6	385.2	443.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
28B		3.59	385.1	443.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
29	134(K)	2.58	405.4	463.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
30	140(K)	3.36	419.2	477.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
31	150(K)	3.36	419.1	477.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
32		2.96	405.5	463.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
33		2.96	405.4	463.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
34		3.79	437	/	6
35A		3.99	451	/	6
35B		3.99	451	/	6

[0791]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
36		3.34	399.1	457.2 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
37		2.88	452.4	510.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
38		2.94	452.1	510.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
39		2.74	448.4	506.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
40		2.8	448.1	506.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
41		3.10	468.3	562.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
42		3.04	468.4	526.2 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
43		3.05	468.3	526.2 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
44		3.17	464.1	522.2 [M+CH ₃ COO] ⁻	2

[0792]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
45		2.97	464.3	522.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
46		2.81	464.1	522.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
47		3.57	453.1	511.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
48		3.29	447.2	505.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
49		3.8	461.3	519.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
50		2.58	435.1	493.1 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
51		2.55	424.4	482.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
52		2.81	440.1	498.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
53		2.6	435.1	493.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2

[0793]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
54		2.53	437.1	495.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
55		2.48	435.1	493.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
56		2.7	434.1	492.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
57		2.51	385.5	443.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
58		2.93	429.1	487.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
59		2.55	455.1	513.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
60		2.86	448.3	506.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
61		2.63	464.1	522.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
62		3.62	502.1	560.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3

[0794]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
63		3.21	464.1	522.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
64		2.78	434.1	492.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
65		3.22	468.1	526.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
66		2.37	450.1	/	2
67		2.26	450.1	/	2
68		2.49	464.1	522.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
69	109(K)	3.32	399.2	457.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
70	160(K)	2.81	441.1	499.2 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
71		3.36	437	/	6
71A		3.48	437	/	6
71B		3.49	437	/	6
72		2.7	434.1	492.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2

[0795]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
73		3.22	425.1	483.2 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
74		2.88	407.4	465.2 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
75		2.13	467.2	525.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
76		2.52	482.2	540.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
77A		3.17	479.2	573.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
77B		3.21	479.2	537.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
78A		3.18	479.2	537.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
78B		3.22	479.2	537.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
79A		2.3	451.4	509.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3

[0796]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
79B		2.29	451.4	509.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
80		2.13	440.1	498.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
81	112(K)	2.27	466.1	524.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
82	105(K)	2.24	466.2	524.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
83		2.11	440.1	498.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
84		2.47	423.2	481.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
85		1.31	422.4	480.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	5
중간체 5		1.7	522.5	580.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	5
중간체 7A		3.21	443.1	501.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2

[0797]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
중간체 7B		3.21	443.1	501.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
중간체 8		1.71	343.2	/	4
중간체 13		1.59	581.4	/	5
20		3.66	540.3	598.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
70B		2.22	440.2	498.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
중간체 16		1.22	540.5	584.3 [M+HCOO] ⁻	4
중간체 17		1.27	566.5	624.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
중간체 18		1.35	566.5	624.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	5
중간체 19		1.21	540.6	598.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	4
중간체 20		1.4	429.4	487.2 [M+CH ₃ COO] ⁻	5

[0798]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
중간체 26		1.38	429.4	487.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	5
중간체 34		0.84	315.3	/	4
중간체 35		0.83	315.3	/	4
중간체 38		2.76	596.4	654.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
중간체 40		0.98	509.5	553.3 [M+HCOO] ⁻	4
중간체 45		1.70	522.5	580.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	5
86		0.45	475.4	/	12
87		1.05	437.1	/	7
88		1.18	465.2	/	10
89		0.83	473.56	/	9
90		1.18	449.2	/	10
91		1.53	552.2	/	7
92		1.43	552.2	/	7

[0799]

Co. No.	M.P: (℃)	R _t	[M+H] ⁺	부가물	LCMS 방법
93		1.47	538.2	/	7
94		1.49	544.2	/	7
95		1.06	524.2	/	7
96		1.02	545.3	/	8
97		1.083	481.2	/	7
98		0.932	459.2	/	11
99		0.853	441.2	/	8
100		0.893	441.2	/	8
101		0.823	427.1	/	8
102		0.823	427.1	/	8
103		0.83	478.0	/	8
104		1.18	435.2	/	10
105		0.80	449.2	/	13
106		0.77	463.2	/	13
107		0.79	463.2	/	13
108		1.03	545.1	/	7
109		0.98	556.1	/	8

[0800]

[0801]

SFCMS-방법:

[0802]

SFC-MS 방법의 일반 절차

[0803]

이산화탄소(CO₂) 전달용 이원 펌프 및 모디파이어(modifier), 오토샘플러(autosampler), 컬럼 오븐, 400 bar까지 견디는 고압 유동 셀이 장착된 다이오드 어레이 검출기로 이루어진 분석용 초임계 유체 크로마토그래피(SFC) 시스템을 사용하여 SFC 측정을 수행하였다. 질량 분광측정계(MS)와 함께 구성되어 있다면, 컬럼으로부터의 유동물을 (MS)로 가져왔다. 화합물의 공칭 단일동위원소 분자량(MW)의 확인을 허용하는 이온을 얻기 위해 조정 파라미터(예를 들어, 스캐닝 범위, 유지 시간...)를 설정하는 것은 당업자의 지식 범위 내이다. 적절한 소프트웨어로 데이터를 획득하였다.

[0804]

[표 2a] 분석용 SFC-MS 방법(유량은 ml/분 단위로 표현되며; 컬럼 온도(T)는 ℃ 단위로 표현되고; 실행 시간은 분 단위로 표현되며; 배압(BPR)은 bar 단위로 표현되고, 아래의 표에서 사용되는 모든 다른 약어는 앞에서 정의된 바와 같다).

방법 코드	컬럼	이동상	구배	유량	실행 시간
				Col T	BPR
1	Daicel Chiralcel® OJ-3 컬럼 (3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: MeOH(+0.3% iPrNH ₂)	20% B, 3 분간 유지,	3.5	3
				----- 35	----- 103
2	Phenomenex Luxcellulose-2 컬럼 (3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH(+0.3% iPrNH ₂)	40% B, 3 분간 유지,	3.5	3
				----- 35	----- 103
3	Daicel Chiralcel® AD-3 컬럼 (3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH(+0.3% iPrNH ₂)	25% B, 3 분간 유지,	3.5	3
				----- 35	----- 103
4	Phenomenex Luxcellulose-2 컬럼 (3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: MeOH(+0.3% iPrNH ₂)	30% B, 3 분간 유지,	3.5	3
				----- 35	----- 103

[0805]

방법 코드	컬럼	이동상	구배	유량	실행 시간
				Col T	BPR
5	Daicel Chiralpak® IC- 3(3 μ m, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: MeOH(0.3% iPrNH ₂)	20% B, 3 분간 유지,	3.5 ----- 35	3 ----- 105
6	Daicel Chiralcel® OD- 3(3 μ m, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: MeOH(0.3% iPrNH ₂)	15% B, 3 분간 유지,	3.5 ----- 35	3 ----- 105
7	Daicel Chiralcel® OJ- 3(3 μ m, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: MeOH(0.3% iPrNH ₂)	20% B, 3 분간 유지,	3.5 ----- 35	3 ----- 105
8	Daicel Chiralpak® AD- 3(3 μ m, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: iPrOH(0.3% iPrNH ₂)	50% B, 3 분간 유지,	3.5 ----- 35	3 ----- 105

[0806]

방법 코드	컬럼	이동상	구배	유량	실행 시간
				Col T	BPR
9	Daicel Chiralpak® AS- 3(3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: MeOH(0.3% iPrNH ₂)	15% B, 3 분간 유지,	3.5	3
				35	105
10	Daicel Chiralcel® OJ- 3(3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH (0.3% iPrNH ₂)	10% B, 3 분간 유지,	3.5	3
				35	105
11	Daicel Chiralcel® AD- 3(3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH (0.3% iPrNH ₂)	20% B, 3 분간 유지	3.5	3
				35	105
12	Daicel Chiralcel® AD- 3(3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH (0.3% iPrNH ₂)	20% B, 3 분간 유지	3.5	3
				35	105

[0807]

방법 코드	컬럼	이동상	구배	유량	실행 시간
				Col T	BPR
14	Daicel Chiralcel® OJ- 3(3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ 15% B: EtOH 3 (0.3% iPrNH ₂) 유지,	B, 3.5 분간 유지,	3.5	3
				----- 35	----- 105
16	Daicel Chiralcel® OD- 3(3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ 10% B: MeOH(0.3% iPrNH ₂)	B, 3.5 분간 유지,	3.5	3
				----- 35	----- 105
17	UPC ² (Waters) AD, 5 μm, EA 4.6×250(Daicel)	CO ₂ /IPA/ACN/D 85/12/3/0.03	25 분간 유지	2.8	25
				----- 35	----- 100
18	Daicel Chiralcel® AD-3 컬럼 (3 μm, 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: MeOH(+0.3% iPrNH ₂)	20% B, 3 분간 유지,	3.5	3
				----- 35	----- 103

[0808]

[0809] [표 2b]

[0810] SFC-MS 데이터(기재된 SFC-MS 조건 하에 용출 순서 'A'가 'B' 전에 용출됨).

Co. No.	R _t (min)	UV% 면적	이성질체 용출 순서	SFCMS 방법
3	1.27	99.36	A	1
4	1.55	99.24	B	1
6	0.9	99.39	A	1
7	1.05	98.73	B	1
13	1.68	99.53	A	2
9	2.43	100	B	2
11	2.69	97.46	A	3
10	3.2	98.57	B	3
12	2.17	100	A	4
12B	2.62	100	B	4
16	1.60	98.69	B	1
17	1.34	99.33	A	1
30	2.19	100	A	6
31	2.52	100	B	6
32	1.46	99.67	B	1
33	1.32	100	A	1
69	2.18	98.87	A	5
36	2.4	99.7	B	5

[0811]

Co. No.	R _t (min)	UV% 면적	이성질체 용출 순서	SFCMS 방법
80	1.45	100	B	8
81	1.95	100	A	9
82	1.81	98.66	B	9
83	0.83	98.7	A	8
78A	1.57	100	A	12
78B	1.86	98.4	B	12
77A	0.96	100	A	14
77B	1.2	98.0	B	14
79A*	1.77	100	A	14
79B*	2.24	99	B	14
중간체 7A	1.27	100	A	11
중간체 7B	1.57	98	B	11
중간체 47	5.044	-	A	17
중간체 3A	1.50	99.5	A	18
중간체 3B	2.05	99.6	B	18

[0812]

[0813]

* 화합물 79가 분리되었을 때 화합물 79A 및 79B가 수득되었다. 기재된 SFC-MS 조건 하에 화합물 79A(이성질체 용출 순서 A)가 화합물 79B(이성질체 용출 순서 B) 전에 용출된다.

[0814]

선광도(OR)

[0815]

선광도(optical rotation)는 편광계 341 Perkin Elmer로 측정된다. 편광된 광은 1 데시미터의 경로 길이와 100 밀리리터 당 0.2 내지 0.4 g의 샘플 농도를 갖는 샘플을 통과한다. 바이알 내의 2 내지 4 mg의 산물을 칭량한 후 1 내지 1.2 mL의 분광측정 용매(예를 들어 DMF)로 용해시킨다. 셀을 용액으로 충전하고, 20℃의 온도에서 편광계 내에 넣는다. OR을 0.004°의 정확도로 판독한다.

[0816]

농도의 계산: $\text{중량 g} \times 100 / \text{부피 mL}$

[0817]

비 선광도(OR): $[\alpha]_d^{20} : (\text{판독 선광도} \times 100) / (1.000 \text{ dm} \times \text{농도})$.

[0818]

^d는 나트륨 D 라인(589나노미터)이다.

표 3

[0819]

OR 데이터: 용매: DMF; 온도: 20℃; 'conc'는 농도(g/100 ml)를 의미하며; 'OR'은 선광도를 의미한다.

Co. No.	OR(°)	파장(nm)	Conc.
3	+39.36	365	0.282
4	-40.44	365	0.272
7	-52.3	365	0.283
9	-11.36	589	0.308
10	-17.19	589	0.285
11	+15.45	589	0.246
12	-13.22	589	0.295
12B	+5	589	0.24
13	+34.75	589	0.282
16	+96.99	589	0.266
17	-99.64	589	0.28
30	+70.46	589	0.369
31	-73.68	589	0.285
32	-12.67	589	0.3
33	+4.62	589	0.26
36	+23.29	589	0.292
37	+32.09	589	0.215
38	+26.28	589	0.228
39	+30.25	589	0.225
41	+20.04	589	0.235
42	+44.3	589	0.221
43	+20.16	589	0.238
44	+23.21	589	0.232
45	+41.42	589	0.249
46	+21.24	589	0.235
48	+22.51	589	0.235
50	+29.74	589	0.235
51	+27.13	589	0.258
52	+35.71	589	0.266
53	+32.64	589	0.288
54	+15.2	589	0.296
55	+30.38	589	0.293
56	+28.99	589	0.276
57	+28.74	589	0.209
59	+24.83	589	0.242
60	+22.51	589	0.231
61	+24.01	589	0.212
62	+25.47	589	0.216
66	+33.0	589	0.221
67	+45.44	589	0.253
68	+32.11	589	0.234
69	-30.37	589	0.27
70	+32.69	589	0.26
71B	+31.67	589	0.24
72	-7.09	589	0.240
73	+26.78	589	0.243
74	+32.16	589	0.224
76	+31.81	589	0.239
78A	-8.8	589	0.25
78B	-17.04	589	0.27
79A	+5.75	589	0.243
79B	+28.82	589	0.219
80	+19.08	589	0.262

81	+11.11	589	0.288
82	-76.95	589	0.295
83	-66.31	589	0.279
중간체 7A	+29.73	589	0.296
중간체 7B	-29.43	589	0.265
20	+13.1	589	0.247
70B	+38.06	589	0.250

[0820] 약리학 파트

[0821] 1) Menin/MLL 형광 편광 검정

[0822] 비-표면 결합, 검은색 384-웰 마이크로타이터 플레이트에 50 nL의 DMSO 중 160X 평가 화합물 및 검정 완충액(40 mM Tris·HCl, pH 7.5, 50 mM NaCl, 1 mM DTT 및 0.001% Tween 20) 중 4 μ L 2X menin을 첨가하였다. 상온에서 10 min 동안 평가 화합물 및 menin의 인큐베이션 후, 완충 검정액 중 4 μ L 2X FITC-MBM1 펩타이드(FITC- β -알라닌-SARWRFPARPGT-NH₂)를 첨가하고, 마이크로타이터 플레이트를 1 min 동안 1000 rpm에서 원심분리하고, 검정 혼합물을 상온에서 15 min 동안 인큐베이션하였다. 상온에서 BMG Pherastar 플레이트 판독기(여기 485 nm/방출 520 nm)로 FITC 표지의 형광 편광(FP)을 측정하여 검정 혼합물에 존재하는 menin·FITC-MBM1 복합체의 상대량을 결정한다. 결합 검정에서 시약의 최종 농도는 검정 완충액 중 100 nM menin, 5 nM FITC-MBM1 펩타이드 및 0.625% DMSO이다. 31 μ M에서 시작하여, 11개 지점, 3-배 연속 희석 방식을 사용하여 평가 화합물의 용량-반응 적정을 수행한다.

[0823] 공식 1에 따라 각 화합물 농도에서의 억제%를 먼저 계산하여 화합물 역가를 결정하였다:

[0824]
$$\text{억제\%} = ((\text{HC}-\text{LC})-(\text{FP}^{\text{화합물}}-\text{LC})) / (\text{HC}-\text{LC}) * 100 \quad (\text{공식 } 1)$$

[0825] 식 중, LC 및 HC는 menin으로의 결합에 대해 FITC-MBM1과 경쟁하는 포화 농도의 화합물의 존재 및 부재 하에 검정의 FP 값이며, FP^{화합물}은 평가 화합물의 존재 하에 측정된 FP 값이다. HC 및 LC FP 값은 플레이트 당 적어도 16개 반복의 평균을 나타낸다. 각각의 평가 화합물에 있어서, 억제% 값을 평가 화합물 농도의 로그값, 및 공식 2에 이들 데이터를 피팅하여 유도된 IC₅₀ 값 대비 도시하였다:

[0826]
$$\text{억제\%} = \text{Bottom} + (\text{Top}-\text{Bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - \log[\text{cmpd}]) * h)}) \quad (\text{공식 } 2)$$

[0827] 식 중, Bottom 및 Top은 용량-반응 곡선의 하한 및 상한 점근선이며, IC₅₀은 50% 신호 억제를 제공하는 화합물의 농도이고, h는 힐(Hill) 계수이다.

[0828] 2) 증식 검정

[0829] menin/MLL 단백질/단백질 상호작용 억제제 평가 화합물의 항-증식 효과를 인간 백혈병 세포주에서 평가하였다. 세포주 MV-4-11 및 MOLM14는 MLL 전위를 보유하며 각각 MLL 융합 단백질 MLL-AF4 및 MLL-AF9뿐만 아니라 제 2 대립유전자로부터의 야생형 단백질을 발현한다. 따라서, MLL 재배열 세포주 MV-4-11 및 MOLM14는 줄기 세포-유사 HOXA/MEIS1 유전자 발현 특징부를 나타낸다. 일반적인 세포독성 효과를 나타내는 화합물을 제외하기 위해, K562 및 KG1을 2개의 MLL 야생형 대립유전자를 함유하는 대조군 세포주로서 사용하였다.

[0830] MV-4-11 및 MOLM14를 10% 우태 혈청(HyClone), 2 mM L-글루타민(Sigma Aldrich) 및 50 μ g/ml 젠타마이신(Gibco)이 보충된 RPMI-1640(Sigma Aldrich) 중에 배양하였다. K562를 20% 우태 혈청(HyClone), 2 mM L-글루타민(Sigma Aldrich) 및 50 μ g/ml 젠타마이신(Gibco)이 보충된 RPMI-1640(Sigma Aldrich) 중에 증식시켰다. KG1을 20% 우태 혈청(HyClone), 2 mM L-글루타민(Sigma Aldrich) 및 50 μ g/ml 젠타마이신(Gibco)이 보충된 Iscove's MDM(Gibco) 중에 배양하였다. 세포는 배양 동안 ml 당 30만 개~250만 개 세포로 유지하였고, 계대 횟수는 25를 초과하지 않았다.

[0831] 항-증식 효과를 평가하기 위해, 1,500 MV-4-11, 300 MOLM14, 750 K562 또는 1,300 KG1 세포를 96-웰 둥근 바닥, 초-저부착 플레이트(Costar, 카탈로그 번호 7007)에서 웰 당 200 μ L 배지 중에 접종하였다. 세포 접종수는 실험을 통해 선형 성장 처리량을 보장하도록 성장 곡선에 기반하여 선택하였다. 평가 화합물을 상이한 농도로 첨가하고, DMSO 함량을 0.3%로 정상화하였다. 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 8d 동안 인큐베이션하였다. 구형체

유사 성장을 8d 동안 4시간마다 한 개씩의 이미지를 획득하며 살아있는 세포 조영(IncucyteZOOM, Essenbio, 4x 대물렌즈)에 의해 실시간으로 모니터링하였다. 구형체 크기의 척도로서의 융합성(%)을 통합 분석 도구를 사용하여 결정하였다.

[0832] 경시적으로 평가 화합물의 누적 효과를 결정하기 위해, 시간에 대한 융합성 그래프에서의 곡선 하 면적(AUC)을 계산하였다. 실험 시작 시(t=0)의 융합성을 AUC 계산을 위한 기준선으로 사용하였다.

[0833] 절대 IC₅₀ 값을 하기 절차에 따라 계산하였다:

[0834] 대조군% = (AUC 샘플/AUC 대조군)*100

[0835] AUC 대조군 = 대조군 값의 평균 AUC(화합물 비함유 세포/비히클 대조군으로서의 DMSO)

[0836] 화합물 농도 대비 대조군%의 그래프에 최소 자승(일반) 피팅 방법을 사용하여 비-선형 곡선 피팅을 적용하였다. 이에 기반하여, 절대 IC₅₀ 값(비히클 대조군 대비 50% 항-증식 효과를 유도하는 평가 화합물의 절반 최대 억제 농도)을 계산하였다.

[0837] 3) Menin/MLL 균질 시간-분해 형광(HTRF) 검정

[0838] 미처리, 흰색 384-웰 마이크로타이터 플레이트에 DMSO 중 40 nL 200X 평가 화합물 및 검정 완충액(40 mM Tris · HCl, pH 7.5, 50 mM NaCl, 1 mM DTT 및 0.05% Pluronic F-127) 중 4 μL 2X 테르븀 킬레이트-표지 menin(제조를 위해 아래 참조)을 첨가하였다. 상온에서 5 min 동안 평가 화합물 및 테르븀 킬레이트-표지 menin의 인큐베이션 후, 검정 완충액 중 4 μL 2X FITC-MBM1 펩타이드(FITC-β-알라닌-SARWRFPARPGT-NH₂)를 첨가하고, 마이크로타이터 플레이트를 1 min 동안 1000 rpm에서 원심분리하고, 검정 혼합물을 상온에서 15 min 동안 인큐베이션하였다. 상온에서 BMG Pherastar 플레이트 판독기(여기 337 nm/테르븀 방출 490 nm/FITC 방출 520 nm)를 사용하여 테르븀/FITC 공여제/수신체 형광단 페어의 균질 시간-분해 형광(HTRF)을 측정하여 검정 혼합물에 존재하는 menin · FITC-MBM1 복합체의 상대량을 결정한다. 형광 공명 에너지 전달 정도(HTRF 값)를 FITC 및 테르븀 형광단의 형광 방출 강도의 비로서 표현한다($F^{em} 520 \text{ nm}/F^{em} 490 \text{ nm}$). 결합 검정에서 시약의 최종 농도는 검정 완충액 중 100 pM 테르븀 킬레이트-표지 menin, 75 nM FITC-MBM1 펩타이드 및 0.5% DMSO이다. 31 μM에서 시작하여, 11개 지점, 3-배 연속 희석 방식을 사용하여 평가 화합물의 용량-반응 적정을 수행한다.

[0839] 공식 1에 따라 각 화합물 농도에서의 억제%를 먼저 계산하여 화합물 역가를 결정하였다:

[0840] 억제% = ((HC-LC)-(HTRF^{화합물}-LC))/(HC-LC)*100 (공식 1)

[0841] 식 중, LC 및 HC는 menin으로의 결합에 대해 FITC-MBM1과 경쟁하는 포화 농도의 화합물의 존재 및 부재 하에 검정의 HTRF 값이며, HTRF^{화합물}은 평가 화합물의 존재 하에 측정된 HTRF 값이다. HC 및 LC HTRF 값은 플레이트 당 적어도 16개 반복의 평균을 나타낸다. 각각의 평가 화합물에 있어서, 억제% 값을 평가 화합물 농도의 로그값, 및 공식 2에 이들 데이터를 피팅하여 유도된 IC₅₀ 값 대비 도시하였다:

[0842] 억제% = Bottom+(Top-Bottom)/(1+10^{^((log IC₅₀-log[cmpd])*h)}) (공식 2)

[0843] 식 중, Bottom 및 Top은 용량-반응 곡선의 하한 및 상한 점근선이며, IC₅₀은 50% 신호 억제를 제공하는 화합물의 농도이고, h는 힐(Hill) 계수이다.

[0844] Menin의 테르븀 크립테이트 표지의 제조: Menin(a.a. 1~610-6xhis 태그)을 하기와 같이 테르븀 크립테이트로 표지하였다. 2 mg의 Menin을 1x 포스페이트 완충 염수 내로 완충액 교환하였다. 16 μM Menin을 실온에서 2시간 동안 4-배 물 과량의 NHS-테르븀 크립테이트(Cisbio Bioassays, Bedford, MA)와 인큐베이션하였다. 0.75 mL/분으로 Superdex 200 Increase 10/300 GL 컬럼 상에 반응을 흘려 표지된 단백질을 유리 표지에서 정제하였다. 피크 분획을 수집하고, 분취하고, -80℃에서 냉동하였다.

[0845] MENIN 단백질 서열(SEQ ID NO: 1):

[0846] MGLKAAQKTLFPLRSIDDDVRLFAAELGPEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPNTNPVPELTFQSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFQAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELKVKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTLKDSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSEDHAWVVFPGNGEQTAEVTVHKGKNE DRRGQTVNAGVAERSWLYLKSGYSMRCDRKMVAFMVCAINPSIDLHTDSELELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTYLHKGI ASAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEEIKYKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSGGTQSGSALQDPE

CFALLRFDYDGICKWEEGSPTPLVHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPEWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKPPALDKGLGTGQGA
VSGPPRKPPTVAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTL SFLKRQRKGLHH
HHHH

표 4

[0847]

Menin 형광 편광(FP) 검정(1), Menin/MLL 균질 시간-분해 형광(HTRF) 검정(3) 및 증식 검정(2)에서의 생물학 데이터. Co. No.는 화합물 번호를 의미한다. 표 4에서의 값은 모든 측정에 걸친 평균 값이다.

Co. No.	(1) Menin FP 검정(IC ₅₀ (μ M))	(3) Menin HTRF 검정(IC ₅₀ (nM))	(2) 구형체 검정 MV-4-11(IC ₅₀ (μ M))	(2) 구형체 검정 MOLM14(IC ₅₀ (μ M))	(2) 구형체 검정 K562(IC ₅₀ (μ M))	(2) 구형체 검정 KG1(IC ₅₀ (μ M))
1	0.033	113	1.5	4.4	13.1	
2	0.34	797	7.3	9.8	>15	
4	0.23	69	8.3	12.8		
3	0.089	61	2.0	3.8		
7	0.63	510		14.6	>15	
6	0.21	476	1.4	3.3	9.0	
16	1.53					
17	1.85					
13	0.52		13.7	>15		
10	0.25	118	4.4	2.0		
11	0.59	680	>15	>15		
12	0.43	860	2.1	9.2		
9	0.098	106	3.5	10.3		
14	1.12					
15	0.13	120	3.9	5.9	14	
84	1.02	906				
23	0.22	366	1.7	4.3		
19	1.77	4571				
18	0.52	1133	>15	>15		
22	2.41					
34	0.78	1976				
21	1.77	2124				
32	1.56	2776				
33	1.19	2100				
27A	4.54	10046				
27C		4530				
27B	3.65	8989				
27D		대략 6912				
28A	1.17	1727				
28B	1.38	2487				
29		3448				
71	0.088	70	0.84	6.7		
85		103	3.1			
30		대략 1259				
31		1084				
71B		54	0.42	2.2	>15	>15
87		20				
71A		985				
69		57	1.8			
36		15	0.22	1.4	>15	>15
102		13	0.24			
82		653	7.9			
81		410	5.7			
80		933				
83		985				

26		54	4.7	5.6		
35A		8327				
35B		>25000				
25		546				
78A		520				
78B		1319				
77A		201				
77B		1625				
56		41	1.4			
55		75	3.3			
54		97	2.1			
70		18	0.56	1.4	>15	>15
53		252				
52		41	0.86			
75		28	1.0			
51		62	2.3			
20		31	0.38	0.98	>15	
48		446				
73		2455				
70B		24	0.28	2	>15	
72		991				
49		44	1.9			
46		105	1.5			
38		208	2.3			
47		55	2.3			
50		281				
45		16	0.28	1.8		>15
44		87	2.1			>15
76		105	2.9			
40		25	0.26	1.6		8.1
79A		955				
79B		964				
74		2220				
43		97	1.3			
42		21	0.47	1.6		>15
41		74	0.84	1.2		4.5
39		165	0.67			2.5
37		41	0.48	1.3		>15
60		95	0.66	0.22		1.8
57		67	0.59	2.1		>15
58		63	0.99			>15
59		212	1.8			
61		146	1.7			
67		27	0.32	3.2		>15
64		25	0.55	0.77		8.4
65		56	1.2			
63		61	0.65	0.8		9.5
66		492				
62		36	2.2			
68		266	2.9			
99		33	0.24			>15
100		57	0.93			>15
101		28	0.41			>15
97		150	2			
98		504				
88		267				
89		24	0.24			
90		317				

86		198	6.6			
91		30	1.2			
92		14	0.45			
93		20	0.58			
94		18	0.43			
95		69	2.1			
96		45	1.0			
104		375				
105		11	0.22			
106		10	0.19			
107		23	0.34			
108		23	0.87			
103		106	1.1			
109		714				

표 5

[0848]

Menin 형광 편광(FP) 검정(1), Menin/MLL 균질 시간-분해 형광(HTRF) 검정(3) 및 증식 검정(2)에서의 생물학 데이터. Co. No.는 화합물 번호를 의미한다. 표 5에서의 값은 개별 측정에 대한 값이다(평균내지 않음): 값이 1회를 초과하여 결정된 경우, 각각의 값을 표 5에 개별적으로 보고한다.

	Co. No.	(1) Menin FP 검정 (IC ₅₀ (μM))	(3) Menin HTRF 검정 (IC ₅₀ (nM))	(2) 구형체 검정 MV-4-11(IC ₅₀ (μM))	(2) 구형체 검정 MOLM14(IC ₅₀ (μM))	(2) 구형체 검정 K562(IC ₅₀ (μM))	(2) 구형체 검정 KG1(IC ₅₀ (μM))
	8	0.101	48	2.1 2.3	5.7 >15	>15	
	5	대략 0.176.0	9	2.12.1 >15	4.3 4.3	>15	
	24		244	0.098.2			

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Janssen Pharmaceutica NV
 <120> FUSED BICYCLIC INHIBITORS OF MENIN-MLL INTERACTION
 <130> JAB6090PCT
 <150> US62/394291
 <151> 2016-09-14
 <150> EP16192424.6
 <151> 2016-10-05
 <150> EP17180228.3
 <151> 2017-07-07
 <160> 1
 <170> BiSSAP 1.2
 <210> 1
 <211> 616

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MENIN protein sequence with His tag

<400> 1

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile

1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro

20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu

35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln

50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val

65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln

85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val

100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser

115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe

130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala

145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala

165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln

180 185 190

Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly

195 200 205

Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys
210 215 220

Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val
225 230 235 240

Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu
245 250 255

Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His
260 265 270

Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu
275 280 285

Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys
290 295 300

Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro
305 310 315 320

Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu
325 330 335

Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn
340 345 350

Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala
355 360 365

Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu
370 375 380

Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln
385 390 395 400

Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe
405 410 415

Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu
420 425 430

His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu
435 440 445

Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala

450 455 460
 Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg
 465 470 475 480
 Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys
 485 490 495
 Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser
 500 505 510
 Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly
 515 520 525

 Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Ala Ala Ser Pro
 530 535 540
 Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly
 545 550 555 560
 Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys
 565 570 575
 Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val
 580 585 590

 Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys
 595 600 605
 Gly Leu His His His His His His
 610 615

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

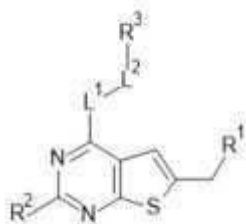
【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

화학식 I의 화합물 또는 이의 호변이체 또는 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



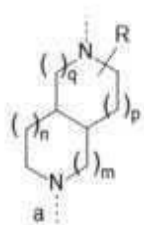
(식 중,

R^1 은 CF_3 이고;

R^2 는 수소이고;

L^1 은 화학식 a의 7- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고:

[화학식 a]



(여기서, a는 티에노피리미디닐 헤테로사이클에 대한 결합 위치를 나타내며;

m은 0 또는 1이고;

n은 0 또는 1이고;

p는 0, 1 또는 2이고;

q는 0 또는 1이고;

R은 수소 및 옥소로 구성되는 군으로부터 선택된다);

$-L^2-R^3$ 은 (a), (b), (c) 또는 (d)로부터 선택되고, 여기서

(a) L^2 는 $>SO_2$, $>CR^{4a}R^{4b}$, 및 $-CHR^{4a}CHR^5-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

R^{4a} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{4b} 는 수소이거나;

R^5 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^3 은 Ar; Het¹; Het²으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

여기서 Ar은 페닐이고, 할로로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

Het¹은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 이소티아졸릴, 및 이속사졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a, 19b}, C₃₋₆사이클로알킬, 및 -OR²⁰ 및 -NR^{21a, 21b}로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

Het²는 할로, -OR¹⁸, -C(=O)-O-C₁₋₆알킬, -C(=O)-Ar², -C(=O)-Het³, 및 -C(=O)-Het⁴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 비-방향족 헤테로사이클릴이고;

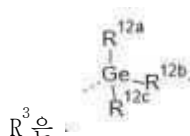
Ar²는 페닐이고;

Het³은 피리딜이고;

Het⁴는 옥세타닐, 또는 테트라하이드로피라닐이고; 여기서,

R¹⁸, R^{19a}, R^{19b}, R²⁰, R^{21a}, 및 R^{21b}는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

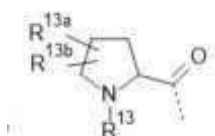
(b) L²는 >CR^{4c, 4d}이고; 여기서 R^{4c} 및 R^{4d}는 수소이고;



이고; 여기서

R^{12a}, R^{12b}, 및 R^{12c}는 C₁₋₆알킬이거나;

(c) -L²-R³은 1개, 2개 또는 3개 플루오로 또는 -OH 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이거나;



이고, 여기서

R¹³은 수소이고; 여기서

R^{13a}는 수소이고;

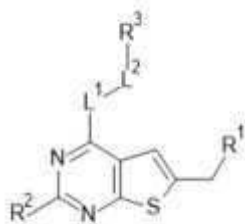
R^{13b}는 수소이거나;

R^{13a} 및 R^{13b}는 동일한 탄소 원자에 결합되며 함께 C₃₋₅사이클로알킬을 형성한다).

【변경후】

화학식 I의 화합물 또는 이의 호변이체 또는 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



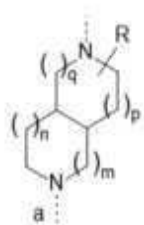
(식 중,

R^1 은 CF_3 이고;

R^2 는 수소이고;

L^1 은 화학식 a의 7- 내지 9-원 융합 헤테로사이클이고:

[화학식 a]



(여기서, a는 티에노피리미디닐 헤테로사이클에 대한 결합 위치를 나타내며;

m은 0 또는 1이고;

n은 0 또는 1이고;

p는 0, 1 또는 2이고;

q는 0 또는 1이고;

R은 수소 및 옥소로 구성되는 군으로부터 선택된다);

$-L^2-R^3$ 은 (a), (b), (c) 또는 (d)로부터 선택되고, 여기서

(a) L^2 는 $>SO_2$, $>CR^{4a}R^{4b}$, 및 $-CHR^{4a}CHR^5-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서

R^{4a} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{4b} 는 수소이고;

R^5 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^3 은 Ar; Het¹; Het²으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

여기서 Ar은 페닐이고, 할로로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

Het¹은 피리딜, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 4- 또는 5-티아졸릴, 이소티아졸릴, 및 이속사졸릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그 각각은 할로, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a, 19b}, C₃₋₆사이클로알킬, 및 -OR²⁰ 및 -NR^{21a, 21b}로 구성되는 군으로부터 선택되는 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

Het²는 할로, -OR¹⁸, -C(=O)-O-C₁₋₆알킬, -C(=O)-Ar², -C(=O)-Het³, 및 -C(=O)-Het⁴로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 비-방향족 헤테로사이클릴이고;

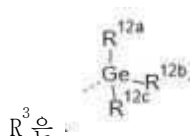
Ar²는 페닐이고;

Het³은 피리딜이고;

Het⁴는 옥세타닐, 또는 테트라하이드로피라닐이고; 여기서,

R¹⁸, R^{19a}, R^{19b}, R²⁰, R^{21a}, 및 R^{21b}는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

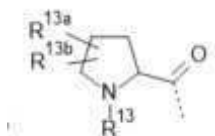
(b) L²는 >CR^{4c, 4d}이고; 여기서 R^{4c} 및 R^{4d}는 수소이고;



이고; 여기서

R^{12a}, R^{12b}, 및 R^{12c}는 C₁₋₆알킬이거나;

(c) -L²-R³은 1개, 2개 또는 3개 플루오로 또는 -OH 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이거나;



(d) -L²-R³은

이고, 여기서

R¹³은 수소이고; 여기서

R^{13a}는 수소이고;

R^{13b}는 수소이거나;

R^{13a} 및 R^{13b}는 동일한 탄소 원자에 결합되며 함께 C₃₋₅사이클로알킬을 형성한다).