



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0132147
(43) 공개일자 2015년11월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/12 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 231/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/12 (2013.01)
A61K 31/4155 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7024775

(22) 출원일자(국제) 2014년03월10일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년09월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/022846

(87) 국제공개번호 WO 2014/150289

국제공개일자 2014년09월25일

(30) 우선권주장

13/815,776 2013년03월15일 미국(US)

61/905,802 2013년11월18일 미국(US)

(71) 출원인

글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크.

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스
위트 101 이스트 제이미 코트 400

(72) 발명자

리, 저

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스
위트 101 이스트 제이미 코트 400, 글로벌 블러드
테라퓨틱스, 인크. 내

수, 청

미국 94084 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스
위트 101 이스트 제이미 코트 400, 글로벌 블러드
테라퓨틱스, 인크. 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 헤모글로빈 조정을 위한 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본원에는 헤모글로빈의 조정제로서 적당한 화합물 및 약학 조성물, 이것들의 제조 방법과 제조를 위한 중간체, 그리고 조직 및/또는 세포 산소화(oxygenation)로부터 이익을 얻을 질환들과 헤모글로빈에 의해 매개되는 질환들을 치료함에 있어서 이것들의 사용 방법이 제공되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/4375 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
C07D 231/12 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
C07D 487/12 (2013.01)
C07D 491/048 (2013.01)
C07D 495/12 (2013.01)

(72) 발명자

맷칼프, 브라이언 더블유.

미국 94084 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 101 이스트 제이미 코트 400, 글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크. 내

팔트니, 2세, 스티븐 엘.

미국 94084 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 101 이스트 제이미 코트 400, 글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크. 내

해리스, 제이슨 알.

미국 94084 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 101 이스트 제이미 코트 400, 글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크. 내

이, 켈빈 더블유.

미국 94084 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 101 이스트 제이미 코트 400, 글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크. 내

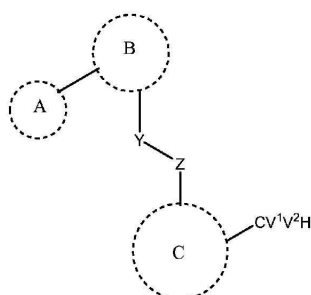
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 A의 화합물, 이의 호변 이성체, 또는 이것들 각각의 약학적으로 허용 가능한 염.

[화학식 A]



(상기 식 중,

고리 A는 3 개 이하의 고리 N, O 및/또는 S 원자, 그리고 N 및/또는 S 원자의 산화된 형태의 것을 포함하는 선택적으로 치환된 5 원 내지 10 원 헤테로아릴이고;

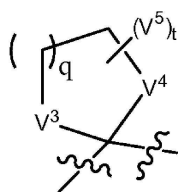
고리 A는 Y 치환기에 대해 α 또는 β 치환되며;

고리 B는 5 개 이하의 고리 이중 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4 원 내지 10 원 복소환 또는 C_6-C_{10} 아릴로서, 여기서 상기 이중 원자는 O, N, S, 그리고 N과 S의 산화된 형태의 것으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 Y 및 Z는 독립적으로 $CR^{10}R^{11}$, O, S, SO, SO_2 또는 NR^{12} 로서; 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 할로, OH 또는 알콕시로 선택적으로 치환된, C_1-C_3 알킬 또는 수소이거나, 또는 $CR^{10}R^{11}$ 은 $C=O$ 이며; R^{12} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이되; 다만 만일 Y 및 Z 중 어느 하나가 O, S, SO, SO_2 이면, 다른 하나는 CO가 아니고, 다만 Y 및 Z는 둘 다 이중 원자 또는 이의 산화된 형태의 것이 아니며;

고리 C는 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

V^1 및 V^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알콕시이거나; 또는 V^1 및 V^2 는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 화학식의 고리를 형성한다:



(상기 식 중,

각각의 V^3 및 V^4 는 독립적으로 O, S 또는 NH이되, 다만 V^3 및 V^4 중 어느 하나가 S일 때, 다른 하나는 NH이고, 다만 V^3 및 V^4 는 둘 다 NH가 아니며; q는 1 또는 2이고; 각각의 V^5 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 CO_2R^{60} 로서, 여기서 각각의 R^{60} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 수소이며; t는 0, 1, 2 또는 4이거나; 또는 CV^1V^2 는 $C=V$ 이되, 여기서 V는 O, NOR^{80} 또는 $NNR^{81}R^{82}$ 이고;

R^{80} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;

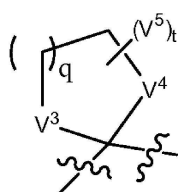
R^{81} 및 R^{82} 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, COR^{83} 또는 CO_2R^{84} 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{83} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;

R^{84} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬임))

청구항 2

제1항에 있어서, V^1 및 V^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알콕시이거나; 또는 V^1 및 V^2 는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 화학식의 고리를 형성하는 화합물.

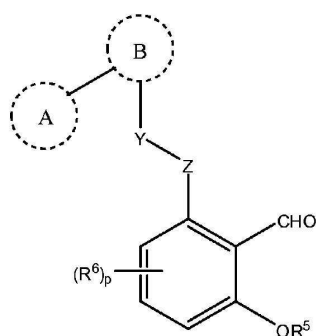


(상기 식 중, 각각의 V^3 및 V^4 는 독립적으로 O, S 또는 NH이되, 다만 V^3 및 V^4 중 어느 하나가 S일 때, 다른 하나는 NH이고, 다만 V^3 및 V^4 는 둘 다 NH가 아니며; q 는 1 또는 2이고; 각각의 V^5 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 CO_2R^{60} 로서, 여기서 각각의 R^{60} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 수소이며; t 는 0, 1, 2 또는 4이거나; 또는 CV^1V^2 는 $C=V$ 이되, 여기서 V 는 O이고; 나머지 변인들은 제1항에 정의된 바와 같음)

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 I'의 화합물인 화합물.

[화학식 I']



(상기 식 중,

R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 전구 약물부 R로서, 여기서 C_1-C_6 알킬은 1 개 내지 5 개의 할로로 선택적으로 치환되고;

R^6 은 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, $C_1-C_6S(O)-$, $C_1-C_6S(O)_2-$ 인 치환기로서, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 1 개 내지 5 개의 할로로 선택적으로 치환되거나; 또는

R^6 은 $R'R'N$ -부로 치환된 4 원 내지 10 원 사이클로알킬 또는 복소환으로서, 여기서 각각의 R' 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬 또는 수소이며;

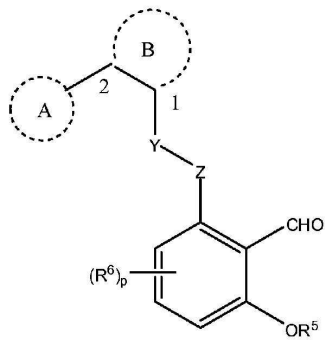
p 는 0, 1, 2 또는 3이고;

나머지 변인들은 제2항에 정의된 바와 같음)

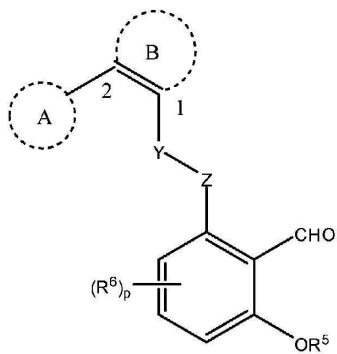
청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IA, IB 또는 IC의 화합물인 화합물.

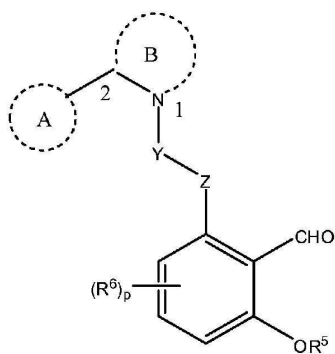
[화학식 IA]



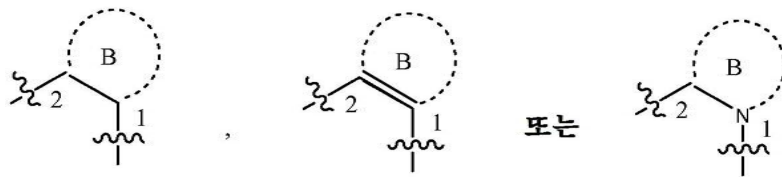
[화학식 IB]



[화학식 IC]



(상기 식 중,



는 제2항에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 4 원 내지 10 원 복소환이고;

R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 전구 약물부 R로서, 여기서 C_1-C_6 알킬은 1 개 내지 5 개의 할로로 선택적으로 치환되고;

R^6 은 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, $C_1-C_6S(O)-$, $C_1-C_6S(O)_2-$ 인 치환기로서, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 1 개 내지 5 개의 할로로 선택적으로 치환되거나; 또는

R^6 은 $R'R''N-$ 부로 치환된 4 원 내지 10 원 사이클로알킬 또는 복소환으로서, 여기서 각각의 R' 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 수소이며;

p는 0, 1, 2 또는 3이고;

나머지 변인들은 제2항에 정의된 바와 같음)

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 고리 A는 1 개 내지 3 개의 할로, C_1-C_6 알킬 및/또는 C_1-C_6 알콕시로 치환되며, 상기 C_1-C_6 알킬은 1 개 내지 5 개의 할로로 선택적으로 치환되는 화합물.

청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, 고리 B는 1 개 내지 3 개의 할로, C_1-C_6 알킬, COR^{15} 및/또는 $COOR^{15}$ 로 치환되고;

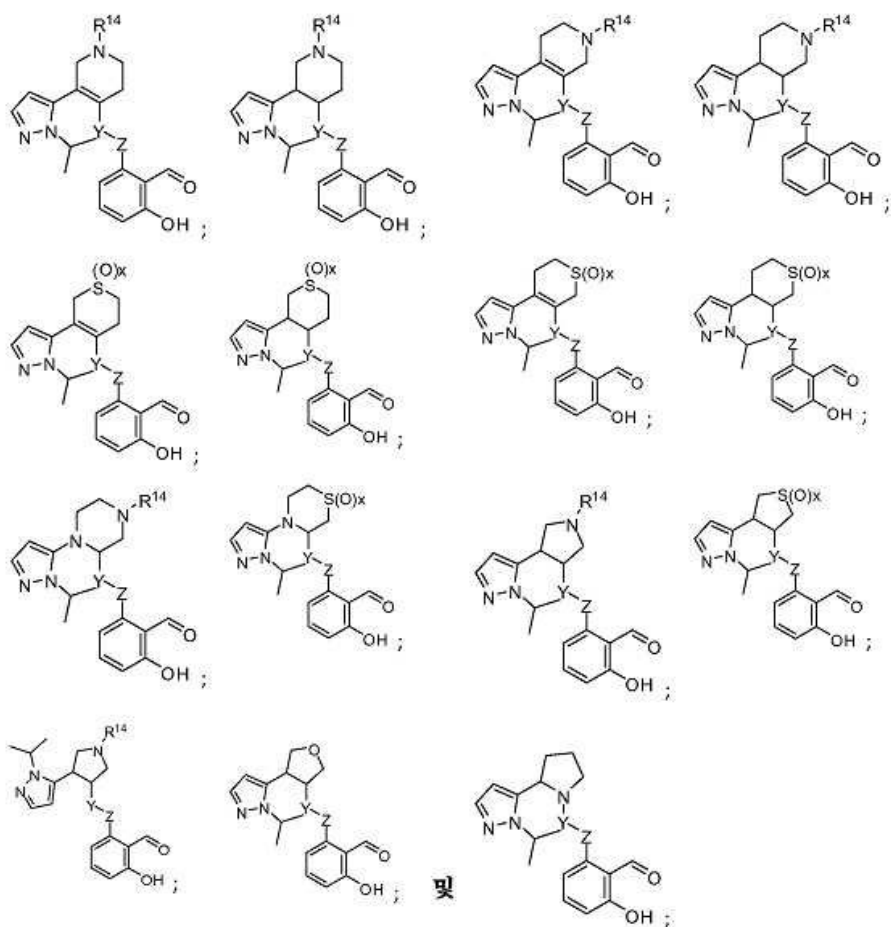
R^{15} 는 5 개 이하의 고리 이종 원자를 포함하는 4 원 내지 10 원 복소환, 5 원 내지 10 원 헤테로아릴, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_1-C_6 알킬로서, 여기서 상기 이종 원자는 O, N, S, 그리고 N과 S의 산화된 형태의 것으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 치환되는 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Y-Z는 $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CONH-$ 또는 $-NHCO-$ 로서, 이때 치환기의 우변은 치환된 아릴 또는 치환된 페닐 고리와 결합되는 화합물.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 화합물은



또는 이것들의 N 산화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

(상기 식 중,

Y 및 Z는 제2항에 정의된 바와 같고;

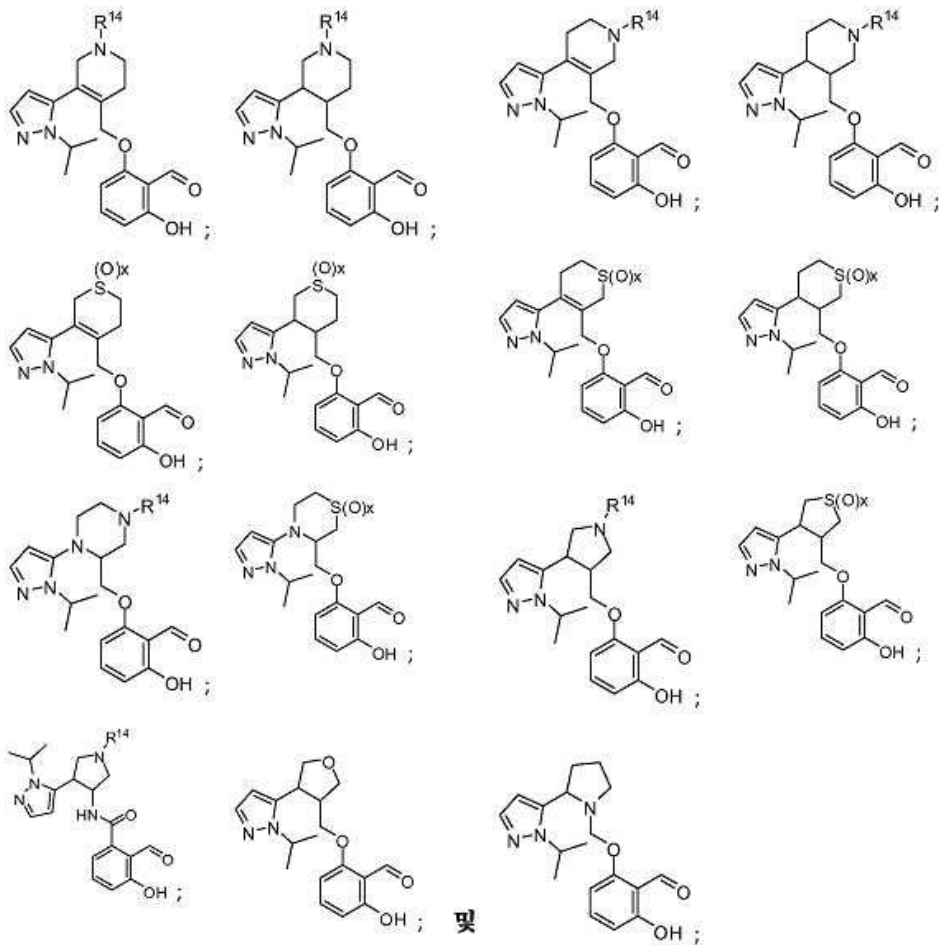
x는 0, 1 또는 2이며;

R¹⁴는 C₁-C₆ 알킬, COR¹⁵ 또는 COOR¹⁵이고;

R¹⁵는 5 개 이하의 고리 이종 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4 원 내지 10 원 복소환, 선택적으로 치환된 5 원 내지 10 원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로서, 상기 이종 원자는 0, N 및/또는 S, 및/또는 N과 S의 산화된 형태의 것으로 이루어진 군으로부터 선택됨)

청구항 9

제2항에 있어서, 상기 화합물은



또는 이것들의 N 산화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

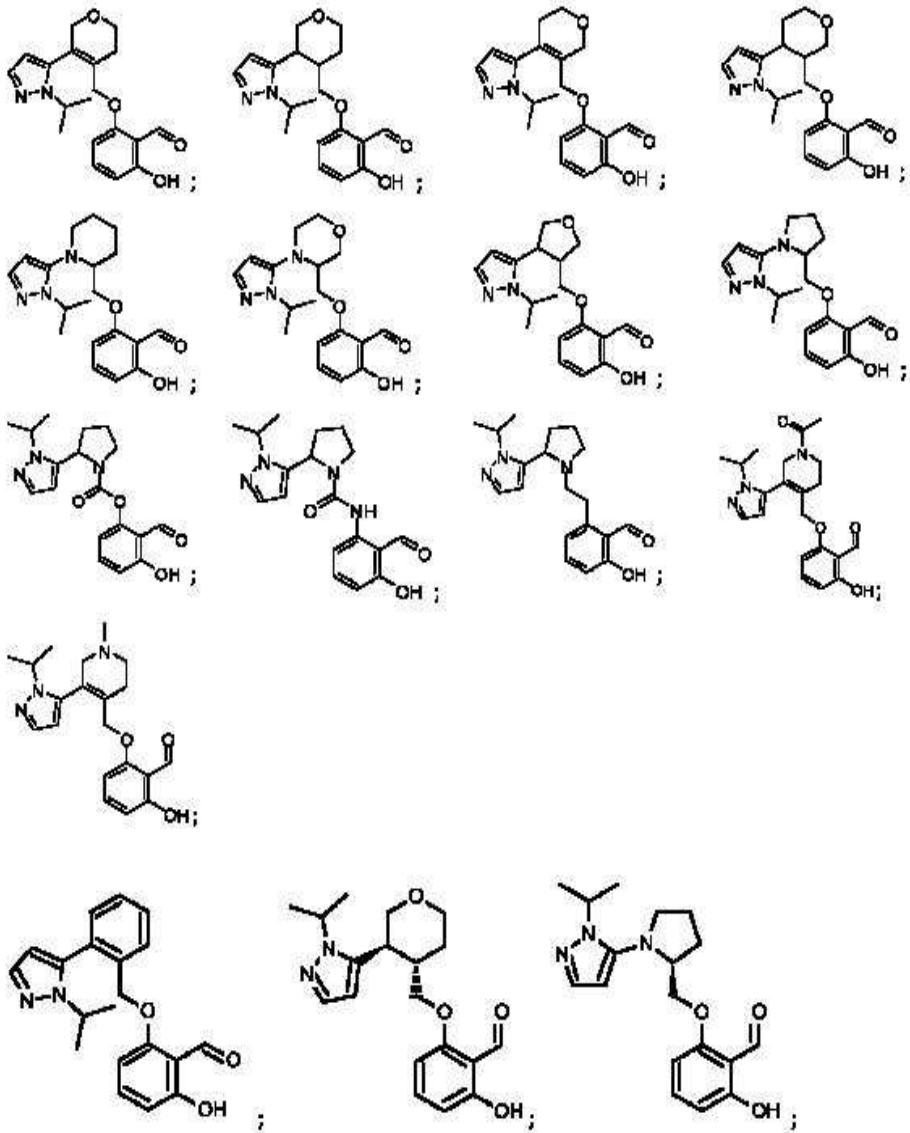
(상기 식 중,

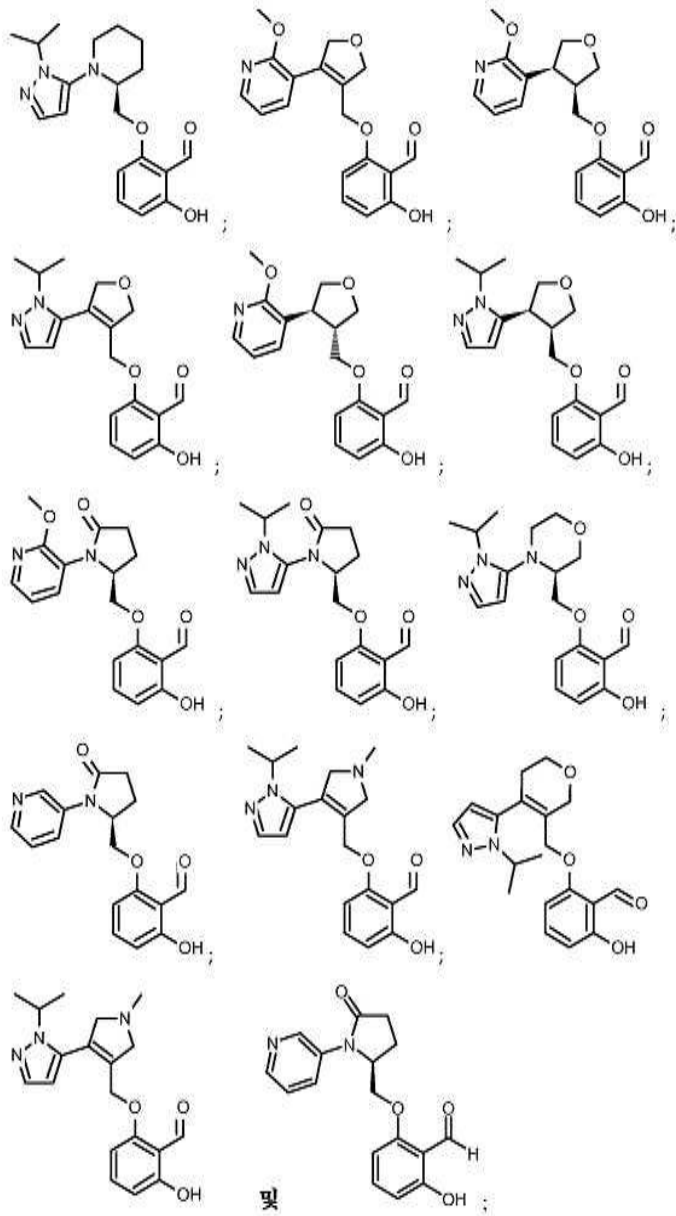
x 는 0, 1 또는 2이고;

R^{14} 는 C_1-C_6 알킬, COR^{15} 또는 $COOR^{15}$ 이며;

R^{15} 는 5 개 이하의 고리 이종 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4 원 내지 10 원 복소환, 선택적으로 치환된 5 원 내지 10 원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로서, 상기 이종 원자는 O, N, S, 그리고 N과 S의 산화된 형태의 것으로 이루어진 군으로부터 선택됨)

청구항 10





로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이것들의 N 산화물, 또는 이것들 각각의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물과, 약학적으로 허용 가능한 부형제 1 개 이상을 포함하는 조성물.

청구항 12

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제11항의 조성물의 투여를 필요로 하는 피험체에 상기 화합물 또는 조성물을 치료학적 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는, 피험체 내 헤모글로빈 S의 산소 친화도를 증가시키기 위한 방법.

청구항 13

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제11항의 조성물의 투여를 필요로 하는 피험체에 상기 화합물 또는 조성물을 치료학적 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는, 겸상 적혈구 빈혈과 연관된 산소 결핍을 치료하기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 특허 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은, 본 출원인에게 양도되고 참조로써 본 명세서에 명시적으로 인용되는, "헤모글로빈 조절을 위한 화합물 및 이의 용도(COMPOUNDS AND USES THEREOF FOR THE MODULATION OF HEMOGLOBIN)"이라는 명칭으로 2013년 11월 18일에 출원된 미국 가출원 제61/905,802호; 및 "헤모글로빈 조절을 위한 화합물 및 이의 용도(COMPOUNDS AND USES THEREOF FOR THE MODULATION OF HEMOGLOBIN)"이라는 명칭으로 2013년 3월 15일에 출원된 미국 특허출원 제13/815,776호의 이익을 주장한다.

[0003]

본 발명은 헤모글로빈의 알로스테릭 조절제(allosteric modulator)로서 적당한 화합물 및 약학 조성물, 이것들의 제조 방법과 제조를 위한 중간체, 그리고 조직 및/또는 세포 산소화(oxygenation)로부터 이익을 얻을 질환들과 헤모글로빈에 의해 매개되는 질환들을 치료함에 있어서 이것들의 사용 방법을 제공한다.

배경 기술

[0004]

겸상 적혈구 질병은 특히 아프리카계 및 지중해계 사람들에서 발견되는 적혈구 질환이다. 겸상 적혈구 질병의 근본 원인은 헤모글로빈(Hb)에 일반적인 펩티드 서열에 대한 점 돌연 변이를 포함하는 겸상 헤모글로빈(HbS)에서 발견된다.

[0005]

헤모글로빈(Hb)은 전신에 걸쳐 폐로부터 다양한 조직 및 장기로 산소 분자들을 운반한다. 헤모글로빈은 형태 변화를 통해 산소와 결합하고 산소를 방출한다. 겸상 헤모글로빈(HbS)은 글루탐산이 발린으로 대체된 점 돌연 변이를 포함하여 HbS가 중합을 허용할 수 있도록 해주어, HbS 포함 적혈구들에 그것들 자체의 특징적인 겸상 형태를 제공하게 된다. 겸상 적혈구들은 또한 정상 적혈구보다 더 단단한데, 이러한 유연성의 결실은 혈관의 폐쇄를 초래할 수 있다. US 제7,160,910호는, 헤모글로빈의 알로스테릭 조절자인 화합물들을 개시하고 있다. 그러나, Hb 또는 비정상 Hb, 예를 들어 HbS에 의해 매개되는 질환들을 치료할 수 있는 추가의 치료제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0006]

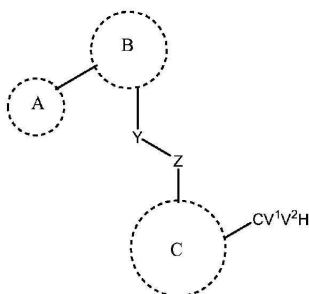
본 발명은 대체로 헤모글로빈의 알로스테릭 조절제로서 적당한 화합물 및 약학 조성물에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, 본 발명은 헤모글로빈에 의해 매개되는 질환들과, 조직 및/또는 세포의 산소화로 이익을 얻을 질환들을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0007]

본 발명의 특정 양태들에서, 화학식 A의 화합물, 이의 호변 이성체, 또는 이것들 각각의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며,

[0008]

[화학식 A]



[0009]

[0010]

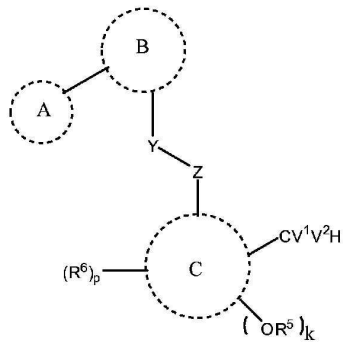
상기 식 중,

[0011]

고리 A는 3 개 이하의 고리 N, O 및/또는 S 원자, 그리고 N 및/또는 S 원자의 산화된 형태의 것을 포함하는 선택적으로 치환된 5 원 내지 10 원 헤테로아릴이고;

- [0012] 고리 A는 Y 치환기에 대해 α 또는 β 치환되며;
- [0013] 고리 B는 5 개 이하의 고리 이중 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4 원 내지 10 원 복소환 또는 C_6-C_{10} 아릴로서, 여기서 상기 이중 원자는 O, N, S, 그리고 N과 S의 산화된 형태의 것으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0014] 각각의 Y 및 Z는 독립적으로 $CR^{10}R^{11}$, O, S, SO, SO_2 또는 NR^{12} 로서; 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 할로, OH 또는 알콕시로 선택적으로 치환된, C_1-C_3 알킬 또는 수소이거나, 또는 $CR^{10}R^{11}$ 은 $C=O$ 이며; R^{12} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이되; 다만 만일 Y 및 Z 중 어느 하나가 O, S, SO, SO_2 이면, 다른 하나는 CO가 아니고, 다만 Y 및 Z는 둘 다 이중 원자 또는 이의 산화된 형태의 것이 아니며;
- [0015] 고리 C는 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;
- [0016] V^1 및 V^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알콕시이거나; 또는 V^1 및 V^2 는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 화학식의 고리를 형성한다:
-
- [0017]
- [0018] (상기 식 중,
- [0019] 각각의 V^3 및 V^4 는 독립적으로 O, S 또는 NH이되, 다만 V^3 및 V^4 중 어느 하나가 S일 때, 다른 하나는 NH이고, 다만 V^3 및 V^4 는 둘 다 NH가 아니며; q는 1 또는 2이고; 각각의 V^5 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 CO_2R^{60} 로서, 여기서 각각의 R^{60} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 수소이며; t는 0, 1, 2 또는 4이거나; 또는 CV^1V^2 는 $C=V$ 이되, 여기서 V는 O, NOR^{80} 또는 $NNR^{81}R^{82}$ 이고;
- [0020] R^{80} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;
- [0021] R^{81} 및 R^{82} 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, COR^{83} 또는 CO_2R^{84} 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0022] R^{83} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;
- [0023] R^{84} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬임).
- [0024] 하나의 구현예에서, 본 발명에 제공된 화합물은 화학식 I의 화합물이며,

[0025] [화학식 I]



[0026]

[0027] 상기 식 중,

[0028] R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 전구 약물부 R로서, 여기서 C_1-C_6 알킬은 1 개 내지 5 개의 할로로 선택적으로 치환되고;

[0029] R^6 은 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, $C_1-C_6S(O)-$, $C_1-C_6S(O)_2-$ 인 치환기로서, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 1 개 내지 5 개의 할로로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0030] R^6 은 R'R'N-부로 치환된 4 원 내지 10 원 사이클로알킬 또는 복소환으로서, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 수소이며;

[0031] k는 0 또는 1이고;

[0032] p는 0, 1, 2 또는 3이며;

[0033] 나머지 변인들은 상기 정의된 바와 같다.

[0034] 본 발명의 추가의 양태들에서, 본원에 기술된 화합물들 중 임의의 것과, 적어도 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0035] 본 발명의 또 다른 양태들에서, 본원에 기술된 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것의 투여를 필요로 하는 피험체에, 이와 같은 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것을 치료학적 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는, 피험체 내 헤모글로빈 S의 산소 친화도를 증가시키는 방법이 제공된다.

[0036] 본 발명의 다른 양태들에서, 본원에 기술된 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것의 투여를 필요로 하는 피험체에, 이와 같은 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것을 치료학적 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는, 겸상 적혈구 빈혈과 연관된 산소 결핍을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 정의

[0038] 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태(“a”, “an” 및 “the”)는, 내용 중 달리 분명하게 진술되어 있지 않은 한, 복수 형태를 나타내는 것들을 포함하는 것임이 주의되어야 한다. 그러므로, 예를 들어 “하나의 용매”에 대한 언급은 이와 같은 용매들 복수 개를 포함한다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “~를 포함하는” 또는 “~를 포함하다”는, 해당 조성물들과 방법들이 다른 요소들을 제외하지 않고서, 인용된 요소들을 포함함을 의미하는 것으로 의도된다. “본질적으로 ~으로 이루어진”이란 어구가 조성물들과 방법들을 정의하는 데 사용될 때, 이 어구는 진술된 목적을 위한 조합에 대한 임의의 본질적 중요성을 가지는 기타 다른 요소들을 배제함을 의미할 것이다. 그러므로 본질적으로 본원에 정의된 요소들로 이루어진 조성물 또는 방법은, 청구된 발명의 기초적 특징(들)과 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 기타 다른 재료들 또는 단계들을 배제하지 않을 것이다. “~로 이루어진”이란 어구는, 본질적인 방법의 단계들과 기타 다른 성분들의 미미한 요소들 이상의 것들을 배제함을 의미할 것이다. 이러한 연결부

(transition) 용어들 각각에 의해 정의된 구현예들은 본 발명의 범주 내에 속한다.

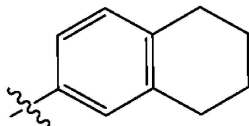
[0040] 달리 나타내어져 있지 않는 한, 본 발명의 명세서 및 청구범위에 사용된 성분들의 양과 반응 조건들 등을 나타내는 모든 수치들은 모든 경우에서 용어 “약”에 의해 수정되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 나타내어져 있지 않는 한, 이하 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 매개 변수들은 근사치들이다. 각각의 수치 매개 변수는 적어도 보고된 유의적 숫자의 수에 비추어 통상적으로 행하여지는 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다. 용어 “약”이 수치 범위를 포함하는 수치 지정, 예를 들어 온도, 시간, 양 및 농도의 앞에 사용될 때, 이 용어 “약”은 해당 수치에서 + 또는 - 10%, 5% 또는 1%만큼 달라질 수 있는 근사치를 나타낸다.

[0041] 본원에 사용된 C_m-C_n , 예를 들어 C_1-C_{12} , C_1-C_8 또는 C_1-C_6 이 하나의 기 앞에 사용될 때, 이는 해당 기가 m 개 내지 n 개의 탄소 원자를 포함함을 말한다.

[0042] 용어 “알콕시”란, -O-알킬을 말한다. 용어 “알킬티오”는 -S-알킬을 말한다.

[0043] 용어 “알킬”이란, 1 개 내지 30 개의 탄소 원자를 가지는 1 가 포화 지방족 하이드로카르빌기(즉, C_1-C_{30} 알킬) 또는 1 개 내지 22 개의 탄소 원자를 가지는 1 가 포화 지방족 하이드로카르빌기(즉, C_1-C_{22} 알킬), 1 개 내지 8 개의 탄소 원자를 가지는 1 가 포화 지방족 하이드로카르빌기(즉, C_1-C_8 알킬) 또는 1 개 내지 4 개의 탄소 원자를 가지는 1 가 포화 지방족 하이드로카르빌기를 말한다. 이 용어는, 예를 들어 선형 및 분지형 하이드로카르빌기, 예를 들어 메틸(CH_3-), 에틸(CH_3CH_2-), *n*-프로필($CH_3CH_2CH_2-$), 이소프로필($(CH_3)_2CH-$), *n*-부틸($CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 이소부틸($(CH_3)_2CHCH_2-$), *sec*-부틸($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$), *t*-부틸($(CH_3)_3C-$), *n*-펜틸($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 및 네오펜틸($(CH_3)_3CCH_2-$)을 포함한다.

[0044] 용어 “아릴”이란, 6 개 내지 10 개의 고리 탄소 원자를 가지는 1 가 방향족 단환 또는 이환 고리를 말한다. 아릴의 예들로서는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 축합된 고리는 방향족일 수 있거나 방향족이 아닐 수 있는데, 다만 부착점은 방향족 탄소 원자에 있다. 다음과 같은 아릴기가 예로서 들어지지만, 이에 한정되는 것은 아니다:

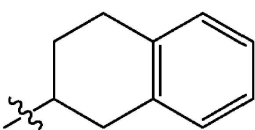


[0045]

[0046] 용어 “-CO₂H 에스테르”란, -CO₂H기와 알코올, 바람직하게는 지방족 알코올 사이에 형성되는 에스테르를 말한다. 바람직한 예로서는 R^E가 아미노기로 선택적으로 치환된 알킬기 또는 아릴기인 -CO₂R^E가 포함된다.

[0047] 용어 “키랄부”란, 키랄인 부를 말한다. 이와 같은 부는 1 개 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 키랄부는 바람직하게 거울상 이성체로 풍부화되어 있으며, 더 바람직하게는 단일 거울상 이성체이다. 키랄부들에 관한 비제한적 예들로서는 키랄 카르복실산, 키랄 아민, 키랄 아미노산, 예를 들어 천연 발생 아미노산 및 키랄 스테로이드를 포함하는 키랄 알코올 등을 포함한다.

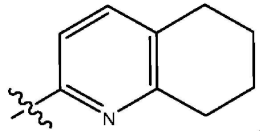
[0048] 용어 “사이클로알킬”이란, 3 개 내지 12 개의 고리 탄소 원자를 가지는 1 가의, 바람직하게는 포화된 하이드로카르빌 단환, 이환 또는 삼환 고리를 말한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 사이클로알킬은 바람직하게 포화된 하이드로카르빌 고리를 말하는 반면, 이는 또한 1 개 내지 2 개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 고리들도 포함한다. 사이클로알킬에 관한 비제한적 예들로서는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클헥실, 사이클로헵틸, 아다멘틸 등을 포함한다. 축합된 고리들은 비방향족 하이드로카르빌 고리들일 수 있거나 이와 같은 고리들이 아닐 수 있되, 다만 부착점은 사이클로알킬 탄소 원자에 있다. 다음과 같은 사이클로알킬기가 예로서 들어지나, 이에 한정되는 것은 아니다:



[0049]

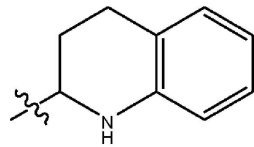
[0050] 용어 “할로”란, F, Cl, Br 및/또는 I를 말한다.

[0051] 용어 “헤테로아릴”이란, 2 개 내지 16 개의 고리 탄소 원자와, 바람직하게는 N, O, S 및 P, 그리고 이 N, S 및 P의 산화된 형태의 것으로부터 선택되는 1 개 내지 8 개의 고리 이종 원자를 가지는 1 개의 방향족 단환, 이환 또는 삼환 고리를 말하되, 다만 상기 고리는 5 개 이상의 고리 원자를 포함한다. 헤테로아릴에 관한 비제한적 예들로서는 푸란, 이미다졸, 옥사디아졸, 옥사졸, 피리딘, 퀴놀린 등을 포함한다. 축합된 고리들은 이종 원자 포함 방향족 고리일 수 있거나 이와 같은 고리가 아닐 수 있되, 다만 부착점은 헤테로아릴 원자이다. 다음과 같은 헤테로아릴기가 예로 들어지나, 이에 한정되는 것은 아니다:



[0052]

[0053] 용어 “헤테로사이클릴” 또는 “복소환”이란, 2 개 내지 12 개의 고리 탄소 원자와, 바람직하게는 N, O, S 및 P, 그리고 이 N, S 및 P의 산화된 형태의 것으로부터 선택되는 1 개 내지 8 개의 고리 이종 원자를 포함하는 비방향족 단환, 이환 또는 삼환 고리를 말하는데, 다만 상기 고리는 3 개 이상의 고리 원자를 포함한다. 헤테로사이클릴은 바람직하게 포화 고리계를 말하는 반면에, 이는 1 개 내지 3 개의 이중 결합을 포함하는 고리계들도 포함하되, 다만 상기 고리는 비방향족이다. 헤테로사이클릴에 관한 비제한적 예들로서는 아자라톤, 옥사졸린, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로피라닐을 포함한다. 축합된 고리들은 비방향족 이종 원자 포함 고리일 수 있거나 이러한 고리가 아닐 수 있는데, 다만 부착점은 헤테로사이클릴기이다. 다음과 같은 헤테로사이클릴기가 예로 들어지나, 이에 한정되는 것은 아니다:



[0054]

[0055] “가수 분해하는 것”이란 용어는, 바람직하게 물이 $R^H-O-CO-$, $R^H-O-CS-$ 또는 R^H-O-SO_2- 부의 결합을 가로질러 부가되었을 때 이 결합을 분해함으로써 상기 부들을 R^H-OH 로 분해하는 것을 말한다. 가수 분해하는 것은 당업자들에게 널리 알려진 다양한 방법들을 사용하여 수행되며, 상기 방법들의 비제한적인 예로서는 산성 및 염기성 가수 분해를 포함한다.

[0056] 용어 “옥소”란, $C=O$ 기와, 2 개의 같은 자리 수소 원자가 $C=O$ 기로 치환된 것을 말한다.

[0057] 용어 “선택적으로 치환된”이란, 기가 치환 또는 치환되지 않은 경우를 말한다. 기는 1 개 이상의 치환기, 예를 들어 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직하게 치환기들은 옥소, 할로, $-CN$, NO_2 , $-N_2^+$, $-CO_2R^{100}$, $-OR^{100}$, $-SR^{100}$, $-SOR^{100}$, $-SO_2R^{100}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-CONR^{101}R^{102}$, $-SO_2NR^{101}R^{102}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-CR^{100}=C(R^{100})_2$, $-CCR^{100}$, C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_3-C_{10} 헤테로사이클릴, C_6-C_{12} 아릴 및 C_2-C_{12} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 여기서 각각의 R^{100} 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_8 알킬; C_3-C_{12} 사이클로알킬; C_3-C_{10} 헤테로사이클릴; C_6-C_{12} 아릴; 또는 C_2-C_{12} 헤테로아릴이고; 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 개 내지 3 개의 할로, 1 개 내지 3 개의 C_1-C_6 알킬, 1 개 내지 3 개의 C_1-C_6 할로알킬 또는 1 개 내지 3 개의 C_1-C_6 알콕시 기들로 선택적으로 치환된다. 바람직하게 치환기들은 클로로, 플루오로, $-OCH_3$, 메틸, 에틸, *이소*-프로필, 사이클로프로필, 비닐, 에틸닐, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$ 및 $-CHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0058] R^{101} 및 R^{102} 는 독립적으로 수소; $-CO_2H$ 또는 이의 에스테르, C_1-C_6 알콕시, 옥소, $-CR^{103}=C(R^{103})_2$, $-CCR$, C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_3-C_{10} 헤테로사이클릴, C_6-C_{12} 아릴 또는 C_2-C_{12} 헤테로아릴(여기서, 각각의 R^{103} 은 독립적으로 수소

또는 C_1-C_8 알킬임)로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬; C_3-C_{12} 사이클로알킬; C_3-C_{10} 헤테로사이클릴; C_6-C_{12} 아릴; 또는 C_2-C_{12} 헤테로아릴인데; 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 개 내지 3 개의 알킬기들 또는 1 개 내지 3 개의 할로기들로 선택적으로 치환되거나, 또는 R^{101} 및 R^{102} 는 이것들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 5 원 내지 7 원의 복소환을 형성한다.

[0059] 용어 “약학적으로 허용 가능한”이란, 생체 내 투여, 바람직하게는 인간에의 투여에 대하여 안전하고 무독성인 경우를 말한다.

[0060] 용어 “약학적으로 허용 가능한 염”이란, 약학적으로 허용될 수 있는 염을 말한다.

[0061] 용어 “염”이란, 산과 염기 사이에 형성된 이온 화합물을 말한다. 본원에 제공된 화합물이 산성 작용기를 포함할 때, 이와 같은 염들로서는 알칼리 금속, 알칼리토 금속 및 암모늄 염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본원에 사용된 바와 같이, 암모늄염은 양자화된 질소 염기들 및 알킬화된 질소 염기들을 포함하는 염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염들에 유용한, 예시적이면서 비제한적인 양이온으로서는 Na, K, Rb, Cs, NH_4 , Ca, Ba, 이미다졸륨, 그리고 천연 발생 아미노산 기반 암모늄 양이온을 포함한다. 본원에서 사용된 화합물들이 염기성 작용기를 포함할 때, 이와 같은 염들로서는 유기산, 예를 들어 카르복실산 및 설론산, 그리고 무기산, 예를 들어 할로겐화수소, 황산, 인산 등의 염들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 약학적으로 허용 가능한 염들에 유용한, 예시적이면서 비제한적인 음이온으로서는 옥살산염, 말레산염, 아세트산염, 프로피온산염, 숙신산염, 주석산염, 염화물, 황산염, 중황산염, 1 가, 2 가 및 3 가 염기성 인산염, 메실산염, 토실산염 등을 포함한다.

[0062] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “치료하다”, “치료하는 것” 또는 “치료”는, 질병 또는 병태, 또는 이의 증상 한 가지 이상을 경감, 약화 또는 완화하는 것, 추가의 증상들을 예방하는 것, 증상들의 기질적 대사 원인들을 완화 또는 예방하는 것, 질병 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어 질병 또는 병태의 발달을 지연 또는 억제하는 것, 질병 또는 병태를 없애는 것, 질병 또는 병태의 퇴행을 유발하는 것, 질병 또는 병태에 의해 유발된 병태를 없애는 것, 또는 질병 또는 병태의 증상들을 억제하는 것을 포함하고, 예방하는 것도 포함하도록 의도된다. 상기 용어들은 또한 질병 또는 병태를 없애는 것, 예를 들어 임상 증상들의 퇴행을 유발하는 것을 포함하기도 한다. 상기 용어들은 또한 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 달성하는 것도 추가로 포함한다. 치료적 이점이란, 치료 중인 기질적 질환을 근절 또는 완화하는 것을 의미한다. 또한, 치료적 이점은 기질적 질환과 연관된 생리적 증상들 중 한 가지 이상을 근절 또는 완화함으로써 달성되는데, 이로 말미암아 개체가 여전히 기질적 질환을 앓고 있음에도 개체내에서 질병 또는 병태의 개선이 관찰된다. 예방적 이점을 위해서, 조성물은, 특정 질병의 진단이 내려지지 않았더라도 해당 질병으로 발달할 위험이 있는 개체, 또는 질병의 생리적 증상들 중 한 가지 이상이 보고되는 개체에 투여된다.

[0063] 용어 “예방하는 것” 또는 “예방”이란, 질병 또는 질환을 얻을 위험(즉, 질병에 노출될 수 있거나 질병의 소인이 있을 수 있지만 아직 해당 질병의 증상들을 경험하거나 나타내지는 않는 개체내에서 발달하지 않고 있는, 해당 질병의 임상 증상들 중 한 가지 이상이 유발될 위험)을 감소시키는 것을 말한다. 상기 용어는, 예를 들어 이와 같은 질병 또는 질환이 발병할 위험이 있는 피험체 내에서 임상 증상들이 발생하지 않도록 만듦으로써, 질병 또는 질환이 발생하는 것을 실질적으로 막는 것을 추가로 포함한다.

[0064] 용어 “유효량”이란, 본원에 기술된 화합물 또는 조성물을 비내 투여하여 병태 또는 질환을 치료하는데 유효한 양을 말한다. 몇몇 구현예들에서, 본원에 기술된 조성물 또는 투여형 중 임의의 것의 유효량은, 본원에 기술된 조성물 또는 투여형 중 임의의 것을 필요로 하는 피험체에 대하여, 이러한 조성물 또는 투여형 중 임의의 것의 조직 및/또는 세포 산소화로부터 이익을 얻을 질환 또는 헤모글로빈에 의해 매개되는 질환을 치료하는 데 사용되는 양이다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “담체”란, 화합물의 세포, 예를 들어 적혈구 또는 조직으로의 혼입을 촉진하는, 비교적 무독성인 화학적 화합물 또는 제제를 말한다.

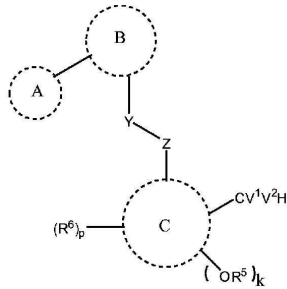
[0066] 본원에 사용된 바와 같은 “전구 약물”은 투여 후 1 개 이상의 특성에 관하여 활성 또는 더 활성인 형태로 대사되거나 아니면 전환되는 화합물이다. 전구 약물이 제조되기 위해서, 약학적으로 활성인 화합물은 활성이 약해지거나 불활성이 되도록 화학 변형될 수 있으나, 이러한 화학 변형은 대사 과정 또는 기타 다른 생물학적 과정에 의해 화합물의 활성 형태가 생성되는 과정이다. 전구 약물은, 약물과 비교하여 대사 안정성 또는 운반 특징이 변경될 수 있거나, 부작용이 줄어들 수 있거나, 또는 독성이 낮아질 수 있다. 예를 들어, 참고 문헌

[Nograpy, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pp388-392]을 참조한다. 전구 약물들은 또한 약물이 아닌 화합물들을 사용하여 제조될 수도 있다.

화합물들

본 발명의 특정 양태들에서, 화학식 I의 화합물, 이의 호변 이성체, 또는 이것들 각각의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며,

[화학식 I]



상기 식 중,

고리 A는 3 개 이하의 고리 N, O 및/또는 S 원자, 그리고 N 및/또는 S 원자의 산화된 형태의 것을 포함하는 선택적으로 치환된 5 원 내지 10 원 헤테로아릴이고;

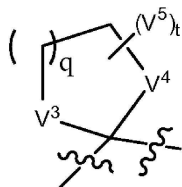
고리 A는 Y 치환기에 대해 α 또는 β 치환되며;

고리 B는 5 개 이하의 고리 이중 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4 원 내지 10 원 복소환 또는 C_6-C_{10} 아릴로서, 여기서 상기 이중 원자는 O, N, S, 그리고 N과 S의 산화된 형태의 것으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 Y 및 Z는 독립적으로 $CR^{10}R^{11}$, O, S, SO, SO_2 또는 NR^{12} 로서; 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 할로, OH 또는 알콕시로 선택적으로 치환된, C_1-C_3 알킬 또는 수소이거나, 또는 $CR^{10}R^{11}$ 은 $C=O$ 이며; R^{12} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이되; 다만 Y 및 Z 중 어느 하나가 O, S, SO, SO_2 이면, 다른 하나는 CO가 아니고, 다만 Y 및 Z는 둘 다 이중 원자 또는 이의 산화된 형태의 것이 아니며;

고리 C는 C_6-C_{10} 아릴이고;

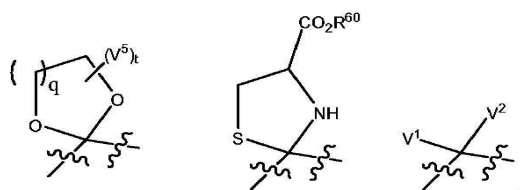
V^1 및 V^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알콕시이거나; 또는 V^1 및 V^2 는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 화학식의 고리를 형성하며:



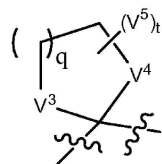
(상기 식 중,

각각의 V^3 및 V^4 는 독립적으로 O, S 또는 NH이되, 다만 V^3 및 V^4 중 어느 하나가 S일 때, 다른 하나는 NH이고, 다만 V^3 및 V^4 는 둘 다 NH가 아니며; q는 1 또는 2이고; 각각의 V^5 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 CO_2R^{60} 로서, 여기서 각각의 R^{60} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 수소이며; t는 0, 1, 2 또는 4이거나; 또는 CV^1V^2 는 $C=V$ 이되, 여기서 V는 O, NOR^{80} 또는 $NNR^{81}R^{82}$ 이고;

- [0081] R^{80} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;
- [0082] R^{81} 및 R^{82} 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, COR^{83} 또는 CO_2R^{84} 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0083] R^{83} 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;
- [0084] R^{84} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬임);
- [0085] R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 전구 약물부 R로서, 여기서 C_1-C_6 알킬은 1 개 내지 5 개의 할로로 선택적으로 치환되고;
- [0086] R^6 은 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, $C_1-C_6S(O)-$, $C_1-C_6S(O)_2-$ 인 치환기로서, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 1 개 내지 5 개의 할로로 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0087] R^6 은 R'R'N-부로 치환된 4 원 내지 10 원 사이클로알킬 또는 복소환으로서, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 수소이며;
- [0088] k는 0 또는 1이고;
- [0089] p는 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0090] 특정 구현예들에서, t는 0이다. 특정 구현예들에서, t는 1이다. 특정 구현예들에서, t는 2이다. 특정 구현예들에서, t는 3이다.
- [0091] 본원에 사용된 바와 같이, R^{60} 은 수소일 수 있되, 다만 CO_2R^{60} 은 질소 원자와 결합되지 않는다.
- [0092] 특정 구현예들에서, Y 및 Z는 둘 다 이중 원자 또는 이중 원자 포함부가 아니다. 몇몇 바람직한 구현예들에서, Y 및 Z 중 어느 하나는 메틸렌 또는 치환된 메틸렌이고, 다른 하나는 이중 원자 또는 이중 원자 포함부이다. 더 바람직하게, Y는 알킬렌이고, Z는 이중 원자 또는 이중 원자 포함부, 더 바람직하게는 산소이다.
- [0093] 특정 구현예들에서, V^1 및 V^2 는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 화학식의 고리를 형성한다:



- [0094]
- [0095] 특정 구현예들에서, V^1 및 V^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알콕시이거나, 또는 V^1 및 V^2 는 이것들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 화학식의 고리를 형성한다:



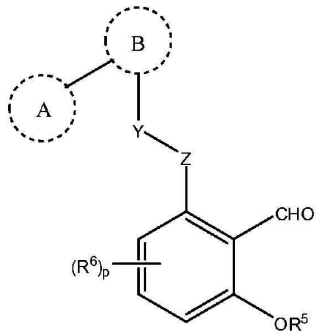
- [0096]
- [0097] (상기 식 중,
- [0098] 각각의 V^3 및 V^4 는 독립적으로 O, S 또는 NH이되, 다만 V^3 및 V^4 중 어느 하나가 S일 때, 다른 하나는 NH이고,

다만 V^3 및 V^4 는 둘 다 NH가 아니며; q는 1 또는 2이고; 각각의 V^5 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 CO_2R^{60} 로서, 여기서 각각의 R^{60} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 수소이며; t는 0, 1, 2 또는 4이거나; 또는 CV^1V^2 는 $C=V$ 이되, 여기서 V는 0이고, 나머지 변인들은 본원에 정의된 바와 같음).

[0099] 특정 구현예들에서, 고리 B는 이중 결합을 포함한다. 몇몇 다른 구현예들에서, 고리 B는 이중 결합들을 포함하지 않는다.

[0100] 특정 구현예들에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I'의 화합물이며,

[0101] [화학식 I']

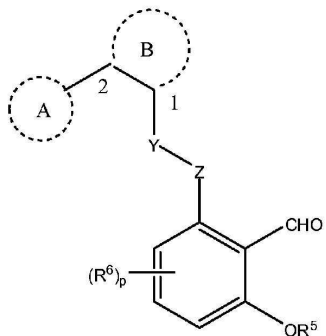


[0102]

[0103] 상기 식 중, 나머지 변인들은 본원에 정의된 바와 같다.

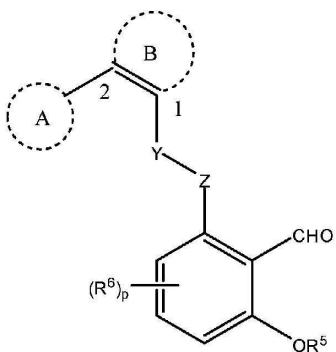
[0104] 특정 구현예들에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 IA, IB 또는 IC의 화합물이며,

[0105] [화학식 IA]



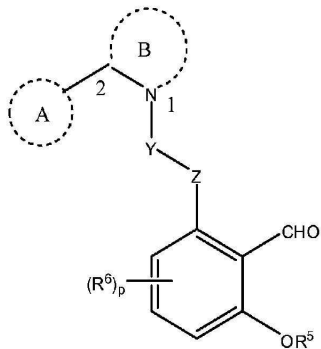
[0106]

[0107] [화학식 IB]



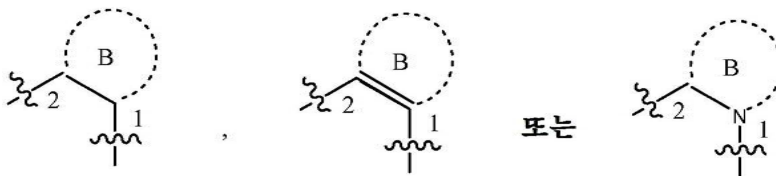
[0108]

[0109] [화학식 IC]



[0110]

[0111] 상기 식 중,



[0112]

[0113] 는 본원에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 4 원 내지 10 원 복소환이고, 나머지 변인들은 본원에 정의되어 있다.

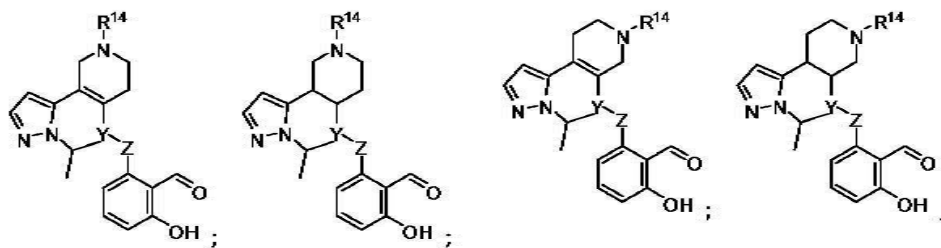
[0114] 특정 구현예들에서, 고리 A는 1 개 내지 3 개의 할로, OH, C₁-C₆ 알킬 및/또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환되는데, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 1 개 내지 5 개의 할로로 선택적으로 치환된다.

[0115] 특정 구현예들에서, 고리 B는 1 개 내지 3 개의 할로, OH, C₁-C₆ 알킬, COR¹⁵ 및/또는 COOR¹⁵로 치환되고;

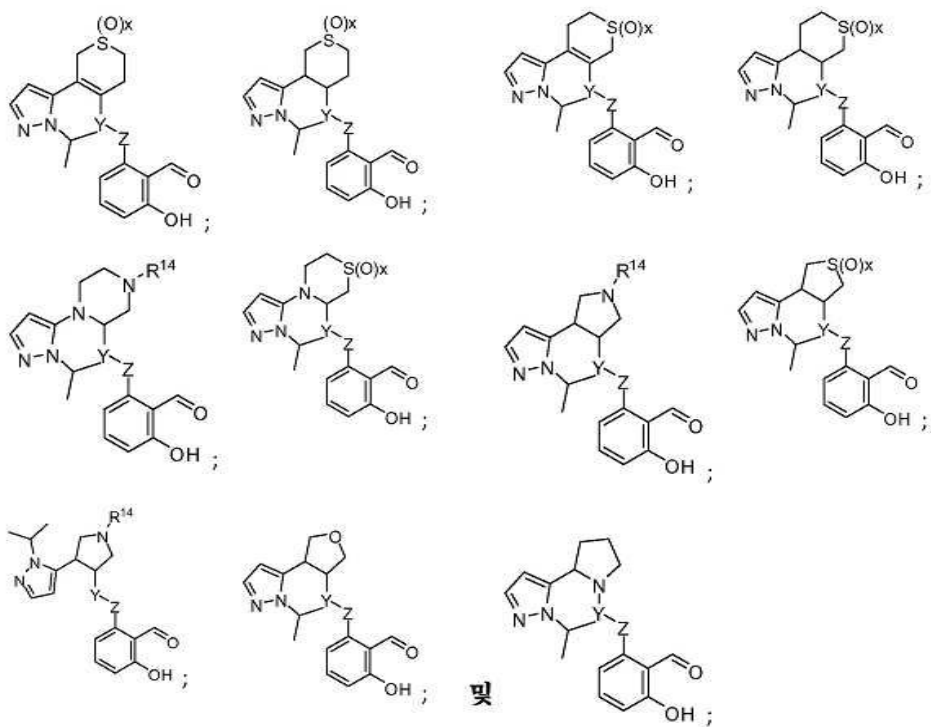
[0116] R¹⁵는 5 개 이하의 고리 이중 원자를 포함하는 4 원 내지 10 원 복소환, 5 원 내지 10 원 헤테로아릴, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₁-C₆ 알킬로서, 여기서 상기 이중 원자는 O, N, S, 그리고 N과 S의 산화된 형태의 것으로 이루어진 군 으로부터 선택되고, 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 치환된다.

[0117] 특정 구현예들에서, Y-Z는 -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -CONH- 또는 -NHCO-로서, 이때 치환기의 우변은 치환된 아릴 또는 치환된 페닐 고리와 결합된다.

[0118] 특정 구현예들에서, 본 발명의 화합물은



[0119]



또는 이것들의 N 산화물로 이루어진 군으로부터 선택되며,

상기 식 중,

Y 및 Z는 본원에 정의된 바와 같고;

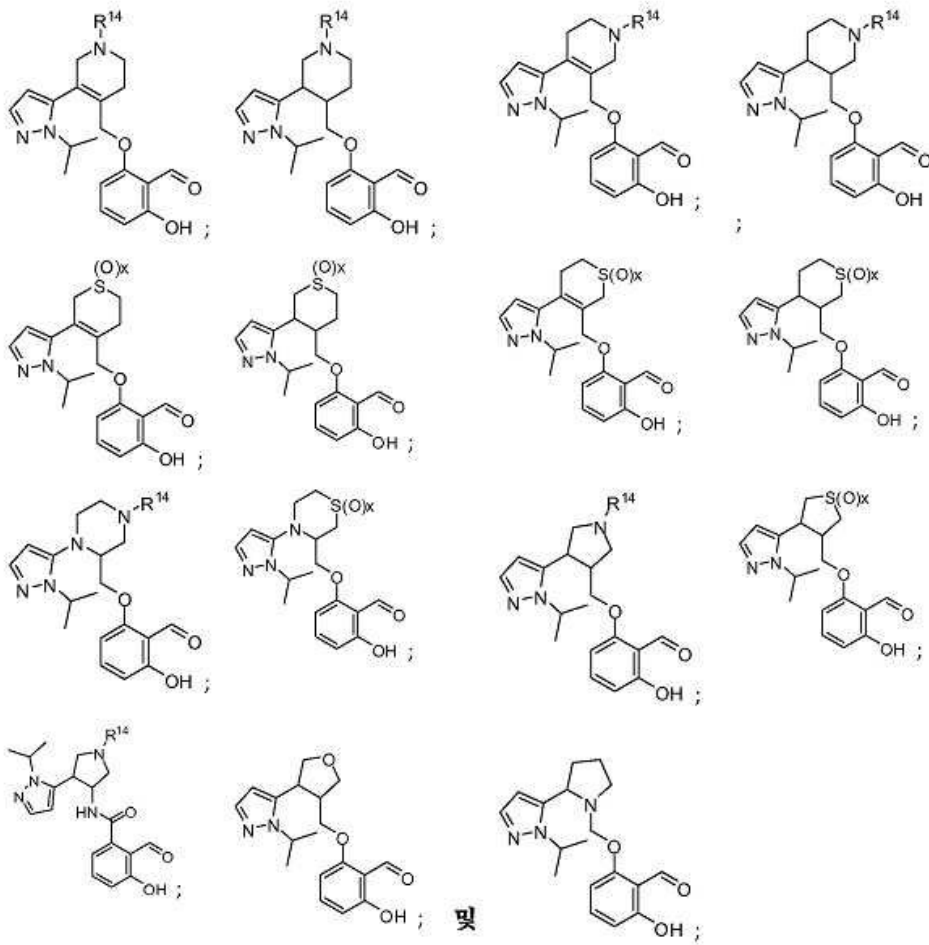
x는 0, 1 또는 2이며;

R^{14} 는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬, COR^{15} 또는 $COOR^{15}$ 이고;

R^{15} 는 5 개 이하의 고리 이종 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4 원 내지 10 원 복소환, 선택적으로 치환된 5 원 내지 10 원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로서, 상기 이종 원자는 O, N, S, 그리고 N과 S의 산화된 형태의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0127]

특정 구현예들에서, 본 발명의 화합물은



[0128]

[0129]

[0130]

[0131]

[0132]

[0133]

또는 이것들의 N 산화물로 이루어진 군으로부터 선택되며,

상기 식 중,

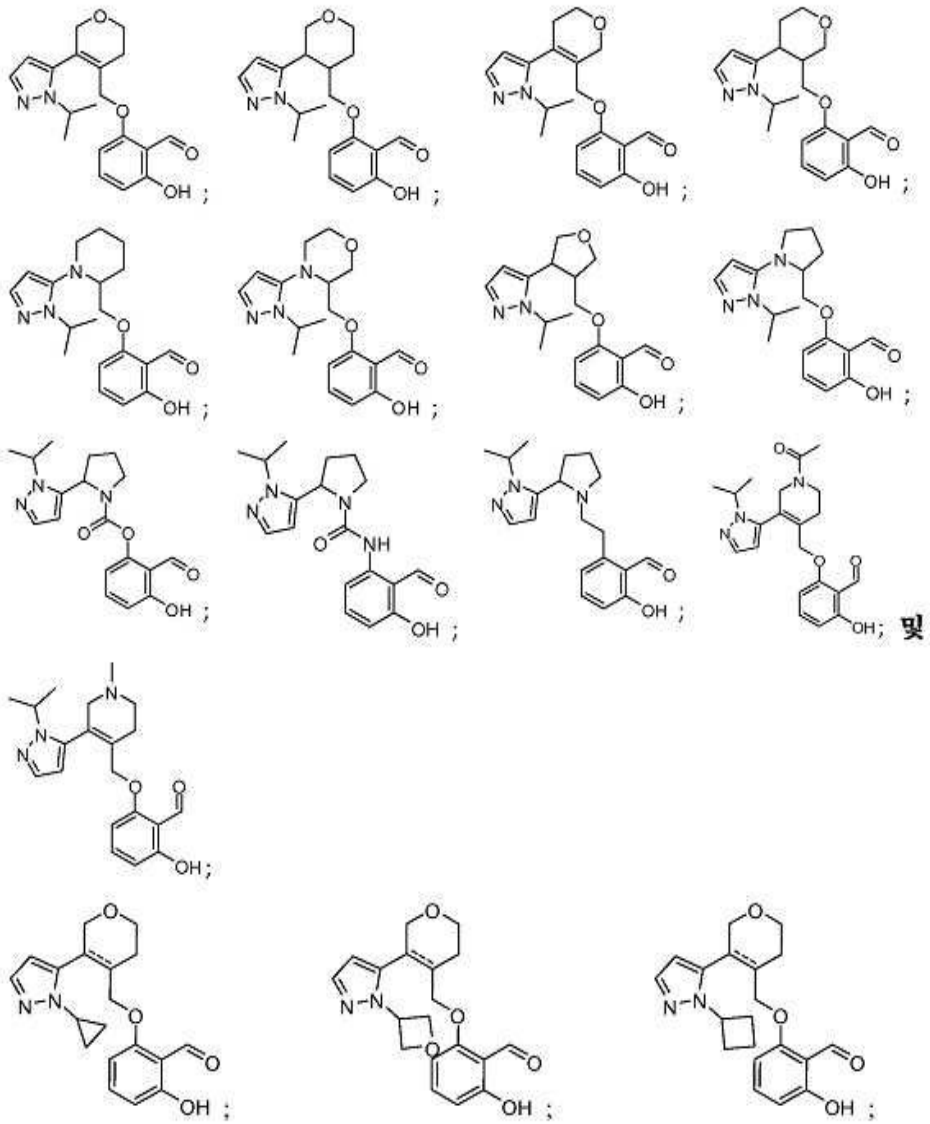
x는 0, 1 또는 2이고;

R^{14} 는 C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_8 사이클로알킬, COR^{15} , CNR^{15} 또는 $COOR^{15}$ 이며;

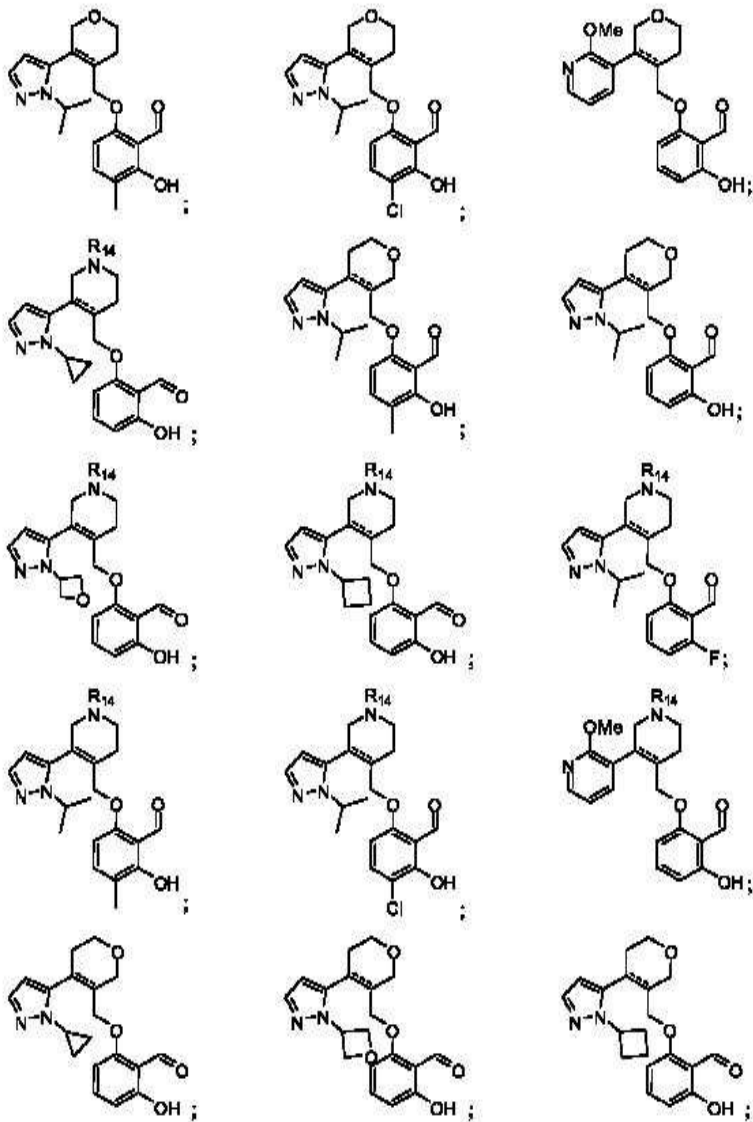
R^{15} 는 5 개 이하의 고리 이중 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 4 원 내지 10 원 복소환, 선택적으로 치환된 5 원 내지 10 원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로서, 상기 이중 원자는 O, N, S, 그리고 N과 S의 산화된 형태의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0134]

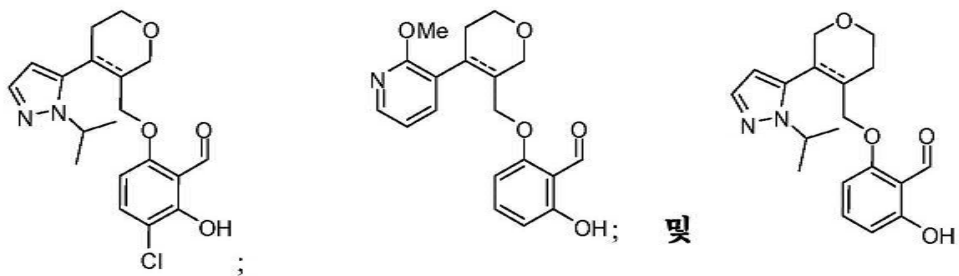
본 발명의 특정 양태들에서,



[0135]



[0136]



[0137]

[0138]

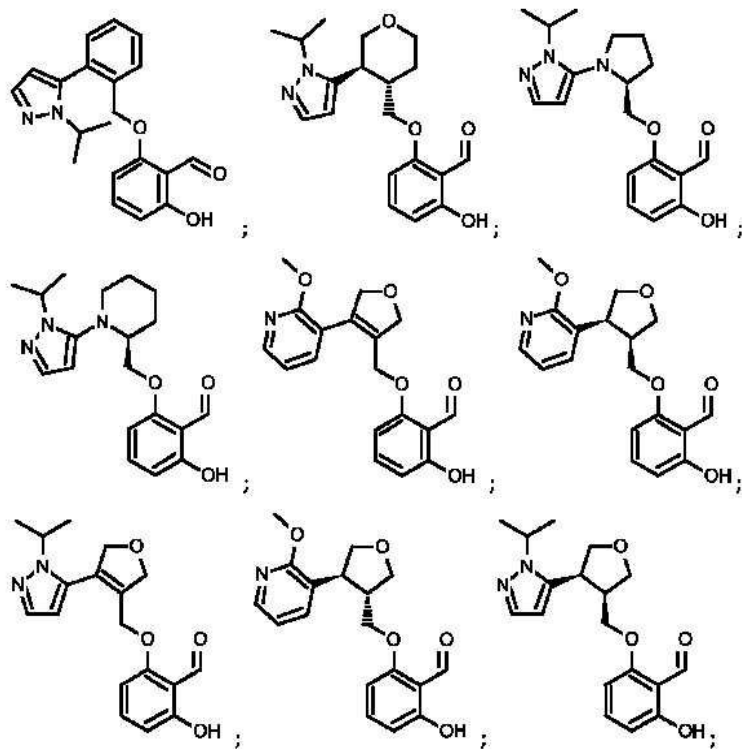
로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 이것들의 N 산화물, 또는 이것들 각각의 약학적으로 허용 가능한 염들이 제공되며,

[0139]

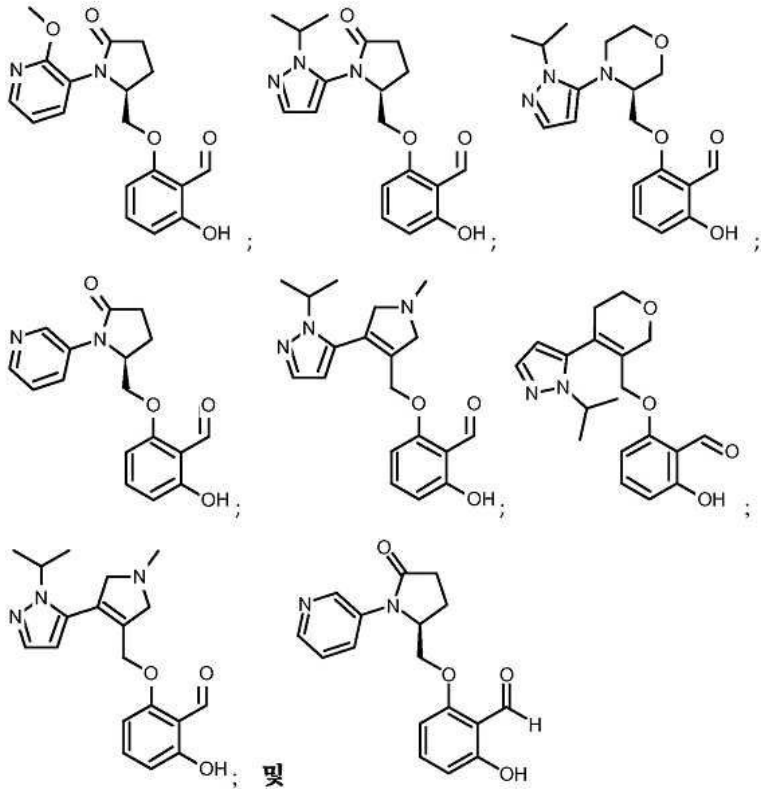
는 이중 결합 또는 단일 결합이다.

[0140]

본 발명의 특정 양태들에서,



[0141]



[0142]

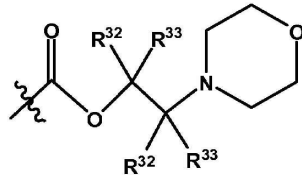
[0143]

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 이것들의 전구 약물, 또는 이것들 각각의 약학적으로 허용 가능한 염들이 제공된다:

- [0144] 본원에 제공된 기타 다른 화합물들은 실시예 섹션에 포함되어 있다.
- [0145] **전구 약물부**
- [0146] 하나의 양태에서, **R**은 수소, 인산염 또는 이인산염 포함 부이거나, 또는 다른 전구부(promoiety) 또는 전구 약물부이다. 전구 약물부는 바람직하게 2 배 이상, 더 바람직하게 4 배 증가한 용해성 및/또는 생체내 이용 가능성을 (**R**이 수소인) 활성부에 부여하고, 더 바람직하게 생체 내에서 가수 분해된다. 전구부들의 구조 및 기능은 본원에 정의되어 있다.
- [0147] 하나의 구현예에서, **R**은 $-\text{COR}^{90}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{91}$ 또는 $-\text{CONR}^{92}\text{R}^{93}$ 인데, 여기서 R^{90} 및 R^{91} 은 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, 4 원 내지 9 원 복소환 또는 5 원 내지 10 원 헤테로아릴(이것들은 각각 1 개 이상의 염기성 질소부(basic nitrogen moiety)를 포함함)이고; R^{92} 및 R^{93} 은 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬; $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, 4 원 내지 9 원 복소환 또는 5 원 내지 10 원 헤테로아릴(이것들은 각각 1 개 이상의 염기성 질소부를 포함함)이거나; 또는 R^{92} 및 R^{93} 은 이것들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 1 개 이상의 아미노, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 아미노 또는 디- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노 기로 치환된 4 원 내지 9 원 복소환을 형성한다.
- [0148] 특정 구현예들에서, **R**은 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 또는 $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 이고,
- [0149] 각각의 R^{31} 은 독립적으로, 1 개 이상의 염기성 질소부를 포함하는, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, 4 원 내지 9 원 복소환 또는 5 원 내지 10 원 헤테로아릴이며;
- [0150] 각각의 R^{13} 은 독립적으로, 1 개 이상의 염기성 질소부를 포함하는, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, 4 원 내지 9 원 복소환 또는 5 원 내지 10 원 헤테로아릴이거나; 또는 2 개의 R^{13} 부는 이것들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 1 개 이상의 아미노, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노 또는 디- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노 기로 치환된 4 원 내지 9 원 복소환을 형성한다.
- [0151] 하나의 양태에서, **R**은 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$, $\text{C}(\text{S})\text{OR}^{31}$, $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{31}$ 또는 COR^{31} 로서, 여기서 R^{31} 은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0152] 하나의 구현예에서, R^{31} 은 화학식 $(\text{CR}^{32}\text{R}^{33})_e\text{R}^{34}\text{R}^{35}$ 인 기로서, 여기서
- [0153] 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로사이클릴, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴, $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로아릴이거나, 또는 R^{32} 및 R^{33} 은 이것들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴, $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로사이클릴 또는 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로아릴 고리계를 형성하거나, 인접하는 2 개의 R^{32} 부 또는 인접하는 2 개의 R^{33} 부는 이것들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴, $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로사이클릴 또는 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로아릴 고리계를 형성하고;
- [0154] 각각의 R^{34} 및 R^{35} 는 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로사이클릴, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬이거나, 또는 R^{34} 및 R^{35} 는 이것들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬 또는 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로사이클릴 고리계를 형성하며;
- [0155] 각각의 복소환 및 헤테로아릴 고리계는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $-\text{OH}$, 아미노 및 카르복실기로 선택적으로 치환되고;
- [0156] *e*는 1 내지 4의 정수이다.
- [0157] 몇몇 덜 바람직한 구현예들에서, R^{34} 및 R^{35} 는 수소일 수 있다.
- [0158] 하나의 구현예에서, 아래첨자 *e*는 바람직하게 2이고, 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 H, CH_3 , 및 R^{32} 및 R^{33} 이 함께 결합하여 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 1,1-디옥소-헥사하이드로-1 Δ^6 -티오피란-4-일 또는 테트라하이드로피란-4-일 기를 형성하는 일원으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 바람직

하다.

[0159] 전구 약물기에 관하여, 바람직한 구현예들은 $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 가 모르폴리노인 화합물들이다.



[0160] 하나의 구현예에서, R은 로서, 여기서 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬이거나, 또는 선택적으로 만일 이 R^{32} 및 R^{33} 둘 다 동일한 치환기 상에 존재하면, 이 R^{32} 및 R^{33} 은 함께 결합하여 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아릴, $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로사이클릴 또는 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 헤테로아릴 고리계를 형성한다.

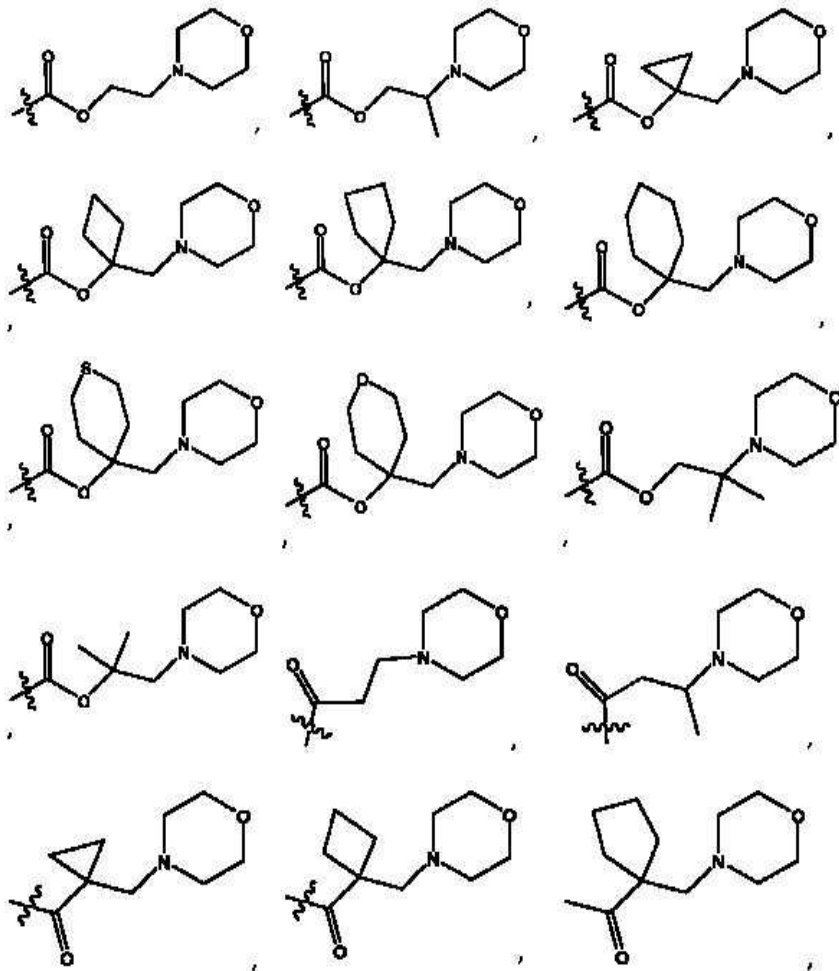
[0161] 이러한 구현예에 있어서, 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 H, CH_3 이거나, 또는 함께 결합하여 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1,1-디옥소-헥사하이드로-1λ⁶-티오피란-4-일 또는 테트라하이드로피란-4-일 기를 형성한다.

[0162] 바람직한 구현예에서, 활성 분자의 나머지 부분과 전구 약물부의 결합은 전구 약물의 혈청 중 반감기가 약 8 시간 내지 약 24 시간일 정도로 충분히 안정적이다.

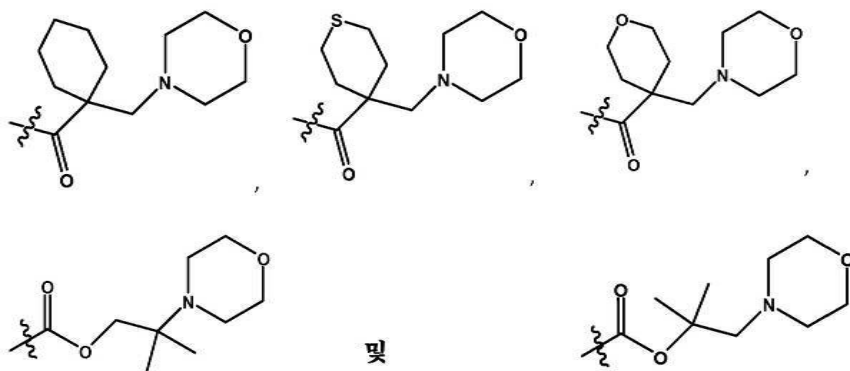
[0163] 본 발명의 하나의 구현예에서, 전구 약물부는 pKa가 생리적 pH 7.5에 가까운 3 차 아민을 포함한다. pKa가 7.5의 1 유닛 이내인 임의의 아민들은 이러한 목적에 적당한 대안적 아민들이다. 아민은 모르폴리노기의 아민에 의해 제공될 수 있다. pKa 범위 6.5 내지 8.5는 염기성 중성 아민(basic neutral amine)의 상당한 농도가 약알칼리성인 소장에 존재할 수 있도록 해준다. 아민 전구 약물의 염기성, 중성 형태는 친지성으로서, 소장벽을 통과하여 혈액으로 흡수된다. 전구 약물부는 혈류로 흡수된 다음, 천연 상태에서 혈청 중에 존재하는 에스테라제에 의해 절단되어, 활성 화합물이 방출된다.

[0164]

R의 예들로서는 다음과 같은 것들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다:

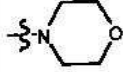

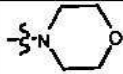
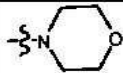


[0165]

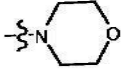
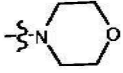
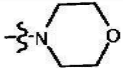


[0166]

[0167] 다른 구현예에서, R은 이하 표에 제시되어 있는 바와 같다:

R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1			
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2			
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3			
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	

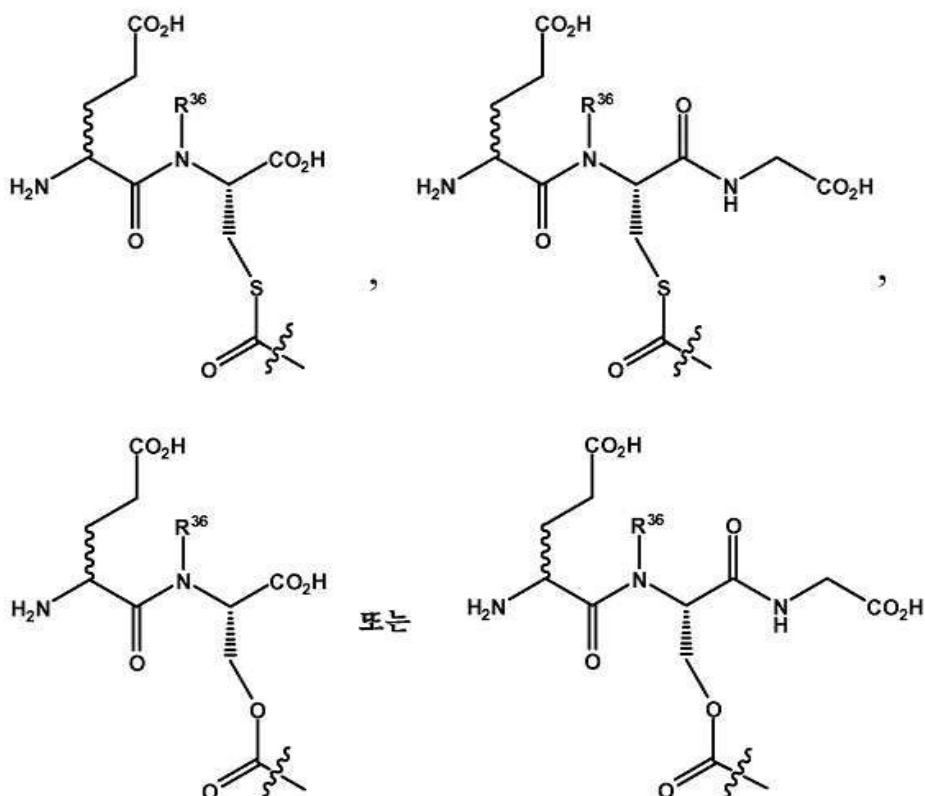
[0168]

C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			
P(O)(OH) ₂				

[0169]

[0170] , 이것들의 N 산화물, 또는 이것들 각각의 약학적으로 허용 가능한 염.

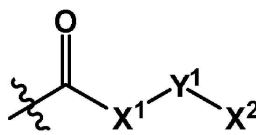
[0171] 다른 양태에서, R은



[0172]

[0173]로서, 여기서 R^{36} 은 저급 알킬(예를 들어, C_1 - C_6 알킬)이다.

[0174]

또 다른 양태에서, R은  (식 중, X^1 , Y^1 및 X^2 는 본원에 정의된 바와 같음)이다.

[0175]

하나의 구현예에서, X^1 은 O, S 및 NR^{37} (여기서, R^{37} 은 수소 또는 C_1 - C_6 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0176]

Y^1 은 $-C(R^{38})_2$ 또는 당부로서, 여기서 각각의 R^{38} 은 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_9 헤테로사이클릴, C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_3 - C_9 헤테로아릴이며;

[0177]

X^2 는 할로젠, C_1 - C_6 알콕시, 디아실글리세롤, 아미노, C_1 - C_6 알킬아미노, C_1 - C_6 디알킬아미노, C_1 - C_6 알킬티오, PEG부, 담즙산부, 당부, 아미노산부, 디- 또는 트리-펩티드, PEG 카르복실산 및 -U-V로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 여기서

[0178]

U는 O 또는 S이고;

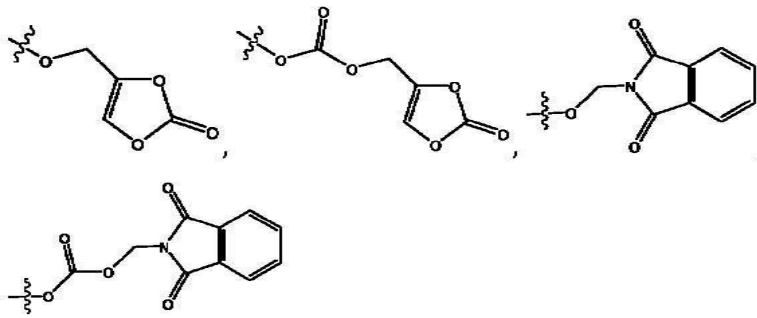
[0179]

V는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_9 헤테로사이클릴, C_6 - C_{10} 아릴, C_3 - C_9 헤테로아릴, $C(W^2)X^3$, $PO(X^3)_2$ 및 SO_2X^3 으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

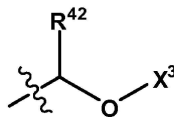
[0180]

W^2 는 O 또는 NR^{39} 이고;

- [0181] R^{39} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_9 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_9 헤테로아릴이며;
- [0182] 각각의 X^3 은 독립적으로 아미노, 하이드록실, 머캅토, C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, C_1-C_6 알킬티오, 담즙산계 알콕시기, 당부, PEG부 및 $-O-CH_2-CH(OR^{40})CH_2X^{4,40}$ 인데, 여기서
- [0183] X^4 는 O, S, S=O 및 SO_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0184] 각각의 R^{40} 은 독립적으로 $C_{10}-C_{22}$ 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_9 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_9 헤테로아릴, C_1-C_8 알킬렌 또는 C_1-C_8 헤테로알킬렌이다.
- [0185] 각각의 복소환 및 헤테로아릴 고리계는 C_1-C_3 알킬, -OH, 아미노 및 카르복실 기로 선택적으로 치환된다.
- [0186] 하나의 구현예에서, 본 발명은 Y^1 기들로서 CH_2 , CHMe, CH(이소프로필), CH(3 차 부틸), $C(Me)_2$, $C(Et)_2$, C(이소프로필)₂ 및 C(프로필)₂를 이용한다.
- [0187] 다른 구현예에서, 본 발명은 X^2 기들로서

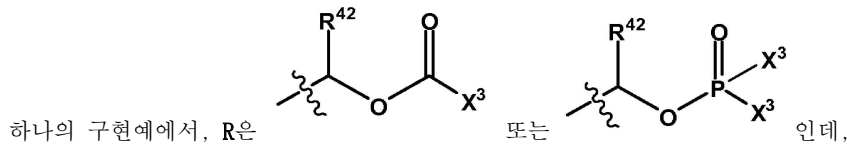


- [0188]
- [0189] -OMe, -OEt, -O-이소프로필, O-이소부틸, O-3 차 부틸, -O-COMe, -O-C(=O)(이소프로필), -O-C(=O)(이소부틸), -O-C(=O)(3 차 부틸), -O-C(=O)-NMe₂, -O-C(=O)-NHMe, -O-C(=O)-NH₂, -O-C(=O)-N(H)-CH(R⁴¹)-CO₂Et(식 중, R⁴¹은 측쇄 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 필수 아미노산에 존재하는 측쇄기들로부터 선택되는 C_3-C_9 헤테로사이클릴기임), -O-P(=O)(OMe)₂, -O-P(=O)(O-이소프로필)₂ 및 -O-P(=O)(O-이소부틸)₂를 이용한다. 각각의 복소환은 1 개 이상, 바람직하게는 1 개 내지 3 개의 C_1-C_3 알킬, -OH, 아미노기 및/또는 카르복실기로 선택적으로 치환된다.



- [0190] 다른 구현예에서, 하나의 구현예에서, R은 (식 중,
- [0191] X^3 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_9 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_9 헤테로아릴이고;
- [0192] R^{42} 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_9 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_9 헤테로아릴임)이다.
- [0193] 각각의 복소환은 1 개 이상, 바람직하게는 1 개 내지 3 개의 C_1-C_3 알킬, -OH, 아미노기 및/또는 카르복실기로 선택적으로 치환된다.

[0194]



[0195]

여기서 각각의 X^3 은 독립적으로 아미노, 하이드록실, 머캅토, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_9 헤테로사이클릴, C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_3 - C_9 헤테로아릴, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬아미노, C_1 - C_6 디알킬아미노, C_1 - C_6 알킬티오, 담즙산계 알콕시기, 당부, PEG부 및 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}^{40})\text{CH}_2\text{X}^4\text{R}^{40}$ 인데, 여기서

[0196]

X^4 는 O, S, S=O 및 SO_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0197]

각각의 R^{40} 은 독립적으로 C_{10} - C_{22} 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_9 헤테로사이클릴, C_6 - C_{10} 아릴, C_3 - C_9 헤테로아릴, C_1 - C_8 알킬렌 또는 C_1 - C_8 헤테로알킬렌이며;

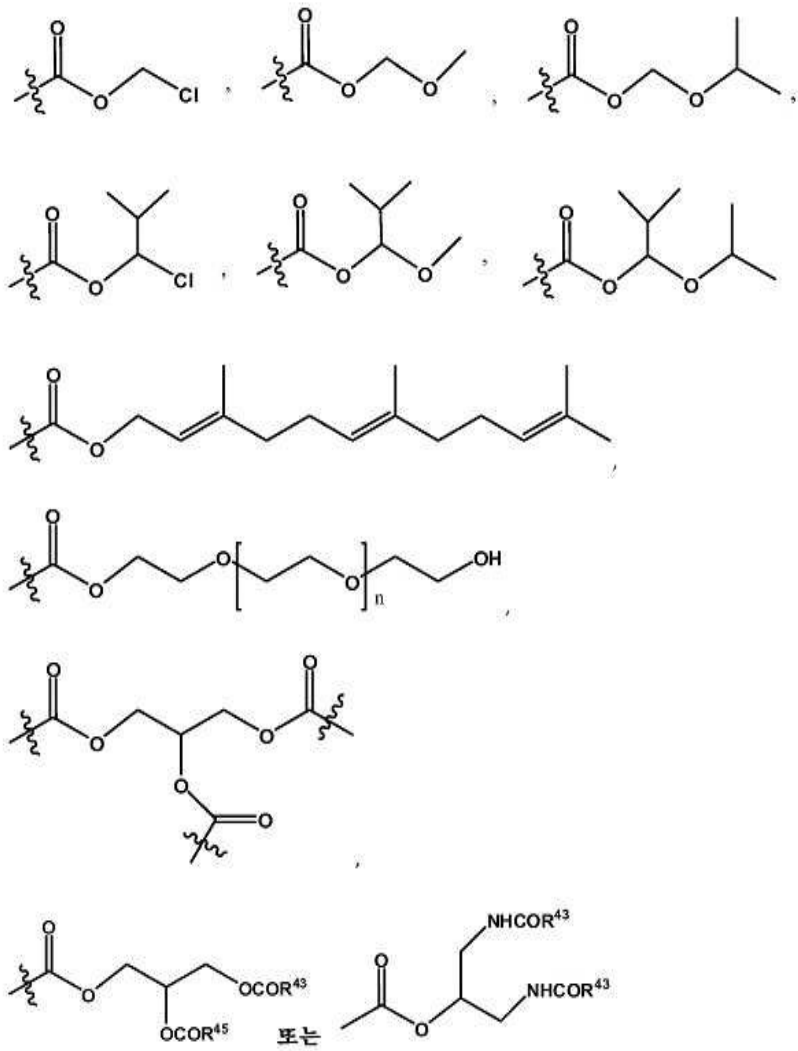
[0198]

R^{42} 는 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_9 헤테로사이클릴, C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_3 - C_9 헤테로아릴이다.

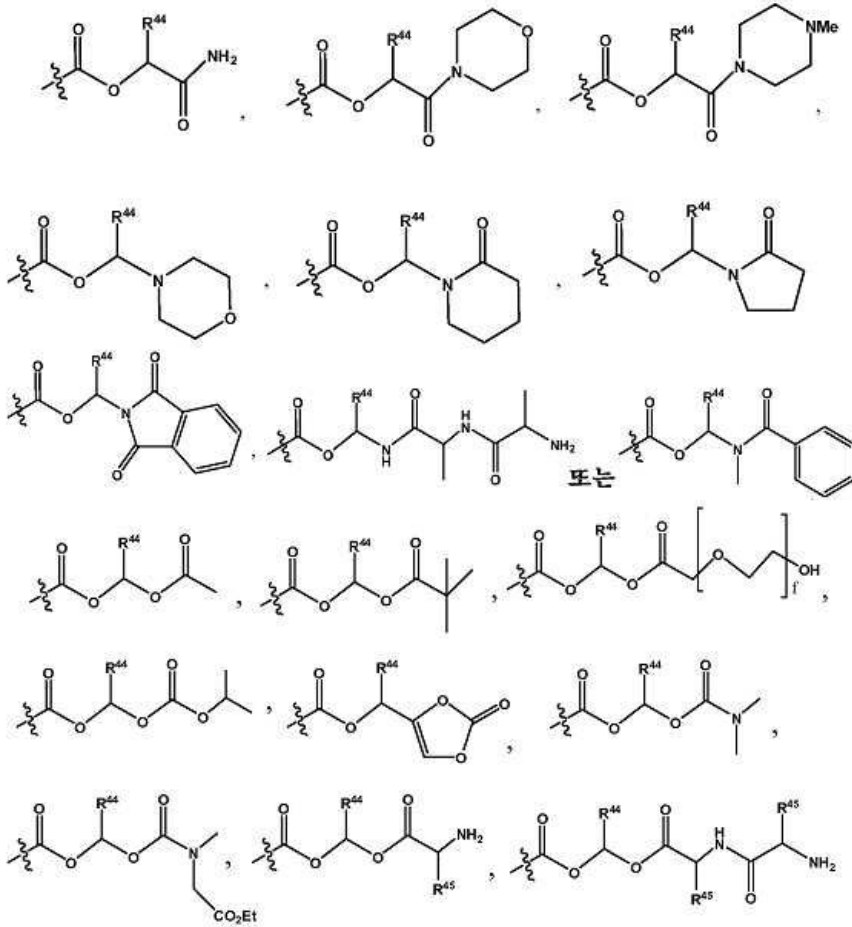
[0199]

몇몇 구현예들에서, R^{42} 는 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_9 헤테로사이클릴, C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_3 - C_9 헤테로아릴이며; 각각의 X^3 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_9 헤테로사이클릴, C_6 - C_{10} 아릴, C_3 - C_9 헤테로아릴, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬아미노, C_1 - C_6 디알킬아미노 또는 C_1 - C_6 알킬티오이다.

[0200] 몇몇 구현예들에서, R은 하기 구조들에 의해 표시된다:



[0201]



[0202]

[0203]

[0204]

(상기와 같은 예들에 있어서,

R^{43} 은 C_{10} - C_{22} 알킬 또는 알킬렌이고, R^{44} 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이며, R^{45} 는 천연 발생 알파 아미노산들에 존재하는 측쇄 알킬기들을 나타냄);

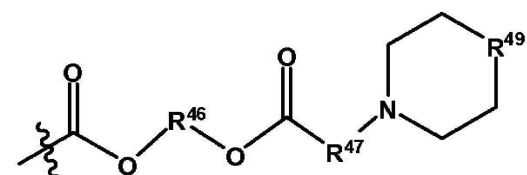
[0205]

[0206]

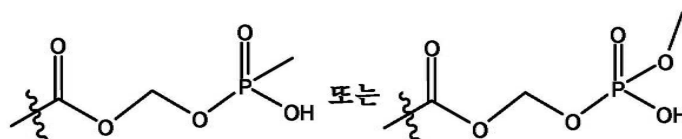
(상기 식 중, R^{46} 은 $(CH_2)_n$ 이고, f 는 2 내지 4이며, $CO-R^{47}-NH_2$ 는 아미노아실기를 나타냄)

[0207]

[0208]



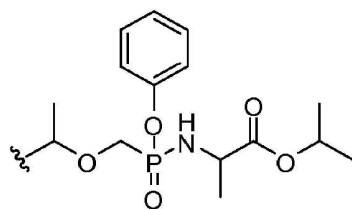
(상기 식 중, R^{46} 은 $(CH_2)_n$ 이고, n 은 2 내지 4이며, R^{47} 은 $(CH_2)_n$ 이고, n 은 1 내지 3이며, R^{49} 는 H 또는 NMe임)



[0209] 하나의 구현예에서, R은 이다.

[0210] 하나의 양태에서, R은 $-C(R^{200}, R^{201})O(R^{202}, R^{203})P(O)OR^{204}NR^{205}, R^{206}$ 으로서, 여기서 각각의 $R^{200}, R^{201}, R^{202}, R^{203}, R^{204}, R^{205}$ 및 R^{206} 은 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_9 헤테로사이클릴, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_9 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 치환된다.

[0211] 몇몇 구현예에서, R은 $-CH(R^{201})OCH_2P(O)OR^{204}NHR^{206}$ 으로서, 여기서 R^{201} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, R^{204} 는 선택적으로 치환된 페닐이다. 하나의 구현예에서, R^{206} 은 $-CHR^{207}C(O)OR^{208}$ 로서, 여기서 R^{207} 은 천연 발생 아미노산 측쇄 및 이의 $-CO_2H$ 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{208} 은 C_1-C_8 알킬이다. 하나의 구현예에서, R^{206} 은 1 개 내지 3 개의 $CO_2H, SH, NH_2, C_6-C_{10}$ 아릴 및 C_2-C_{10} 헤테로아릴로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.



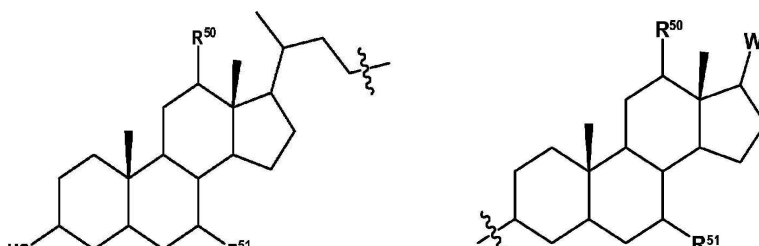
[0212] 몇몇 구현예들에서, R은 이다.



[0213] 하나의 구현예에서, R은

[0214] (식 중, Y^1 은 $-C(R^{38})_2$ 로서, 여기서 각각의 R^{38} 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_9 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_9 헤테로아릴임)이다.

[0215] 본 발명의 화합물을 만드는 데 사용될 수 있거나 본 발명의 화합물을 만들도록 조정될 수 있는, 다양한 폴리에틸렌 글리콜(PEG)부들 및 이것들과 관련된 합성 방법들은 미국 특허 제6,608,076호; 제6,395,266호; 제6,194,580호; 제6,153,655호; 제6,127,355호; 제6,111,107호; 제5,965,566호; 제5,880,131호; 제5,840,900호; 제6,011,042호 및 제5,681,567호에 기술되어 있다.



[0216] 하나의 구현예에서, R은

[0217] (식 중,

[0218] R^{50} 은 -OH 또는 수소이고;

[0219] R^{51} 은 -OH 또는 수소이며;

[0220] W는 $-CH(CH_3)W^1$ 으로서;

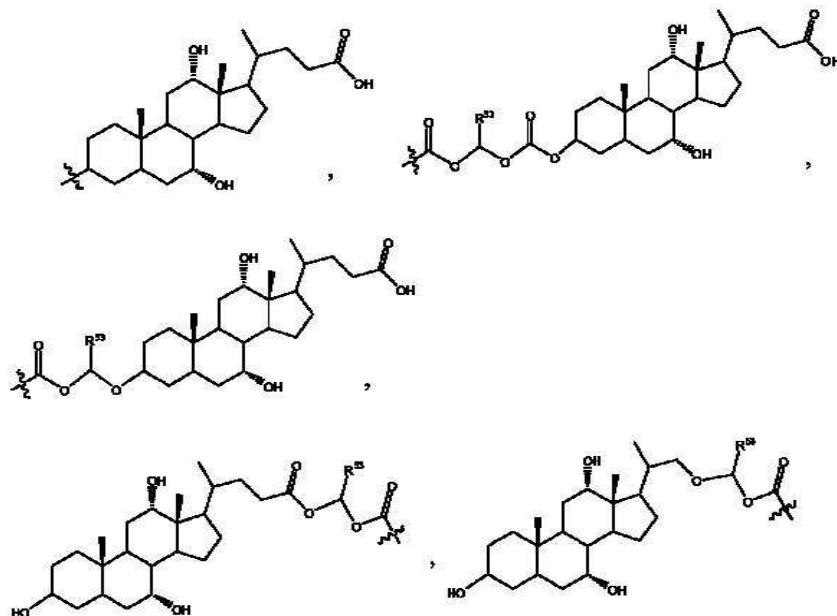
[0221] 여기서 W^1 은 생리적 pH에서 선택적으로는 음으로 하전되는 부를 포함하는 치환된 C_1-C_8 알킬기이고,

[0222] 상기 부는 CO_2H , SO_3H , SO_2H , $-P(O)(OR^{52})(OH)$, $-OP(O)(OR^{52})(OH)$ 및 OSO_3H 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0223] 여기서 상기 R^{52} 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_9 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_9 헤테로아릴 임)이다.

[0224] 각각의 복소환 및 헤테로아릴 고리계는 1 개 이상, 바람직하게는 1 개 내지 3 개의 C_1-C_3 알킬, -OH, 아미노기 및/또는 카르복실기로 선택적으로 치환된다.

[0225] 하나의 구현예에서, R은



[0226]

[0227] (식 중, R^{53} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬임)이다.

[0228] 다른 양태에서, R은 SO_3H 이다.

[0229] 다른 양태에서, R은 절단 가능한 링커(cleavable linker)를 포함하는데, 여기서 용어 “절단 가능한 링커”란, 생체 내 반감기가 짧은 링커를 말한다. 화합물 중 링커 Z의 분해는 활성 화합물을 방출하거나 생성한다. 하나의 구현예에서, 절단 가능한 링커의 반감기는 10 시간 미만이다. 하나의 구현예에서, 절단 가능한 링커의 반감기는 1 시간 미만이다. 하나의 구현예에서, 절단 가능한 링커의 반감기는 1 분 내지 15 분이다. 하나의 구현예에서, 절단 가능한 링커는, 구조 $C^*-C(=X^*)X^*-C^*$ (식 중, C^* 는 치환 또는 비치환된 메틸렌기이고, X^* 는 S 또는 O임)와의 연결부가 1 개 이상이다. 하나의 구현예에서, 절단 가능한 링커는 $C^*-C(=O)O-C^*$ 연결부를 1 개 이상 가진다. 하나의 구현예에서, 절단 가능한 링커는 $C^*-C(=O)S-C^*$ 연결부를 1 개 이상 가진다. 하나의 구현예에서, 절단 가능한 링커는 $-C(=O)N^*-C^*-SO_2-N^*-$ 연결부(식 중, N^* 는 -NH- 또는 C_1-C_6 알킬아미노임)를 1 개 이상 가진다. 하나의 구현예에서, 절단 가능한 링커는 에스터라제 효소에 의해 가수 분해된다.

[0230] 하나의 구현예에서, 링커는 자기 희생성 링커(self-immolating linker)로서, 미국 특허 공보 제2002/0147138호

(Firestone); PCT 출원 US 제05/08161호 및 PCT 공보 제2004/087075호에 개시된 것을 예로 들 수 있다. 다른 구현예에서, 링커는 효소들에 대한 기질이다. 일반적으로 문헌[Rooseboom et al., 2004, Pharmacol. Rev. 56:53-102]을 참조한다.

[0231]

약학 조성물

[0232]

본 발명의 추가의 양태에서, 본원에 기술된 화합물들 중 임의의 것과, 적어도 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0233]

다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물들 중 임의의 것과, 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0234]

이와 같은 조성물은 상이한 투여 경로용으로서 제형화될 수 있다. 경구 전달용으로 적당한 조성물들이 아마도 가장 빈번하게 사용될 것이긴 하지만, 사용될 수 있는 기타 다른 경로들로서는 경피, 정맥내, 동맥내, 폐내, 직장, 비내, 질내, 설하, 근육내, 복막내, 진피내, 두개내, 그리고 피하 경로들을 포함한다. 본원에 기술된 화합물들 중 임의의 것을 투여하는데 적당한 투여형으로서는 정제, 캡슐, 알약, 분말, 에어로졸, 좌제, 비경구 및 경구 액체, 예를 들어 현탁액, 용액 및 에멀전을 포함한다. 지속 방출 투여형, 예를 들어 경피 패치형도 사용될 수 있다. 모든 투여형들은 당업계의 표준인 방법들을 사용하여 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., A. Oslo editor, Easton Pa. 1980) 참조).

[0235]

약학적으로 허용 가능한 부형제들은 무독성의 것으로서 보조 투여되고, 본 발명의 화합물의 치료 이익에 악영향을 미치지 않는다. 이와 같은 부형제들은 임의의 고체, 액체 또는 반고체일 수 있거나, 또는 에어로졸 조성물의 경우에는 기체상 부형제가 당업자에 의해 일반적으로 이용 가능하다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 당업계에 알려진 방법들이 사용되는 통상의 수단에 의해 제조된다.

[0236]

본원에 개시된 조성물들은 약학 제조에서 일반적으로 사용되는 비이클 및 부형제, 예를 들어 활석, 아라비아 고무, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 코코아 버터, 수성 또는 비수성 용매, 오일, 과립된 유도제, 글리콜 등 중 임의의 것과 함께 사용될 수 있다. 착색제와 향미제도 또한 제조물, 구체적으로 경구 투여용 제조물에 첨가될 수 있다. 물 또는 생리학적으로 양립 가능한 유기 용매, 예를 들어 에탄올, 1,2-프로필렌글리콜, 폴리글리콜, 설포시화디메틸, 지방 알코올, 트리글리세라이드, 글리세린의 부분 에스테르 등이 사용되어 용액이 제조될 수 있다.

[0237]

고체 약학 부형제로서는 전분, 셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 활석, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 몰트, 쌀, 밀가루, 회분, 실리카겔, 스테아르산마그네슘, 스테아르산나트륨, 모노스테아르산글리세롤, 염화나트륨, 건조 탈지유 등을 포함한다. 액체 및 반고체 부형제들은 글리세롤, 프로필렌글리콜, 물, 에탄올 및 다양한 오일(석유와, 동물, 식물 및 합성 기원의 오일, 예를 들어 낙화생유, 대두유, 팜유, 참기름 등을 포함함)으로부터 선택될 수 있다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 조성물은 α -토코페롤, 아라비아 고무 및/또는 하이드록시프로필셀룰로스 중 1 개 이상을 포함한다.

[0238]

하나의 구현예에서, 본 발명은 지속 방출형 제형, 예를 들어 본원에 제공된 화합물을 유효량만큼 포함하는 약물 데포 또는 패치를 제공한다. 다른 구현예에서, 패치는 알파-토코페롤의 존재 하에 아라비아 고무 또는 하이드록시프로필셀룰로스를 별도로 또는 함께 추가로 포함한다. 바람직하게 하이드록시프로필셀룰로스의 평균 MW는 10,000 내지 100,000이다. 더 바람직한 구현예에서, 하이드록시프로필셀룰로스의 평균 MW는 5,000 내지 50,000이다.

[0239]

본 발명의 화합물들 및 약학 조성물들은 단독으로, 또는 기타 다른 화합물들과 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물들 및 약학 조성물들이 다른 제제와 함께 투여될 때, 상기 화합물 및 약학 조성물과 다른 제제 모두의 약리학적 효과들이 동시에 환자의 체내에서 나타나는 임의의 방식으로 공동 투여가 이루어질 수 있다. 그러므로, 공동 투여는 본 발명의 화합물과 기타 다른 제제 둘 다를 투여함에 있어서 단일의 약학 조성물, 동일한 투여형 또는 심지어 동일한 투여 경로가 사용될 것을 필요로 하지 않거나, 또는 2 개의 제제가 정확히 동시에 투여될 것을 필요로 하지 않는다. 그러나 공동 투여는, 실질적으로 동일한 시간에 동일한 투여형과 동일한 투여 경로를 통해 가장 편리하게 이루어질 것이다. 분명한 점은, 이와 같은 투여는, 본 발명에 따른 신규 약학 조성물 중 2 개의 활성 성분들을 동시에 전달함으로써, 가장 유리하게 이루어진다는 점이다.

[0240]

치료 방법

[0241]

본 발명의 양태들에서는, 조직 및/또는 세포 산소화를 증가시키는 방법으로서, 본원에 기술된 화합물들 또는 조

성물들 중 임의의 것의 투여를 필요로 하는 피험체에 이 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것을 치료학적 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0242] 본 발명의 양태들에서는, 피험체내 헤모글로빈 S의 산소 친화도를 증가시키는 방법으로서, 본원에 기술된 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것의 투여를 필요로 하는 피험체에 이 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것을 치료학적 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0243] 본 발명의 양태들에서는, 산소 결핍과 연관된 병태를 치료하는 방법으로서, 본원에 기술된 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것의 투여를 필요로 하는 피험체에 이 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것을 치료학적 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.




[0244] 본 발명의 추가의 양태들에서는, 겸상 적혈구 빈혈과 연관된 산소 결핍을 치료하는 방법으로서, 본원에 기술된 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것의 투여를 필요로 하는 피험체에 이 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것을 치료학적 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0245] 본 발명의 추가의 양태들에서는, 겸상 적혈구 질병을 치료하는 방법으로서, 본원에 기술된 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것의 투여를 필요로 하는 피험체에 이 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것의 화합물을 치료학적 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 본 발명의 또 다른 양태들에서, 암, 폐질환, 뇌졸중, 고산병, 궤양, 욕창, 알츠하이머병, 급성 호흡기 질환 증후군 및 외상을 치료하는 방법으로서, 본원에 기술된 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것의 투여를 필요로 하는 피험체에 이 화합물들 또는 조성물들 중 임의의 것의 화합물을 치료학적 유효량만큼 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0246] 합성 방법들

[0247] 본원에 기술된 화합물들을 만드는 특정 방법들도 또한 제공된다. 반응들은 바람직하게는 본 개시 내용을 읽었을 때 당업자에게 명백할, 적당한 비활성 용매 중에서, 박층 크로마토그래피, $^1\text{H-NMR}$ 등에 의해 관찰되는, 반응의 실질적인 종료를 보장하기에 충분한 기간 동안 수행된다. 만일 반응 속도가 증가될 필요가 있다면, 반응 혼합물은 당업자에게 널리 알려져 있는 바와 같이 가열될 수 있다. 필요하다면, 최종 화합물과 중간체 화합물은, 본 개시 내용을 읽었을 때 당업자에게 명백할 바와 같이, 당업계에 알려진 다양한 방법, 예를 들어 결정화, 침전법, 컬럼 크로마토그래피 등에 의해 정제된다.

[0248] 화학식 I의 화합물을 합성하는 예시적이면서 비제한적인 방법은 이하에 개략적으로 나타내어져 있다.

[0249] 이하 반응식들에서, ,  및  는 본원에 기술된 바와 같은 고리 A, 고리 B 및 고리 C를 말하고;

[0250] A^5 및 B^5 는 독립적으로 NR^{70} , O, S, S(O)_x , NBOC , CH_2 , CHR^{70} , $\text{C(R}^{70})_2$ 이되, 다만 A^5 또는 B^5 중 오직 하나만이 고리 내에 존재하면, A^5 또는 B^5 는 CH_2 , CHR^{70} , $\text{C(R}^{70})_2$ 이 아니고, A^5 및 B^5 가 둘 다 고리 내에 존재할 때, 이 둘 다는 CH_2 , CHR^{70} , $\text{C(R}^{70})_2$ 이 아니며;

[0251] R^{70} 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 본원에 정의된 바와 같은 R^{14} 로서 정의되고;

[0252] X 및 X^5 는 이탈기를 나타내는 것으로서, Cl, F, Br 및 I로부터 독립적으로 선택되며;

[0253] R^{71} 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

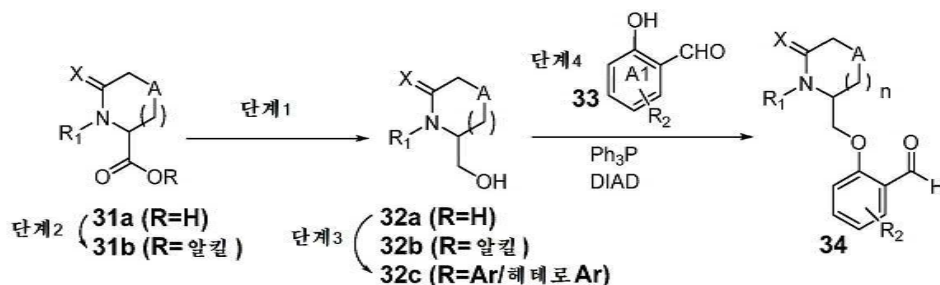
[0254] R^{72} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며;

[0255] n은 0, 1 또는 2이고; 및

[0256] 상기 구조들에서 이미 사용된 변인들이 이하 반응식들에서 사용되는 경우, 그 맥락은 해당 변인이 말하는 것이 무엇인지에 대해 명백하게 만든다.

[0257] 일반적인 합성 반응식들

반응식 1



구조(34)를 가지는 화합물들은 일반적 합성 반응식(1)을 통하여 합성될 수 있다. 카르복실산 유도체(31)의 환원으로부터 구리-매개 N-아릴화 반응(CuI, Ar-I, 염기, 예를 들어 N,N-디메틸에틸렌디아민 및 인산칼륨, 열)을 통해 N-유도체화될 수 있는 하이드록시메틸 유사체(32)가 제조되며, 그 결과 핵심 하이드록시메틸 중간체(32)가 제조된다. 트리페닐포스핀 또는 중합체 지지 트리페닐포스핀 중 어느 하나가 이용되는 통상의 미즈노부 조건들을 통해, 32와 페놀 알데히드(33)의 커플링으로부터 원하는 알데히드 유사체(34)가 제조된다.

일반적 방법 단계 1 - 카르복실산 유도체(1)의 메틸 알코올(2)로의 환원: 0℃에서 MeOH 또는 EtOH(2 ml 내지 10 ml) 중 카르복실산(1)(1 mmol 내지 10 mmol) 현탁액에 SOCl₂(1.5 당량)를 첨가하였다. 이는 실온에서 1 시간 내지 12 시간 동안 교반한 다음, 농축을 통해 모든 용매를 제거하고 나서, 고진공 하에 건조시킨 결과, 상응하는 메틸 또는 에틸 에스테르가 제조되었다. 에스테르는 MeOH 또는 EtOH(5 ml 내지 30 ml) 중에 용해하였으며, 이 용액에 NaBH₄(1 당량 내지 4 당량)를 첨가하였는데(0℃), 이 혼합물의 온도를 실온까지 승온하고, 1 시간 내지 24 시간 더 교반하였다. 이 혼합물은 포화 NH₄Cl로 급랭하였고, 불용물들을 여과로 걸렀으며, 여과물은 농축하였는데, 그 결과 미정제 생성물이 제조되었고, 이 미정제 생성물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제한 결과, 상응하는 하이드록시메틸렌 화합물(32)이 제조되었다.

일반적 방법 단계 2 - N-알킬화(1a에서 1b): 카르복실산염(31a)(R₁ = H)은 처음에 알킬화한 다음, 환원시킬 수 있으며, 그 결과 N-알킬 하이드록시메틸렌 유사체(31b)(R₁ = 알킬)가 제조된다. 통상의 과정에서, 카르복실산염(31a)(1 mmol 내지 10 mmol)은 처음에 DMF(2 ml 내지 20 ml) 중에 용해하는데: 이후 이것에 염기, 예를 들어 NaH 또는 Cs₂CO₃(1 당량 내지 1.2 당량)을 첨가하였고, 그 다음 할로젠화알킬(예를 들어, BnBr)(0.9 당량 내지 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응은 실온에서 진행하였으며, 0.5 시간 내지 24 시간 동안 40℃ 내지 115℃까지 가열하였다. 워크업 A에 있어서, 반응 혼합물에 물을 첨가하였으며, 이때 침전된 생성물은 수집한 다음, 물로 세정하고 나서, 예비-HPLC 또는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 정제를 거쳤다. (침전되지 않았던 생성물들에 대한) 워크업 B에서는, 희석된 HCl 또는 수성 NH₄Cl을 0℃에서 첨가하였으며, 그 결과 pH가 약 7로 조정되었는데, 이때 반응 혼합물은 아세트산에틸 또는 디클로로메탄 및 수성 염화나트륨 사이에 분배되었고, 유기층을 분리 및 건조하였으며, 진공 하에 용매를 제거한 결과, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물은 적절한 반응 용매 혼합물(예를 들어, 아세트산에틸/헥산), 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

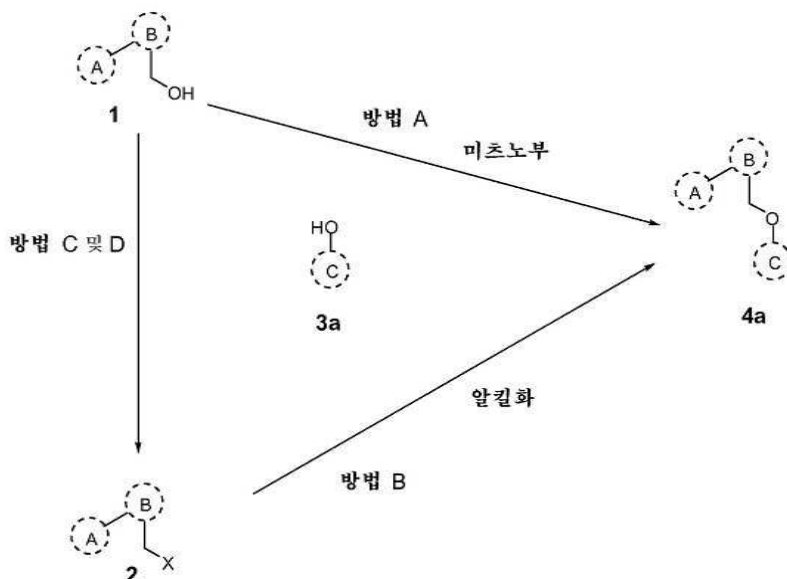
일반적 방법 단계 3 - 구리 매개 N-아릴화(32a에서 32c): 환형 아민들(X = H, H)에 대해서, iPrOH(0.5 ml 내지 10 ml) 중 하이드록시메틸렌 화합물(32a)(1 mmol 내지 10 mmol) 및 (헤테로)아릴 요오드화물(1 당량 내지 1.5 당량)의 용액에, 에틸렌 디올(1.3 당량) 및 CuI(6.7 mol%)가 첨가된 후, K₂PO₄(1.3 당량)가 첨가되었으며, 그 다음 이는 탈기되었고, 88℃에서 6 시간 내지 24 시간 동안 가열되었다. 대안적으로, 락탐(X = O)에 대해서, 디옥산(2 ml 내지 20 ml) 중 (헤테로)아릴 요오드화물(1 당량 내지 1.5 당량) 및 하이드록시메틸렌 화합물(32a)(1 mmol 내지 10 mmol) 용액에, CuI(0.17 당량), N,N-디메틸에틸렌디아민(0.17 당량) 및 K₃PO₄(1.7 당량)가 첨가된 다음, 이는 탈기되었고, 100℃에서 6 시간 내지 48 시간 동안 가열되었다.

두 개의 과정들에 대한 워크업: 반응 혼합물은 실온까지 냉각되었고, 혼합물은 EtOAc 및 물로 희석되었으며, 유기층이 분리되었고, 수성층은 EtOAc로 추출되었으며, 유기층은 합하여져 염수로 세정된 다음, 건조 및 농축된 결과, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물은 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되었으

며, 그 결과 N-아릴/헤테로아릴 화합물(32c)이 제조되었다.

[0265]

일반적 방법 C - 미츠노부 조건들: 무수 THF(1 ml 내지 10 ml) 중 하이드록실 (헤테로)아릴알데히드 유도체들 (17)(0.1 mmol 내지 2 mmol), 치환된 메틸렌 알코올(33)(0.8 당량 내지 1.2 당량) 및 (중합체 지지된) PPh_3 (1 당량 내지 1.5 당량)의 혼합물은 질소 대기 하에 용해가 종료될 때까지 교반하였다. 이 용액은 얼음조 상에서 0 °C까지 냉각하였고, 여기에 THF 또는 톨루엔 중 DIAD 또는 DEAD(1.1 당량)를 1 분 내지 20 분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 얼음 냉각조는 90 분에 걸쳐 켜고, 상기 혼합물은 RT에서 2 시간 내지 48 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 실리카 패드를 통하여 여과하였다. 실리카는 아세트산에틸 2 ml 내지 20 ml로 세정하였다. 합하여진 여과물들을 증발시켰고, 잔류물은 고진공 하에서 건조시켰다. 잔류물은 예비-HPLC 또는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.



[0266]

[0267]

치환된 메틸렌 알코올(1) 및 하이드록실아릴알데히드 유도체(3a)들로부터 아릴옥시에테르 유사체(4a)들을 제조하기 위한 **일반적 방법 A:** 무수 THF(1 ml 내지 10 ml) 중 하이드록실 (헤테로)아릴알데히드 유도체(3a)들(0.1 mmol 내지 2 mmol) 및 치환된 메틸렌 알코올(1)(0.8 당량 내지 1.2 당량) 및 PPh_3 (1 당량 내지 1.5 당량)의 혼합물을 용해가 종료될 때까지 질소 대기 하에 교반하였다. 이 용액은 얼음조 상에서 0°C까지 냉각하였으며, 여기에 THF 또는 톨루엔 중 DIAD 또는 DEAD(1.1 당량)를 1 분 내지 20 분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 얼음 냉각조는 90 분에 걸쳐 켜고, 혼합물은 RT에서 2 시간 내지 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물은 10 분 동안 교반한 다음, 실리카 패드를 통과하여 여과하였다. 실리카는 아세트산에틸 2 ml 내지 20 ml로 세정하였다. 합한 여과물들을 증발시키고, 잔류물은 고진공 하에서 건조하였다. 잔류물은 예비-HPLC 또는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0268]

치환된 메틸렌 할로겐화물(2) 및 하이드록실아릴알데히드 유도체(3a)들로부터 아릴옥시에테르 유사체(4a)들을 제조하기 위한 **일반적 방법 B:** DMF 또는 아세토니트릴(1 ml 내지 10 ml) 중 하이드록실 (헤테로)아릴알데히드 유도체(3a)(0.1 mmol 내지 2 mmol, 1 당량 내지 4 당량)들, 치환된 메틸렌 염화물 또는 브롬화물(2)(1 당량) 및 K_2CO_3 (2 당량 내지 5 당량)의 혼합물(촉매량만큼의 NaI 또는 Bu_4NI 도 첨가될 수 있음)을 0.5 시간 내지 8 시간 동안 질소 대기 하에 120°C로 가열하거나 또는 RT에서 교반하였다. 워크업 A에서, 이 반응 혼합물에 물을 첨가하였으며, 이때 침전된 생성물은 수집하여 물로 세정한 다음, 예비-HPLC 또는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 정제를 수행하였다. (침전되지 않았던 생성물들에 대한) 워크업 B에서, 희석된 HCl 또는 수성 NH_4Cl 이 첨가되어 (0°C) pH가 약 7로 조정되었으며, 반응 혼합물은 아세트산에틸 또는 디클로로메탄과 수성 염화나트륨 사이에 분배되었고, 유기층을 분리 및 건조하였으며, 진공 하에 용매를 제거하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물은 적당한 용매 혼합물(예를 들어, 아세트산에틸/헥산)을 사용하는 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

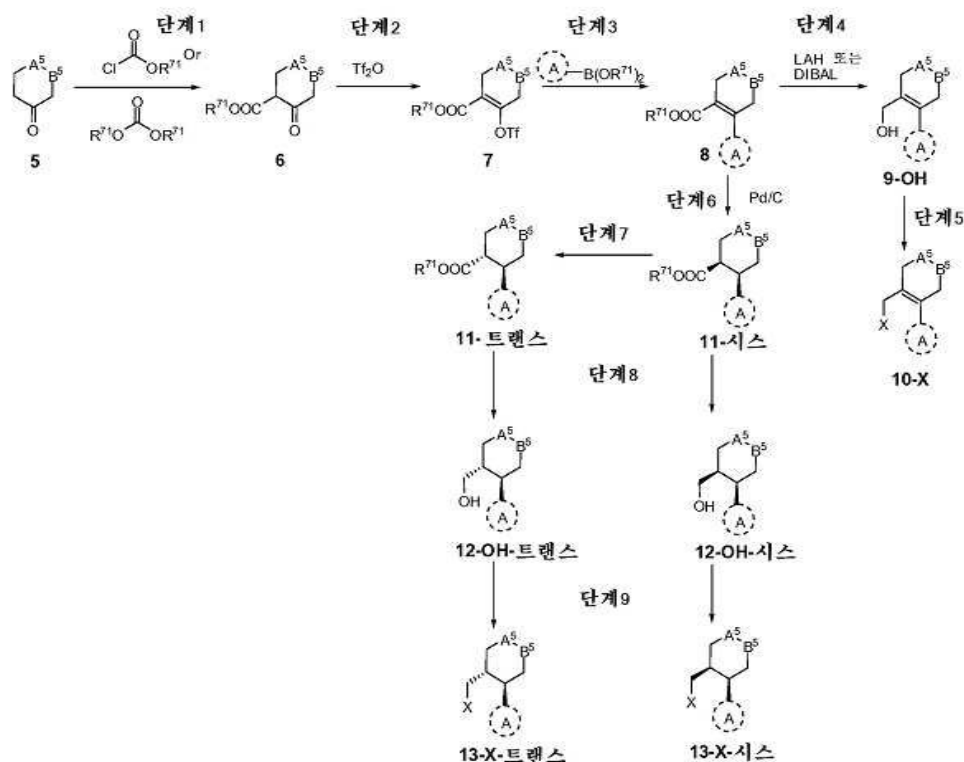
[0269]

치환된 염화메틸렌(2a)을 제조하기 위한 **일반적 방법 C:** 0°C 또는 RT에서 DCM(1 ml 내지 10 ml) 중 치환된 메틸

렌 알코올(1)(0.1 mmol 내지 2 mmol)의 용액에, SOCl_2 (2 당량 내지 5 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물은 RT에서 10 분 내지 6 시간 동안 또는 반응이 종료되었음이 판단(LC/MS)될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물은 회전 증발기에서 농축 건조하였다. 미정제 염화물 잔류물은 톨루엔 중에 현탁하였으며, 초음파처리한 후, 농축 건조하였다. 본 과정은 3 회 반복하였으며, 진공 하에 건조하였는데, 그 결과 일반적으로 희백색 고체인 치환된 염화메틸렌(2)이 제조되었으며, 이 염화메틸렌은 추가의 정제를 거치지 않고 다음 단계에 사용되었다. 대안적으로, 상기 단계 후 여기에 1 N Na_2CO_3 수용액을 첨가하고, 그 결과 pH 약 8인 용액이 제조되었다. 혼합물은 DCM으로 추출하였으며(3×10 ml 내지 50 ml), 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 미정제 치환된 염화메틸렌(2a)으로 농축하였는데, 이 미정제 치환된 염화메틸렌은 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 100% 아세트산에틸-헥산)에 의해 정제하였다.

[0270] 치환된 브롬화메틸렌(2b)을 제조하기 위한 일반적 방법 D:

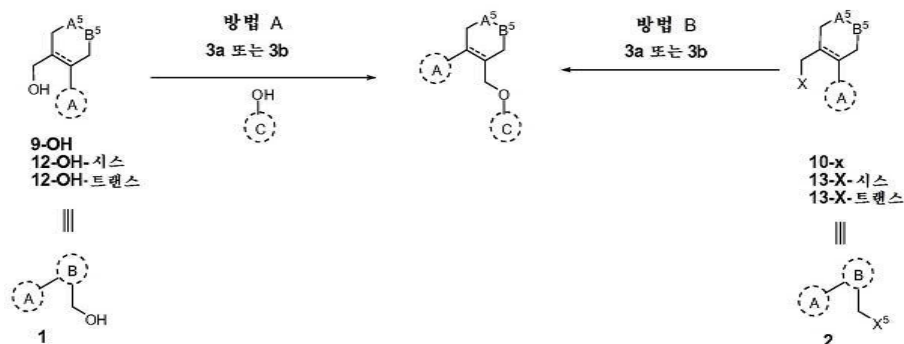
0°C 또는 RT에서 DCM(1 ml 내지 10 ml) 중 치환된 메틸렌 알코올(1)(0.1 mmol 내지 2 mmol)의 용액에, Ph_3PBr_2 (2 당량 내지 5 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물은 RT에서 10 분 내지 2 시간 동안 또는 반응이 종료되었음이 판단(LC/MS)될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물은 회전 증발기 상에서 농축 건조하였다. 잔류물은 실리카 겔상 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 100% 아세트산에틸-헥산)에 의해 정제하였으며, 그 결과 순수한 브롬화물(2b)이 제조되었다.



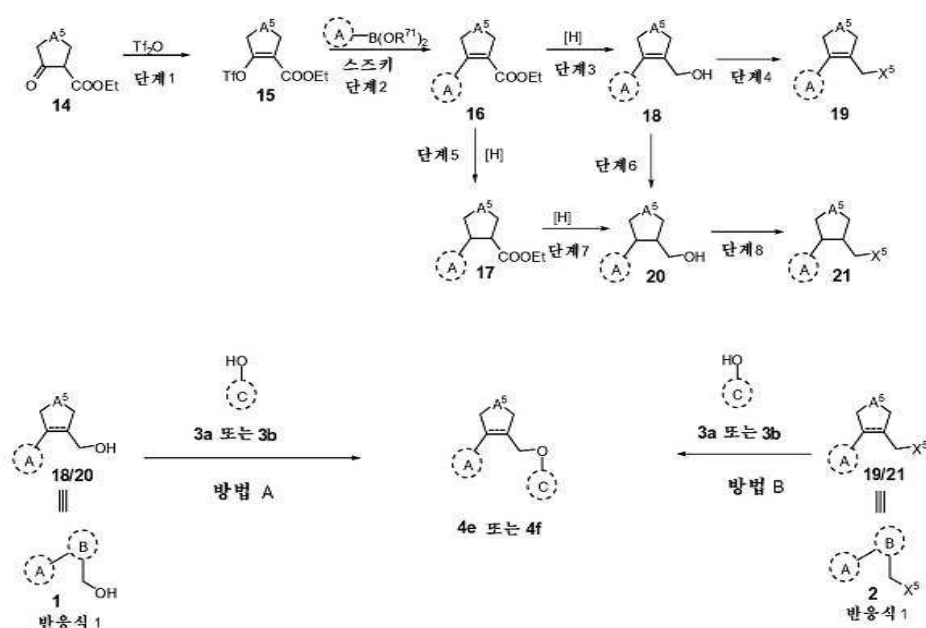
복소환 메틸렌 유도체들(9, 10, 12 및 13)을 제조하기 위한 일반적 방법 E: 복소환 케톤 유사체(5)와 클로로포름산염 또는 탄산디알킬의 축합을 통하여, (복소)환 베타-케톤 에스테르(6)가 제조된다(단계 1). 케톤 에스테르(6)는, 유기 염기, 예를 들어 후니그 염기(Hunig's base)의 존재 하에 트리플화제(triflating agent)(예를 들어, 트리플산 무수물) 처리에 의해 트리플레이트 중간체(7)로 전환된다(단계 2). 트리플레이트(7)와 보론산 또는 에스테르의 스즈키 커플링(Suzuki coupling)을 통하여, 헤테로사이클로헥센 카르복실산염(8)이 제조된다(단계 3). LAH 또는 DIBAL에 의한 에스테르기의 후속 환원으로부터 상응하는 알코올(9-OH)이 제조된다(단계 4). 알코올(9-OH)과 염화티오닐, Ph_3PBr_2 (또는 $\text{CBr}_4\text{-Ph}_3\text{P}$ 또는 PBr_3) 또는 알킬/아릴설폰일 염화물의 추가 반응으로부터 상응하는 10-X 염화물, 브롬화물 또는 설포산염이 제조된다(단계 5).

대안적으로, 헤테로사이클로헥센 카르복실산염(8)의 이중 결합은 팔라듐 촉매화 수소 첨가 조건 하에서 환원되고, 그 결과 시스-헤테로사이클로헥센 카르복실산염(11-시스) 카르복실산염이 제조된다(단계 6). LAH 또는 DIBAL에 의한 11-

시스의 에스테르기의 환원을 통하여 시스-알코올(**12-OH-시스**)이 제조된다(단계 8). 알코올(**12-OH-시스**)의, 자체의 염화물, 브롬화물 또는 설포산염(예를 들어, 메실산염, 토실산염)(**13-X-시스**)으로의 전환은, 염화티오닐 또는 Ph_3PBr_2 또는 염화설포닐(예를 들어, 염화메실 또는 염화토실)과의 반응에 의해 달성될 수 있다(단계 9). 시스-사이클로헥산 카르복실산염(**11-시스**)은 또한 알코올 알콕시화물(예를 들어, 에톡시화물) 용액 처리에 의해 열역학적으로 더 안정적인 트랜스-이성체(**11-트랜스**)로 이성체화될 수도 있다. 이와 유사하게, **11-트랜스** 에스테르의 **12-트랜스** 알코올 및 **13-X-트랜스** 할로겐화물로의 전환은, 상응하는 시스-이성체들에 대한 조건들과 유사한 조건, 즉 단계 8 및 단계 9의 조건들을 적용함으로써 달성된다.



(복소)환 메틸렌 유도체들(**9, 10, 12** 및 **13**)과 하이드록실 (헤테로)아릴알데히드 유도체들(**3a/3b**)의, 일반적 방법 A 또는 B에 의한 커플링을 통하여, 상응하는 아릴옥시/헤테로아릴에테르 유사체들(**4c** 및 **4d**)이 제조된다.



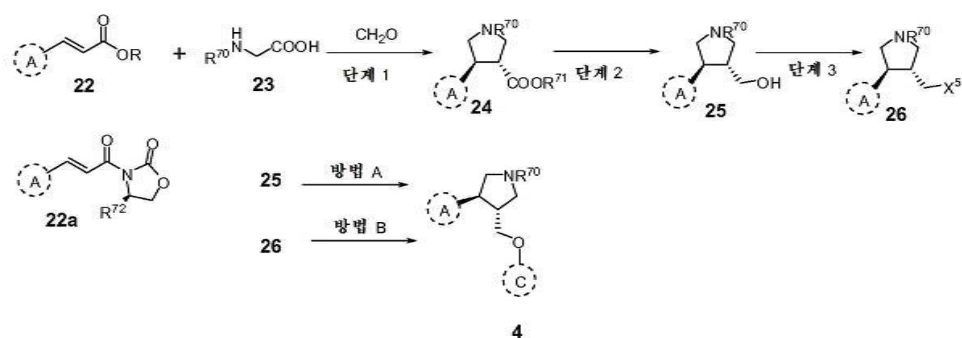
복소환 메틸렌 유도체들(**18, 19, 20** 및 **21**)을 제조하기 위한 일반적 방법 F 반응식 2: 케톤 에스테르(**14**)는, 유기 염기, 예를 들어 후니그 염기의 존재 하에 트리플화제(예를 들어, 트리플산 무수물) 처리에 의해 트리플레이트 중간체(**15**)로 전환된다(단계 1). 트리플레이트(**15**)와 보론산 또는 에스테르의 스즈키 커플링을 통하여 헤테로사이클로카르복실산염(**16**)이 제조된다(단계 2). 에스테르기의 LAH 또는 DIBAL에 의한 후속 환원을 통하여 상응하는 알코올(**18**)이 제조된다(단계 3). 알코올(**18**)의, 염화티오닐, Ph_3PBr_2 (또는 $\text{CBr}_4\text{-Ph}_3\text{P}$ 또는 PBr_3) 또는 알킬/아릴설포닐 염화물과의 추가 반응으로부터 상응하는 **19** 염화물, 브롬화물 또는 설포산염이 제조된다(단계 4).

대안적으로, 팔라듐 촉매화 수소 첨가 조건 하에서 **16**의 이중 결합은 환원되어, 포화 복소환 유사체(**17**)가 제조된다(단계 5). LAH 또는 DIBAL에 의한 **17**의 에스테르기의 환원을 통하여 알코올(**20**)이 제조된다(단계 7). 알코올(**20**)의, 자체의 염화물, 브롬화물 또는 설포산염(예를 들어, 메실산염, 토실산염)(**21**)으로의 전환은, 염화티

오닐 또는 Ph_3PBr_2 또는 염화설포닐(예를 들어, 염화메실 또는 염화토실)과의 반응에 의해 달성될 수 있다(단계 8).

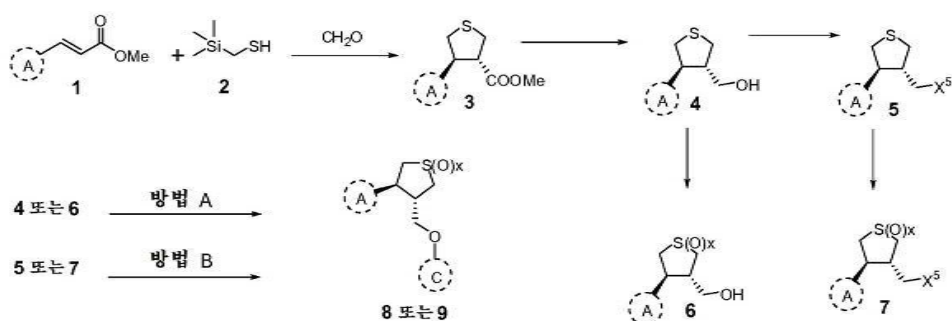
[0280] 일반적 방법 A 또는 B에 의한 (복소)환 메틸렌 유도체들(18, 19, 20 및 21)과 하이드록실 (헤테로)아릴알데히드 유도체들(3a/3b)의 커플링을 통하여, 상응하는 아릴옥시/헤테로아릴옥시에테르 유사체들(4e 및 4f)이 제조된다.

[0281] 키랄 피롤리딘 메틸렌 유도체들(25 및 26)은 본원에 나타난 반응 순서에 따라서 제조될 수 있다. 피롤리딘 에스테르(24)는, 현장에서 포름알데히드와 아미노산(23) 알켄으로부터 제조된 아조메틴-일리드와 알켄(22)의 1,3-이중 극성 고리 첨가 반응을 통해 제조된다(단계 1). 에스테르의 알코올(24)로의 후속 환원 및 추가의 전환(25)은 본원에 기술된 유사한 방법들에 의해 달성된다. 만일 키랄 보조기(chiral auxiliary group), 예를 들어 키랄 옥사졸리딘은 유도체(22a)가 사용되면, 광학 활성인 피롤리딘 유도체들(25 및 26)도 제조될 수 있다. 일반적 방법 A 또는 B에 의한 25 및 26과 하이드록실 (헤테로)아릴알데히드 유도체들(3a/3b)의 커플링을 통하여 상응하는 아릴옥시/헤테로아릴옥시에테르 유사체(4)가 제조된다.



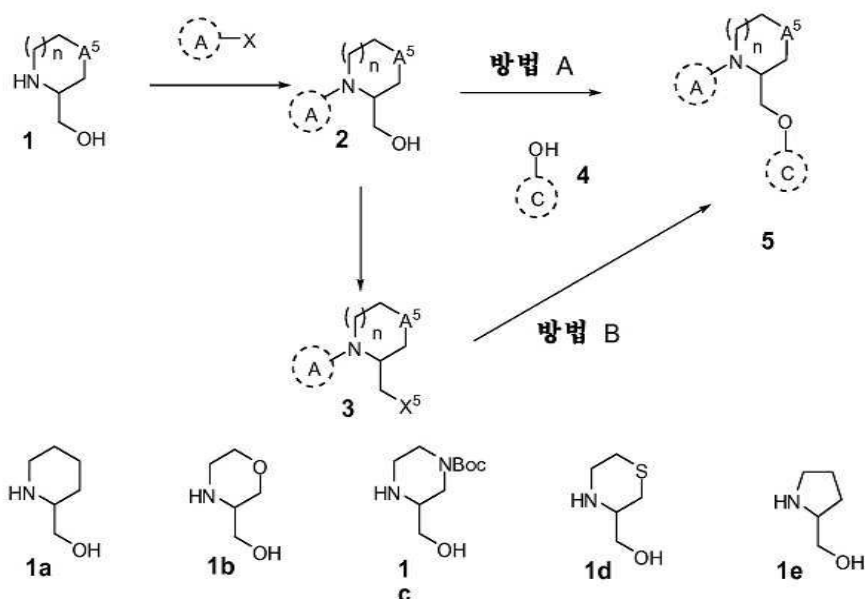
[0282]

[0283] 테트라하이드로티오펜들(즉, 20 및 21, $\text{A}^5=\text{S}$)의 일반적 합성과는 별도로 본원에 기술되어 있으며, 또한 이러한 부류의 유사체들에 대한 상이한 합성 접근법도 기술되어 있다.



[0284]

[0285] C-N 결합을 가지는 다른 복소환 유사체들(화합물 5)은 부호발트/하르트비크 아민화 조건들을 적용함으로써 합성된다. 환형 아민들(1) 다수는 시판되고 있다(예를 들어, 1a, 1b, 1c, 1d 및 1e).



[0286]

[0287]

화학식 -CONHR⁹⁵ 및 -CONHOR⁹⁵의 보호 아마이드들은, 당업자에게 알려진 방법들에 따라서 상응하는 아마이드로 전환, 예를 들어 가수 분해될 수 있다.

[0288]

전구 약물 합성

[0289]

에스테르 전구 약물 합성은 3 차 아민을 보유하는 유리 카르복실산과 함께 개시된다. 유리 산은 에스테르 생성을 위해 비양자성 용매 중에서 활성화되고, 그 다음, 비활성 염기, 예를 들어 트리에틸 아민의 존재 하에 유리 알코올기와 반응하며, 그 결과 에스테르 전구 약물이 제공된다. 카르복실산에 대한 활성화 조건은, 비양자성 용매 중에서, 선택적으로는 촉매량만큼의 디메틸 포름아미드와 함께 염화옥살릴 또는 염화티오닐을 사용하여 산 염화물을 생성한 후 증발시키는 것을 포함한다. 비양자성 용매의 예들로서는 염화메틸렌 및 테트라하이드로푸란 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 대안적으로, 활성화는 시약, 예를 들어 BOP(벤조트리아졸-1-일옥시 트리스(디메틸아미노) 포스포늄 헥사플루오로인산염) 등(문헌 [Nagy et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6373-6376]을 참조)을 사용한 다음, 유리 알코올과의 반응을 통해 동일계내에서 수행될 수 있다. 에스테르 생성물들의 분리는 유기 용매, 예를 들어 아세트산에틸 또는 염화메틸렌이 사용되는, 약산성 수용액에 대한 추출 후, 산성 수성상을 염기성으로 만들기 위한, 상기 산성 수성상의 염기 처리; 그 다음 유기 용매, 예를 들어 아세트산에틸 또는 염화메틸렌이 사용되는 추출; 유기 용매층의 증발; 그리고 용매, 예를 들어 에탄올로부터의 재결정화에 의해 수행될 수 있다. 선택적으로, 용매는 산, 예를 들어 HCl 또는 아세트산이 사용되어 산성화될 수 있으며, 그 결과 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 대안적으로, 미정제 반응물은 양자화된 형태의 설포나기들을 보유하는 이온 교환 컬럼을 통과한 후, 탈이온수로 세정되고, 수성 암모니아와 함께 용리된 다음, 증발될 수 있다.

[0290]

3 차 아민을 보유하는, 적당한 유리 산, 예를 들어 2-(N-모르폴리노)프로피온산 및 N,N-디메틸-베타-알라닌 등이 시판되고 있다. 시판되지 않는 산들은 문헌에 개시되어 있는 표준 과정들을 통하여 간단한 방식으로 합성될 수 있다.

[0291]

탄산염 및 카르바산염 전구 약물들은 유사한 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 아미노 알코올 및 디아민은 활성화제, 예를 들어 포스젠이나 카르보닐 디이미다졸이 사용되어 활성화되고, 그 결과 활성화된 탄산염이 제공될 수 있는데, 이 활성화된 탄산염은 이후 본원에서 사용되는 화합물상 알코올 및/또는 페놀 하이드록시 기와 반응하고, 그 결과 탄산염 및 카르바산염 전구 약물들이 제공될 수 있다.

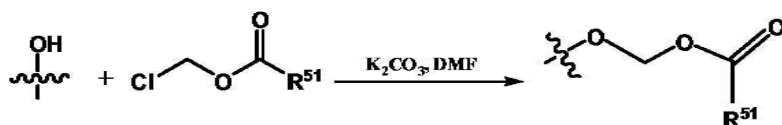
[0292]

본 발명의 화합물들을 제조하도록 사용 또는 변경될 수 있는 다양한 보호기들, 그리고 이것들과 관련된 합성 방법들은 참고 문헌[Testa et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, June 2003, Wiley-VCH, Zurich, 419-534] 및 [Beaumont et al., Curr. Drug Metab. 2003, 4:461-85]으로부터 변경될 수 있다.

[0293]

본원에는 참고 문헌[Sobolev et al., 2002, J. Org. Chem. 67:401-410]의 방법을 변경하여 전구 약물의 아실옥

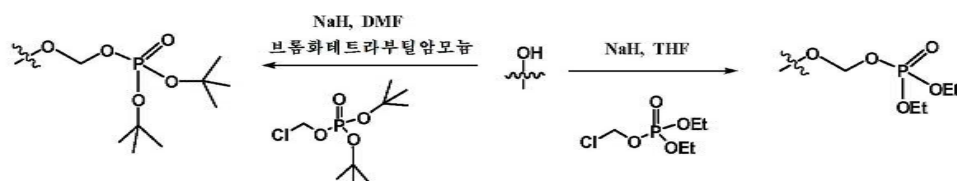
시메틸 버전을 합성하는 방법이 제공되어 있다.



[0294]

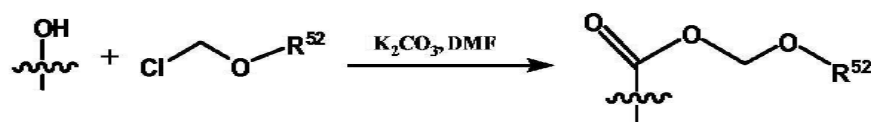
[0295] (R^{51} 은 C_1-C_6 알킬임)

[0296] 본원에는 참고 문헌[Mantyla et al., 2004, J. Med. Chem. 47:188-195]의 방법을 변경하여 전구 약물의 포스포노옥시메틸 버전을 합성하는 방법이 제공되어 있다.



[0297]

[0298] 본원에는 전구 약물의 알킬옥시메틸 버전을 합성하는 방법이 제공되어 있다.



[0299]

[0300] (R^{52} 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_9 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_9 헤테로아릴임)

[0301] **실시예**

[0302] 이하 실시예들은 본 발명의 다양한 구현예들을 예시하기 위한 목적으로 제공된 것으로서, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 의미는 아니다. 본 발명의 실시예들은 본원에 기술된 방법들과 함께 곧 바람직한 구현예들을 대표하는 것으로서, 예시적인 것일뿐, 본 발명의 범주에 대한 제한으로서 의도되는 것은 아니다. 청구범위의 범주에 의해 한정되는 바와 같은 본 발명의 사상 내에 포함된 기타 다른 용도들과 이에 가하여진 변화들은 당업자들에게 명백할 것이다.

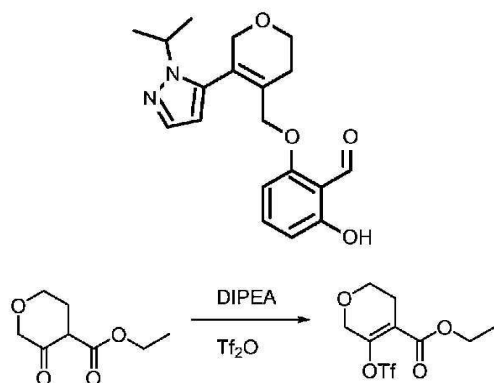
[0303] 이하 실시예들과 본 출원 전반에 걸쳐 사용된 축약어들은 다음과 같은 의미들을 가진다. 만일 정의되어 있지 않다면, 용어들은 일반적으로 허용되고 있는 의미들을 가진다.

°C	=	섭씨 온도
RT	=	실온
min	=	분
h	=	시간
μL	=	마이크로리터
mL	=	밀리리터
mmol	=	밀리몰
eq	=	당량
mg	=	밀리그램
ppm	=	100만당 부
atm	=	대기압
MS	=	질량 분광분석법
LC-MS	=	액체 크로마토그래피-질량 분광분석법
HPLC	=	고성능 액체 크로마토그래피
NMR	=	핵 자기 공명
Sat.	=	포화된
MeOH	=	메탄올
EtOH	=	에탄올
EtOAc	=	아세트산에틸
Et ₃ N	=	트리에틸아민
ACN	=	아세토니트릴
Ac ₂ O	=	아세트산 무수물
Na(OAc) ₃ BH	=	트리아세톡시수소화붕소나트륨
PBr ₃	=	삼브롬화인
Ph ₃ P	=	트리페닐포스핀
Ph ₃ PBr ₂	=	이브롬화트리페닐포스핀
CBr ₄	=	테트라브로모메탄
DMF	=	N,N-디메틸포름아미드
DCM	=	디클로로메탄
LAH/ LiAlH ₄	=	수소화리튬알루미늄
THF	=	테트라하이드로푸란
DIBAL	=	수소화다이소부틸알루미늄
DIAD	=	아조디카르복실산다이소프로필
DEAD	=	아조디카르복실산디에틸
DIPEA	=	N,N-디이소프로필에틸아민
Tf ₂ O	=	트리플루오로메탄설폰산(트리플산) 무수물
Pd(dppf)Cl ₂	=	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II), 착체

[0304]

[0305]

2-하이드록시-6-((5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)벤즈알데히드의 제조

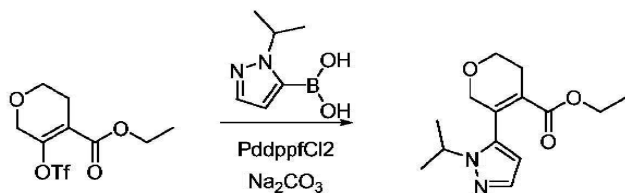


[0306]

[0307]

단계 1: -78°C에서 DCM(30 mL) 중 에틸 3-옥소테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트(1.0 g, 5.81 mmol) 용액에 DIPEA(1.22 mL, 6.97 mmol) 및 Tf₂O(1.08 mL, 6.39 mmol)를 첨가한 다음, 이의 온도를 실온까지 승온시킨 후, 실온에서 2 시간 동안 교반하고 나서, 이 용액을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하였으며,

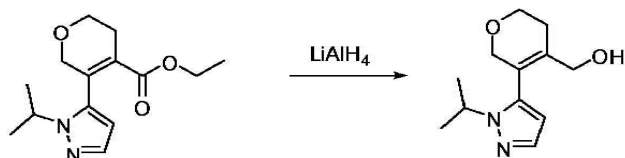
또한 건조 및 농축한 결과, 에틸 5-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-3,6-디하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트(2 g)가 미정제 생성물로서 제조되었다.



[0308]

[0309]

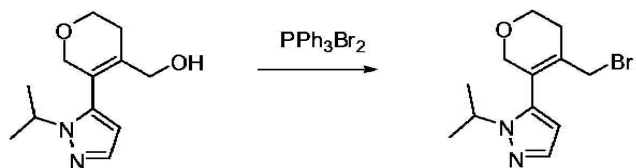
단계 2: 디옥산(20 ml) 중 에틸 5-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-3,6-디하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트(단계 1로부터 생성된 미정제물) 및 1-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.37 g, 5.82 mmol)의 용액에, 물(6 ml) 중 Pd(dppf)Cl₂(430 mg, 0.58 mmol) 및 Na₂CO₃(1.85 g, 17.46 mmol)를 첨가한 다음, 이 혼합물을 N₂로 5 분 동안 탈기하고 나서, 100℃에서 15 시간 동안 가열한 후, 다시 실온까지 냉각하고, 이 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하였으며, 유기층을 합한 후, 건조 및 농축한 결과, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이를 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 3:1)로 정제한 결과, 에틸 5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트(850 mg)가 제조되었다.



[0310]

[0311]

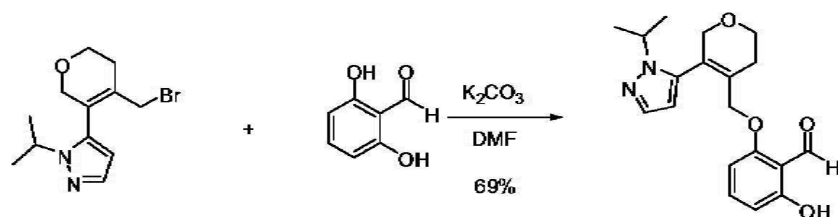
단계 3: -20℃에서 THF(10 ml) 중 에틸 5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트(600 mg, 2.27 mmol) 용액에 LiAlH₄(THF 중 1 M, 2.72 ml, 2.72 mmol)를 첨가하고 나서, 반응물을 -20℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 포화 NH₄Cl을 사용하여 급랭한 후, 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합하여진 유기물들을 염수로 세정하고 나서, 건조 및 농축한 결과, 미정제 오일이 제조되었는데, 이를 컬럼(헥산/EtOAc = 100:0에서 20:80)으로 정제한 결과, (5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)메탄올(500 mg)이 제조되었다.



[0312]

[0313]

단계 4: 실온에서 DCM(5 ml) 중 (5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)메탄올(300 mg, 1.35 mmol) 용액에 디브로모트리페닐포스포란(630 mg, 1.35 mmol)을 첨가하고, 이를 30 분 동안 교반한 후, DCM으로 희석한 다음, 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고 나서, 건조 및 농축한 결과, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이를 컬럼(헥산/EtOAc = 4:1)으로 정제한 결과, 5-(4-(브로모메틸)-5,6-디하이드로-2H-피란-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸(360 mg)이 제조되었다.



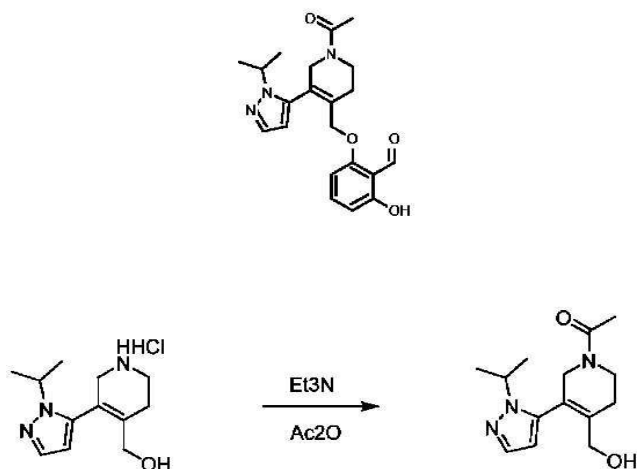
[0314]

[0315]

단계 5: DMF(6 ml) 중 5-(4-(브로모메틸)-5,6-디하이드로-2H-피란-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸(110 mg, 0.38 mmol) 및 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(100 mg, 0.76 mmol)의 용액에 K₂CO₃(110 mg, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 이를 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 물과 EtOAc로 희석하였더니, 유기층이 분리되었고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합한 다음, 염수로 세정하고 나서, 건조 및 농축한 결과, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이를 컬럼(헥산/EtOAc = 1:1)으로 정제한 결과, 2-하이드록시-6-((5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)벤즈알데히드(90 mg)가 제조되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.89 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.53 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.33(t, J=8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.97 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 343.3 [M+H]⁺.

[0316]

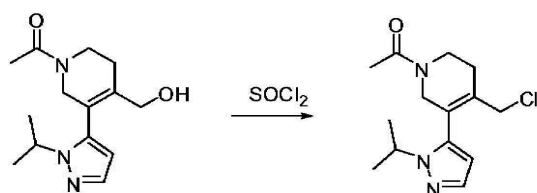
2-[[1-아세틸-5-(2-프로판-2-일피라졸-3-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]메톡시]-6-하이드록시벤즈알데히드의 제조



[0317]

[0318]

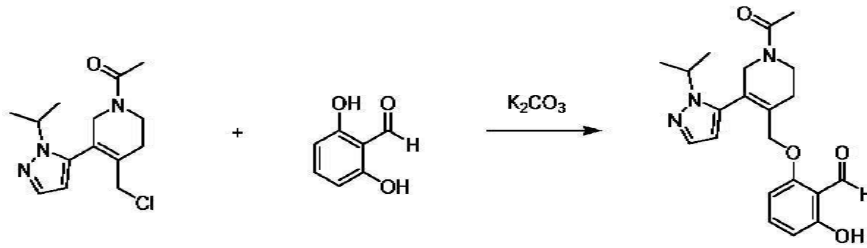
단계 1: 0℃에서 DCM(2 ml) 중 염화수소산 (5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메탄올(110 mg, 0.41 mmol) 용액에 Et₃N(0.12 ml, 0.82 mmol)과, DCM(0.4 ml) 중 Ac₂O(0.04 ml, 0.41 mmol) 용액을 첨가하고, 이를 15 분 동안 교반한 다음, 포화 NH₄Cl 및 EtOAc로 희석하였더니, 유기층이 분리되었으며, 수성층을 EtOAc로 추가로 추출한 다음, 유기층들을 합하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정한 후, Na₂SO₄상에서 건조하고 나서, 농축한 결과, 1-(4-(하이드록시메틸)-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)에탄-1-온이 미정제 생성물로서 제조되었다.



[0319]

[0320]

단계 2: DCM(2 ml) 중 1-(4-(하이드록시메틸)-3-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)에탄-1-온(88 mg, 0.41 mmol) 용액에 SOCl₂(0.58 ml, 8.25 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 RT에서 15 분 동안 교반한 다음, 고진공 하에서 농축 및 건조한 결과, 1-(4-(클로로메틸)-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)에탄-1-온(80 mg)이 미정제 생성물로서 제조되었다.



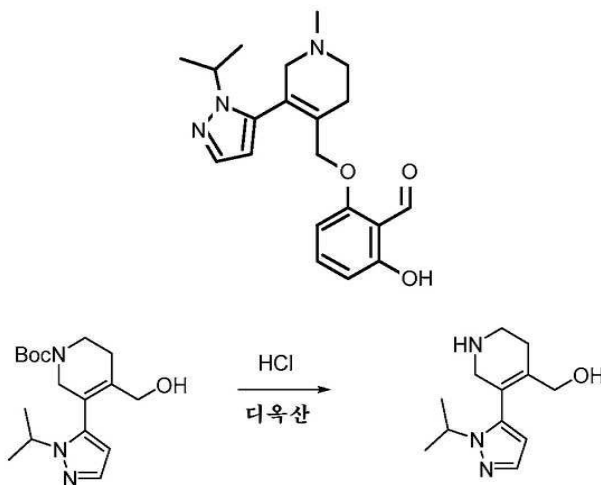
[0321]

[0322]

단계 3: DMF(2 ml) 중 K_2CO_3 (80 mg, 0.56 mmol) 및 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(80 mg, 0.56 mmol) 현탁액에, DMF(2 ml) 중 1-(4-(클로로메틸)-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)에탄-1-온(80 mg, 0.28 mmol) 용액을 첨가하고 나서, 이 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 가열한 다음, 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 희석하였더니, 유기층이 분리되었으며, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc층들을 합하고, 이를 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세정한 후, Na_2SO_4 상에서 건조하고 나서, 농축하였더니, 미정제 오일이 제조되었는데, 이 미정제 오일을 예비-HPLC(ACN/ H_2O 용리)로 정제한 결과, 2-((1-아세틸-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메톡시)-6-하이드록시벤즈알데히드(9 mg)가 제조되었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, NMR은 회전 이성체의 존재를 나타내고 있으며, 오직 1 세트의 신호만이 기록되어 있음) δ (ppm) 11.87 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11(d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 384.3 $[M+H]^+$.

[0323]

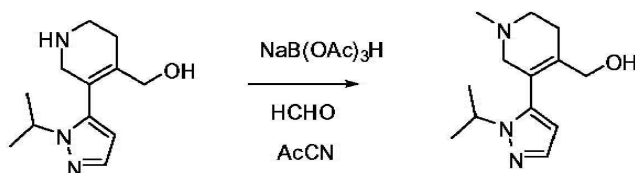
2-하이드록시-6-[[1-메틸-5-(2-프로판-2-일피라졸-3-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]메톡시]벤즈알데히드의 제조



[0324]

[0325]

단계 1: 실온에서 둥근 바닥 플라스크에 담긴 tert-부틸 4-(하이드록시메틸)-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실산염 고체(150 mg, 0.47 mmol)에, 디옥산(3 ml) 중 4 N HCl을 첨가하고 나서, 이 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 고진공 하에 농축 및 건조한 결과, (5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메탄올(120 mg)이 HCl 염으로서 제조되었다.

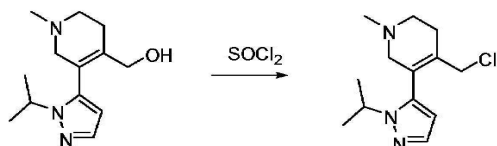


[0326]

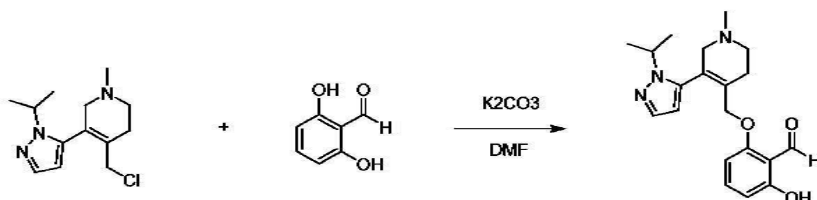
[0327]

단계 2: ACN(3 ml) 중 (5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메탄올 염화수소

산염 용액에 Et₃N을 첨가한 후 포르말린을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 여기에 Na(OAc)₃BH를 첨가하고 나서, 30 분 더 경과한 다음, 농축하여, 길이가 짧은 실리카 겔 컬럼을 통과시켰으며, 이 컬럼을 CHCl₃ 중 10% MeOH로 세정하고 나서, 여과물을 수집한 후, 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이를 EtOAc로 더 희석한 다음, 여과하여 트리에틸아민 HCl 염을 제거하였으며, 여과물을 다시 농축한 결과, (5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메탄올(100 mg)이 제조되었다.

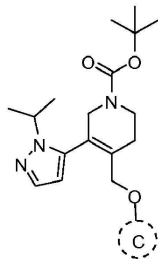


단계 3: 실온에서 DCM(2.5 ml) 중 (5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메탄올(100 mg, 0.42 mmol) 용액에 SOCl₂(0.76 ml, 10.5 mmol)를 첨가한 다음, 이 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 농축하고, 톨루엔으로 희석하고 나서, 고진공 하에 농축 및 건조한 결과, 4-(클로로메틸)-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘이 미정제 생성물로서 제조되었다.

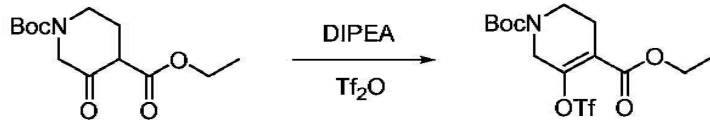


단계 4: DMF(2 ml) 중 K₂CO₃(230 mg, 1.68 mmol) 및 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(120 mg, 0.84 mmol) 현탁액에, DMF(3 ml) 중 4-(클로로메틸)-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(110 mg, 0.42 mmol) 용액을 첨가한 다음, 이 혼합물을 50℃에서 4 시간 동안 가열하고 나서, 실온까지 냉각한 후, 이를 EtOAc로 희석하였더니, 유기층이 분리되었으며, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc층을 합하고 나서, 이를 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였더니, 미정제 오일이 제조되었는데, 이 미정제 오일을 컬럼에 의해 정제한 결과(헥산/EtOAc=65:35, 그 다음 DCM/MeOH=95:5), 2-하이드록시-6-((5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메톡시)벤즈알데히드(44 mg)가 제조되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.89 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 356.3 [M+H]⁺.

이하 예시적 A 고리 중간체 및 B 고리 중간체도 본 발명의 화합물에 포함될 수도 있다.



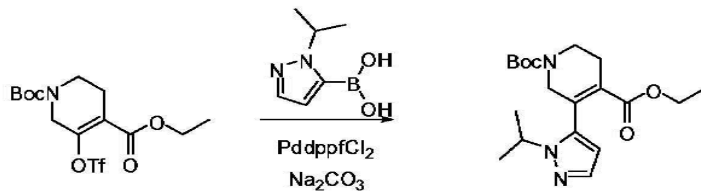
[0333]



[0334]

[0335]

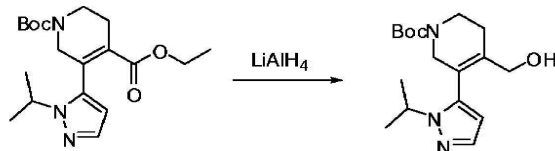
단계 1: -78℃에서 DCM(45 ml) 중 1-tert-부틸 4-에틸-3-옥소피페리딘-1,4-디카르복실산염(2.0 g, 7.37 mmol) 용액에 DIPEA(1.54 ml, 8.84 mmol) 및 Tf₂O(1.36 ml, 8.11 mmol)를 첨가한 다음, 온도를 실온까지 승온시키고 나서, 상기 용액을 RT에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 DCM(100 ml)으로 희석하였으며, 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정한 다음, 건조 및 농축한 결과, 1-(tert-부틸) 4-에틸 5-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실산염이 제조되었는데, 이를 정제를 거치지 않고 다음 단계에 사용하였다.



[0336]

[0337]

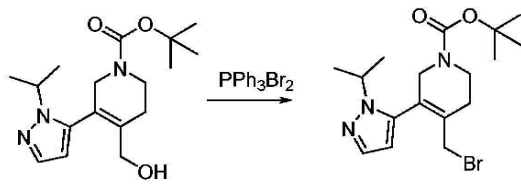
단계 2: 디옥산(10 ml) 중 1-tert-부틸 4-에틸 3-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-5,6-디하이드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실산염(1.49 g, 3.7 mmol) 및 (1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)보론산(0.57 g, 3.7 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(0.27 g, 0.37 mmol)와, 물(3 ml) 중 탄산나트륨(1.18 g, 11.10 mmol) 용액을 첨가한 다음, 이 혼합물을 N₂ 기체로 5 분 동안 탈기하고 나서, 100℃에서 15 시간 동안 가열한 다음, 이 혼합물의 온도를 실온까지 냉각한 후, EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고 나서, 유기층을 합하고, 이 유기층을 건조 및 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)로 정제한 결과, 원하던 생성물 830 mg(62%)이 제조되었다.



[0338]

[0339]

단계 3: -20℃에서 THF(6 ml) 중 1-(tert-부틸) 4-에틸 5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1,4(2H)-디카르복실산염(450 mg, 1.24 mmol) 용액에 LiAlH₄(THF 중 1 M, 1.49 ml, 1.49 mmol)를 첨가한 다음, 이 반응물을 -20℃에서 30 분 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl로 급랭하고 나서, 수성층을 EtOAc로 추출하였으며, 합하여진 유기물들을 염수로 세정하고, 건조 및 농축하였더니, 미정제 오일이 제조되었는데, 이 미정제 오일을 컬럼에 의해 정제한 결과(헥산/EtOAc=100:0에서 40:60), tert-부틸 4-(하이드록시메틸)-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실산염(370 mg, 91%)이 제조되었다.



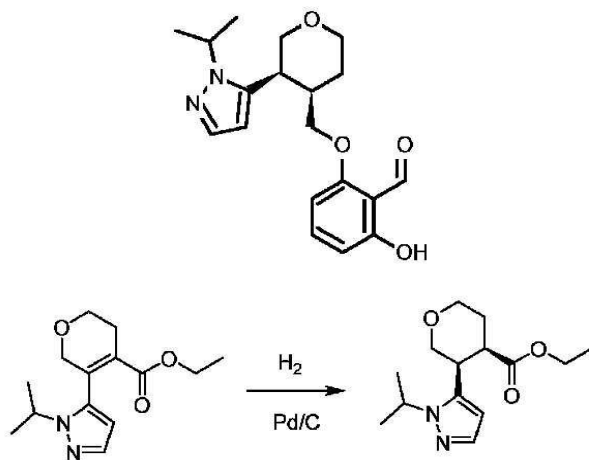
[0340]

[0341]

단계 4: 실온에서 DCM(1 ml) 중 tert-부틸 4-(하이드록시메틸)-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실산염(25 mg, 0.08 mmol) 용액에 트리페닐포스핀 브로민 부산물(40 mg, 0.09 mmol)을 첨가한 다음, 이를 30 분 동안 교반하고 나서, DCM으로 희석한 후, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세정한 다음, 건조 및 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이를 컬럼에 의해 정제한 결과, tert-부틸 4-(브로모메틸)-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실산염(18 mg)이 제조되었다.

[0342]

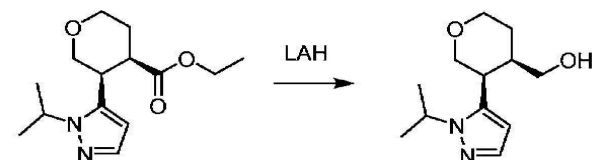
2-하이드록시-6-[[시스-3-(2-프로판-2-일피라졸-3-일)옥산-4-일]메톡시]벤즈알데히드의 제조



[0343]

[0344]

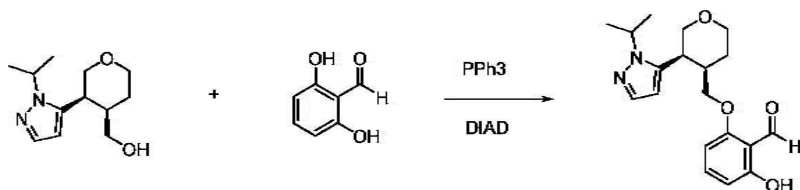
단계 1: EtOH(2 ml) 중 에틸 5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로-2H-피란-4-카복실산염(100 mg, 0.38 mmol) 용액에 Pd/C (50 mg)를 첨가한 다음, 이를 H_2 (1 atm)로 충전한 후, 실온에서 3 일 동안 교반하였는데, 이때 질량 분광분석법은 전환율이 약 50%임을 나타내었다. 그 다음, 이 혼합물을 물(2 ml) 중 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ (200 mg) 용액에 첨가한 다음, 또 여기에 Pd/C 를 추가로 첨가하였으며, 상기 혼합물을 75°C 에서 1.5 시간 동안 추가로 가열한 후, 실온까지 냉각시키고 나서, 반응물을 EtOH로 희석하였고, Pd/C 를 여과로 걸러냈으며, 여과물을 농축하였더니, 미정제 오일이 제조되었는데, 이를 CHCl_3 로 희석하고 나서, 유기층을 포화 NaHCO_3 로 세정한 후, 건조 및 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이를 컬럼에 의해 정제한 결과(헥산/EtOAc=65:35), (±) 에틸 (3S,4R)-3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산염(70 mg)이 제조되었다.



[0345]

[0346]

단계 2: -15°C 에서 THF(1.5 ml) 중 (±) (3S,4R)-에틸 3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산염(70 mg, 0.26 mmol) 용액에 THF(0.34 ml, 0.34 mmol) 중 1 M LiAlH_4 용액을 천천히 첨가하였다. 이 혼합물을 30 분 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl 을 사용하여 급랭하고 나서, EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합한 다음, 건조 및 농축한 결과, (±) (3S,4R)-3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올(60 mg)이 미정제 생성물로서 제조되었다.




[0347]

[0348]

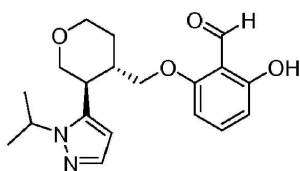
단계 3: 0℃에서 THF(1 ml) 중 (±)((3S,4R)-3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올(50 mg, 0.22 mmol) 및 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(60 mg, 0.44 mmol) 용액에 PPh₃(120 mg, 0.44 mmol) 및 DIAD(0.09 ml, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 30 분 동안 교반한 다음, 농축하였으며, 잔류물을 컬럼에 의해 정제한 결과(헥산/EtOAc=60:40), 불순 생성물이 제조되었는데, 이 불순 생성물을 예비-HPLC(ACN/H₂O 용리)에 의해 추가로 정제한 결과, (±) 2-하이드록시-6-(((3S,4R)-3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)벤즈알데히드(6 mg)가 제조되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.90 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.13 (dt, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J= 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.65 (dt, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 334.3 [M+H]⁺.

[0349]

단계 5: DMF(1 ml) 중 tert-부틸 4-(브로모메틸)-5-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실산염(18 mg, 0.05 mmol) 및  (10 mg, 0.06 mmol) 용액에, K₂CO₃(14 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 이를 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 물과 EtOAc로 희석하였더니, 유기층이 분리되었으며, 수성층을 EtOAc로 추출하였고, 유기층을 합한 다음, 염수로 세정하고 나서, 건조 및 농축한 결과, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼에 의해 정제하였다(헥산/EtOAc 2:1).

[0350]

GBT902



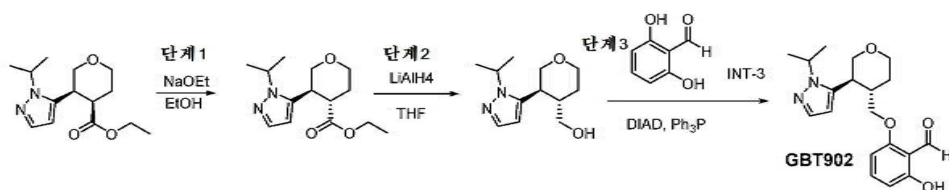
[0351]

[0352]

2-하이드록시-6-(((3S,4S)-3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)벤즈알데히드

[0353]

GBT902 - (±) 2-하이드록시-6-(((3S,4S)-3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)벤즈알데히드. (±) (3S,4R)-에틸 3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실산염을 출발 물질로 하여 3 단계로 본 화합물을 합성하였다.



[0354]

[0355]

단계 1: 둥근 바닥 플라스크에 담긴 EtOH(2 ml)에 NaH(광유 중 분산율 65%, 60 mg, 1.36 mmol)를 첨가한 다음, 이 혼합물을 5 분 동안 교반하고 나서, 여기에 EtOH 중 (±) (3S,4R)-에틸 3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실산염(297 mg, 1.13 mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 가열한 다음, 냉각하고 나서, EtOAc 및 포화 NH₄Cl로 희석하였더니, 유기층이 분리되었으며, 수성층을

EtOAc로 추출하고, 유기층을 합한 후, 건조 및 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼에 의해 정제한 결과(헥산/EtOAc=2:1), 에틸 (3S,4S)-3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실산염 190 mg이 제조되었다.

[0356]

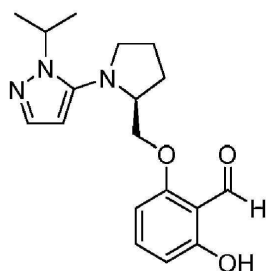
단계 2: -20℃에서 THF(3 ml) 중 (3S,4S)-에틸 3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실산염(190 mg, 0.71 mmol) 용액에 LiAlH₄(THF 중 1 M, 0.89 ml, 0.89 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 -20℃에서 15 분 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl로 급랭한 다음, EtOAc로 추출하고 나서, 유기층을 합하여 염수로 세정한 후, 건조 및 농축한 결과, ((3S,4S)-3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올(160 mg)이 미정제 생성물로서 제조되었다.

[0357]

단계 3: 실온에서 THF(2 ml) 중 ((3S,4S)-3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올(160 mg, 0.71 mmol) 용액에 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(0.15 g, 1.06 mmol)를 첨가한 다음, 이를 0℃까지 냉각하고 나서, 여기에 DIAD(0.20 ml, 1.06 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 농축하고 나서, 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc=100:0에서 65:35에서 55:45)시킨 결과, (±) 2-하이드록시-6-(((3S,4S)-3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)벤즈알데히드 104 mg이 제조되었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.90 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 10.35 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J* = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 1.9, 0.4 Hz, 1H), 4.47 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.36 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.09 (td, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.33-1.21 (m, 3H). C₁₉H₂₄N₂O₄에 대한 MS (M+H)⁺ 실험치: 345.3.

[0358]

GBT906



[0359]

[0360]

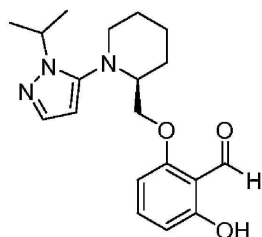
(S)-2-하이드록시-6-((1-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)피롤리딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드

[0361]

GBT906 - (S)-2-하이드록시-6-((1-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)피롤리딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드의 제조.
반응식 1의 반응 단계 3 및 4에 따라서 (S)-피롤리딘-2-일메탄올 및 5-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로부터 본 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.92 (s, 1H), 10.07 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 2.0, 0.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.75 (dddd, *J* = 7.6, 6.6, 5.5, 4.8 Hz, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.94 (dt, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.09-1.81 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). C₁₈H₂₃N₃O₃에 대한 MS (M+H)⁺ 실험치: 330.3.

[0362]

GBT918



[0363]

[0364]

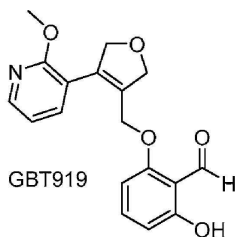
(S)-2-하이드록시-6-((1-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)피페리딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드

[0365]

GBT918 - (S)-2-하이드록시-6-((1-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)피페리딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드의 제조. 반응식 1의 반응 단계 3 및 4에 따라서 (S)-피페리딘-2-일메탄올 염화수소산염 및 5-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로부터 본 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.88 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 10.31 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.49 (dt, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.84 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.17 (dq, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.02 (dt, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.71 (dddd, J = 16.8, 15.4, 11.8, 7.2 Hz, 3H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H). $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 MS (M+H)⁺ 실험치: 344.4.

[0366]

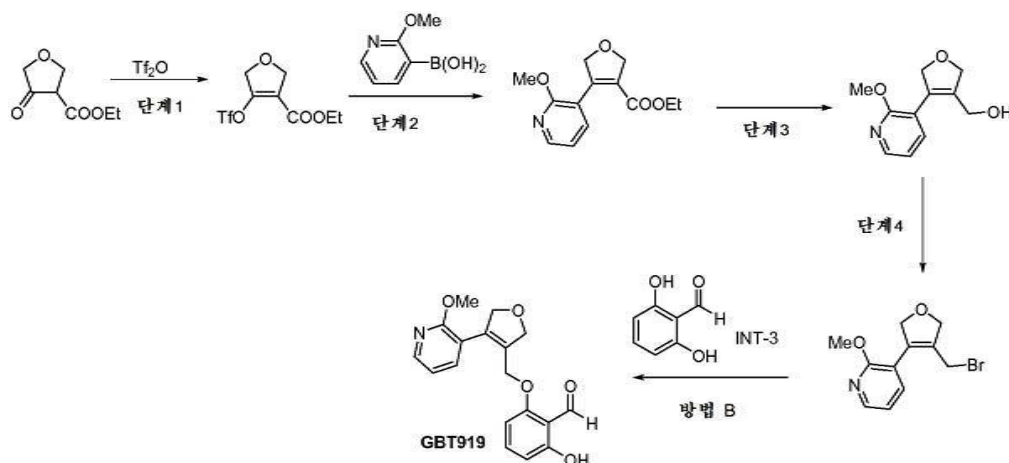
GBT919



[0367]

[0368]

GBT919 - 2-하이드록시-6-((4-(2-메톡시피리딘-3-일)-2,5-디하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드. 반응 단계 1, 2, 3, 4 및 방법 B를 이용하여 에틸 4-옥소테트라하이드로푸란-3-카르복실산염을 출발 물질로 반응식 2에 따라서 본 화합물을 5 단계로 합성하였다.



[0369]

[0370]

단계 1: -78°C에서 DCM(20 ml) 중 에틸 4-옥소테트라하이드로푸란-3-카르복실산염(1.13 g, 7.15 mmol) 용액에 DIPEA(1.38 ml, 7.87 mmol) 및 TiF_2O (1.20 ml, 7.15 mmol)를 첨가한 다음, 이 혼합물의 온도를 실온까지 승온시키고 나서, 15 시간 더 교반하다가, DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세정한 다음, 건조 및 농축한 결

과, 에틸 4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염(2.3 g)이 미정제 생성물로서 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 정제를 거치지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0371]

단계 2: 디옥산(20 mL) 중 에틸 4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염(2.3 g) 및 (2-메톡시피리딘-3-일)보론산(1.09 g, 7.15 mmol) 용액에 Pd(dppf)Cl₂(530 mg, 0.72 mmol)와, 물(10 mL) 중 Na₂CO₃(2.27 g, 21.45 mmol) 용액을 첨가하고 나서, 이 혼합물을 탈기시킨 다음, 100°C에서 15 시간 동안 가열한 후, 이 용액을 EtOAc로 희석하였으며, 유기층을 물 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조한 다음, 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 결과, 에틸 4-(2-메톡시피리딘-3-일)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염(1.1 g)이 제조되었다.

[0372]

단계 3: -20°C에서 THF(2 mL) 중 에틸 4-(2-메톡시피리딘-3-일)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염(146 mg, 0.60 mmol) 용액에 THF(0.72 mL, 0.72 mmol) 중 1 M LiAlH₄를 첨가하였다. 이 혼합물을 20 분 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl로 급랭한 다음, EtOAc로 추출하였으며(3 회), 유기층들을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조하고 나서, 농축한 결과, (4-(2-메톡시피리딘-3-일)-2,5-디하이드로푸란-3-일)메탄올(120 mg)이 미정제 생성물로서 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 정제를 거치지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0373]

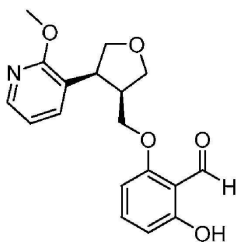
단계 4: DCM(2 mL) 중 (4-(2-메톡시피리딘-3-일)-2,5-디하이드로푸란-3-일)메탄올(120 mg, 0.58 mmol) 용액에 PPh₃Br₂(300 mg, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고 나서, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정한 후, MgSO₄ 상에서 건조한 다음, 농축한 결과, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 결과, 3-(4-(브로모메틸)-2,5-디하이드로푸란-3-일)-2-메톡시피리딘(62mg)이 제조되었다.

[0374]

방법 B: DMF(1 mL) 중 3-(4-(브로모메틸)-2,5-디하이드로푸란-3-일)-2-메톡시피리딘(62mg, 0.22 mmol) 및 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(60 mg, 0.44 mmol) 용액에 K₂CO₃(90 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 여기에 물을 첨가하고 나서, EtOAc로 추출하였으며(3 회), 유기층들을 합하여 염수로 세정하고, 건조 및 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 결과, 2-하이드록시-6-(((4-(2-메톡시피리딘-3-일)-2,5-디하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드(47 mg)가 제조되었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.93 (s, 1H), 10.20 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.52 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 5.00 (ddq, *J* = 4.9, 2.2, 1.2 Hz, 2H), 4.97-4.90 (m, 2H), 4.73-4.67 (m, 2H), 3.94 (s, 3H). C₁₈H₁₇NO₅에 대한 MS(M-H) 실측치: 326.2.

[0375]

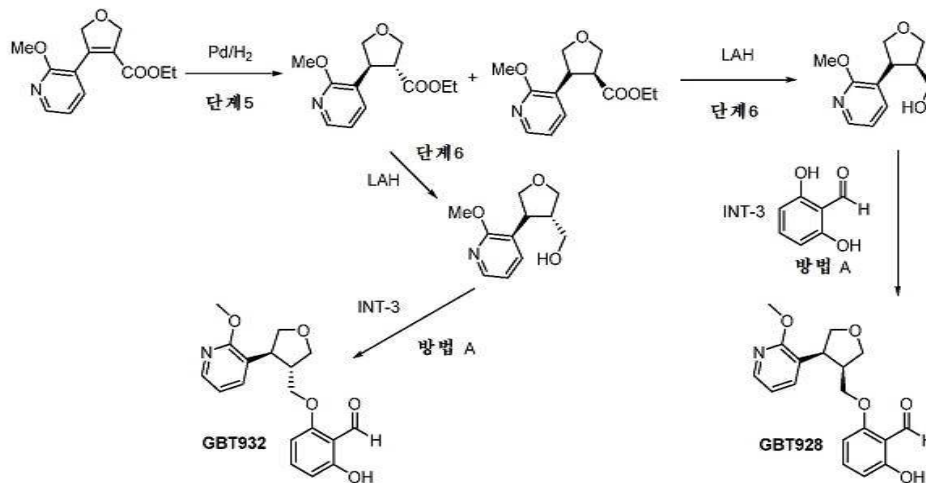
GBT928



[0376]

[0377]

GBT928 - 2-하이드록시-6-(((3S,4S)-4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드. 반응 단계 5, 6 및 방법 A를 사용하여 에틸 4-(2-메톡시피리딘-3-일)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염을 출발 물질로 반응식 2에 따라서 본 화합물을 3 단계로 합성하였다.



[0378]

[0379]

단계 5: EtOH(3 ml) 중 에틸 4-(2-메톡시피리딘-3-일)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염(500 mg, 1 mmol) 용액에 Pd/C(50 mg)를 첨가한 다음, 이를 H₂(1 atm) 로 충전하였다. 이 혼합물을 24 시간 동안 교반한 후, Pd/C를 여과로 걸러낸 다음, 여과물을 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 결과, (±) 에틸 (3S,4S)-4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-카르복실산염(140 mg) 및 (±) 에틸 (3R,4S)-4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-카르복실산염(100 mg)이 제조되었다.

[0380]

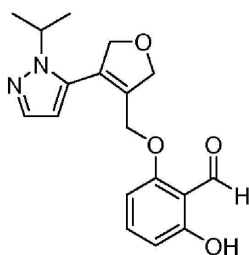
단계 6: -20℃에서 THF(2 ml) 중 (3S,4S)-에틸 4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-카르복실산염(140 mg) 용액에 THF 중 LiAlH₄를 첨가한 다음, 이로부터 30 분 경과 후 포화 NH₄Cl로 상기 혼합물을 급랭하고 나서, EtOAc로 추출한 후, 유기층들을 합하고, 염수로 세정한 다음, 건조 및 농축한 결과, ((3R,4S)-4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일)메탄올 120 mg이 미정제 오일로서 제조되었다.

[0381]

방법 A: 실온에서 THF(1 ml) 중 ((3R,4S)-4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일)메탄올(120 mg, 0.57 mmol) 및 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(0.10 g, 0.71 mmol) 용액에 PPh₃(0.22 g, 0.85 mmol) 및 DIAD(0.17 ml, 0.85 mmol)를 첨가한 다음, 이 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 나서, 농축하였더니, 미정제 오일이 제조되었는데, 이 미정제 오일을 컬럼 크로마토그래피 이후 예비-HPLC에 의해 정제한 결과, 2-하이드록시-6-(((3S,4S)-4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드 6 mg이 제조되었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.90 (s, 1H), 10.12 (t, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 7.3, 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 0.5 Hz, 1H), 6.46 (dq, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 3H), 3.92 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H), 3.90-3.77 (m, 3H), 3.65 (dd, *J* = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 3.20 (qt, *J* = 7.6, 6.2 Hz, 1H). C₁₈H₁₉NO₅에 대한 MS 실측치: 330.3.

[0382]

GBT929



[0383]

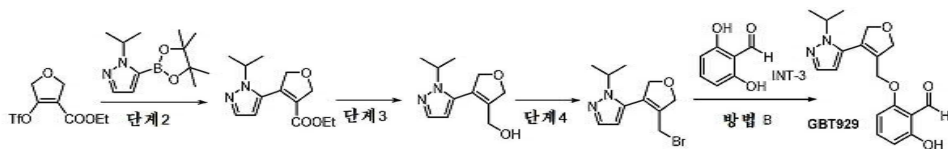
[0384]

2-하이드록시-6-(((4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드

[0385]

GBT929 - 2-하이드록시-6-(((4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드. 반응 단계 2, 3, 4 및 방법 B를 사용하여 에틸 4-(((트리플루오로메틸)실포닐)옥시)-2,5-디하이드로푸란-3-카르

복식산염을 출발 물질로 하여 반응식 2에 따라서 4 단계로 본 화합물을 합성하였다.



[0386]

[0387]

단계 2: 디옥산(20 ml) 중 에틸 4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염(2.76 g, 9.5 mmol) 및 1-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(2.24 g, 9.50 mmol) 용액에 Pd(dppf)Cl₂(700 mg, 0.95 mmol)와, 물(10 ml) 중 Na₂CO₃(3.02 g, 28.50 mmol) 용액을 첨가한 다음, 이 혼합물을 탈기시키고 나서, 100℃에서 15 시간 동안 가열한 후, 이 용액을 EtOAc로 희석하였으며, 유기층을 물 및 염수로 세정한 다음, MgSO₄ 상에서 건조하고 나서, 농축한 결과, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 3:1)에 의해 정제한 결과, 에틸 4-(2-메톡시피리딘-3-일)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염(900 mg)이 제조되었다.

[0388]

단계 3: -20℃에서 THF(3 ml) 중 에틸 4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염(250 mg, 1 mmol) 용액에 LiAlH₄(THF 중 1 M, 1.2 ml, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20 분 동안 교반한 다음, 포화 NH₄Cl로 급랭한 후, EtOAc로 추출하고 나서, 유기층들을 합하고, 염수로 세정한 다음, MgSO₄ 상에서 건조하고 나서, 농축한 결과, (4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로푸란-3-일)메탄올(210 mg)이 미정제 생성물로서 제조되었다.

[0389]

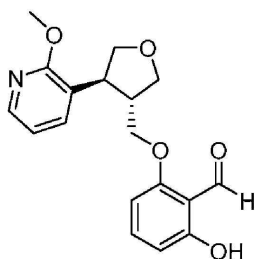
단계 4: 실온에서 DMC(3 ml) 중 (4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로푸란-3-일)메탄올(210 mg, 1 mmol) 용액에 PPh₃Br₂(420 mg, 1 mmol)를 첨가한 다음, 이를 20 분 동안 교반한 후, DCM으로 희석하고 나서, 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조한 다음, 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3:1)에 의해 정제한 결과, 5-(4-(브로모메틸)-2,5-디하이드로푸란-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸(110 mg)이 제조되었다.

[0390]

방법 B: 실온에서 DMF(2 ml) 중 5-(4-(브로모메틸)-2,5-디하이드로푸란-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸(110 mg, 0.41 mmol) 용액에 K₂CO₃(170 mg, 1.23 mmol) 및 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(0.11 g, 0.82 mmol)를 첨가한 다음, 이 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 물과 EtOAc로 희석하였더니, EtOAc 층이 분리되었으며, 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층들을 합한 다음, 염수로 세정하고 나서, 건조 및 농축하였더니 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼에 의해 정제한 결과(헥산/EtOAc=2:1), 2-하이드록시-6-((4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드(101 mg)가 제조되었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.93 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 10.23 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.5, 1H), 6.55 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.97 (dt, *J* = 4.9, 3.3 Hz, 2H), 4.93-4.86 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 1H), 1.67-1.41 (m, 6H). C₁₈H₂₀N₂O₄에 대한 MS 실측치: 329.3.

[0391]

GBT932



[0392]

[0393]

GBT932 - 2-하이드록시-6-(((3S,4R)-4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드. 반응 단계 6 및 방법 A를 이용하여 (3S,4S)-에틸 4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-카르복실산염을

출발 물질로 하여 2 단계로 본 화합물을 합성하였다.

[0394]

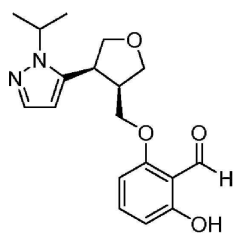
단계 6: -20℃에서 THF(2 ml) 중 ((3S,4S)-에틸 4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일)테트라하이드로푸란-3-일)메탄올(100 mg, 0.40 mmol) 용액에 LiAlH₄(THF 중 1 M, 0.48 ml, 0.48 mmol)를 첨가하고 나서, 이를 30 분 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl을 이용하여 이를 급랭한 다음, EtOAc로 추출하고, 유기층들을 합하여 염수로 세정한 후, MgSO₄ 상에서 건조하고 나서, 농축한 결과, ((3S,4S)-4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일)메탄올이 미정제 오일 80 mg으로 제조되었다.

[0395]

방법 A: 실온에서 THF(1 ml) 중 ((3R,4S)-4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일)메탄올(80 mg, 0.40 mmol) 및 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(0.07 g, 0.52 mmol) 용액에 PPh₃(0.16 g, 0.60 mmol) 및 DIAD(0.12 ml, 0.60 mmol)를 첨가한 다음, 이를 1 시간 동안 교반한 후, 농축하였더니, 미정제 오일이 제조되었는데, 이 미정제 오일을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 결과, 2-하이드록시-6-(((3S,4R)-4-(2-메톡시피리딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드 20 mg이 제조되었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.93 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H), 10.13 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 7.3, 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 1H), 6.52 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.20 (ddd, *J* = 8.7, 7.6, 5.2 Hz, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.93 (dq, *J* = 7.4, 6.6 Hz, 1H). C₁₈H₁₉NO₅에 대한 MS 실측치: 330.3.

[0396]

GBT947



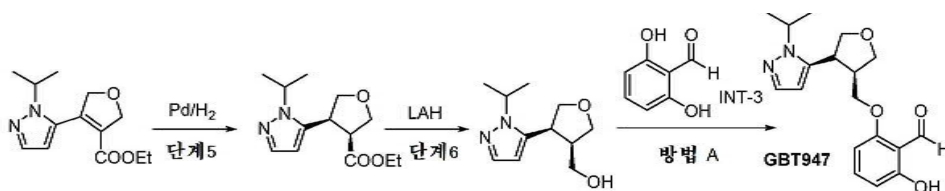
[0397]

2-하이드록시-6-(((3S,4S)-4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드

[0398]

[0399]

GBT947 - 2-하이드록시-6-(((3S,4S)-4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드. 반응 단계 5, 6 및 방법 A를 사용하여 에틸 4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염을 출발 물질로 하여 3 단계로 반응식 2에 따라서 본 화합물을 합성하였다.



[0400]

[0401]

단계 5: EtOH(4 ml) 중 에틸 4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로푸란-3-카르복실산염(325 mg, 1.32 mmol) 용액에 Pd/C(150 mg)를 첨가한 다음, 이 혼합물을 H₂(1 atm)로 충전하고 나서, 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, H₂ 풍선(H₂ balloon)을 제거한 다음, 물(1 ml) 중 NH₄CO₂H에 첨가하고 나서, 75℃에서 3 시간 동안 가열하였으며, 상기 혼합물을 냉각시킨 후, EtOAc 및 물로 희석하였더니, 수성층이 분리되었는데, 이 수성층을 EtOAc로 추출하였고, 유기층들을 합하여, 염수로 세정하고 나서, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였더니, 미정제 오일이 제조되었는데, 이 미정제 오일을 컬럼에 의해 정제한 결과(헥산/EtOAc=60:40), 에틸 (3S,4S)-4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로푸란-3-카르복실산염(216 mg)이 제조되었다.

[0402]

단계 6: -20℃에서 THF(4 ml) 중 (4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로푸란-3-일)메탄올(216 mg, 0.87 mmol) 용액에 LiAlH₄(THF 중 1 M, 1.04 ml, 1.04 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20 분 동안 교반하고

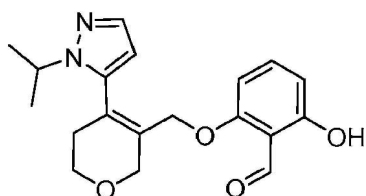
나서, 포화 NH_4Cl 로 급랭하고 나서, 수성층을 EtOAc로 추출하였으며, 유기층들을 합하여 염수로 세정한 다음, 건조 및 농축한 결과, ((3R,4S)-4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로푸란-3-일)메탄올(180 mg)이 미정제 오일로서 제조되었다.

[0403]

방법 A: 0°C에서 THF(1.6 ml) 중 ((3R,4S)-4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로푸란-3-일)메탄올(180 mg, 0.86 mmol) 및 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(150 mg, 1.12 mmol) 용액에 PPh_3 (340 mg, 1.29 mmol) 및 DIAD(0.25 ml, 1.29 mmol)를 첨가한 다음, 이를 실온에서 1 시간 동안 교반하고 나서, 농축한 후, 컬럼에 의해 정제한 결과(헥산/EtOAc=60:40), 2-하이드록시-6-(((3S,4S)-4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)벤즈알데히드 82mg이 제조되었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.88 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 10.27 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.5, 1H), 6.51 (dq, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.10 (ddt, J = 5.4, 3.5, 0.6 Hz, 1H), 4.53 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 9.3, 6.2 Hz, 1H), 3.02 (dtd, J = 13.6, 7.7, 6.1 Hz, 2H), 1.46 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 6H). $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 MS 실측치: 331.3.

[0404]

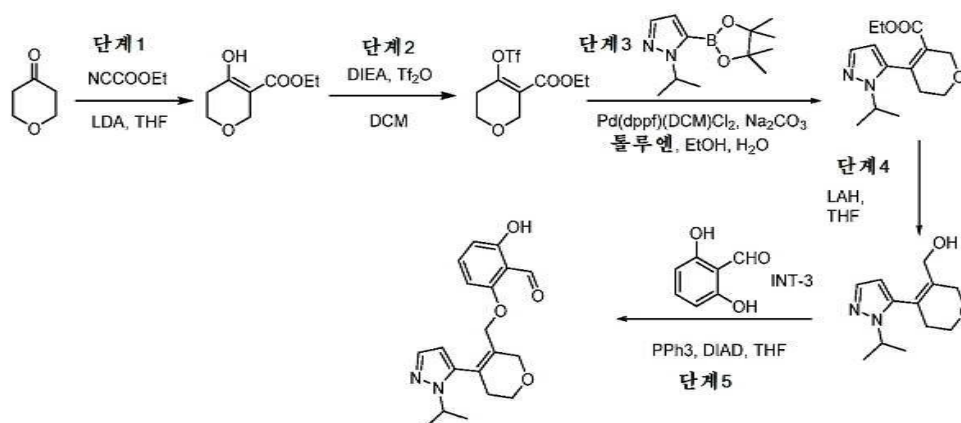
GBT966



[0405]

[0406]

GBT966 - 2-하이드록시-6-((4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-5,6-디하이드로-2H-피란-3-일)메톡시)벤즈알데히드. 옥산-4-온을 출발 물질로 하여 본 화합물을 5 단계로 합성하였다.



[0407]

[0408]

단계 1: 250 ml들이 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로푸란(60 ml) 중 옥산-4-온(5.0 g, 49.94 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 이후 여기에 LDA(다이소프로필아민 및 BuLi로부터 새로 제조한 것)(1.20 당량)를 적가하면서 교반하여 주었다(-78°C). 이 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 이 반응물에 HMPA(9.8 g, 54.69 mmol, 1.10 당량)를 적가하였다(-78°C). 이 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 15 분 더 교반하였다. 이후, 이 반응물에 2-에톡시-2-옥소아세트니트릴(5 g, 50.46 mmol, 1.01 당량)을 적가하였다(-78°C). 이로부터 생성된 용액을 0°C에서 2 시간 동안 교반한 다음, 물 50 ml를 사용하여 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공 하에 농축하고 나서, EA로 추출하였다(50 ml×3). 합하여진 유기층들을 물로 세정하고(2×80 ml) 또 염수로도 세정(1×80 ml)한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조한 후, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:30)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에 적용한 결과, 3-카르복실산 에틸 4-옥소옥산 1.82 g(21%)이 무색의 오일로서 제조되었다.

[0409]

단계 2: 50 ml들이 둥근 바닥 플라스크에, 디클로로메탄(20 ml) 중 에틸 4-하이드록시-5,6-디하이드로-2H-피란-

3-카르복실산염(570 mg, 3.31 mmol, 1.00 당량) 및 DIEA(2.5 ml, 5.00 당량) 용액을 넣었다. 0℃에서 이 반응물에 Tf_2O (1.0 ml, 2.00 당량)를 적가하였다. 이로부터 생성된 용액을 0℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온에서 2 시간 더 교반하였다. 그 다음, 여기에 물 20 ml를 첨가하여 상기 반응물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출하고(2×40 ml), 합하여진 유기층들을 물로 세정하고(3×20 ml), 다시 염수로 세정한 다음(1×20 ml), 이를 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 나서, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:25)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에 적용한 결과, 에틸 4-[(트리플루오로메탄)설폰닐옥시]-5,6-디하이드로-2H-피란-3-카르복실산염 0.67 g(67%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다.

[0410]

단계 3: 50 ml들이 둥근 바닥 플라스크에, 톨루엔(15.0 ml)과, 탄산나트륨 수용액(2M)(5.0 ml) 및 에탄올(50 ml)의 용매 혼합물 중 에틸 4-[(트리플루오로메탄)설폰닐옥시]-5,6-디하이드로-2H-피란-3-카르복실산염(540 mg, 1.77 mmol, 1.00 당량), 1-(프로판-2-일)-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(543 mg, 2.30 mmol, 1.30 당량) 용액을 넣었다. 그 다음, 여기에 Pd(dppf) $Cl_2CH_2Cl_2$ (115 mg, 0.08 당량)을 첨가하였다. 이로부터 생성된 용액을 N_2 하에 100℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 이후 반응물을 물 15 ml로 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출하였다(3×30 ml). 합하여진 유기층들을 물로 세정한 다음(2×50 ml), 다시 염수로 세정하였다(1×50 ml). 이 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 나서, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:15에서 1:6)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에 적용한 결과, 에틸 4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-일]-5,6-디하이드로-2H-피란-3-카르복실산염 372mg(79%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다.

[0411]

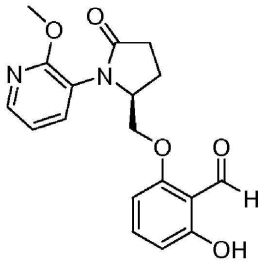
단계 4: 50 ml들이 둥근 바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란(15 ml) 중 에틸 4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-일]-5,6-디하이드로-2H-피란-3-카르복실산염(234 mg, 0.89 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 그 다음, 0℃에서 여기에 LAH(51 mg, 1.34 mmol, 1.52 당량)를 첨가하였다. 이로부터 생성된 용액을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 이후, 여기에 2.5 M 수산화나트륨(수성) 10 ml를 첨가하여 상기 반응물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출하고(3×30 ml), 유기층들을 합하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 물로 세정하고 나서(1×20 ml), 다시 염수로 세정하였다(1×20 ml). 이 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 나서, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(2:3)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에 적용한 결과, [4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-일]-5,6-디하이드로-2H-피란-3-일]메탄올 124 mg(63%)이 무색의 오일로서 제공되었다.

[0412]

단계 5: 25 ml들이 둥근 바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란(10 ml) 중 [4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-일]-5,6-디하이드로-2H-피란-3-일]메탄올(124 mg, 0.56 mmol, 1.00 당량), 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(116 mg, 0.84 mmol, 1.50 당량) 및 PPh_3 (220 mg, 0.84 mmol, 1.50 당량) 용액을 넣었다. 그 다음, 0℃에서 여기에 DIAD(170 mg, 0.84 mmol, 1.50 당량)를 적가하면서 교반하였다. 이로부터 생성된 용액을 0℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 실온에서 1 시간 더 교반하였다. 그 다음, 여기에 물 10 ml를 첨가하여 상기 반응물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출하고(3×25 ml), 유기층들을 합하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 물로 세정한 다음(2×60 ml), 다시 염수로 세정하였다(1×40 ml). 상기 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 나서, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:10에서 1:7)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 미정제 생성물을 다음과 같은 조건 하에(예비-HPLC-010) 예비-HPLC로 추가 정제하였다: 컬럼, 선파이어 프렙(SunFire Prep) C18 OBD 컬럼, 5 μm , 19×150 mm; 이동상, 물 및 0.05% TFA 및 MeCN(42.0% MeCN 55.0% 이하(8 분 이내), 95.0% 이하(2 분 이내), 42.0%까지 강하(2 분 이내)); 검출기, 워터스(Waters)2545 UV텍터(UvDector) 254&220 nm. 이로부터 2-하이드록시-6-([4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-5-일]-5,6-디하이드로-2H-피란-3-일]메톡시)벤즈알데히드 68 mg(36%)이 밝은 황색 고체로서 제공되었다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, ppm): 11.90 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.44-4.40 (m, 5H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ES, m/z): 343.2 $[M+1]^+$

[0413]

GBT999



[0414]

[0415]

(S)-2-하이드록시-6-((1-(2-메톡시피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드

[0416]

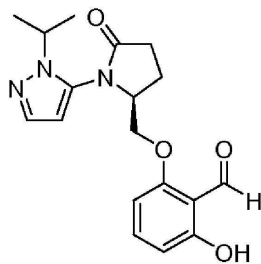
GBT999 - (S)-2-하이드록시-6-((1-(2-메톡시피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드의 제조

[0417]

반응식 1의 반응 단계 3 및 4에 따라서 (S)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온 및 3-요오도-2-메톡시피리딘으로부터 본 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.91 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 9.85 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.8, 8.1, 0.4 Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.53 (dt, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.67 (dtd, J = 8.5, 4.9, 3.7 Hz, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.93 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 2.76-2.56 (m, 2H), 2.50 (dddd, J = 13.0, 9.5, 8.4, 7.4 Hz, 1H), 2.20-2.04 (m, 1H). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS 실측치: 343.3.

[0418]

GBT1000



[0419]

[0420]

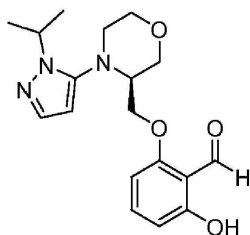
(S)-2-하이드록시-6-((1-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-5-옥소피롤리딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드

[0421]

GBT1000 - (S)-2-하이드록시-6-((1-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-5-옥소피롤리딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드의 제조. 본 화합물을 반응식 1의 반응 단계 3 및 4에 따라서 (S)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온 및 5-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.92 (s, 1H), 10.13 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (dt, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.52 (dddd, J = 13.3, 9.7, 8.4, 7.0 Hz, 1H), 2.28 (dddd, J = 13.3, 9.9, 6.8, 5.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H). $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS 실측치: 344.3.

[0422]

GBT1042



[0423]

[0424]

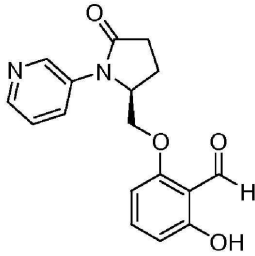
(S)-2-하이드록시-6-((4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드

[0425]

GBT1042 - (S)-2-하이드록시-6-((4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드의 제조.
반응식 1의 반응 단계 1, 3 및 4에 따라서 본 화합물을 (R)-tert-부틸 3-(하이드록시메틸)모르폴린-4-카르복실산염 및 3-요오도-2-메톡시피리딘으로부터 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.88 (s, 1H), 10.26 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 1H), 6.51 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 11.4, 3.4, 0.7 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 3H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). C₁₈H₂₃N₃O₄에 대한 MS 실측치: 346.3.

[0426]

GBT1059



[0427]

[0428]

(S)-2-하이드록시-6-((5-옥소-1-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드

[0429]

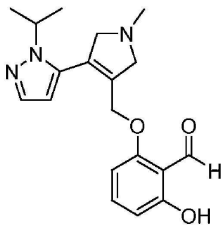
GBT1059 - (S)-2-하이드록시-6-((5-옥소-1-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드의 제조

[0430]

반응식 1의 반응 단계 3 및 4에 따라서 (S)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온 및 3-요오도피리딘으로부터 본 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.88 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.64 (dd, *J* = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 6.55 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.22 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.72 (dq, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 4.19-4.05 (m, 2H), 2.84-2.61 (m, 2H), 2.54 (ddt, *J* = 13.2, 10.0, 8.3 Hz, 1H), 2.22 (dddd, *J* = 13.5, 9.9, 4.9, 3.7 Hz, 1H). C₁₇H₁₆N₂O₄에 대한 MS 실측치: 313.3.

[0431]

GBT1060



[0432]

[0433]

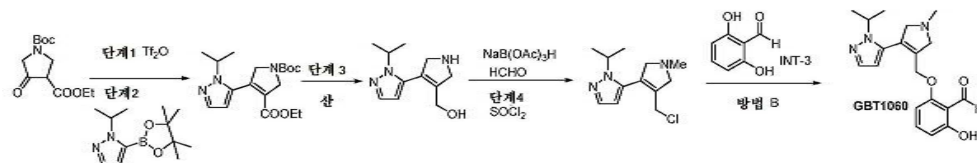
2-하이드록시-6-((4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)메톡시)벤즈알데히드

[0434]

GBT1060 - 2-하이드록시-6-((4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)메톡시)벤즈알데히드

[0435]

본 화합물을 변형된 반응식 2에 따라서 1-tert-부틸-3-에틸 4-옥소피롤리딘-1,3-디카르복실산염을 출발 물질로 하여 7 단계로 합성하였다.



[0436]

- [0437] 단계 1 및 2: -78℃에서 DCM(15 ml) 중 1-tert-부틸 3-에틸 4-옥소피롤리딘-1,3-디카르복실산염(1.49 g, 5.81 mmol) 용액에 DIPEA(1.22 ml) 및 Tf₂O(1.08 ml)를 첨가한 다음, 이의 온도를 실온까지 승온시키고 나서, 2 시간 더 교반하였으며, 상기 혼합물을 DCM으로 추가로 희석한 다음, DCM층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고 나서, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축한 결과, 미정제 트리플레이트가 제조되었다. 디옥산(15 ml) 중 미정제 트리플레이트 용액에 1-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.37 g, 5.81 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(0.42 g, 0.58 mmol)와, 물(5 ml) 중 Na₂CO₃(1.23 g, 11.62 mmol) 용액을 첨가하였다. 이 용액을 100℃에서 15 시간 동안 가열하고 나서, EtOAc로 희석하였으며, 유기층들을 물과 염수로 세정한 다음, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 결과, 에틸 1-tert-부틸 3-에틸 4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-1,3(2H,5H)-디카르복실산염(0.59 g)이 제조되었다.
- [0438] 단계 3: -20℃에서 THF(6 ml) 중 1-tert-부틸 3-에틸 4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1H-피롤-1,3(2H,5H)-디카르복실산염(590 mg, 1.69 mmol) 용액에 THF 중 1 M LiAlH₄(2.03 ml, 2.03 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 20 분 동안 교반한 다음, 포화 NH₄Cl을 첨가하여 급랭한 다음, EtOAc로 추출하였으며(3 회), 유기층들을 합하고 나서, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축한 결과, tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실산염이 미정제 생성물로서 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 정제를 거치지 않고 다음 단계에 사용하였다.
- [0439] 단계 4a 및 4: AcCN(2 ml) 중 (4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)메탄올(200 mg, 0.96 mmol) 현탁액에 TEA(0.14 ml, 0.96 mmol) 및 HCHO 수용액(0.24 g)을 첨가하였다. 이를 30 분 동안 교반한 다음, NaB(OAc)₃H(0.41 g, 1.92 mmol)에 첨가하였다. 15 분 경과 후, 상기 혼합물을 여과하고 나서, 여과물을 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 컬럼에 의해 정제한 결과(DCM/MeOH=100:0에서 80:20), (4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)메탄올(170 mg)이 제조되었다. 0℃에서 DCM(3 ml) 중 4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)메탄올 용액에 SOCl₂(0.2 ml)를 첨가한 다음, 이를 30 분 동안 교반하고 나서, 농축한 결과, 5-(4-(클로로메틸)-1-메틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸(140 mg)이 미정제 HCl 염으로서 제조되었다.
- [0440] 방법 B: DMF(3 ml) 중 5-(4-(클로로메틸)-1-메틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)-1-이소프로필-1H-피라졸(140 mg, 0.60 mmol) 및 2,6-디하이드록시벤즈알데히드(170 mg, 1.20 mmol) 용액에 K₂CO₃(330 mg, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 여기에 물을 첨가하고 나서, EtOAc로 추출하였으며(3 회), 이 유기층들을 합한 다음, 염수로 세정하고, 건조 및 농축하였더니, 미정제 생성물이 제조되었는데, 이 미정제 생성물을 예비-HPLC에 의해 정제한 결과, 2-하이드록시-6-((4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-1-메틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)메톡시)벤즈알데히드(6 mg)가 제조되었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.26 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). C₁₉H₂₃N₃O₃에 대한 MS (M+H) 실측치: 342.2.
- [0441] 본 발명의 특정 구현예들이 예시의 목적으로 본원에 기술되었음에도 불구하고, 다양한 변형예들이 본 발명의 사상과 범주로부터 벗어나지 않고 만들어질 수 있음이 전술된 바로부터 이해될 것이다.
- [0442] 본 발명의 상세한 설명 전반에 걸쳐 다양한 특허 출원들과 간행물들이 언급되어 있는데, 이것들 각각은 전체가 참고 문헌으로 본원에 포함되어 있다.