

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2019-0143473
(43) 공개일자 2019년12월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7037686(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2012년11월09일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7010275
원출원일자(국제) 2012년11월09일
심사청구일자 2019년05월09일
- (85) 번역문제출일자 2019년12월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/064528
- (87) 국제공개번호 WO 2013/071169
국제공개일자 2013년05월16일
- (30) 우선권주장
61/559,023 2011년11월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
길리어드 아폴로, 엘엘씨
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
- (72) 발명자
해리먼 제럴드 씨.
미국 로드아일랜드주 02813 찰스타운 사우스 알론다 로드 50
마세 크레이그 이.
미국 매사추세츠주 02139 캠퍼릿지 해밀턴 스트리트 122
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 ACC 억제제 및 이의 용도**(57) 요약**

본 발명은, 아세틸 CoA 카복실라제(ACC)의 억제제로서 유용한 화합물들, 특히 티에노피리미딘 유도체들, 이의 억제학적 조성물들, 및 개체의 비만, 이상지질혈증, 고지질혈증, 진균 감염, 기생충 감염 또는 세균 감염과 같은 ACC-매개된 장애들을 치료하기 위한 이의 사용 방법들을 제공한다. 본 발명은 또한, 식물을 상기 억제제 화합물과 접촉시킴을 포함하는, 식물에서의 ACC의 억제 방법도 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61P 3/04 (2018.01)

(72) 발명자

하우드 제임스

미국 코네티컷주 06339 레드야드 에스카 드라이브
10

바트 세이트쉬

미국 뉴욕주 07093 웨스트 뉴욕 리버워크 플레이스
55 아파트먼트 943

그린우드 제레미 로버트

미국 뉴욕주 11238 브루클린 프로스펙트 플레이스
338

(30) 우선권주장

61/615,092 2012년03월23일 미국(US)

61/651,878 2012년05월25일 미국(US)

61/675,513 2012년07월25일 미국(US)

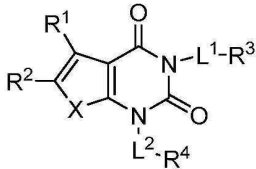
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X는 -O- 또는 -NR-이고;

R¹은 수소, 또는 임의로 하나 이상의 할로젠, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R로 치환된 C₁₋₄ 지방족이고;

R²는 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R 또는 Hy이거나(여기서, Hy는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택된다);

R¹과 R²는 함께, 임의로 치환된 4원 내지 7원의 부분 불포화 카보사이클로-, 또는 헤테로사이클로-, 벤조-, 또는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로- 융합된 환을 형성하고;

R은 각각 독립적으로, 수소, 또는 C₁₋₆ 지방족, 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원의 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고;

L¹ 및 L²는 각각 독립적으로, 공유 결합 또는 임의로 치환된 1원 내지 6원의 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 쇠; 또는 사이클로프로필레닐, 사이클로부틸레닐 또는 옥세타닐 그룹이고;

R³은 수소, 할로젠, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)RN(R)₂, -C(O)N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂, 또는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 환이고;

R⁴는 수소, 또는 3원 내지 8원의 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원의 바이사이클릭 아릴 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또

는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 환이고;

L²가 공유 결합인 경우, R⁴는 수소가 아니고;

그룹 -L²-R⁴는, R²가 치환되지 않은 알킬일 때, 알킬이 아니고;

함께하는 그룹 -L¹-R³은 치환되지 않은 알킬이 아니다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 발명은 2011년 11월 11일자로 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 제61/559,023호, 2012년 3월 23일자로 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 제61/615,092호, 2012년 5월 25일자로 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 제61/651,878호, 및 2012년 7월 25일자로 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 제61/675,513호에 대해 우선권을 주장하며, 상기 출원문헌들의 전문은 본원에 인용에 의해 포함된다.

배경 기술

[0004] 비만은 엄청난 규모의 건강 위기이다. 성인에 대한 질 조정 수명 손실(quality-adjusted life-years lost)에 의해 측정되는 비만의 건강 부담은 흡연의 건강 부담을 능가하여 가장 심각한 예방 가능 사망 원인이 된다. 미국에서, 성인의 약 34%가 비만을 갖는데, 이는 1999년의 31% 및 1960년으로부터 1980년까지의 약 15%보다 상승하였다. 비만은 모든 인종 및 민족 집단에서 모든 연령의 남성과 여성 둘 다에 대해 모든 원인으로부터의 사망률을 증가시킨다. 비만은 또한 삶의 질을 급격하게 저하시키는 사회적 비난과 차별을 초래한다. 비만으로부터 기인하는 만성 질환들은 미국 경제에서 체중 관련 병원비로 매년 1500억 달러를 초과하는 비용을 소모한다. 또한, 비만 인구의 약 절반, 그리고 일반 인구의 25%는 대사 증후군, 복부 비만 관련 상태, 고혈압, 증가된 혈장 트리글리세라이드, 감소된 HDL 콜레스테롤, 및 2형 당뇨병(T2DM), 뇌졸중 및 관상동맥 심장 질환의 위험을 증가시키는 인슐린 저항성을 갖는다[참조: Harwood, *Expert Opin. Ther. Targets* 9: 267, 2005].

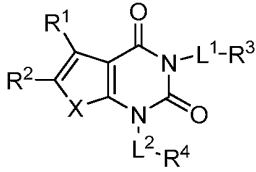
[0005] 다이어트 및 운동은, 심지어 최근의 약물요법과 함께 수행될 때에도, 장기적인 건강 유익에 필요한 지속 가능한 체중 손실을 제공하지 않는다. 현재, 소수의 비만 치료 약물들, 즉 지방 흡수 억제제 오를리스타트(Xenical[®]), 5-HT_{2C} 길항제 로카세린(Belviq[®]) 및 병용 요법 펜터민/토피라메이트(Qsymia[®])만이 미국에서 승인되었다. 불행하게도, 불량한 효능 및 유쾌하지 못한 위장 부작용들이 오를리스타트의 사용을 제한한다. 수술이 효과적일 수 있지만, 이것은 극히 높은 체질량 지수(BMI)를 갖는 환자들에 제한되며, 수술의 낮은 처리량은 이러한 양식의 효과를 연간 약 200k 환자로 제한한다. 임상 개발 중인 대다수의 비만 약물들은 CNS에서의 중추 작용을 통해 열량 섭취를 감소시키도록 고안된다(예를 들어, 식욕 감퇴제 및 포만감 유도제). 그러나, FDA는 이들의 그다지 높지 않은 효능 및 관찰된/잠재적인 부작용 프로파일로 인해, CNS-활성제들에 대해 비판적인 태도를 취하고 있다.

[0006] 지속적으로 증가하는 비만 문제, 및 이를 치료하기 위한 안전하고 효과적인 최신 약물들의 결여는 이러한 상태 및 이의 기저 원인들을 치료하기 위한 신규한 약물들에 대한 압도적인 요구를 강조한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명에 이르러, 본 발명의 화합물들 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 아세틸-CoA 카복실라제(ACC)의 억제제로서 효과적이라는 것이 밝혀졌다. 이러한 화합물들은 화학식 I을 갖는 화합물들 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0009] 화학식 I



[0010]

[0011] 상기 화학식 I에서, 각각의 변수는 본원에 정의되고 기술된 바와 같다.

[0012] 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 지방산의 생성 또는 산화의 조절과 관련된 각종 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 데 유용하다. 이러한 질환, 장애 또는 상태는 본원에 기술된 것들을 포함한다.

[0013] 본 발명에 의해 제공되는 화합물들은 또한 생물학적 및 병리학적인 현상에서의 ACC 효소들의 연구; 지방형성 조직들에서 발생하는 세포내 신호 전달 경로들의 연구; 및 신규한 ACC 억제제들 또는 시험관내 또는 생체내 지방산 수준의 다른 조절제들의 비교 평가에 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 ACC1 및 ACC2에 대한 화합물 I-158의 효소 억제 곡선을 나타낸다.

도 2는 화합물 I-97의 열 이동 분석(thermal shift assay)의 결과를 나타낸다.

도 3은 화합물 I-1, 화합물 I-158, 화합물 I-174 및 소라펜(Sorafenib) A의 열 이동 분석의 결과를 나타낸다.

도 4는 화합물 I-158, 화합물 I-174 및 CP640186의 [¹⁴C] 아세테이트 혼입 HepG2 세포 분석의 결과를 나타낸다.

도 5는 화합물 I-158 및 소라펜 A의 LnCAP 암 세포 생존 분석의 결과를 나타낸다.

도 6은 시험관내 ACC1 및 ACC2에 대한 화합물 I-181의 효소 억제 곡선을 나타낸다.

도 7은 [¹⁴C]-아세테이트 혼입에 의해 측정된, 화합물 I-181에 의한 Hep-G2 세포내 지방산 합성의 억제를 나타낸다.

도 8은 0.3mg/kg 미만의 ED₅₀을 나타내는, 화합물 I-181에 의한 래트의 지방산 합성의 억제를 나타낸다.

도 9는 30 및 100mg/kg(체중) 용량의 화합물 I-181을 사용한, 래트의 CO₂ 생성 대 O₂ 소모 비를 측정하는 호흡비(RQ) 연구의 결과를 나타낸다.

도 10은 3, 10 및 30mg/kg(체중) 용량의 화합물 I-181을 사용한, 래트의 CO₂ 생성 대 O₂ 소모 비를 측정하는 호흡비(RQ) 연구의 결과를 나타낸다.

도 11은 래트를 3, 10 또는 30mg/kg의 화합물 I-181로 처리한, 고지방식-유도된 비만(DIO) 체중 증가 실험의 결과를 나타낸다.

도 12는 고지방식-유도된 비만(DIO) 래트를 3, 10 또는 30mg/kg의 화합물 I-181로 처리한, 인슐린 수준 감소 실험의 결과를 나타낸다.

도 13은 고지방식-유도된 비만(DIO) 래트를 3, 10 또는 30mg/kg의 화합물 I-181로 처리한, 간 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 측정 실험의 결과를 나타낸다.

도 14는 화합물 I-246을 투여한 후의 야생형 및 p53 돌연변이 간세포 종양 세포주(HepG2 및 HepB3)에서의 세포사 유도를 측정하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 15는 화합물 I-159 또는 소라펜 A를 투여한 후의 안드로젠-민감성 사람 전립선 선암종(LNCaP) 종양 세포주에서의 세포사를 측정하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 16은 화합물 I-278을 투여한 후의 래트에서의 지방산(FA) 합성을 측정하는 실험의 결과를 나타낸다. 이들

결과는 FA 합성에서의 용량-의존적 감소를 입증한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016]

특정 양태의 상세한 설명

[0017]

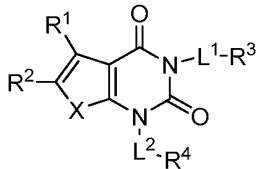
1. 본 발명의 화합물의 일반적 설명:

[0018]

특정 양태에서, 본 발명은, ACC의 억제제들을 제공한다. 몇몇 양태에서, 이러한 화합물들은 화학식 I의 화합물들 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

[0019]

화학식 I



[0020]

상기 화학식 I에서,

[0022]

X는 -O-, -S- 또는 -NR-이고;

[0023]

R¹은 수소, 또는 임의로 하나 이상의 할로젠, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R 또는 -SO₂R로 치환된 C₁₋₄ 지방족이고;

[0024]

R²는 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R 또는 Hy이거나(여기서, Hy는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택된다);

[0025]

R¹과 R²는 함께, 임의로 치환된 4원 내지 7원의 부분 불포화 카보사이클로-, 또는 헤테로사이클로-, 벤조-, 또는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로- 융합된 환을 형성하고;

[0026]

R은, 각각 독립적으로, 수소, 중수소, 또는 C₁₋₆ 지방족, 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원의 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고;

[0027]

L¹ 및 L²는, 각각 독립적으로, 공유 결합 또는 임의로 치환된 1원 내지 6원의 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 쇠이고;

[0028]

R³은 수소, 할로젠, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)RN(R)₂, -C(O)N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, 또는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 환이고;

[0029]

R⁴는 수소, 또는 3원 내지 8원의 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 모노사이클릭 포화 또는 부분 불

포화 헤테로사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원의 바이사이클릭 아릴 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 환이다.

[0030] 2. 화합물 및 정의:

[0031] 본 발명의 화합물들은 상기 일반적으로 기재된 것들을 포함하며, 본원에 기재된 부류들, 하위부류들 및 화학종들에 의해 추가로 예시된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 하기 정의들이 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed)에 따라 식별된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. 및 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 인용된다.

[0032] 본원에서 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지쇄) 또는 분지쇄의 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 쇠, 또는 분자의 나머지 부분에 대해 단일 부착점을 갖는, 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족은 아닌 모노사이클릭 탄화수소 또는 바이사이클릭 탄화수소(본원에서 "카보사이클", "사이클로지방족" 또는 "사이클로알킬"이라고도 명명됨)를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 그룹은 1개 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1개 또는 2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 양태에서, "사이클로지방족"(또는 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 분자의 나머지 부분에 대해 단일 부착점을 갖는, 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족은 아닌 모노사이클릭 C₃-C₈ 탄화수소를 나타낸다. 적합한 지방족 그룹에는 직쇄 또는 분지쇄의 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐 그룹 및 이의 혼성물, 예를 들면 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0033] 용어 "저급 알킬"은 C₁₋₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹을 나타낸다. 예시적 저급 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 3급-부틸이다.

[0034] 용어 "저급 할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹을 나타낸다.


[0035] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인 또는 규소(임의의 산화된 형태의 질소, 황, 인 또는 규소; 4급화된 형태의 임의의 염기성 질소; 또는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소, 예를 들면 (3,4-디하이드로-2H-피롤린)에서와 같은) N, (피롤리딘에서와 같은) NH 또는 (N-치환된 피롤리딘에서와 같은) NR⁺를 포함함) 중 하나 이상을 의미한다.


[0036] 본원에서 사용된 용어 "불포화"란, 잔기가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.


[0037] 본원에서 사용된 용어 "2가 C₁₋₈(또는 C₁₋₆) 포화 또는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 쇠"는 본원에서 정의된 바와 같은 직쇄 또는 분지쇄의 2가 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 쇠를 나타낸다.

[0038] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 그룹을 나타낸다. "알킬렌 쇠"는 폴리메틸렌 그룹, 즉 -(CH₂)_n-이고, 여기서, n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 쇠는 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환체로 대체된 폴리메틸렌 그룹이다. 적합한 치환체에는 치환된 지방족 그룹에 대해 아래에 기술된 것들이 포함된다.

[0039] 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐 그룹을 나타낸다. 치환된 알케닐렌 쇠는 하나 이상의 수소 원자가 치환체로 대체된, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌 그룹이다. 적합한 치환체에는 치환된 지방족 그룹에 대해 아래에 기술된 것들이 포함된다.

[0040] 본원에서 사용된 용어 "사이클로프로필레닐"은 하기 구조:  의 2가 사이클로프로필 그룹을 나타낸다.

[0041] 본원에서 사용된 용어 "사이클로부틸레닐"은 하기 구조:  의 2가 사이클로부틸 그룹을 나타낸다.

[0042] 본원에서 사용된 용어 "옥세타닐"은 하기 구조:  의 2가 옥세타닐 그룹을 나타낸다.

[0043] 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0044] 단독으로 또는 "아르알킬," "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은 총 5개 내지 14개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭 및 바이사이클릭 환 시스템을 나타내며, 여기서, 상기 시스템의 환 중 적어도 하나는 방향족이고, 상기 시스템의 각각의 환은 3개 내지 7개의 환 구성원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환하여 사용될 수 있다.

[0045] 단독으로 또는 "아르알킬," "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은 총 5개 내지 10개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭 및 바이사이클릭 환 시스템을 나타내며, 여기서, 상기 시스템의 환 중 적어도 하나는 방향족이고, 상기 시스템의 각각의 환은 3개 내지 7개의 환 구성원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환하여 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 양태에서, "아릴"은 하나 이상의 치환체를 가질 수 있는, 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 방향족 환 시스템을 나타낸다. 또한, 본원에서 사용된 용어 "아릴"의 범위 내에는 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸 등과 같이 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환에 융합되어 있는 그룹도 포함된다.

[0046] 단독으로 또는 더 큰 잔기, 예를 들면 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 5개 내지 10개의 환 원자, 바람직하게는 5개, 6개 또는 9개의 환 원자를 갖고; 사이클릭 배열로 공유된 6개, 10개 또는 14개의 π 전자를 가지며; 탄소 원자 이외에, 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 그룹을 나타낸다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소 또는 황을 나타내며, 산화된 형태의 질소 또는 황 및 4급화된 형태의 염기성 질소를 포함한다. 헤테로아릴 그룹에는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐이 제한 없이 포함된다. 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 또한 헤테로방향족 환이 하나 이상의 아릴, 사이클로지방족 또는 헤테로사이클릭 환에 융합되어 있는 그룹도 포함하며, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 헤테로방향족 환 상에 있다. 비제한적인 예에는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온이 포함된다. 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 환", "헤테로아릴 그룹" 또는 "헤테로방향족"과 상호교환하여 사용될 수 있으며, 이들 용어는 임의로 치환되는 환을 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬 그룹을 나타내며, 여기서, 상기 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0047] 본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴," 헤테로사이클릭 라디칼 및 "헤테로사이클릭 환"은 상호교환하여 사용되며, 포화 또는 부분 불포화되고 탄소 원자 이외에 상기 정의된 바와 같은 하나 이상, 바람직하게는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 안정한 5원 내지 7원의 모노사이클릭 또는 7원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭 잔기를 나타낸다. 헤테로사이클의 환 원자와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 일례로, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 환에서, 상기 질소는 (3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같은) N, (피롤리디닐에서와 같은) NH 또는 (N-치환된 피롤리디닐에서와 같은) ^+NR 일 수 있다.

[0048] 헤테로사이클릭 환은 안정한 구조를 유도하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 이의 펜던트 그룹에 부착될 수 있으며, 환 원자들 중 어느 것도 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 라디칼의 예에는 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜릴, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하

이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐 및 퀴놀리디닐이 제한 없이 포함된다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릴 환", "헤테로사이클릭 그룹", "헤테로사이클릭 잔기" 및 "헤테로사이클릭 라디칼"은 본원에서 상호교환하여 사용되며, 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐과 같이, 헤테로사이클릴 환이 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 사이클로지방족 환에 융합되어 있는 그룹도 포함하며, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 헤테로사이클릴 환 상에 있다. 헤테로사이클릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클릴에 의해 치환된 알킬 그룹을 나타내며, 여기서, 상기 알킬 및 헤테로사이클릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0049] 본원에서 사용된 용어 "부분 불포화"란, 환 잔기가 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함한다는 것을 나타낸다. 용어 "부분 불포화"는 복수개의 불포화 자리를 갖는 환을 포함하는 것으로 의도되지만, 본원에서 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0050] 본원에서 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 "임의로 치환되는" 잔기들을 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"이란, 용어 "임의로"가 앞에 붙던 붙지 않던, 지정된 잔기의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, "임의로 치환된" 그룹은 해당 그룹의 각각의 치환 가능한 위치에서 적합한 치환체를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서 하나를 초과하는 위치가, 명시된 그룹으로부터 선택된 하나를 초과하는 치환체로 치환될 수 있는 경우, 상기 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 예상되는 치환체들의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실행 가능한 화합물의 형성을 유도하는 것들이다. 본원에서 사용된 용어 "안정한"이란, 본원에 기재된 목적들 중 하나 이상을 위한 이들의 제조, 검출, 및 특정 양태에서, 이들의 회수, 정제 및 사용을 가능케 하는 조건에 적용될 때에 실질적으로 변하지 않는 화합물들을 나타낸다.

[0051] "임의로 치환된" 그룹의 치환 가능한 탄소 원자 상의 적합한 1가 치환체는 독립적으로 할로젠; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-CH=CHPh$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -피리딜; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$, $SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌)O-N(R^{\circ})₂; 또는 $-(C_{1-4}$ 선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-N(R^{\circ})₂이고, 여기서 R[°]는 각각 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있으며, 독립적으로, 수소, C₁₋₆ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH₂-(5원 내지 6원의 헤테로아릴 환), 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환이거나, 상기 정의에도 불구하고, R[°]는 독립적으로 2개가 존재하는 경우, 이들 사이에 개재된 원자(들)와 함께, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 12원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0052] R[°](또는 2개의 독립적인 R[°]가 이들 사이에 개재된 원자들과 함께 형성한 환) 상의 적합한 1가 치환체는 독립적으로 할로젠, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(\text{할로}R^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(\text{할로}R^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$,

$-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^{\bullet}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^{\bullet}_3$, $-\text{OSiR}^{\bullet}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\bullet}$, $-(\text{C}_{1-4}$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$ 또는 $-\text{SSR}^{\bullet}$ 이고, 여기서 R^{\bullet} 는 각각 치환되지 않거나, "할로"가 앞에 붙는 경우에는 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환으로부터 선택된다. R° 의 포화된 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환체에는 =O 및 =S가 포함된다.

[0053] "임의로 치환된" 그룹의 포화된 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환체에는 =O, =S, = NNR^{\ast}_2 , = $\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^{\ast}$, = $\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^{\ast}$, = $\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^{\ast}$, = NR^{\ast} , = NOR^{\ast} , $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^{\ast}_2))_{2-3}\text{O}$ 또는 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^{\ast}_2))_{2-3}\text{S}$ 가 포함되고, 여기서 R^{\ast} 는, 각각 독립적으로, 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환으로부터 선택된다. "임의로 치환된" 그룹의 인접한 치환 가능한 탄소들에 결합되는 적합한 2가 치환체에는 $-\text{O}(\text{CR}^{\ast}_2)_{2-3}\text{O}$ 이 포함되며, 여기서 R^{\ast} 는, 각각 독립적으로, 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환으로부터 선택된다.

[0054] R^{\ast} 의 지방족 그룹 상의 적합한 치환체에는 할로겐, $-\text{R}^{\bullet}$, $-(\text{할로}\text{R}^{\bullet})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\bullet}$, $-\text{O}(\text{할로}\text{R}^{\bullet})$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\bullet}$, $-\text{NR}^{\bullet}_2$ 또는 $-\text{NO}_2$ 가 포함되고, 여기서 R^{\bullet} 은 각각 치환되지 않거나, "할로"가 앞에 붙는 경우에는 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환이다.

[0055] "임의로 치환된" 그룹의 치환 가능한 질소 상의 적합한 치환체에는 $-\text{R}^{\dagger}$, $-\text{NR}^{\dagger}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\dagger}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\dagger}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\dagger}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\dagger}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\dagger}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\dagger}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\dagger}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\dagger}_2$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^{\dagger})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\dagger}$ 이 포함되고, 여기서 R^{\dagger} 은, 각각 독립적으로, 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 치환되지 않은 $-\text{OPh}$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환이거나, 상기 정의에도 불구하고, R^{\dagger} 는 독립적으로 2개가 존재하는 경우, 이들 사이에 개재된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 3원 내지 12원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0056] R^{\dagger} 의 지방족 그룹 상의 적합한 치환체는 독립적으로 할로겐, $-\text{R}^{\bullet}$, $-(\text{할로}\text{R}^{\bullet})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\bullet}$, $-\text{O}(\text{할로}\text{R}^{\bullet})$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\bullet}$, $-\text{NR}^{\bullet}_2$ 또는 $-\text{NO}_2$ 가 포함되고, 여기서 R^{\bullet} 은 각각 치환되지 않거나, "할로"가 앞에 붙는 경우에는 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환이다.

[0057] 본원에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사람 및 하위 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 유익/유해 비율에 상응하는 염을 나타낸다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들면, 버지 등(S. M. Berge et al.)은 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기재하고 있다. 본 발명의 화합물들의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 무기 및 유기 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기 산으로 형성되거나 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 기타 방법을 사용하여 형성된 아미노 그룹의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염에는 아디페이트, 알기네이트,

아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등이 포함된다.

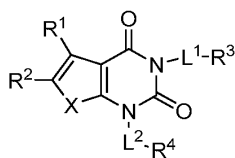
[0058] 적합한 염기로부터 유도되는 염에는 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 암모늄염 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염이 포함된다. 대표적인 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카르복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 짝이온을 사용하여 형성된 아민 양이온들을 포함한다.

[0059] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 해당 구조의 모든 이성체(예를 들면 에난티오머, 부분입체이성체 및 기하이성체(또는 형태이성체)) 형태; 예를 들면 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, Z 및 E 이중 결합 이성체, 및 Z 및 E 형태이성체도 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물들의 단일 입체화학 이성체들 뿐만 아니라 에난티오머, 부분입체이성체 및 기하이성체(또는 형태이성체) 혼합물들도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물들의 모든 호변이성체 형태가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 추가로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조들은 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자들의 존재에 있어서만 상이한 화합물들을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 치환 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의한 탄소의 치환을 포함하는 본 발명의 구조들을 갖는 화합물들이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이러한 화합물들은, 예를 들면 분석 도구로서, 생물학적 분석에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다. 특정 양태에서, 제공된 화합물의 탄두 모이어티(warhead moiety) R^1 은 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다.

[0060] 3. 예시적 양태의 설명:

[0061] 특정 양태에서, 본 발명은, ACC의 억제제들을 제공한다. 몇몇 양태에서, 이러한 화합물들은 화학식 I의 화합물들 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

[0062] 화학식 I



[0063] 상기 화학식 I에서,
 [0064] X는 -O-, -S- 또는 -NR-이고;

[0065] R^1 은 수소, 또는 임의로 하나 이상의 할로젠, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R 또는 -SO₂R로 치환된 C₁₋₄ 지방족이고;

[0066] R^2 는 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R 또는 Hy이거나(여기서, Hy는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개

내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택된다);

- [0068] R^1 과 R^2 는 함께, 임의로 치환된 4원 내지 7원의 부분 불포화 카보사이클로-, 또는 헤테로사이클로-, 벤조-, 또는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로- 융합된 환을 형성하고;
- [0069] R은, 각각 독립적으로, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원의 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고;
- [0070] L^1 및 L^2 는, 각각 독립적으로, 공유 결합 또는 임의로 치환된 1원 내지 6원의 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소쇄; 또는 사이클로프로필레닐, 사이클로부틸레닐 또는 옥세타닐 그룹이고;
- [0071] R^3 은 수소, 할로젠, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂, 또는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 환이고;
- [0072] R^4 는 수소, 또는 3원 내지 8원의 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원의 바이사이클릭 아릴 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 환이다.
- [0073] 특정 양태에서, L^2 가 공유 결합인 경우, R^4 는 수소가 아니다. 특정 양태에서, 그룹 $-L^2-R^4$ 는, R^2 가 치환되지 않은 알킬일 때, 알킬이 아니다. 특정 양태에서, 함께하는 그룹 $-L^1-R^3$ 은 치환되지 않은 알킬이 아니다. 특정 양태에서, R^1 은, 함께하는 $-L^1-R^3$ 이 치환되지 않은 알킬일 때, 그룹 $-CH_2C(O)N(R)V$ 가 아니고, 여기서, V는 아릴 또는 헤테로아릴 환이다.
- [0074] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, X는 -O-, -S- 또는 -NR-이다. 특정 양태에서, X는 -O-이다. 특정 양태에서, X는 -S-이다. 몇몇 양태에서, X는 -NR-이다. 특정 양태에서, X는 -NH-이다.
- [0075] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^1 은 수소, 또는 하나 이상의 할로젠, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R로 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이다. 특정 양태에서, R^1 은 수소이다. 몇몇 양태에서, R^1 은 C_{1-4} 지방족이다. 몇몇 양태에서, R^1 은 메틸이다. 몇몇 양태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다.
- [0076] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^2 는 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R, 또는 Hy이고, 여기서, Hy는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택된다. 특정 양태에서, R^2 는 할로젠이다. 특정 양태에서, R^2 는 메틸이다. 특정 양태에서, R^2 는 트리플루오로메틸이다. 특정 양태에서, R^2 는 불소이다. 특정 양태에서, R^2 는 염소이다. 특정

양태에서, R^2 는 브롬이다. 특정 양태에서, R^2 는 요오드이다. 특정 양태에서, R^2 는 $-C(O)OR$ 또는 $-C(O)N(R)_2$ 이다. 몇몇 양태에서, R^2 는 Hy이다.

[0077] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, Hy는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, Hy는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이다. 몇몇 양태에서, Hy는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환이다. 몇몇 양태에서, Hy는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환이다. 몇몇 양태에서, Hy는 옥사졸릴이다.

[0078] 몇몇 양태에서, R^1 과 R^2 는 함께, 임의로 치환된 4원 내지 7원의 부분 불포화 카보사이클릭 환을 형성한다. 몇몇 양태에서, R^1 과 R^2 는 함께, 임의로 치환된 4원 내지 7원의 부분 불포화 카보사이클로-, 또는 헤테로사이클로-, 벤조-, 또는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로-융합된 환을 형성한다.

[0079] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^3 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$, 또는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 환이다. 특정 양태에서, R^3 은 $-CN$, $-OR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2R$, 또는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 환이다. 몇몇 양태에서, R^3 은 $-OR$ 이다. 몇몇 양태에서, R^3 은 $-C(O)OR$ 이다. 몇몇 양태에서, R^3 은 페닐 또는 테트라졸릴이다.

[0080] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R은, 각각 독립적으로, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원의 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이다.

[0081] 특정 양태에서, R은, 각각 독립적으로, 수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원의 불포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이다. 몇몇 양태에서, R은, 각각 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0082] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, L^1 및 L^2 는, 각각 독립적으로, 공유 결합 또는 임의로 치환된 1원 내지 6원의 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 쇠, 또는 사이클로프로필레닐, 사이클로부틸레닐 또는 옥세타닐 그룹이다. 특정 양태에서, L^1 은 C_{1-3} 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 쇠이다. 몇몇 양태에서, L^1 은 직쇄 또는 분지쇄 2가 C_2 탄화수소 쇠이다. 몇몇 양태에서, L^1 은 직쇄 또는 분지쇄 2가 C_3 탄화수소 쇠이다. 몇몇 양태에서, L^1 은 사이클로프로필레닐, 사이클로부틸레닐 또는 옥세타닐 그룹이다.

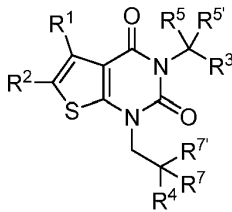
[0083] 몇몇 양태에서, L^2 는 임의로 치환된 C_{1-3} 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 쇠이다. 몇몇 양태에서, L^2 는 임의로 치환된 C_2 직쇄 탄화수소 쇠이다. 몇몇 양태에서, L^2 는 임의로 치환된 C_3 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 쇠이다.

[0084] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R⁴는 수소, 또는 3원 내지 8원의 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원의 바이사이클릭 아릴 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 환이다.

[0085] 특정 양태에서, R⁴는 수소이다. 몇몇 양태에서, R⁴는 임의로 치환된 5원 내지 6원의 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환이다. 몇몇 양태에서, R⁴는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5원 내지 6원의 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환이다. 몇몇 양태에서, R⁴는 임의로 치환된 페닐이다. 몇몇 양태에서, R⁴는 임의로 치환된 10원의 바이사이클릭 아릴 환이다. 몇몇 양태에서, R⁴는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 환이다. 몇몇 양태에서, R⁴는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 환이다.

[0086] 특정 양태에서, 본 발명은, 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0087] 화학식 II



[0088]

[0089] 상기 화학식 II에서,

[0090] R¹은 수소, 또는 하나 이상의 할로젠, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R로 임의로 치환된 C₁₋₄ 지방족이고;

[0091] R²는 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, 또는 -SO₂R, 또는 Hy이거나(여기서, Hy는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택된다); R¹과 R²는 함께, 임의로 치환된 4원 내지 7원의 부분 불포화 카보사이클로-, 또는 헤테로사이클로-, 벤조-, 또는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로-융합된 환을 형성하고;

[0092] R은, 각각 독립적으로, 수소, 또는 C₁₋₆ 지방족, 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원의 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고;

[0093] R³은 수소, 할로젠, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR,

-OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂, 또는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 헤테로아틸로부터 선택되는 임의로 치환된 환이고;

[0094] R⁴는 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸 환이고;

[0095] R⁵ 및 R^{5'}는, 각각 독립적으로, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R이거나; R⁵와 R^{5'}는 함께, 사이클로프로필레닐, 사이클로부틸레닐 또는 옥세타닐 그룹을 형성하고;

[0096] R⁷ 및 R^{7'}는, 각각 독립적으로, 수소, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R이거나; R⁷과 R^{7'}는 함께, 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환을 형성한다.

[0097] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R⁵ 및 R^{5'}는, 각각 독립적으로, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R이거나; R⁵와 R^{5'}는 함께, 사이클로프로필레닐, 사이클로부틸레닐 또는 옥세타닐 그룹을 형성한다.

[0098] 몇몇 양태에서, R⁵ 및 R^{5'}는 각각 -R이고, 여기서, -R은 수소가 아니다. 몇몇 양태에서, R⁵ 및 R^{5'}는 각각 메틸이다. 몇몇 양태에서, R⁵와 R^{5'}는 함께, 사이클로프로필레닐, 사이클로부틸레닐 또는 옥세타닐 그룹을 형성한다. 몇몇 양태에서, R⁵와 R^{5'}는 함께, 사이클로부틸레닐 그룹을 형성한다.

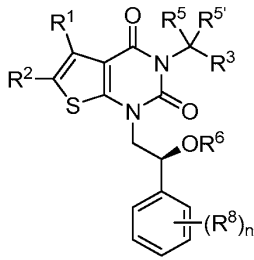
[0099] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R⁷ 및 R^{7'}는, 각각 독립적으로, 수소, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R이거나; R⁷과 R^{7'}는 함께, 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환을 형성한다.

[0100] 특정 양태에서, R⁷ 및 R^{7'} 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 -OR이다. 몇몇 양태에서, R⁷ 및 R^{7'} 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 이소프로폭시이다. 몇몇 양태에서, R⁷과 R^{7'}는 함께, 3원 내지 6원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환을 형성한다. 몇몇 양태에서, R⁷과 R^{7'}는 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 6원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환을 형성한다. 몇몇 양태에서, R⁷ 및 R^{7'} 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 -OR이고, 이 경우 R은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 7원의 포화된 헤테로사이클릭 환이다. 몇몇 양태에서, R⁷ 및 R^{7'} 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 -OR이고, 이 경우 R은 옥세탄, 테트라하이드로푸란 또는 테트라하이드로피란이다.

[0101] 특정 양태에서, 본 발명은, 각각의 변수가 상기 화학식 I의 양태에 기술되거나, 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합되어 기술된 바와 같은, 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0102] 특정 양태에서, 본 발명은, 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0103] 화학식 III



[0104]

[0105] 상기 화학식 III에서,

[0106] R¹은 수소, 또는 하나 이상의 할로젠, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R로 임의로 치환된 C₁₋₄ 지방족이고;

[0107] R²는 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R이거나; R¹과 R²는 함께, 임의로 치환된 4원 내지 7원의 부분 불포화 카보사이클로-, 또는 헤테로사이클로-, 벤조-, 또는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로- 융합된 환을 형성하고;

[0108] R은, 각각 독립적으로, 수소, 또는 C₁₋₆ 지방족, 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고;

[0109] R³은 수소, 할로젠, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂, 또는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 환이고;

[0110] R⁵ 및 R^{5'}는, 각각 독립적으로, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R이거나; R⁵와 R^{5'}는 함께, 사이클로프로필레닐, 사이클로부틸레닐 또는 옥세타닐 그룹을 형성하고;

[0111] R⁶은 -R, -C(O)N(R)₂ 또는 -C(O)R이고;

[0112] R⁸은 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ 또는 중수소로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0113] n은 0 내지 5이다.

[0114] 특정 양태에서, 본 발명은, 각각의 변수가 상기 화학식 I 또는 II의 양태에 기술된 바와 같은, 화학식 III의 화합물을 제공한다.

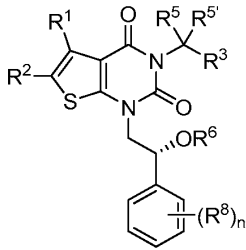
[0115] 특정 양태에서, R⁶은 수소이다. 특정 양태에서, R⁶은 이소프로필이다.

[0116] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 특정 양태에서, R⁸은, 각각 독립적으로, 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ 또는 중수소로부터 선택된다. 특정 양태에서, R⁸은 각각 할로젠이다.

[0117] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, n은 0 내지 5이다. 특정 양태에서, n은 0이다. 몇몇 양태에서, n은 1 내지 2이다.

[0118] 특정 양태에서, 본 발명은, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0119] 화학식 IV



[0120]

[0121] 상기 화학식 IV에서,

[0122] R¹은 수소, 또는 하나 이상의 할로젠, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R 또는 -SO₂R로 임의로 치환된 C₁₋₄ 지방족이고;

[0123] R²는 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R이거나; R¹과 R²는 함께, 임의로 치환된 4원 내지 7원의 부분 불포화 카보사이클로-, 또는 헤테로사이클로-, 벤조-, 또는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로- 융합된 환을 형성하고;

[0124] R은 각각 독립적으로, 수소, 또는 C₁₋₆ 지방족, 3원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원의 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고;

[0125] R³은 수소, 할로젠, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂, 또는 페닐 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 환이고;

[0126] R⁵ 및 R^{5'}는 각각 독립적으로, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R 또는 -SO₂R이거나, R⁵와 R^{5'}는 함께, 사이클로프로필레닐, 사이클로부틸레닐 또는 옥세타닐 그룹을 형성하고;

[0127] R⁶은 -R, -C(O)N(R)₂ 또는 -C(O)R이고;

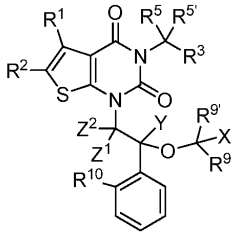
[0128] R⁸은 할로젠, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ 또는 중수소로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0129] n은 0 내지 5이다.

[0130] 특정 양태에서, 본 발명은, 각각의 변수가 상기 화학식 I 또는 II의 양태에 기술된 바와 같은, 화학식 IV의 화합물을 제공한다.

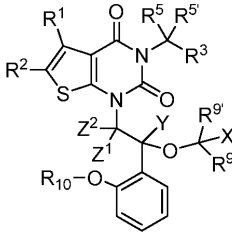
[0131] 특정 양태에서, 본 발명은, 화학식 V-i 또는 V-ii의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0132] 화학식 V-i



[0133]

[0134] 화학식 V-ii



[0135]

[0136] 상기 화학식 V-i 및 V-ii에서,

[0137] R^2 , R^3 , R^5 , $R^{5'}$ 는 상기 화학식 I의 양태에 기술된 바와 같고;

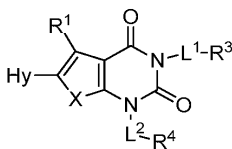
[0138] R^1 , R^9 및 $R^{9'}$ 는 각각 독립적으로 CH_3 또는 CD_3 이고;

[0139] X , Y , Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 H 또는 D이고;

[0140] R^{10} 은 CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, CF_2H , CH_2CD_3 , CD_2CH_3 또는 CD_2CD_3 이다.

[0141] 특정 양태에서, 본 발명은, R^2 가 Hy이고, 따라서 화학식 VI의 화합물을 형성하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0142] 화학식 VI

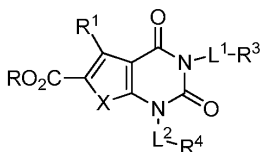


[0143]

[0144] 상기 화학식 VI에서, X , L^1 , L^2 , R^1 , R^3 , R^4 및 Hy는 각각 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0145] 특정 양태에서, 본 발명은, R^2 가 $-C(O)OR$ 이고, 따라서 화학식 VII의 화합물을 형성하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0146] 화학식 VII

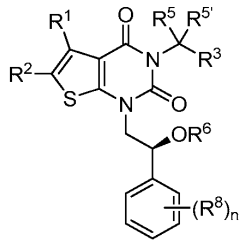


[0147]

[0148] 상기 화학식 VII에서, X , L^1 , L^2 , R , R^1 , R^3 및 R^4 는 각각 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0149] 특정 양태에서, 본 발명은, R^2 가 Hy이고, 따라서 화학식 VIII의 화합물을 형성하는, 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0150] 화학식 VIII

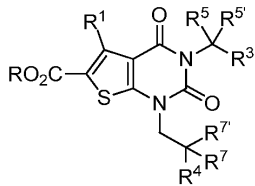


[0151]

[0152] 상기 화학식 VIII에서, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^7 , $R^{7'}$ 및 Hy는 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0153] 특정 양태에서, 본 발명은, R^2 가 $-C(O)OR$ 이고, 따라서 화학식 IX의 화합물을 형성하는, 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0154] 화학식 IX

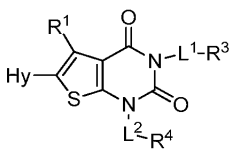


[0155]

[0156] 상기 화학식 IX에서, R , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^7 및 $R^{7'}$ 는 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0157] 특정 양태에서, 본 발명은, X가 S이고, 따라서 화학식 X의 화합물을 형성하는, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0158] 화학식 X

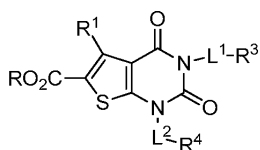


[0159]

[0160] 상기 화학식 X에서, L^1 , L^2 , R^1 , R^3 , R^4 및 Hy는 각각 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0161] 특정 양태에서, 본 발명은, X가 S이고, 따라서 화학식 XI의 화합물을 형성하는, 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0162] 화학식 XI

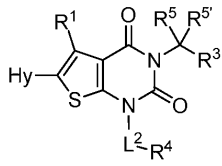


[0163]

[0164] 상기 화학식 XI에서, L^1 , L^2 , R , R^1 , R^3 및 R^4 는 각각 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0165] 특정 양태에서, 본 발명은, L¹이 -C(R⁵)(R^{5'})-이고, 따라서 화학식 XII의 화합물을 형성하는, 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0166] 화학식 XII

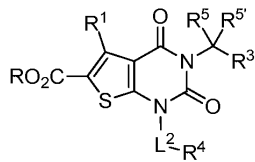


[0167]

[0168] 상기 화학식 XII에서, L², R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{5'} 및 Hy는 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0169] 특정 양태에서, 본 발명은, L¹이 -C(R⁵)(R^{5'})-이고, 따라서 화학식 XIII의 화합물을 형성하는, 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0170] 화학식 XIII

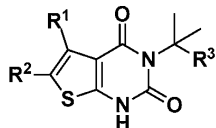


[0171]

[0172] 상기 화학식 XIII에서, L², R, R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{5'} 및 R⁴는 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0173] 특정 양태에서, 본 발명은, 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0174] 화학식 XIV

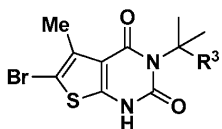


[0175]

[0176] 상기 화학식 XIV에서, R¹, R² 및 R³은 각각 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0177] 특정 양태에서, 본 발명은, R¹이 메틸이고, R²가 브롬이고, 따라서 화학식 XV의 화합물을 형성하는, 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0178] 화학식 XV

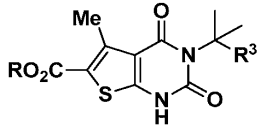


[0179]

[0180] 상기 화학식 XV에서, R³은 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0181] 특정 양태에서, 본 발명은, R¹이 메틸이고, R²가 -C(O)OR이고, 따라서 화학식 XVI의 화합물을 형성하는, 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0182] 화학식 XVI

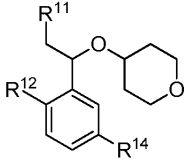


[0183]

[0184] 상기 화학식 XVI에서, R³은 상기 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된 바와 같다.

[0185] 특정 양태에서, 본 발명은, 화학식 XVII의 화합물을 제공한다:

[0186] 화학식 XVII



[0187]

[0188] 상기 화학식 XVII에서,

[0189] R¹¹은 -OH, 할로겐 및 -OS(O)₂R로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

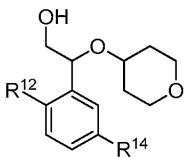
[0190] R¹²는 -R¹³ 또는 -OR¹³이고;

[0191] R¹³은 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₄ 지방족이고;

[0192] R¹⁴는 수소 또는 할로겐이다.

[0193] 특정 양태에서, 본 발명은, R¹¹이 -OH이고, 따라서 화학식 XVIII의 화합물을 형성하는, 화학식 XVII의 화합물을 제공한다:

[0194] 화학식 XVIII



[0195]

[0196] 상기 화학식 XVIII에서, R¹², R¹³ 및 R¹⁴는 각각 상기 화학식 XVII에서 정의되고 본원의 양태에서 단독으로 및 조합되어 기술된다.

[0197] 특정 양태에서, 본 발명은, R¹²가 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 XVIII의 화합물을 제공한다.

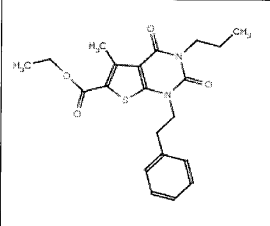
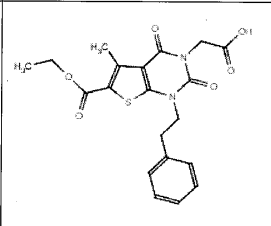
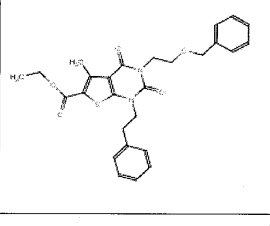
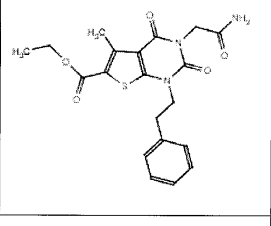
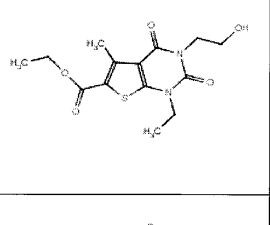
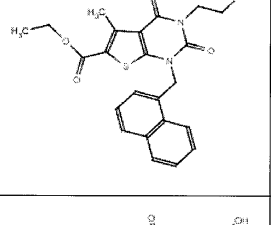
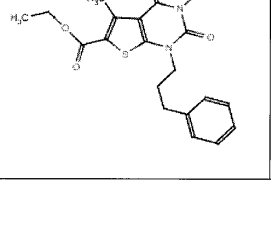
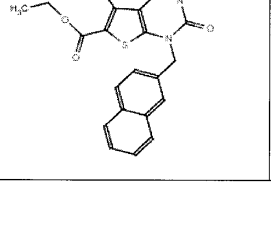
[0198] 화학식 I의 예시적 화합물들이 하기 표 1에 기재되어 있다:

[0199]

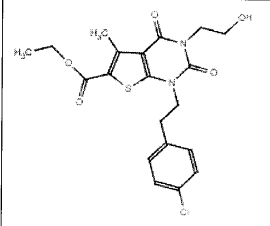
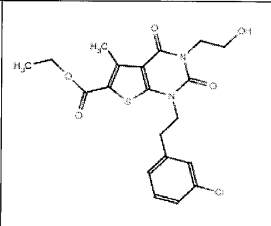
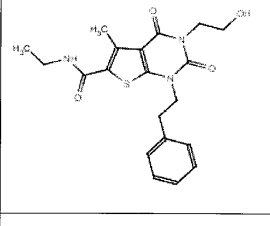
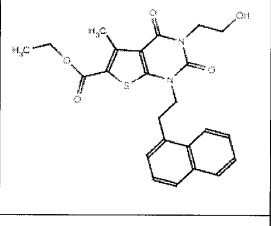
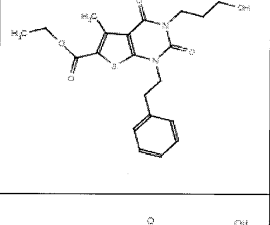
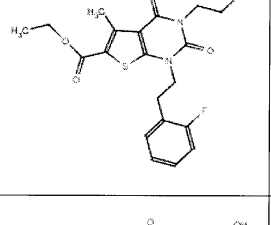
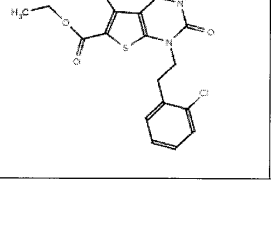
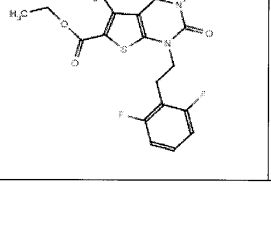
표 1. 화학식 I의 예시적 화합물

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-1		403 (M+1)	I-5		375 (M+1)
I-2		399 (M+1)	I-6		417 (M+1)
I-3		385 (M+1)	I-7		387 (M+1)
I-4		371 (M+1)	I-8		495 (M+Na)

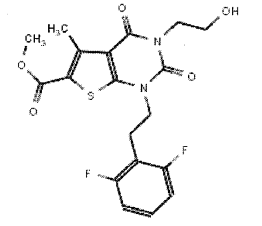
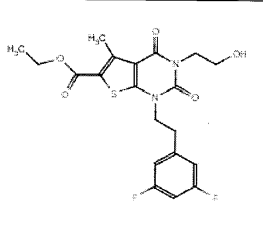
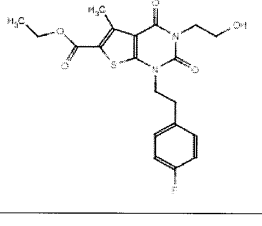
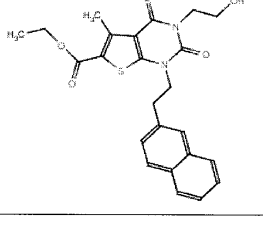
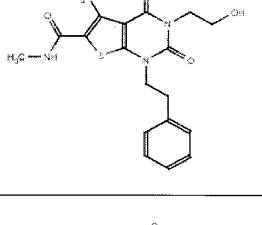
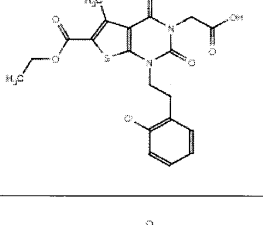
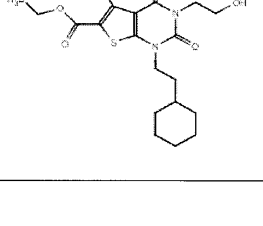
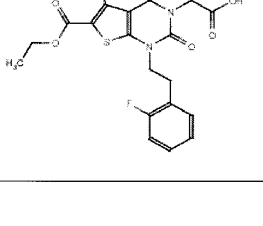
[0200]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-9		401 (M+1)	I-13		417 (M+1)
I-10		493 (M+1)	I-14		416 (M+1)
I-11		327 (M+1)	I-15		439 (M+1)
I-12		417 (M+1)	I-16		439 (M+1)

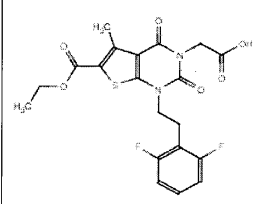
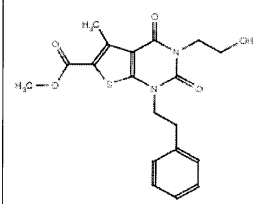
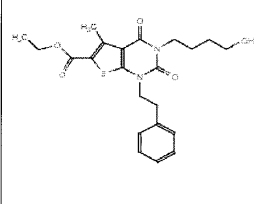
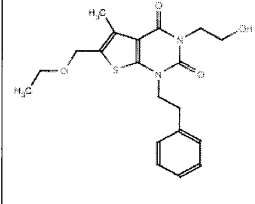
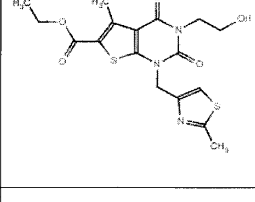
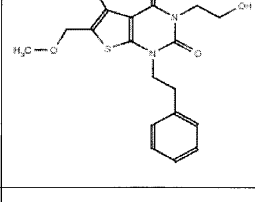
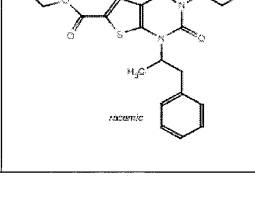
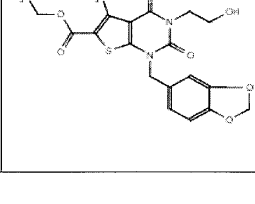
[0201]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-17		437 (M+1)	I-21		437 (M+1)
I-18		402 (M+1)	I-22		453 (M+1)
I-19		417 (M+1)	I-23		421 (M+1)
I-20		437 (M+1)	I-24		439 (M+1)

[0202]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-25		425 (M+1)	I-29		439 (M+1)
I-26		421 (M+1)	I-30		453 (M+1)
I-27		388 (M+1)	I-31		451 (M+1)
I-28		409 (M+1)	I-32		435 (M+1)

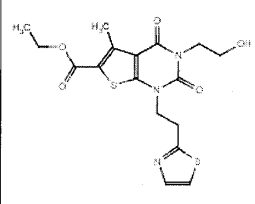
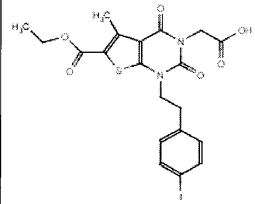
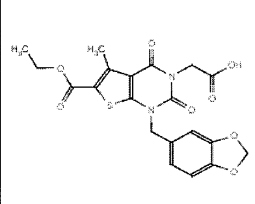
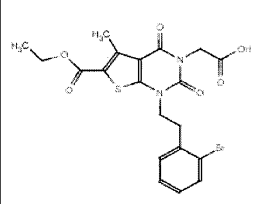
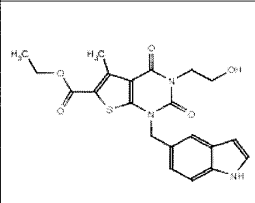
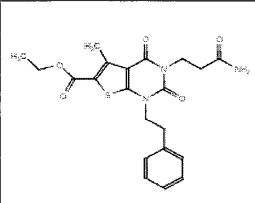
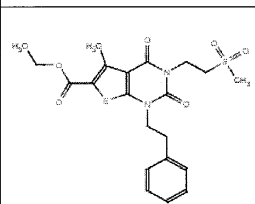
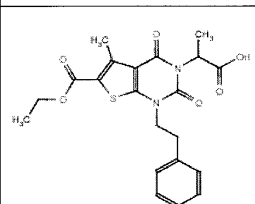
[0203]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-33		453 (M+1)	I-37		389 (M+1)
I-34		431 (M+1)	I-38		389 (M+1)
I-35		410 (M+1)	I-39		375 (M+1)
I-36		417 (M+1)	I-40		433 (M+1)

[0204]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-41		417 (M+1)	I-45		441 (M+1)
I-42		419 (M+1)	I-46		431 (M+1)
I-43		398 (M+1)	I-47		374 (M+1)
I-44		460 (M+1)	I-48		460 (M+1)

[0205]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-49		410 (M+1)	I-53		543 (M+1)
I-50		447 (M+1)	I-54		495 (M+1)
I-51		428 (M+1)	I-55		430 (M+1)
I-52		465 (M+1)	I-56		431 (M+1)

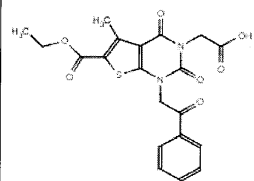
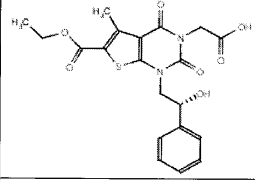
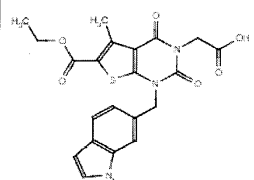
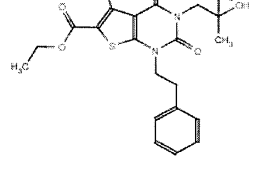
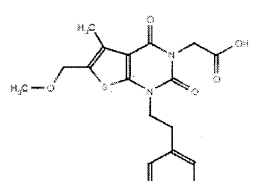
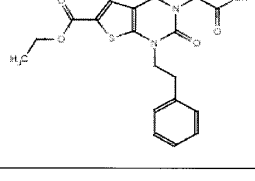
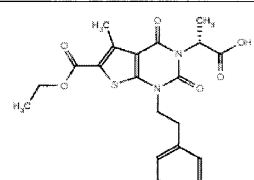
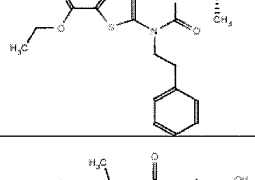
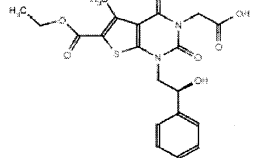
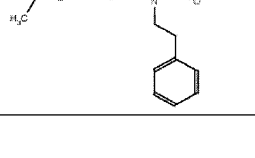
[0206]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-57		418 (M+1)	I-61		455 (M+1)
I-58		331 (M+1)	I-62		417 (M+1)
I-59		317 (M+1)	I-63		345 (M+1)
I-60		433 (M+1)	I-64		442 (M+1)

[0207]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-65		331 (M+1)	I-69		430 (M+1)
I-66		418 (M+1)	I-70		445 (M+1)
I-67		447 (M+1)	I-71		388 (M+1)
I-68		431 (M+1)	I-72		473 (M+Na))

[0208]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-73		431 (M+1)	I-78		433 (M+1)
I-74		456 (M+1)	I-79		453 (M+Na)
I-75		389 (M+1)	I-80		431 (M+1)
I-76		431 (M+1)	I-81		417 (M+1)
I-77		433 (M+1)	I-82		417 (M+1)

[0209]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-83		433 (M+1)	I-87		414 (M+1)
I-84		474 (M+1)	I-88		442 (M+1)
I-85		475 (M+1)	I-89		475 (M+1)
I-86		443 (M+1)	I-90		442 (M+1)

[0210]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-91		403 (M+1)	I-95		571 (M+1)
I-92		412 (M+1)	I-96		475 (M+1)
I-93		475 (M+1)	I-97		475 (M+1)
I-94		471 (M+1)	I-98		400 (M+1)

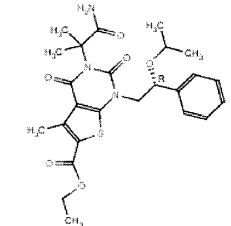
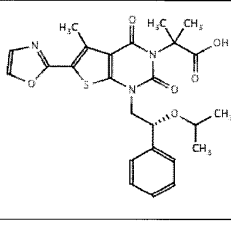
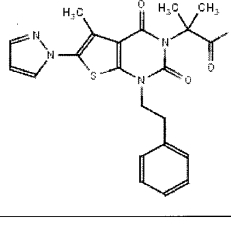
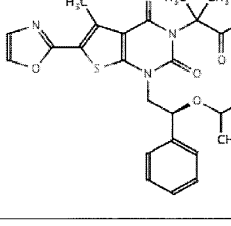
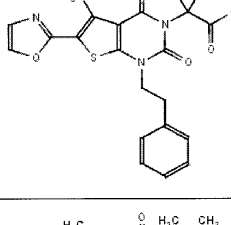
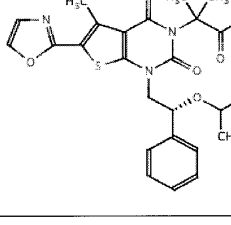
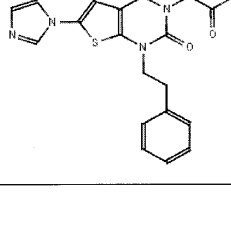
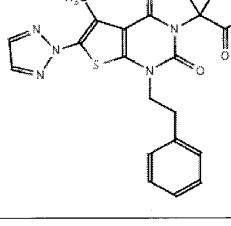
[0211]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-99		461 (M+1)	I-103		461 (M+1)
I-100		473 (M+1)	I-104		447 (M+1)
I-101		527(M+Na)	I-105		447 (M+1)
I-102		461 (M+1)	I-106		529 (M+1)

[0212]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-107		466 (M+Na)	I-111		475 (M+1)
I-108		503 (M+1)	I-112		474 (M+1)
I-109		503 (M+1)	I-113		474 (M+1)
I-110		475 (M+1)	I-114		524 (M+Na)

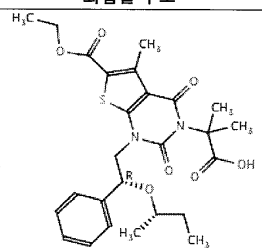
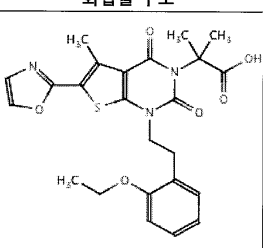
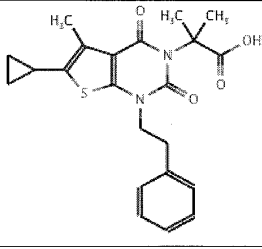
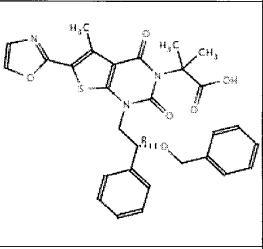
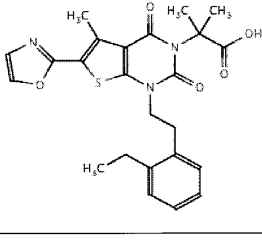
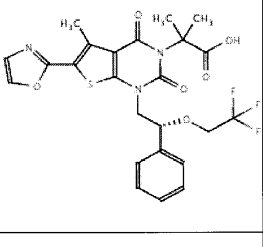
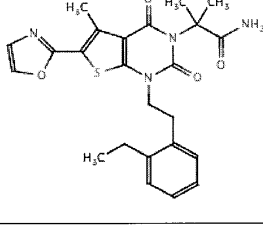
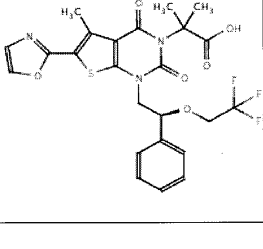
[0213]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-115		524 (M+Na)	I-119		498 (M+1)
I-116		439 (M+1)	I-120		498 (M+1)
I-117		440 (M+1)	I-121		480 (M-NH2)
I-118		439 (M+1)	I-122		440 (M+1)

[0214]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-123		517 (M+1)	I-127		443 (M-C ₄ H ₉ O)
I-124		517 (M+1)	I-128		445 (M-C ₄ H ₉ O)
I-125		427 (M+1)	I-129		629 (M+1)
I-126		629 (M+1)	I-130		517 (M+1)

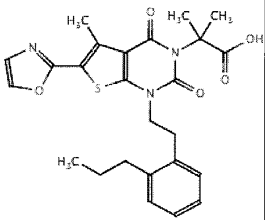
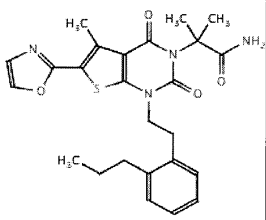
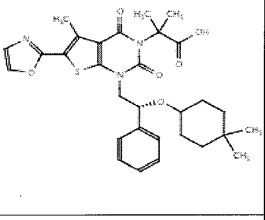
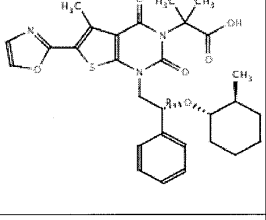
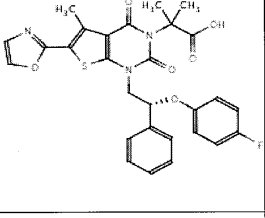
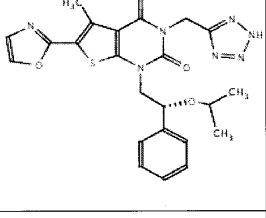
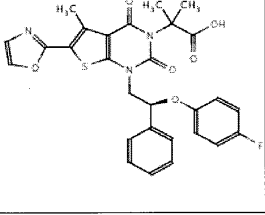
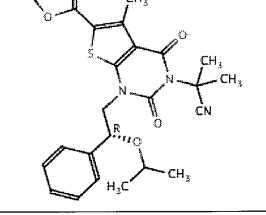
[0215]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-131		517 (M+1)	I-135		484 (M+1)
I-132		413 (M+1)	I-136		546 (M+1)
I-133		468 (M+1)	I-137		538 (M+1)
I-134		450 (M-NH2)	I-138		538 (M+1)

[0216]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-139		505 (M+Na)	I-143		532 (M+1)
I-140		538 (M+1)	I-144		532 (M+1)
I-141		514 (M+1)	I-145		552 (M+1)
I-142		451 (M+1)	I-146		562 (M+Na)

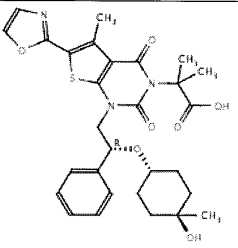
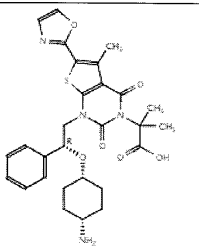
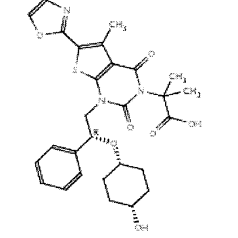
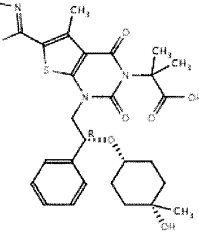
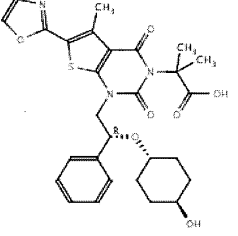
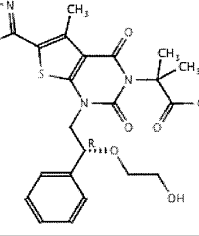
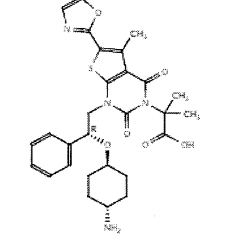
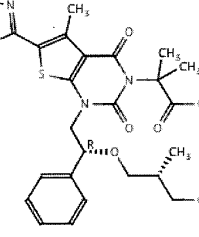
[0217]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-147		482 (M+1)	I-151		464 (M-NH2)
I-148		566 (M+1)	I-152		552 (M+1)
I-149		550 (M+1)	I-153		494 (M+1)
I-150		550 (M+1)	I-154		479 (M+1)

[0218]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-155		574 (M+1)	I-159		528 (M+1)
I-156		532 (M+1)	I-160		598 (M+1)
I-157		498 (M+1)	I-161		598 (M+1)
I-158		528 (M+1)	I-162		540 (M+1)

[0219]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-163		568 (M+1)	I-167		553 (M+1)
I-164		554 (M+1)	I-168		568 (M+1)
I-165		554 (M+1)	I-169		500 (M+1)
I-166		553 (M+1)	I-170		528 (M+1)

[0220]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-171		528 (M+1)	I-175		528 (M+1)
I-172		554 (M+1)	I-176		446 (M+1)
I-173		554 (M+1)	I-177		542 (M+1)
I-174		510 (M-NH2)	I-178		514 (M+1)

[0221]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-179		514 (M+1)	I-183		606 (M+Na)
I-180		526 (M+1)	I-184		514 (M+1)
I-181		570 (M+1)	I-185		514 (M+1)
I-182		512 (M+1)	I-186		526 (M+1)

[0222]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-187			I-192		
I-188			I-193		
I-189			I-194		
I-190			I-195		
I-191			I-196		

[0223]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-197			I-197		
I-198			I-198		
I-199			I-199		
I-200			I-200		

[0224]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-201			I-206		
I-202			I-207		
I-203			I-208		
I-204			I-209		
I-205			I-210		

[0225]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-211			I-211		
I-212			I-212		
I-213			I-213		
I-214			I-214		
I-215			I-215		

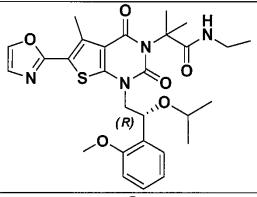
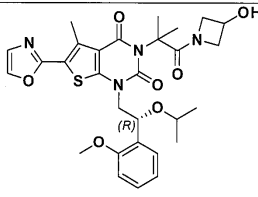
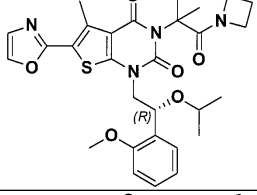
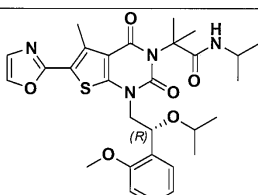
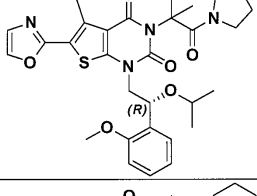
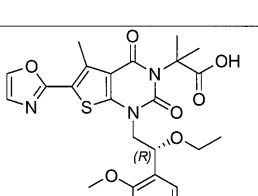
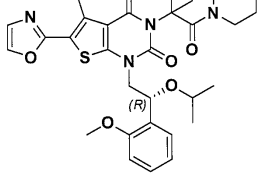
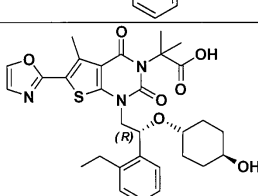
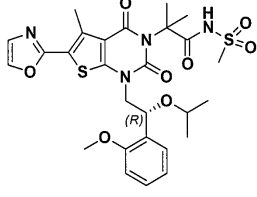
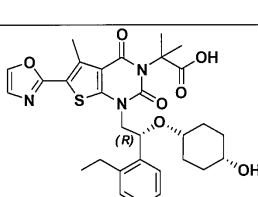
[0226]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-216			I-221		
I-217			I-222		
I-218			I-223		
I-219			I-224		
I-220			I-225		

[0227]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-226			I-231		569 (M+H) ⁺
I-227		526 (M+H) ⁺	I-232		470 (M+H) ⁺
I-228		583 (M+H) ⁺	I-233		464 (M+H) ⁺
I-229		512 (M+H) ⁺	I-234		423 (M+H) ⁺
I-230		555 (M+H) ⁺	I-235		619 (M+N a) ⁺

[0228]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-236		577 (M+N ^a) ⁺	I-241		605 (M+N ^a) ⁺
I-237		568 (M+H) ⁺	I-242		591 (M+N ^a) ⁺
I-238		603 (M+N ^a) ⁺	I-243		514 (M+H) ⁺
I-239		617 (M+N ^a) ⁺	I-244		582 (M+H) ⁺
I-240		605 (M+H) ⁺	I-245		582 (M+H) ⁺

[0229]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-246		591 (M+N _a) ⁺	I-251		574 (M+H) ⁺
I-247		609 (M+H) ⁺	I-252		595 (M+N _a) ⁺
I-248		586 (M+H) ⁺	I-253		613 (M+H) ⁺
I-249		568 (M+H) ⁺	I-254		530 (M+H) ⁺
I-250		574 (M+H) ⁺	I-255		528 (M+H) ⁺

[0230]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-256		544 (M+H) ⁺	I-261		542 (M+H) ⁺
I-257		571 (M+H) ⁺	I-262		542 (M+H) ⁺
I-258		544 (M+H) ⁺	I-263		528 (M+H) ⁺
I-259		584 (M+H) ⁺	I-264		607 (M+H) ⁺
I-260		583 (M+H) ⁺	I-265		582 (M+H) ⁺

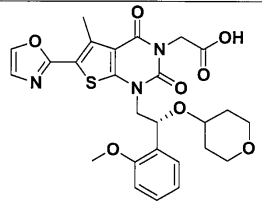
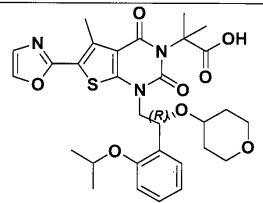
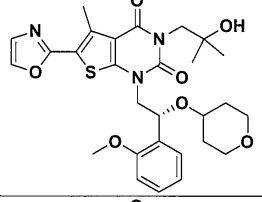
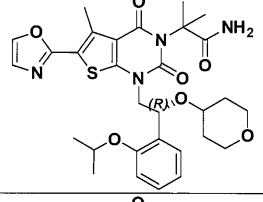
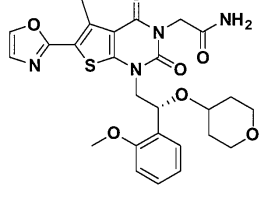
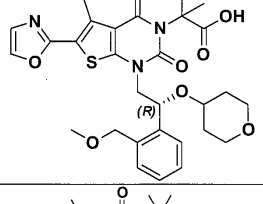
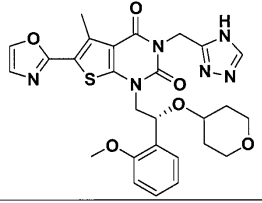
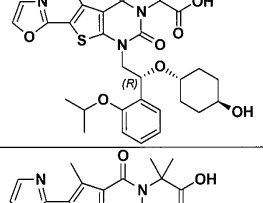
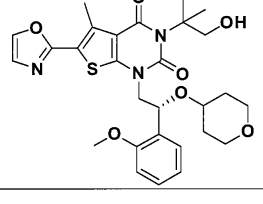
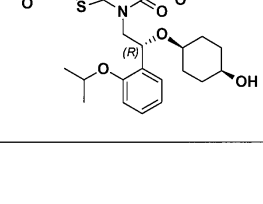
[0231]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-266		608 (M+H) ⁺	I-271		573 (M+H) ⁺
I-267		564 (M+H) ⁺	I-272		594 (M+N) ⁺ a)
I-268		563 (M+H) ⁺	I-273		556 (M+H) ⁺
I-269		556 (M+H) ⁺	I-274		627 (M+N) ⁺ a)
I-270		650 (M+H) ⁺	I-275		623 (M+H) ⁺

[0232]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-276		582 (M+H) ⁺	I-281		583 (M+H) ⁺
I-277		584 (M+H) ⁺	I-282		554 (M+H) ⁺
I-278		584 (M+H) ⁺	I-283		577 (M+N a) ⁺
I-279		605 (M+N a) ⁺	I-284		595 (M+H) ⁺
I-280		565 (M+H) ⁺	I-285		554, 552 (M+H) ⁺

[0233]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-286		542 (M+H) ⁺	I-291		598 (M+H) ⁺
I-287		556 (M+H) ⁺	I-292		619 (M+N a) ⁺
I-288		541 (M+H) ⁺	I-293		606 (M+N a) ⁺
I-289		565 (M+H) ⁺	I-294		612 (M+H) ⁺
I-290		556 (M+H) ⁺	I-295		612 (M+H) ⁺

[0234]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-296		592 (M+N _a) ⁺	I-301		576 (M+H) ⁺
I-297		634 (M+N _a) ⁺	I-302		605 (M+N _a) ⁺
I-298		579 (M+H) ⁺	I-303		579 (M+H) ⁺
I-299			I-304		633 (M+N _a) ⁺
I-300		574 (M+H) ⁺	I-305		633 (M+N _a) ⁺

[0235]

화합물 #	화합물 구조	m/z	화합물 #	화합물 구조	m/z
I-306		575 (M+N _a) ⁺	I-307		593 (M+N _a) ⁺
			I-308		481 (M+H) ⁺

[0236]

[0237]

특정 양태에서, 본 발명은, 상기 표 1에 기재된 것들로부터 선택되는 임의의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0238]

4. 용도, 제형화 및 투여 및 약제학적으로 허용되는 조성물

[0239]

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 에스테르의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 애췌번트 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물들 중의 화합물의 양은 생물학적 시료 또는 환자에서 ACC를 측정 가능하게 억제시키기에 효과적인 양이다. 특정 양태에서, 본 발명의 조성물들 중의 화합물의 양은 생물학적 시료 또는 환자에서 ACC를 측정 가

능하게 억제시키기에 효과적인 양이다. 특정 양태에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제형화된다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제형화된다.

- [0240] 본원에서 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0241] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는 비히클"은 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 애쥬번트 또는 비히클을 나타낸다. 본 발명의 조성물들에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는 비히클에는 이온교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면 사람 혈청 알부민, 완충 물질들, 예를 들면 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면 프로타민 설페이트, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질들, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블럭 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0242] "약제학적으로 허용되는 유도체"는 수용자에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사산물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 비독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 기타 유도체를 의미한다.
- [0243] 본원에서 사용된 용어 "이의 억제 활성 대사산물 또는 잔류물"은 이의 대사산물 또는 잔류물도 또한 ACC의 억제 제임을 의미한다.
- [0244] 본 발명의 조성물들은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 비내, 협측, 질내 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법들을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물들은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다. 본 발명의 조성물들의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액제일 수 있다. 이러한 현탁액제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기법들에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액제 또는 현탁액제, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다.
- [0245] 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들면 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는, 특히 폴리옥시에틸화된 형태의, 천연의 약제학적으로 허용되는 오일, 예를 들면 올리브유 또는 피마자유와 같이, 주사용 제제에서 유용하다. 이들 오일 용액제 또는 현탁액제는 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면 카복시메틸 셀룰로스, 또는 유제 및 현탁제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 용량형들의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 통상적으로 사용되는 다른 계면활성제, 예를 들면 트윈(Tween), 스펀(Span), 및 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 다른 용량형들의 제조에 통상적으로 사용되는 기타 유효제 또는 생체이용률 증진제도 또한 제형화 목적으로 사용될 수 있다.
- [0246] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 캡슐제, 정제, 수성 현탁액제 또는 용액제를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌, 경구적으로 허용되는 용량형으로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체에는 락토스 및 옥수수 전분이 포함된다. 윤활제, 예를 들면 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐제 형태의 경구 투여에 유용한 희석제에는 락토스 및 건조된 옥수수 전분이 포함된다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액제가 요구되는 경우에는, 활성 성분을 유효제 및 현탁제와 배합한다. 필요한 경우, 특정 감미제, 풍미제 또는 착색제도 첨가될 수 있다.
- [0247] 달리, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 직장 투여용 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 약제를 혼합시켜 제조할 수 있다. 이러한 재료에는 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.
- [0248] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 또한, 특히 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 비롯하여 치료의 표적이 국소 적용에 의해 용이하게 접근될 수 있는 부위 또는 기관을 포함하는 경우 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형들은 이러한 부위 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.
- [0249] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장 제형으로 실시될 수 있다. 국소-

경피 패치도 사용될 수 있다.

- [0250] 국소 적용을 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물들은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 국소 투여용 담체에는 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 달리, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물들은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션제 또는 크림제로 제형화될 수 있다. 적합한 담체에는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸 도데칸올, 벤질 알코올 및 물이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0251] 안과 용도를 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물들은 등장성의 pH 조절된 멸균 염수 중의 미분된 현탁액제로서, 또는 바람직하게는 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제를 갖거나 갖지 않는 등장성의 pH 조절된 멸균 염수 중의 용액제로서 제형화될 수 있다. 달리, 안과 용도를 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물들은 바셀린과 같은 연고제로서 제형화될 수 있다.
- [0252] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 또한 비내 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물들은 약제학적 제형화 기술 분야에 주지된 기법들에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키는 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액제로서 제조될 수 있다.
- [0253] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 경구 투여용으로 제형화된다. 이러한 제형들은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 음식물 없이 투여된다. 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 음식물과 함께 투여된다.
- [0254] 단일 용량형으로 조성물을 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 본 발명의 화합물들의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물들은 0.01 내지 100mg/kg(체중)/일 용량의 억제제가 이들 조성물들을 제공받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.
- [0255] 또한, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 용법은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 각종 인자들에 따라 달라질 것임을 이해해야 한다. 조성물 중의 본 발명의 화합물의 양은 조성물 중의 특정 화합물에 따라서도 달라질 것이다.
- [0256] *화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도*
- [0257] 아세틸-CoA 카복실라제(ACC)는 아세틸-CoA의 ATP-의존성 카복실화를 촉매하여 말로닐-CoA를 형성한다. 2개의 절반-반응, 즉 비오틴 카복실라제(BC) 반응 및 카복실트랜스퍼라제(CT) 반응으로 진행되는 상기 반응은 지방산(FA) 생합성의 첫 번째 수행 단계이며, 경로를 위한 속도-제한적 반응이다. ACC-촉매된 반응 생성물인 말로닐-CoA는 FA 생합성에서의 기질로서의 역할 이외에도, 미토콘드리아 FA 산화의 첫 번째 수행 단계를 촉매하는 효소인 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라제 I(CPT-I)의 알로스테릭 억제를 통해 미토콘드리아 FA 흡수를 제어하는 데에서 중요한 조절 역할을 한다. 따라서, 말로닐-CoA는, 예를 들어 운동 중의 동물의 식이 변화 및 달라진 영양 요구량에 반응하여 FA 생성 및 이용을 제어하기 위한 중요한 대사 신호이며, 따라서 간 및 골격근에서의 탄수화물 및 지방 이용의 전환을 제어하는 데에서 중요한 역할을 한다[참조: Harwood, 2005].
- [0258] 포유동물에서, ACC는 2개의 조직-특이적 동위효소, 즉 지방형성 조직들(간, 지방질)에 존재하는 ACC1, 및 산화적 조직(간, 심장, 골격근)에 존재하는 ACC2로서 실재한다. ACC1 및 ACC2는 별개의 유전자에 의해 인코딩되고, 독특한 세포 분포를 나타내며, ACC2를 미토콘드리아 막으로 유도하는 ACC2의 N-말단의 확장부를 제외하고는 75%의 전체 아미노산 서열 동질성을 공유한다. 이러한 표적 서열이 결핍된 ACC1은 세포질에 편재되어 있다. 지방산 합성 능력이 한정된 심장 및 골격근에서, ACC2에 의해 형성된 말로닐-CoA는 FA 산화를 조절하는 기능을 한다. 간에서, ACC1의 작용을 통해 세포질에서 형성된 말로닐-CoA는 FA 합성 및 신장에 이용되어 트리글리세라이드 형성 및 VLDL 생성을 유도하는 반면에, ACC2에 의해 미토콘드리아 표면에서 형성된 말로닐-CoA는 FA 산화를 조절하는 작용을 한다[참조: Tong and Harwood, *J. Cellular Biochem.* 99: 1476, 2006]. 말로닐-CoA의 이러한 구획화는 합성 근접성[참조: Abu-Elheiga *et al.*, *PNAS (USA)* 102: 12011, 2005] 및 말로닐-CoA 데카복실라제의 속효성 작용[참조: Cheng *et al.*, *J. Med. Chem.* 49:1517, 2006]의 조합에 기인한다.
- [0259] ACC1 및 ACC2의 효소 활성의 동시적 억제는 지방형성 조직들(예를 들어, 간 및 지방질)에서의 새로운 FA 생성을

억제하는 능력을 제공하면서, 동시에, 산화적 조직들(예를 들어, 간 및 골격근)에서의 FA 산화를 자극시키고, 따라서 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성 및 대사 증후군과 관련된 다수의 심혈관 위험 인자들을 협동 방식으로 유리하게 작용시키기 위한 매력적인 체계를 제공한다.

- [0260] 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성 및 대사 증후군 치료를 위한 중요한 치료 표적으로서의 ACC 활성의 직접적 억제의 개념은 다수의 증거들에 의해 강력하게 뒷받침된다.
- [0261] 알부-엘하이그 등(Abu-Elheiga *et al.*)[참조: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:10207-10212, 2003]은, ACC2 녹아웃 마우스는 감소된 골격근 및 심근 말로닐-CoA, 증가된 근육 FA 산화, 감소된 간 지방, 감소된 총 체지방, 증가된 에너지 소비의 지표인 상승된 골격근 비결합 단백질-3(UCP3), 감소된 체중, 감소된 혈장 유리 FA, 감소된 혈장 글루코스 및 감소된 조직 글리코젠을 나타내고, 식이-유도성 당뇨병 및 비만으로부터 보호된다는 것을 입증하였다.
- [0262] 사비지 등(Savage *et al.*)[참조: *J. Clin. Invest.* 116: 817, 2006]은, 단리된 래트 간세포에서의 및 고지방식 공급된 래트에서의 FA 산화의 자극, 및 간 트리글리세라이드의 저하, 인슐린 감수성의 개선, 간 글루코스 생성의 감소, 및 고지방식 공급된 래트에서의 UCP1 mRNA의 증가를, ACC1 및 ACC2 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 입증하였다. 이러한 효과들은, ACC1 또는 ACC2 발현이 단독으로 억제될 때보다 ACC1 및 ACC2 발현이 둘 다 억제되었을 때 더 컸다.
- [0263] 하우드 등(Harwood *et al.*)[참조: *J. Biol. Chem.* 278: 37099, 2003]은, 동위효소-비선택적 ACC 억제제인 CP-640186은, 피루베이트 카복실라제 또는 프로피오닐-CoA 카복실라제를 억제시키지 않으면서, 래트, 마우스, 원숭이 및 사람으로부터 단리된 ACC1 및 ACC2를 동등하게 억제시키고(IC₅₀= 약 60nM), 콜레스테롤 합성에 영향을 주지 않으면서 Hep-G2 세포에서의 FA 합성, 트리글리세라이드 합성 및 분비를 감소시키며, apoA1 분비에 영향을 주지 않으면서 apoB 분비를 감소시킨다는 것을 입증하였다. CP-640186은 또한 C2C12 세포 및 래트 근육 절편에서의 FA 산화를 자극시키고, Hep-G2 세포 내 CPT-I 활성을 증가시킨다. 실험 동물들에서, CP-640186은 식후 상태 및 절식 상태 둘 다에서 지방형성 조직 및 산화적 조직 둘 다에서의 말로닐-CoA 농도를 급성으로 감소시키고, 간 및 지방질 조직 FA 합성을 감소시키며, 전신 FA 산화를 증가시킨다. 3주 동안 CP-640186으로 처리된 수크로스-공급된 래트에서, CP-640186은 간, 근육 및 지방질 트리글리세라이드를 시간- 및 용량-의존적으로 감소시키고, 무지방 신체 질량을 감소시키지 않으면서 선택적 지방 감소로 인해 체중을 감소시키며, 렙틴 수준을 감소시키고, 혈장 글루코스 수준을 변화시키지 않으면서 고 수크로스 식이에 의해 발생하는 고인슐린혈증을 감소시키고, 인슐린 감수성을 개선시킨다.
- [0264] 사하 등(Saha *et al.*)[참조: *Diabetes* 55:A288, 2006]은 화합물을 투여한 지 30분 이내에 CP-640186에 의한 인슐린-저항성 래트 근육 조직에서의 인슐린 감수성의 자극을 입증하였고, 풀러 등(Furler *et al.*)에 의한 연구들 [참조: *Diabetes* 55:A333, 2006]은 이중 추적자 분석을 사용하여, CP-640186에 의한 래트의 급성(46분) 처리는 글루코스 청소율을 감소시키지 않으면서 FA 청소율을 자극시킨다는 것을 밝혀냈다.
- [0265] ACC는 지방산 합성에서의 속도-제한적 효소이며, 이의 생성물인 말로닐 CoA는 지방산 산화의 중요한 조절제로서 작용한다. 따라서, ACC 억제제들은 새로운 지질 합성을 감소시키는 것과, 존재하는 지방의 산화를 촉진하는 것을 둘 다 수행한다. 지질 대사에서의 이러한 이중 효과는, ACC 억제제들이 다른 메커니즘들보다 잉여 지방 감소에서 실질적으로 더 효과적일 가능성을 높여준다. 또한, ACC 억제제들은, 전신 및 조직-특이적 지방 질량 감소의 결과로서, 다제 투여를 필요로 하지 않으면서 인슐린 감수성, 혈장 및 조직 트리글리세라이드 및 공복 혈장 글루코스에 영향을 줄 것이다.
- [0266] ACC 억제제들은 오로지 말초 구획에서 간 및 근육에 접근할 필요가 있다. CNS의 회피는 CNS 수용체들을 표적으로 하는 후기-스테이지 비만 프로그램들과 관련한 다수의 부작용들을 처리할 것이다. ACC 억제제들은 또한 기존의 대사 질환 약제들에 비해 우월한 안전성 프로파일을 갖는 것으로 예상된다. 예를 들어, ACC 억제제는 인슐린 모방제, 인슐린 분비 촉진제 및 인슐린 변성 억제제에서 종종 나타나는 바와 같은 생명-위협적인 저혈당증을 촉발시킬 가능성이 없다. 또한, ACC 억제제들은 전신 지방 질량을 감소시킬 것이기 때문에, 이들은 작용 기전의 일부로서 전신 지방 질량을 증가시키는 글리타존에 비해 우월할 것이다.
- [0267] 현저한 체중 손실을 야기하고, 다른 대사 종말점들을 개선시키는 말초 작용 약제는 신규한 비만 약제의 승인을 위한 미국 FDA의 요건들에 잘 적합된다. 그러나, 비만에 대한 승인이 5년 내지 7년 동안 계속 이의 제기되면, ACC 억제제들은 가족성 복합 고지혈증 및 비-알코올성 지방간염(NASH)에 대해 승인될 수 있을 것이다. 현재 시판 ACC 억제제는 존재하지 않으며, 따라서 동위효소-비선택적 ACC 억제제는 비만 및 대사 증후군의 치료를 위한

혁신 신약 요법을 대표할 것이다.

- [0268] ACC 억제제로서 또는 비만 또는 대사 증후군의 치료제로서 본 발명에 사용되는 화합물의 활성은 시험관 내에서 또는 생체 내에서 분석될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 효능의 생체내 평가는 비만 또는 대사 증후군의 동물 모델, 예를 들면 설치류 또는 영장류 모델을 사용하여 달성될 수 있다. 세포-기반 분석들은, 예를 들어 ACC를 발현하는 조직으로부터 단리된 세포주를 사용하여 수행될 수 있다. 추가로, 생화학적 또는 메커니즘-기반 분석들, 예를 들어, 정제된 단백질, 노던 블롯, RT-PCR 등을 사용하는 전사 분석들이 수행될 수 있다. 시험관내 분석에는 세포 모폴로지, 단백질 발현 및/또는 세포독성 효소 억제 활성 및/또는 본 발명의 화합물들에 의한 세포 처리의 사후 기능적 결과들을 측정하는 분석들이 포함된다. 또 다른 시험관내 분석들은 세포 내에서 단백질 또는 핵산 분자들에 결합하는 억제제의 능력을 정량화한다. 억제제 결합은 결합 전에 억제제를 방사선표지하고, 억제제/표적 분자 복합체를 단리시키고, 방사선표지 결합량을 결정함으로써 측정할 수 있다. 달리, 억제제 결합은 신규 억제제들을 기지의 방사성리간드에 결합된 정제된 단백질 또는 핵산과 함께 배양하는 경쟁 실험을 실행함으로써 측정할 수 있다. ACC 억제제로서 본 발명에 사용되는 화합물을 분석하기 위한 상세한 조건들은 하기 실시예에서 설명된다. 상기 언급된 분석들은 예시적이며, 본 발명의 범위를 한정하려는 의도는 없다. 숙련된 전문가들은 통상의 분석들을 변형시킴으로써 동일 결과를 수득하는 동등한 분석들을 개발할 수 있다는 것을 인지할 수 있다.
- [0269] 본원에서 사용된 용어 "치료", "치료한다" 및 "치료하는"은 본원에 기술된 바와 같은 질환 또는 장애 또는 이의 하나 이상의 증상을 역전시키거나 호전시키거나 개시를 지연시키거나 진행을 억제시킴을 의미한다. 몇몇 양태에서, 치료제는 하나 이상의 증상이 발생한 후 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 치료제는 증상의 부재하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료제는 (예를 들어, 증상의 이력에 비추어 및/또는 유전적 또는 기타 감수성 인자들에 비추어) 증상이 개시되기 전에 이에 취약한 개인에게 투여될 수 있다. 치료는 증상이 치유된 후에도, 예를 들어 이의 재발을 방지하거나 지연시키기 위해 지속될 수 있다.
- [0270] 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 대사 장애 또는 상태, 암, 세균 감염, 진균 감염, 기생충 감염(예를 들어, 말라리아), 자가면역 장애, 신경퇴행성 또는 신경학적 장애, 정신분열증, 골-관련 장애, 간 질환 또는 심장 장애를 치료하거나 증증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.
- [0271] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, ACC 관련 질환을 치료하거나 증증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다[참조: Tong *et al.* "Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery" *Cell and Molecular Life Sciences* (2005) 62, 1784-1803].
- [0272] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 대사 장애, 질환 또는 상태를 치료하거나 증증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 상기 대사 장애는 비만, 대사 증후군, 당뇨병 또는 1형 당뇨병(인슐린-의존적 진성 당뇨병, IDDM) 및 2형 당뇨병(비-인슐린-의존적 진성 당뇨병, NIDDM)을 포함하는 당뇨병-관련 장애들, 내당능 장애, 인슐린 저항성, 고혈당증, 당뇨 합병증(죽상 동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 신증, 고혈압, 신경증 및 신증을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아님); 비만 동반질환(대사 증후군, 이상지질혈증, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병(1형 및 2형 당뇨병), 관상동맥 질환 및 심부전을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아님)이다. 몇몇 양태에서, 상기 대사 장애, 질환 또는 상태는 비-알코올성 지방간 질환 또는 간 인슐린 저항성이다.
- [0273] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 본 발명의 화합물을 하나 이상의 약제학적 제제와 함께 투여함을 포함하는, 본원에 기술된 대사 장애, 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물들과 배합하여 사용될 수 있는 적합한 약제학적 제제에는 비만 치료제(식욕 억제제를 포함함), 당뇨병 치료제, 고혈당증 치료제, 지질 저하제 및 고혈압 치료제가 포함된다.
- [0274] 본 발명의 화합물들과 함께 사용될 수 있는 적합한 지질 저하제에는 담즙산 흡착제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, HMG-CoA 신타제 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 아실 조효소 A-콜레스테롤 아실 트랜스퍼라제(ACAT) 억제제, CETP 억제제, 스쿠알렌 신데타제 억제제, PPAR-알파 작용제, FXR 수용체 조절제, LXR 수용체 조절제, 지질단백질 합성 억제제, 레닌-안지오텐신 시스템 억제제, PPAR-델타 부분 작용제, 담즙산 재흡수 억제제, PPAR-감마 작용제, 트리글리세라이드 합성 억제제, 마이크로솜 트리글리세라이드 수송 억제제, 전사 조절제, 스쿠알렌 에폭시다제 억제제, 저밀도 지질단백질 수용체 유도제, 혈소판 응집 억제제, 5-LO 또는 FLAP 억제제, 니아신, 및 니아신-결합된 크롬이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0275] 본 발명의 화합물들과 함께 사용될 수 있는 적합한 고혈압 치료제에는 이노제, 베타-아드레날린성 차단제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 중성 엔도펩티다제 억제제, 엔도텔린 길항제, 혈관 확장제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 알파/베타 아드레날린성 차단제, 알파 1 차단제, 알파 2 작용제, 알도스테론 억제제, 미네랄로코르티코이드 수용체 억제제, 레닌 억제제 및 안지오펌이오텐 2 결합제가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0276] 본 발명의 화합물들과 함께 사용될 수 있는 적합한 당뇨병 치료제에는 다른 아세틸-CoA 카복실라제(ACC) 억제제, DGAT-1 억제제, AZD7687, LCQ908, DGAT-2 억제제, 모노아실글리세롤 0-아실트랜스퍼라제 억제제, PDE-10 억제제, AMPK 활성화제, 설포닐우레아(예를 들어, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 다이아비네스, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리부리드, 블리미피리드, 글리클라지드, 글리벤테드, 글리퀴돈, 글리솔아미드, 톨라자미드, 톨부타미드), 메글리티니드, 알파-아밀라제 억제제(예를 들어, 텐다미스타트, 트레아스타틴, AL-3688), 알파-글루코시드 하이드롤라제 억제제(예를 들어, 아카르보스), 알파-글루코시다제 억제제(예를 들어, 아디포신, 카미글리보스, 에미글리테이트, 미글리톨, 보글리보스, 프라디미신-Q, 사르보스타틴), PPAR-감마 작용제(예를 들어, 발라글리타존, 시글리타존, 다르글리타존, 엔글리타존, 이사글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존), PPAR-알파/감마 작용제(예를 들어, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), 비구아니드(예를 들어, 메트포르민, 부포르민), GLP-1 조절제(엑센딘-3, 엑센딘-4), 리라글루티드, 알비글루티드, 엑세나티드(바이에타(Byetta)), 타스포글루티드, 릭시세나티드, 둘라글루티드, 세마글루티드, N,N-9924, TTP-054, PTP-1B 억제제(트로두스케민, 히르티오스 추출물(hyrtiosal extract)), SIRT-1 억제제(예를 들어, 레스베라트롤, GSK2245840, GSK184072), DPP-IV 억제제(예를 들어, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 두토글립틴, 리나글립틴, 삭사글립틴), 인슐린 분비 촉진제, 지방산 산화 억제제, A2 길항제, JNK 억제제, 글로코키나제 활성화제(예를 들어, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), 인슐린, 인슐린 모방제, 글리코젠 포스포릴라제 억제제(예를 들어, GSK1362885), VPAC2 수용체 작용제, SGLT2 억제제(다파글리플로진, 카나글리플로진, BI-10733, 토포글리플로진, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), 글루카곤 수용체 조절제, GPR119 조절제(예를 들어, MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), FGF21 유도제, TGR5(GPBAR1) 수용체 작용제(예를 들어, INT777), GPR40 작용제(예를 들어, TAK-875), GPR120 작용제, 니코틴산 수용체(HM74A) 활성화제, SGLT1 억제제(예를 들어, GSK1614235), 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 효소 억제제, 프록토스 1,6-디포스파타제 억제제, 알도스 리덕타제 억제제, 미네랄로코르티코이드 수용체 억제제, TORC2 억제제, CCR2 억제제, CCR5 억제제, PKC(예를 들어, PKC-알파, PKC-베타, PKC-감마) 억제제, 지방산 신태타제 억제제, 세린 팔미토일 트랜스퍼라제 억제제, GPR81 조절제, GPR39 조절제, GPR43 조절제, GPR41 조절제, GPR105 조절제, Kv1.3 억제제, 레티놀 결합 단백질 4 억제제, 글루코코르티코이드 수용체 조절제, 소마토스타틴 수용체(예를 들어, SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5) 억제제, PDHK2 억제제, PDHK4 억제제, MAP4K4 억제제, IL1-베타 조절제 및 RXR-알파 조절제가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0277] 적합한 비만 치료제에는 11-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 1 억제제, 스테아로일-CoA 데세투라제(SCD-1) 억제제, MCR-4 작용제, CCK-A 작용제, 모노아민 재흡수 억제제(예를 들어, 시부트라민), 교감신경 흥분제, 베타-3-아드레날린성 수용체 작용제, 도파민 수용체 작용제(예를 들어, 브로모크립틴), 멜라노사이트-자극 호르몬 및 이의 유사체, 5-HT_{2c} 작용제(예를 들어, 로카세린/벨비크(Belviq)), 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 렙틴, 렙틴 유사체, 렙틴 작용제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제(예를 들어, 테트라하이드로립스타틴/오를리스타트), 식욕 감퇴제(예를 들어, 뱀베신 작용제), NPY 길항제(예를 들어, 벨네페리트), PYY₃₋₃₆(및 이의 유사체), BRS3 조절제, 오피오이드 수용체 혼합 길항제, 갑상선 호르몬 유사제(thyromimetic agent), 데하이드로에피안드로스테론, 글루코코르티코이드 작용제 또는 길항제, 옥렉신 길항제, GLP-1 작용제, 섬모 향신경성 인자(예를 들어, 엑소킨(Axokine)), 사람 아구티-관련 단백질(AGRP) 억제제, H3 길항제 또는 역 작용제, 뉴로메딘 U 작용제, MTP/ApoB 억제제(예를 들어, 딜로타피드, JTT130, 우시스타피드(Usistapide), SLX4090과 같은 소화관-선택적 MTP 억제제), MetAp2 억제제(예를 들어, ZGN-433), 글루카곤, GIP 및 GLP1 수용체 중 2개 이상에서 복합 조절 활성을 갖는 제제(예를 들어, MAR-701, ZP2929), 노르에피네프린 재흡수 억제제, 오피오이드 길항제(예를 들어, 날트렉손), CB1 수용체 길항제 또는 역 작용제, 그렐린 작용제 또는 길항제, 옥신토모둘린 및 이의 유사체, 모노아민 흡수 억제제(예를 들어, 테소펜신), 및 배합 약제(예를 들어, 부프로피론+조니사미드(엠펜틱(Empatic)), 프람린트+메트레렛틴, 부프로피론+날트렉손(콘트라브(Contrave)), 펜터민+토피라메이트(큐시미아(Qsymia))이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0278] 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물들과 배합하여 사용되는 비만 치료제는 소화관-선택적 MTP 억제제(예를 들어,

딜로타피드, 미트라타피드, 임플리타피드, R56918), CCK-A 작용제, 5-HT_{2c} 작용제(예를 들어, 로카세린/벨비크), MCR4 작용제, 리파제 억제제(예를 들어, 세틸리스타트(Cetilistat)), PYY₃₋₃₆(이의 유사체 및 폐길화된 유사체를 포함함), 오피오이드 길항제(예를 들어, 날트렉손), 올레오일 에스트론, 오비네피티드, 프람린티드, 테소펜신, 랩틴, 브로모크립틴, 올리스타트, AOD-9604 및 시부트라민으로부터 선택된다.

- [0279] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, LKB1 또는 Kras 관련 질환을 치료하거나 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 상기 LKB1 또는 Kras 관련 질환은 간세포 암종, LKB1 돌연변이 암, LKB1 이형접합성 손실(LOH) 유도성 암, Kras 돌연변이 암, 포이츠-제거스 증후군(PJS: Peutz-Jeghers syndrome), 코우덴병(CD: Cowden's disease) 및 결절성 경화증(TS)으로부터 선택된다[참조: Makowski *et al.* "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" *British Journal of Cancer* (2008) 99, 683-688]. 몇몇 양태에서, 상기 LKB1 또는 Kras 관련 질환은 Kras 양성/LKB1 결핍성 폐 종양이다.
- [0280] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 암을 치료하거나 중증도를 경감시키거나, 암세포의 성장을 억제시키거나, 아폽토시스를 유도하기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다[참조: Wang *et al.* "Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" *Biochem Biophys Res Commun.* (2009) 385(3), 302-306; Chajes *et al.* "Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" *Cancer Res.* (2006) 66, 5287-5294; Beckers *et al.* "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" *Cancer Res.* (2007) 8180-8187; Brusselmans *et al.* "RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells" *Cancer Res.* (2005) 65, 6719-6725; Brunet *et al.* "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrome of Breast Cancer" *Molecular Carcinogenesis* (2008) 47, 157-163; Cairns *et al.* "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradonna *et al.* "From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" *Biotechnology Advances* (2012) 30, 30-51].
- [0281] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 흑색종을 치료하거나 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 상기 흑색종은 활성화된 MAPK 경로를 갖는 것이다[참조: Petti *et al.* "AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway" *Melanoma Research* (2012) 22, 341-350].
- [0282] 종양 억제자 단백질 BRCA1은 불활성 형태의 ACC를 결합하여 안정시키고, 이에 의해 신생 지질 합성을 상향조절하여 암세포 증식을 유도하기 때문에, 본 발명의 화합물들은 삼중 음성 유방암에서 특별한 유용성을 발견한다 [참조: Brunet *et al.* "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer" *Mol. Carcinog.* (2008) 47(2), 157-163].
- [0283] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 지방육종을 치료하거나 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 지방육종은 성장을 위해 신생 장쇄 지방산 합성에 의존하는 것으로 나타나며, 소라펜 A에 의한 ACC의 억제는 지방형성 뿐만 아니라 종양 세포 성장도 억제하였다[참조: Olsen *et al.* "Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma" *International J. of Oncology* (2010) 36, 1309-1314].
- [0284] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 간 질환을 치료하거나 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 상기 간 질환은 C형 간염, 간세포 암종, 가족성 복합 고지혈증 및 비-알코올성 지방간염(NASH), 간암, 담관암종, 맥관육종, 혈관육종 및 진행성 가족성 간내 담즙정체증으로부터 선택된다.
- [0285] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 세균 감염을 치료하거나 중증도를 경감시키거나 세균의 성장을 억제시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.
- [0286] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 진균 감염을 치료하거나 중증도를 경감시키거나 진균 세포의 성장을 억제시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다[참조: Shen *et al.* "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product" *Molecular Cell* (2004) 16, 881-891].

- [0287] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 세균 감염을 치료하거나 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다[참조: Tong, L. et al. J. Cell. Biochem. (2006) 99, 1476-1488].
- [0288] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 바이러스 감염을 치료하거나 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다[참조: Munger et al. Nat. Biotechnol. (2008) 26, 1179-1186]. 몇몇 양태에서, 상기 바이러스 감염은 C형 간염이다.
- [0289] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 신경학적 질환을 치료하거나 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다[참조: Henderson et al. Neurotherapeutics (2008) 5, 470-480; Costantini et al. Neurosci. (2008) 9 Suppl. 2:S16; Baranano et al. Curr. Treat. Opin. Neurol. (2008) 10, 410-419].
- [0290] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 기생충 감염을 치료하거나 중증도를 경감시키거나 기생충의 성장을 억제시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다(예를 들어, 말라리아 및 톡소플라스마)[참조: Gornicki et al. "Apicomplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites" International Journal of Parasitology (2003) 33, 885-896; Zuther et al. "Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase" PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392].
- [0291] 몇몇 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 심장 장애를 치료하거나 중증도를 경감시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 몇몇 양태에서, 상기 심장 장애는 심장 비대이다. 몇몇 양태에서, 상기 심장 장애는 ACC 억제를 통한 증가된 지방산 산화로부터 기인하는 심장보호 메커니즘에 의해 치료되거나 이의 중증도가 경감된다[참조: Kolwicz et al. "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" Circ. Res. (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128].
- [0292] 특정 양태에서, 상기 화합물들 및 조성물들은, 본 발명의 방법에 따르면, 제초제로서 사용될 수 있다. 몇몇 양태에서, 본 발명은, 식물을 본 발명의 화합물들로 처리함을 포함하는, 식물의 성장 또는 생존력의 억제 방법을 제공한다. 본 발명의 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물들은 ACC를 억제함으로써 식물의 성장 또는 생존력을 억제하는 데 사용될 수 있다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물들을 사용하여 식물에서의 지방산 생성을 억제하거나 지방산 산화를 증가시킴을 포함한다.
- [0293] 요구되는 정확한 양은 개체의 종, 연령 및 전반적 건강상태, 감염의 중증도, 특정 약제, 이의 투여 방식 등에 따라 개체별로 달라질 것이다. 본 발명의 화합물들은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 용량 단위 형태로 제형화된다. 본원에서 사용된 표현 "용량 단위 형태"는 치료되는 환자에게 적합한 약제의 물리적으로 분리된 단위를 나타낸다. 그러나, 본 발명의 화합물들 및 조성물들의 총 1일 사용량은 타당한 의학적 판단 범위 내에서 주치의에 의해 결정된다는 것을 이해할 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체를 위한 특정 유효 용량 수준은 치료하고자 하는 장애 및 그 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별 및 식이; 사용되는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료의 지속 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용 또는 동시 사용되는 약물 등 의학 분야에 널리 공지된 인자들을 포함하는 다양한 인자들에 따라 달라질 것이다. 본원에서 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0294] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 치료하고자 하는 감염의 중증도에 따라, 사람 및 다른 동물에게 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(산제, 연고제 또는 점적제로서), 협측(경구 또는 비내 분무제로서) 등에 투여할 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들은 목적하는 치료 효과를 수득하기 위해 개체의 체중 1kg 당 1일 약 0.01mg 내지 약 50mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 25mg의 용량 수준으로 1일 1회 이상 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.
- [0295] 경구 투여용 액체 용량 형태에는 약제학적으로 허용되는 유제, 미세유제, 용제, 현탁액제, 시럽제 및 엘릭시르제가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 활성 화합물들 이외에도, 액체 용량 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부

틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물들은 또한 애췌번트, 예를 들어 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 풍미제 및 향미제를 포함할 수 있다.

[0296] 주사 가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한 비경구적으로 허용되는 비독성 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용제, 현탁제 또는 유제, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액제로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사용 제제에 사용된다.

[0297] 주사 가능한 제형은, 예를 들어, 세균-보유 필터를 통해 여과시킴으로써 또는 사용 전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사 가능한 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0298] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해서는, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 완화시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용해도가 불량한 결정형 또는 무정형 재료의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이로써, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존하고, 이는 다시 결정 크기 및 결정 형태에 따라 의존할 수 있다. 달리, 비경구 투여되는 화합물 형태의 지연된 흡수는 상기 화합물을 오일 비히클에 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다. 주사 가능한 데포(depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 내에서 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 화합물의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라 화합물의 방출 속도를 조절할 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예에는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)가 포함된다. 주사 가능한 데포 제형은 또한 체조직과 상용성인 리포솜 또는 미세유체에 화합물을 포집시킴으로써 제조된다.

[0299] 직장 또는 질 투여용 조성물들은 바람직하게는 본 발명의 화합물들을 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 용융하여 활성 화합물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이다.

[0300] 경구 투여용 고체 용량 형태에는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제가 포함된다. 이러한 고체 용량 형태에서, 활성 화합물은 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 불활성 부형제 또는 담체 및/또는 a) 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용해 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제 및 i) 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트 및 이의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 상기 용량 형태는 완충제도 포함할 수 있다.

[0301] 유사한 타입의 고체 조성물들은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전형 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 용량 형태는 장용 피복물 및 약제학적 제형화 분야에서 주지된 기타 피복물과 같은 피복물 및 셀을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 또한 임의로 지연 방식으로 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우세하게 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다. 유사한 타입의 고체 조성물들은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전형 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0302] 활성 화합물들은 또한 상기 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 용량 형태는 장용 피복물, 방출 제어 피복물 및 약제학적 제형화 분야에서 주지된 기타 피복물과 같은 피복물 및 셀을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 용량 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들어 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수

있다. 이러한 용량 형태는 또한 통상의 실시에서와 같이 불활성 희석제 이외에 추가의 물질, 예를 들어 타정 윤활제 및 기타 타정 조제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 미세결정성 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 용량 형태는 완충제도 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 임의로 지연 방식으로 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우세하게 방출시키는 조성물 일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물들의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다.

- [0303] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 용량 형태는 연고제, 페이스트, 크림제, 로션제, 젤, 산제, 용제, 분무제, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에서 약제학적으로 허용되는 담체 및 필요할 수 있는 임의의 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 또한, 안과용 제형, 점안액 및 점안액도 본 발명의 범위에 속하는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 화합물을 체내에 제어 전달하는 추가의 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 용량 형태는 화합물을 적합한 매질에 용해 또는 분배시킴으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시키기 위해 흡수 촉진제도 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어용 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0304] 하나의 양태에 따르면, 본 발명은 생물학적 시료를 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 시료에서 ACC를 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0305] 특정 양태에서, 본 발명은, 생물학적 시료를 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 시료에서의 지방산 수준을 조절하는 방법에 관한 것이다.
- [0306] 본원에서 사용된 용어 "생물학적 시료"에는 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 재료 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 변, 정액, 누액 또는 기타 체액 또는 이의 추출물이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0307] 생물학적 시료 내의 효소의 억제는 당업자에게 공지된 각종 목적을 위해 유용하다. 이러한 목적의 예에는 생물학적 분석, 유전자 발현 연구 및 생물학적 표적 확인이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0308] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 ACC를 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0309] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 지방산 생성을 억제하거나, 지방산 산화를 자극하거나, 이들 둘 다를 행하는 방법에 관한 것이다. 특정 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 지방산 생성을 억제하거나, 지방산 산화를 자극하거나, 이들 둘 다를 행하여, 비만을 감소시키거나 대사 증후군의 증상들을 경감시키는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은, ACC에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, ACC에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 ACC에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 장애들은 본원에 상세히 기술된다.
- [0310] 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물들 및 조성물들은 비만 또는 다른 대사 장애의 치료 방법에 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들 및 조성물들은 포유동물의 비만 또는 다른 대사 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 상기 포유동물은 사람 환자이다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들 및 조성물들은 사람 환자의 비만 또는 다른 대사 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0311] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 비만 또는 다른 대사 장애를 갖는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여함을 포함하는, 비만 또는 다른 대사 장애의 치료 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 상기 비만 또는 다른 대사 장애의 치료 방법은 포유동물에게 본 발명의 화합물들 또는 조성물들을 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 상기 포유동물은 사람이다. 몇몇 양태에서, 상기 대사 장애는 이상지질혈증 또는 고지질혈증이다. 몇몇 양태에서, 상기 비만은 프래더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome), 바르데트-비들 증후군(Bardet-Biedl syndrome), 코헨 증후군(Cohen syndrome) 또는 MOMO 증후군의 증상이다. 몇몇 양태에서, 상기 비만은 인슐린, 설퍼닐우레아, 티아졸리딘디온, 항정신병제, 항우울제, 스테로이드, 항경련제(페니토인 및 발프로에이트를 포함함), 피조티펜 또는 호르몬 피임제를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 다른 약제의 투여에 대한 부작용이다.
- [0312] 특정 양태에서, 본 발명은, 암 또는 다른 증식성 장애를 갖는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여함을 포함하는, 암 또는 다른 증식성 장애의 치료 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 상기 암 또는 다른 증식성 장애의 치료 방법은 포유동물에게 본 발명의 화합물들 또는 조성물들을 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 상

기 포유동물은 사람이다.

- [0313] 본원에서 사용된 용어 "암의 억제" 및 "암세포 증식의 억제"는 개별적으로 또는 다른 암세포와 합쳐, 세포독성, 영양 고갈 또는 아폽토시스 유도에 의해 암세포의 성장, 분화, 성숙 또는 생존을 억제하고/하거나 암세포사를 유발하는 것을 의미한다.
- [0314] 본원에 기술된 화합물들 및 조성물들에 의해 증식이 억제되고, 본원에 기술된 방법들이 유용한 암세포를 함유하는 조직의 예에는 유방, 전립선, 뇌, 혈액, 골수, 간, 췌장, 피부, 신장, 결장, 난소, 폐, 고환, 음경, 갑상선, 부갑상선, 뇌하수체, 흉선, 망막, 포도막, 결막, 비장, 두부, 경부, 기도, 담낭, 직장, 침샘, 부신, 인후, 식도, 림프절, 땀샘, 피지샘, 근육, 심장 및 위가 포함되지만, 이에 한정되는 것을 아니다.
- [0315] 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물들 또는 조성물들에 의해 치료되는 암은 흑색종, 지방육종, 폐암, 유방암, 전립선암, 백혈병, 신장암, 식도암, 뇌암, 림프종 또는 대장암이다. 특정 양태에서, 상기 암은 원발성 삼출액 림프종(PEL)이다. 바람직한 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들 또는 조성물들에 의해 치료되는 암은 활성화된 MAPK 경로를 갖는 것이다. 몇몇 양태에서, 상기 활성화된 MAPK 경로를 갖는 암은 흑색종이다. 바람직한 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들 또는 조성물들에 의해 치료되는 암은 BRCA1 돌연변이와 관련된 것이다. 특히 바람직한 양태에서, 본 발명의 화합물들 또는 조성물들에 의해 치료되는 암은 삼중 음성 유방암이다.
- [0316] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들에 의해 치료될 수 있는 질환은 신경학적 장애들이다. 몇몇 양태에서, 상기 신경학적 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 간질, 허혈, 노화 관련 기억 손상, 경증 인지 손상, 프리드리히 운동 실조, GLUT1-결핍성 간질, 레프리코니즘(Leprechaunism), 람슨-멘덴홀 증후군(Rabson-Mendenhall Syndrome), 관상동맥 우회로 이식술 치매, 마취-유도된 기억 손실, 근위축성 측색 경화증, 신경교종 또는 헌팅턴병이다.
- [0317] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들에 의해 치료될 수 있는 질환은 감염 질환이다. 몇몇 양태에서, 상기 감염 질환은 바이러스 감염이다. 몇몇 양태에서, 상기 바이러스 감염은 거대세포바이러스 감염 또는 인플루엔자 감염이다. 몇몇 양태에서, 상기 감염 질환은 진균 감염이다. 몇몇 양태에서, 상기 감염 질환은 세균 감염이다.
- [0318] 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 하기의 치료에 사용될 수 있다.
- [0319] 치료하고자 하는 특정 상태 또는 질환에 따라, 해당 상태의 치료에 통상적으로 투여되는 추가의 치료제들이 본 발명의 화합물들 및 조성물들과 배합되어 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정 질환 또는 상태의 치료에 통상적으로 투여되는 추가의 치료제들은 "치료하고자 하는 질환 또는 상태에 적절한" 것으로 공지되어 있다.
- [0320] 특정 양태에서, 제공된 화합물 또는 이의 조성물은 또 다른 ACC 억제제 또는 비만 치료제와 배합하여 투여된다. 몇몇 양태에서, 제공된 화합물 또는 이의 조성물은 하나 이상의 다른 치료제와 배합하여 투여된다. 이러한 치료제에는 오를리스타트(제니칼(Xenical)), CNS 자극제, 큐시미아 또는 벨빅스가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0321] 특정 양태에서, 제공된 화합물 또는 이의 조성물은 이를 필요로 하는 환자에게 또 다른 항암제, 세포독소 또는 화학요법제와 배합하여 투여된다.
- [0322] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들 또는 조성물들과 배합하여 사용되는 항암제 또는 화학요법제에는 메트포르민, 펜포르민, 부포르민, 이마티닙, 닐로티닙, 게피티닙, 수니티닙, 카필조밋, 살리노스포라미드 A, 레티노산, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 이포스파미드, 아자티오프린, 머캅토프린, 독시플루리딘, 플루오로우라실, 겐시타빈, 메토티렉세이트, 티오구아닌, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 에토포시드, 테니포시드, 타플루포시드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 악티노마이신, 독소루비신, 다우노루비신, 발루비신, 이다루비신, 에피루비신, 플리카마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 멜팔란, 부셀판, 카페시타빈, 페메트렉세드, 에포틸론, 13-시스-레티노산, 2-CdA, 2-클로로데옥시아데노신, 5-아자시티딘, 5-플루오로우라실, 5-FU, 6-머캅토프린, 6-MP, 6-TG, 6-티오구아닌, 아브락산, Accutane®, Actinomycin-D, Adriamycin®, Adrucil®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, 알데스류킨, 알렘투주맙, ALIMTA, 알리트레티노인, Alkaban-AQ®, Alkeran®, 올-트렌스레티노산, 알파 인터페론, 알트레타민, 아메토프테린, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 아나그렐리드, Anandron®, 아나스트로졸, 아라비노실사이토신, 아라-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, 삼산화비소, Arzerra™, 아스파라기나제, ATRA, Avastin®, 아자시티딘, BCG, BCNU, 벤다무스틴, 베바시주맙, 벡사로텐, BEXXAR®, 비칼루타미드, BiCNU, Blenoxane®, 블레오마이신, 보르테조밋, 부셀판, Busulfex®, C225, 칼슘 류코보린, Campath®, Camptosar®, 캄프토테신-11, 카페시타빈, Carac™,

카보플라틴, 카무스틴, 카무스틴 웨이퍼, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, 세특시맵, 클로람부실, 시트로보롬 인자, 클라드리빈, 코르티손, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytoxan®, 다카바진, 다코젠, 닥티노마이신, 다르베포에틴 알파, 다사티닙, 다우노마이신, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 다우노루비신 리포소말, DaunoXome®, 데카드론, 데시타빈, Delta-Cortef®, Deltasone®, 데니류킨, 디프티톡스, DepoCyt™, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 인산나트륨, 텍사손, 텍스라죽산, DHAD, DIC, 디오텍스, 도세탁셀, Doxil®, 독소루비신, 독소루비신 리포소말, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, 에피루비신, 에포에틴 알파, 에르비톡스, 에를로티닙, 에르위니아 L-아스파라기나제, 에스트라무스틴, 에티올, Etopophos®, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, Eulexin®, 에베롤리무스, Evista®, 엑세메스탄, Fareston®, Faslodex®, Femara®, 필그라스티م, 플록수리딘, Fludara®, 플루다라빈, Fluoroplex®, 플루오로우라실, 플루오로우라실 (크립), 플루옥시메스테론, 플루타미드, 폴린산, FUDR®, 폴베스트란트, G-CSF, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맵, 오조가미신, Gemzar Gleevec™, Gliadel® Wafer, GM-CSF, 고세렐린, 과립구-집락 자극 인자, 과립구 대식세포 집락 자극 인자, Halotestin®, Herceptin®, 헥사드롤, Hexalen®, 헥사메틸멜라민, HMM, Hycamtin®, Hydreia®, Hydrocort Acetate®, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 인산나트륨, 하이드로코르티손 석신산나트륨, 하이드로코돈 포스페이트, 하이드록시우레아, 이브리투모맵, 이브리투모맵, 티옥세탄, Idamycin®, Idarubicin Ifex®, IFN-알파, 이포스파미드, IL-11, IL-2, 이마티닙 메실레이트, 이미다졸 카복시아미드, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2b(PEG 접합물), 인터류킨-2, 인터류킨-11, Intron A®(인터페론 알파-2b), Iressa®, 이리노테칸, 이소트레티노인, 익사베필론, Ixempra™, Kidrolase®, Lanacort®, 라파티닙, L-아스파라기나제, LCR, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류케란, Leukine™, 류프롤리드, 류크리스틴, Leustatin™, 리포소말 아라-C, Liquid Pred®, 로무스틴, L-PAM, L-사르콜리신, Lupron®, Lupron Depot®, Matulane®, 맥시텍스, 메클로레타민, 메클로레타민 하이드로클로라이드, Medralone®, Medrol®, Megace®, 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토프린, 메스나, Mesnex™, 메토티렉세이트, 메토티렉세이트 나트륨, 메틸프레드니솔론, Meticorten®, 미토마이신, 미토마이신-C, 미톡산트론, M-Prednisol®, MTC, MTX, Mustargen®, 무스틴, Mutamycin®, Myleran®, Mylocel™, Mylotarg®, Navelbine®, 넬라라빈, Neosar®, Neulasta™, Neumega®, Neupogen®, Nexavar®, Nilandron®, 닐로티닙, 닐루타미드, Nipent®, 질소 머스터드, Novaldex®, Novantrone®, 엔플레이트, 옥트레오티드, 옥트레오티드 아세테이트, 오파투무맵, Oncospar®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™, 오프렐베킨, Orapred®, Orasone®, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 단백질 결합된 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파니투무맵, Panretin®, Paraplatin®, 파조파닙, Padiapred®, PEG 인터페론, 페가스파르가제, 페그필그라스티م, PEG-INTRON™, PEG-L-아스파라기나제, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 페닐알라닌 머스터드, Platinol®, Platinol-AQ®, 프레드니솔론, 프레드니손, Prelone®, 프로카바진, PROCIT®, Proleukin®, 폴리페프로산 20과 카무스틴 임플란트, Purinethol®, 랄록시펜, Revlimid®, Rheumatrex®, Rituxan®, 리톡시맵, Roferon-A®(인터페론 알파-2a), 로미플로스틴, Rubex®, 루비도마이신 하이드로클로라이드, Sandostatin®, Sandostatin LAR®, 사그라모스틴, Solu-Cortef®, Solu-Medrol®, 소라페닙, SPRYCEL™, STI-571, 스트렙토조신, SU11248, 수니티닙, Sutent®, 타목시펜, Tarceva®, Targretin®, Tassigna®, Taxol®, Taxotere®, Temodar®, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, TESPА, 탈리도미드, Thalomid®, TheraCys®, 티오구아닌, Thioguanine Tabloid®, 티오포스포아미드, Thioplex®, 티오테파, TICE®, Toposar®, 토포테칸, 토레미펜, Torisel®, 토시투모맵, 트라스투주맵, Treanda®, 트레티노인, Trexall™, Trisenox®, TSPA, TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoid®, Viadur™, Vidaza®, 빈블라스틴, 빈블라스틴 설페이트, Vincasar Pfs®, 빈크리스틴, 비노렐빈, 비노렐빈 타르트레이트, VLB, VM-26, 보리노스타트, 보트리엔트, VP-16, Vumon®, Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoladex®, 졸레드론산, 졸린자, Zometa® 또는 상기된 것들 중 어느 것의 배합물들이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0323] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들은 이를 필요로 하는 환자에게, 메트포르민, 펜포르민 또는 부포르민으로부터 선택되는 비구아니드와 함께 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물과 비구아니드의 배합물을 투여받는 환자는 암, 비만, 간 질환, 당뇨병 또는 상기된 것들 중 2가지 이상을 앓고 있다.

[0324] 특정 양태에서, 2가지 이상의 치료제들의 배합물이 본 발명의 화합물들과 함께 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 3가지 이상의 치료제들의 배합물이 본 발명의 화합물들과 함께 투여될 수 있다.

[0325] 본 발명의 억제제와 배합될 수 있는 다른 약제의 예에는 비타민 및 영양 보충물, 암 백신, 호중구 감소증 치료제(예를 들어, G-CSF, 필그라스티م, 레노그라스티م), 혈소판 감소증 치료제(예를 들어, 수혈, 에리트로포이에틴), PI3 키나제(PI3K) 억제제, MEK 억제제, AMPK 활성화제, PCSK9 억제제, SREBP 부위 1 프로테아제 억제제, HMG

CoA-리덕타제 억제제, 항구토제(예를 들어, 5-HT₃ 수용체 길항제, 도파민 길항제, NK1 수용체 길항제, 히스타민 수용체 길항제, 칸나비노이드, 벤조디아제핀 또는 항콜린제), 알츠하이머병 치료제, 예를 들어 Aricept[®] 및 Excelon[®]; 파킨슨병 치료제, 예를 들어 L-DOPA/카비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트리헥세펜딜 및 아만타딘; 다발성 경화증(MS) 치료제, 예를 들어 베타 인터페론(예를 들어, Avonex[®] 및 Rebif[®]), Copaxone[®] 및 미톡산트론; 천식 치료제, 예를 들어 알부테롤 및 Singulair[®]; 정신분열증 치료제, 예를 들어 지프렉사, 리스페르달, 세로렐 및 할로페리돌; 항염증제, 예를 들어 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 및 설파살라진; 면역조절제 및 면역억제제, 예를 들어 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 신경영양 인자, 예를 들어 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 킬루졸 및 항파킨슨제; 심혈관 질환 치료제, 예를 들어 베타-차단제, ACE 억제제, 이노제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제 및 스타틴, 피브레이트, 콜레스테롤 흡수 억제제, 담즙산 흡착제 및 니아신; 간 질환 치료제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론 및 항바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 항백혈병제 및 성장 인자; 면역결핍 장애 치료제, 예를 들어 감마글로불린; 및 항당뇨병제, 예를 들어 비구아니드(메트포르민, 펜포르민, 부포르민), 티아졸리디온(로시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존), 설폰닐우레아(톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드, 글리피지드, 글리부리드, 글리메피리드, 글리클라지드), 메글리티니드(레파글리니드, 나테글리니드), 알파-글루코시다제 억제제(미글리톨, 아카르보스), 인크레틴 모방제(엑세나티드, 리라글루티드, 타스포글루티드), 위 억제성 펩티드 유사체, DPP-4 억제제(빌다글립틴, 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴), 아밀린 유사체(프람린티드) 및 인슐린 및 인슐린 유사체가 제한 없이 포함된다.

- [0326] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 안티센스제, 모노클로날 또는 폴리클로날 항체 또는 siRNA 치료제와 배합하여 투여된다.
- [0327] 이들 추가의 약제들은 다중 용량 용법의 부분으로서, 본 발명의 화합물-함유 조성물로부터 별도로 투여될 수 있다. 달리, 이들 약제들은 단일 조성물 내에 본 발명의 화합물과 함께 혼합된, 단일 용량 형태의 부분일 수 있다. 다중 용량 용법의 부분으로서 투여되는 경우, 2개의 활성제는 동시에, 순차적으로, 또는 일정 시간의 간격을 두고서, 통상적으로는 5시간의 간격을 두고서 제공될 수 있다.
- [0328] 본원에서 사용된 용어 "배합", "배합되는" 및 관련 용어들은 본 발명에 따른 치료제들의 동시적 또는 순차적 투여를 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 함께 별개의 단위 용량 형태들로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있거나 단일 단위 용량 형태로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 추가의 치료제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 용량 형태를 제공한다.
- [0329] 담체 재료들과 배합되어 단일 용량 형태를 제공할 수 있는 (상술된 바와 같은 추가의 치료제를 포함하는 조성물 중의) 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제 둘 다의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물들은 본 발명의 화합물이 0.01 내지 100mg/kg(체중)/일의 용량으로 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.
- [0330] 추가의 치료제를 포함하는 이들 조성물들에서, 상기 추가의 치료제 및 본 발명의 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물들 중의 추가의 치료제의 양은 상기 치료제만을 사용하는 단일요법에서 요구되는 양보다 적을 것이다. 이러한 조성물들에서, 상기 추가의 치료제는 0.01 내지 100μg/kg(체중)/일의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0331] 본 발명의 조성물들에 존재하는 추가의 치료제의 양은 상기 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에서 통상적으로 투여되는 양보다 많지 않을 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 기재된 조성물들 중의 추가의 치료제의 양은 상기 치료제를 유일한 치료학적 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.
- [0332] 본 발명은 추가로 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 농업적으로 허용되는 염 및 액체 또는 고체 담체를 포함하는 농업용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물에 또한 함유될 수 있는 적합한 담체 뿐만 아니라 보조제 및 추가의 활성 화합물들은 아래에서 정의된다.
- [0333] 적합한 "농업적으로 허용되는 염"에는, 이들의 양이온들 및 음이온들이 각각 화학식 I의 화합물들의 살진균 작

용에 악영향을 갖지 않는, 이들 양이온들의 염 또는 이들 산들의 산 부가염이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 따라서, 적합한 양이온은 특히 알칼리 금속 이온, 바람직하게는 나트륨 및 칼륨, 알칼리 토금속 이온, 바람직하게는 마그네슘 및 바륨, 및 전이 금속 이온, 바람직하게는 망간, 구리, 아연 및 철, 및, 바람직한 경우, 1개 내지 4개의 C₁-C₄-알킬 치환체 및/또는 1개의 페닐 또는 벤질 치환체를 가질 수 있는 암모늄 이온, 바람직하게는 디이소프로필암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라부틸암모늄, 트리메틸벤질암모늄이다. 추가의 농업적으로 허용되는 염에는 포스포늄 이온, 실포늄 이온, 바람직하게는 트리(C₁-C₄-알킬)실포늄 및 실포소늄 이온, 바람직하게는 트리(C₁-C₄-알킬)실포소늄이 포함된다. 유용한 산 부가염의 음이온은 주로 클로라이드, 브로마이드, 플루오라이드, 하이드로젠-설페이트, 설페이트, 디하이드로젠포스페이트, 하이드로젠포스페이트, 포스페이트, 니트레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 헥사플루오로실리케이트, 헥사플루오로포스페이트, 벤조에이트, 및 C₁-C₄-알칸산의 음이온, 바람직하게는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트 및 부티레이트이다. 이러한 농업적으로 허용되는 산 부가염은 염기성 이온화 가능 그룹을 갖는 화학식 I의 화합물들을 상응하는 음이온의 산, 바람직하게는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 또는 질산과 반응시켜 형성할 수 있다.

[0334] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물들 및 조성물들은 각각 살진균제로서 적합하다. 이들은 특히 플라스모디오포로마이세테스(Plasmodiophoromycetes), 페로노스포로마이세테스(Peronosporomycetes)(이명: 오오마이세테스(Oomycetes)), 키트리디오마이세테스(Chytridiomycetes), 지고마이세테스(Zygomycetes), 아스코마이세테스(Ascomycetes), 바시디오마이세테스(Basidiomycetes) 및 듀테로마이세테스(Deuteromycetes)(이명: 펀지 임페르펙티(Fungi imperfecti))의 부류들로부터 유래된 토양 전염성 진균을 포함하는, 광역 스펙트럼의 식물병원성 진균에 대해 뛰어난 효용성에 의해 구별된다. 일부는 전신적으로 효과적이며, 이들은 옆면 살진균제, 종자 드레싱용 살진균제 및 토양 살진균제로서 작물 보호에 사용될 수 있다. 또한, 이들은 여러 가지 중에서도 특히 나무 또는 식물 뿌리에서 발생하는 유해 진균을 제어하는 데에도 적합하다.

[0335] 몇몇 양태에서, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물들 및 조성물들은 곡류, 예를 들어 밀, 호밀, 보리, 라이밀, 귀리 또는 벼; 비트, 예를 들어 사탕무 또는 사료용 비트; 이과류, 핵과류 또는 장과류와 같은 과실류, 예를 들어 사과, 배, 자두, 복숭아, 아몬드, 체리, 딸기, 라스베리, 블랙베리 또는 구스베리; 렌즈콩, 완두콩, 알팔파 또는 대두와 같은 콩과 식물; 평지, 겨자, 올리브, 해바라기, 코코넛, 코코아 빈, 아주까리, 기름 야자, 땅콩 또는 대두와 같은 유지 식물; 호박, 오이 또는 멜론과 같은 박과류; 목화, 아마, 삼 또는 황마와 같은 섬유 식물; 오렌지, 레몬, 포도 또는 만다린과 같은 감귤류 과일; 시금치, 상추, 아스파라거스, 양배추, 당근, 양파, 토마토, 감자, 조롱박 또는 파프리카와 같은 채소; 아보카도, 계피 또는 장뇌와 같은 녹나무과 식물; 옥수수, 대두, 평지, 사탕수수 또는 기름 야자와 같은 에너지 원료 식물; 옥수수; 담배; 견과; 커피; 차; 바나나; 덩굴(생식용 포도 및 포도 과즙 포도 덩굴); 흙; 잔디; 화초, 관목, 활엽수 또는 상록수, 예를 들어 침엽수와 같은 천연 고무 식물 또는 관상 또는 산림 식물과 같은 각종 경작 식물들에서; 및 종자 및 이들 식물들의 작물 재료와 같은 식물 번식 재료에서 식물병원성 진균을 제어하는 데에서 특히 중요하다.

[0336] 몇몇 양태에서, 화학식 I의 화합물들 및 이의 조성물들은 각각, 감자 사탕무, 담배, 밀, 호밀, 보리, 귀리, 벼, 옥수수, 목화, 대두, 평지, 콩과 식물, 해바라기, 커피 또는 사탕수수와 같은 농작물; 과일; 덩굴; 관상식물; 또는 오이, 토마토, 콩 또는 호박과 같은 채소에서 다수의 진균을 제어하기 위해 사용된다.

[0337] 용어 "식물 번식 재료"는 식물의 증식에 사용될 수 있는, 종자와 같은 식물 생식 부분들과, 삼목 및 피경(예를 들어, 감자)과 같은 생장 관련 식물 재료를 모두 의미하는 것으로 이해된다. 이것은 종자, 뿌리, 과일, 피경, 구근, 근경, 순, 싹, 및 발아 후 또는 토양으로부터의 출현 후 이식되는 묘목 및 유식물을 포함하는 다른 식물 부분들을 포함한다. 이들 유식물들은 또한 이식 전에 침지 또는 주입에 의한 전체 또는 부분 처리에 의해 보호될 수 있다.

[0338] 몇몇 양태에서, 화학식 I의 화합물들 및 이의 조성물들에 의한 식물 번식 재료들의 처리는 밀, 호밀, 보리 및 귀리와 같은 곡류; 벼, 옥수수, 목화 및 대두에서 다수의 진균을 제어하는 데 각각 사용된다.

[0339] 용어 "경작 식물"은 시판 또는 개발 중인 농업적 생명공학 산물들을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌, 육종, 돌연변이생성 또는 유전 공학에 의해 변형된 식물을 포함하는 것으로 이해된다. 유전자 변형 식물은, 자연적 환경하에 교배 육종, 돌연변이 또는 자연 재조합에 의해 용이하게 획득될 수 없는, 재조합 DNA 기법들을 사용하여 유전 물질을 변형시킨 식물이다. 통상적으로는, 식물의 특정한 특성들을 개선시키기 위해 하나 이상의 유전자를 유전자 변형 식물의 유전 물질에 통합시키고 있다. 이러한 유전자 변형은 또한, 예를 들어, 프레닐화, 아세틸화 또는 파르네실화된 잔기 또는 PEG 잔기와 같이, 글리코실화 또는 중합체 부가에 의한, 단백질

(들), 올리고펩티드 또는 폴리펩티드의 표적화된 번역후 변형을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0340]

육종, 돌연변이생성 또는 유전 공학에 의해 변형된 식물은 육종 또는 유전 공학의 통상적인 방법들의 결과로서, 하이드록시페닐피루베이트 디옥시게나제(HPPD) 억제제; 아세토락테이트 신타제(ALS) 억제제, 예를 들어 설폰닐 우레아(참조예: US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) 또는 이미다졸리논(참조예: US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/002526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/014357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); 에놀피루빌시키페이트-3-포스페이트 신타제(EPSPS) 억제제, 예를 들어 글리포세이트(참조예: WO 92/00377); 글루타민 신타제(GS) 억제제, 예를 들어 글루포시네이트(참조예: EP-A 242 236, EP-A 242 246) 또는 옥시닐 제초제(참조예: US 5,559,024)와 같은 특정 부류들의 제초제들의 적용에 내성인 것으로 간주되어 왔다. 몇몇 경작 식물은 육종(돌연변이생성)의 통상적인 방법들에 의해 제초제에 내성인 것으로 간주되어 왔는데, 예를 들어 Clearfield® 여름 평지(Canola, BASF SE, Germany)는 이미다졸리논, 예를 들어 이마자목스에 내성이다. 유전 공학 방법들을 사용하여 대두, 목화, 옥수수, 비트 및 평지와 같은 경작 식물을 글리포세이트 및 글루포시네이트와 같은 제초제에 내성이 되도록 하였는데, 이들 중 일부는 상품명 RoundupReady®(글리포세이트-내성, Monsanto, U.S.A.) 및 LibertyLink®(글루포시네이트-내성, Bayer CropScience, Germany)하에 시판된다.

[0341]

또한, 재조합 DNA 기법들의 사용에 의해, 하나 이상의 살충성 단백질, 특히 바실러스속 세균으로부터, 특히 바실러스 튠링기엔시스(*Bacillus thuringiensis*)로부터 공지된 것들, 예를 들어, δ -엔도톡신, 예를 들어 CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(bi) 또는 Cry Θ c; 성장 관련 살충성 단백질(VIP), 예를 들어 VIP1, VIP2, VIP3 또는 VIP3A; 세균 집락 선충, 예를 들어 포토랍두스 종(*Photorhabdus* spp.) 또는 제노랍두스 종(*Xenorhabdus* spp.)의 살충성 단백질; 동물에 의해 생성되는 독소, 예를 들어 전갈 독소, 거미류 독소, 말벌 독소, 또는 다른 곤충-특이적 신경독소; 진균에 의해 생성되는 독소, 예를 들어 스트렙토마이세테스 독소, 식물 렉틴, 예를 들어 완두콩 또는 보리 렉틴; 응집소; 프로테아제 억제제, 예를 들어 트립신 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 파타틴, 시스타틴 또는 파파인 억제제; 리보솜-불활성화 단백질(RIP), 예를 들어 리신, 메이즈-RIP, 아브린, 루핀, 사포린 또는 브라이오딘; 스테로이드 대사작용 효소, 예를 들어 3-하이드록시스테로이드 옥시다제, 엑디스테로이드-IDP-글리코실-트랜스퍼라제, 콜레스테롤 옥시다제, 엑디손 억제제 또는 HMG-CoA-리덕타제; 이온 채널 차단제, 예를 들어 나트륨 또는 칼슘 채널 차단제; 유충 호르몬 에스테라제; 이노 호르몬 수용체(헬리코키닌 수용체); 스틸벤 신타제, 바이벤질 신타제, 키티나제 또는 글루카나제를 합성할 수 있는 식물도 포함된다. 본 발명의 맥락에서, 이들 살충성 단백질 또는 독소는 특별히 전-독소(pre-toxin), 혼성 단백질, 절단되거나 또다르게 변형된 단백질로도 이해된다. 혼성 단백질은 단백질 도메인들의 새로운 조합에 의해 특성확인된다(참조예: WO 02/015701). 이러한 독소 또는 이러한 독소를 합성할 수 있는 유전자 변형 식물의 추가의 예는, 예를 들어 EP-A 374 753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/18810 및 WO 03/52073에 기재되어 있다. 이러한 유전자 변형 식물의 제조방법들은 일반적으로 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 상기 언급된 문헌들에 기술되어 있다. 유전자 변형 식물에 함유된 이들 살충성 단백질들은 이들 단백질들을 생성하는 식물에 모든 분류학적 그룹의 절지동물로부터의 유해 해충, 특히 초시류(콜레오테라(Coleoptera)), 두 날개 곤충(디프테라(Diptera) 및 나방류(레피도프테라(Lepidoptera) 및 선충류(네마토다(Nematoda))에 대한 내성을 부여한다. 하나 이상의 살충성 단백질을 합성할 수 있는 유전자 변형 식물은, 예를 들어 상기 언급된 문헌들에 기술되어 있으며, 이들 중 몇몇은 YieldGard®(CryIAb 독소를 생성하는 옥수수 품종), YieldGard® Plus(Cry1 Ab 및 Cry3Bb1 독소를 생성하는 옥수수 품종), Starlink®(Cry9c 독소를 생성하는 옥수수 품종), Her-culex® RW(Cry34Ab1, Cry35Ab1 및 효소 포스포노트리신-N-아세틸트랜스퍼라제[PAT]를 생성하는 옥수수 품종); NuCOTN® 33B(Cry1 Ac 독소를 생성하는 목화 품종), Bollgard® I(CryIaC 독소를 생성하는 목화 품종), Bollgard® II(CryIaC 및 Cry2Ab2 독소를 생성하는 목화 품종); VIPCOT®(VIP-독소를 생성하는 목화 품종); NewLeaf®(Cry3A 독소를 생성하는 감자 품종); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, BiteGard®, Protecta®, Syngenta Seeds SAS, France로부터의 Bt 11(예를 들어, Agrisure® CB) 및 Bt176(CryIaC 독소 및 PAT 효소를 생성하는 옥수수 품종), Syngenta Seeds SAS, France로부터의 MIR604(변형된 형태의 Cry3A 독소를 생성하는 옥수수 품종, 참조: WO 03/018810), Monsanto Europe S.A., Belgium으로부터의 MON 863(Cry3Bb1 독소를 생성하는 옥수수 품종), Monsanto Europe S.A., Belgium으로부터의 IPC 531(변형된 형태의 CryIaC 독소를 생성하는 목화 품종) 및 Pioneer Overseas Corporation, Belgium으로부터의 1507(Cry1 F 독소 및 PAT 효소를 생성하는 옥수수 품종)과 같이 시판된다.

[0342]

또한, 재조합 DNA 기법들의 사용에 의해, 세균성, 바이러스성 또는 진균성 병원균에 대한 식물의 저항성 또는 내성을 증가시키기 위해 하나 이상의 단백질을 합성할 수 있는 식물도 포함된다. 이러한 단백질의 예는 이른바

"병생성 관련 단백질"(PR 단백질, 참조예: EP-A 392225), 식물 질병 저항성 유전자(예를 들어, 멕시코 야생 감자 솔라눔 볼보카스타눔(*Solanum bulbocastanum*)으로부터 유래된 파이토프토라 인페스탄스(*Phytophthora infestans*)에 대해 작용하는 저항성 유전자를 발현하는 감자 품종) 또는 T4-리소자임(예를 들어, 에르위니아 아밀보라(*Erwinia amylovora*)와 같은 세균에 대한 저항성이 증가된 단백질을 합성할 수 있는 감자 품종)이다. 이러한 유전자 변형 식물들의 제조방법들은 일반적으로 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 상기 언급된 문헌들에 기술되어 있다.

[0343] 또한, 재조합 DNA 기법들의 사용에 의해, 이들 식물들의 생산성(예를 들어, 생물량 생산, 곡실 수량, 전분 함량, 오일 함량 또는 단백질 함량), 가뭄, 염분 또는 다른 성장-제한적 환경 인자들에 대한 내성 또는 해충 및 진균성, 세균성 또는 바이러스성 병원균에 대한 내성을 증가시키기 위해 하나 이상의 단백질을 합성할 수 있는 식물도 포함된다.

[0344] 또한, 재조합 DNA 기법들의 사용에 의해, 특히 사람 또는 동물의 영양을 개선시키기 위해 물질 함량 또는 신규 물질 함량을 변형된 양으로 함유하는 식물, 예를 들어 건강-증진 장쇄 오메가-3 지방산 또는 불포화 오메가-9 지방산을 생성하는 오일 작물(예를 들어, Nexera® 평지, DOW Agro Sciences, Canada)도 포함된다.

[0345] 또한, 재조합 DNA 기법들의 사용에 의해, 특히 원료 생산을 개선시키기 위해 물질 함량 또는 신규 물질 함량을 변형된 양으로 함유하는 식물, 예를 들어 증가된 양의 아밀로펙틴을 생성하는 감자(예를 들어, Amflora® 감자, BASF SE, Germany)도 포함된다.

[0346] 화학식 I의 화합물들 및 이의 조성물들은 각각 하기 식물들의 질병을 제어하기에 특히 적합하다:

[0347] 관상식물, 채소(예를 들어, 에이. 칸디다(*A. Candida*)) 및 해바라기(예를 들어, 에이. 트라고포고니스(*A. tragopogonis*)) 상의 알부고 종(*Albugo* spp.)(백색녹병(white rust)); 채소, 평지(에이. 브라시콜라(*A. brassicola*) 또는 브라시카에(*brassicaceae*)), 사탕무(에이. 테누이스(*A. tenuis*)), 과실류, 벼, 대두, 감자(예를 들어, 에이. 솔라니(*A. solani*) 또는 에이. 알테르나타(*A. alternata*)), 토마토(예를 들어, 에이. 솔라니 또는 에이. 알테르나타) 및 밀 상의 알테마리아 종(*Altemaria* spp.)(알테르나리아 열반(*Alternaria leaf spot*)); 사탕무 및 채소 상의 아파노마이세스 종(*Aphanomyces* spp.); 곡류 및 채소 상의 아스코키타 종(*Ascochyta* spp.), 예를 들어, 밀 상의 에이. 트리티시(*A. tritici*)(탄저병) 및 보리 상의 에이. 호르데이(*A. hordei*); 비폴라리스(*Bipolaris*) 및 드레크슬레라 종(*Drechslera* spp.)(완전세대: 코클리오폴루스 종(*Cochliobolus* spp.)), 예를 들어, 옥수수 상의 남부 잎 마름병(디. 마이디스(*D. maydis*)) 또는 북부 잎 마름병(비. 제이콜라(*B. zeicola*)), 예를 들어, 곡류 상의 점무늬병(비. 소로키니아나(*B. sorokiniana*)) 및 예를 들어, 벼 및 잔디 상의 비. 오리자에(*B. oryzae*); 곡류(예를 들어, 밀 또는 보리) 상의 블루메리아(*Blumeria*)(이전 명칭: 에리시페(*Erysiphe*)) 그라미니스(*graminis*)(흰가루병(*powdery mildew*)); 과실 및 베리류(예를 들어, 딸기), 채소(예를 들어, 상추, 당근, 셀러리 및 양배추), 평지, 화초, 덩굴, 산림 식물 및 밀 상의 보트리티스 시네레아(*Botrytis cinerea*)(완전세대: 보트리오티니아 푸켈리아나(*Botryotinia fuckeliana*): 잿빛 곰팡이병); 상추 상의 브레미아 락투카에(*Bremia lactucae*)(노균병(*downy mildew*)); 활엽수 및 상록수 상의 세라토시스티스(*Ceratocystis*(이명: 오피로스토포마(*Ophiostoma*)) 종(썩음병 또는 시들음병), 예를 들어, 느릅나무 상의 씨. 울미(*C. ulmi*)(네덜란드 느릅나무병(*Dutch elm disease*)); 옥수수(예를 들어, 회색 열반: 씨. 제아에마이디스(*C. zeaemaydis*)), 벼, 사탕무(예를 들어, 씨. 베티콜라(*C. beticola*)), 사탕수수, 채소, 커피, 대두(예를 들어, 씨. 소지나(*C. sojae*)) 또는 씨. 키쿠치(*C. kikuchii*)) 및 벼 상의 세르코스포라 종(*Cercospora* spp.)(세르코스포라 열반(*Cercospora leaf spot*)); 토마토(예를 들어, 씨. 풀뿔(*C. fulvum*): 잎 곰팡이병(*leaf mold*)) 및 곡류 상의 클라도스포리움 종(*Cladosporium* spp.), 예를 들어, 밀 상의 씨. 헤르바룸(*C. herbarum*)(블랙 이어(*black ear*)); 곡류 상의 클라비세스푸르푸레아(*Claviceps purpurea*)(맥각병(*ergot*)); 옥수수(씨. 카르보눔(*C. carbonum*)), 곡류(예를 들어, 씨. 사티부스(*C. sativus*), 불완전세대: 비. 소로키니아나(*B. sorokiniana*)) 및 벼(예를 들어, 씨. 미야베아누스(*C. miyabeanus*), 불완전세대: 에이치. 오리자에(*H. oryzae*)) 상의 코클리오폴루스 종(불완전세대: 비폴라리스(*Bipolaris*)의 헬민토스포리움(*Helminthosporium*)(열반); 목화(예를 들어, 씨. 고시피이(*C. gossypii*)), 옥수수(예를 들어, 씨. 그라미니콜라(*C. graminicola*): 줄기 썩음 탄저병(*Anthracnose stalk rot*)), 장과류, 감자(예를 들어, 씨. 코크코데스(*C. coccodes*): 흑점병(*black dot*)), 콩(예를 들어, 씨. 린데무티아눔(*C. lindemuthianum*)) 및 대두(예를 들어, 씨. 트룬카툼(*C. truncatum*) 또는 씨. 글로에오스포리오이데스(*C. gloeosporioides*)) 상의 콜레토티리움 종(*Colletotrichum*(완전세대: 글로메렐라(*Glomerella*)) spp.)(탄저병); 코르티시움 종(*Corticium* spp.), 예를 들어, 벼 상의 씨. 사사키이(*C. sasakii*)(잎집무늬마름병(*sheath blight*)); 대두 및 관상식물 상의 코리네스포라 카시이콜라(*Corynespora cassicola*)(열반); 시클로코니움 종(*Cycloconium* spp.), 예를 들어, 올리브 나무 상의 씨. 올레아기눔(*C. oleaginum*); 과일나무, 덩굴(예

를 들어, 씨. 리리오덴드리(*C. liriiodendri*), 완전세대: 네오넥트리아 리리오덴드리(*Neonectria liriiodendri*): 블랙 푸트병(Black Foot Disease) 및 관상식물 상의 실린드로카르폰 종(*Cylindrocarpon* spp.)(예를 들어, 과수 동고병(fruit tree canker) 또는 어린 덩굴의 쇠약병, 완전세대: 넥트리아(*Nectria*) 또는 네오넥트리아 종(*Neonectria* spp.)); 대두 상의 데마토포라(*Dematophora*)(완전세대: 로셀리니아(*Rosellinia*)) 네카트릭스(*necatrix*)(뿌리 및 줄기썩음병); 디아포르테 종(*Diaporthe* spp.), 예를 들어, 대두 상의 디. 파세올로룸(*D. phaseolorum*)(모잘록병(damping off)); 옥수수, 곡류, 예컨대 보리(예를 들어, 디. 테레스(*D. teres*), 그물무늬반점병(net blotch) 및 밀(예를 들어, 디. 트리티시-레펜티스(*D. tritici-repentis*): 황갈반(tan spot)), 벼 및 잔디 상의 드레크슬레라(이명: 헬민토스포리움, 완전세대: 피레노포라(*Pyrenophora*)) 종; 포르미티포리아(*Formitiporia*)(이명: 펠리누스(*Phellinus*)) 푼크타타(*punctata*), 예프. 메디테라네아(*F. mediterranea*), 파에오모니엘라 클라미도스포라(*Phaeomoniella chlamydospora*)(이전 명칭: 파에오아크레모니움 클라미도스포룸(*Phaeoacremonium chlamydosporum*)), 파에오아크레모니움 알레오필룸(*Phaeoacremonium aleophilum*) 및/또는 보트리오스파에리아 오브투사(*Botryosphaeria obtusa*)에 의해 유발되는, 덩굴 상의 에스카(*Esca*)(마싸리아병, 줄증); 사과류(이. 피리(*E. pyri*)), 장과류(이. 베네타(*E. veneta*): 탄저병) 및 덩굴(이. 암펠리나(*E. ampelina*): 탄저병) 상의 엘시노에 종(*Elsinoe* spp.); 벼 상의 엔틸로마 오리자에(*Entyloma oryzae*)(잎깜부기병(leaf smut)); 밀 상의 에피코크쿰 종(*Epicoccum* spp.)(흑색곰팡이병); 사탕무(이. 베타에(*E. betae*)), 채소(예를 들어, 이. 피시(*E. pisi*)), 예컨대 조롱박(예를 들어, 이. 시코라세아룸(*E. cichoracearum*)), 양배추, 평지(예를 들어, 이. 크루시페라룸(*E. cruciferarum*)) 상의 에리시페 종(*Erysiphe* spp.)(흰가루병); 과수, 덩굴 및 관상 목재 상의 유티파 라타(*Eutypa lata*)(유티파 동고병(*Eutypa canker*) 또는 마싸리아병, 불완전세대: 시토스포리나 라타(*Cytosporina lata*), 이명: 리베르텔라 블레파리스(*Libertella blepharis*)); 옥수수(예를 들어, 이. 투르시쿰(*E. turcicum*)) 상의 엑세로hilum(*Exserohilum*)(이명: 헬민토스포리움) 종; 각종 식물 상의 푸사리움(*Fusarium*)(완전세대: 기베렐라(*Gibberella*)) 종(시들음병, 뿌리 또는 줄기썩음병), 예를 들어, 곡류(예를 들어, 밀 또는 보리) 상의 예프. 그라미네아룸(*F. graminearum*) 또는 예프. 쿨모룸(*F. culmorum*)(뿌리썩음병, 적미병(scab) 또는 이삭마름병(head blight)), 토마토 상의 예프. 옥시스포룸(*F. oxysporum*), 대두 상의 예프. 솔라니(*F. solani*) 및 옥수수 상의 예프. 베르티실리오이데스(*F. verticillioides*); 곡류(예를 들어, 밀 또는 보리) 및 옥수수 상의 가에우만노미세스 그라미니스(*Gaeumannomyces graminis*)(입고병(take-all)); 곡류(예를 들어, 지. 제아에(*G. zae*)) 및 벼(예를 들어, 지. 푸지쿠로이(*G. fujikuroi*): 키다리병(*Bakanae* disease)) 상의 기베렐라 종; 덩굴, 사과류 및 다른 식물 상의 글로메렐라 신굴라타(*Glomerella cingulata*) 및 목화 상의 지. 고시피이(*G. gossypii*); 벼 상의 그레인-스테이닝 콤플렉스(Grain-staining complex); 덩굴 상의 구이그나르디아 비드웰리이(*Guignardia bidwellii*)(흑부병(black rot)); 장미과 및 주니퍼(*juniper*) 상의 짐노스포랑기움 종(*Gymnosporangium* spp.), 예를 들어, 배 상의 지. 사비나에(*G. sabinae*)(녹병(rust)); 옥수수, 곡류 및 벼 상의 헬민토스포리움 종(이명: 드레크슬레라, 완전세대: 코클리오볼루스); 헤밀레이아 종(*Hemileia* spp.), 예를 들어, 커피 상의 에이치. 바스타트릭스(*H. vastatrix*)(커피잎녹병(coffee leaf rust)); 덩굴 상의 이사리오프시스 클라비스포라(*Isariopsis clavispora*)(이명: 클라도스포리움 비티스(*Cladosporium vitis*)); 대두 및 목화 상의 마크로포미나 파세올리나(*Macrophomina phaseolina*)(이명: 파세올리(phaseoli))(뿌리 및 줄기썩음병); 곡류(예를 들어, 밀 또는 보리) 상의 미크로도키움(*Microdochium*)(이명: 푸사리움) 니발레(nivale)(분홍설부병(pink snow mold)); 대두 상의 미크로스파에라 디푸사(*Microsphaera diffusa*)(흰가루병); 모닐리니아 종(*Monilinia* spp.), 예를 들어, 핵과류 및 다른 장미과 식물 상의 엠. 락사(*M. laxa*), 엠. 프룩티콜라(*M. fructicola*) 및 엠. 프룩티게나(*M. fructigena*)(꽃 및 잔가지마름병, 갈색썩음병); 곡류, 바나나, 장과류 및 땅콩 상의 미코스파에렐라 종(*Mycosphaerella* spp.), 예를 들어, 밀 상의 엠. 그라미니콜라(*M. graminicola*)(불완전세대: 세프트리아 트리티씨(*Septoria tritici*), 세프트리아 반점병(*Septoria blotch*)) 또는 바나나 상의 엠. 피지엔시스(*M. fijiensis*)(흑색시가토키아병(black sigatoka disease)); 양배추(예를 들어, 피. 브라시카에(*P. brassicae*)), 평지(예를 들어, 피. 파라시티카(*P. parasitica*)), 양파(예를 들어, 피. 데스트룩토르(*P. destructor*)), 담배(예를 들어, 피. 타바시나(*P. tabacina*)) 및 대두(예를 들어, 피. 만슈리카(*P. manshurica*)) 상의 페로노스포라 종(*Peronospora* spp.)(노균병); 대두 상의 파코프소라 파키리지(*Phakopsora pachyrhizi*) 및 피. 메이보미아에(*P. meibomiae*)(대두 녹병); 예를 들어, 덩굴(예를 들어, 피. 트라케이필라(*P. tracheiphila*) 및 피. 테트라스포라(*P. tetraspora*)) 및 대두(예를 들어, 피. 그레가타(*P. gregata*): 줄기썩음병) 상의 피알로포라 종(*Phialophora* spp.); 평지 및 양배추 상의 포마 링감(*Phoma lingam*)(뿌리 및 줄기썩음병) 및 사탕무 상의 피. 베타에(*P. betae*)(뿌리썩음병, 엽반 및 모잘록병); 해바라기, 덩굴(예를 들어, 피. 비티콜라(*P. viticola*): 캔(can) 및 엽반) 및 대두(예를 들어, 줄기썩음병: 피. 파세올리(*P. phaseoli*), 완전세대: 디아포르테 파세올로룸(*Diaporthe phaseolorum*)) 상의 포모프시스 종(*Phomopsis* spp.); 옥수수 상의 피소테르마 마이디스(*Physoderma*

maydis)(갈반(brown spot)); 각종 식물, 예를 들어, 파프리카 및 조롱박(예를 들어, 피. 카프시시(*P. capsici*)), 대두(예를 들어, 피. 메가스페르마(*P. megasperma*), 이명: 피. 소자에(*P. sojae*)), 감자 및 토마토 (예를 들어, 피. 인페스탄스(*P. infestans*): 늦마름병(late blight)) 및 활엽수(예를 들어, 피. 라모룸(*P. ramorum*): 참나무급사병(sudden oak death)) 상의 피토프토라 종(*Phytophthora spp.*)(시들음병, 뿌리, 잎, 열매 및 줄기썩음병); 양배추, 평지, 무 및 다른 식물 상의 플라스모디오포라 브라시카에(*Plasmiodiophora brassicae*)(뿌리혹병(club root)); 플라스모파라 종(*Plasmopara spp.*), 예를 들어, 덩굴 상의 피. 비티콜라(*P. viticola*)(포도 덩굴 노균병) 및 해바라기 상의 피. 할스테디이(*P. halstedii*); 장미과 식물, 홉, 이과류 및 장과류 상의 포도스파에라 종(*Podosphaera spp.*)(흰가루병), 예를 들어, 사과 상의 피. 류코트리카(*P. leucotricha*); 예를 들어, 곡류, 예컨대 보리 및 밀(피. 그라미니스(*P. graminis*)) 및 사탕무(피. 베타에(*P. betae*)) 상의 폴리믹사 종(*Polymyxa spp.*) 및 이에 의해 전달되는 바이러스성 질환; 곡류, 예를 들어, 밀 또는 보리 상의 슈도세르코스포렐라 헤르포트리코이데스(*Pseudocercospora herpotrichoides*)(눈누늑병(eyespot)), 완전세대: 타페시아 알룬다에(*Tapesia yellundae*)); 각종 식물 상의 슈도페로노스포라(*Pseudoperonospora*)(노균병), 예를 들어, 조롱박 상의 피. 쿠벤시스(*P. cubensis*) 또는 홉 상의 피. 후밀리(*P. humili*); 덩굴 상의 슈도페지쿨라 트라케이필라(*Pseudopezizicula tracheiphila*)(레드 파이어병(red fire disease) 또는 로트브레너(rotbrenner), 불완전세대: 피알로포라(*Phialophora*)); 각종 식물 상의 푸시니아 종(*Puccinia spp.*)(녹병), 예를 들어, 곡류, 예를 들어, 밀, 보리 또는 호밀, 및 아스파라거스(예를 들어, 피. 아스파라기(*P. asparagi*)) 상의 피. 트리티시나(*P. trititica*)(갈녹병 또는 잎녹병), 피. 스트리이포르미스(*P. striiformis*)(줄녹병 또는 황녹병), 피. 호르데이(*P. hordei*)(줄녹병(dwarf rust)), 피. 그라미니스(*P. graminis*)(줄기녹병 또는 흑색녹병) 또는 피. 레콘디타(*P. recondita*)(갈녹병 또는 잎녹병); 밀 상의 피레노포라(*Pyrenophora*)(불완전세대: 드레크슬레라) 트리티시-레펜티스(*tritici-repentis*)(황갈반) 또는 보리 상의 피. 페레스(*P. feres*)(그물무늬 반점병); 피리쿨라리아 종(*Pyricularia spp.*), 예를 들어, 벼 상의 피. 오리자에(*P. oryzae*)(완전세대: 마그나포르테 그리세아(*Magnaporthe grisea*), 벼 도열병(rice blast)) 및 잔디 및 곡류 상의 피. 그리세아(*P. grisea*); 잔디, 벼, 옥수수, 밀, 목화, 평지, 해바라기, 대두, 사탕무, 채소 및 각종 다른 식물(예를 들어, 피. 울티무(*P. ultimum*) 또는 피. 아파니데르마툼(*P. aphanidermatum*)) 상의 피티움 종(*Pythium spp.*)(모잘록병); 라물라리아 종(*Ramularia spp.*), 예를 들어, 보리 상의 알. 콜로-시그니(*R. collo-cygni*)(라물라리아 엽반, 생리학적 엽반) 및 사탕무 상의 알. 베티콜라(*R. beticola*); 목화, 벼, 감자, 잔디, 옥수수, 평지, 감자, 사탕무, 채소 및 각종 다른 식물 상의 리족토니아 종(*Rhizoctonia spp.*), 예를 들어, 대두 상의 알. 솔라니(*R. solani*)(뿌리 및 줄기썩음병), 벼 상의 알. 솔라니(잎집무늬마름병) 또는 밀 또는 보리 상의 알. 세레알리스(*R. cerealis*)(리족토니아 봄마름병(*Rhizoctonia spring blight*)); 딸기, 당근, 양배추, 덩굴 및 토마토 상의 리조푸스 스톨로니페르(*Rhizopus stolonifer*)(흑색곰팡이병, 무름병(soft rot)); 보리, 호밀 및 라이밀 상의 린코스포리움 세칼리스(*Rhynchosporium secalis*)(스칼드(scald)); 벼 상의 사로클라디움 오리자에(*Sarocladium oryzae*) 및 에스. 아테누아툼(*S. attenuatum*)(잎집썩음병(sheath rot)); 채소 및 밭 작물, 예컨대 평지, 해바라기(예를 들어, 에스. 스클레로티오룸(*S. sclerotiorum*)) 및 대두(예를 들어, 에스. 롤프시이(*S. rolfsii*) 또는 에스. 스클레로티오룸(*S. sclerotiorum*)) 상의 스클레로티니아 종(*Sclerotinia spp.*)(줄기썩음병 또는 백색곰팡이병); 각종 식물 상의 세프트로리아 종(*Septoria spp.*), 예를 들어, 대두 상의 에스. 글리시네스(*S. glycines*)(갈반), 밀 상의 에스. 트리티시(*S. tritici*)(세프트로리아 반점병) 및 곡류 상의 에스.(*S.*)(이명: 스타고노스포라(*Stagonospora*)) 노도룸(*nodorum*)(스타고노스포라 반점병); 덩굴 상의 운시놀라(*Ucinula*)(이명: 에리시페) 네카토르(*necator*)(흰가루병, 불완전세대: 오이디움 툽케리(*Oidium tuckeri*)); 옥수수(예를 들어, 에스. 투르시쿰(*S. turcicum*), 이명: 헬민토스포리움 투르시쿰(*Helminthosporium turcicum*)) 및 잔디 상의 세토스파에리아 종(*Setosphaeria spp.*)(잎마름병); 옥수수(예를 들어, 에스. 레일리아나(*S. reiliana*): 실깜부기병(head smut)), 수수 및 사탕수수 상의 스파셀로테카 종(*Sphacelotheca spp.*)(깜부기병(smut)); 조롱박 상의 스파에로테카 폴리기네아(*Sphaerotheca fuliginea*)(흰가루병); 감자 상의 스폰고스포라 수브테라네아(*Spongospora subterranea*)(가루더렁이병(powdery scab)) 및 이에 의해 전달되는 바이러스성 질환; 곡류 상의 스타고노스포라 종(*Stagonospora spp.*), 예를 들어, 밀 상의 에스. 노도룸(*S. nodorum*)(스타고노스포라 반점병, 완전세대: 레프토스파에리아(*Leptosphaeria*)[이명: 파에오스파에리아(*Phaeosphaeria*)] 노도룸); 감자 상의 신키트리움 엔도비오티쿰(*Synchytrium endobioticum*)(감자 사마귀병(potato wart disease)); 타프리나 종(*Taphrina spp.*), 예를 들어, 복숭아 상의 티. 데포르만스(*T. deformans*)(잎말림병(leaf curl disease)) 및 자두 상의 티. 프루니(*T. pruni*)(플럼 주머니병(plum pocket)); 담배, 이과류, 채소, 대두 및 목화 상의 티엘라비오프시스 종(*Thielaviopsis spp.*)(흑근부병(black root rot)), 예를 들어, 티. 바시콜라(*T. basicola*)(이명: 칼라라 엘레간스(*Chalara elegans*)); 곡류 상의 틸레티아 종(*Tilletia spp.*)(일반 깜부기병 또는 비린깜부기병(common bunt or stinking smut)), 예를 들어, 밀 상의 티. 트리티시(*T. tritici*)(이명: 티. 카리에스(*T. caries*)), 밀

감부기병(wheat bunt)) 및 티. 콘트로베르사(*T. controversa*)(난장이감부기병(dwarf bunt)); 보리 또는 밀 상의 티플라 인카르나타(*Typhula incarnata*)(회색설부병(grey snow mold)); 우로시스티스 종(*Urocystis* spp.), 예를 들어, 호밀 상의 유. 오쿨타(*U. occulta*)(줄기감부기병(stem smut)); 채소, 예를 들어 콩(예를 들어, 유. 아펜디쿨라투스(*U. appendiculatus*), 이명: 유. 파세올리(*U. phaseoli*)) 및 사탕무(예를 들어, 유. 베타에(*U. betae*)) 상의 우로미세스 종(*Uromyces* spp.)(녹병); 곡류(예를 들어, 유. 누다(*U. nuda*) 및 유. 아바에나에(*U. avenae*)), 옥수수(예를 들어, 유. 마이디스(*U. maydis*): 옥수수 감부기병(corn smut)) 및 사탕수수 상의 우스틸라고 종(*Ustilago* spp.)(걸감부기병(loose smut)); 사과(예를 들어, 브이. 이나에쿠알리스(*V. inaequalis*)) 및 배 상의 벤투리아 종(*Venturia* spp.)(적미병); 및 각종 식물, 예컨대 과일 및 관상식물, 덩굴, 장과류, 채소 및 밭 작물 상의 베르티실리움 종(*Verticillium* spp.)(시들음병), 예를 들어, 딸기, 평지, 감자 및 토마토 상의 브이. 달리아에(*V. dahliae*).

- [0348] 화학식 I의 화합물들 및 이의 조성물들은 각각 저장 산물 또는 수확물의 보호 및 재료의 보호에서 유해 진균을 제어하는 데에도 적합하다. 용어 "재료의 보호"는 접착제, 글루, 목재, 종이 및 판지, 텍스타일, 가죽, 페인트 분산액, 플라스틱, 콜링 윤활제(colling lubricant), 섬유 또는 페브릭과 같은 산업적 및 무생물 재료의, 진균 및 세균과 같은 유해 미생물에 의한 감염 및 파괴로부터의 보호를 의미하는 것으로 이해된다. 목재 및 다른 재료들의 보호에 대해서는, 다음의 유해 진균, 즉 오피오스토마 종(*Ophiostoma* spp.), 세라토시스티스 종(*Ceratocystis* spp.), 오레오바시디움 풀루란스(*Aureobasidium pullulans*), 스크렐로포마 종(*Sclerophoma* spp.), 케토미움 종(*Chaetomium* spp.), 후미콜라 종(*Humicola* spp.), 페트리엘라 종(*Petriella* spp.), 트리쿠루스 종(*Trichurus* spp.)과 같은 아스코마이세테스(*Ascomycetes*); 코니오포라 종(*Coniophora* spp.), 코리올루스 종(*Coriolus* spp.), 글로에오피룸 종(*Gloeophyllum* spp.), 렌티누스 종(*Lentinus* spp.), 플레우로투스 종(*Pleurotus* spp.), 포리아 종(*Poria* spp.), 세르풀라 종(*Serpula* spp.) 및 티로마이세스 종(*Tyromyces* spp.)과 같은 바시디오마이세테스(*Basidiomycetes*), 아스페르길루스 종(*Aspergillus* spp.), 클라도스포리움 종(*Cladosporium* spp.), 페니실리움 종(*Penicillium* spp.), 트리코르마 종(*Trichorma* spp.), 알테마리아 종(*Altemaria* spp.), 파에실로마이세스 종(*Paecilomyces* spp.)과 같은 듀테로마이세테스(*Deuteromycetes*) 및 무코르 종(*Mucor* spp.)과 같은 자이코마이세테스(*Zygomycetes*)에 특별한 주의를 기울여야 하고, 또한 저장 산물 및 수확물의 보호에서는 다음의 효모 진균, 즉 칸디다 종(*Candida* spp.) 및 사카로마이세스 세레비사에(*Saccharomyces cerevisiae*)에 주목할 만하다.
- [0349] 화학식 I의 화합물들 및 이의 조성물들은 각각 식물의 건강을 개선시키기 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 식물, 이의 번식 재료 및/또는 식물이 성장하고 있거나 성장할 서식지를 화학식 I의 화합물들 및 이의 조성물들 각각의 유효량으로 처리함으로써 식물 건강을 개선시키는 방법에 관한 것이다.
- [0350] 용어 "식물 건강"은 수량(예를 들어, 증가된 생물량 및/또는 증가된 유용 성분 함량), 식물 활력(예를 들어, 개선된 식물 성장 및/또는 더 진한 녹색 잎("녹화 효과(greening effect)")), 품질(예를 들어, 특정 성분들의 개선된 함량 또는 조성) 및 비생물적 및/또는 생물적 스트레스 내성과 같은 다수의 지표들 단독 또는 이들의 조합에 의해 측정되는 식물 및/또는 이의 산물의 상태를 의미하는 것으로 이해된다. 식물의 건강 상태에 대한 상기 식별된 지표들은 상호의존적일 수 있거나 서로로부터 발생할 수 있다.
- [0351] 화학식 I의 화합물들은 생물학적 활성이 상이할 수 있는 상이한 결정 변형들로 존재할 수 있다. 이들도 또한 본 발명의 주제이다.
- [0352] 화학식 I의 화합물들은 그 자체로 또는 조성물 형태로, 진균, 또는 진균의 공격으로부터 보호하고자 하는 식물, 종자와 같은 식물 번식 재료, 토양, 표면, 재료 또는 실내를 살진균 유효량의 활성 물질들로 처리함으로써 사용된다. 시용은 식물, 종자와 같은 식물 번식 재료, 토양, 표면, 재료 또는 실내가 진균에 의해 감염되기 전 및 감염된 후 둘 다에서 수행될 수 있다.
- [0353] 식물 번식 재료는 심거나 이식할 때 또는 심거나 이식하기 전에 예방을 위해 화학식 I의 화합물들 자체 또는 화학식 I의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 조성물로 처리될 수 있다.
- [0354] 본 발명은 또한 용매 또는 고체 담체 및 화학식 I의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 농약 조성물들 및 유해 진균을 제어하기 위한 용도에 관한 것이다.
- [0355] 농약 조성물은 화학식 I 및/또는 II의 화합물의 살진균 유효량을 포함한다. 용어 "유효량"은, 경작 식물의 유해 진균을 제어하거나 재료들을 보호하기에 충분하고, 처리된 식물에 실질적인 손상을 초래하지 않는, 상기 조성물 또는 화학식 I의 화합물의 양을 의미한다. 이러한 양은 폭넓은 범위에서 변할 수 있으며, 제어하고자 하

는 진균 중, 처리되는 경작 식물 또는 재료, 기후 상태 및 사용되는 화학식 I의 특정 화합물과 같은 각종 인자들에 의존한다.

- [0356] 화학식 I의 화합물들 및 이의 염들은 통상적 타입의 농약 조성물들, 예를 들어 용제, 유제, 현탁제, 분제, 산제, 페이스트 및 과립제로 전환될 수 있다. 조성물 타입은 의도하는 특정 목적에 의존하며; 각각의 경우, 이것은 본 발명에 따른 화합물의 미세한 균질 분포를 보장해야 한다.
- [0357] 상기 조성물 타입의 예는 현탁액제(SC, OD, FS), 유화 가능 농축물(EC), 유제(EW, EO, ES), 페이스트, 향정, 습윤성 산제 또는 분제(WP, SP, SS, WS, DP, DS) 또는 수용성 또는 습윤성일 수 있는 과립제(GR, FG, GG, MG), 뿐만 아니라 종자와 같은 식물 번식 재료 처리용 겔 제형(GF)이다.
- [0358] 통상적으로, 상기 조성물 타입(예를 들어, SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF)은 희석되어 사용된다. DP, DS, GR, FG, GG 및 MG와 같은 조성물 타입은 통상적으로 희석되지 않고서 사용된다.
- [0359] 상기 조성물들은 공지된 방식으로 제조된다[참조: US 3,060,084, EP-A 707 445(액체 농축물의 경우), Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pp. 8-57 et seq., WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,030, GB 2,095,558, US 3,299,566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, New York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8th Ed., Blackwell Scientific, Oxford, 1989) 및 Mollet, H. and Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001)].
- [0360] 상기 농약 조성물들은 또한 농약 조성물들에 통상적인 보조제들을 포함할 수 있다. 사용되는 보조제는 특정 시용 형태 및 활성 물질에 각각 의존한다.
- [0361] 적합한 보조제의 예는 용매, 고체 담체, 분산제 또는 유화제(예를 들어, 추각의 가용화제, 보호성 콜로이드, 계면활성제 및 부착제), 유기 및 무기 증점제, 살균제, 동결 방지제, 소포제, 적절한 경우, 착색제 및 점착제 또는 결합제(예를 들어, 종자 처리 제형의 경우)이다. 적합한 용매는 물, 유기 용매, 예를 들어, 케로센 또는 디젤 오일과 같은 중간 내지 고 비점의 미네랄 오일 분획물, 또한 콜 타르 오일 및 식물 또는 동물 기원 오일, 지방족, 사이클릭 및 방향족 탄화수소, 예를 들어 톨루엔, 크실렌, 파라핀, 테트라하이드로나프탈렌, 알킬화 나프탈렌 또는 이들의 유도체, 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 및 사이클로헥산올, 글리콜, 케톤, 예를 들어 사이클로헥산올 및 감마-부티롤락톤, 지방산 디메틸아미드, 지방산 및 지방산 에스테르 및 강한 극성 용매, 예를 들어 N-메틸피롤리돈과 같은 아민이다.
- [0362] 고체 담체는 미네랄 어쓰(mineral earths), 예를 들어 규산염, 실리카 겔, 활석, 카올린, 석회석, 석회, 백악, 교회점토(bole), 퇴스, 점토, 백운석, 규조토, 황산칼슘, 황산마그네슘, 산화마그네슘, 분쇄된 합성 재료, 비료, 예를 들어 황산암모늄, 인산암모늄, 질산암모늄, 우레아, 및 식물 기원의 산물, 예를 들어 곡류 가루, 나무 껍질 가루, 목재 가루 및 견과껍데기 가루, 셀룰로스 분말 및 다른 고체 담체이다.
- [0363] 적합한 계면활성제(애썬트, 습윤제, 점착제, 분산제 또는 유화제)는 리그닌설포산(Borresperse® types, Borregard, Norway) 페놀설포산, 나프탈렌설포산(Morwet® types, Akzo Nobel, U.S.A.), 디부틸나프탈렌설포산(Nekal® types, BASF, Germany)과 같은 방향족 설포산, 및 지방산의 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염 및 암모늄염, 알킬설포네이트, 알킬-아릴설포네이트, 알킬 설페이트, 라우릴에테르 설페이트, 지방 알코올 설페이트, 및 설페이트화된 헥사-, 헵타- 및 옥타데카놀레이트, 설페이트화된 지방 알코올 글리콜 에테르, 또한 나프탈렌 또는 나프탈렌설포산과 페놀 및 포름알데하이드와의 축합물, 폴리옥시-에틸렌 옥틸페닐 에테르, 에톡실화된 이소옥틸페놀, 옥틸페놀, 노닐페놀, 알킬페닐 폴리글리콜 에테르, 트리부틸페닐 폴리글리콜 에테르, 트리스테아릴-페닐 폴리글리콜 에테르, 알킬아릴 폴리에테르 알코올, 알코올 및 지방 알코올/에틸렌 옥사이드 축합물, 에톡실화된 피마자유, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 에톡실화된 폴리옥시프로필렌, 라우릴 알코올 폴리글리콜 에테르 아세탈, 소르비톨 에스테르, 리그닌-설페이트 페액 및 단백질, 변성 단백질, 폴리사카라이드(예를 들어, 메틸셀룰로스), 소수성 변형된 전분, 폴리비닐 알코올(Mowiol® types, Clariant, Switzerland), 폴리카복실레이트(Sokolan® types, BASF, Germany), 폴리알콕실레이트, 폴리비닐-아민(Lupasol® types, BASF, Germany), 폴리비닐피롤리돈 및 이의 공중합체이다.
- [0364] 증점제(즉, 변형된 유동성, 즉 정적 상태하에 높은 점도 및 진탕 중에 낮은 점도를 조성물들에 부여하는 화합물들)의 예는 폴리사카라이드 및 유기 및 무기 점토, 예를 들어 크산탄 겔(Kelzan®, CP Kelco, U.S.A.), Rhodopol® 23(Rhodia, France), Veegum®(RT. Vanderbilt, U.S.A.) 또는 Attaclay®(Engelhard Corp., NJ,

USA)이다.

- [0365] 살균제는 조성물의 보존 및 안정을 위해 첨가될 수 있다. 적합한 살균제의 예는 디클로로펜 및 벤질알코올 헤미 포르말 기반 살균제(ICI로부터의 Proxel® 또는 Thor Chemie로부터의 Acticide® RS 및 Rohm & Haas로부터의 Kathon® MK) 및 알킬이소티아졸리논 및 벤즈이소티아졸리논과 같은 이소티아졸리논 유도체 기반 살균제(Thor Chemie로부터의 Acticide® MBS)이다.
- [0366] 적합한 동결 방지제의 예는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 우레아 및 글리세린이다.
- [0367] 소포제의 예는 실리콘 유제(예를 들어, Silikon® SRE, Wacker, Germany 또는 Rhodorsil®, Rhodia, France), 장쇄 알코올, 지방산, 지방산의 염, 불소 유기 화합물들 및 이들의 혼합물들이다.
- [0368] 적합한 착색제는 낮은 수용성 안료 및 수용성 염료이다. 예를 들어, 명칭 로다민 B, C. I. 피그먼트 레드 112, C. I. 솔벤트 레드 1, 피그먼트 블루 15:4, 피그먼트 블루 15:3, 피그먼트 블루 15:2, 피그먼트 블루 15:1, 피그먼트 블루 80, 피그먼트 옐로우 1, 피그먼트 옐로우 13, 피그먼트 레드 112, 피그먼트 레드 48:2, 피그먼트 레드 48:1, 피그먼트 레드 57:1, 피그먼트 레드 53:1, 피그먼트 오렌지 43, 피그먼트 오렌지 34, 피그먼트 오렌지 5, 피그먼트 그린 36, 피그먼트 그린 7, 피그먼트 화이트 6, 피그먼트 브라운 25, 베이직 바이올렛 10, 베이직 바이올렛 49, 애시드 레드 51, 애시드 레드 52, 애시드 레드 14, 애시드 블루 9, 애시드 옐로우 23, 베이직 레드 10, 베이직 레드 108이 언급된다.
- [0369] 점착제 또는 결합제의 예는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐 알코올 및 셀룰로스 에테르(Tylose®, Shin-Etsu, Japan)이다.
- [0370] 살포용 재료인 산제 및 분제는 화학식 I의 화합물들 및, 적절한 경우, 추가의 활성 물질들을 적어도 하나의 고체 담체와 혼합하거나 동시 분쇄함으로써 제조될 수 있다.
- [0371] 과립제, 예를 들어 피복 과립제, 함침 과립제 및 균질 과립제는 활성 물질들을 고체 담체에 결합시킴으로써 제조될 수 있다. 고체 담체의 예는 미네랄 어쓰, 예를 들어 실리카 겔, 규산염, 활석, 카올린, 아타클레이, 석회석, 석회, 백악, 교회점토, 피스, 점토, 백운석, 규조토, 황산칼슘, 황산마그네슘, 산화마그네슘, 분쇄된 합성 재료, 비료, 예를 들어 황산암모늄, 인산암모늄, 질산암모늄, 우레아, 및 식물 기원의 산물, 예를 들어 곡류 가루, 나무 껍질 가루, 목재 가루 및 견과껍데기 가루, 셀룰로스 분말 및 다른 고체 담체이다.
- [0372] 조성물 타입의 예에는 다음의 것들이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다: 1. 물로 희석하기 위한 조성물 타입, i) 수용성 농축물(SL, LS): 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 10중량부를 물 또는 수용성 용매 90중량부에 용해시킨다. 달리, 습윤제 또는 다른 보조제를 첨가한다. 활성 물질은 물로 희석될 때 용해된다. 이러한 방식으로, 10중량% 함량의 활성 물질을 갖는 조성물이 수득된다. ii) 분산성 농축물(DC): 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 20중량부를 분산제, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈 10중량부를 첨가하면서 사이클로헥산은 70중량부에 용해시킨다. 물로 희석시 분산제가 수득된다. 활성 물질 함량은 20중량%이다. iii) 유화성 농축물(EC): 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 15중량부를 칼슘 도데실벤젠설포네이트 및 피마자유 에톡실레이트(각각의 경우 5중량부)를 첨가하면서 크실렌 75중량부에 용해시킨다. 물로 희석시 유제가 수득된다. 상기 조성물은 15중량%의 활성 물질 함량을 갖는다. iv) 유제(EW, EO, ES): 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 25중량부를 칼슘 도데실벤젠설포네이트 및 피마자유 에톡실레이트(각각의 경우 5중량부)를 첨가하면서 크실렌 35중량부에 용해시킨다. 상기 혼합물을 유화 기기(Ultraturrax)를 사용하여 물 30중량부에 도입하여 균질 유제로 되도록 한다. 물로 희석시 유제가 수득된다. 상기 조성물은 25중량%의 활성 물질 함량을 갖는다. v) 현탁액제(SC, OD, FS): 진탕식 볼 밀에서, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 20중량부를 분산제 및 습윤제 10중량부를 첨가하면서 물 또는 유기 용매 70중량부와 함께 세분화하여 미세 활성 물질 현탁액제를 제공한다. 물로 희석시 활성 물질의 안정한 현탁액제가 수득된다. 상기 조성물 중의 활성 물질 함량은 20중량%이다. vi) 수분산성 과립제 및 수용성 과립제(WG, SG): 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 50중량부를 산업용 기기(예를 들어, 압출기, 분무탑, 유동층)를 사용하여 분산제 및 습윤제 50중량부를 첨가하면서 미분하여 수분산성 또는 수용성 과립제로서 제조한다. 물로 희석시 활성 물질의 안정한 분산제 또는 용제가 수득된다. 상기 조성물은 50중량%의 활성 물질 함량을 갖는다. vii) 수분산성 산제 및 수용성 산제(WP, SP, SS, WS): 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 75중량부를 분산제, 습윤제 및 실리카 겔 25중량부를 첨가하면서 로터-스테이터 밀에서 분쇄한다. 물로 희석시 활성 물질의 안정한 분산제 또는 용제가 수득된다. 상기 조성물의 활성 물질 함량은 75중량%이다. viii) 겔(GF): 진탕식 볼 밀에서, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 20중량부를 분산제 10중량부, 겔화제 습윤제 1중량부 및 물 또는 유기 용매 70중량부를 첨가하면서 세분화하여 활성 물질의 미세 현탁액제를 수득한다. 물로 희석시 활성 물질의

안정한 현탁액제가 수득되고, 이에 의해 20%(w/w)의 활성 물질을 갖는 조성물이 수득된다.

- [0373] 2. 희석하지 않고서 사용되는 조성물 타입: ix) 산분성 산제(DP, DS): 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 5중량부를 미분하고, 미분된 카올린 95중량부와 친밀하게 혼합한다. 이에 의해 5중량%의 활성 물질 함량을 갖는 산분성 조성물이 수득된다. x) 과립제(GR, FG, GG, MG): 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 0.5중량부를 미분하고, 담체 99.5중량부와 회합한다. 최신 방법들은 압출, 분무-건조 또는 유동층이다. 이에 의해 0.5중량%의 활성 물질 함량을 갖는, 희석되지 않고서 사용되는 과립제가 수득된다. xi) ULV 용액제(UL): 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 10중량부를 유기 용매, 예를 들어 크실렌 90중량부에 용해시킨다. 이에 의해 10중량%의 활성 물질 함량을 갖는, 희석되지 않고서 사용되는 조성물이 수득된다.
- [0374] 상기 농약 조성물들은 일반적으로 활성 물질을 0.01 내지 95중량%, 바람직하게는 0.1 내지 90중량%, 가장 바람직하게는 0.5 내지 90중량%로 포함한다. 활성 물질들은 (NMR 스펙트럼에 따른) 90% 내지 100%, 바람직하게는 95% 내지 100%의 순도로 사용된다.
- [0375] 수용성 농축물(LS), 유동성 농축물(FS), 건식 처리용 산제(DS), 슬러리 처리용 수분산성 산제(WS), 수용성 산제(SS), 유제(ES), 유화성 농축물(EC) 및 겔(GF)은 통상적으로는 식물 번식 재료, 특히 종자 처리 목적으로 사용된다. 이들 조성물들은 희석되거나 희석되지 않고서 식물 번식 재료, 특히 종자에 사용될 수 있다. 문제의 조성물들은, 2배 내지 10배 희석 후, 즉석 사용 제제 중의 0.01 내지 60중량%, 바람직하게는 0.1 내지 40중량%의 활성 물질 농도를 제공한다. 시용은 파종 전에 또는 파종 중에 수행될 수 있다. 식물 번식 재료, 특히 종자에 농약 화합물들 및 이의 조성물들 각각을 사용하거나 처리하는 방법들은 당업계에 공지되어 있으며, 번식 재료의 드레싱, 피복, 펠릿화, 산분, 함침 및 고랑 내 시용 방법들이 포함된다. 바람직한 양태에서, 상기 화합물들 또는 이의 조성물들 각각은, 예를 들어 종자 드레싱, 펠릿화, 피복 및 산분에 의해, 발아가 유도되지 않는 방법으로 식물 번식 재료에 사용된다.
- [0376] 바람직한 양태에서, 현탁액-타입(FS) 조성물은 종자 처리에 사용된다. 통상적으로, FS 조성물은 1 내지 800g/l의 활성 물질, 1 내지 200g/l의 계면활성제, 0 내지 200g/l의 동결 방지제, 0 내지 400g/l의 결합제, 0 내지 200g/l의 안료 및 1l 이하의 용매, 바람직하게는 물을 포함할 수 있다.
- [0377] 활성 물질들은 그 자체로 또는 이들의 조성물들의 형태, 예를 들어 직접 분무 가능한 용제, 산제, 현탁제, 분산제, 유제, 분산제, 페이스트제, 산분성 제품, 살포용 재료 또는 과립제 형태로, 분무, 무화(atomizing), 산분, 살포, 브러싱, 침지 또는 붓기에 의해 사용될 수 있다. 시용 형태는 의도하는 목적에 전적으로 의존하며; 각각의 경우 본 발명에 따른 활성 물질들의 가장 미세한 가능한 분포를 보장하도록 의도된다. 수성 시용 형태는 유화액 농축물, 페이스트 또는 습윤성 산제(분무 가능한 산제, 오일 분산제)로부터 물을 첨가하여 제조될 수 있다. 유제, 페이스트 또는 오일 분산제를 제조하기 위해, 상기 물질들을 그 자체로 또는 오일 또는 용매에 용해된 재료, 습윤제, 점착제, 분산제 또는 유화제를 사용하여 물 중에서 균질화시킬 수 있다. 달리, 활성 물질, 습윤제, 점착제, 분산제 또는 유화제 및, 적절한 경우, 용매 또는 오일로 구성되는 농축물을 제조하는 것이 가능하며, 이러한 농축물은 물로 희석하기에 적합하다.
- [0378] 즉석 사용 제제 중의 활성 물질 농도는 비교적 넓은 범위 내에서 변할 수 있다. 일반적으로, 이들은 활성 물질 0.0001 내지 10%, 바람직하게는 0.001 내지 1 중량%이다.
- [0379] 활성 물질들은 또한 초-저-용적 공정(ULV)에서 성공적으로 사용될 수 있으며, 활성 물질을 95중량% 넘게 포함하는 조성물들을 사용하는 것, 또는 심지어 첨가제를 없이 활성 물질을 사용하는 것이 가능하다.
- [0380] 식물 보호에 사용되는 경우, 사용되는 활성 물질들의 양은, 목적하는 효과의 종류에 따라, 0.001 내지 2kg/ha, 바람직하게는 0.005 내지 2kg/ha, 더욱 바람직하게는 0.05 내지 0.9kg/ha, 특히 0.1 내지 0.75kg/ha이다.
- [0381] 종자와 같은 식물 번식 재료를, 예를 들어 종자의 산분, 피복 또는 드렌칭(drenching)에 의해 처리할 때, 일반적으로는 식물 번식 재료(바람직하게는 종자) 100kg당 0.1 내지 1000g, 바람직하게는 1 내지 1000g, 더욱 바람직하게는 1 내지 100g, 가장 바람직하게는 5 내지 100g의 활성 물질의 양이 요구된다.
- [0382] 재료 또는 저장 산물의 보호에 사용되는 경우, 사용되는 활성 물질의 양은 시용 영역의 종류 및 목적하는 효과에 의존한다. 재료의 보호에서 통상적으로 사용되는 양은, 예를 들어, 처리되는 재료 1m²당 0.001g 내지 2kg, 바람직하게는 0.005g 내지 1kg의 활성 물질이다.
- [0383] 각종 타입의 오일, 습윤제, 애췌번트, 제초제, 살균제, 다른 살진균제 및/또는 농약은, 적절한 경우, 사용 직전 이 되어서야(탱크 혼합), 활성 물질들 또는 이들을 포함하는 조성물들에 첨가될 수 있다. 이들 성분들은 본 발

명에 따른 조성물들과 1:100 내지 100:1, 바람직하게는 1:10 내지 10:1의 중량비로 혼합될 수 있다.

- [0384] 사용될 수 있는 애쥬번트는 특히 Break Thru S 240®과 같은 유기 변형된 폴리실록산; Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, PIurafac LF 300® 및 Lutensol ON 30®과 같은 알코올 알콕실레이트; EO/PO 블럭 중합체, 예를 들어 Pluronic RPE 2035® 및 Genapol B®; Lutensol XP 80®과 같은 알코올 에톡실레이트; 및 Leophen RA®와 같은 디옥틸 실포석시네이트 나트륨이다.
- [0385] 본 발명에 따른 조성물들은 또한, 살진균제로서의 사용 형태에서, 예비-혼합물로서, 또는 적절한 경우, 사용 직전이 되어서야(탱크 혼합), 다른 활성 물질들, 예를 들어 제초제, 살충제, 성장 조절제, 살진균제 또는 비료와 함께 존재할 수 있다.
- [0386] 화학식 I의 화합물들 또는 이들을 포함하는 조성물들을 살진균제로서의 사용 형태에서 다른 살진균제와 혼합하면, 다수의 경우, 수득되는 살진균 활성 스펙트럼이 확장되거나, 살진균제 저항성의 발생이 예방된다. 또한, 다수의 경우, 상승 효과들이 수득된다.
- [0387] 본 발명에 따른 화합물들과 함께 사용될 수 있는 활성 물질들의 하기 목록은 가능한 조합들을 예시하기 위한 것이지만, 이들에 한정되는 것은 아니다:
- [0388] A) 스트로빌루린: 아족시스트로빈, 디목시스트로빈, 에네스트로부린, 플루옥사스트로빈, 크레속심메틸, 메토미노스트로빈, 오리사스트로빈, 피콕시스트로빈, 피라클로스트로빈, 피리벤카브, 트리플록시스트로빈, 2-(2-(6-(3-클로로-2-메틸-페녹시)-5-플루오로-피리미딘-4-일옥시)-페닐)-2-메톡시이미노-N-메틸-아세트아미드, 3-메톡시-2-(2-(N-(4-메톡시-페닐)-사이클로프로판-카복시이미도일실과닐메틸)-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르, 메틸(2-클로로-5-[1-(3-메틸벤질옥시이미노)에틸]벤질)카바메이트 및 2-(2-(3-(2,6-디클로로페닐)-1-메틸-알릴리덴아미노옥시메틸)-페닐)-2-메톡시이미노-N-메틸-아세트아미드;
- [0389] B) 카복사미드 및 카복사닐리드: 베날락실, 베날락실-M, 베노다닐, 빅사펜, 보스칼리드, 카복신, 펜푸람, 펜헥사미드, 플루톨라닐, 푸라메트피르, 이소피라잠, 이소티아닐, 키랄락실, 메프로닐, 메탈락실, 메탈락실-M(메페녹삼), 오프레이스, 옥사티실, 옥시카복신, 펜티오피라드, 세탁산, 테클로프탈람, 티플루자미드, 티아디닐, 2-아미노-4-메틸티아졸-5-카복사닐리드, 2-클로로-N-(1,1,3-트리메틸-인단-4-일)-니코틴아미드, N-(3',4',5'-트리플루오로바이페닐-2-일)-3-디플루오로메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-카복사미드, N-(4'-트리플루오로메틸티오바이페닐-2-일)-3-디플루오로메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-카복사미드, N-(2-(1,3-디메틸-부틸)-페닐)-1,3-디메틸-5-플루오로-1H-피라졸-4-카복사미드 및 N-(2-(1,3,3-트리메틸-부틸)-페닐)-1,3-디메틸-5-플루오로-1H-피라졸-4-카복사미드; 카복실산 모르폴리드: 디메토모르프, 플루모르프, 피리모르프; 벤조산 아미드: 플루메토버, 플루오피콜리드, 플루오피람, 족사미드, N-(3-에틸-3,5,5-트리메틸-사이클로헥실)-3-포르말리아미노-2-하이드록시-벤즈아미드; 다른 카복사미드: 카프로파미드, 디사이클로메트, 만디프로아미드, 옥시테트라사이클린, 실티오팜 및 N-(6-메톡시-피리딘-3-일) 사이클로프로판카복실산 아미드;
- [0390] C) 아졸 및 트리아졸: 아자코나졸, 비터타놀, 브로무코나졸, 사이프로코나졸, 디페노코나졸, 디니코나졸, 디니코나졸-M, 에폭시코나졸, 펜부코나졸, 플루퀸코나졸, 플루실라졸, 플루트리아폴, 헥사코나졸, 이미벤코나졸, 이프코나졸, 메트코나졸, 마이클로부타닐, 옥스포코나졸, 과클로부트라졸, 펜코나졸, 프로피코나졸, 프로티오코나졸, 시메코나졸, 테부코나졸, 테트라코나졸, 트리아디메놀, 트리아디메놀, 트리티코나졸, 유니코나졸, 1-(4-클로로-페닐)-2-([1,2,4]트리아졸-1-일)-사이클로헥탄올; 이미다졸: 사이아조파미드, 이미잘릴, 페푸라조에이트, 프로클로라즈, 트리플루미졸; 벤즈이미다졸: 베노밀, 카벤다짐, 푸베리다졸, 티아벤다졸; 기타: 에타복삼, 에트리디아졸, 하이백사졸 및 2-(4-클로로-페닐)-N-[4-(3,4-디메톡시-페닐)-이속사졸-5-일]-2-프로프-2-이닐옥시-아세트아미드;
- [0391] D) 헤테로사이클릭 화합물 피리딘: 플루아지남, 피리페녹스, 3-[5-(4-클로로-페닐)-2,3-디메틸-이속사졸리딘-3-일]-피리딘, 3-[5-(4-메틸-페닐)-2,3-디메틸-이속사졸리딘-3-일]-피리딘, 2,3,5,6-테트라클로로-4-메탄설폰닐-피리딘, 3,4,5-트리클로로피리딘-2,6-디카보니트릴, N-(1-(5-브로모-3-클로로-피리딘-2-일)-에틸)-2,4-디클로로니코틴아미드, N-[(5-브로모-3-클로로-피리딘-2-일)-메틸]-2,4-디클로로니코틴아미드; 피리미딘: 부피리메이트, 사이프로디닐, 디플루메토림, 페나리몰, 페림존, 메파니피림, 니트라피린, 누아리몰, 피리메타닐; 피페라진: 트리포린; 피롤: 펜피클로닐, 플루디옥소닐; 모르폴린: 알디모르프, 도데모르프, 도데모르프-아세테이트, 펜프로피모르프, 트리데모르프; 피페리딘: 펜프로피딘; 디카복사미드: 플루오로이미드, 이프로디온, 프로사이미돈, 빈클로졸린; 비-방향족 5원 헤테로사이클: 파목사돈, 페나미돈, 플루티아닐, 옥틸리논, 프로베나졸, 5-아미노-2-이소프로필-3-옥소-4-오르토-톨릴-2,3-디하이드로-피라졸-1-카보티오산 S-알릴 에스테르; 기타: 아시벤졸라-

S-메틸, 아미솔브롬, 아닐라진, 블라스티시딘-S, 카프타폴, 캅탄, 치노메티오나트, 다조메트, 데바카브, 디클로메진, 디펜조퀴트, 디펜조퀴트-메틸설페이트, 페녹사닐, 폴페트, 옥솔린산, 피페달린, 프로키나지드, 피로퀼론, 퀴녹시펜, 트리아졸시드, 트리사이클라졸, 2-부톡시-6-요오도-3-프로필크로멘-4-온, 5-클로로-1-(4,6-디메톡시-피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸, 5-클로로-7-(4-메틸피페리딘-1-일)-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘 및 5-에틸-6-옥틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-일아민;

[0392] E) 카바메이트 티오- 및 디티오카바메이트: 페르밤, 만코제브, 마네브, 메탐, 메타설펜카브, 메티람, 프로피네브, 티람, 지네브, 지람; 카바메이트: 벤티아발리카브, 디에토펜카브, 이프로발리카브, 프로파코카브, 프로파모카브 하이드로클로리드, 발리페날 및 N-(1-(1-(4-시아노-페닐)에탄설펜)-부트-2-일) 카바미산-(4-플루오로페닐)에스테르;

[0393] F) 기타 활성 물질 - 구아니딘: 구아니딘, 도딘, 도딘 유리 염기, 구아자틴, 구아자틴-아세테이트, 이미녹타딘, 이미녹타딘-트리아세테이트, 이미녹타딘-트리스(알베실레이트); 항생제: 카수가마이신, 카수가마이신 하이드로클로라이드-수화물, 스트렙토마이신, 폴리옥신, 빌리다마이신 A; 니트로페닐 유도체: 비나파크릴, 디노부톤, 디노카프, 니트르탈-이소프로필, 테크나젠, 유기금속 화합물: 펜틴염, 예를 들어 펜틴-아세테이트, 펜틴 클로라이드 또는 펜틴 하이드록사이드; 황-함유 헤테로사이클릭 화합물: 디티아논, 이소프로티올란; 유기인 화합물: 에디펜포스, 포세틸, 포세틸-알루미늄, 이프로벤포스, 인산 및 이의 염, 피라조포스, 툴클로포스-메틸; 유기염소 화합물: 클로로탈로닐, 디클로플루아니드, 디클로로펜, 플루실라미드, 헥사클로로벤젠, 펜사이쿠론, 펜타클로로페놀 및 이의 염, 프탈리드, 키토젠, 티오펜에이트-메틸, 툴릴플루아니드, N-(4-클로로-2-니트로페닐)-N-에틸-4-메틸-벤젠설펜아미드; 무기 활성 물질: 보르도 혼합물, 아세트산구리, 수산화구리, 구리 옥시클로라이드, 염기성 황산구리, 황; 바이페닐, 브로노폴, 사이플루엔아미드, 사이목사닐, 디페닐아민, 메트라페논, 밀디오마이신, 옥신-구리, 프로헥사디온-갈슘, 스피록사민, 툴릴플루아니드, N-(사이클로프로필메톡시이미노-(6-디플루오로-메톡시-2,3-디플루오로-페닐)-메틸)-2-페닐아세트아미드, N'-(4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페녹시)-2,5-디메틸-페닐)-N-에틸-N-메틸포름아미딘, N'-(4-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페녹시)-2,5-디메틸-페닐)-N-에틸-N-메틸 포름아미딘, N'-(2-메틸-5-트리플루오로메틸-4-(3-트리메틸실라닐-프로폭시)-페닐)-N-에틸-N-메틸포름아미딘, N'-(5-디플루오로메틸-2-메틸-4-(3-트리메틸실라닐-프로폭시)-페닐)-N-에틸-N-메틸포름아미딘, 2-{1-[2-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-아세틸]-피페리딘-4-일}-티아졸-4-카복실산 메틸-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-아미드, 2-{1-[2-(5-메틸-S-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-아세틸-피페리딘-일]-티아졸}-카복실산 메틸-(R)-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일-아미드, 아세트산 6-3급-부틸-8-플루오로-2,3-디메틸-퀴놀린-4-일 에스테르 및 메톡시-아세트산 6-3급-부틸-8-플루오로-2,3-디메틸-퀴놀린-4-일 에스테르.

[0394] G) 성장 조절제: 아브시스산, 아미도클로르, 안사이미돌, 6-벤질아미노푸린, 브라시놀리드, 부트랄린, 클로르메퀴트(클로르메퀴트 클로라이드), 콜린 클로라이드, 사이클라닐리드, 다미노지드, 디케글락, 디메티핀, 2,6-디메틸푸리딘, 에테폰, 플루메트랄린, 플루르프리미돌, 플루티아세트, 포클로페누론, 지베렐산, 이나벤피드, 인돌-3-아세트산, 말레산 하이드라지드, 메플루이딘, 메피퀴트(메피퀴트 클로라이드), 나프탈렌아세트산, N-6-벤질아데닌, 파클로부트라졸, 프로헥사디온(프로헥사디온-갈슘), 프로하이드로자스몬, 티디아주론, 트리아헨테놀, 트리부틸 포스포트리티오에이트, 2,3,5-트리아오도벤조산, 트리엑사팍-에틸 및 유니코나졸;

[0395] H) 제초제 아세트아미드: 아세토클로르, 알라클로르, 부타클로르, 디메타클로르, 디메텐아미드, 플루벤아세트, 메벤아세트, 메틀라클로르, 메타자클로르, 나프로파미드, 나프로아닐리드, 페톡사아미드, 프레틸라클로르, 프로파클로르, 테닐클로르; 아미노산 유도체: 빌라나포스, 글리포세이트, 글루포시네이트, 설펜세이트; 아릴옥시페녹시프로피오네이트: 클로디나포프, 사이할로포프-부틸, 페녹사프로프, 플루아지포프, 할록시포프, 메타미포프, 프로파퀴자포프, 퀴잘로포프, 퀴잘로포프-P-테푸릴; 바이피리디: 디퀴트, 파라퀴트; (티오)카바메이트: 아술람, 부틸레이트, 카베타미드, 데스메디팜, 디메피페레이트, 에프탐(EPTC), 에스프로카브, 몰리네이트, 오르벤카브, 펜메디팜, 프로설펜카브, 피리부티카브, 티오벤카브, 트리알레이트; 사이클로헥산디온: 부트록시덤, 클레토덤, 사이클록시덤, 프로폭시덤, 세톡시덤, 테프랄록시덤, 트랄록시덤; 디니트로아닐린: 벤플루랄린, 에탈플루랄린, 오리잘린, 펜디메탈린, 프로디아민, 트리플루랄린; 디페닐 에테르: 아시플루오르펜, 아클로니펜, 비페녹스, 디클로포프, 에톡시펜, 포메사펜, 락토펜, 옥시플루오르펜; 하이드록시벤조니트릴: 보목시닐, 디클로베닐, 이옥시닐; 이미다졸리논: 이마자메타벤즈, 이마자목스, 이마자팍, 이마자피르, 이마자퀸, 이마자테피르; 페녹시 아세트산: 클로메프로프, 2,4-디클로로페녹시아세트산(2,4-D), 2,4-DB, 디클로르프로프, MCPA, MCPA-티오에틸, MCPB, 메코프로프; 피라진: 클로리다존, 플루벤피르-에틸, 플루티아세트, 노르플루라존, 피리데이트; 피리딘: 아미노피랄리드, 클로피랄리드, 디플루페니칸, 디티오피르, 플루리돈, 플루옥시피르, 피클로람, 피콜리나펜, 티아조피르; 설펜일 우레아: 아미도설펜, 아짐설펜, 벤설펜, 클로리무론-에틸, 클로르설펜, 시노설펜,

사이클로실파무론, 에톡시실푸론, 플라자실푸론, 플루세토실푸론, 플루피르실푸론, 포람실푸론, 할로실푸론, 이마조실푸론, 요오도실푸론, 메소실푸론, 메트실푸론-메틸, 니코실푸론, 옥사실푸론, 프리미실푸론, 프로실푸론, 피라조실푸론, 립실푸론, 설포메투론, 설포실푸론, 티펜실푸론, 트리아실푸론, 트리베누론, 트리플록시실푸론, 트리플루실푸론, 트리토실푸론, 1-((2-클로로-6-프로필-이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)실포닐)-3-(4,6-디메톡시-피리미딘-2-일)우레아; 트리아진: 아메트린, 아트라진, 시아나진, 디메타메트린, 에티오진, 핵사지논, 메타미트론, 메트리부진, 프로메트린, 시마진, 테르부틸라진, 테르부트린, 트리아지플람; 우레아: 클로로톨루론, 다이무론, 디우론, 플루오메투론, 이소프로투론, 리누론, 메타-벤즈티아주론, 테부티우론; 기타 아세토라테이트 신타제 억제제: 비스피리박-나트륨, 클로란실람-메틸, 디클로실람, 플로라실람, 플루카바존, 플루메트실람, 메토실람, 오르토-실파무론, 페녹스실람, 프로폭시카바존, 피리밤벤즈-프로필, 피리벤족심, 피리프탈리드, 피리미노박-메틸, 피리미실판, 피리티오박, 피록사실폰, 피록스실람; 기타: 아미카바존, 아미노트리아졸, 아닐로포스, 베플루부타미드, 베나졸린, 벤카바존, 벤플루세이트, 벤조페남, 벤타존, 벤조비사이클론, 브로마실, 브로모부티드, 부타페나실, 부타미포스, 카펜스트롤, 카펜트라존, 시니돈-에틸릴, 클로르탈, 신메틸린, 클로마존, 쿠밀우론, 사이프로실파미드, 디캄바, 디펜조퀴트, 디플루펜조피르, 드레슈레라 모노세라스(Drechslera monoceras), 엔도탈, 에토푸메세이트, 에토펠라자미드, 플루미클로락-펜틸, 플루미옥사진, 플루폭삼, 플루로클로리돈, 플루르타몬, 인다노판, 이속사벤, 이속사플루톨, 레나실, 프로파닐, 프로피자미드, 퀴클로락, 퀴메락, 메소트리온, 메틸 아르손산, 나프탈람, 옥사디아길, 옥사디아존, 옥사지클로메폰, 퀴톡사존, 피녹사텐, 피라클로닐, 피라플루펜-에틸, 피라실포톨, 피라족시펜, 피라졸리네이트, 퀴노클라민, 사플루페나실, 설코트리온, 설펠트라존, 테르바실, 테부틸트리온, 템보트리온, 티엔카바존, 토프라메존, 4-하이드록시-3-[2-(2-메톡시-에톡시메틸)-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-카보닐]-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-온, (3-[2-클로로-4-플루오로-5-(3-메틸-2,6-디옥소-4-트리플루오로메틸-3,6-디하이드로-2H-피리미딘-1-일)-페녹시]-피리딘-2-일옥시)-아세트산 에틸 에스테르, 6-아미노-5-클로로-2-사이클로프로필-피리미딘-4-카복실산 메틸 에스테르, 6-클로로-3-(2-사이클로프로필-6-메틸-페녹시)-피리다진-4-올, 4-아미노-3-클로로-6-(4-클로로-페닐)-5-플루오로-피리딘-2-카복실산, 4-아미노-3-클로로-6-(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르, 및 4-아미노-3-클로로-6-(4-클로로-3-디메틸아미노-2-플루오로-페닐)-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르.

[0396]

1) 살충제 - 오가노(티오)포스페이트: 아세페이트, 아자메티포스, 아진포스-메틸, 클로르피리포스, 클로르피리포스-메틸, 클로르펜빈포스, 디아지논, 디클로르보스, 디크로토포스, 디메토에이트, 디설포톤, 에티온, 페니트로티온, 펜티온, 이속사티온, 말라티온, 메타미도포스, 메티다티온, 메틸-파라티온, 메빈포스, 모노크로토포스, 옥시데메톤-메틸, 파라옥손, 파라티온, 펜토에이트, 포살론, 포스메트, 포스파미돈, 포레이트, 폭심, 피리미포스-메틸, 프로페노포스, 프로티오포스, 설프로포스, 테트라-클로르빈포스, 테르부포스, 트리아조포스, 트리클로르폰; 카바메이트: 알라니카브, 알디카브, 벤디오카브, 벤푸라카브, 카바틸, 카보푸란, 카보실판, 페녹시카브, 푸라티오카브, 메티오카브, 메토밀, 옥사밀, 피리미카브, 프로폭서, 티오디카브, 트리아자메이트; 피레트로이드: 알레트린, 비펜트린, 사이플루트린, 사이할로트린, 사이페노트린, 사이퍼메트린, 알파-사이퍼메트린, 베타-사이퍼메트린, 제타-사이퍼메트린, 델타메트린, 에스펜발레레이트, 에토펠프록스, 펜프로파트린, 펜발레레이트, 이미프로트린, 람다-사이할로트린, 퍼메트린, 프랄레트린, 피레트린 I 및 II, 레스메트린, 실라플루오퀸, 타우-플루발리네이트, 테플루트린, 테트라메트린, 트랄로메트린, 트랜스플루트린, 프로플루트린, 디메플루트린; 곤충 성장 조절제: a) 키틴 합성 억제제: 벤조일우레아: 클로르플루아주론, 사이라마진, 디플루벤주론, 플루사이클록수론, 플루페녹수론, 핵사플루무론, 루페누론, 노발루론, 테플루벤주론, 트리플루무론; 부프로페진, 디오펠란, 핵시티아족스, 에톡사졸, 클로펜타진; b) 엑디손 길항제: 할로페노지드, 메톡시페노지드, 테부페노지드, 아자디라크틴; c) 쥬베노이드: 피리프록시펜, 메토프렌, 페녹시카브; d) 지질 생합성 억제제: 스피로디클렌, 스피로메시펜, 스피로테트라멧; 니코틴 수용체 작용제/길항제 화합물: 클로티아니딘, 디노테푸란, 이미다클로프리드, 티아메톡삼, 니텐피람, 아세타미프리드, 티아클로프리드, 1-(2-클로로-티아졸-5-일메틸)-2-니트리미노-3,5-디메틸-[1,3,5]트리아지난; GABA 길항제 화합물: 엔도실판, 에티프롤, 피프로닐, 바닐리프롤, 피라플루프롤, 피리프롤, 5-아미노-1-(2,6-디클로로-4-메틸-페닐)-4-설피나모일-1H-피라졸-3-카보티오산 아미드; 마크로사이클릭 락톤 살충제: 아바멕틴, 에마멕틴, 밀베멕틴, 레피멕틴, 스피노사드, 스피네토람; 미토콘드리아 전자 수송 억제제(METI) I 아카리시드: 페나자퀸, 피리다벤, 테부펜피라드, 틀펜피라드, 플루페네림; METI II 및 III 화합물: 아세퀴노실, 플루아사아프림, 하이드라메틸논; 짝풀럼제(Uncoupler): 클로르페나피르; 산화적 포스포릴화 억제제: 사이핵사틴, 디아펜티우론, 퀴부타틴 옥사이드, 프로파자이트; 탈피 교란제 화합물: 크리오마진; 혼합 기능 옥시다제 억제제: 피페로닐 부톡사이드; 나트륨 채널 차단제: 인독사카브, 메타플루미존; 기타: 벤클로티아즈, 비페나제이트, 카타프, 플로니카미드, 피리달릴, 피메트로진, 황, 티오사이클람, 플루벤디

아미드, 클로란트라닐리프롤, 사이아지피르(HGW86), 사이에노피라펜, 플루피라조포스, 사이플루메토펜, 아미도 플루메트, 이미사이아포스, 비스트리플루론 및 피리플루퀴나존.

- [0397] 본 발명은 또한 화학식 I의 적어도 하나의 화합물(성분 1), 및 예를 들어 상술된 바와 같은 그룹 A) 내지 I)로부터 선택된 식물 보호에 유용한 적어도 하나의 추가 활성 물질(성분 2), 특히 하나의 추가 살진균제, 예를 들어 그룹 A) 내지 F)로부터의 하나 이상의 살진균제, 및 원하는 경우, 하나의 적합한 용매 또는 고체 담체를 포함하는 농약 조성물들에 관한 것이다. 이들 혼합물들은, 이들 중 다수가 동일한 시용률에서 유해 진균에 대해 더 높은 효율을 나타내기 때문에 특히 흥미롭다. 또한, 화학식 I의 화합물들과 상술된 바와 같은 그룹 A) 내지 F)로부터의 적어도 하나의 살진균제와의 혼합물로 유해 진균을 박멸하는 것은, 화학식 I의 개별 화합물들 또는 그룹 A) 내지 F)로부터의 개별 살진균제로 이들 진균을 박멸하는 것보다 더 효율적이다. 화학식 I의 화합물들을 그룹 A) 내지 I)로부터의 적어도 하나의 활성 물질과 함께 시용함으로써 상승 효과가 수득될 수 있으며, 즉, 개별 효과들의 단순한 상가 효과를 초과하는 효과가 수득된다(상승적 혼합물들).
- [0398] 본 발명에 따르면, 화학식 I의 화합물들을 적어도 하나의 추가 활성 물질과 함께 사용하는 것은 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 추가 활성 물질이 작용 부위(즉, 제어하고자 하는 유해 진균 또는 이들의 서식지, 예를 들어 감염된 식물, 식물 번식 재료, 특히 종자, 표면, 재료 또는 토양, 뿐만 아니라 진균 공격으로부터 보호하고자 하는 식물, 식물 번식 재료, 특히 종자, 토양, 표면, 재료 또는 실내)에 살진균 유효량으로 동시에 존재한다는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 이것은 화학식 I의 화합물들 및 적어도 하나의 추가 활성 물질을 공동으로(예를 들어, 탱크-혼합물로서) 또는 개별적으로, 동시에, 또는 연속적으로(여기서, 개별 시용들 간의 시간 간격은 먼저 시용된 활성 물질이 추가 활성 물질(들)의 시용 시에 여전히 충분량으로 작용 부위에 존재함을 보장하도록 선택된다) 시용함으로써 수득될 수 있다. 시용 순서는 본 발명의 작업에서 중요하지 않다.
- [0399] 2원 혼합물들, 즉 화학식 I의 하나의 화합물(성분 1) 및 하나의 추가 활성 물질(성분 2), 예를 들어 그룹 A) 내지 I)로부터의 하나의 활성 물질을 포함하는 본 발명에 따른 조성물들에서, 성분 1 및 성분 2의 중량비는 일반적으로 사용되는 활성 물질들의 특성들에 의존하며, 통상적으로 이것은 1:100 내지 100:1 범위, 주로 1:50 내지 50:1 범위, 바람직하게는 1:20 내지 20:1 범위, 더욱 바람직하게는 1:10 내지 10:1 범위, 특히 1:3 내지 3:1 범위이다.
- [0400] 3원 혼합물들, 즉 화학식 I의 하나의 화합물(성분 1) 및 제1 추가 활성 물질(성분 2) 및 제2 추가 활성 물질(성분 3), 예를 들어 그룹 A) 내지 I)로부터의 2개의 활성 물질들을 포함하는 본 발명에 따른 조성물들에서, 성분 1 및 성분 2의 중량비는 사용되는 활성 물질들의 특성들에 의존하며, 바람직하게는 이것은 1:50 내지 50:1 범위, 특히 1:10 내지 10:1 범위이고, 성분 1 및 성분 3의 중량비는 바람직하게는 1:50 내지 50:1 범위, 특히 1:10 내지 10:1 범위이다.
- [0401] 상기 성분들은 개별적으로 사용될 수 있거나, 본 발명에 따른 조성물을 제조하기 위해 미리 부분적으로 또는 완전히 서로 혼합될 수 있다. 또한, 이들을 패키징하고 추가로 부재 키트(kit of parts)와 같은 배합 조성물로서 사용하는 것도 가능하다.
- [0402] 본 발명의 하나의 양태에서, 상기 키트는 당해 농약 조성물을 제조하기 위해 사용될 수 있는, 하나 이상(전부를 포함함)의 성분을 포함할 수 있으며, 예를 들어, 키트는 하나 이상의 살진균제 성분(들) 및/또는 예비번트 성분 및/또는 살충제 성분 및/또는 성장 조절제 성분 및/또는 제초제를 포함할 수 있다. 상기 성분들 중 하나 이상은 미리 함께 배합되거나 예비-제형화될 수 있다. 2개를 초과하는 성분들이 키트에 제공되는 양태에서, 상기 성분들은 미리 함께 배합될 수 있고, 그 자체로 바이알, 병, 캔, 파우치, 백(bag) 또는 캐니스터와 같은 단일 용기에 패키징된다. 다른 양태에서, 키트의 2개 이상의 성분들은 개별적으로 패키징될 수 있으며, 즉 예비-제형화되지 않는다. 이와 같이, 키트는 바이알, 캔, 병, 파우치, 백 또는 캐니스터와 같은 하나 이상의 개별 용기들을 포함할 수 있으며, 각각의 용기는 농약 조성물을 위한 개별 성분을 함유한다. 이들 형태들 둘 다에서, 키트의 성분은 추가 성분과 별도로 또는 함께, 또는 본 발명에 따른 조성물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 배합 조성물의 성분으로서 시용될 수 있다.
- [0403] 사용자는 통상적으로는 예비용량 장치(predosage device), 배낭형 분무기, 분무 탱크 또는 분무 비행기로부터 본 발명에 따른 조성물을 시용한다. 여기서, 농약 조성물은 물 및/또는 완충액에 의해 목적하는 시용 농도로 구성되며, 적절한 경우, 추가 보조제를 첨가하는 것이 가능하고, 이에 의해 본 발명에 따른 즉석 사용식 분무액 또는 농약 조성물이 수득된다. 몇몇 양태에서, 농업 용지 1ha당 즉석 사용식 분무액 50 내지 500 l가 시용된다. 몇몇 양태에서, 1ha당 즉석 사용식 분무액 100 내지 400 l가 시용된다. 몇몇 양태에서, 본 발명은, 본 발명의 즉석 사용식 조성물의 온실 시용을 위한 키트를 제공한다.

- [0404] 하나의 양태에 따르면, 본 발명에 따른 조성물의 개별 성분들, 예를 들어 키트의 부분들 또는 2원 또는 3원 혼합물의 부분들은 사용자 자신에 의해 분무 탱크에서 혼합될 수 있고, 적절한 경우, 추가 보조제들이 첨가될 수 있다(탱크 혼합). 추가의 양태에서, 본 발명에 따른 조성물의 개별 성분들 또는 부분적으로 예비혼합된 성분들, 예를 들어 화학식 I의 화합물들 및/또는 그룹 A) 내지 I)로부터의 활성 물질들을 포함하는 성분들은 사용자에게 의해 분무 탱크에서 혼합될 수 있고, 적절한 경우, 추가의 보조제들 및 첨가제들이 첨가될 수 있다(탱크 혼합).
- [0405] 추가의 양태에서, 본 발명에 따른 조성물의 개별 성분들 또는 부분적으로 예비혼합된 성분들, 예를 들어 화학식 I의 화합물들 및/또는 그룹 A) 내지 I)로부터의 활성 물질들을 포함하는 성분들은 공동으로(예를 들어, 탱크 혼합 후에) 또는 연속적으로 사용될 수 있다.
- [0406] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 화학식 I의 화합물(성분 1) 및 그룹 A)의 스트로빌루린으로부터 선택된, 특히 아족 시스트로빈, 디목시스트로빈, 플루옥사스트로빈, 크레속심-메틸, 오리사스트로빈, 피콕시스트로빈, 피라클로스트로빈 및 트리플록시스트로빈으로부터 선택된 적어도 하나의 활성 물질(성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다.
- [0407] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 화학식 I의 화합물(성분 1) 및 그룹 B)의 카복스아미드로부터 선택된 적어도 하나의 활성 물질(성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 몇몇 양태에서, 상기 카복스아미드는 빅사펜, 보스칼리드, 세닥산, 펜헥사미드, 메탈락실, 이소피라잠, 메페녹삼, 오프레이스, 디메토모르프, 플루모르프, 플루오피콜리드(피코벤자미드), 족사미드, 카프로파미드, 만디프로파미드 및 N-(3',4',5'-트리플루오로바이페닐-2-일)-3-디플루오로메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-카복스아미드로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0408] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 화학식 I의 화합물(성분 1) 및 그룹 C)의 아졸로부터 선택된 적어도 하나의 활성 물질(성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 몇몇 양태에서, 상기 아졸은 사이프로코나졸, 디페노코나졸, 에폭시코나졸, 플루코코나졸, 플루실라졸, 플루트리아폴, 메트코나졸, 마이클로부타닐, 펜코나졸, 프로피코나졸, 프로티오코나졸, 트리아디메폰, 트리아디메놀, 테부코나졸, 테트라코나졸, 트리티코나졸, 프로클로라즈, 사이아조파미드, 베노밀, 카벤다짐 및 에타복삼으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0409] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 화학식 I의 화합물(성분 1) 및 그룹 D)의 헤테로사이클릭 화합물들로부터 선택된 적어도 하나의 활성 물질(성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 몇몇 양태에서, 그룹 D)의 헤테로사이클릭 화합물들은 플루아지남, 사이프로디닐, 페나리몰, 메파니피림, 피리메타닐, 트리포린, 플루디옥소닐, 도데모르프, 펜프로피모르프, 트리데모르프, 펜프로피딘, 이프로디온, 빈클로졸린, 파목사돈, 페나미돈, 프로베나졸, 프로퀴나지드, 아시벤졸라-S-메틸, 카프타폴, 폴페트, 페녹사닐, 퀴녹시펜 및 5-에틸-6-옥틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-일아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0410] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 화학식 I의 화합물(성분 1) 및 그룹 E)의 카바메이트로부터 선택된 적어도 하나의 활성 물질(성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 몇몇 양태에서, 상기 카바메이트는 만코제브, 메티람, 프로피네브, 티람, 이프로발리카브, 벤티아발리카브 및 프로파코카브로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0411] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 화학식 I의 화합물(성분 1) 및 그룹 F)에 주어진 살진균제로부터 선택된 적어도 하나의 활성 물질(성분 2)을 포함하는 혼합물을 제공한다. 몇몇 양태에서, 그룹 F)의 살진균제는 디티아논, 펜틴염, 예를 들어 펜틴 아세테이트, 포세틸, 포세틸-알루미늄, H₃PO₃ 및 이의 염, 클로르탈로닐, 디클로플루아니드, 티오페네이트-메틸, 아세트산구리, 수산화구리, 구리 옥시클로라이드, 황산구리, 황, 사이목사닐, 메트라페논 및 스피록사민으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0412] 성분 2로서 지칭되는 활성 물질들, 이들의 제조 및 유해 진균에 대한 이들의 활성은 당업계에 공지되어 있다. 몇몇 양태에서, 이들 물질들은 시판된다. IUPAC 명명법에 의해 기술된 화합물들, 이들의 제조 및 이들의 살진균 활성도 당업계에 공지되어 있다[참조: Can. J. Plant Sci. 48(6), 587-94, 1968; EP-A 141 317; EP-A 152 031 ; EP-A 226 917; EP-A 243 970; EP-A 256 503; EP-A 428 941 ; EP-A 532 022; EP-A 1 028 125; EP-A 1 035 122; EP-A 1 201 648; EP-A 1 122 244, JP 2002316902; DE 19650197; DE 10021412; DE 102005009458; US 3,296,272; US 3,325,503; WO 98/46608; WO 99/14187; WO 99/24413; WO 99/27783; WO 00/29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501; WO 01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431; WO 03/10149; WO 03/1 1853; WO 03/14103; WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/123690; WO 05/63721; WO 05/87772; WO 05/87773; WO 06/15866; WO 06/87325; WO 06/87343; WO 07/82098; WO 07/90624].

[0413] 활성 물질들의 혼합물들은, 통상의 수단에 의해, 예를 들어 화학식 I의 화합물들의 조성물들에 대해 주어진 수단에 의해, 활성 성분들 외에 적어도 하나의 불활성 성분을 포함하는 조성물들로서 제조될 수 있다.

[0414] 이러한 조성물들의 통상의 성분들에 대해서는 화학식 I의 화합물들을 함유하는 조성물들에 대해 제공된 설명을 참조하기 바란다.

[0415] 본 발명에 따른 활성 물질들의 혼합물들은 화학식 I의 화합물들과 같이 살진균제로서 적합하다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 혼합물들 및 조성물들은 광역 스펙트럼의 식물병원성 진균으로부터 식물을 보호하는 데 유용하다. 몇몇 양태에서, 상기 식물병원성 진균은 아스코마이세테스, 바시디오마이세테스, 듀테로마이세테스 및 페로노스포로마이세테스(이명: 오오마이세테스) 부류들로부터의 것이다.

[0416] 화학식 I의 화합물들 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한, 특히 항진균제로서, 사람 및 동물의 질환의 치료, 암의 치료 및 바이러스 감염의 치료에 적합하다. 용어 "살진균제"와 구별되는 용어 "항진균제"는 동물병원성 또는 사람병원성 진균의 박멸, 즉 동물, 특히 포유동물(사람을 포함함) 및 조류에서의 진균의 박멸을 위한 약제를 의미한다.

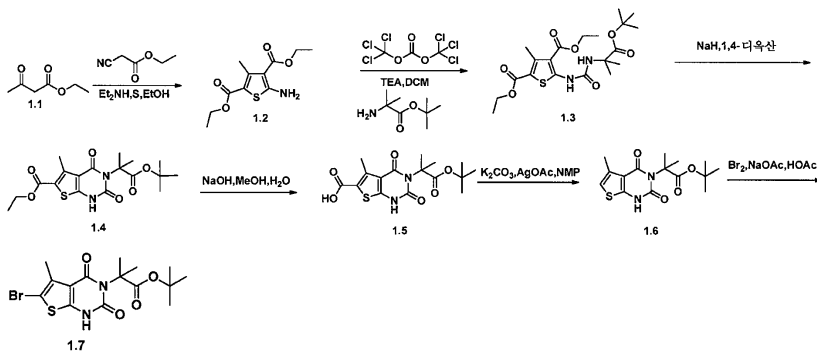
[0417] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제를 제공한다.

[0418] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 항진균성 약제의 제조, 즉 사람병원성 및/또는 동물병원성 진균 감염 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0420] 실시예

[0421] 하기 실시예에 나타낸 바와 같이, 특정한 예시 양태에서, 화합물들은 하기 일반적 절차에 따라 제조된다. 일반 방법들은 본 발명의 특정 화합물들의 합성을 설명하지만, 하기 일반 방법들 및 당업자에게 공지된 다른 방법들은 본원에 기술된 바와 같은 모든 화합물들 및 이들 화합물들 각각의 하위부류들 및 화학종들에 적용될 수 있는 것을 이해할 것이다.

[0422] 실시예 1: 중간체 1.7.



[0423]

[0424] 화합물 1.2의 합성. 2000ml 환저 플라스크에 에탄올(600ml) 중의 에틸 3-옥소부타노에이트(320g, 2.46mol, 1.00당량), 황(80g, 1.00당량) 및 에틸 2-시아노아세테이트(280g, 2.48mol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, 모르폴린(235g, 1.00당량)을 45°C에서 30분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 60°C에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 상기 용액을 3000ml의 H_2O 로 희석하였다. 상기 고체를 여과하여 수집하고, 필터 케이크를 1ℓ의 EtOH (30%)로 세척하였다. 정제에 의해 380g(60%)의 2,4-디에틸 5-아미노-3-메틸티오펜-2,4-디카복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다.

[0425] 화합물 1.3의 합성. 질소 불활성 분위기하에 피징시키고 유지시킨 2000ml 3구 환저 플라스크에 2,4-디에틸 5-아미노-3-메틸티오펜-2,4-디카복실레이트(200g, 777.28mmol, 1.00당량) 및 디클로로메탄(1000ml)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 디트리클로로메틸 카보네이트(76.9g, 259.14mmol, 0.33당량)를 첨가하였다. 이어서, TEA (314g, 3.10mol, 3.99당량)를 0°C에서 2시간에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 여기에 0°C에서 3급-부틸 2-아미노-2-메틸프로파노에이트(152g, 776.70mmol, 1.00당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 1ℓ의 물을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득

된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물을 1:10 비의 EA/PE로부터 재결정화시켜 105g(31%)의 화합물 1.3을 황색 고체로서 수득하였다.

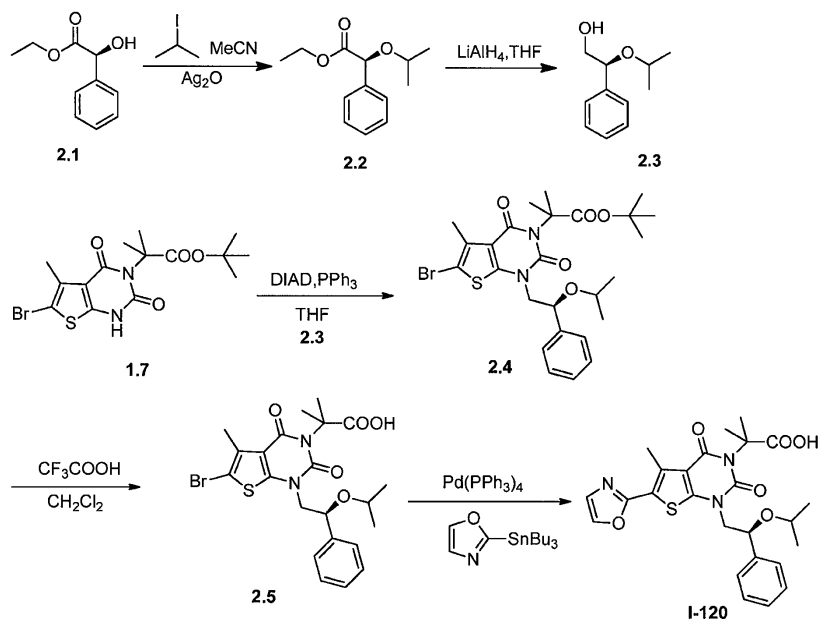
[0426] 화합물 1.4의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 1ℓ 3구 환저 플라스크에 화합물 1.3(42g, 94.91mmol, 1.00당량) 및 1,4-디옥산(400ml)을 넣었다. 이어서, 10℃에서 수소화나트륨(5.7g, 142.50mmol, 1.50당량)을 첨가하였다. 수득된 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 500ml의 NH₄Cl(포화, 수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x200ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물을 1:10 비의 EA/PE로부터 재결정화시켰다. 정제에 의해 24.4g(65%)의 화합물 1.4를 백색 고체로서 수득하였다.

[0427] 화합물 1.5의 합성. 500ml 3구 환저 플라스크에 화합물 1.5(24.4g, 61.54mmol, 1.00당량), 수산화나트륨(12.2g, 305.00mmol, 4.96당량), 물(20ml) 및 메탄올(250ml)을 넣었다. 수득된 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 용액의 pH 값을 염화수소(10%)에 의해 2로 조절하였다. 수득된 용액을 3x300ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 19.4g(86%)의 화합물 1.5를 백색 고체로서 수득하였다.

[0428] 화합물 1.6의 합성. 1ℓ 3구 환저 플라스크에 화합물 1.5(19.4g, 52.66mmol, 1.00당량), 탄산칼륨(8.7g, 62.95mmol, 1.20당량), CH₃COOAg(10.5g) 및 NMP(400ml)를 충전시켰다. 수득된 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 1ℓ의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 5x200ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 15.3g(90%)의 화합물 1.6을 백색 고체로서 수득하였다.

[0429] 화합물 1.7의 합성. 1000ml 3구 환저 플라스크에 화합물 1.6(15.3g, 47.16mmol, 1.00당량), CH₃COONa(8.5g, 103.66mmol, 2.20당량) 및 아세트산(300ml)을 넣었다. 이어서, Br₂(8.3g, 51.94mmol, 1.10당량)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시키고, 500ml의 H₂O로 세척하여, 17g(89%)의 화합물 1.7을 백색 고체로서 수득하였다.

[0431] 실시예 2: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[(2S)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-120)의 합성.



[0432]

[0433] 화합물 2.2의 합성. 500ml 환저 플라스크에 화합물 2.1(15g, 83.24mmol, 1.00당량), 프로프-1-인(200ml), Ag₂O(52g, 225.11mmol, 2.70당량) 및 2-요오도프로판(60g, 352.96mmol, 4.24당량)을 충전시켰다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 40℃에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 EA/PE(1:5

0)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 3.2g(조 물질)의 화합물 2.2를 황색 오일로서 수득하였다.

[0434] 화합물 2.3의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(10ml) 및 화합물 2.2(300mg, 1.35mmol, 1.00당량)를 충전시켰다. 이어서, LiAlH₄(51mg, 1.34mmol, 1.00당량)를 0℃에서 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 쉼시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 210mg(86%)의 화합물 2.3을 황색 오일로서 수득하였다.

[0435] 화합물 2.4의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(10ml), 화합물 2.3(500mg, 1.24mmol, 1.00당량), PPh₃(650mg, 2.48mmol, 2.00당량), DIAD(362mg, 1.79mmol, 1.44당량) 및 화합물 2.3(268mg, 1.49mmol, 1.20당량)을 질소 분위기하에 충전시켰다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:15)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.430g(61%)의 화합물 2.4를 무색 오일로서 수득하였다.

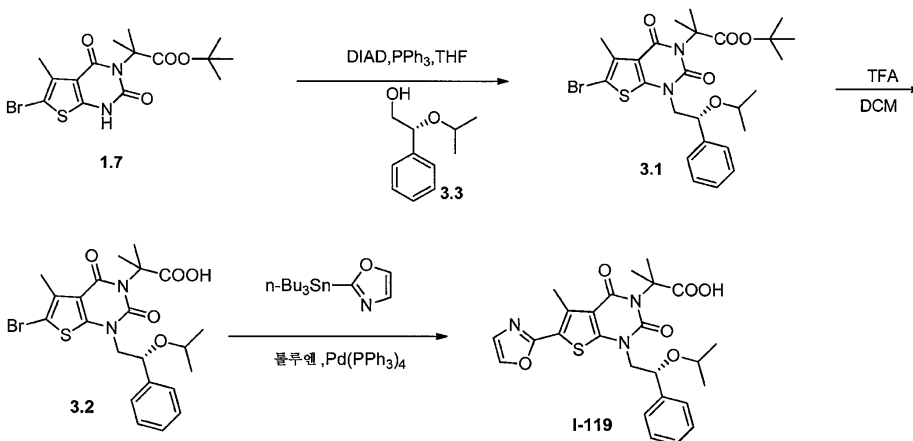
[0436] 화합물 2.5의 합성. 25ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(5ml), 화합물 2.4(428mg, 0.76mmol, 1.00당량) 및 CF₃COOH(2ml)를 충전시켰다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.282g(73%)의 화합물 2.4를 무색 오일로서 수득하였다.

[0437] 화합물 I-120의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 톨루엔(10ml), 화합물 2.5(282mg, 0.55mmol, 1.00당량), Pd(PPh₃)₄(200mg, 0.17mmol, 0.31당량) 및 2-(트리프로필스탄닐)-1,3-옥사졸(238mg, 0.75mmol, 1.36당량)을 질소 분위기하에 충전시켰다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 환류하에 가열하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(300mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5μm; 이동 상: 물 + 0.05% NH₄HCO₃ 및 CH₃CN(7.0% CH₃CN에서 10분 내에 46.0%까지); 검출기: 254/220nm. 0.193g(70%)의 화합물 I-120이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 498 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 0.97 (m, 6H), 1.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H), 7.94 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H).

[0438]

[0440] 실시예 3: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-119)의 합성.



[0441]

[0442] 화합물 I-119는 (2S)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에탄-1-올 대신에 (2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에탄-1-올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 2와 유사한 방식으로 합성하였다. 화합물 I-119는 11% 전체 수율로 황색 고체로서 수득되었다.

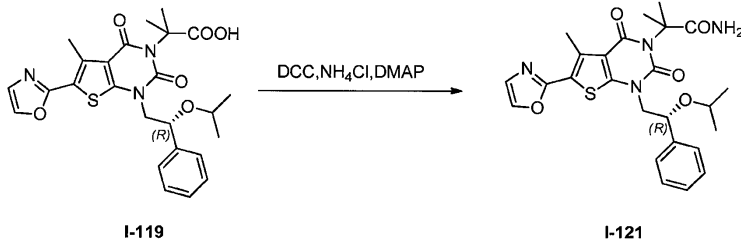
MS

(ES): m/z 498 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 6H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

[0443]

[0445]

실시예 4. 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판아미드(I-121)의 합성.



[0446]

[0447]

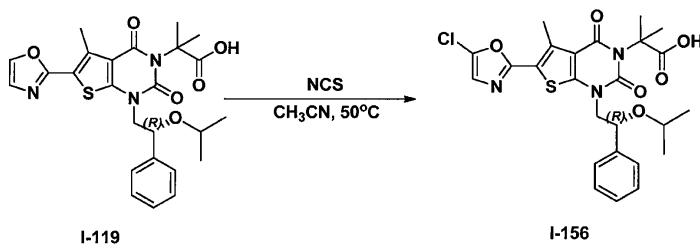
25ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(10ml), 화합물 I-119(70mg, 0.14mmol, 1.00당량), DCC(39mg, 0.19mmol, 1.34당량), 4-디메틸아미노피리딘(19mg, 0.16mmol, 1.11당량) 및 NH₄Cl(20mg, 0.37mmol, 2.66당량)을 충전시켰다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 40℃에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 5x20ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 제조용 TLC(DCM:MeOH = 15:1)로 정제하였다. 이렇게 하여 수득된 생성물(50mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 다시 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5 μ m; 이동 상: 물 + 0.05% NH₄HCO₃ 및 CH₃CN(6.0% CH₃CN에서 13분 내에 48.0%까지); 검출기: 254/220nm. 0.030g(43%)의 화합물 I-121이 백색 고체로서 수득되었다.

[0448]

MS (ES): m/z 497 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 0.90 (m, 6H), 1.79 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.11(m, 1H), 4.90 (m, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

[0450]

실시예 5: 2-[6-(5-클로로-1,3-옥사졸-2-일)-5-메틸-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-156)의 합성.



[0451]

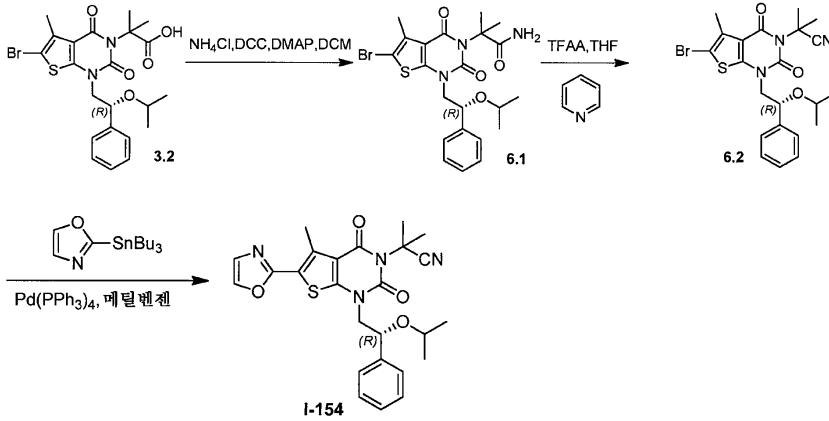
[0452]

질소로 보호된 50ml 환저 플라스크에 CH₃CN(10ml), 화합물 I-119(60mg, 0.12mmol, 1.00당량) 및 NCS(32mg, 0.24mmol, 1.99당량)를 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 3일 동안 50℃에서 교반하고, LCMS로 모니터링하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(60mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: Xbridge Prep C18, 5 μ m, 19*50mm; 이동 상: 물 + 50mmol NH₄HCO₃ 및 CH₃CN(10% CH₃CN에서 10분 내에 35%까지, 1.5분 내에 95%까지, 1.5분 내에 10%로 강하시킴); 검출기: UV 254/220nm. 0.010g(16%)의 화합물 I-156이 백색 고체로서 수득되었다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.00 (dd, 6H), 1.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.93 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz).

[0453]

[0455] 실시예 6: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판니트릴(I-154)의 합성.



[0456]

[0457] 화합물 6.1의 합성. 화합물 6.1은 화합물 I-121(실시예 4)과 유사한 방식으로 제조되었다. 100mg(42%)의 화합물 6.1이 백색 고체로서 단리되었다.

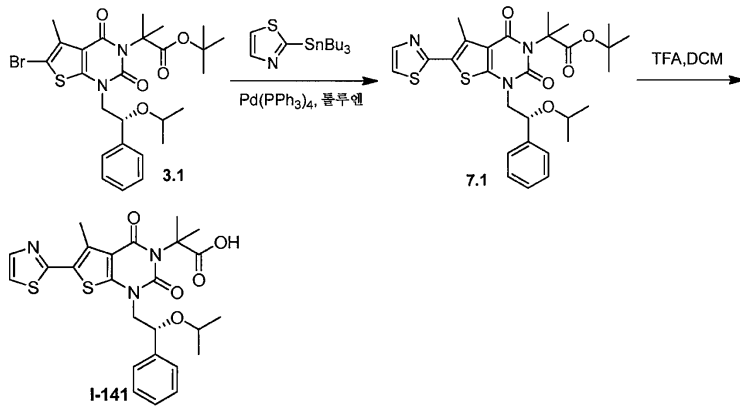
[0458] 화합물 6.2의 합성. 25ml 환저 플라스크에 화합물 6.1(100mg, 0.20mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(5ml) 및 피리딘(78mg, 0.99mmol, 5.01당량)을 충전시켰다. 이어서, TFAA(103mg, 0.49mmol, 2.49당량)를 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:3)에 의해 제조용 TLC로 정제하였다. 정제에 의해 90mg(93%)의 화합물 6.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[0459] 화합물 I-154의 합성. 25ml 환저 플라스크에 화합물 6.2(100mg, 0.20mmol, 1.00당량), Pd(PPh₃)₄(60mg, 0.05mmol, 0.26당량), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸(153mg, 0.43mmol, 2.17당량) 및 메틸벤젠(5ml)을 넣었다. 수득된 용액을 110℃에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)에 의해 제조용 TLC로 정제하였다. 정제에 의해 5.2mg(6%)의 화합물 I-154가 수득되었다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.00-1.06 (m, 6H), 2.09-2.10 (d, 6H), 2.84-2.89 (s, 3H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 7.30-7.32 (s, 1H), 7.34-7.49(m, 5H), 8.01(s, 1H). MS (ES): *m/z* 479 (M+H)⁺.

[0460]

[0462] 실시예 7: 2-메틸-2-[5-메틸-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-141)의 합성.



[0463]

[0464]

화합물 7.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 25ml 환저 플라스크에 화합물 3.1(210mg, 0.37mmol, 1.00당량), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-티아졸(208mg, 0.56mmol, 1.50당량), 메틸벤젠(5ml) 및 Pd(PPh₃)₄(200mg, 0.17mmol, 0.47당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 110℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 137mg(65%)의 화합물 7.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[0465]

화합물 I-141의 합성. 10ml 환저 플라스크에 화합물 7.1(137mg, 0.24mmol, 1.00당량), 트리플루오로아세트산(2ml) 및 디클로로메탄(3ml)을 충전시켰다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(130mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: Xbridge Prep 페닐 5μm, 19*150mm; 이동 상: 물(0.05% NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(6.0% CH₃CN에서 11.5분 내에 50.0%까지); 검출기: 220/254nm. 43.9mg(36%)의 화합물 I-141이 백색 고체로서 수득되었다.

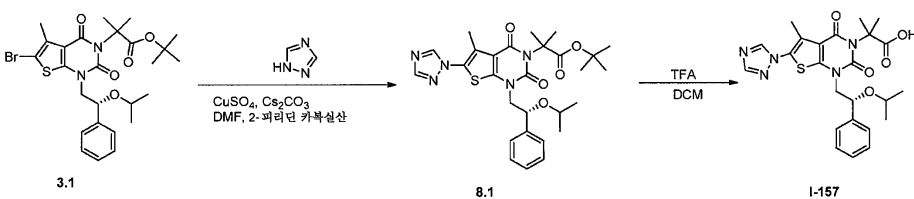
MS

(ES): *m/z* 514 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.99-1.05 (m, 6H), 1.82-1.84 (d, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 7.31-7.35 (t, 1H), 7.39-7.43 (t, 2H), 7.47-7.49 (d, 2H), 7.66-7.66 (d, 1H), 7.83-7.84 (d, 1H).

[0466]

[0468]

실시예 8:
2-메틸-2-[5-메틸-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-157)의 합성.



[0469]

[0470]

화합물 8.1의 합성. 8ml 밀폐된 관에 1H-1,2,4-트리아졸(100mg, 1.45mmol, 8.19당량), 화합물 3.1(100mg, 0.18mmol, 1.00당량), 피리딘-2-카복실산(70mg, 0.57mmol, 3.22당량), CuSO₄(5ml), N,N-디메틸포름아미드(100mg, 1.37mmol, 7.74당량) 및 Cs₂CO₃(70mg, 3.22당량)를 충전시켰다. 상기 반응 혼합물을 170℃에서 30분 동안 마이크로웨이브 방사선으로 조사하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 NH₄Cl(포화)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수득된 용액을 2x20ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 30mg(31%)의 화합물 8.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[0471]

화합물 I-157의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 8.1(57mg, 0.10mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(10ml) 및 트리플루오로아세트산(2ml)을 충전시켰다. 수득된 용액을 30℃에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(50:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 상기 조 생성

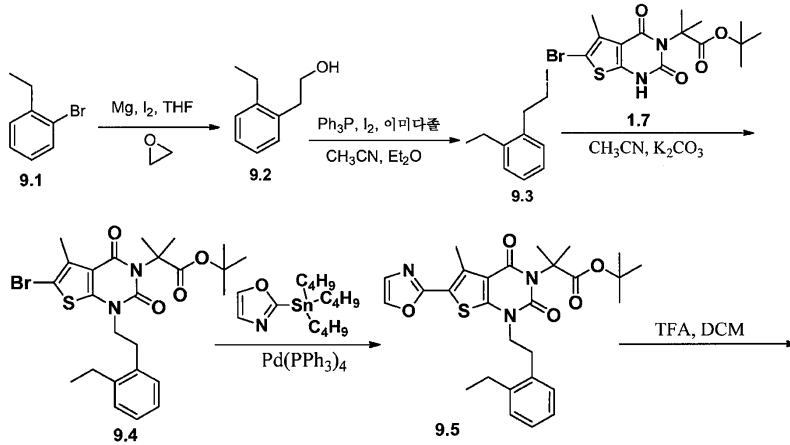
물(60mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5 μ m; 이동상: 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(5.0% CH₃CN에서 10분 내에 50.0%까지, 2분 내에 95.0%까지, 2분 내에 5.0%로 강하시킴); 검출기: UV 254/220nm. 정제에 의해 9.9mg(19%)의 화합물 I-157이 백색 고체로서 수득되었다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.06 (m, 6H), 1.82 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).
MS (ES): 498 m/z (M+H)⁺.

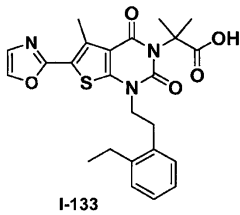
[0472]

[0474]

실시예 9: 2-[1-[2-(2-에틸페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-133)의 합성.



[0475]



[0476]

[0477]

화합물 9.2의 합성. N₂로 보호된 250ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(100ml), Mg(1.0g, 41.67mmol, 2.14당량) 및 I₂(0.010g)를 넣었다. 그런 다음, THF(15ml) 중의 1-브로모-2-에틸벤젠(3.6g, 19.45mmol, 1.00당량)의 용액을 적가하였다. 수득된 혼합물을 1시간 동안 환류하에 가열하였다. 이어서, 이것을 0°C로 냉각시키고, 옥시란(50ml)을 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.83g(63%)의 2-(2-에틸페닐)에탄-1-올이 무색 오일로서 수득되었다.

[0478]

화합물 9.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 에테르(10ml), CH₃CN(5ml) 및 2-(2-에틸페닐)에탄-1-올(900mg, 5.99mmol, 1.00당량)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 이미다졸(570mg, 8.38mmol, 1.40당량), PPh₃(2.20g, 8.39mmol, 1.40당량) 및 I₂(1.98g, 7.80mmol, 1.30당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 Na₂SO₃ 포화 용액을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.16g(74%)의 1-에틸-2-(2-요오도에틸)벤젠이 무색 오일로서 수득되었다.

[0479]

화합물 9.4의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 9.3(200mg, 0.50mmol, 1.00당량), 탄산칼륨(205mg, 1.48mmol, 2.99당량), 아세트니트릴(20ml) 및 1-에틸-2-(2-요오도에틸)벤젠(258mg, 0.99mmol, 2.00당량)을 첨가하였다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 환류하에 가열하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상

기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 220mg(83%)의 화합물 9.4가 백색 고체로서 수득되었다.

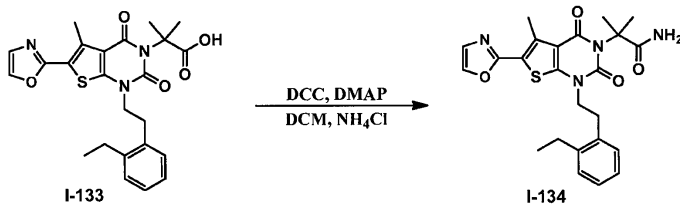
[0480] 화합물 9.5의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 50ml 환저 플라스크에 화합물 9.4(220mg, 0.41mmol, 1.00당량), 톨루엔(20ml), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸(280mg, 0.78mmol, 1.90당량) 및 테트라키스(트리페닐포스판)팔라듐(67mg, 0.06mmol, 0.14당량)을 충전시켰다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 110℃에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:25)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 180mg(84%)의 화합물 9.5가 백색 고체로서 수득되었다.

[0481] 화합물 I-133의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 9.5(180mg, 0.34mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(10ml) 및 트리플루오로아세트산(3ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 130mg(81%)의 화합물 I-133이 백색 고체로서 수득되었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.19 (t, *J*=7.5, 3H), 1.68 (s, 6H), 2.50 (q, *J*=1.8, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.03 (t, *J*=7.8, 2H), 4.04 (t, *J*=7.8, 2H), 7.10-7.21 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H). MS (ES): *m/z* 468 (M+H)⁺, 509 (M+CH₃CN)⁺.

[0482]

[0484] 실시예 10: 2-[1-[2-(2-에틸페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-134)의 합성.



[0485]

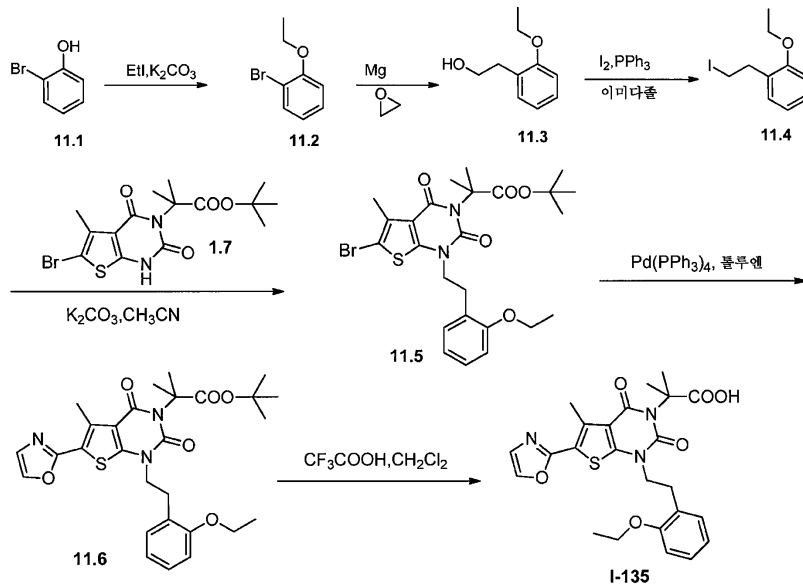
[0486] 화합물 I-134는 화합물 I-121(실시예 4)과 유사한 방식으로 화합물 I-133으로부터 제조되었다. 37.4mg(42%)의 화합물 I-134가 백색 고체로서 단리되었다.

MS (ES): *m/z*

467 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.20 (t, *J*=7.8 Hz, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.67-2.74 (m, 5H), 3.01 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.00 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

[0487]

[0489] 실시예 11: 2-[1-[2-(2-에톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-135)의 합성.



[0490]

[0491]

화합물 11.2의 합성. 500ml 환저 플라스크에 CH_3COCH_3 (200ml), 2-브로모페놀(10.38g, 60.00mmol, 1.00당량), 요오도에탄(28.08g, 180.04mmol, 3.00당량) 및 탄산칼륨(33.12g, 239.64mmol, 3.99당량)을 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 환류하에 가열하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 11.48g(95%)의 1-브로모-2-에톡시벤젠이 무색 오일로서 수득되었다.

[0492]

화합물 11.3의 합성. 질소 불활성 분위기로 유지시킨 250ml 3구 환저 플라스크에 Mg(1.0g, 41.67mmol, 2.09당량) 및 I_2 (10mg)를 넣었다. 이어서, 25ml의 THF 중 1-브로모-2-에톡시벤젠(4.0g, 19.89mmol, 1.00당량)의 용액을 적가하고, 수득된 혼합물을 0.5시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응이 완결된 후, 수득된 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, 옥시란(50ml)을 하나의 분획으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 NH_4Cl (수성)를 첨가하여 켄칭시키고, 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 2.14g(65%)의 2-(2-에톡시페닐)에탄-1-올이 황색 오일로서 수득되었다.

[0493]

화합물 11.4의 합성. 50ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(20ml) 및 2-(2-에톡시페닐)에탄-1-올(1.33g, 8.00mmol, 1.00당량)을 넣었다. 상기 용액을 물/빙욕에서 0°C로 냉각시켰다. 이어서, PPh_3 (2.72g, 10.37mmol, 1.30당량), 이미다졸(707mg, 10.40mmol, 1.30당량) 및 I_2 (2.44g, 9.61mmol, 1.20당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 NaHSO_3 (수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 유기 층을 분리시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.34g(61%)의 1-에톡시-2-(2-요오도에틸)벤젠이 무색 오일로서 수득되었다.

[0494]

화합물 I-135의 합성. 화합물 I-135는 실시예 9와 유사한 방식으로 화합물 11.4 및 1.7로부터 제조되었다. 2개의 단계에서 50% 전체 수율로 백색 고체가 단리되었다.

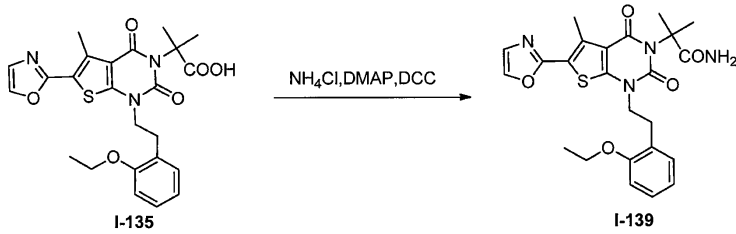
MS (ES):

m/z 484 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 6.84 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H).

[0495]

[0497]

실시예 12: 2-[1-[2-(2-에톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-139)의 합성.



[0498]

[0499]

화합물 I-139는 실시예 10과 유사한 방식으로 화합물 I-135로부터 제조되었다. 백색 고체가 67% 수율로 단리되었다.

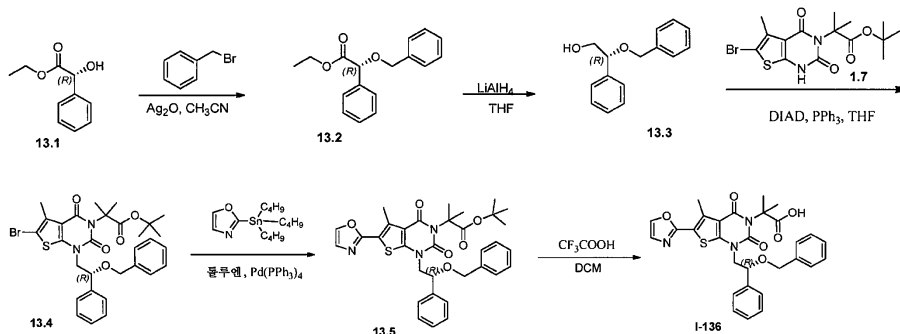
MS (ES): m/z 505 (M+Na)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300

MHz): δ 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

[0500]

[0502]

실시예 13: 2-[1-[(2R)-2-(벤질옥시)-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-136)의 합성.



[0503]

[0504]

화합물 13.2의 합성. 500ml 환저 플라스크에 CH₃CN(250ml) 중의 화합물 13.1(5.2g, 28.86mmol, 1.00당량)의 용액, (브로모메틸)벤젠(14.7g, 85.95mmol, 2.98당량), Ag₂O(10g, 43.29mmol, 1.50당량)를 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 40°C에서 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 6.38g(조 물질)의 화합물 13.2가 황색 오일로서 수득되었다.

[0505]

화합물 13.3의 합성. 500ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(200ml) 및 화합물 13.2(6.38g, 23.60mmol, 1.00당량)를 넣었다. 이어서, 0°C에서 LiAlH₄(898mg, 23.66mmol, 1.00당량)를 서서히 첨가하였다. 수득된 용액을 얼음/염욕에서 2시간 동안 0°C에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 2ml의 NH₄Cl(수성)를 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.80g(33%)의 화합물 13.3이 황색 오일로서 수득되었다.

[0506]

화합물 13.4의 합성. 질소 불활성 분위기로 유지시킨 100ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(10ml), 중간체 1.7(175mg, 0.43mmol, 1.00당량), DIAD(133mg, 0.66mmol, 1.52당량), PPh₃(173mg, 0.66mmol, 1.52당량) 및 화합물 13.3(150mg, 0.66mmol, 1.51당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.422g(조 물질)의 화합물 13.4가 황색 오일로서 수득되었다.

[0507]

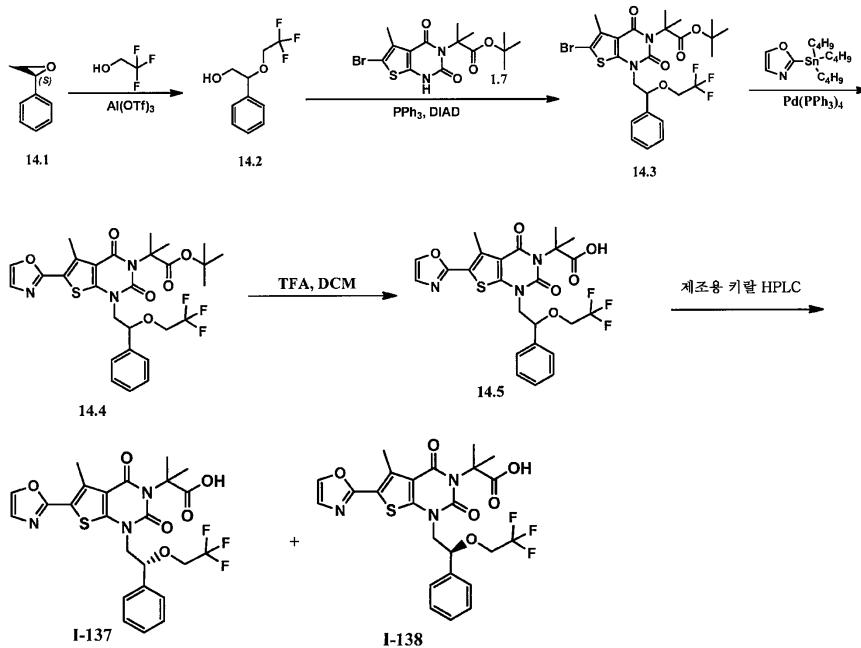
화합물 I-136의 합성. 화합물 I-136은 실시예 9와 유사한 방식으로 화합물 13.4 및 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸로부터 제조되었다. 2개의 단계에서 24% 수율로 백색 고체가 단리되었다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.64 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 3.0 Hz, 3H), 7.42 (m, 6H), 8.24 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H).

[0508]

[0510]

실시예 14: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[2-페닐-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-137)의 합성 및 실시예 15: (S)-2-메틸-2-(5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-(2-페닐-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)프로판산(I-138).



[0511]

[0512]

화합물 14.2의 합성. 25ml 환저 플라스크에 (2S)-2-페닐옥시란(1g, 8.32mmol, 1.00당량), 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올(5ml) 및 비스[(트리플루오로메탄)설포닐옥시]알루미늄 트리플루오로메탄설포네이트(197mg, 0.42mmol, 0.05당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 410mg (22%)의 2-페닐-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에탄-1-올이 무색 오일로서 수득되었다.

[0513]

화합물 14.3의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 25ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 화합물 1.7(300mg, 0.74mmol, 1.00당량), PPh₃(390mg, 1.49mmol, 2.00당량), 2-페닐-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에탄-1-올(310mg, 1.41mmol, 1.89당량), DIAD(300mg, 1.48mmol, 1.99당량)의 용액을 넣었다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 260mg(58%)의 화합물 14.3이 백색 고체로서 수득되었다.

[0514]

화합물 14.4의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 50ml 환저 플라스크에 톨루엔(10ml) 중의 화합물 14.3(260mg, 0.43mmol, 1.00당량), Pd(PPh₃)₄(74mg, 0.06mmol, 0.14당량) 및 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸(231mg, 0.65mmol, 1.43당량)의 용액을 넣었다. 상기 용액을 오일욕에서 밤새 110℃에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 150mg(59%)의 화합물 14.4가 백색 고체로서 수득되었다.

[0515]

화합물 14.5의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 14.4(150mg, 0.25mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(10ml) 및 트리플루오로아세트산(2ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 70mg(52%)의 화합물 14.5가 백색 고체로서 수득되었다.

[0516]

화합물 I-137 및 I-138의 합성. 선행 단계(64mg)의 생성물의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로

정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 에탄올(15.0% 에탄올에서 25 분 동안 유지시킴); 검출기: 220/254nm. 6.8mg(회백색 고체)의 화합물 I-137 및 20mg(회백색 고체)의 화합물 I-138이 수득되었다.

[0517] 화합물 I-137에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 538 (M+H)⁺, 579 (M+ CH₃CN)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.82 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 10.8, 6.9, 1H), 4.23 (dd, J = 11.1, 2.7, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.99 (s, 1H).

[0518]

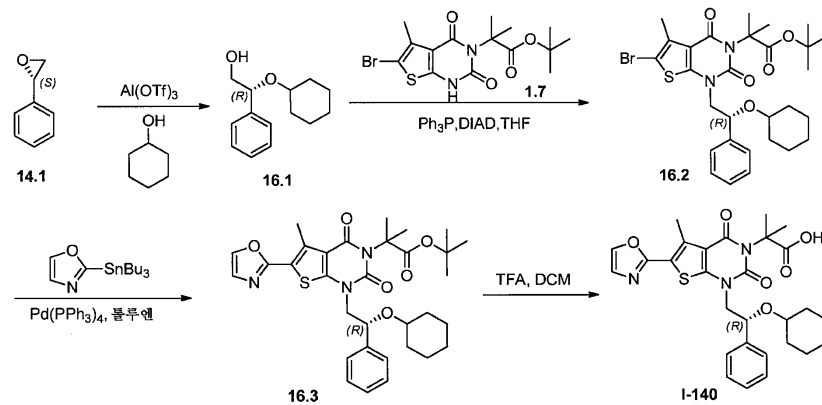
[0519] 화합물 I-138에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 538 (M+H)⁺, 560 (M+ Na)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.82 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 10.8, 6.9, 1H), 4.23 (dd, J = 11.1, 2.7, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.99 (s, 1H).

[0520]

[0522] 실시예 16: 2-[1-[(2R)-2-(사이클로헥실옥시)-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-140)의 합성.



[0523]

[0524] 화합물 16.1의 합성. 50ml 환저 플라스크에 Al(OTf)₃(237mg, 0.50mmol, 0.05당량), 사이클로헥산올(7ml)을 넣었다. 이어서, (2S)-2-페닐옥시란(1.2g, 9.99mmol, 1.00당량)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 물로 세척하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 1g(45%)의 (2R)-2-(사이클로헥실옥시)-2-페닐에탄-1-올이 황색 고체로서 수득되었다.

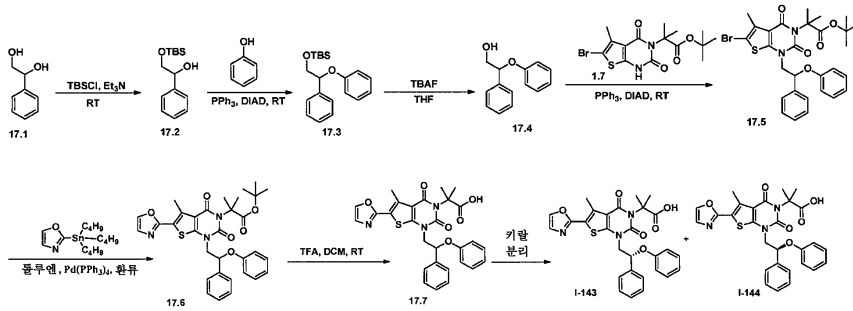
[0525] 화합물 I-140의 합성. 화합물 I-140은 화합물 14.5와 유사한 방식으로 화합물 16.1 및 1.7로부터 제조되었다. 백색 반고체가 화합물 1.7로부터 16% 수율로 단리되었다.

MS:

(ES): m/z 538 (M+H)⁺, 579 (M+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.17-1.61 (m, 10H), 1.84 (d, J = 6.8, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.33-7.50 (m, 5H), 8.00 (s, 1H).

[0526]

[0528] 실시예 17: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[(2S)-2-페녹시-2-페닐에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-143)의 합성 및 실시예 18: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[(2S)-2-페녹시-2-페닐에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-144)의 합성.



[0529]

[0530]

화합물 17.2의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(100ml) 중의 1-페닐에탄-1,2-디올(10g, 72.38mmol, 1.00당량), TBSCl(22g, 145.97mmol, 2.00당량) 및 트리에틸아민(14.7g, 145.27mmol, 2.00당량)의 용액을 넣었다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날, 이것을 150ml의 H₂O로 희석시키고, 상기 혼합물을 3x80ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 17g(93%)의 2-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]-1-페닐에탄-1-올이 백색 오일로서 수득되었다.

[0531]

화합물 17.3의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 100ml 환저 플라스크에 화합물 17.2(20mg, 0.08mmol, 1.00당량), 페놀(15mg, 0.16mmol, 2.00당량), 테트라하이드로푸란(3ml), DIAD(32mg, 0.16mmol, 2.00당량) 및 PPh₃(41mg, 0.16mmol, 2.00당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 15mg(58%)의 3급-부틸디메틸(2-페녹시-2-페닐에톡시)실란이 백색 고체로서 수득되었다.

[0532]

화합물 17.4의 합성. 50ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 화합물 17.3(1.16g, 3.53mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, 0°C에서 TBAF(1.8g, 6.88mmol, 2.00당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 30ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 PE/EA(10/1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 480mg(63%)의 화합물 17.4가 백색 고체로서 수득되었다.

[0533]

화합물 17.7의 합성. 화합물 17.7은 화합물 14.5와 유사한 방식으로 화합물 17.4 및 1.7로부터 제조되었다. 조 생성물이 3개의 단계에서 32% 수율로 단리되었다.

[0534]

화합물 I-143 및 I-144의 합성. 상기 조 생성물(110mg)을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산(0.1% TFA) 및 에탄올(15.0% 에탄올에서 5분에 걸쳐 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 이러한 정제에 의해 6.6mg(9%)의 화합물 I-143이 백색 고체로서, 그리고 15.9mg(21%)의 화합물 I-144가 백색 고체로서 수득되었다.

[0535]

화합물 I-143에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 532 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.79 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.39 (d, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.01 (s, 1H).

[0536]

[0537]

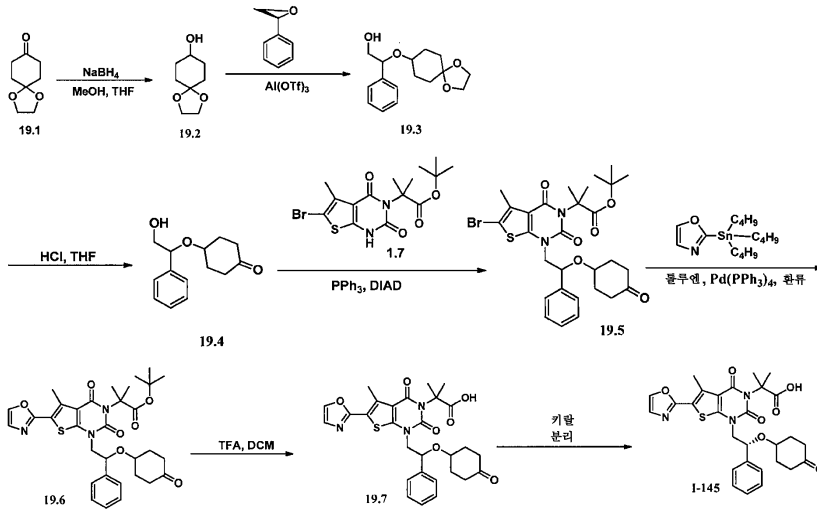
화합물 I-144에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 532 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.79 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.01 (s, 1H).

[0538]

[0540]

실시예 19: (R)-2-메틸-2-(5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-(2-((4-옥소사이클로헥실)옥시)-2-페닐에틸)-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)프로판산(I-145)의 합성.



[0541]

[0542]

화합물 19.2의 합성. 500ml 3구 환저 플라스크에 1,4-디옥사스피로[4.5]테칸-8-온(20g, 128.06mmol, 1.00당량), 메탄올(250ml) 및 NaBH₄(7.3g, 198.23mmol, 1.55당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 150ml의 NH₄Cl(포화, 수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2x300ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 19.6g(97%)의 1,4-디옥사스피로[4.5]테칸-8-올이 무색 오일로서 수득되었다.

[0543]

화합물 19.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 1,4-디옥사스피로[4.5]테칸-8-올(10g, 63.21mmol, 3.80당량), (2S)-2-페닐옥시란(2g, 16.65mmol, 1.00당량) 및 Al(OTf)₃(197mg, 0.42mmol, 0.02당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 2.7g(조 물질)의 화합물 19.3이 무색 오일로서 수득되었다.

[0544]

화합물 19.4의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 19.3(2.7g, 9.70mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(15ml) 및 염화수소(18%)(15ml)를 넣었다. 수득된 용액을 70℃에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 30ml의 탄산나트륨(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.6g(70%)의 화합물 19.4가 무색 오일로서 수득되었다.

[0545]

화합물 19.7의 합성. 화합물 19.7은 화합물 14.5와 유사한 방식으로 화합물 19.4 및 1.7로부터 제조되었다. 담황색 고체가 3개의 단계에서 21% 수율로 단리되었다.

[0546]

화합물 I-145의 합성. 상기 조 생성물(58mg)을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산 및 에탄올(25.0% 에탄올에서 25분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 20.1mg의 백색 고체 생성물이 수득되었다.

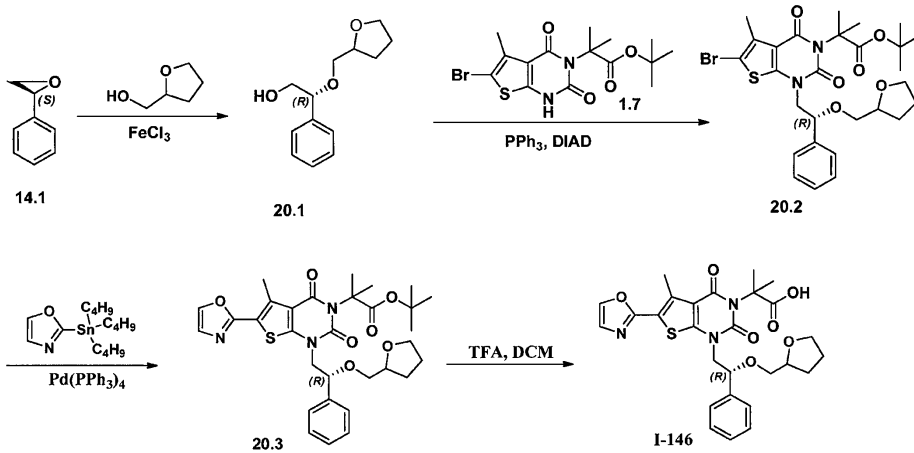
MS (ES): *m/z* 552 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.25 (m, 1H), 1.55 (m, 7H), 1.82 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 7.99 (s, 1H).

[0547]

[0549]

실시예 20: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-(옥솔란-2-일메톡시)-2-페닐에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-146)의 합성.



[0550]

[0551]

화합물 20.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 50ml 환저 플라스크에 (2R)-2-페닐옥시란(1g, 8.32mmol, 1.00당량), 옥솔란-2-일메탄올(5ml) 및 FeCl₃(68mg, 0.42mmol, 0.05당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x10 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 360mg(19%)의 화합물 20.1이 백색 오일로서 수득되었다.

[0552]

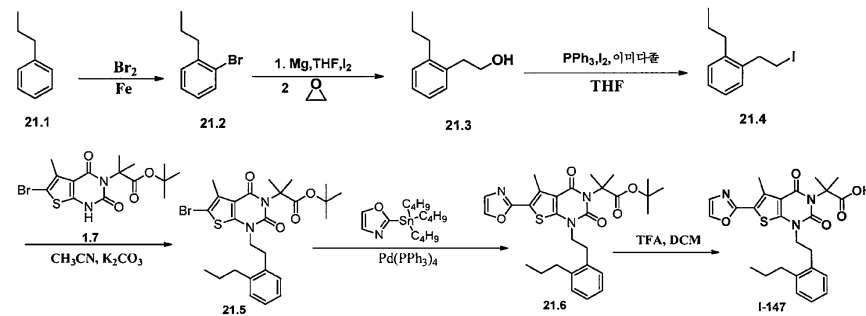
화합물 I-146의 합성. 화합물 I-146은 화합물 14.5와 유사한 방식으로 화합물 20.1 및 1.7로부터 제조되었다.

[0553]

MS (ES): *m/z* 562 (M+Na)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 6H), 4.93-4.92 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.59-3.41 (m, 1H), 3.32-3.13 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.68-1.47 (m, 1H).

[0555]

실시예 21: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[2-(2-프로필페닐)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-147)의 합성.



[0556]

[0557]

화합물 21.2의 합성. 250ml 환저 플라스크에 프로필벤젠(20g, 166.40mmol, 1.00당량) 및 Fe(10g, 178.57mmol, 1.07당량)을 넣었다. 이어서, Br₂(26.6g, 166.45mmol, 1.00당량)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 100ml의 NaHSO₃(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 정제에 의해 29.4g(조 물질)의 1-브로모-2-프로필벤젠이 황색 오일로서 수득되었다.

[0558]

화합물 21.3의 합성. 질소 분위기로 유지시킨 250ml 3구 환저 플라스크에 I₂(10mg, 0.04mmol) 및 Mg(500mg, 20.83mmol, 2.07당량)를 넣었다. 이어서, 테트라하이드로푸란(50ml)에 용해시킨 1-브로모-2-프로필벤젠(2.0g, 10.05mmol, 1.00당량)을 상기 플라스크에 적가하고, 상기 혼합물을 환류하에 가열하였다. 반응이 완결된 후, 수득된 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 옥시란(50ml)을 하나의 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 5ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 고체를 여과제

거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.24g(15%)의 2-(2-프로필페닐)에탄-1-올이 무색 오일로서 수득되었다.

[0559] 화합물 21.4의 합성. 50ml 환저 플라스크에 2-(2-프로필페닐)에탄-1-올(240mg, 1.46mmol, 1.00당량), PPh₃(498 mg, 1.90mmol, 1.30당량), I₂(446mg), 이미다졸(129mg) 및 디클로로메탄(20ml)을 넣었다. 수득된 용액을 30°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 100ml의 NaHSO₃(수성)을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 2x50ml의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 200mg(50%)의 1-(2-요오도 에틸)-2-프로필벤젠이 무색 오일로서 수득되었다.

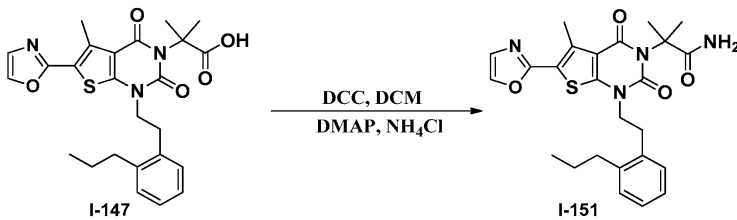
[0560] 화합물 I-147의 합성. 화합물 I-147은 실시예 9와 유사한 방식으로 화합물 21.4 및 1.7로부터 제조되었다. 백색 고체가 3개의 단계에서 45% 수율로 단리되었다.

MS (ES):

m/z 538 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 1.30 (t, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.13 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 7.10-7.15 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).

[0561]

[0563] 실시예 22. 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[2-(2-프로필페닐)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노 [2,3-d]피리미딘-3-일]프로판아미드(I-151)의 합성.



[0564]

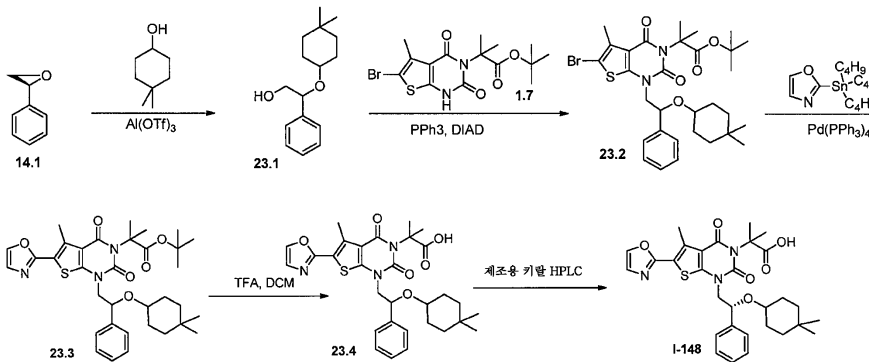
[0565] 화합물 I-151은 화합물 I-121(실시예 4)과 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 11% 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z* 464 (M-NH₂)⁺. ¹H (CD₃OD, 400 MHz):

1.05 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.83 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.11 (t, 3H), 4.11 (t, 2H), 7.19 (ArH, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

[0566]

[0568] 실시예 23. 2-[1-[(2R)-2-[(4,4-디메틸사이클로헥실)옥시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-148)의 합성.



[0569]

[0570] 화합물 23.4의 합성. 화합물 23.4는 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올을 4,4-디메틸사이클로헥산올로 대체시켜 화합물 14.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 화합물 1.7로부터 34% 수율로 단리되었다.

[0571] 화합물 I-148의 정제. 조 화합물 23.4를 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산(0.1% TFA) 및 에탄올(0.1% TFA)(5.0% 에탄올(0.1% TFA)에서 8분 등

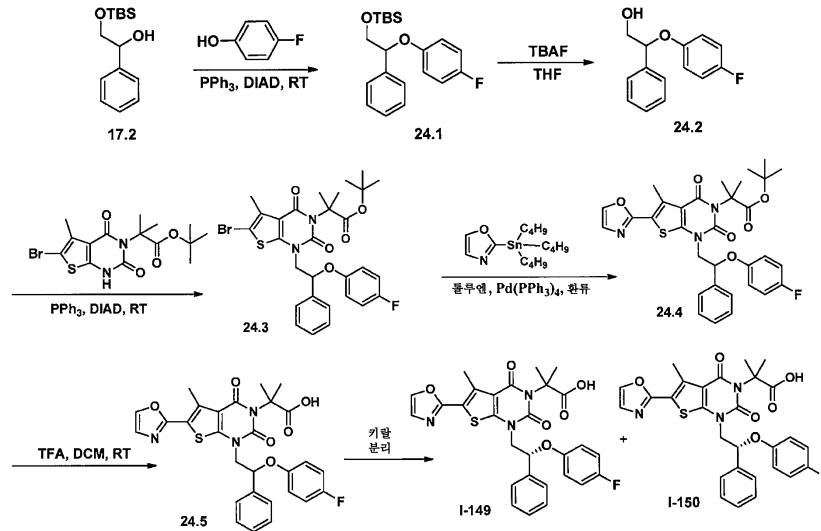
안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 정제에 의해 73mg(36.5%)의 화합물 I-148이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 566 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0.62 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 1.02 (m, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.51 (m, 4H), 1.81 (d, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 8.01 (s, 1H).

[0572]

[0574]

실시예 24: (R)-2-(1-(2-(4-플루오로페녹시)-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-149)의 합성 및 실시예 25: (S)-2-(1-(2-(4-플루오로페녹시)-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-150)의 합성.



[0575]

[0576]

화합물 24.2의 합성. 2-(4-플루오로페녹시)-2-페닐에탄-1-올(24.2)은 페놀을 4-플루오로페놀로 대체시켜 화합물 17.4와 유사한 방식으로 제조되었다. 무색 오일이 약 31% 수율(조 물질)로 단리되었다.

[0577]

화합물 24.5의 합성. 화합물 24.5는 화합물 14.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 화합물 1.7로부터 28% 수율로 단리되었다.

[0578]

화합물 I-149 및 화합물 I-150의 정제. 화합물 24.5(140mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산(0.1% TFA) 및 에탄올(15.0% 에탄올에서 30분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 48.1mg의 백색 고체 생성물이 수득되었다.

[0579]

화합물 I-149에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 550 (M+H)⁺, 591 (M+CH₃CN)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.79 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 4.20 (dd, J = 14.7, 8.7, 1H), 4.36 (dd, J = 14.7, 3.9, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.77-6.89 (m, 4H), 7.29-7.53 (m, 6H), 7.99 (s, 1H).

[0580]

[0581]

화합물 I-150에 대한 분석 데이터:

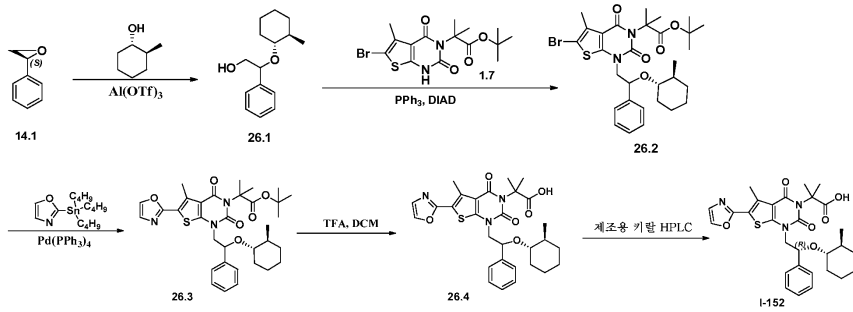
MS (ES): m/z 550 (M+H)⁺, 591 (M+ CH₃CN)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.79 (s, 6H), 2.8 (s, 3H), 4.20 (dd, J = 14.7, 8.7, 1H), 4.36 (dd, J = 14.7, 3.9, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.77-6.89 (m, 4H), 7.29-7.53 (m, 6H), 7.99 (s, 1H).

[0582]

[0584]

실시예 26: 2-메틸-2-[5-메틸-1-[(2R)-2-[[[(1S,2S)-2-메틸사이클로헥실]옥시]-2-페닐에틸]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-152)의 합성.



[0585]

[0586]

화합물 26.1의 합성. 화합물 26.1은 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올을 메틸사이클로hex산-1-올로 대체시켜 화합물 14.2와 유사한 방식으로 제조되었다.

[0587]

화합물 26.4의 합성. 화합물 26.4는 화합물 14.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 화합물 1.7로부터 약 34% 수율로 단리되었다.

[0588]

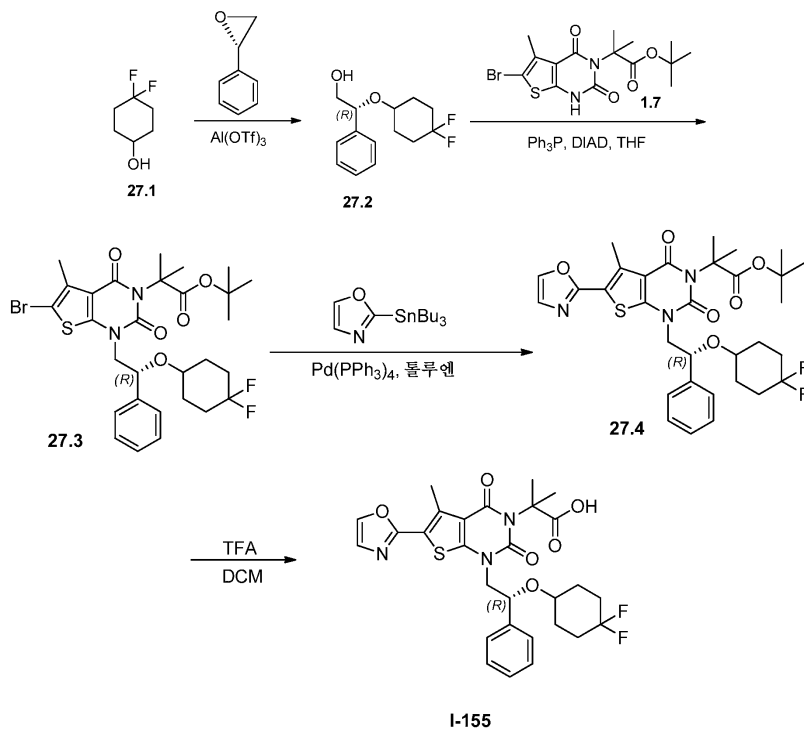
화합물 I-152의 정제. 화합물 26.4(110mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다 (Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산(0.2% TEA) 및 에탄올(0.2% TEA) (2.0% 에탄올(0.2% TEA)에서 20분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 정제에 의해 58.7mg(53%)의 화합물 I-152가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 552 (M+H)⁺, 615 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.76 (d, J = 6.3, 2H), 0.86 (d, J = 6.6 2H), 1.07 (m, 2H), 1.50 (m, 5H), 1.81 (s, 6H), 2.00 (d, J = 14.1, 1H), 2.80 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 7.29-7.49 (m, 6H), 8.00 (s, 1H).

[0589]

[0591]

실시예 27: 2-[1-[(2R)-2-[(4,4-디플루오로사이클로hex실)옥시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-155)의 합성.



[0592]

[0593]

화합물 27.2의 합성. 화합물 27.2는 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올을 4,4-디플루오로사이클로hex산-1-올로 대체시켜 화합물 14.2와 유사한 방식으로 제조되었다. 황색 오일이 18% 수율로 단리되었다.

[0594]

화합물 I-155의 합성. 화합물 I-155는 화합물 14.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 무색 오일이 화합물 1.7로

부터 2% 전체 수율로 단리되었다.

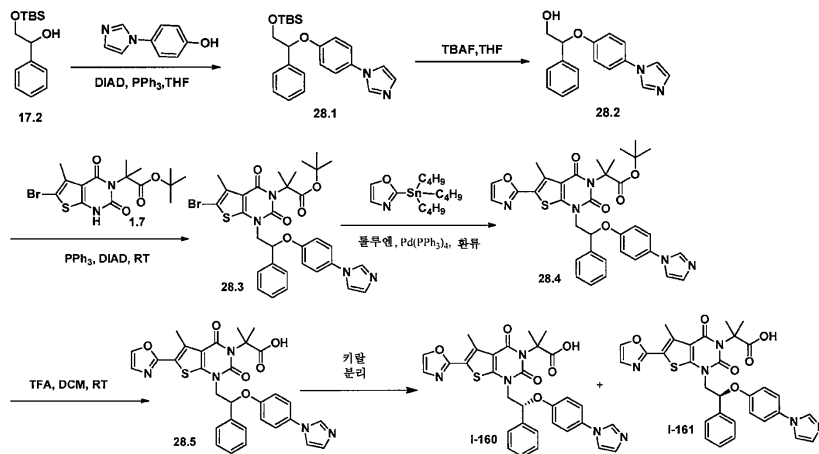
MS (ES): m/z

574 (M+H)⁺, 596 (M+Na)⁺, 637 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 1.54-1.74 (m, 8H), 1.77 (d, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.90 (s, 1H).

[0595]

[0597]

실시예 28: 2-[1-[(2R)-2-[4-(1H-이미다졸-1-일)페녹시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-160)의 합성 및 실시예 29: 2-[1-[(2S)-2-[4-(1H-이미다졸-1-일)페녹시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-161)의 합성.



[0598]

[0599]

화합물 28.2의 합성. 2-[4-(1H-이미다졸-1-일)페녹시]-2-페닐에탄-1-올(28.2)은 페놀을 4-(1H-이미다졸-1-일)페놀로 대체시켜 화합물 17.4와 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 화합물 17.2로부터 25% 수율로 단리되었다.

[0600]

화합물 28.5의 합성. 화합물 28.5는 화합물 14.2를 화합물 28.2로 대체시켜 화합물 14.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 화합물 1.7로부터 약 32% 수율로 단리되었다.

[0601]

화합물 I-160 및 I-161의 정제. 화합물 28.5(148mg, 0.25mmol)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC에 의해 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산(0.1% TFA) 및 에탄올(0.1% TFA) (30% 에탄올에서 70분 동안 유지시킴); 검출기: 220/254nm. 49.5분의 체류 시간을 갖는 분획물을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 0.019g(26%)의 화합물 I-160을 백색 고체로서 수득하였다. 42.0분의 체류 시간을 갖는 분획물을 수집하고, 진공 중에서 농축시켜, 0.023g의 화합물 I-161을 백색 고체로서 수득하였다.

[0602]

화합물 I-160에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 598 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD,

300 MHz): δ 1.76 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

[0603]

[0604]

화합물 I-161에 대한 분석 데이터:

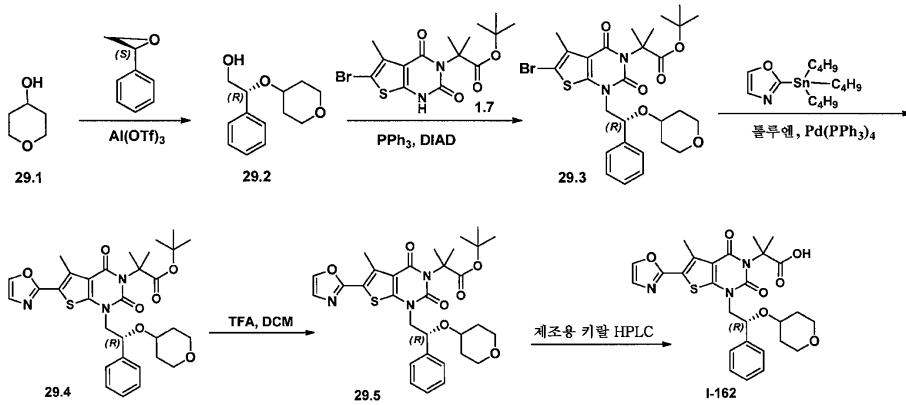
MS (ES): m/z 598 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD,

300 MHz): δ 1.76 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 2.74 (s, 3H), 4.26 (dd, J = 9.0 Hz, 15.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 3.9 Hz, 14.7 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 3.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.27-7.52 (m, 8H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H).

[0605]

[0607]

실시예 29: 2-메틸-2-[5-메틸-1-[(2R)-2-(옥산-4-일옥시)-2-페닐에틸]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-162)의 합성.



[0608]

[0609]

화합물 29.2의 합성. (2R)-2-(옥산-4-일옥시)-2-페닐에탄-1-올(29.2)은 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올을 옥산-4-올로 대체시켜 화합물 14.2와 유사한 방식으로 제조되었다. 무색 오일이 21% 수율로 단리되었다.

[0610]

화합물 29.5의 합성. 화합물 29.5는 화합물 14.2를 화합물 29.2로 대체시켜 화합물 14.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 화합물 1.7로부터 80% 수율로 단리되었다.

[0611]

화합물 I-162의 정제. 화합물 29.5(150mg, 0.28mmol, 1.00당량)를 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 다시 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산(0.1% TFA) 및 에탄올(+ 0.1% TFA; 30% 에탄올에서 13분 동안 유지시킴); 검출기: 220/254nm. 8.5분의 체류 시간을 갖는 분획물을 수집하였다. 이 분획으로부터 0.050g의 화합물 I-162가 백색 고체로서 수득되었다.

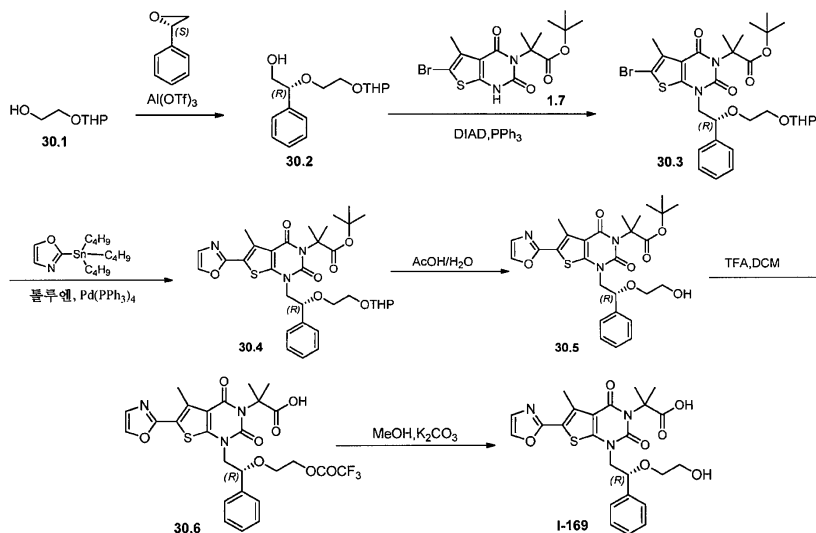
MS (ES): *m/z* 540

(M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.20 (m, 2H), 1.70 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 3.21-3.50 (m, 5H), 3.82 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 8.24 (s, 1H), 12.44 (s, 1H).

[0612]

[0614]

실시예 30: 2-[1-[(2R)-2-(2-하이드록시에톡시)-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-169).



[0615]

[0616]

화합물 30.2의 합성. 화합물 30.2는 화합물 14.2의 합성과 유사한 방식으로 2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에탄올로부터 제조되었다. 무색 오일이 5% 수율로 단리되었다.

[0617]

화합물 30.4의 합성. 화합물 30.4는 화합물 14.4와 유사한 방식으로 제조되었다. 황색 고체가 화합물 30.2 및 1.7로부터 40% 전체 수율로 단리되었다.

[0618]

화합물 30.5의 합성. 25ml 환저 플라스크에 화합물 30.4(150mg, 0.27mmol, 1.00당량), AcOH(4ml) 및 물(1ml)을

넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 35°C에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 PE/EA(2:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 상기 조 생성물(100mg)을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: CHIRALPAK AD-H SFC, 5*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산(0.2% TEA) 및 에탄올(0.2% TEA) (10% 에탄올(0.2% TEA)에서 17분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 12.9분의 체류 시간을 갖는 분획물을 수집하였다. 농축에 의해 25mg(17%)의 화합물 30.5를 백색 고체로서 수득하였다.

[0619] 화합물 30.6의 합성. 25ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(5ml), 화합물 30.5(20mg, 0.04mmol, 1.00당량) 및 CF₃COOH(1.5ml)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 정제에 의해 0.020g(조 물질)의 화합물 30.6을 무색 오일로서 수득하였다.

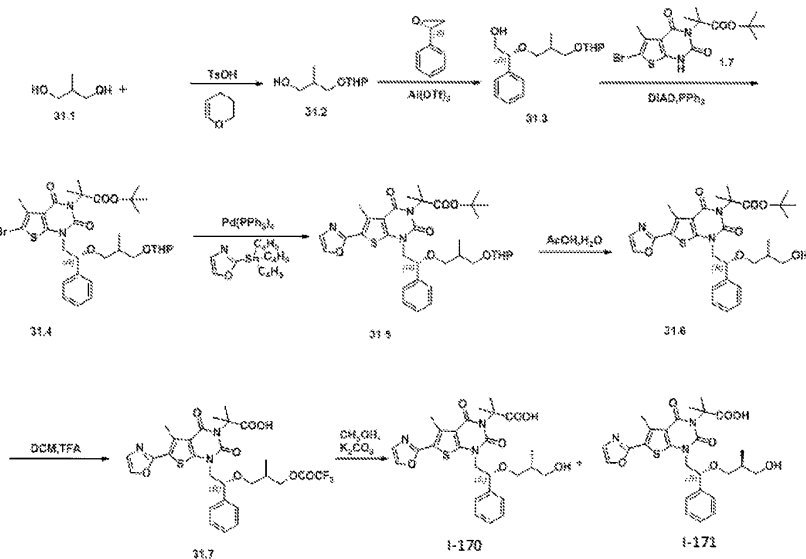
[0620] 화합물 I-169의 합성. 25ml 환저 플라스크에 메탄올(5ml), 화합물 30.6(20mg, 0.03mmol, 1.00당량) 및 탄산칼륨(30mg, 0.22mmol, 6.46당량)을 넣었다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(30mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5 μ m; 이동 상: 물(50mM NH₄CO₃) 및 CH₃CN(5.0% CH₃CN에서 10분 내에 45.0%까지, 2분 내에 95.0%까지, 2분 내에 5.0%로 강하시킴); 검출기: UV 254/220nm. 상기 절차에 의해 0.013g(77%)의 화합물 I-169가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 500 (M+H)⁺. ¹H NMR

(CD₃OD, 400 MHz): δ 1.80 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.39-3.49 (m, 3H), 3.59 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H).

[0621]

[0623] 실시예 31: 2-(1-((R)-2-((R)-3-하이드록시-2-메틸프로폭시)-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-170)의 합성 및 실시예 32: 2-(1-((R)-2-((S)-3-하이드록시-2-메틸프로폭시)-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-171)의 합성.



[0624]

[0625] 화합물 31.2의 합성. 50ml 3구 환저 플라스크에 2-메틸프로판-1,3-디올(20g, 221.92mmol, 1.00당량) 및 4-메틸벤젠-1-설폰산(11mg, 0.06mmol)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 3,4-디하이드로-2H-피란(5g, 59.44mmol, 0.27당량)을 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 6.9g(18%)의 2-메틸-3-(옥사-2-일옥시)프로판-1-올이 담황색 액체로서 수득되었다.

[0626] 화합물 31.3의 합성. 화합물 31.3은 화합물 14.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 31.2로부터 제조되었다. 무색 오일이 5% 수율로 단리되었다.

[0627] 화합물 31.7의 합성. 화합물 31.7은 화합물 30.6과 유사한 방식으로 제조되었다. 무색 오일이 화합물 31.3 및

1.7로부터 30% 전체 수율로 단리되었다.

[0628] 화합물 I-170 및 I-171의 합성. 50ml 환저 플라스크에 메탄올(5ml), 화합물 31.7(100mg, 0.16mmol, 1.00당량) 및 칼륨 메탄퍼옥소에이트 칼륨(50mg, 0.36mmol, 2.24당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(100mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ m, 19*150mm; 이동 상: 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(10% CH₃CN에서 2분 내에 27%까지, 27%에서 15분 동안 유지시킴, 2분 내에 95%까지, 2분 내에 10%로 강하시킴); 검출기: UV 254/220nm. 정제에 의해 0.024g(57%)의 화합물 I-170이 백색 고체(tR = 10.28분)로서, 그리고 0.023g(57%)의 화합물 I-171이 또한 백색 고체(tR = 11.62분)로서 수득되었다.

[0629] 화합물 I-170에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 528 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.74-0.81 (m, 3H), 1.81 (m, 7H), 2.83 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.98 (s, 1H).

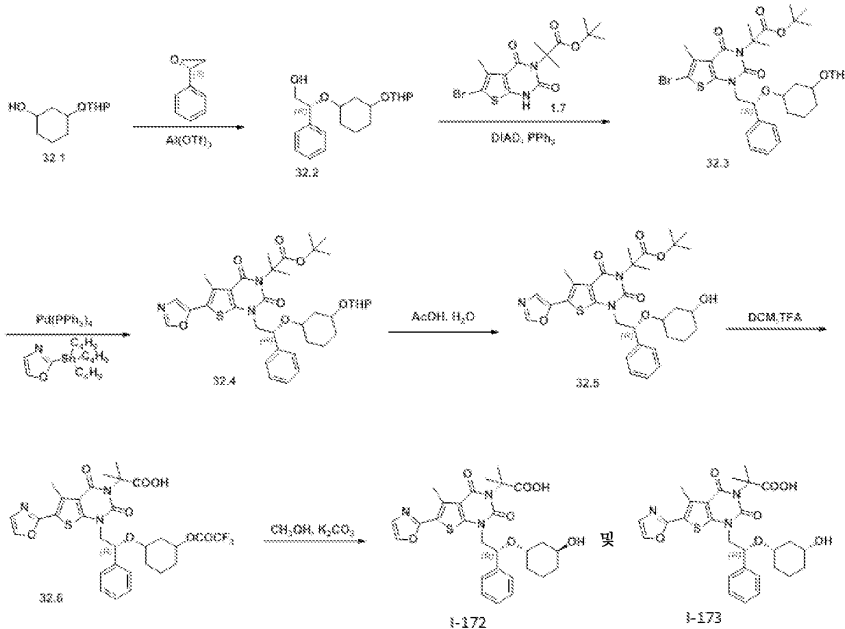
[0630]

[0631] 화합물 I-171에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 528 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.74-0.81 (m, 3H), 1.81 (m, 7H), 2.83 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.98 (s, 1H).

[0632]

[0634] 실시예 32: 2-(1-((R)-2-(((1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실)옥시)-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-172)의 합성 및 실시예 33: 2-(1-((R)-2-(((1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실)옥시)-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-173).



[0635]

[0636] 화합물 32.6의 합성. 화합물 32.6은 화합물 30.6의 합성과 유사한 방식으로 화합물 32.1 및 1.7로부터 제조되었다. 무색 오일이 화합물 1.7로부터 14% 전체 수율로 단리되었다(화합물 32.1로부터 1%).

[0637] 화합물 I-172 및 I-173의 합성. 50ml 환저 플라스크에 메탄올(5ml), 화합물 32.6(100mg, 0.15mmol, 1.00당량) 및 탄산칼륨(80mg, 0.58mmol, 3.76당량)을 넣었다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(100mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19*150mm; 이동 상: 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(17.0% CH₃CN에서 10분 내에 40.0%까지, 2분 내에 95.0%까지, 2분 내에 17.0%로 강하시킴); 검출기: UV 254, 220nm. 정제에 의해 17.2mg(42%)의

화합물 I-172가 백색 고체로서, 그리고 16.1mg(40%)의 화합물 I-173이 또한 백색 고체로서 수득되었다.

[0638] 화합물 I-172에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 554 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.88 (m, 1H), 1.20 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.8, 14.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.6, 15.2$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

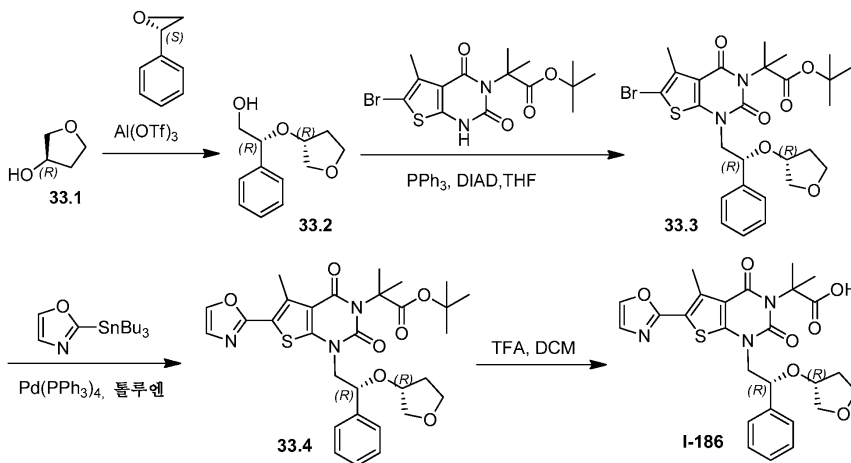
[0639]

[0640] 화합물 I-173에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 554 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.20 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.82 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H).

[0641]

[0643] 실시예 33: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-[(3R)-옥솔란-3-일옥시]-2-페닐에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-186)의 합성.



[0644]

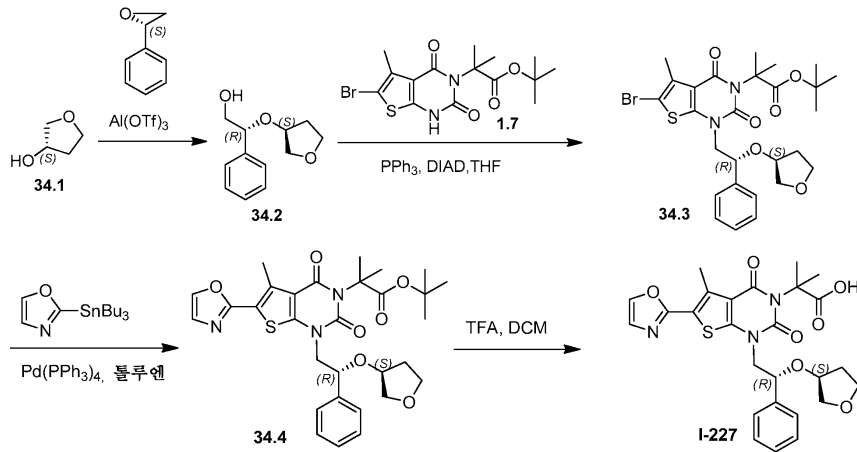
[0645] 화합물 33.4의 합성. 화합물 33.4는 화합물 14.4의 합성과 유사한 방식으로 화합물 33.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 33.1로부터 6% 전체 수율로 단리되었다.

[0646] 화합물 I-186의 합성. 50ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(5ml), 화합물 33.4(120mg, 0.21mmol, 1.00당량) 및 트리플루오로아세트산(1ml)을 넣었다. 상기 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이렇게 하여 수득한 생성물(100mg)을 하기 조건하에 플래쉬 제조용 HPLC로 다시 정제하였다(IntelFlash-1): 컬럼: C18 실리카 겔; 이동 상: 아세토니트릴:물 = 0:100에서 25분 내에 아세토니트릴:물 = 100:0으로 증가시킴; 검출기: UV 254nm. 정제에 의해 72.7mg(67%)의 화합물 I-186이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 526 (M+H)⁺, 548 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.59-1.60 (m, 6H), δ 1.64-1.67 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 6H), 8.19 (s, 1H).

[0647]

[0649] 실시예 34: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]-2-페닐에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-227)의 합성.



[0650]

[0651]

화합물 34.4의 합성. 화합물 34.4는 화합물 33.4의 합성과 유사한 방식으로 합성되었다. 백색 고체가 화합물 34.1로부터 12% 전체 수율로 단리되었다.

[0652]

화합물 I-227의 합성. 50ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(5ml), 화합물 34.4(170mg, 0.29mmol, 1.00당량) 및 트리플루오로아세트산(1ml)을 넣었다. 상기 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이렇게 하여 수득한 생성물(120mg)을 하기 조건하에 플래쉬 제조용 HPLC로 다시 정제하였다(IntelFlash-1): 컬럼: C18 실리카 겔; 이동 상: 아세토니트릴:물 = 0:100에서 29분 내에 아세토니트릴:물 = 100:0으로 증가시킴; 검출기, UV 254nm. 정제에 의해 53.3mg(35%)의 화합물 I-227이 백색 고체로서 수득되었다.

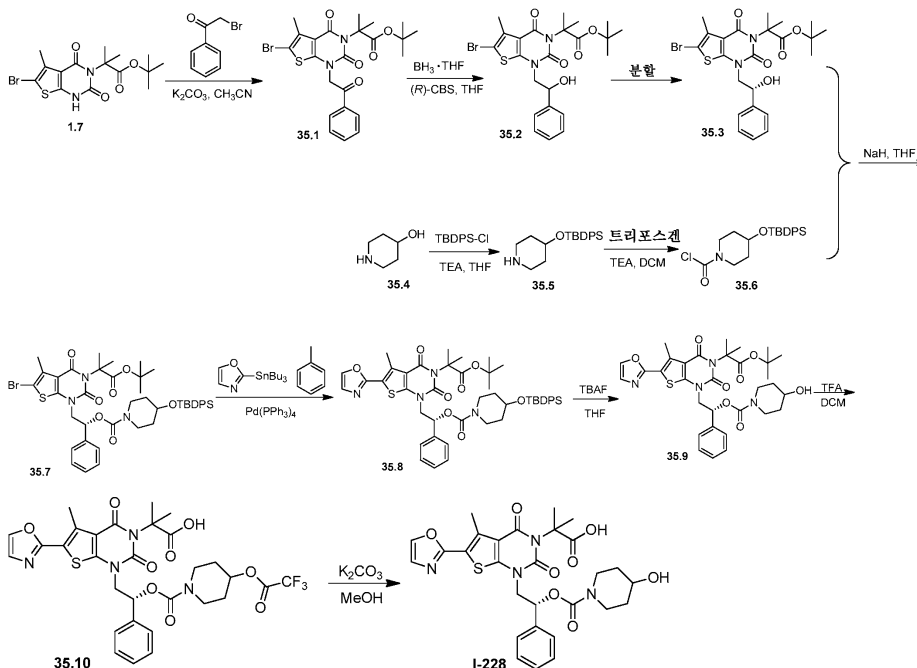
MS (ES): m/z 526 (M+H)⁺, 548

(M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.59-1.60 (m, 6H), 1.64-1.67 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 4H), 3.81-3.88 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 2H), 4.89-4.95 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.43 (t, $J=7.6$, 2H), 7.51 (d, $J=7.2$, 2H), 7.98 (s, 1H).

[0653]

[0655]

실시예 35: 2-[1-[(2R)-2-[(4-하이드록시피페리딘-1-일)카보닐옥시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-228)의 합성.



[0656]

[0657]

화합물 35.5의 합성. 250ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(100ml) 중의 피페리딘-4-올(4g, 39.55mmol,

1.00당량)의 용액, TEA(12g, 118.59mmol, 3.00당량) 및 3급-부틸(클로로)디페닐실란(16g, 58.21mmol, 1.47당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.1g(8%)의 4-[(3급-부틸디페닐실릴)옥시]피페리딘이 무색 오일로서 수득되었다.

[0658] 화합물 35.6의 합성. 50ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(20ml) 중의 4-[(3급-부틸디페닐실릴)옥시]피페리딘(1.00g, 2.95mmol, 1.00당량)의 용액, 트리에틸아민(780mg, 7.71mmol, 2.62당량), 디트리클로로메틸 카보네이트(2.07g, 6.98mmol, 2.37당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 여기서 이것을 40ml의 DCM으로 희석시키고, 3x15ml의 물 및 2x20ml의 염화나트륨(포화)으로 세척하였다. 합한 유기 용액들을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.15g(97%)의 화합물 35.6이 담황색 오일로서 수득되었다.

[0659] 화합물 35.1의 합성. CH₃CN(20ml) 중의 중간체 1.7(1.5g, 3.72mmol, 1.00당량)의 용액에 탄산칼륨(1.54g, 11.14mmol, 3.00당량) 및 2-브로모-1-페닐에탄-1-온(770mg, 3.87mmol, 1.05당량)을 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x30ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 2x40ml의 염화나트륨(포화)으로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.8g(93%)의 화합물 35.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[0660] 화합물 35.2의 합성. 50ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(15ml) 중의 화합물 35.1(1.5g, 2.88mmol, 1.00당량)의 용액 및 (R)-CBS(239mg, 0.86mmol, 0.30당량)를 넣었다. 이어서, 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 BH₃-THF(4ml, 1.50당량)의 용액을 8시간에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 15ml의 NH₄Cl(포화)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x20ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 2x30ml의 염화나트륨(포화)으로 세척하였다. 상기 혼합물을 건조시키고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:15)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.4g(93%)의 화합물 35.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[0661] 화합물 35.3의 합성. 화합물 35.2(1.4g, 2.67mmol, 1.00당량)의 에난티오머들을 하기 조건하에 제조용 SFC로 분리하였다: 컬럼: Phenomenex Lux 5u 셀룰로스-3, 5*25cm, 5μm; 이동 상: CO₂(80%), 메탄올(20%); 검출기: UV 254nm. 정제에 의해 0.98g의 화합물 35.3이 백색 고체로서 수득되었다.

[0662] 화합물 35.7의 합성. 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 화합물 35.3(300mg, 0.57mmol, 1.00당량)의 용액에 0℃에서 N₂하에 수소화나트륨(69mg, 1.73mmol, 3.00당량, 60%)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란(3ml) 중의 화합물 35.6(238mg, 0.59mmol, 1.50당량)의 용액을 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x20ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 2x20ml의 염화나트륨(포화)으로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:6)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 360mg(71%)의 화합물 35.7이 백색 고체로서 수득되었다.

[0663] 화합물 35.8의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 25ml 환저 플라스크에 화합물 35.7(140mg, 0.16mmol, 1.00당량), Pd(PPh₃)₄(28mg, 0.02mmol, 0.15당량), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸(85mg, 0.24mmol, 1.51당량) 및 톨루엔(5ml)을 넣었다. 수득된 용액을 110℃에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:40)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 100mg(72%)의 화합물 35.8이 무색 오일로서 수득되었다.

[0664] 화합물 35.9의 합성. 50ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(5ml) 및 화합물 35.8(100mg, 0.11mmol, 1.00당량)을 넣었다. 이어서, TBAF(33mg, 0.13mmol, 1.11당량)를 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 0.5ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 50mg(69%)의 화합물 35.9가 황색 오일로서 수득되었다.

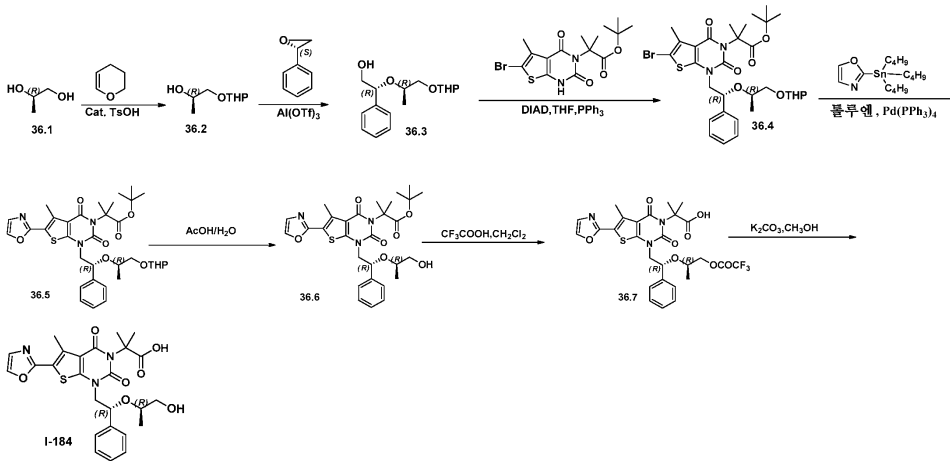
[0665] 화합물 35.10의 합성. 50ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(5ml), 화합물 35.9(50mg, 0.08mmol, 1.00당량) 및 트리플루오로아세트산(1ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 40mg(조 물질)의 화합물 35.10이 무색 오일로서 수득되었다.

[0666] 화합물 I-228의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 35.10(40mg, 0.06mmol, 1.00당량), 탄산칼륨(21mg, 0.15mmol, 2.58당량) 및 메탄올(5ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액의 pH 값을 TFA에 의해 6으로 조절하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 22.7mg(66%)의 화합물 I-228이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 583 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.05-1.40 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.80 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 3.03-3.23 (m, 2H), 3.50-4.16 (m, 4H), 4.33-4.43 (m, 1H), 6.19-6.22 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.51 (m, 5H), 7.99 (s, 1H).

[0667]

[0669] 실시예 36: 2-[1-[(2R)-2-[[[(2R)-1-하이드록시프로판-2-일]옥시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-184)의 합성.



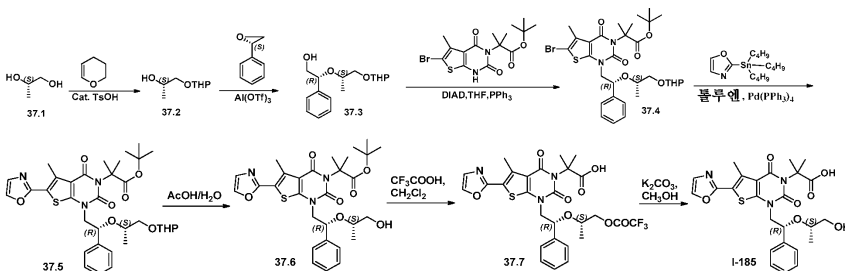
[0670]

[0671] 화합물 I-184는 실시예 31과 유사한 방식으로 제조되었다. 정제: 디클로로메탄/메탄올(40:1)로 전개되는 박층 크로마토그래피. 백색 고체가 화합물 36.1로부터 0.17% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 514 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.94 (s, 3H), 1.75-1.78 (d, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 7.24-7.50 (m, 6H), 7.94 (s, 1H).

[0672]

[0674] 실시예 37: 2-[1-[(2R)-2-[[[(2S)-1-하이드록시프로판-2-일]옥시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-185)의 합성.



[0675]

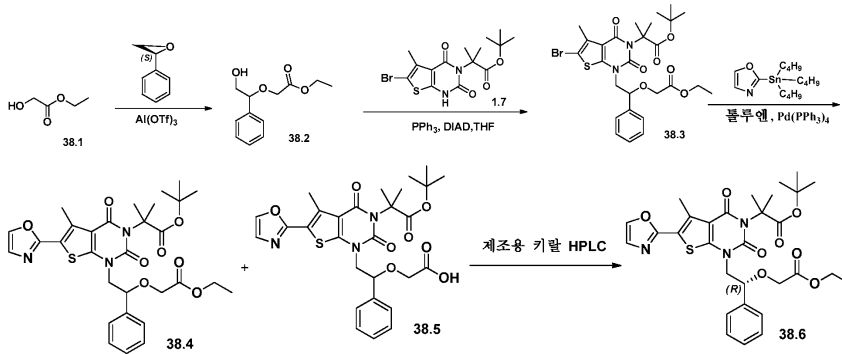
[0676] 화합물 I-185는 실시예 31과 유사한 방식으로 합성되었다. 백색 고체가 화합물 37.1로부터 0.061% 전체 수율로

단리되었다.

MS (ES): m/z 514 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.94 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 6H), 7.94 (s, 1H).

[0677]

실시예 38: 중간체 38.6의 합성.



[0680]

화합물 38.4의 합성. 화합물 38.4는 화합물 14.4의 합성과 유사한 방식으로 화합물 38.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 1.7로부터 16% 전체 수율로 단리되었다(화합물 38.1로부터 1.1%). 부산물 38.5도 단리되었다.

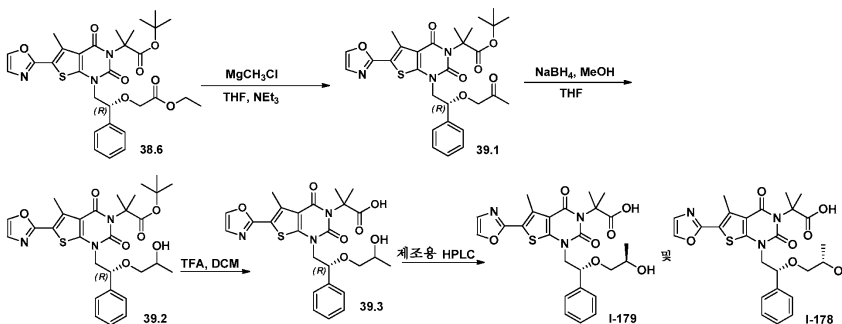
[0681]

화합물 38.6의 합성. 화합물 38.4(240mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다 (Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC(SFC), 2*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산 및 에탄올(25.0% 에탄올에서 25분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254. 160mg의 백색 고체 생성물이 수득되었다.

[0682]

실시예 39: 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시프로폭시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-179)의 합성 및 실시예 40: 2-[1-[(2R)-2-[(2S)-2-하이드록시프로폭시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-178).

[0684]



[0685]

화합물 39.1의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 38.6(160mg, 0.27mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란 (20ml) 및 Et₃N(54.1mg, 0.54mmol, 2.00당량)을 넣었다. 이어서, 클로로(메틸)마그네슘(0.26ml, 3M)을 분획으로 넣었다. 수득된 용액을 -50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 NH₄Cl(포화, 수성)을 첨가하여 퀘칭시켰다. 수득된 용액을 2x30ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:15)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 40mg(26%)의 화합물 39.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[0686]

화합물 39.2의 합성. 25ml 환저 플라스크에 화합물 39.1(40mg, 0.07mmol, 1.00당량), 메탄올(10ml) 및 NaBH₄(2.6mg, 0.07mmol, 0.98당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상

[0687]

기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2x15ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 30mg(75%)의 화합물 39.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[0688] 화합물 39.3의 합성. 25ml 환저 플라스크에 화합물 39.2(30mg, 0.05mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(5ml) 및 트리플루오로아세트산(1ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 전개시키는 박층 크로마토그래피로 정제하여, 20mg (74%)의 화합물 39.3을 백색 고체로서 수득하였다.

[0689] 화합물 I-179 및 I-178의 분할. 화합물 39.3(20mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다 (Waters): 컬럼: XBridge Prep 페닐 OBD 5 μ m, 19*150mm; 이동 상: 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(5.0% CH₃CN에서 10분 내에 95.0%까지, 2분 동안 95.0%에서 유지시킨 후, 2분 내에 5.0%로 강하시킴); 검출기: UV 254/220nm. 정제에 의해 6.7mg(34%; tR = 8.55분)의 화합물 I-179가 백색 고체로서, 그리고 2.3mg(12%, tR = 9.47분)의 화합물 I-178이 백색 고체로서 수득되었다.

[0690] 화합물 I-179에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 514 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.94 (d, *J* = 6.3Hz, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.22-7.46 (m, 6H), 7.92 (s, 1H).

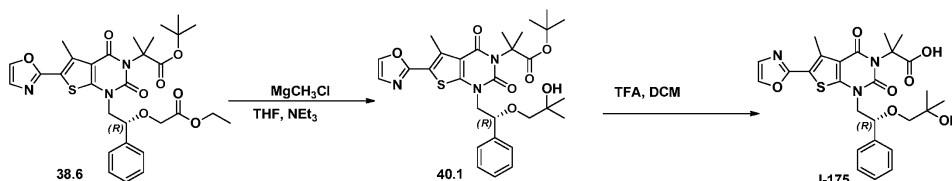
[0691]

[0692] 화합물 I-178에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 514 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.94 (d, *J* = 6.3Hz, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.22-7.48 (m, 6H), 7.93 (s, 1H).

[0693]

[0695] 실시예 40: 2-[1-[(2R)-2-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-175)의 합성.



[0696]

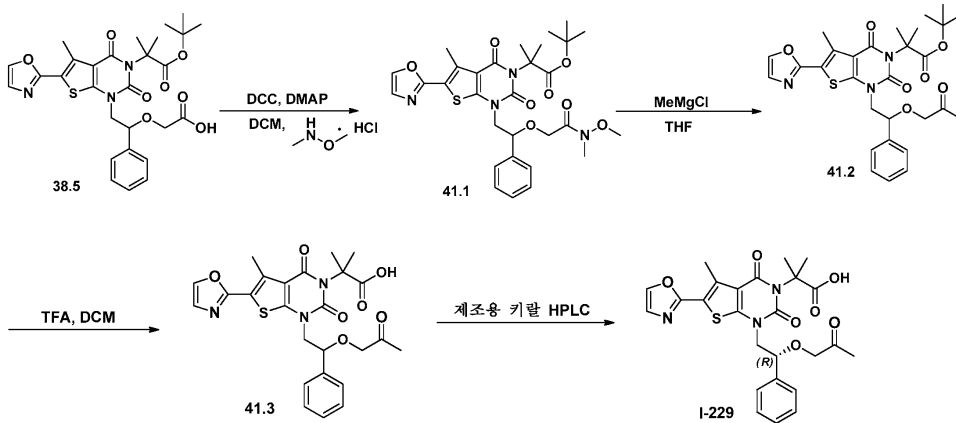
[0697] 화합물 40.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 25ml 환저 플라스크에 중간체 38.6(160mg, 0.27mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(10ml), Et₃N(54.1mg, 0.54mmol, 2.00당량)을 넣었다. 이어서, 클로로(메틸)마그네슘(0.26ml, 3 M)을 -78 $^{\circ}$ C에서 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 -50 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 NH₄Cl(포화, 수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x15 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 40mg(26%)의 화합물 40.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[0698] 화합물 I-175의 합성. 25ml 환저 플라스크에 화합물 40.1(40mg, 0.07mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(5ml) 및 트리플루오로아세트산(1ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 23.4mg(65%)의 화합물 I-175가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 528 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 2.76 (s, 6H), 3.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 14.4, 9.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.4, 3.9 Hz, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H), 7.92 (s, 1H).

[0699]

[0701] 실시예 41: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-(2-옥소프로폭시)-2-페닐에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-229)의 합성.



[0702] 화합물 41.1의 합성. 화합물 I-229는 화합물 I-121(실시예 4)과 유사한 방식으로 제조되었다. 100mg(46%)의 화합물 41.1이 백색 고체로서 단리되었다.

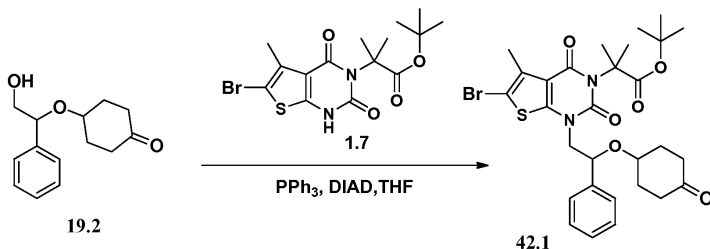
[0704] 화합물 41.2의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 50ml 3구 환저 플라스크에 화합물 41.1(100mg, 0.16mmol, 1.00당량) 및 테트라하이드로푸란(10ml)을 넣었다. 이어서, 클로로(메틸)마그네슘(3M)(0.05ml, 2.00당량)을 -50°C 에서 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 55mg(59%)의 화합물 41.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[0705] 화합물 41.3의 합성. 10ml 환저 플라스크에 트리플루오로아세트산(1ml), 화합물 41.2(55mg, 0.10mmol, 1.00당량) 및 디클로로메탄(5ml)을 넣었다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(40:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 10mg(20%)의 화합물 41.3이 백색 고체로서 수득되었다.

[0706] 화합물 I-229의 합성. 상기 조 생성물(1g)을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μm ; 이동 상: 핵산(0.1% TFA) 및 에탄올(0.1% TFA) (15% 에탄올(0.1% TFA)에서 30분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 정제에 의해 3.0mg(30%)의 화합물 I-229가 백색 고체로서 수득되었다.

[0707] MS (ES): m/z 512 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.82 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.88-4.07 (m, 3H), 4.26 (d, 1H), 4.94 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.38-7.49 (m, 5H), 7.98 (s, 1H).

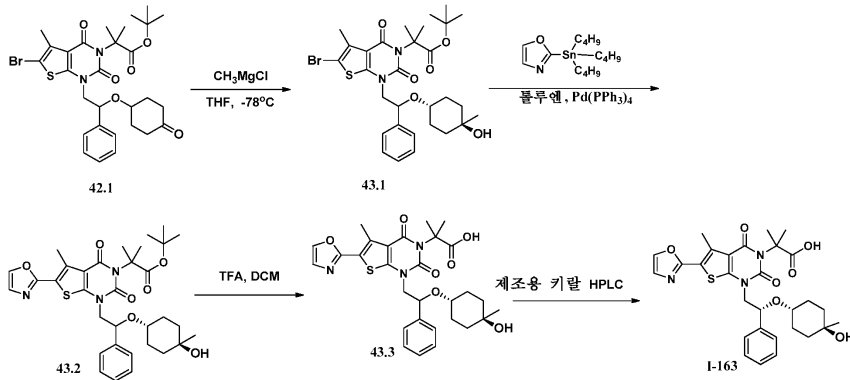
[0709] 실시예 42: 중간체 42.1의 합성.



[0710] 중간체 42.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 250ml 3구 환저 플라스크에 화합물 19.2(1.6g, 6.83mmol, 1.84당량), 테트라하이드로푸란(60ml), DIAD(1.5g, 7.42mmol, 1.99당량), PPh₃(1.9g, 7.24mmol, 1.95당량) 및 화합물 1.7(1.5g, 3.72mmol, 1.00당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다.

다. 정제에 의해 1g(43%)의 중간체 42.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[0713] 실시예 43: 2-(1-((R)-2-(((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)옥시)-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-163)의 합성.



[0714]

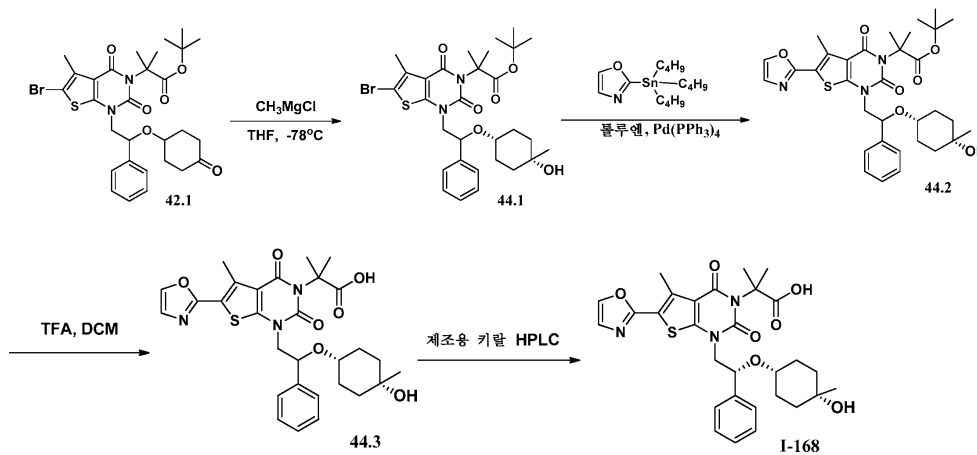
[0715] 화합물 43.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 50ml 3구 환저 플라스크에 중간체 42.1(500mg, 0.81mmol, 1.00당량) 및 테트라하이드로푸란(25ml)을 넣었다. 이어서, 클로로(메틸)마그네슘(0.52ml, 3M)을 -78°C에서 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 액체 질소욕에서 4시간 동안 -50°C에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 NH₄Cl(포화, 수성)을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 2x30ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 125mg(24%)의 화합물 43.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[0716] 화합물 I-163의 합성. 화합물 I-163은 실시예 14와 유사한 방식으로 화합물 43.1로부터 제조되었다. 정제 조건: 화합물 43.3(40mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5µm; 이동 상: 헥산 및 에탄올(20.0% 에탄올에서 12분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 6.8mg(백색 고체)의 생성물이 화합물 42.1로부터 0.13% 전체 수율로 수득되었다.

[0717]

MS (ES): m/z 568 (M+H)⁺, 590 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.91 (s, 3H), 1.03 (m, 2H), 1.21-1.42 (m, 6H), 1.61 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.61-4.07 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 6H), 8.17 (s, 1H).

[0719] 실시예 44: 2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)옥시)-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-168)의 합성.



[0720]

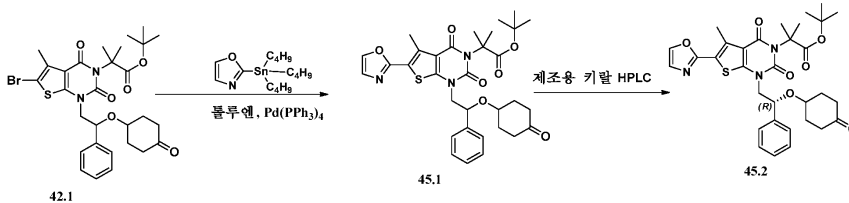
[0721] 화합물 I-168은 실시예 43과 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 화합물 42.1로부터 5.1% 전체 수율로

단리되었다.

MS (ES): m/z 568 (M+H)⁺, 590 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.81 (s, 3H), 0.99 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.25-1.61 (m, 5H), 1.78 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.25-7.47 (m, 6H), 7.95 (s, 1H).

[0722]

실시예 45: 중간체 45.2의 합성.

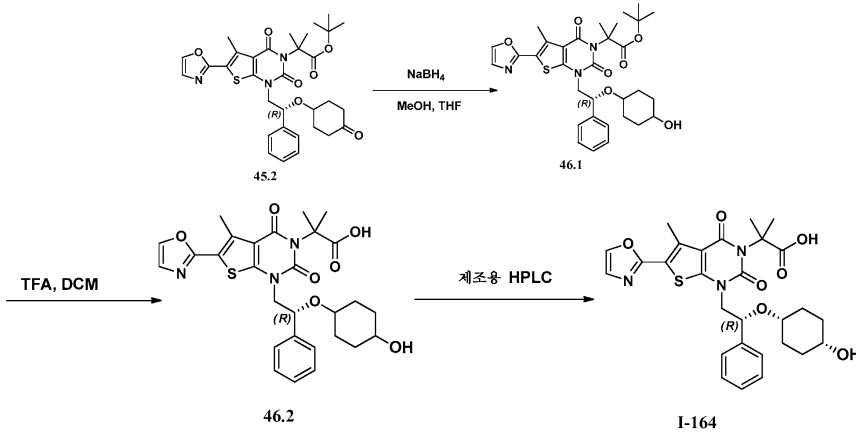


[0725]

[0726] 화합물 45.1의 합성. 화합물 45.1은 화합물 I-120(실시예 2)의 합성과 유사한 방식으로 2-(트리부틸스테인)옥사졸 및 화합물 42.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 45% 수율로 단리되었다.

[0727] 중간체 45.2의 합성. 라세미체 45.1(220mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다 (Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산(0.1% TEA) 및 IPA(25.0% IPA에서 40분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 80mg(백색 고체)의 생성물이 수득되었다.

[0729] 실시예 46: 2-[1-[(2R)-2-[4-하이드록시사이클로헥실]옥시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-164)의 합성.



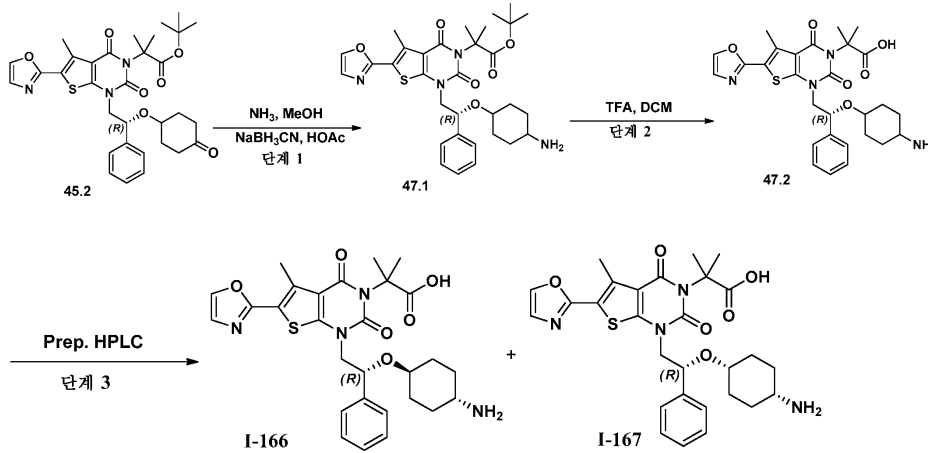
[0730]

[0731] 화합물 46.1의 합성. 50ml 환저 플라스크에 중간체 45.2(40mg, 0.07mmol, 1.00당량), 메탄올(10ml) 및 NaBH₄(3.7mg, 0.10mmol, 1.53당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 여기서 이것을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 제조용 TLC로 정제하여, 35mg(87%)의 화합물 46.1을 백색 고체로서 수득하였다.

[0732] 화합물 I-164의 합성. 화합물 I-164는 화합물 2.5와 유사한 방식으로 화합물 46.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 46.1로부터 28% 수율로 단리되었다. 정제 조건: 상기 조 생성물(30mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5 μ m, 19*150mm; 이동 상: 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(6.0% CH₃CN에서 14분 내에 50.0%까지); 검출기: UV 254/220nm. 정제에 의해 9mg의 화합물 I-164(tR = 7.86분)이 백색 고체로서 수득되었다.

[0733] MS (ES): m/z 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺, 617 (M+Na+CH₃CN)⁺

[0735] 실시예 47: 2-(1-((R)-2-(((1r,4R)-4-아미노사이클로헥실)옥시)-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-166)의 합성 및 실시예 48: 2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-아미노사이클로헥실)옥시)-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-167)의 합성.



[0736]

[0737] 화합물 47.1의 합성. 50ml 환저 플라스크에 중간체 45.2(40mg, 0.07mmol, 1.00당량), 메탄올/ NH_3 (10ml), 아세트산(4mg, 0.07mmol, 1.01당량) 및 NaBH_3CN (8mg, 0.13mmol, 1.93당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 여기서 이것을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 DCM/메탄올(1:20)로 제조용 TLC로 정제하여, 26 mg(65%)의 화합물 47.1을 백색 고체로서 수득하였다.

[0738] 화합물 47.2. 화합물 47.2는 화합물 2.5와 유사한 방식으로 화합물 47.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 64% 수율로 분리되었다.

[0739] 화합물 I-166 및 I-167의 합성. 화합물 47.2(15mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 분리하였다 (Waters): 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5 μm , 19*150mm; 이동 상: 물(+ 50mM NH_4HCO_3) 및 CH_3CN (20.0% CH_3CN 에서 25분 내에 80.0%까지); 검출기: UV 254/220nm. 0.6mg의 화합물 I-166(t_R = 18.73분; 백색 고체, 화합물 47.2로부터 5.1% 수율) 및 0.5mg의 화합물 I-167(t_R = 22.06분; 백색 고체, 화합물 47.2로부터 1.9% 수율)이 수득되었다.

[0740] 화합물 I-166에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 553 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.82-0.86 (m, 2H), 1.09-1.26 (m, 12H), 1.76-1.95 (m, 10H), 2.77 (s, 3H), 3.41-3.70 (m, 2H), 4.96-5.01 (m, 2H), 7.23-7.47 (m, 6H), 7.93 (s, 1H).

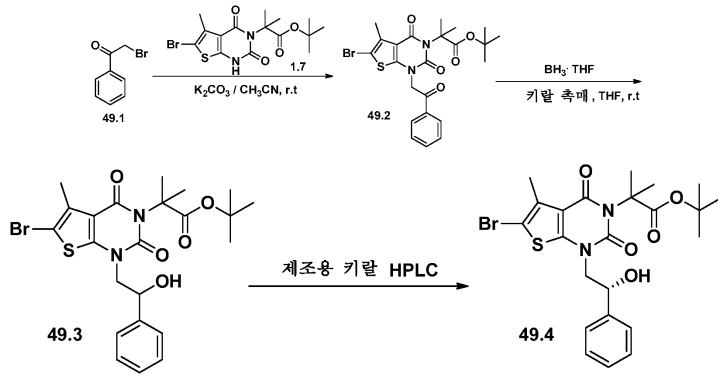
[0741]

[0742] 화합물 I-167에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 553 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.18 -1.78 (m, 14H), 1.90-1.95 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.85-5.04 (m, 1H), 7.25-7.57 (m, 6H), 7.95 (s, 1H).

[0743]

[0745] 실시예 49: 중간체 49.4의 합성.



[0746]

[0747]

화합물 49.2의 합성. CH₃CN(20ml) 중의 화합물 1.7(1.5g, 3.72mmol, 1.00당량)의 용액에 탄산칼륨(1.54g, 11.14mmol, 3.00당량) 및 2-브로모-1-페닐에탄-1-올(770mg, 3.87mmol, 1.05당량)을 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 3x30ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 2x40ml의 염화나트륨(포화)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.8g(93%)의 화합물 49.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[0748]

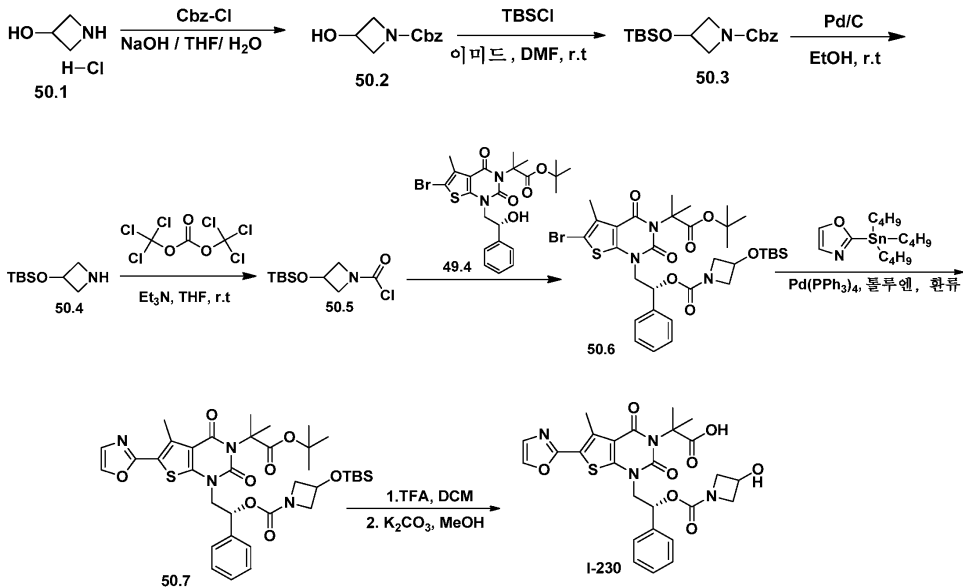
화합물 49.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(15ml) 중의 화합물 49.2(1.5g, 2.88mmol, 1.00당량) 및 (R)-CBS(239mg, 0.86mmol, 0.30당량)의 용액을 넣었다. 이어서, 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 BH₃-THF(4ml, 1.50당량)의 용액을 8시간 내에 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 15ml의 NH₄Cl(포화, 수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 3x20ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 2x30ml의 염화나트륨(포화)으로 세척하였다. 상기 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:15)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.4g(93%)의 화합물 49.3이 백색 고체로서 수득되었다.

[0749]

화합물 49.4의 합성. 화합물 49.3(1.4g, 2.67mmol, 1.00당량)의 에난티오머들을 하기 조건하에 제조용 SFC로 분리하였다: 컬럼: Phenomenex Lux 5u 셀룰로스-3, 5*25cm, 5μm; 이동 상: CO₂(80%), 메탄올(20%); 검출기: UV 254nm. 정제에 의해 0.98g의 화합물 49.4가 백색 고체로서 뿐만 아니라 0.3g의 3급-부틸 2-[6-브로모-1-[(2S)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판노에이트가 또한 백색 고체로서 수득되었다.

[0751]

실시예 50: 2-[1-[(2R)-2-[(3-하이드록시아세티딘-1-일)카보닐옥시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-230)의 합성.



[0752]

[0753]

화합물 50.2의 합성. 물(10ml) 및 테트라하이드로푸란(25ml) 중의 아제티딘-3-올 하이드록로라이드(2g, 18.26mmol, 1.00당량) 및 수산화나트륨(1.53g, 38.25mmol, 2.10당량)의 용액에 0℃에서 Cbz-Cl(3.27g, 19.17mmol, 1.05당량)을 30분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 3x30ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 2x40ml의 염화나트륨(포화)으로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 2.0g(53%)의 벤질 3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트(50.2)가 담황색 액체로서 수득되었다.

[0754]

화합물 50.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 벤질 3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트(2.15g, 10.38mmol, 1.00당량), TBSCl(2.34g, 15.60mmol, 1.50당량), 이미다졸(1.27g, 18.68mmol, 1.80당량) 및 N,N-디메틸포름아미드(15ml)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 30ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 3x40ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 2x50ml의 염화나트륨(포화)으로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 3.0g(90%)의 벤질 3-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]아제티딘-1-카복실레이트(50.3)가 담황색 액체로서 수득되었다.

[0755]

화합물 50.4의 합성. 에탄올(15ml) 중의 벤질 3-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]아제티딘-1-카복실레이트(4.2g, 13.06mmol, 1.00당량)의 용액에 물/빙욕에서 0℃에서 팔라듐 탄소(1.3g, 0.30당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켜, 2.2g(90%)의 3-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]아제티딘(50.4)을 담황색 액체로서 수득하였다.

[0756]

화합물 50.5의 합성. 디클로로메탄(20ml) 중의 디트리클로로메틸 카보네이트(2.38g, 8.02mmol, 1.50당량)의 용액에 0℃에서 디클로로메탄(5ml) 중의 3-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]아제티딘(1g, 5.34mmol, 1.00당량)의 용액을 30분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 30분 동안 계속 교반하고, 여기서 0℃에서 디클로로메탄(5ml) 중의 트리에틸아민(810mg, 8.00mmol, 1.50당량)의 용액을 30분 내에 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 중탄산나트륨(포화)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x20ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 2x40ml의 염화나트륨(포화)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:15)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.3g(97%)의 3-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]아제티딘-1-카보닐 클로라이드가 담황색 액체로서 수득되었다.

[0757]

화합물 50.6의 합성. 50ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 화합물 49.4(200mg, 0.38mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, 0℃에서 수산화나트륨(46mg, 1.15mmol, 3.00당량, 60%)을 첨가하였다. 수득된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 여기에 0℃에서 테트라하이드로푸란(3ml) 중의 3-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]아제티딘-1-카보닐 클로라이드(142mg, 0.57mmol, 1.50당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다.

수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하면서 반응시켰다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x20ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 2x20ml의 염수로 세척하였다. 상기 혼합물을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 PE/EA(6/1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 220mg(78%)의 화합물 50.6이 백색 고체로서 수득되었다.

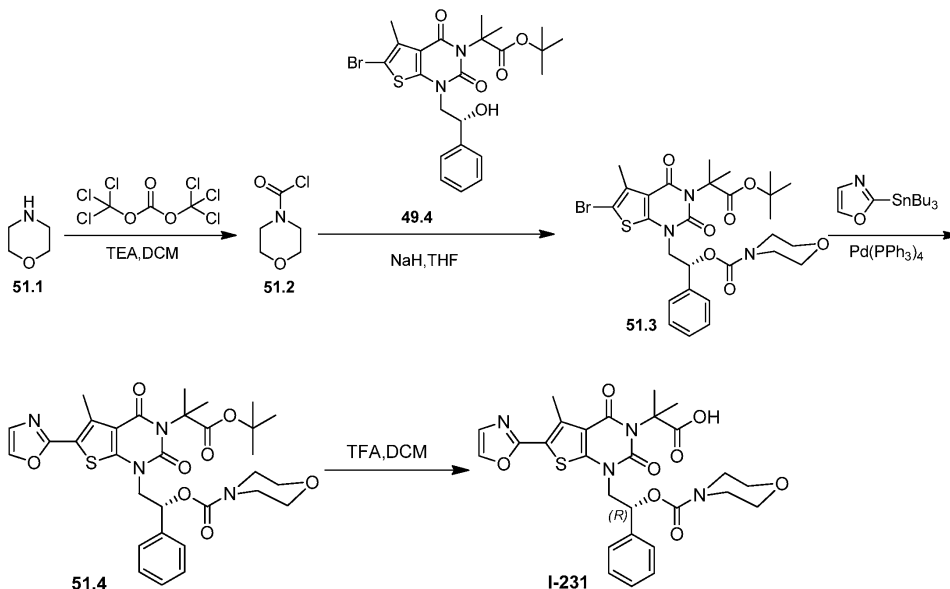
[0758] 화합물 50.7의 합성. 질소로 플라싱된 50ml 환저 플라스크에 톨루엔(10ml), 화합물 50.6(310mg, 0.42mmol, 1.00당량), Pd(PPh₃)₄(97mg, 0.08mmol, 0.20당량) 및 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸(181mg, 0.51mmol, 1.20당량)을 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 환류하에 가열하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.190g(62%)의 화합물 50.7이 백색 고체로서 수득되었다.

[0759] 화합물 I-230의 합성. 50ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(20ml), 화합물 50.7(190mg, 0.26mmol, 1.00당량) 및 트리플루오로아세트산(4ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 여기서 이것을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 5ml의 메탄올에 용해시켰다. 상기 용액의 pH 값을 탄산칼륨에 의해 10으로 조절하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(150mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19*150mm; 이동 상: 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(5% CH₃CN에서 3분 내에 23%까지, 11.5분 동안 23%에서 유지시킨 후, 2분 내에 95%까지, 이어서 2분 내에 5%로 강하시킴); 검출기: UV 254/220nm. 56.5mg(39.5%)의 화합물 I-230이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 555 (M+H)⁺. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 1.72-1.75 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.37-3.80 (m, 2H), 3.97-4.41 (m, 4H), 6.05-6.09 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 7.95 (s, 1H).

[0760]

[0762] 실시예 51: 2-메틸-2-[5-메틸-1-[(2R)-2-[(모르폴린-4-일)카보닐옥시]-2-페닐에틸]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-231)의 합성.



[0763]

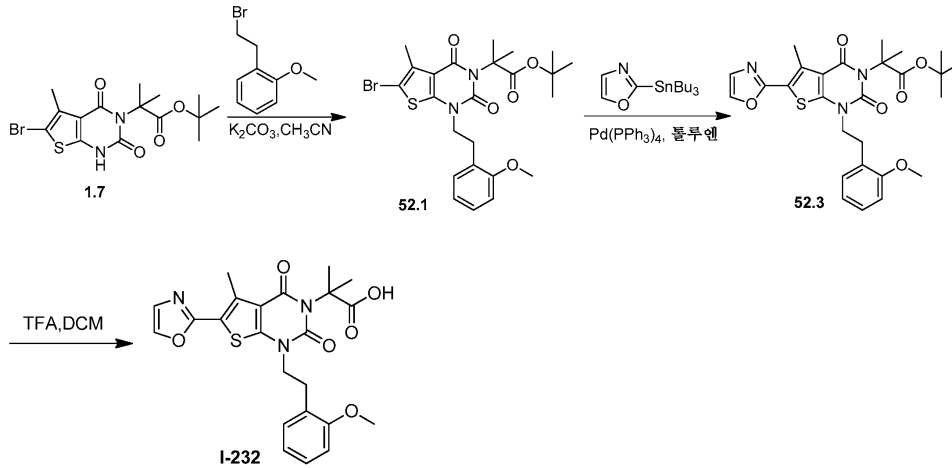
[0764] 화합물 51.2의 합성. 500ml 환저 플라스크에 디트리클로로메틸 카보네이트(10.2g, 34.37mmol, 1.50당량) 및 디클로로메탄(100ml)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 모르폴린(2g, 22.96mmol, 1.00당량)을 2분 내에 교반하면서 적가하였다. 여기에 0°C에서 TEA(4.2g, 41.51mmol, 1.81당량)를 3분 내에 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 100ml의 물을 첨가하여 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 고체를 여과제거하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 2.238g(65%)의 모르폴린-4-카보닐 클로라이드가 담황색 오일로서 수득되었다.

[0765] 화합물 I-231의 합성. 화합물 I-231은 화합물 I-133(실시예 9)과 유사한 방식으로 화합물 51.3 및 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸로부터 제조되었다. 백색 고체가 9% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 569 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.84 (d, $J = 6$ Hz), 2.87 (s, 3H), 3.15-3.64 (m, 8H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.41-4.45 (m, 1H), 6.27-6.30 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 5H), 8.03 (s, 1H).

[0766]

[0768] 실시예 52: 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-232)의 합성.



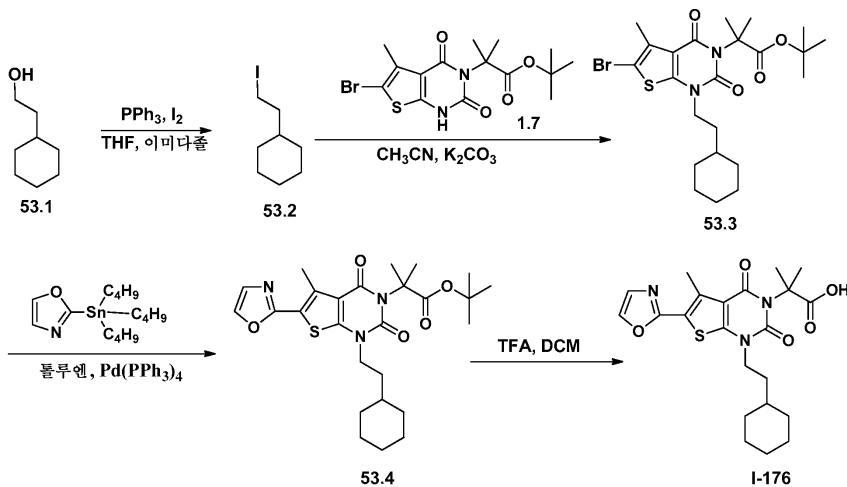
[0769]

[0770] 화합물 I-232는 화합물 I-133(실시예 9)과 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 화합물 1.7로부터 33% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 470 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.79 (s, 6H), 2.78(s, 3H), 3.11-3.16 (t, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.16-4.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.71-6.27 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).

[0771]

[0773] 실시예 53: 2-[1-(2-사이클로헥실에틸)-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-176)의 합성.



[0774]

[0775] 화합물 53.2의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 2-사이클로헥실에탄-1-올(3g, 23.40mmol, 1.00당량), 이미다졸(2g, 29.41mmol, 1.26당량), PPh₃(8g, 30.50mmol, 1.30당량), 테트라하이드로푸란(60ml) 및 I₂(7.7g, 30.31mmol, 1.30당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을

100ml의 중탄산나트륨(포화)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 석유 에테르로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 4.4g(79%)의 (2-요오도에틸)사이클로헥산이 무색 오일로서 수득되었다.

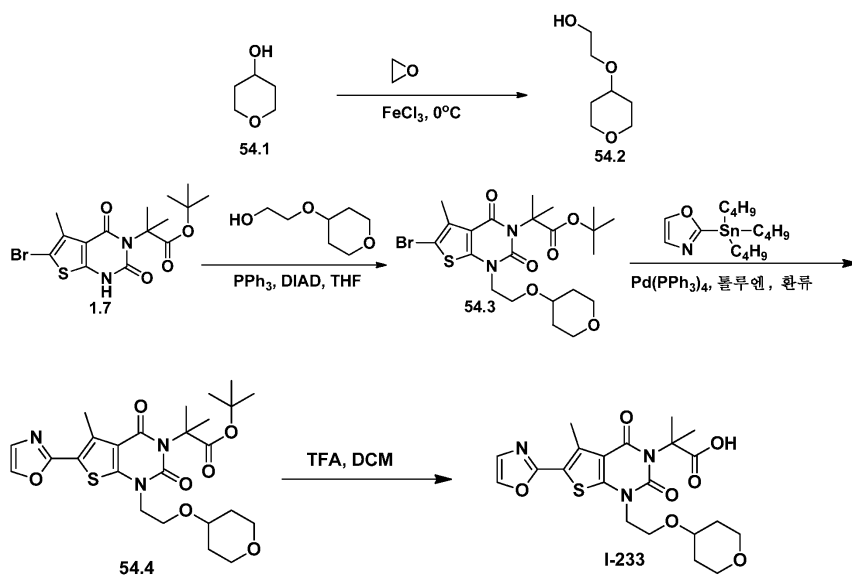
[0776] 화합물 I-176의 합성. 화합물 I-176은 화합물 I-133 실시예 9와 유사한 방식으로 합성되었다. 백색 고체가 화합물 1.7로부터 34% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES):

m/z 446 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0.94 (m, 2H), 1.27 (m, 5H), 1.63 (m, 12H), 2.73 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 12.34 (brs, 1H).

[0777]

[0779] 실시예 54: 2-메틸-2-[5-메틸-1-[2-(옥산-4-일옥시)에틸]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-233)의 합성.



[0780]

[0781] 화합물 54.2의 합성. 50ml 3구 환저 플라스크에 FeCl₃(800mg, 4.94mmol, 0.10당량)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 옥산-4-올(5g, 48.96mmol, 1.00당량)을 첨가하였다. 여기에 0°C에서 옥시란(20ml)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:30-1:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 2.25g(조 물질)의 2-(옥산-4-일옥시)에탄-1-올(54.2)이 무색 오일로서 수득되었다.

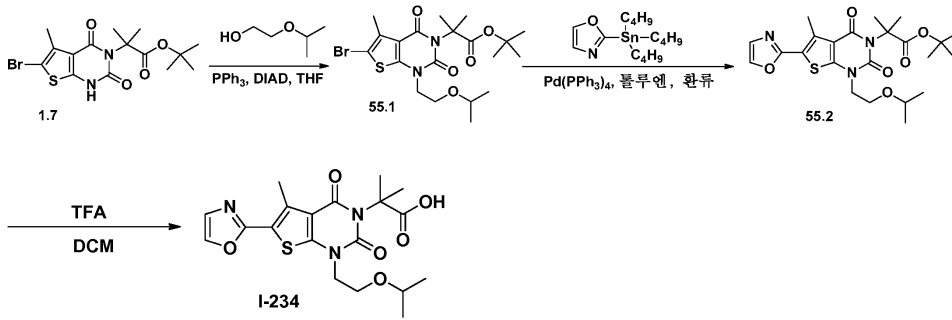
[0782] 화합물 I-233의 합성. 화합물 I-233은 화합물 14.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 화합물 1.7로부터 11% 전체 수율로 단리되었다. 정제: 디클로로메탄/메탄올(30:1:0.15)로 전개되는 박층 크로마토그래피.

MS (ES): m/z

464 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.99 (1H, s), 7.29 (1H, s), 4.17-4.15 (2H, t, *J* = 4.4 Hz), 3.87-3.85 (2H, t, *J* = 4.4 Hz), 3.79-3.75 (2H, m), 3.61-3.58 (1H, m), 3.50-3.33 (2H, m), 2.82 (3H, s), 1.81 (8H, s), 1.53-1.31 (2H, m).

[0783]

[0785] 실시예 55: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-[2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-234)의 합성.



[0786]

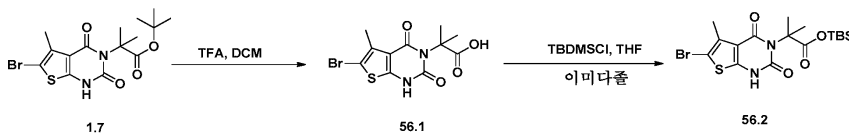
[0787] 화합물 I-234는 화합물 14.5와 유사한 방식으로 화합물 1.7 및 2-(프로판-2-일옥시)에탄-1-올로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 1.7로부터 12% 전체 수율로 단리되었다. 정제: 디클로로메탄/메탄올(40:1)에 의한 제조용 TLC.

MS (ES): m/z 423 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.09-1.11 (d, 6H), 1.87 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.72-3.76 (t, 2H), 4.03-4.10 (t, 2H), 7.26(s, 1H), 7.68 (s, 1H).

[0788]

[0790] 실시예 56: 중간체 56.2의 합성.

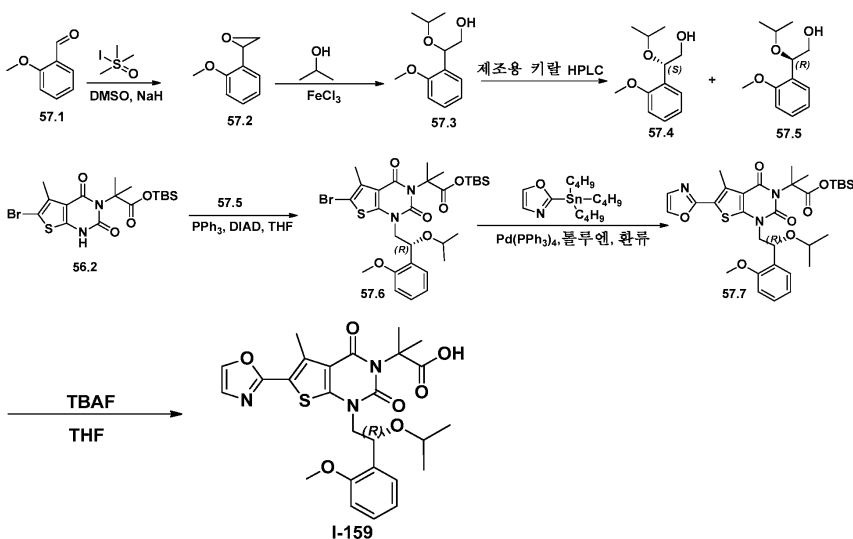


[0791]

[0792] 화합물 56.1의 합성. 250ml 환저 플라스크에 화합물 1.7(4g, 9.92mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(100ml) 및 트리플루오로아세트산(20ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 정제에 의해 3.3g(조 물질)의 화합물 56.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[0793] 중간체 56.2의 합성. 250ml 환저 플라스크에 화합물 56.1(3.3g, 9.51mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(60 ml), 이미다졸(775mg, 10.37mmol, 1.2당량) 및 TBDMSCl(1.7g, 11.26mmol, 1.18당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용시키고, PE/EA(10/1)로 용리시켜, 3.9g(89%)의 화합물 56.2를 백색 고체로서 수득하였다.

[0795] 실시예 57: 2-[1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-159)의 합성.



[0796]

[0797] 화합물 57.2의 합성. 1000ml 3구 환저 플라스크에 DMSO(400ml) 및 수소화나트륨(7g, 175.00mmol, 1.19당량, 60%)을 넣었다. 이어서, S,S-디메틸메탄설폰릴 요오다이드(38g, 172.67mmol, 1.18당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에 15℃에서 DMSO(100ml) 중의 2-메톡시벤즈알데하이드(20g, 146.90mmol, 1.00당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 400ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 1000ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 1000ml의 H₂O로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 정제에 의해 14g(63%)의 2-(2-메톡시페닐)옥시란이 황색 오일로서 수득되었다.

[0798] 화합물 57.3의 합성. 화합물 57.3은 화합물 54.2의 제조와 동일한 방법을 사용하여 제조되었다. 백색 고체가 33% 수율로 단리되었다.

[0799] 화합물 57.5의 합성. 화합물 57.3(8.5g)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다 (Gilson Gx 281): 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산 및 HPLC-등급 에탄올(5% 에탄올에서 12분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 3.3g의 화합물 57.5(tR = 8분)가 수득되었다.

[0800] 화합물 57.6의 합성. 500ml 3구 환저 플라스크에 화합물 56.2(3g, 6.50mmol, 1.00당량), 화합물 57.5(2.73g, 12.98mmol, 2.00당량), 테트라하이드로푸란(150ml) 및 DIAD(1.97g, 9.74mmol, 1.50당량)를 넣었다. 이어서, 0℃에서 테트라하이드로푸란(50ml) 중의 PPh₃(2.55g, 9.72mmol, 1.50당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 4.2g(조 물질)의 화합물 57.6이 황색 고체로서 수득되었다.

[0801] 화합물 57.7의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 500ml 3구 환저 플라스크에 화합물 57.6(4.2g, 6.42mmol, 1.00당량), 톨루엔(100ml), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸(3.44g, 9.61mmol, 1.50당량) 및 Pd(PPh₃)₄(740mg, 0.64mmol, 0.10당량)를 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 110℃에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:25)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.15g(불순함)의 화합물 57.7이 황색 고체로서 수득되었다.

[0802] 화합물 I-159의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 57.7(1.15g, 1.79mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(20ml) 및 TBAF·3H₂O(306mg, 0.97mmol, 0.54당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 583mg(62%)의 화합물 I-159가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 528 (M+H)⁺, 550 (M+Na)⁺, 591 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.98 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 6.95-7.93 (m, 6H).

[0803]

[0805] 실시예 58: 2-[1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-174)의 합성.



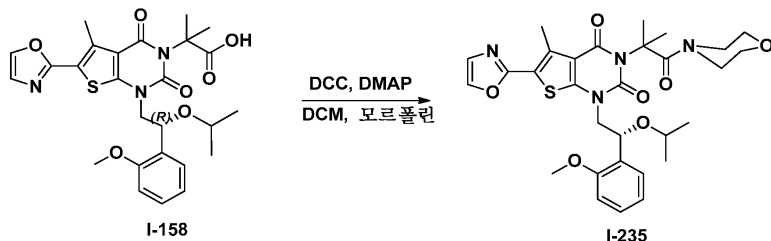
[0806]

[0807] 화합물 I-174는 실시예 4의 방법을 사용하여 화합물 I-158로부터 제조되었다. 정제: 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 전개되는 박층 크로마토그래피. 백색 고체가 52% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 527 (M+H)⁺, 549 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.07 (m, 6H), 1.76-1.77 (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.97-4.12 (m, 2H), 5.28-5.33 (m, 1H), 6.85-6.88 (d, 1H), 6.94-6.99 (t, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.47-7.50 (d, 1H), 7.93 (s, 1H).

[0808]

[0810] 실시예 59: 1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-3-[2-메틸-1-(모르폴린-4-일)-1-옥소프로판-2-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-235)의 합성.



[0811]

[0812] 화합물 I-235는 실시예 4의 방법을 사용하여 화합물 I-158 및 모르폴린으로부터 제조되었다. 정제: 하기 조건하의 제조용 HPLC(Waters): 컬럼: XBridge Prep 페닐 OBD, 5 μ m, 19*150mm; 이동 상, 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(5.0% CH₃CN에서 10분 내에 95.0%까지, 95.0%에서 2분 동안 유지시킴, 2분 내에 5.0%로 강하시킴); 검출기: UV 254, 220nm. 34.2mg(60%)의 화합물 I-235가 수득되었다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.03-1.08 (m, 6H), 1.77 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.44-3.66 (m, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.08-4.24 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.99 (s, 1H). MS (ES): m/z 619 (M+Na)⁺.

[0813]

[0815] 실시예 60: N-에틸-2-[1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-236)의 합성.



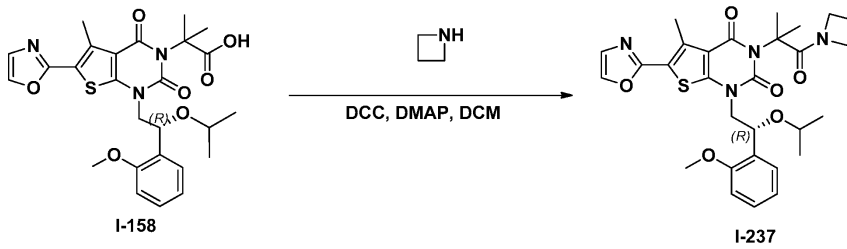
[0816]

[0817] 화합물 I-236은 실시예 4의 방법을 사용하여 화합물 I-158 및 에틸아민 하이드로클로라이드로부터 제조되었다. 정제: 하기 조건하의 제조용 HPLC(Waters): 컬럼: XBridge Prep 페닐 OBD, 5 μ m, 19*150mm; 이동 상, 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(5.0% CH₃CN에서 10분 내에 95.0%까지, 95.0%에서 2분 동안 유지시킴, 2분 내에 5.0%로 강하시킴); 검출기: UV 254, 220nm.

MS (ES): m/z 577 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.13-1.15 (m, 9H), 1.77 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.97 (s, 1H).

[0818]

[0820] 실시예 61: 3-[1-(아제티딘-1-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일]-1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-237)의 합성.



[0821]

[0822]

화합물 I-237은 실시예 4의 방법을 사용하여 화합물 I-158 및 아제티딘으로부터 제조되었다. 정제: 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(40:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 38.3mg(48%)의 화합물 I-237이 백색 고체로서 수득되었다.

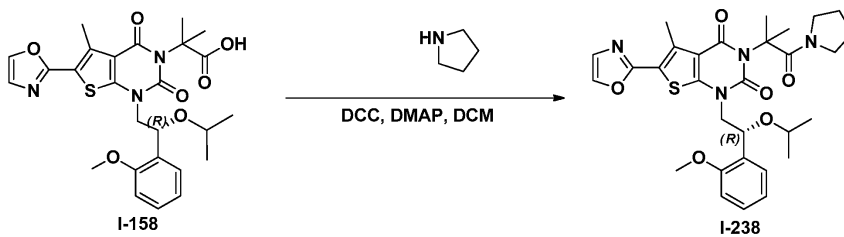
MS (ES): m/z 568 (M+H)⁺, 589

(M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.05 (t, 6H), 1.76 (s, 6H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.41-3.55 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06-4.17 (m, 6H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.51 (d, 1H), 7.99 (s, 1H).

[0823]

[0825]

실시예 62: 1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-3-[2-메틸-1-옥소-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-238)의 합성.



[0826]

[0827]

화합물 I-238은 실시예 4의 방법을 사용하여 화합물 I-158 및 피롤리딘으로부터 제조되었다. 정제: 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(40:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 41.6mg(50%)의 화합물 I-238이 백색 고체로서 수득되었다.

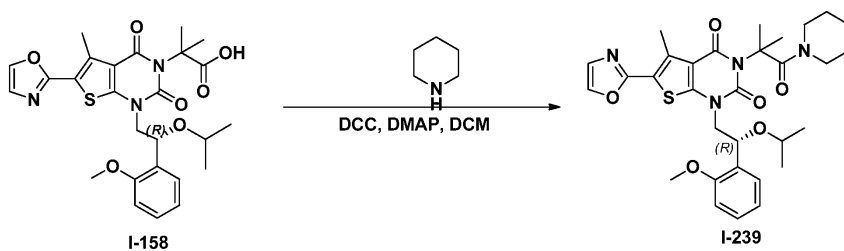
MS (ES): m/z 603 (M+Na)⁺. ¹H

NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.03-1.07 (m, 6H), 1.77-1.82 (m, 10H), 2.80 (s, 3H), 3.09-3.15 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.15 (br s, 2H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.52 (d, 1H), 7.99 (s, 1H).

[0828]

[0830]

실시예 63: 1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-3-[2-메틸-1-옥소-1-(피페리딘-1-일)프로판-2-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-239)의 합성.



[0831]

[0832]

화합물 I-239는 실시예 4의 방법을 사용하여 화합물 I-158 및 피페리딘으로부터 제조되었다. 정제: 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(40:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 41.6mg(49%)의 화합물 I-239가 백색 고체로서 수득되었다.

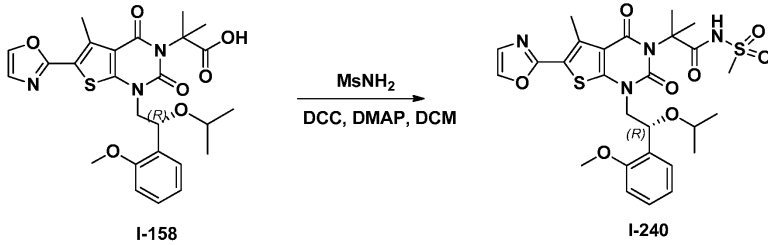
MS (ES): m/z 617 (M+Na)⁺. ¹H

NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.02 (m, 6H), 1.29-1.41 (m, 2H), 1.41-1.95 (m, 10H), 2.81 (s, 3H), 3.45-3.61 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.10-4.24 (m, 1H), 5.38-5.39 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.43-7.65 (m, 1H), 8.03 (s, 1H).

[0833]

[0834]

실시예 64: N-메탄설포닐-2-[1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-240)의 합성.



[0835]

[0836]

화합물 I-240은 실시예 4의 방법을 사용하여 화합물 I-158 및 메탄설포나미드로부터 제조되었다. 정제: 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(40:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 13.6mg(16%)의 화합물 I-240이 백색 고체로서 수득되었다.

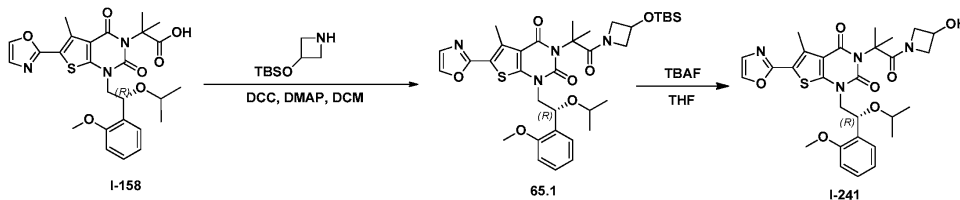
MS (ES): m/z

605 (M+H)⁺, 627 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.80-0.94 (m, 6H), 1.67-1.68 (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.97-3.99 (m, 1H), 5.20-5.26 (m, 1H), 6.79-6.82 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.41-7.43 (d, 2H), 7.87(s, 1H).

[0837]

[0839]

실시예 65: 3-[1-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일]-1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-241).



[0840]

[0841]

화합물 65.1의 합성. 화합물 65.1은 화합물 I-158 및 3-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]아제티딘으로부터, 50℃에서의 마이크로웨이브 조사가 열 공급원인 것을 제외하고는 실시예 4의 방법을 사용하여 제조되었다. 정제: 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 100mg(50%)의 화합물 65.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[0842]

화합물 I-241의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 65.1(100mg, 0.14mmol, 1.00당량), 옥솔란(10ml) 및 TBAF(37.4mg, 0.14mmol, 1.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(30:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 53.6mg(64%)의 화합물 I-241이 백색 고체로서 수득되었다.

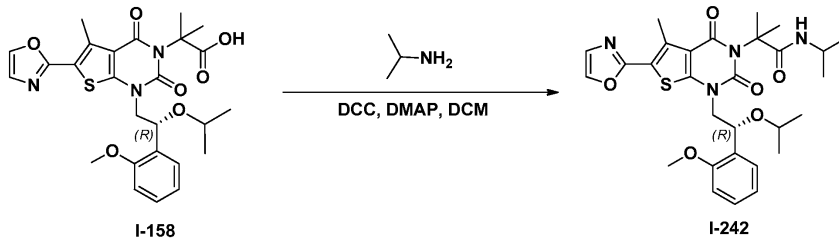
MS (ES): m/z 605

(M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.03-1.07 (m, 6H), 1.74-1.75 (d, 6H), 2.83 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 4H), 4.47-4.55 (m, 1H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.53 (d, 1H), 7.99 (s, 1H).

[0843]

[0845]

실시예 66: 2-[1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸-N-(프로판-2-일)프로판아미드(I-242)의 합성.



[0846]

[0847]

화합물 I-242는 실시예 4의 방법을 사용하여 화합물 I-158 및 프로판-2-아민으로부터 제조되었다. 정제: 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(40:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 31.5mg(39%)의 화합물 I-242가 백색 고체로서 수득되었다.

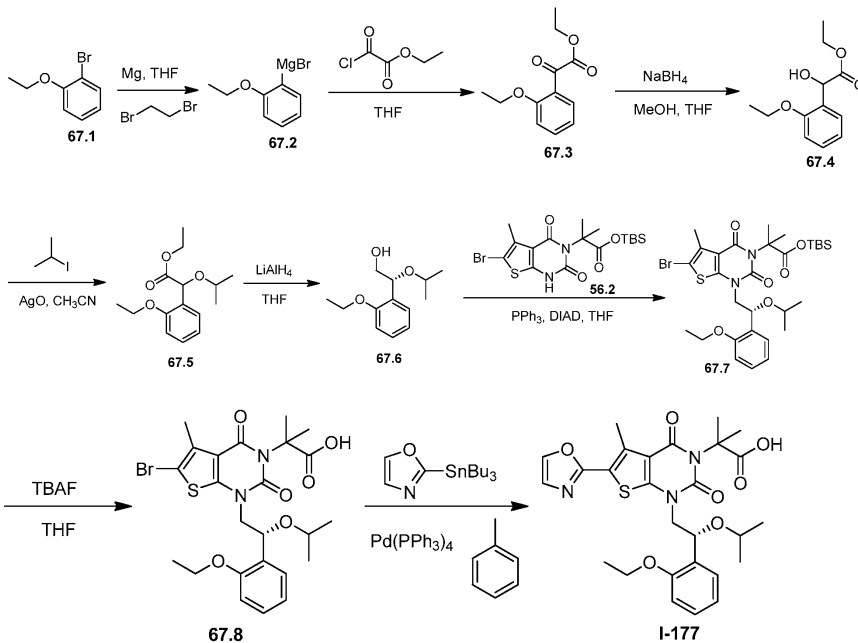
MS (ES): m/z 591 (M+Na)⁺. ¹H

NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.03-1.07 (m, 6H), 1.10-1.20 (m, 6H), 1.77-1.83 (d, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97-4.10 (m, 3H), 5.33-5.38 (t, 1H), 6.89-6.92 (d, 1H), 6.99-7.04 (t, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.98 (s, 1H).

[0848]

[0850]

실시예 67: 2-[1-[(2R)-2-(2-에톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-177)의 합성.



[0851]

[0852]

화합물 67.2의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 Mg(1.55g) 및 10ml의 테트라하이드로푸란을 넣었다. 이어서, 1-브로모-2-에톡시벤젠(1g) 및 1,2-디브로모에탄(100mg, 0.53mmol, 0.01당량)을 첨가하여 반응을 개시하였다. 이어서, 두 번째 배치의 1-브로모-2-에톡시벤젠(9g)을 40ml의 THF 중에 용해시키고, 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 후속 단계에 직접 사용되었다.

[0853]

화합물 67.3의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(20ml) 및 에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트(17g, 124.51mmol, 2.51당량)를 넣었다. 이어서, -80°C에서 브로모(2-에톡시페닐)마그네슘(20ml, 1.00당량)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 -80°C에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 물을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수득된 용액을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 8.5g(77%)의 화합물 67.3이 무색 오일로서 수득되었다.

[0854]

화합물 67.4의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 메탄올(10ml), 에틸 2-(2-에톡시페닐)-2-옥소아세테이트(8.5g,

38.25mmol, 1.00당량) 및 테트라하이드로푸란(50ml)을 넣었다. 이어서, 0℃에서 NaBH₄(730mg, 19.30mmol, 0.50당량)를 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50 ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 7.1g(83%)의 화합물 67.4가 무색 오일로서 수득되었다.

[0855] 화합물 67.5의 합성. 250ml 환저 플라스크에 에틸 2-(2-에톡시페닐)-2-하이드록시아세테이트(7.1g, 31.66mmol, 1.00당량), CH₃CN(50ml), Ag₂O(22.1g) 및 2-요오도프로판(27g, 158.83mmol, 5.02당량)을 넣었다. 수득된 용액을 40℃에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.3g(15%)의 화합물 67.5가 무색 오일로서 수득되었다.

[0856] 화합물 67.6의 합성. 50ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(20ml) 및 화합물 67.5(1.3g, 4.88mmol, 1.00당량)를 넣었다. 이어서, 0℃에서 LiAlH₄(186mg, 4.90mmol, 1.00당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 상기 조 생성물을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산 및 에탄올(2.0% 에탄올에서 11분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 정제에 의해 0.35g(32%)의 화합물 67.6이 황색 고체로서 수득되었다.

[0857] 화합물 67.7의 합성. 50ml 환저 플라스크에 Ph₃P(545mg, 2.08mmol, 2.00당량), 화합물 67.6(350mg, 1.56mmol, 1.50당량), 테트라하이드로푸란(10ml), 화합물 56.2(480mg, 1.04mmol, 1.00당량) 및 DIAD(420mg, 2.08mmol, 2.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 400mg(조 물질)의 화합물 67.7이 황색 오일로서 수득되었다.

[0858] 화합물 67.8의 합성. 50ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(5ml), 화합물 67.7(400mg, 0.60mmol, 1.00당량) 및 TBAF(172mg, 0.66mmol, 1.10당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 0.5ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 350mg(조 물질)의 화합물 67.8이 황색 오일로서 수득되었다.

[0859] 화합물 I-177의 합성. 화합물 I-177은 실시예 2의 방법에 따라 화합물 67.8 및 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸로부터 제조되었다. 정제: 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 106.1mg(31%)의 화합물 I-177이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 542 (M+H)⁺, 564

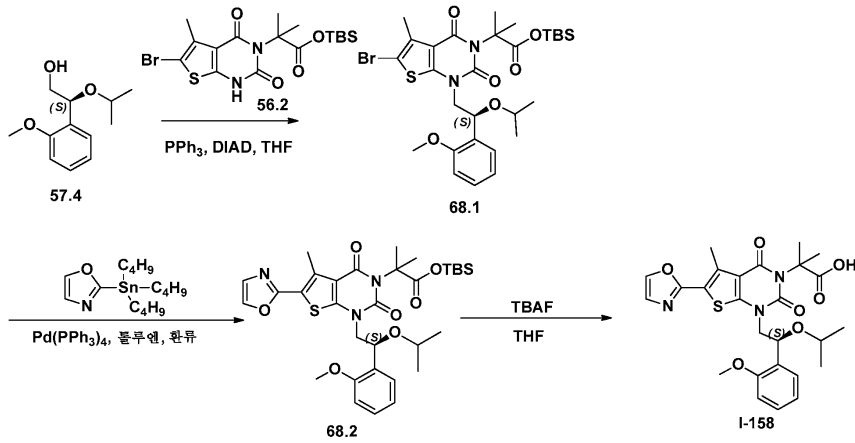
(M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.99-1.04 (m, 6H), 1.44 (t, *J* = 7.2, 3H), 1.75-1.76

(m, 6H), 2.83 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 4H), 5.37-5.41 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4,

1H), 7.00 (t, *J* = 7.2, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.97 (s, 1H).

[0860]

[0862] 실시예 68: 2-[1-[(2S)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-158)의 합성.



[0863]

[0865]

화합물 I-158은 실시예 57와 동일한 절차를 사용하여 화합물 57.4 및 중간체 56.2로부터 제조되었다. 정제: 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)에 의한 실리카 겔 컬럼. 541mg(20%)의 화합물 I-158이 백색 고체로서 단리되었다.

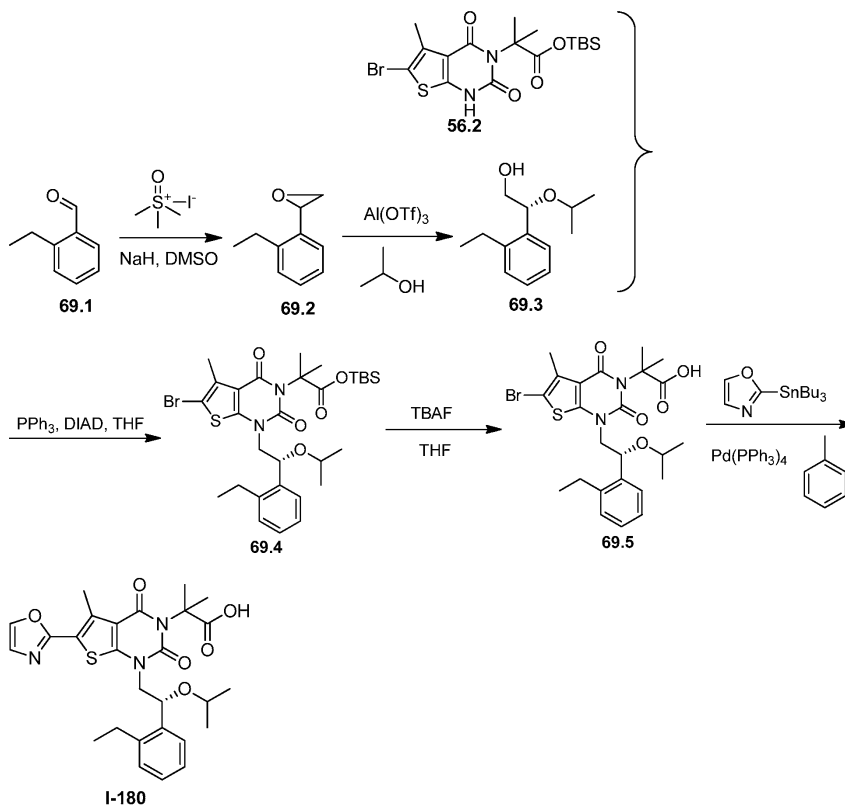
MS (ES): m/z 528 (M+H)⁺,

550 (M+Na)⁺, 591 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.02 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 6.91-7.04 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.97 (s, 1H).

[0866]

[0868]

실시예 69: 2-[1-[(2R)-2-(2-에틸페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-180)의 합성.



[0869]

[0870]

화합물 69.2의 합성. 화합물 69.2는 화합물 57.2의 합성과 동일한 방법을 사용하여 화합물 69.1로부터 제조되었

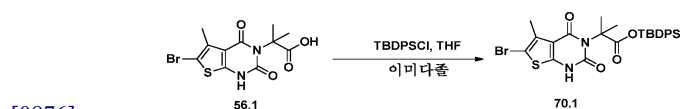
다. 무색 오일이 정량적 수율로 분리되었다.

[0871] 화합물 69.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 $Al(OTf)_3$ (641mg, 1.35mmol, 0.05당량), 프로판-2-올(20ml) 및 화합물 69.2(4g, 26.99mmol, 1.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 1ml의 물을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 상기 정제된 라세미체로부터 목적하는 에난티오머가 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC에 의해 분리되었다(Gilson GX 281): 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5 μ m; 이동 상: hexan(0.2% TEA) 및 IPA(2.0% IPA에서 11분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 용리된 두 번째 피크를 수집하였다. 농축에 의해 1.2g(21%)의 화합물 69.3이 황색 오일로서 수득되었다.

[0872] 화합물 I-180의 합성. 화합물 I-180은 실시예 67과 유사한 방식으로 제조되었다. 정제: 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)에 의한 실리카 겔 컬럼. 47.8mg(화합물 56.2로부터 11% 전체 수율)의 화합물 I-180이 백색 고체로서 분리되었다.

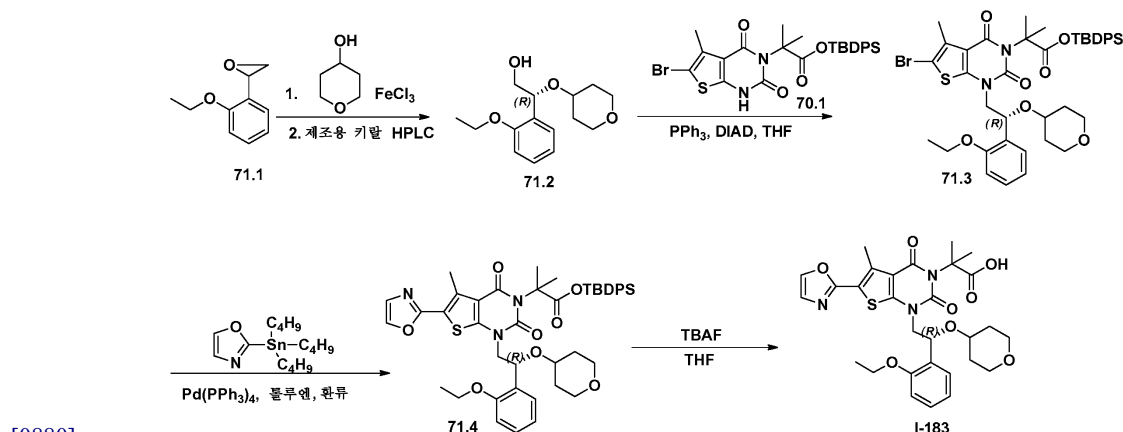
[0873] MS (ES): m/z 526 (M+Na)⁺, 589 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.95 (t, J = 6.3 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.78-1.80 (m, 6H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 5.14-5.18 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 4H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.95 (s, 1H).

[0875] 실시예 70: 중간체 70.1의 합성.



[0877] 중간체 70.1은 중간체 56.2와 유사한 방식으로 제조되었다. 백색 고체가 84%로 분리되었다.

[0879] 실시예 71: 2-[1-[(2R)-2-(2-에톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-183)의 합성.



[0882] 화합물 71.2의 합성. 화합물 71.2는 화합물 20.1의 합성 방법을 사용하여 합성되었다. 정제: 후처리 후 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켜 순수한 라세미 생성물을 수득하였다. 이어서, 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC에 의해 분리시켰다(Gilson Gx 281): 컬럼: Lichrom OD-H 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: hexan 및 IPA (5% IPA에서 15분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 0.870g(8%)의 화합물 71.2가 무색 오일로서 수득되었다.

[0883] 화합물 I-183의 합성. 화합물 I-183은 실시예 57과 동일한 절차에 따라 제조되었다. 정제: 조 재료를 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2, 0.5%, AcOH)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이렇게 하여 수득된

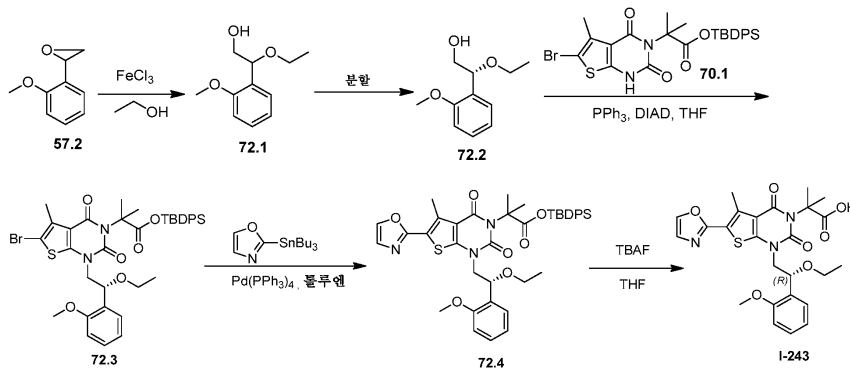
생성물(100mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 추가 정제하였다(Waters): 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ m, 19*150mm; 이동 상: 물(+ 50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(20.0% CH₃CN에서 10분 내에 50.0%까지, 2분 내에 95.0%까지, 2분 내에 20.0%로 강하시킴); 검출기: UV 254, 220nm. 정제에 의해 0.046g(화합물 70.1로부터 12%)의 화합물 I-183이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 606 (M+Na)⁺ 606. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.41 (m, 5H), 1.73 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.40 (dd, J = 4.2 Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

[0884]

[0886]

실시예 72: 2-[1-[(2R)-2-에톡시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-243)의 합성.



[0887]

[0888]

화합물 72.2의 합성. 화합물 72.2는 에폭사이드-개방 단계에서 이소프로판올을 에탄올로 대체시켜, 화합물 57.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 정제: 조 생성물(1.5g)을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 에탄올(5.0% 에탄올에서 12분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 두 번째 피크를 수집하였다. 0.59g(화합물 57.2로부터 36%)의 화합물 72.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[0889]

화합물 I-243의 합성. 화합물 I-243은 화합물 I-158(실시예 57)의 합성과 유사한 방식으로 제조되었다. 정제: 디클로로메탄/메탄올(100:1)에 의한 실리카 겔 컬럼. 백색 고체가 화합물 70.1로부터 37% 전체 수율로 단리되었다.

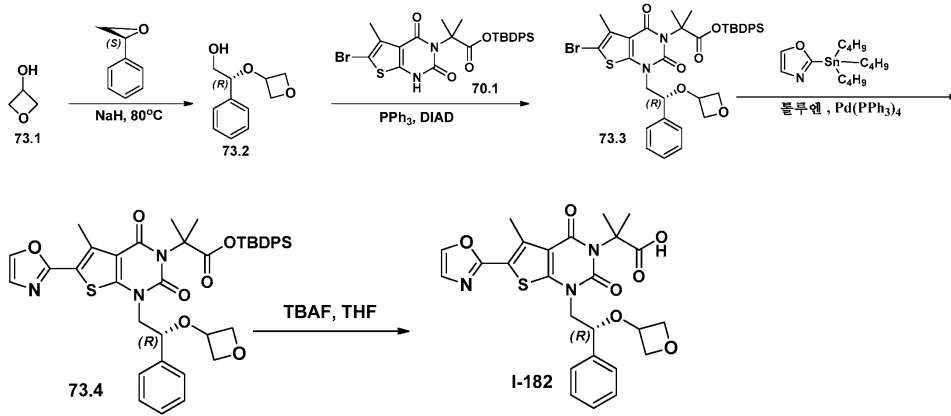
MS

(ES): m/z 514 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.32-3.53 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.21-4.28 (m, 1H), 5.21-5.26 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.8, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.97 (s, 1H).

[0890]

[0892]

실시예 73: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1-[(2R)-2-(옥세탄-3-일옥시)-2-페닐에틸]-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-182)의 합성.



[0893]

[0894]

화합물 73.2의 합성. 50ml 환저 플라스크에 (2S)-2-페닐옥시란(4g, 33.29mmol, 1.00당량) 및 옥세탄-3-올(16ml)을 넣었다. 이어서, 수소화나트륨(1.3g, 32.50mmol, 1.00당량, 60%)을 수개의 뱃치로 첨가하였다. 수득된 용액을 오일욕에서 1시간 동안 80°C에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 NH₄Cl (포화, 수성)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수득된 용액을 2x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 PE/EA(8:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.6g(25%)의 (2R)-2-(옥세탄-3-일옥시)-2-페닐에탄-1-올(73.2)이 황색 오일로서 수득되었다.

[0895]

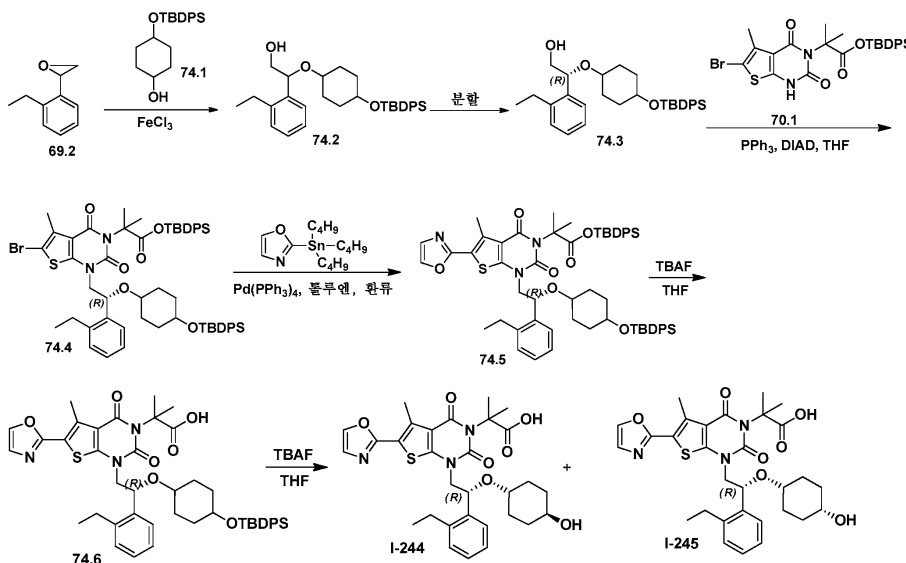
화합물 I-182의 합성. 화합물 I-182는 실시예 57과 유사한 방식으로 제조되었다. 정제: 조 생성물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 23.6mg(27%)의 화합물 I-182가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 512 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.83 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.41-3.45 (t, 1H), 3.47-3.56 (t, 1H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.07-4.23 (m, 3H), 4.57-4.61 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 6H), 7.99 (s, 1H).

[0896]

[0898]

실시예 74: 2-(1-((R)-2-(2-에틸페닐)-2-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-244)의 합성 및 실시예 75: 2-(1-((R)-2-(2-에틸페닐)-2-(((1s,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-245)의 합성.



[0899]

[0900]

화합물 74.1의 합성. 1000ml 3구 환저 플라스크에 사이클로헥산-1,4-디올(20g, 172.18mmol, 1.00당량), 1,4-디옥산(500ml) 및 1H-이미다졸(17.58g, 258.24mmol, 1.50당량)을 넣었다. 이어서, 15°C에서 디옥산(100ml) 중의 3급-부틸(클로로)디페닐실란(49.69g, 180.78mmol, 1.05당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액

을 15 내지 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 200ml의 물로 희석하였다. 수득된 용액을 3x200ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:60-1:50-1:30-1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 32.98g(54%)의 4-[(3급-부틸디페닐실릴)옥시]사이클로헥산-1-올(74.1)이 백색 반고체로서 수득되었다.

[0901] 화합물 74.2의 합성. 화합물 74.2는 에폭사이드-개방 단계에서 이소프로판올을 화합물 74.1로 대체시켜 화합물 57.4 및 57.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 정제: 조 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이렇게 하여 수득된 재료(1.8g)를 하기 조건하에 플래쉬 제조용 HPLC로 다시 정제하였다(IntelFlash-1): 컬럼: C18 실리카 겔; 이동 상: 아세토니트릴/물 = 3/1로부터 30분 이내에 아세토니트릴/물 = 19/1로 증가시킴; 검출기: UV 220nm. 1.64g의 화합물 74.2가 무색 오일로서 수득되었다.

[0902] 화합물 74.3의 분할. 화합물 74.2(2.09g)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5µm; 이동 상: 헥산 및 IPA.

[0903] 화합물 74.4의 합성. 화합물 74.4는 화합물 57.7과 유사한 방식으로 제조되었다. 담황색 오일이 화합물 70.1로부터 54% 수율로 단리되었다.

[0904] 화합물 74.6의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 74.5(486mg, 0.46mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(10 ml) 및 TBAF(120mg, 0.46mmol, 1.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 DCM/MeOH/HOAc(30/1/0.15)로 전개되는 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 78mg(21%)의 화합물 74.7이 백색 고체로서 수득되었다.

[0905] 화합물 I-244 및 I-245의 합성. 25ml 환저 플라스크에 화합물 74.7(78mg, 0.10mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(2ml) 및 TBAF(100mg, 0.38mmol, 4.02당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 4일 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 DCM/MeOH/HOAc(1:16:0.1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이렇게 하여 수득된 생성물(70mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 추가 정제하였다(Waters): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5µm; 이동 상: 물(+ 50mM NH₄CO₃) 및 CH₃CN(5.0% CH₃CN에서 10분 내에 42.0%까지, 2분 내에 95.0%까지, 2분 내에 5.0%로 강하시킴); 검출기: UV 254/220nm. 10.5mg(38%)의 화합물 I-244 및 4.6mg(16%)의 화합물 I-245가 둘 다 백색 고체로서 수득되었다. MS (ES): *m/z* 582 (M+H)⁺.

[0906] 화합물 I-244에 대한 분석 데이터:

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.99 (1H, s), 7.63-7.60 (1H, m), 7.23-7.22 (4H, m), 5.26-5.22 (1H, dd, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 3.0 Hz), 4.30-4.25 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.70-3.62 (1H, t, *J* = 12.0 Hz), 3.50-3.47 (1H, m), 3.20-3.19 (1H, m), 3.08-2.90 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.80-2.69 (1H, m), 1.83 (3H, s), 1.81 (3H, s), 1.73-1.62 (4H, m), 1.36-1.31 (4H, m), 1.25-1.10 (3H, m).

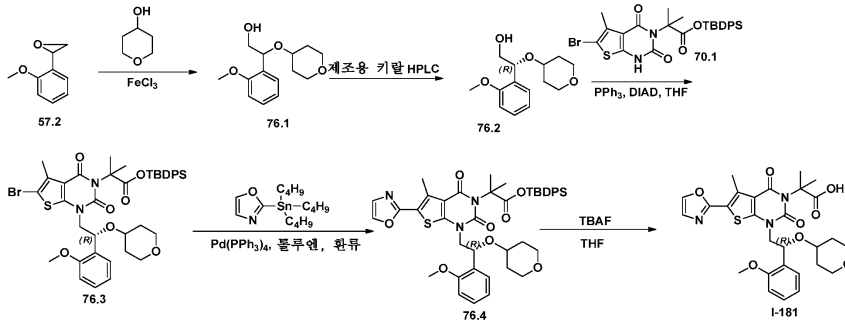
[0907]

[0908] 화합물 I-245에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 582 (M+H)⁺; 604 (M+Na)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.97 (1H, s), 7.65-7.62 (1H, m), 7.32-7.25 (4H, m), 5.29-5.26 (1H, m), 4.30-4.26 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.19-2.96 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.76-2.63 (1H, m), 1.94 (3H, s), 1.91 (3H, s), 1.81-1.67 (2H, m), 1.53-1.38 (9H, m).

[0909]

[0911] 실시예 76: 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-181)의 합성.



[0912]

[0913]

화합물 76.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 250ml 3구 환저 플라스크에 옥산-4-올(86g, 842.05mmol, 2.01당량) 및 FeCl₃(10g)을 넣었다. 이어서, 0℃에서 화합물 57.2(63g, 419.51mmol, 1.00당량)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 수득된 용액을 500ml의 H₂O로 희석하였다. 수득된 용액을 3x1000ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 용액을 3x300 ml의 염화나트륨(포화)으로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 22g(21%)의 화합물 76.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[0914]

화합물 76.2의 합성. 화합물 76.1(22g)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분할하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산(0.2% TEA) 및 에탄올(0.2% TEA) (10% 에탄올(0.2% TEA)에서 13분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 11.4g(52%)의 화합물 76.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[0915]

화합물 76.3의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 500ml 3구 환저 플라스크에 화합물 70.1(12g, 20.49mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(200ml), 화합물 76.2(6.2g, 24.57mmol, 1.20당량) 및 DIAD(6.5g, 32.18mmol, 1.57당량)를 넣었다. 이어서, 0℃에서 테트라하이드로푸란(100ml) 중의 트리페닐포스판(8.4g, 32.03mmol, 1.56당량)의 용액을 60분 내에 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 17g(조 물질)의 화합물 76.3이 백색 고체로서 수득되었다.

[0916]

화합물 76.4의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 500ml 3구 환저 플라스크에 화합물 76.3(17g, 조 물질), 톨루엔(300ml), Pd(PPh₃)₄(1.7g, 1.47mmol, 0.07당량) 및 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸(8.6g, 24.02mmol, 1.16당량)을 넣었다. 수득된 용액을 110℃에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 6g의 화합물 76.4가 백색 고체로서 수득되었다.

[0917]

화합물 I-181의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 화합물 76.4(6g, 7.43mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(100ml), TBAF(2.3g, 8.80mmol, 1.18당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(50:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 3.4g(80%)의 화합물 I-181이 백색 고체로서 수득되었다.

[0918]

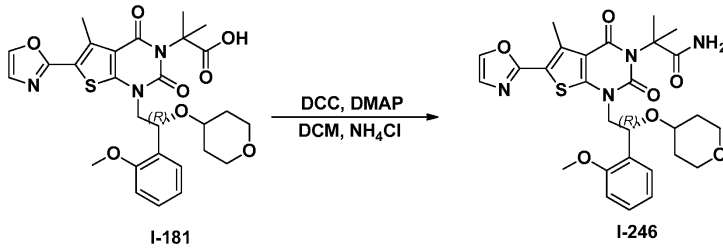
정제:

MS (ES): *m/z* 570 (M+H)⁺, 592 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.22-1.36 (m, 2H), 1.62 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.20-3.39 (m, 3H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85-4.20 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 3H), 8.2 (s, 1H).

[0919]

실시에 77: 2-[1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-246)의 합성.

[0921]



[0922]

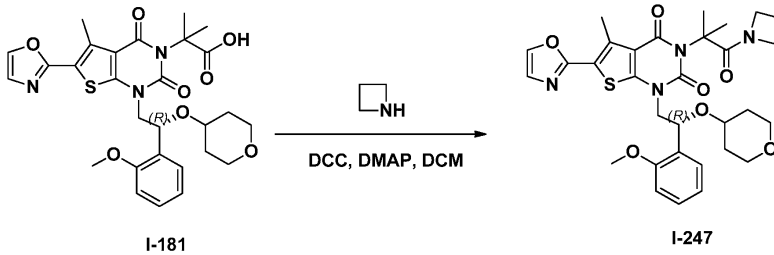
[0923] 화합물 I-246은 실시예 4의 방법에 따라 화합물 I-181로부터 제조되었다. 정제: 디클로로메탄/메탄올(40:1)에 의한 실리카 겔 컬럼. 백색 고체가 37% 수율로 단리되었다.

[0924]

MS (ES): m/z 591 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.29-1.36 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.95-4.09 (m, 2H), 5.26-5.31 (t, 1H), 6.78 (brs, 1H), 6.97-7.10 (m, 3H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 8.22 (s, 1H).

[0926]

실시예 78: 3-[1-(아제티딘-1-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일]-1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-247)의 합성.



[0927]

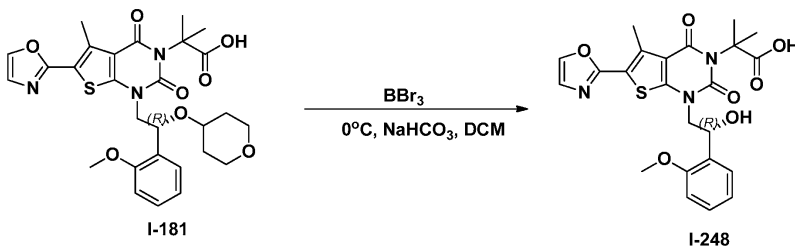
[0928] 화합물 I-247은 실시예 4의 방법에 따라 화합물 I-181 및 아제티딘으로부터 제조되었다. 정제:

[0929]

MS (ES): m/z 609 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.24 (1H, s), 7.48-7.46 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.31-7.29 (1H, t), 7.06-7.00 (2H, m), 5.31-5.29 (1H, m), 3.91-3.89 (2H, m), 3.86-3.81 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.70-3.58 (2H, m), 3.38-3.24 (1H, m), 3.23-3.21 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.14-2.09 (2H, t), 1.64-1.63 (8H, m), 1.40-1.15 (2H, m).

[0931]

실시예 79: 2-[1-[(2R)-2-하이드록시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-248)의 합성.



[0932]

[0933] 50ml 환저 플라스크에 화합물 I-181(100mg, 0.18mmol, 1.00당량), 중탄산나트륨(798mg, 9.50mmol, 50.11당량) 및 디클로로메탄(10ml)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 BBr₃(476mg, 10.03당량)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 메탄올/DCM(1:20)으로 전개시키는 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 9.6mg(11%)의 화합물 I-248이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 586 (M+H)⁺. ¹H

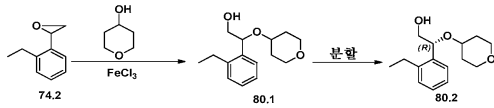
NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.79-1.82 (d, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 5.14-5.17 (t, 1H), 6.71-6.73 (d, 1H), 6.87-6.90 (t, 1H), 7.07-7.11 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35-7.36 (d, 1H), 7.96 (s, 1H).

[0934]

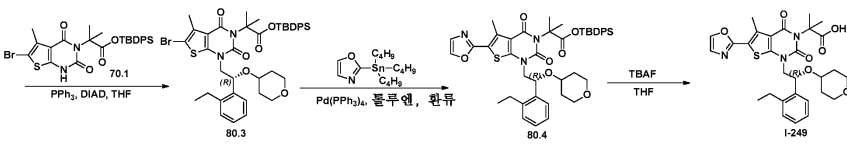
[0936]

실시예 80: 2-[1-[(2R)-2-(2-에틸페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-249)의 합성.

[0937]



[0938]



[0939]

화합물 80.2의 합성. 화합물 80.2는 화합물 57.5의 제조방법에 따라 제조되었다. 정제: 라세미 생성물(550mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산 및 에탄올(5% 에탄올에서 7분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 300mg의 생성물이 수득되었다(화합물 74.2로부터 0.05% 수율).

[0940]

화합물 I-249의 합성. 화합물 I-249는 실시예 57의 방법에 따라 제조되었다. 정제: 디클로로메탄/메탄올(40:1)에 의한 실리카 겔 컬럼. 56.6mg(80%)의 화합물 I-249가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 568 (M+H)⁺.

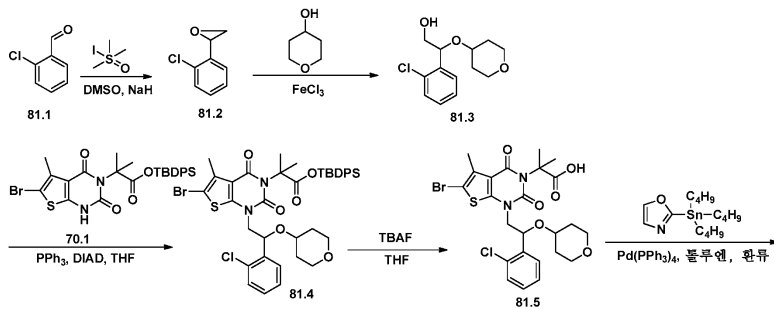
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.23-1.28 (t, 3H), 1.40-1.42 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.77-1.81 (d, 6H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.32-3.62 (m, 6H), 4.26-4.27 (d, 1H), 5.22-5.26 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.96(s, 1H).

[0941]

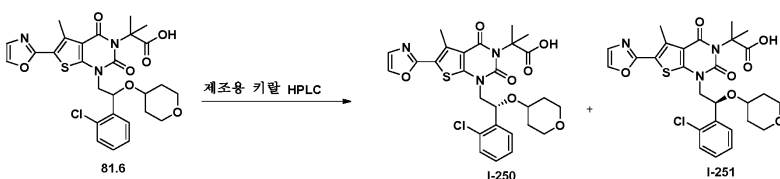
[0943]

실시예 81: 2-[1-[(2R)-2-(2-클로로페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-250)의 합성 및 실시예 82: 2-[1-[(2S)-2-(2-클로로페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-251)의 합성.

[0944]



[0945]



[0946]

화합물 81.3의 합성. 화합물 81.3은 에폭사이드-개방 단계에서 이소프로판올을 4-하이드록시피란으로 대체시켜,

화합물 57.3의 제조에 사용된 방법에 따라 제조되었다. 담황색 액체가 5% 전체 수율로 단리되었다.

[0947] 화합물 81.6의 합성. 화합물 81.6은 실시예 67의 절차에 따라 화합물 81.3 및 70.1로부터 제조되었다. 정제: 후처리 후 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용시키고, DCM/MeOH = 100:1로 용리하였다. 이렇게 하여 수득된 생성물을 하기 조건하에 플래쉬 제조용 HPLC로 다시 정제하였다(IntelFlash-1): 컬럼: C18 실리카 겔; 이동 상: 아세토니트릴:물 = 0:100으로부터 16분 이내에 아세토니트릴:물 = 100:0으로 증가시킴; 검출기: UV 220nm. 40mg(23%)의 화합물 81.6이 무색 오일로서 수득되었다.

[0948] 화합물 I-250 및 I-251의 합성. 화합물 81.6의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다 (Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IA, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 IPA (20% IPA에서 22분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 2.8mg(7%)의 화합물 I-250 및 3.5mg(9%)의 화합물 I-251이 백색 고체로서 수득되었다.

[0949] 화합물 I-250에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 574 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.29 (s, 1H), 5.49 (q, 1H, J = 5.1 Hz), 4.32 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

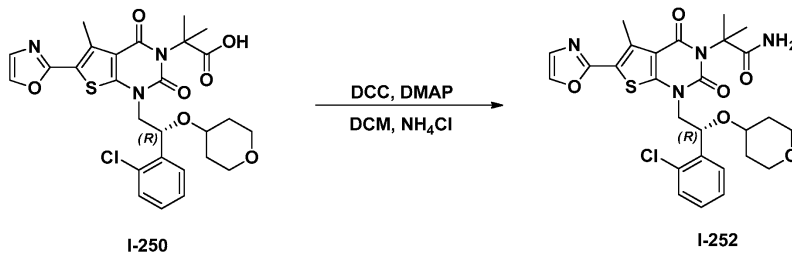
[0950]

[0951] 화합물 I-251에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 574 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.45 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.49 (q, 1H, J = 3.3 Hz), 4.32 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.71-3.49 (m, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

[0952]

[0954] 실시예 83: 2-[1-[(2R)-2-(2-클로로페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-252)의 합성.



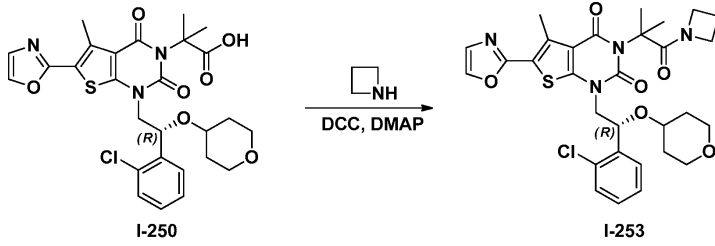
[0955]

[0956] 화합물 I-252는 실시예 4의 방법에 따라 화합물 I-250(실시예 81) 및 염화암모늄으로부터 제조되었다. 백색 고체가 60% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 595 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.22 (1H, s), 7.70-7.67 (1H, d), 7.49-7.37 (4H, m), 7.30-6.70 (2H, m), 5.35-5.30 (1H, m), 4.30-4.15 (1H, m), 3.90-3.80 (1H, m), 3.54-3.52 (2H, m), 3.40-3.36 (1H, m), 3.32-3.21 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.66-1.60 (8H, m), 1.32-1.24 (2H, m).

[0957]

[0959] 실시예 84: 3-[1-(아제티딘-1-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일]-1-[(2R)-2-(2-클로로페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-253)의 합성.



[0960]

[0961]

화합물 I-253은 실시예 4의 방법에 따라 화합물 I-250(실시예 81) 및 아제티딘으로부터 제조되었다. 백색 고체가 49% 수율로 단리되었다.

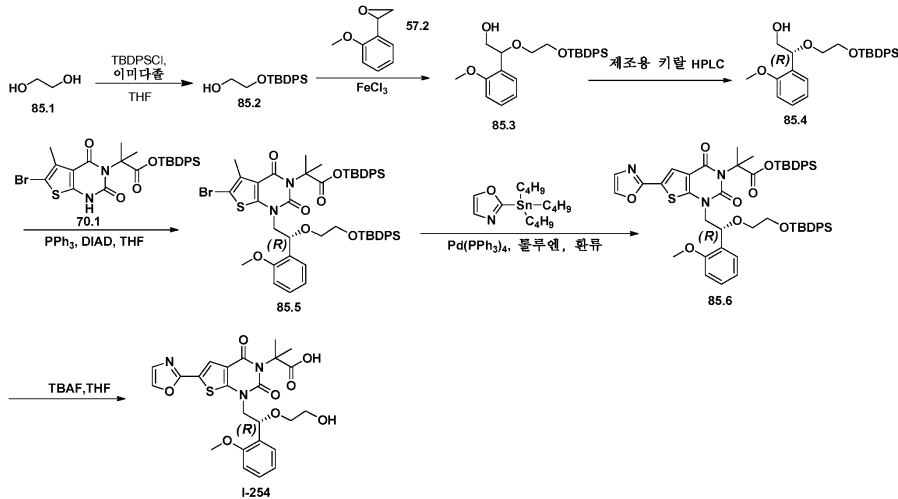
MS (ES): m/z 613

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.24 (1H, s), 7.69-7.66 (1H, d), 7.48-7.38 (4H, m), 5.35-5.30 (1H, m), 4.30-4.21 (1H, m), 3.90-3.88 (4H, m), 3.57-3.48 (2H, m), 3.33-3.30 (1H, m), 3.27-3.24 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.70-1.61 (8H, m), 1.38-1.25 (2H, m).

[0962]

[0964]

실시예 85: 2-[1-[(2R)-2-(2-하이드록시에톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-254)의 합성.



[0965]

[0966]

화합물 85.2의 합성. 2 l 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(800ml), 에탄-1,2-디올(40g, 644.46mmol, 1.00당량) 및 이미다졸(61.4g, 901.92mmol, 1.40당량)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 TBDPSCl(186.3g)을 30분 내에 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하고, 여액 케이크를 200ml의 EA로 세척하였다. 수득된 혼합물을 200ml의 염수로 세척하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:25)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 83g(43%)의 2-[(3급-부틸디페닐실릴)옥시]에탄-1-올(85.2)이 무색 오일로서 수득되었다.

[0967]

화합물 85.3의 합성. 화합물 85.3은 이소프로판올을 화합물 85.2로 대체시켜 화합물 57.3의 합성에 사용된 방법에 따라 제조되었다. 황색 오일이 5% 수율로 단리되었다.

[0968]

화합물 85.4의 합성. 화합물 85.3의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산 및 IPA (2.0% IPA에서 16분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 270mg(39%)의 화합물 85.4가 황색 오일로서 수득되었다.

[0969]

화합물 I-254의 합성. 화합물 I-254는 실시예 57의 방법에 따라 제조되었다. 정제: 후처리 후 수득된 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(40:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 14mg(화합물 70.1로부터 4%)의 화합물 I-254가 백색 고체로서 수득되었다.

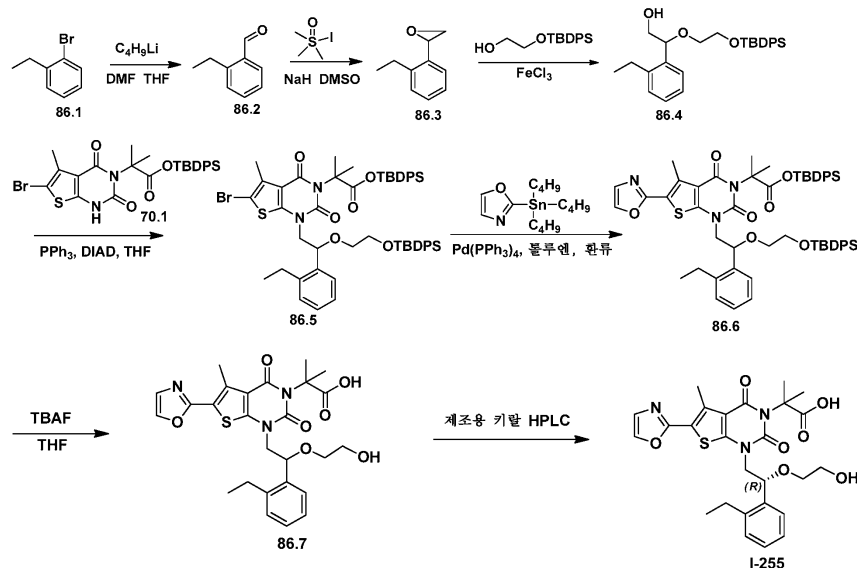
MS (ES): m/z 468 ($M-C_2H_5O_2$)⁺, 530 ($M+H$)⁺. ¹H

NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.65-1.67 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.20-3.39 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 5.16-5.21 (t, 1H), 6.78-6.81 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.41-7.44 (d, 1H), 7.95 (s, 1H).

[0970]

[0972]

실시예 86: 2-[1-[(2R)-2-(2-에틸페닐)-2-(2-하이드록시에톡시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-255)의 합성.



[0973]

[0974]

화합물 86.5의 합성. 화합물 86.5는 화합물 85.3과 유사한 방식으로 제조되었다. 무색 오일이 2% 수율로 단리되었다.

[0975]

화합물 86.7의 합성. 화합물 86.7은 실시예 57의 방법에 따라 제조되었다. 정제: 후처리 후 수득된 잔류물을 디클로로메탄/메탄올/HOAc(40:1:0.1)로 TLC 플레이트 상에 적용시켰다. 정제에 의해 406mg(화합물 70.1로부터 57%)의 화합물 86.7이 백색 분말로서 수득되었다.

[0976]

화합물 I-255의 합성. 406mg의 화합물 86.7로부터 (R) 에난티오머를 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 단리하였다: 컬럼: CHIRALPAK IA; 이동 상: 헥산(0.1% 아세트산):IPA = 75:25; 검출기: UV 254nm. 44.5mg의 화합물 I-255가 백색 고체로서 수득되었다.

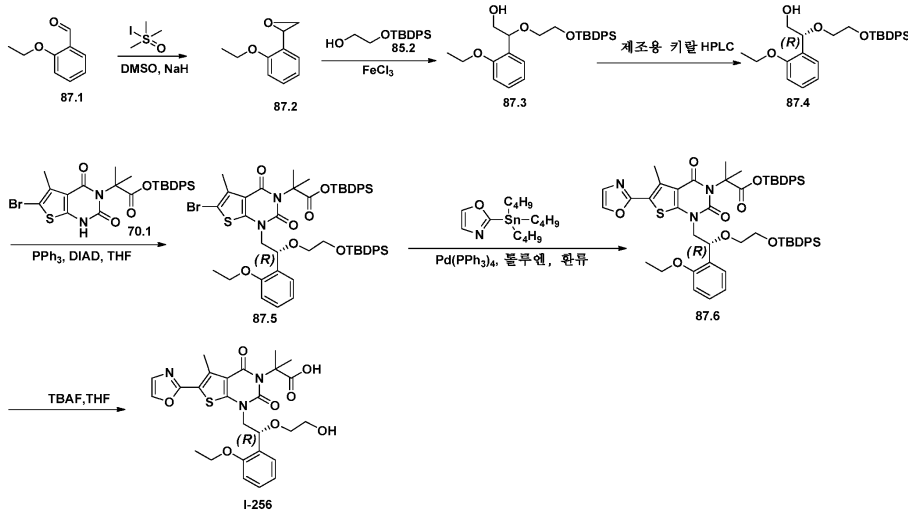
MS (ES): m/z 528 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (CD₃OD,

300 MHz): δ 7.98 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 7.62-7.59 (1H, m), 7.31-7.21 (4H, m), 5.19-5.15 (1H, dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz), 4.26-4.20 (1H, dd, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz), 3.93-3.85 (1H, dd, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 9$ Hz), 3.57-3.53 (2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 2.96-2.87 (1H, m), 2.80-2.70 (4H, m), 1.81 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.30-1.25 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

[0977]

[0979]

실시예 87: 2-[1-[(2R)-2-(2-에톡시페닐)-2-(2-하이드록시에톡시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-256)의 합성.



[0980]

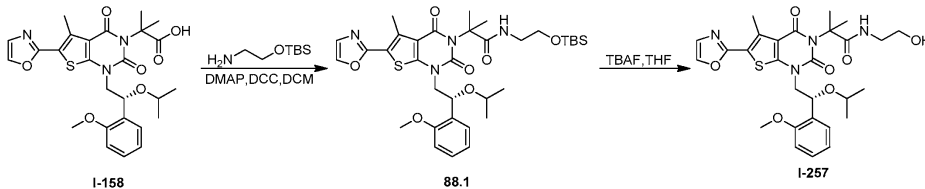
[0981] 화합물 87.4의 합성. 화합물 87.4는 화합물 57.5와 유사한 방식으로 화합물 87.1로부터 제조되었다. 황색 오일이 2% 전체 수율로 단리되었다.

[0982] 화합물 I-256의 합성. 화합물 I-256은 화합물 I-158(실시예 57)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 87.4 및 70.1로부터 제조되었다.

MS (ES): m/z 482 (M-C₂H₅O₂)⁺, 544 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.31-1.41 (t, 3H), 1.72-1.74 (d, 2H), 2.77-2.81 (s, 3H), 3.32-3.68 (m, 4H), 4.02-4.11 (m, 2H), 4.21-4.23 (m, 2H), 5.30-5.35 (t, 1H), 6.93-7.31 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.52-7.54 (d, 1H), 7.98 (s, 1H).

[0983]

[0985] 실시예 88: N-(2-하이드록시에틸)-2-[1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-257)의 합성.



[0986]

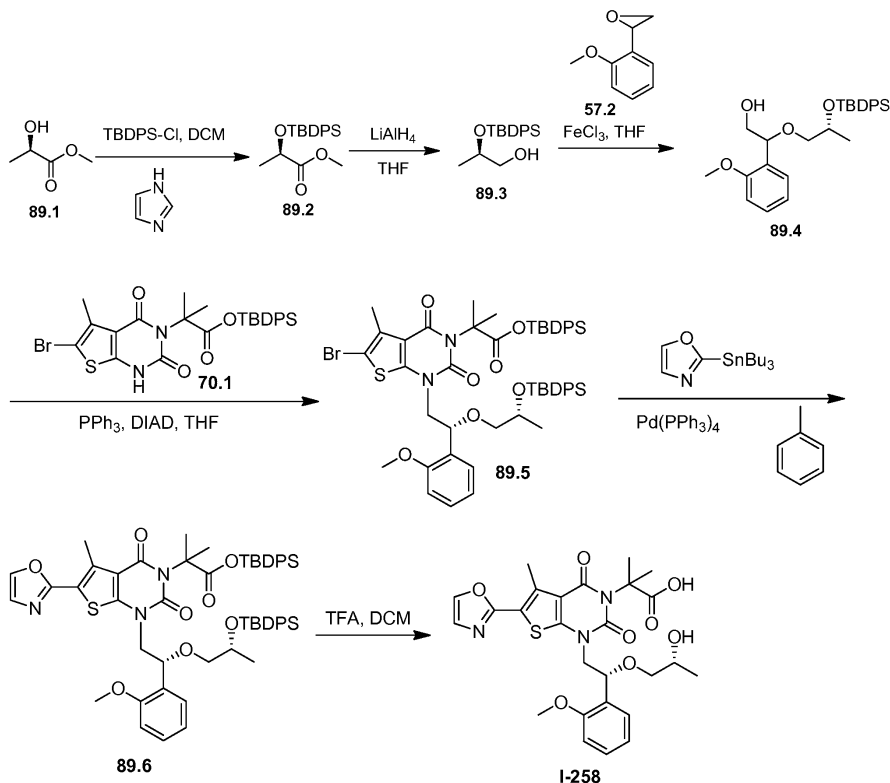
[0987] 화합물 88.1의 합성. 화합물 88.1은 실시예 4와 유사한 방식으로 화합물 I-158(실시예 57)로부터 제조되었다. 백색 고체가 48% 수율로 단리되었다.

[0988] 화합물 I-257의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 88.1(50mg, 0.07mmol, 1.00당량), TBAF(20mg, 0.08mmol, 1.05당량) 및 테트라하이드로퓨란(5ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)에 의해 TLC로 정제하여, 8mg(19%)의 화합물 I-257을 담황색 고체로서 수득하였다.

MS (ES): m/z 571 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.14-1.15 (m, 6H), 1.71-1.96 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 5.13 (s, 1H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.28-7.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46-7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H).

[0989]

[0991] 실시예 89: 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-하이드록시프로폭시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-258)의 합성.



[0992]

[0993]

화합물 89.2의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 디클로로메탄(100ml), 메틸 (2R)-2-하이드록시프로판노에이트 (10g, 96.06mmol, 1.00당량) 및 1H-이미다졸(9.8g, 143.95mmol, 1.50당량)을 넣었다. 이어서, 0℃에서 TBDPSCl(29.1g, 112.45mmol, 1.17당량)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 32g(97%)의 화합물 89.2가 무색 오일로서 수득되었다.

[0994]

화합물 89.3의 합성. 500ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(200ml) 및 화합물 89.2(28g, 81.75mmol, 1.00당량)를 넣었다. 이어서, -30℃에서 LiAlH₄(1.56g, 41.11mmol, 0.50당량)를 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 -30℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 100ml의 NH₄Cl(포화, 수성)을 첨가하여 킨칭시켰다. 수득된 용액을 3x200ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:30)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 11.8g(46%)의 (2R)-2-[(3급-부틸디페닐실릴)옥시]프로판-1-올(89.3)이 무색 오일로서 수득되었다.

[0995]

화합물 89.4의 합성. 화합물 89.4는 화합물 57.3과 유사한 방식으로 화합물 57.2 및 화합물 89.3으로부터 제조되었다. 무색 오일이 1% 수율로 단리되었다.

[0996]

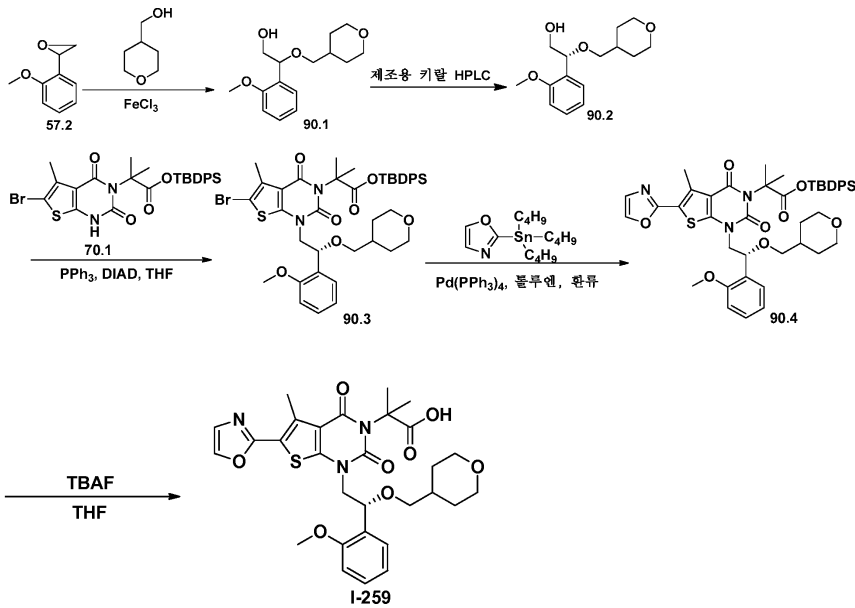
화합물 I-258의 합성. 화합물 I-258은 화합물 14.5의 제조와 유사한 방식으로 화합물 89.4 및 70.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 70.1로부터 22% 수율로 단리되었다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.79-1.80 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 3.13-3.18 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 4H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.6, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.98 (s, 1H).

[0997]

[0999]

실시예 90: 2-[1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일메톡시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-259)의 합성.



[1000]

[1001]

[1002]

화합물 90.2의 합성. 화합물 90.2는 화합물 57.5의 합성과 유사한 방식으로 화합물 57.2 및 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올로부터 제조되었다. 키랄 분리: Gilson Gx 281; 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 0.46*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 EtOH(5.0% EtOH에서 18분 동안 유지시킴); 검출기: UV 254nm. 970mg(12%)의 무색 오일이 단리되었다.

[1003]

화합물 I-259의 합성. 화합물 I-259는 화합물 I-158, 실시예 57의 제조와 유사한 방식으로 화합물 90.2 및 70.1로부터 제조되었다.

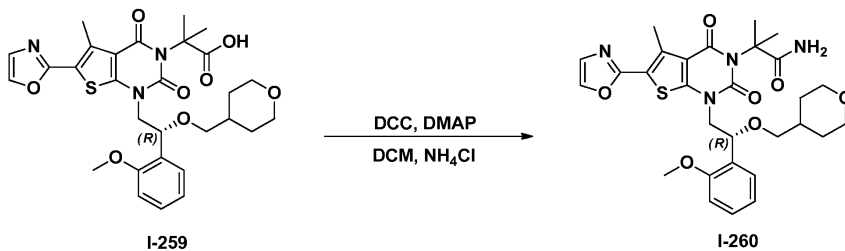
MS (ES): m/z 584

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.13-1.46 (m, 2H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 7H), 2.76-2.81 (s, 3H), 3.07-3.12 (t, 1H), 3.25-3.56 (m, 3H), 3.82-3.92 (m, 5H), 4.09-4.21 (m, 2H), 5.21-5.26 (t, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.32-7.32 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 8.00 (s, 1H).

[1004]

[1006]

실시예 91: 2-[1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일메톡시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-260)의 합성.



[1007]

[1008]

화합물 I-260은 실시예 4의 방법에 따라 화합물 I-259(실시예 90)로부터 제조되었다. 백색 고체가 43% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 583 (M+H)⁺, 605

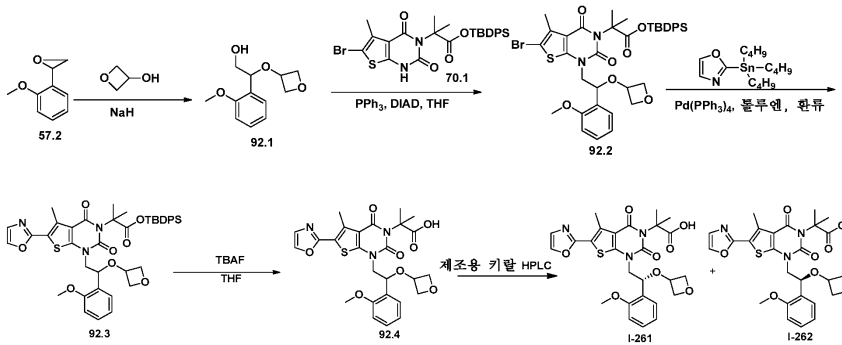
(M+Na)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.22 (1H, s), 7.39-7.26 (3H, m), 7.05-6.97 (3H, m), 6.70 (1H, br s), 5.12-5.08 (1H, m), 4.07-3.94 (2H, m), 3.78-3.70 (5H, m), 3.19-3.00 (4H, m), 2.73 (3H, s), 1.65-1.64 (7H, m), 1.44-1.36 (2H, m), 1.20-0.99 (2H, m).

[1009]

[1011]

실시예 92: (R)-2-(1-(2-(2-메톡시페닐)-2-(옥세탄-3-일옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-261)의 합성 및 실시예 93: (S)-2-(1-(2-(2-메톡

시페닐)-2-(옥세탄-3-일옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-262)의 합성.



[1012]

[1013] 화합물 92.1의 합성. 화합물 92.1은 화합물 73.2의 제조와 유사한 방식으로 화합물 57.2로부터 제조되었다. 황색 오일이 8% 수율로 단리되었다.

[1014] 화합물 92.4의 합성. 화합물 92.4는 화합물 I-158, 실시예 57의 합성과 유사한 방식으로 화합물 92.1 및 70.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 70.1로부터 15% 수율로 단리되었다.

[1015] 화합물 I-261 및 I-262의 합성. 화합물 92.4(100mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산(0.1% DEA) 및 에탄올(0.2% DEA) (25.0% 에탄올(0.2% DEA)에서 8분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/250nm. 11.1mg의 화합물 I-261 및 10.2mg의 화합물 I-262가 수득되었다.

[1016] 화합물 I-261에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 542 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.68-1.69 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 3H), 4.61-4.71 (m, 3H), 6.02 (br s, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.4 (br s, 1H).

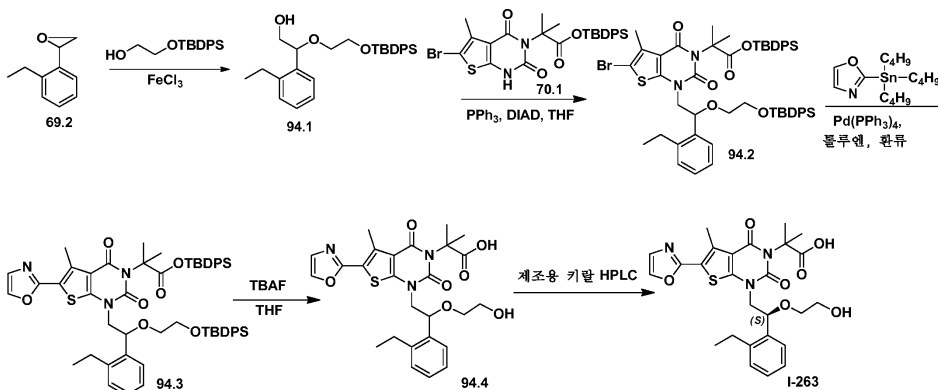
[1017]

[1018] 화합물 I-262에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 542 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.68-1.69 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 3H), 4.61-4.71 (m, 3H), 6.01 (br s, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.40 (br s, 1H).

[1019]

[1021] 실시예 94: 2-[1-[1-(2S)-2-(2-에틸페닐)-2-(2-하이드록시에톡시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-263)의 합성.



[1022]

[1023] 화합물 94.1의 합성. 화합물 94.1은 화합물 57.3과 동일한 방법을 사용하여 화합물 69.2로부터 제조되었다. 무

색 오일이 2% 수율로 단리되었다.

[1024] 화합물 94.4의 합성. 화합물 94.4는 화합물 I-158, 실시예 57과 동일한 절차를 사용하여 화합물 94.1 및 70.1로부터 제조되었다. 백색 분말이 57% 수율로 단리되었다.

[1025] 화합물 I-263의 단리. 화합물 94.4(406mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다: 컬럼: CHIRALPAK IA; 이동 상: 헥산(0.1% 아세트산):IPA = 75:25; 검출기: UV 254nm. 34.2mg의 화합물 I-263이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 528 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.98

(1H, d, $J=0.6$ Hz), 7.62-7.59 (1H, m), 7.31-7.21 (4H, m), 5.19-5.15 (1H, dd, $J_1=9$ Hz, $J_2=3.3$

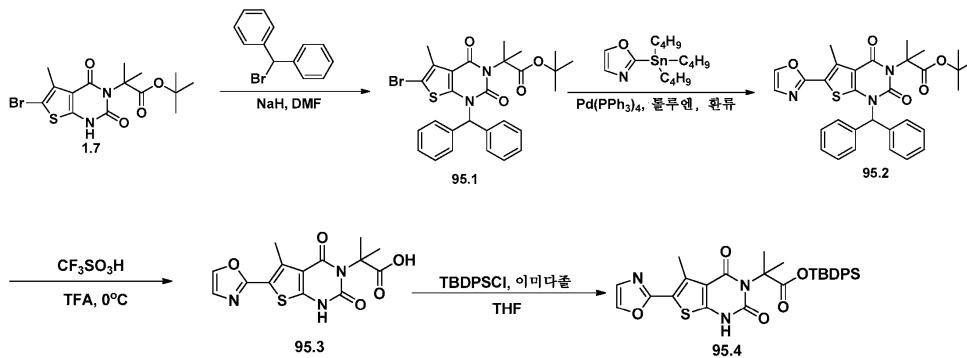
Hz), 4.26-4.20 (1H, dd, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=3.3$ Hz), 3.93-3.85 (1H, dd, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=9$ Hz), 3.57-

3.53 (2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 2.96-2.87 (1H, m), 2.80-2.70 (4H, m), 1.81 (3H, s), 1.80 (3H,

s), 1.30-1.25 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

[1026]

[1028] 실시예 95: 중간체 95.4의 합성.



[1029]

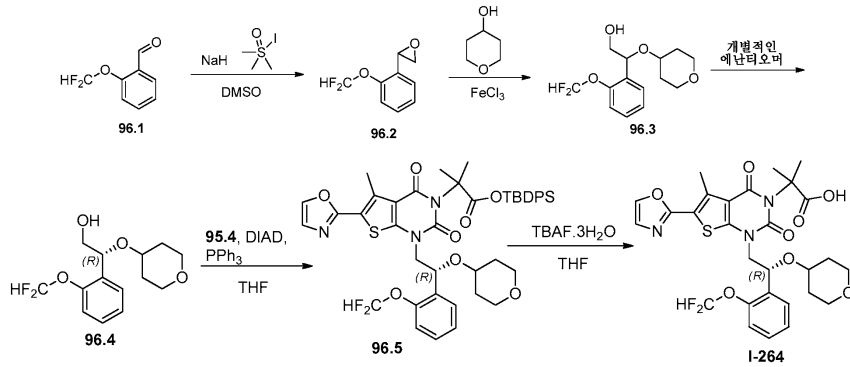
[1030] 화합물 95.1의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 화합물 1.7(5g, 12.40mmol, 1.00당량), N,N-디메틸포름아미드(60ml), [브로모(페닐)메틸]벤젠(3.966g, 16.05mmol, 1.29당량) 및 수소화나트륨(644.8mg, 16.12mmol, 1.30당량, 60%)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 300ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 4x200ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 200ml의 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:30)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.93g(27%)의 화합물 95.1이 황색 고체로서 수득되었다.

[1031] 화합물 95.2의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 250ml 3구 환저 플라스크에 화합물 95.1(8.15g, 14.31mmol, 1.00당량), 톨루엔(40ml), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸(10.024g, 27.99mmol, 1.96당량) 및 Pd(PPh₃)₄(2.426g, 2.10mmol, 0.15당량)를 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 N₂ 분위기하에 밤새 110°C에서 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 5.5g(69%)의 화합물 95.2가 갈색 고체로서 수득되었다.

[1032] 화합물 95.3의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 화합물 95.2(5.5g, 9.86mmol, 1.00당량), 트리플루오로아세트산(30ml) 및 CF₃SO₃H(2.97g)를 넣었다. 수득된 용액을 물/빙욕에서 3시간 동안 0°C에서 교반한 후, 300ml의 물로 희석하였다. 상기 고체를 여과하여 수집한 후, 100ml의 에탄올 중에 용해시켰다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하여, 2.5g(76%)의 화합물 95.3이 백색 고체로서 수득되었다.

[1033] 화합물 95.4의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 95.3(2.556g, 7.58mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(20ml), 3급-부틸(클로로)디페닐실란(4.181g, 15.21mmol, 2.00당량) 및 이미다졸(1.038g, 15.26mmol, 2.01당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:30)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 4g(92%)의 화합물 95.4가 백색 고체로서 수득되었다.

[1035] 실시예 96: 2-[1-[(2R)-2-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-264)의 합성.

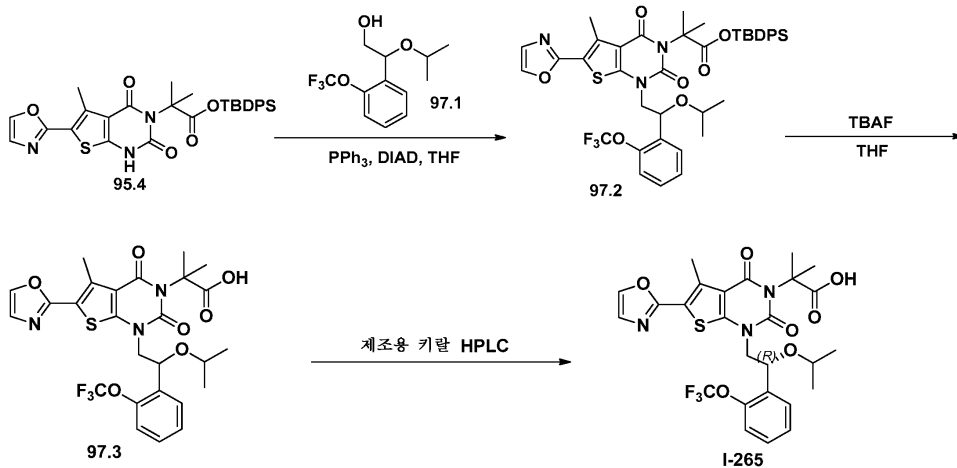


[1036] 화합물 96.4의 합성. 화합물 96.4는 화합물 57.5의 합성 절차에 따라 2-(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드로부터 제조되었다. 키랄 분리: Gilson Gx 281; 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 에탄올(2% 에탄올에서 13분 동안 유지시킴); 검출기: UV 254/220nm. 248mg(화합물 96.1로부터 2% 전체 수율)의 무색 오일이 단리되었다.

[1038] 화합물 I-264의 합성. 화합물 I-264는 화합물 67.8과 유사한 방식으로 중간체 95.4 및 96.4로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 95.4로부터 20% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 607 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.23-1.30 (m, 2H), 1.65 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.96-4.18 (m, 2H), 5.26-5.27 (m, 1H), 7.00-7.65 (m, 5H), 8.24 (s, 1H), 12.42 (s, 1H).

[1039] 실시예 97: (R)-2-(1-(2-이소프로폭시-2-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-265)의 합성.



[1042] 화합물 97.1의 합성. 화합물 97.1은 화합물 57.3과 동일한 방법을 사용하여 2-(트리플루오로메톡시)벤즈알데하이드 및 이소프로판올로부터 제조되었다. 무색 오일이 17% 전체 수율로 단리되었다.

[1044] 화합물 97.3의 합성. 화합물 97.3은 실시예 96과 유사한 방식으로 화합물 95.4 및 97.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 95.4로부터 23% 수율로 단리되었다.

[1045] 화합물 I-265의 합성. 390mg의 화합물 97.3으로부터 R 에난티오머를 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 단리하였다: Gilson Gx 281; 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산(0.1% TFA) 및 IPA (0.1% TFA) (4% IPA(0.1% TFA)에서 10분 동안 유지시킴); 검출기: UV 254/220nm. 56.2mg의 백색 고체가 수득되었다.

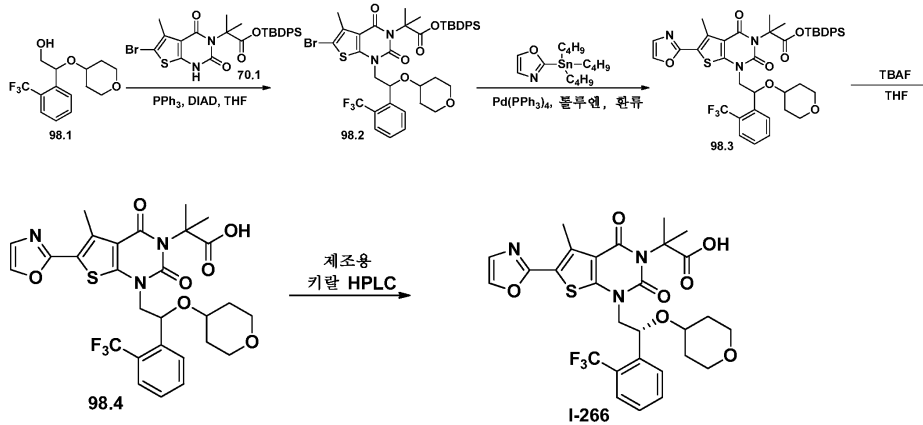
MS

(ES): m/z 582 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.23 (s, 1 H), 7.72-7.68 (m, 1 H), 7.52-7.45 (m, 2 H), 7.38-7.34 (m, 2 H), 5.16 (t, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 4.06-3.97 (m, 2 H), 3.46-3.32 (m, 1 H), 2.74 (s, 3H), 1.65 (d, 6 H, $J = 1.2$ Hz), 0.95 (t, 6 H, $J = 6.0$ Hz).

[1046]

[1048]

실시예 98: 2-메틸-2-[5-메틸-1-[(2R)-2-(옥산-4-일옥시)-2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-266)의 합성.



[1049]

[1050]

화합물 98.1의 합성. 화합물 98.1은 화합물 57.3과 동일한 방법을 사용하여 2-(트리플루오로메톡시)벤즈알데하이드 및 옥산-4-올로부터 제조되었다. 무색 오일이 2-(트리플루오로메톡시)벤즈알데하이드로부터 5% 수율로 단리되었다.

[1051]

화합물 I-266의 합성. 화합물 I-266은 실시예 97과 유사한 방식으로 화합물 98.1 및 70.1로부터 제조되었다.

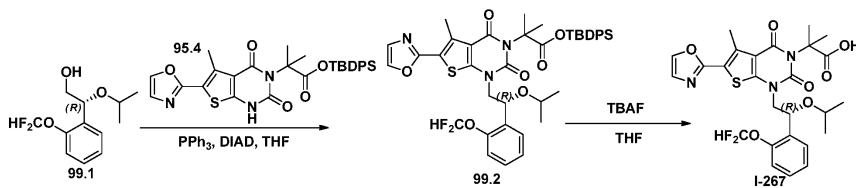
MS (ES): m/z 608 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz):

7.90 (2H, m), 7.71-7.63 (2H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.20 (1H, s), 5.35-5.34 (1H, m), 4.30-4.24 (1H, m), 3.89-3.70 (1H, m), 3.55-3.34 (2H, m), 3.33-3.20 (2H, m), 2.73 (3H, s), 1.71-1.50 (8H, m), 1.37-1.20 (2H, m).

[1052]

[1054]

실시예 99: 2-[1-[(2R)-2-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-267)의 합성.



[1055]

[1056]

화합물 99.1의 합성. 화합물 99.1은 화합물 57.5와 동일한 방법을 사용하여 2-(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드 및 이소프로판올로부터 정제되었다. 정제: Venusil chiral OD-H 컬럼, 0.46*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산:IPA = 98:2; 검출기: UV 220nm. 백색 고체가 2-(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드로부터 13% 수율로 단리되었다.

[1057]

화합물 I-267의 합성. 화합물 I-267은 화합물 I-264(실시예 96)와 유사한 방식으로 화합물 99.1 및 95.4로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 95.4로부터 37% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 564 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12.38 (1H, br s), 8.23 (1H, s), 7.62-7.61 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.60-7.22 (3H, m), 7.20-6.97 (2H, m), 5.20-5.16 (1H, t), 4.04 (2H, m), 3.47-3.33 (1H, m), 2.74 (3H, s), 1.65-1.64 (6H, d, *J* = 2.1 Hz), 0.98-0.93 (6H, m).

[1058]

[1060] 실시예 100: 2-[1-[(2R)-2-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-268)의 합성.



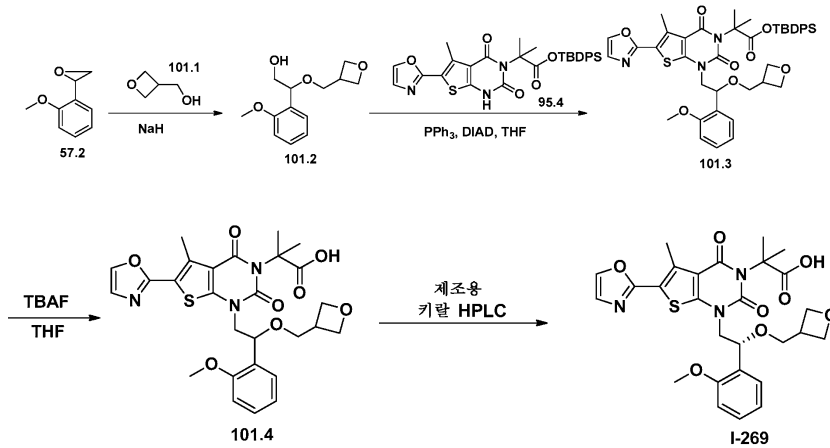
[1061]

[1062] 화합물 I-268은 실시예 4와 동일한 방법을 사용하여 화합물 I-267 및 염화암모늄으로부터 제조되었다. 백색 고체가 80% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 563 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.22 (1H, s), 7.62-7.60 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.39-7.32 (3H, m), 7.21-6.96 (3H, m), 5.18 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.45-3.41 (1H, m), 2.73 (3H, s), 1.63 (6H, d), 0.96 (6H, d).

[1063]

[1065] 실시예 101: (R)-2-(1-(2-(2-메톡시페닐)-2-(옥세탄-3-일메톡시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-269)의 합성.



[1066]

[1067]

[1068] 화합물 101.2의 합성. 화합물 101.1은 화합물 73.2와 유사한 방식으로 화합물 57.2 및 시판 화합물 101.1로부터 제조되었다. 무색 오일이 38% 수율로 단리되었다.

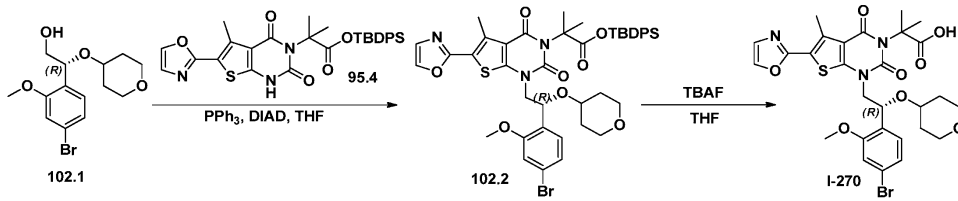
[1069] 화합물 I-269의 합성. 화합물 I-269는 화합물 I-265(실시예 97)와 유사한 방식으로 화합물 95.4 및 101.2로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 95.4로부터 2% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 556 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.70 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.62-3.81 (m, 5H), 4.16-4.23 (m, 3H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.43-7.57 (m, 1H), 8.17 (s, 1H).

[1070]

[1072] 실시예 102: 2-[1-[(2R)-2-(4-브로모-2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-

디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-270).



[1074]

[1075]

화합물 102.1의 합성. 화합물 102.1은 화합물 57.5와 유사한 방식으로 4-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드 및 옥산-4-올로부터 제조되었다. R 에난티오머를 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다: 컬럼: Chiralcel OJ-H: 0.46*25cm, 5 μ m; 이동 상, 헥산:EtOH = 75:25; 검출기: 254nm. 백색 고체가 2% 전체 수율로 분리되었다.

[1076]

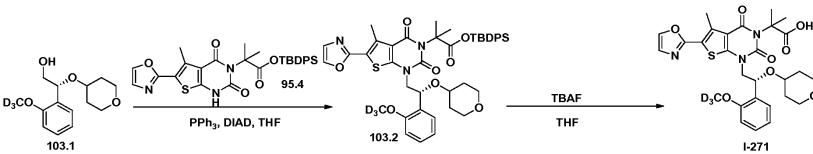
화합물 I-270의 합성. 화합물 I-270은 화합물 I-264(실시예 96)와 유사한 방식으로 화합물 95.4 및 102.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 95.4로부터 27% 전체 수율로 분리되었다.

MS (ES): *m/z* 650 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.24 (1H, s), 7.43-7.39 (2H, m), 7.25-7.21 (2H, m), 5.23-5.19 (1H, m), 4.07-3.95 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.59-3.49 (2H, m), 3.32-3.20 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.67-1.64 (8H, m), 1.35-1.31 (2H, m).

[1077]

[1079]

실시예 103: 2-[1-[(2R)-2-[2-(*d*₃)메톡시페닐]-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-271)의 합성.



[1080]

[1081]

화합물 103.1의 합성. 화합물 103.1은 화합물 57.5와 유사한 방식으로 2-(*d*₃)메톡시벤즈알데하이드 및 옥산-4-올로부터 제조되었다. R 에난티오머를 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Venusil Chiral OD-H: 21.1*25cm, 5 μ m; 이동 상, 헥산 및 EtOH(12분 동안 5% EtOH); 검출기: 220/254nm. 백색 고체가 9% 전체 수율로 분리되었다.

[1082]

화합물 I-271의 합성. 화합물 I-271은 실시예 96과 유사한 방식으로 화합물 95.4 및 103.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 95.4로부터 42% 전체 수율로 분리되었다.

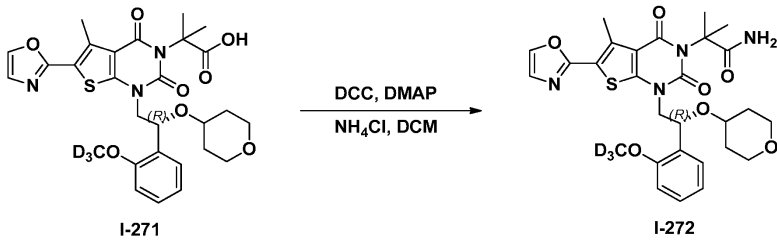
MS

(ES): *m/z* 573 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12.4 (1H, br s), 8.25 (1H, s), 7.50-7.49 (1H, d), 7.39 (1H, m), 7.34-7.28 (1H, m), 7.06-6.99 (2H, m), 5.30-5.26 (1H, m), 4.07-3.80 (2H, m), 3.59-3.48 (2H, m), 3.39-3.32 (1H, m), 3.27-3.20 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.69-1.67 (8H, m), 1.38-1.21 (2H, m).

[1083]

[1085]

실시예 104: 2-[1-[(2R)-2-[2-(*d*₃)메톡시페닐]-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-272)의 합성.



[1086]

[1087]

화합물 I-272는 실시예 4와 동일한 방법을 사용하여 화합물 I-271(실시예 103) 및 염화암모늄으로부터 제조되었다. 백색 고체가 57% 수율로 단리되었다.

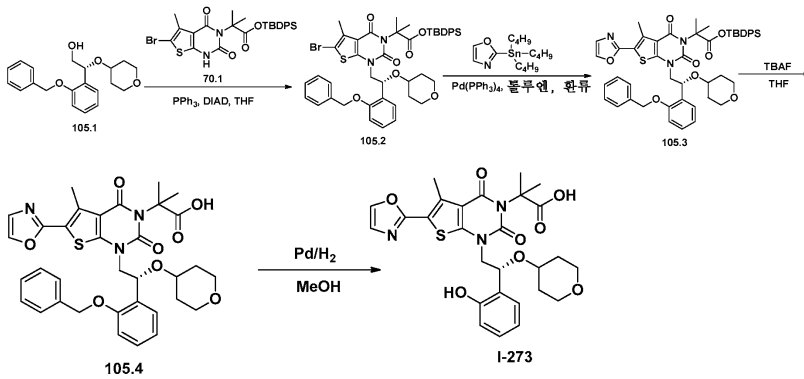
MS (ES): m/z 594

(M+Na)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.20-1.33 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.94-4.04 (m, 2H), 5.26-5.31 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 4H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.47-7.50 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

[1088]

[1090]

실시예 105: 2-[1-[(2R)-2-(2-하이드록시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-273)의 합성.



[1091]

[1092]

화합물 105.1의 합성. 화합물 105.1은 화합물 57.5와 유사한 방식으로 2-(벤질옥시)벤즈알데하이드 및 옥산-4-올로부터 제조되었다. R 에난티오머를 하기 조건하에 제조용 SFC로 단리하였다: 컬럼: Chiralpak AD-H, 2*25 cm; 이동 상: CO₂(75%), 에탄올(25%); 검출기: UV 254nm. 2-(벤질옥시)벤즈알데하이드로부터 10% 전체 수율로 생성물이 단리되었다.

[1093]

화합물 105.4의 합성. 화합물 105.4는 실시예 57과 유사한 방식으로 화합물 70.1 및 105.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 70.1로부터 25% 전체 수율로 단리되었다.

[1094]

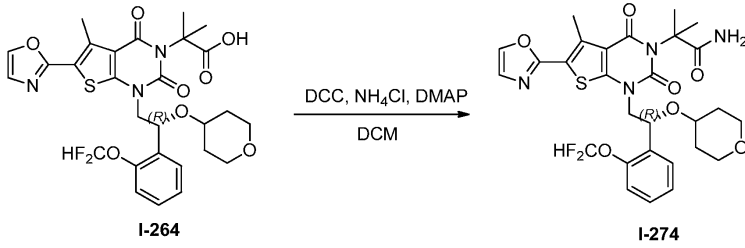
화합물 I-273의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 105.4(100mg, 0.15mmol, 1.00당량) 및 메탄올(20ml)을 넣었다. 이어서, Pd/C(20mg)을 첨가하였다. 상기 플라스크를 배기시키고, 질소로 3회 플라싱한 후, 수소로 플라싱하였다. 상기 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과하여 수집하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/MeOH/HOAc(30:1:0.15)로 전개되는 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 35.7mg(41%)의 화합물 I-273이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 556 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.18-1.34 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.12-3.35 (m, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 5.23-5.28 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H).

[1095]

[1097]

실시예 106: 2-[1-[(2R)-2-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-274)의 합성.



[1098]

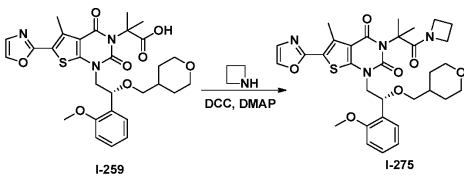
[1099] 화합물 I-274는 실시예 4와 유사한 방식으로 화합물 I-264(실시예 96) 및 염화암모늄으로부터 제조되었다. 63.4mg의 백색 고체가 57% 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z*

627 (M+Na)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.24-1.34 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 8H), 2.74 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 4.01-4.10 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.34-7.47 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 1H), 8.22 (s, 1H).

[1100]

[1102] 실시예 107: 3-[1-(아제티딘-1-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일]-1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일메톡시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-275)의 합성.



[1103]

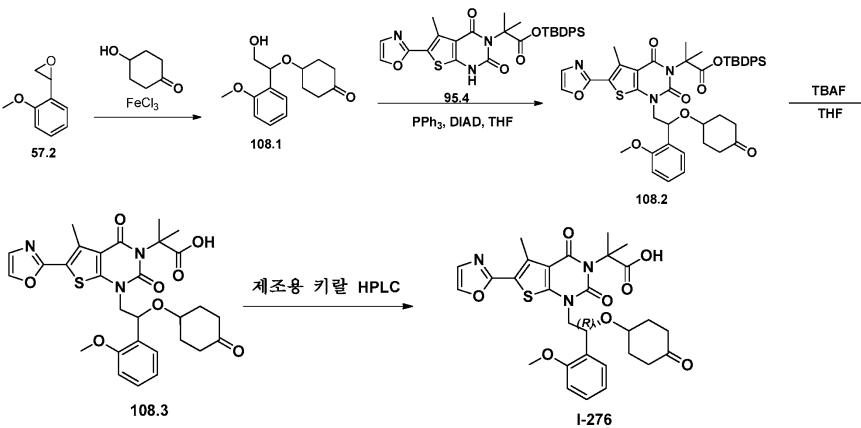
[1104] 화합물 I-275는 실시예 4와 유사한 방식으로 화합물 I-259(실시예 90) 및 아제티딘으로부터 제조되었다. 환저 플라스크 대신에 밀폐된 관을 사용하였다. 46.8mg의 백색 고체가 44% 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z* 623 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ 8.23 (1H, s), 7.40-7.28 (3H, m), 7.06-7.00 (2H, m), 5.14-5.09 (1H, t), 4.09 (1H, m), 3.87-3.84 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.78-3.69 (2H, m), 3.19-3.11 (3H, m), 3.06-3.00 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.14-2.09 (2H, m), 1.63-1.61 (6H, d), 1.44-1.35 (2H, m), 1.10-1.03 (2H, m).

[1105]

[1107] 실시예 108: (R)-2-(1-(2-(2-메톡시페닐)-2-((4-옥소사이클로헥실)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-276)의 합성.



[1108]

[1109] 화합물 108.1의 합성. 화합물 108.1은 화합물 57.3의 합성 방법을 사용하여 화합물 57.2 및 4-하이드록시사이클로헥산-1-온으로부터 합성되었다. 400mg의 무색 오일이 5% 수율로 단리되었다.

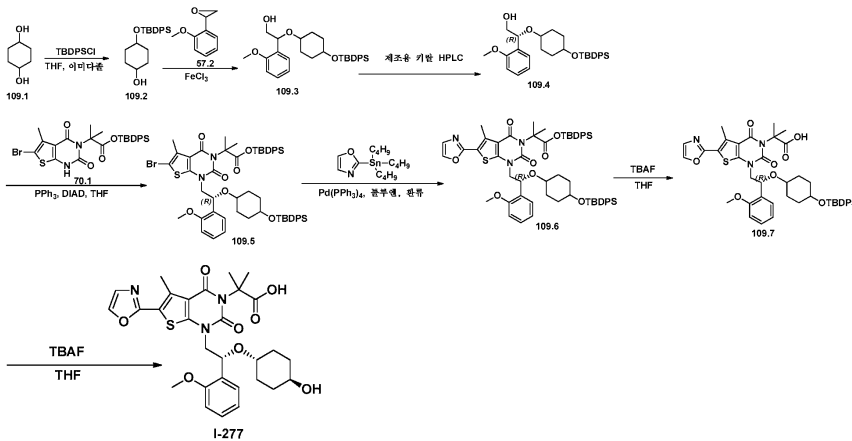
[1110] 화합물 I-276의 합성. 화합물 I-276은 실시예 97과 유사한 방식으로 화합물 108.1 및 95.4로부터 합성되었다. 7.7mg(화합물 95.4로부터 1%)의 백색 고체가 단리되었다.

(MS

(ES): m/z 582 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.64-1.78 (m, 10H), 2.06-2.20 (m, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 5.31-5.35 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.52-7.42 (d, 1H), 8.23 (s, 6H), 12.42 (s, 1H).

[1111]

[1113] 실시예 109: 2-[1-[(2R)-2-[(4-하이드록시사이클로헥실)옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-277).



[1114]

[1115] 화합물 109.2의 합성. 1000ml 3구 환저 플라스크에 사이클로헥산-1,4-디올(20g, 172.18mmol, 1.00당량), 1,4-디옥산(500ml) 및 1H-이미다졸(17.58g, 258.24mmol, 1.50당량)을 넣었다. 이어서, 15℃에서 디옥산(100ml) 중의 3급-부틸(클로로)디페닐실란(49.69g, 180.78mmol, 1.05당량)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 15 내지 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 200ml의 물로 희석하였다. 수득된 용액을 3x200ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:60-1:50-1:30-1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 32.98g(54%)의 화합물 109.2가 백색 반고체로서 수득되었다.

[1116] 화합물 109.4의 합성. 화합물 109.4는 화합물 57.5의 합성 절차를 사용하여 화합물 109.2 및 57.2로부터 제조되었다. 정제: 하기 조건하의 Chiral 제조용 HPLC(Gilson): 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5μm; 이동상: 헥산 및 에탄올(5% 에탄올에서 15분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm.

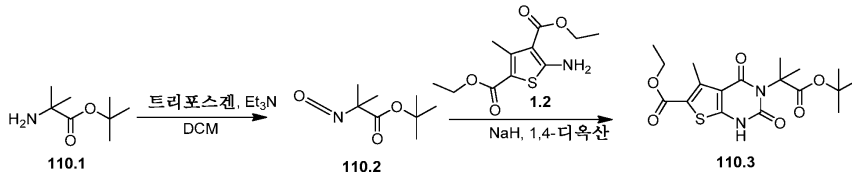
[1117] 화합물 109.7의 합성. 화합물 109.7은 실시예 57과 유사한 방식으로 화합물 70.1 및 109.4로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 70.1로부터 14% 수율로 단리되었다.

[1118] 화합물 I-277의 합성. 10ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 화합물 109.7(100mg, 0.12mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. TBAF(127mg)를 첨가하고, 수득된 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 메탄올/DCM/HOAc(10:200:1)로 용리하는 제조용 TLC로 정제하였다. 7.8mg(11%)의 화합물 I-277이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 584 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.88-0.94 (m, 1H), 1.01-1.29 (m, 3H), 1.48-1.84 (m, 10H), 2.70 (s, 3H), 2.97-3.22 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 5.24-5.29 (t, 1H), 6.83-6.94 (m, 2H), 7.15-7.20 (t, 2H), 7.41-7.44 (d, 1H), 7.86 (s, 1H).

[1119]

[1121] 실시예 110: 중간체 110.3의 합성.



[1122]

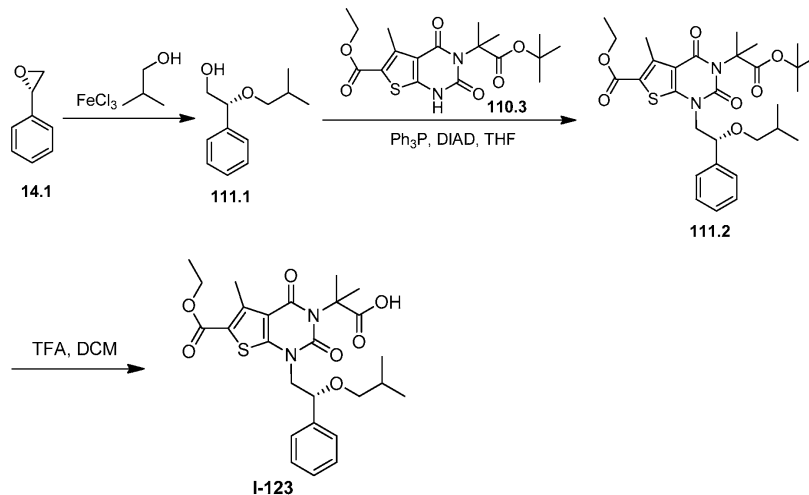
[1123] 화합물 110.2의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 디클로로메탄(20ml) 중의 3급-부틸 2-아미노-2-메틸프로파노에이트(1.2g, 7.54mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, 0℃에서 디트리클로로메틸 카보네이트(750mg, 2.53mmol, 0.34당량)를 분획으로 첨가하였다. 30분 후, 트리에틸아민(2.3g, 22.73mmol, 3.02당량)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 20ml의 에틸 에테르로 희석하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 정제에 의해 1.4g(조 물질)의 3급-부틸 2-이소시아나토-2-메틸프로파노에이트(110.2)가 황색 오일로서 수득되었다.

[1124]

중간체 110.3의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 1,4-디옥산(20ml) 중의 화합물 1.2(1.62g, 6.30mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, 10℃에서 수소화나트륨(280mg, 7.00mmol, 1.11당량, 60%)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 여기에 10℃에서 1,4-디옥산(10ml) 중의 화합물 110.2(1.4g, 7.56mmol, 1.20당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 밤새 교반하면서 100℃로 가열하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 30ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.2g(조 물질)의 중간체 110.3이 황색 오일로서 수득되었다.

[1126]

실시예 111: 2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-1-[(2R)-2-(2-메틸프로폭시)-2-페닐에틸]-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-123).



[1127]

[1128] 화합물 111.1의 합성. 화합물 111.1은 화합물 57.3의 합성과 유사한 방식으로 메틸프로판-1-올 및 화합물 14.1로부터 제조되었다. 화합물 111.1이 무색 오일로서 68% 수율로 단리되었다.

[1129]

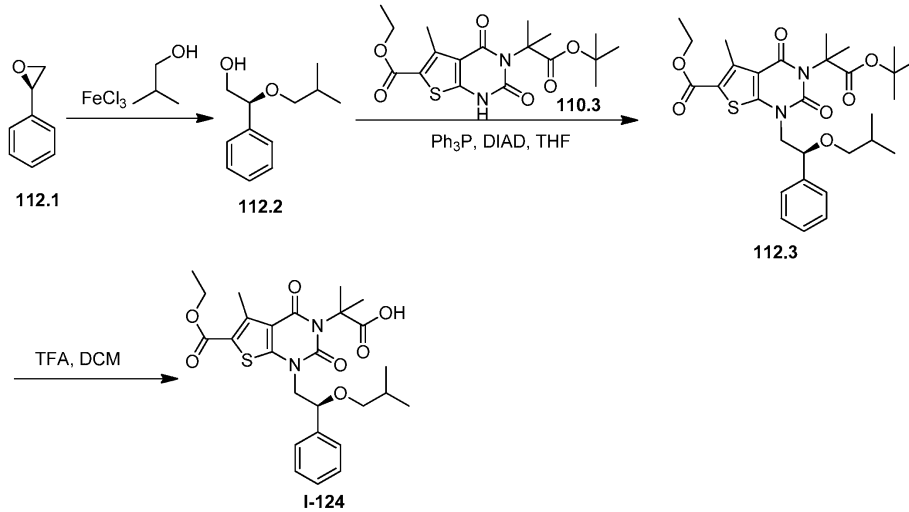
화합물 I-123의 합성. 화합물 I-123은 화합물 2.5와 유사한 방식으로 화합물 111.1 및 110.3으로부터 제조되었다. 상기 조 생성물(150mg)을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산 및 에탄올(0.1% TFA) (5.0% 에탄올(0.1% TFA)에서 15분 동안 유지 시킴); 검출기: UV 220/254nm. 33.7mg의 담갈색 고체가 화합물 110.3으로부터 12% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 517 (M+H)⁺, 539 (M+Na)⁺, 580 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 0.67-0.73 (m, 6H), 1.31 (t, J = 6.9, 3H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.93-3.09 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 4.28 (q, J = 7.2, 2H), 4.69-4.73 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 5H).

[1130]

[1132]

실시예 112: 2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-1-[(2S)-2-(2-메틸프로폭시)-2-페닐에틸]-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-124).



[1133]

[1134]

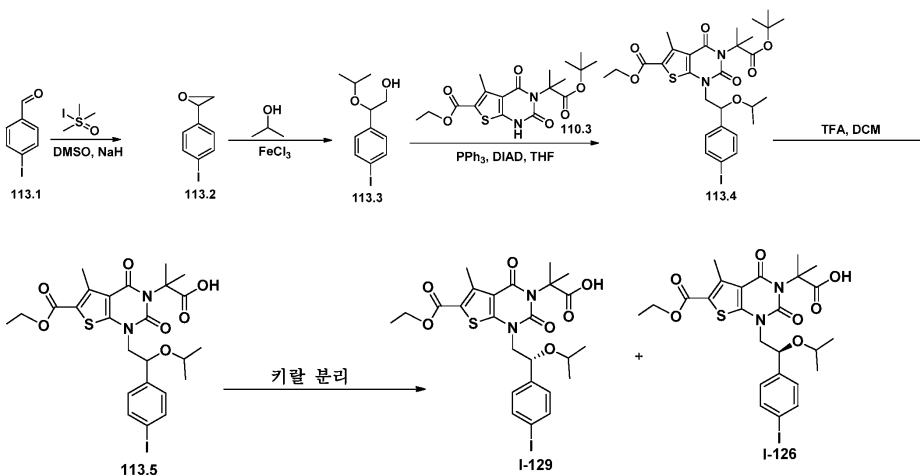
화합물 I-124는 실시예 111과 유사한 방식으로 화합물 112.1 및 110.3으로부터 제조되었다. 22.2mg(화합물 110.3으로부터 10%)이 담갈색 고체로서 단리되었다.

[1136]

MS (ES): m/z 517 (M+H)⁺, 539 (M+Na)⁺, 580 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.64-0.72 (m, 6H), 1.31 (t, J = 6.9, 3H), 1.65 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.25 (q, J = 7.2, 2H), 4.64-4.68 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H).

[1138]

실시예 113: (R)-2-(6-(에톡시카보닐)-1-(2-(4-요오도페닐)-2-이소프로폭시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-129)의 합성 및 실시예 114: (S)-2-(6-(에톡시카보닐)-1-(2-(4-요오도페닐)-2-이소프로폭시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-126)의 합성.



[1139]

[1140] 화합물 113.3의 합성. 화합물 113.3은 화합물 57.3과 유사한 방식으로 제조되었다. 1.036g(화합물 113.1로부터 59%)이 무색 오일로서 단리되었다.

[1141] 화합물 113.5의 합성. 화합물 113.5는 화합물 2.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 1.2g의 백색 고체가 화합물 110.3으로부터 79% 수율로 단리되었다.

[1142] 화합물 I-129 및 I-126의 합성. 화합물 113.5(1.2g)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 에탄올(15.0% 에탄올에서 23분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 325.8mg의 화합물 I-129(tR = 18.56분) 및 325.7mg의 화합물 I-126(tR = 13.09분)이 백색 고체로서 수득되었다.

[1143] 화합물 I-129에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 629 (M+H)⁺, 692 (M+Na+CH₃CN)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.89 (d, 3H), 0.91(d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.62 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 12.3 (br s, 1H).

[1144]

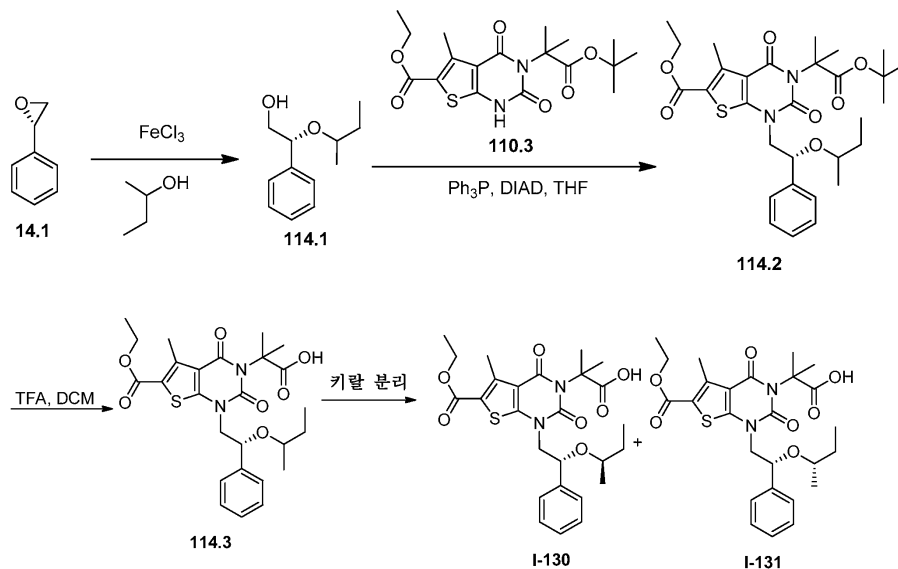
[1145] 화합물 I-126에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 629 (M+H)⁺, 692 (M+Na+CH₃CN)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.89 (d, 3H), 0.91(d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.62 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 12.3 (br s, 1H).

[1146]

[1148] 실시예 114: 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-부탄-2-일옥시]-2-페닐에틸]-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-130)의 합성 및 실시예 115: 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-부탄-2-일옥시]-2-페닐에틸]-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-131)의 합성.



[1149]

[1150] 화합물 114.1의 합성. 화합물 114.1은 화합물 57.3과 유사한 방식으로 화합물 14.1로부터 제조되었다. 1.3g(40%)의 무색 오일이 단리되었다.

[1151] 화합물 114.3의 합성. 화합물 114.3은 화합물 2.5와 유사한 방식으로 제조되었다. 320mg의 백색 고체가 화합물 110.3으로부터 77% 수율로 단리되었다.

[1152] 화합물 I-130 및 I-131의 합성. 화합물 114.3의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson): 컬럼: Phenomenex Lux 5u 셀룰로스-4, 2.12*25, 5 μ m; 이동 상: 헥산(0.1% TFA) 및 에탄올(5.0% 에탄올에서 22분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 화합물 I-130은 첫 번째로 용리된 화합물이었고, 65% 수

을(117.4mg)로 백색 고체로서 단리되었다. 화합물 I-131은 두 번째로 용리된 화합물이었고, 54% 수율(97.2mg)로 백색 고체로서 단리되었다.

[1153] 화합물 I-130에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 517 (M+H)⁺, 539 (M+Na)⁺, 580 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.66 (t, J = 6.9, 3H), 0.91 (d, J = 6.3, 3H), 1.26-1.35 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.5, 3H), 1.75-1.77 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.2, 2H), 7.29-7.43 (m, 5H).

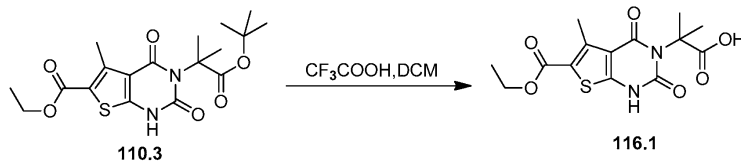
[1154]

[1155] 화합물 I-131에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 517 (M+H)⁺, 539 (M+Na)⁺, 580 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.66 (t, J = 6.9, 3H), 0.91 (d, J = 6.3, 3H), 1.26-1.35 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.5, 3H), 1.75-1.77 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.2, 2H), 7.29-7.43 (m, 5H).

[1156]

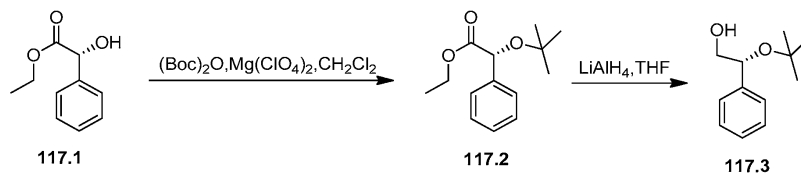
[1158] 실시예 116: 중간체 116.1의 합성.



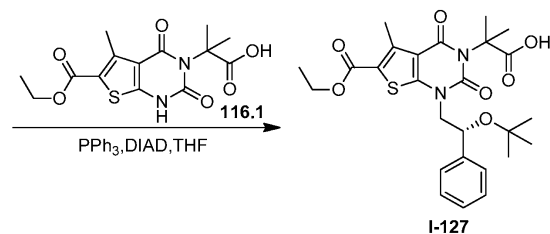
[1159]

[1160] 25ml 환저 플라스크에 화합물 110.3(500mg, 1.26mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(10ml) 및 CF₃COOH(3ml)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.409g(95%)의 중간체 116.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1162] 실시예 117: 2-[1-[(2R)-2-(3급-부톡시)-2-페닐에틸]-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-127)의 합성.



[1163]



[1164]

[1165] 화합물 117.2의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 에틸 (2R)-2-하이드록시-2-페닐아세테이트(117.1, 5g, 27.75mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(50ml), Mg(ClO₄)₂(0.619g, 0.10당량) 및 (Boc)₂O(13.912g, 63.74mmol, 2.30당량)를 넣었다. 수득된 용액을 40℃에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 EA/PE(1:25)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 2.5g(38%)의 에틸 (2R)-2-(3급-부톡시)-2-페닐아세테이트(117.2)가 담황색 액체로서 수득되었다.

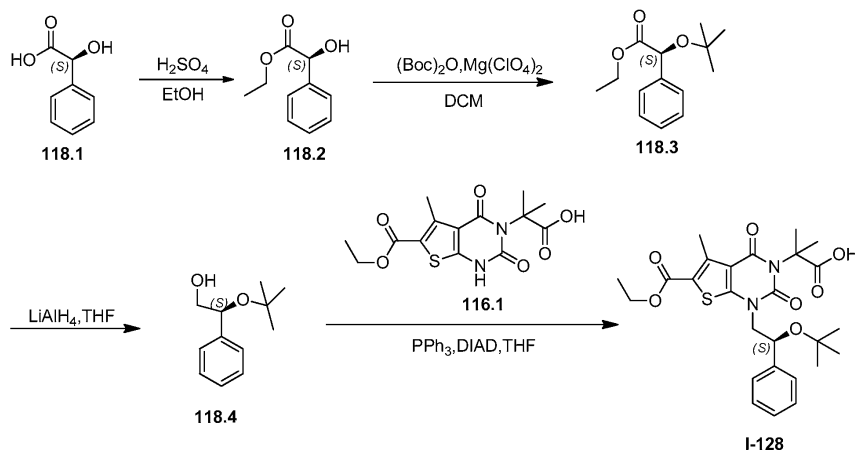
[1166] 화합물 117.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(10ml), 화합물 117.2(500mg, 2.12mmol, 1.00당량) 및 LiAlH₄(81mg, 2.13mmol, 1.01당량)를 넣었다. 수득된 용액을 물/빙욕에서 2시간 동안 0℃에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 에틸 아세테이트를 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.38g(92%)의 (2R)-2-(3급-부톡시)-2-페닐에탄-1-올(117.3)이 백색 고체로서 수득되었다.

[1167] 화합물 I-127의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 116.1(200mg, 0.59mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(30ml), DIAD(238mg, 1.18mmol, 2.00당량), PPh₃(309mg, 1.18mmol, 2.00당량) 및 화합물 117.3(114mg, 0.59mmol, 1.00당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산(1:25)으로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이렇게 하여 수득된 생성물(100mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: Xbridge Prep 페닐 5μm, 19*150mm; 이동 상: 물(0.05% NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(6.0% CH₃CN에서 10분 내에 50.0%까지); 검출기: 220/254nm. 24.9mg(8%)의 화합물 I-127이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 517 (M+H)⁺; 443 (M-C₄H₉O)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.94 (s, 9H), 1.22-1.27 (t, 3H), 1.58-1.61 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.80-3.86 (q, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 4.66-4.70 (m, 1H), 7.09-7.46 (m, 5H), 12.38-12.51 (s, 1H).

[1168]

[1170] 실시예 118: 2-[1-[(2S)-2-(3급-부톡시)-2-페닐에탄]-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-128)의 합성.



[1171]

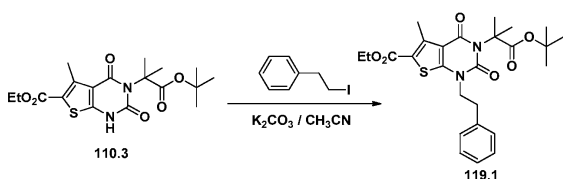
[1172] 화합물 118.4의 합성. 화합물 118.4는 화합물 117.3과 유사한 방식으로 화합물 118.1로부터 제조되었다. 220mg의 백색 고체가 16% 전체 수율로 단리되었다.

[1173] 화합물 I-128의 합성. 화합물 I-128은 실시예 117과 유사한 방식으로 화합물 118.4 및 116.1로부터 제조되었다.

MS (ES): *m/z* 517 (M+H)⁺, 443 (M-C₄H₉O)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.94 (s, 9H), 1.22-1.27 (t, 3H), 1.59-1.61 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.79-3.82 (q, 2H), 4.19-4.26 (q, 2H), 4.66-4.70 (m, 1H), 7.09-7.43 (m, 5H), 12.382 (s, 1H).

[1174]

[1176] 실시예 119: 중간체 119.1의 합성.

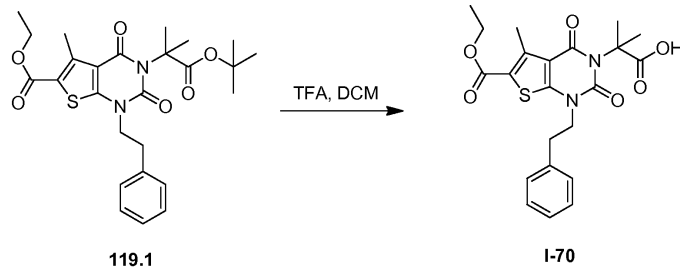


[1177]

[1178] 화합물 119.1의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 110.3(1g, 2.52mmol, 1.00당량), CH₃CN(50ml), 탄산칼

를(1.045g, 7.56mmol, 3.00당량) 및 (2-요오도에틸)벤젠(1.172g, 5.05mmol, 2.00당량)을 넣었다. 수득된 용액을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 EA/PE(1:100-1:15)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.24g(98%)의 화합물 119.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1180] 실시예 120의 합성: 2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-70)의 합성.



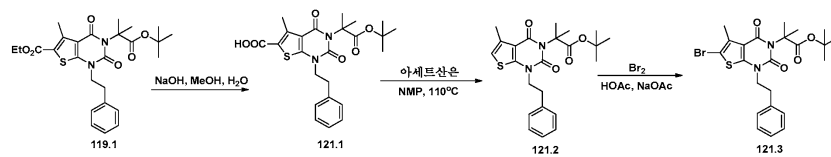
[1181]

[1182] 화합물 I-70은 중간체 116.1의 절차에 따라 합성되었다. 50mg의 백색 고체가 38% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 445 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.29 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 5H), 12.40 (s, 1H).

[1183]

[1185] 실시예 121: 중간체 121.3의 합성.



[1186]

[1187] 화합물 121.1의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 119.1(1.017g, 2.03mmol, 1.00당량) 및 메탄올(40 ml)을 넣었다. 이어서, 물(5ml) 중의 수산화나트륨(162mg, 4.05mmol, 2.00당량)의 용액을 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 HCl(수성)을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물을 1:4 비의 EA/PE로부터 재결정화시켜 정제하였다. 0.578g(60%)의 화합물 121.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1188]

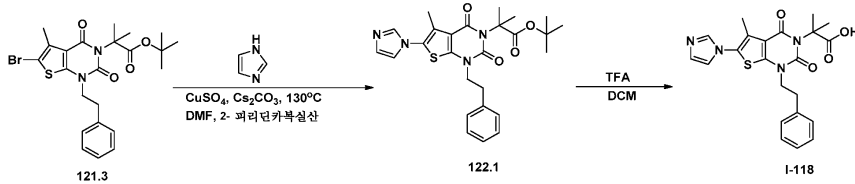
[1189] 화합물 121.2의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 121.1(578mg, 1.22mmol, 1.00당량), 탄산 칼륨(169mg, 1.22mmol, 1.00당량) 및 AgOAc(0.204g)를 넣었다. 수득된 용액을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 물을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 EA/PE(1:25)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.445g(85%)의 화합물 121.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[1189]

[1190] 화합물 121.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 121.2(445mg, 1.04mmol, 1.00당량), 아세트산(5ml) 및 CH₃COONa(0.170g)를 넣었다. 이어서, Br₂(167mg, 1.04mmol, 1.01당량)를 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 EA/PE(1:25)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.502g(95%)의 중간체 121.3이 백색 고체로서 수득되었다.

[1191]

[1192] 실시예 122: 2-[6-(1H-이미다졸-1-일)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-118)의 합성.



[1192]

[1193]

화합물 122.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 10ml 밀폐된 관에 N,N-디메틸포름아미드(5ml) 중의 화합물 121.3(200mg, 0.39mmol, 1.00당량)의 용액, 1H-이미다졸(200mg, 2.94mmol, 7.45당량), 피리딘-2-카복실산(50mg, 0.41mmol, 1.03당량), CuSO₄(100mg, 0.63mmol, 1.60당량) 및 Cs₂CO₃(400mg, 1.23mmol, 3.11당량)을 넣었다. 수득된 용액을 140°C에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 5ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수득된 용액을 3x5ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 166mg(85%)의 화합물 122.1이 갈색 오일로서 수득되었다.

[1194]

화합물 I-118의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 122.1(166mg, 0.34mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(10ml) 및 트리플루오로아세트산(2ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(50:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 121.7mg(83%)의 화합물 I-118이 황색 고체로서 수득되었다.

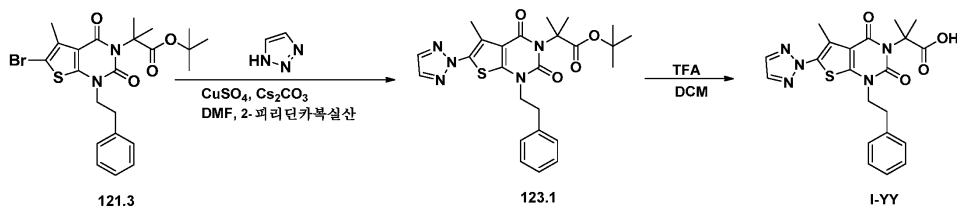
MS (ES): *m/z* 439 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.61 (s, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.47-7.16 (m, 5 H), 7.47 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 12.38 (br s, 1 H).

[1195]

[1197]

실시예 123: 2-메틸-2-[5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-122)의 합성.



[1198]

[1199]

화합물 I-122는 실시예 122의 절차에 따라 1H-1,2,3-트리아졸 및 중간체 121.3으로부터 제조되었다. 20.6mg의 백색 고체가 화합물 123.1로부터 5% 수율로 단리되었다.

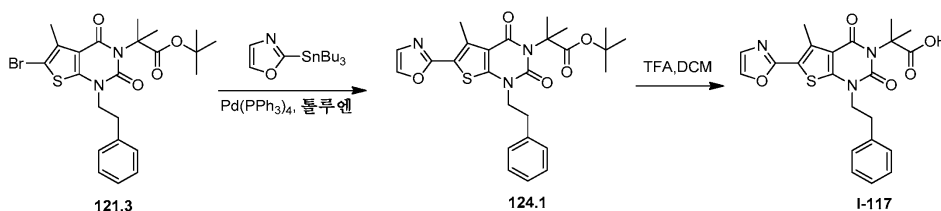
MS (ES): *m/z* 440 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.75 (s, 6H), 2.51 (s, 3H),

3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, 5H), 7.91 (s, 1H).

[1200]

[1202]

실시예 124: 2-메틸-2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-117)의 합성.



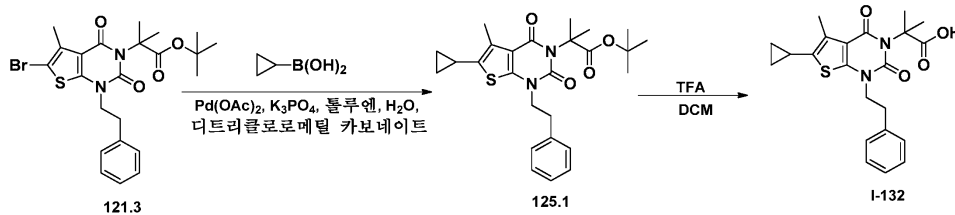
[1203]

[1204] 화합물 I-117은 실시예 7의 절차와 유사한 방식으로 화합물 121.3으로부터 제조되었다.

MS (ES): m/z 440 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.79 (s, 6 H), 2.78 (s, 3 H), 3.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 7.25-7.31 (m, 5 H), 7.96 (s, 1 H).

[1205]

[1207] 실시예 125: 2-[6-사이클로프로필-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-132)의 합성.



[1208]

[1209] 화합물 125.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 121.3(200 mg, 0.39mmol, 1.00당량), 사이클로프로필보론산(200mg, 2.33mmol, 5.91당량), 디트리클로로메틸 카보네이트(20mg, 0.07mmol, 0.17당량), K₃PO₄(300mg, 1.41mmol, 3.59당량), Pd(OAc)₂(10mg, 0.04mmol, 0.11당량), 물(0.5 ml) 및 톨루엔(20ml)을 넣었다. 수득된 용액을 2시간 동안 환류하에 가열한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 170mg의 백색 고체가 수득되었다.

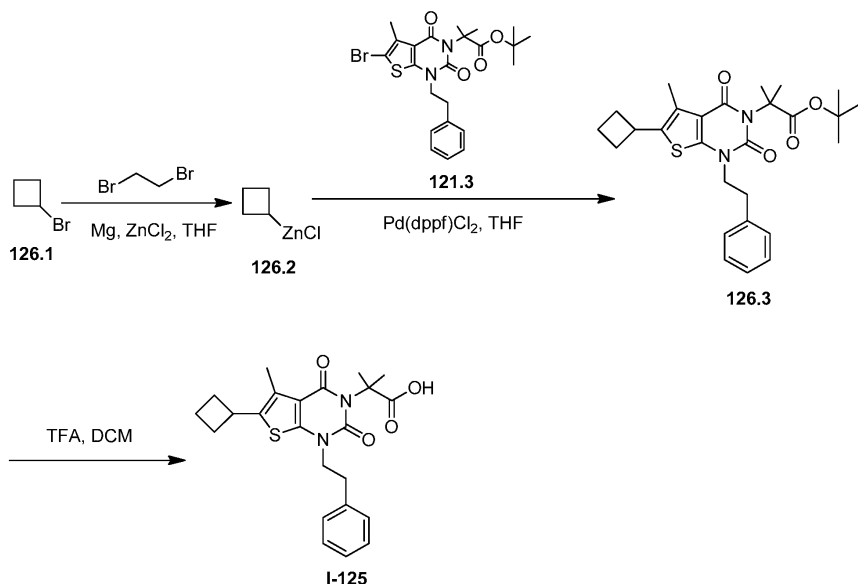
[1210] 화합물 I-132의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 125.1(170mg, 0.36mmol, 1.00당량), 트리플루오로아세트산(1ml) 및 디클로로메탄(5ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 22mg(15%)의 화합물 I-132가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 413 (M+H)⁺.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.67 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.29-7.18 (m, 5H).

[1211]

[1213] 실시예 126: 2-[6-사이클로부틸-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-125)의 합성.



[1214]

[1215] 화합물 126.2의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 Mg(0.46g)의 현탁액, 이어서 브로모사이클로부탄(14.81mmol, 1.00당량)의 2g 배치의 대략 10% 분획을 넣었다. 이어서, 수적의 1,2-디브로모 에탄을 첨가하여 반응을 개시하였다. 이어서, THF 중의 나머지 브로모사이클로부탄(2g, 14.81mmol, 1.00당량)의 용액을 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃로 냉각시킨 후, ZnCl₂(2.22g, 16.29mmol, 1.10당량)를 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1216] 화합물 126.3의 합성. 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 Pd(dppf)Cl₂(72mg, 0.10mmol, 0.10당량) 및 화합물 121.3(500mg, 0.99mmol, 1.00당량)의 용액을 클로로(사이클로부틸)아연(126.2, 조 용액)의 플라스크에 가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:40)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 240mg(50%)의 화합물 126.3이 무색 오일로서 수득되었다.

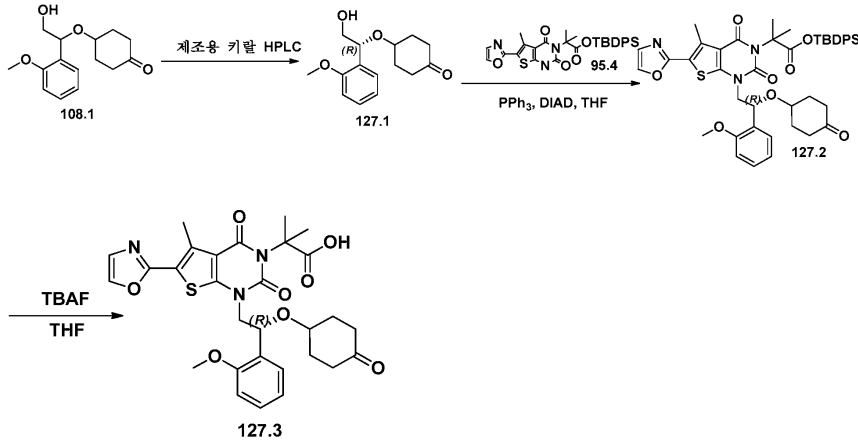
[1217] 화합물 I-125의 합성. 50ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(5ml), 화합물 126.3(240mg, 0.50mmol, 1.00당량) 및 트리플루오로아세트산(2ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(50:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 43.5mg(21%)의 화합물 I-125가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z*

426 (M+H)⁺, 449 (M+Na)⁺, 490 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.59 (s, 6H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31-2.34 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.5, 2H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 7.5, 2H), 7.15-7.28 (m, 5H).

[1218]

[1220] 실시예 127: 중간체 127.3의 합성.

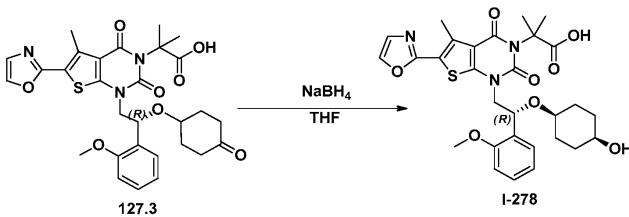


[1221]

[1222] 화합물 127.1의 합성. 라세미 화합물 108.1(400mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 IPA (5% IPA에서 36분 동안 유지시킴); 검출기: UV 254/220nm. 180mg의 화합물 127.1이 수득되었다.

[1223] 화합물 127.3의 합성. 화합물 127.3은 실시예 96의 절차와 유사한 방식으로 화합물 95.4 및 127.1로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 95.4로부터 53% 수율로 단리되었다.

[1225] 실시예 128: 2-[1-[(2R)-2-[(4-하이드록시사이클로헥실)옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-278)의 합성.



[1226]

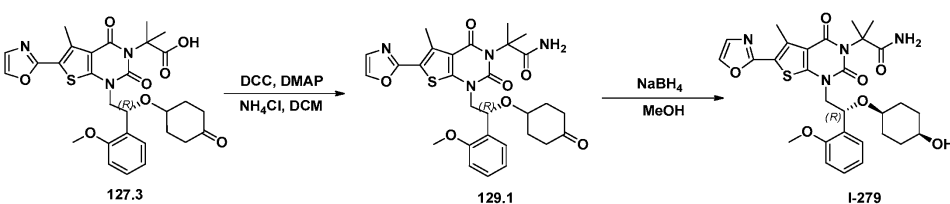
[1227] 25ml 환저 플라스크에 화합물 127.3(600mg, 1.03mmol, 1.00당량) 및 메탄올(5ml)을 넣었다. 이어서, 0 $^{\circ}$ C에서 수소화붕소나트륨(40mg, 1.09mmol, 1.00당량)을 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(400mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: Xbridge Prep 페닐 5 μ m, 19*150mm; 이동 상: 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(40.0% CH₃CN에서 20분 내에 60.0%까지); 검출기: UV 254/220nm. 93.5mg(16%)의 화합물 I-278이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 584 (M+H)⁺,

606 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.21-1.40 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.68 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.89-4.03 (m, 2H), 5.24 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

[1228]

[1230] 실시예 129: 2-[1-[(2R)-2-[(4-하이드록시사이클로헥실)옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-279)의 합성.



[1231]

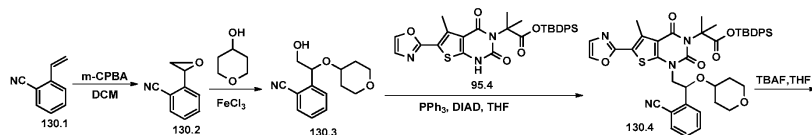
[1232] 화합물 129.1의 합성. 화합물 129.1은 실시예 4의 절차에 따라 화합물 127.3 및 염화암모늄으로부터 제조되었다. 530mg의 백색 고체가 정량적 수율로 단리되었다.

[1233] 화합물 I-279의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 129.1(530mg, 0.91mmol, 1.00당량), 메탄올(10ml) 및 수소 화붕소나트륨(35mg, 0.95mmol, 1.04당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(150mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: HPrepC-012(T) Xbridge Prep 페닐 5 μ m, 19*150mm; 이동 상: 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(30.0% CH₃CN에서 15분 내에 70.0%까지); 검출기: 254/220nm. 정제에 의해 39.1mg(7%)의 화합물 I-279(*t*R = 8.21분)가 백색 고체로서 수득되었다.

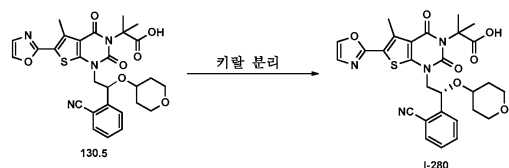
MS (ES): *m/z* 605 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.17-1.30 (m, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.66 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 5.28 (t, 1H), 6.79-7.28 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

[1234]

[1236] 실시예 130: 2-[1-[(2R)-2-(2-시아노페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-280)의 합성.



[1237]



[1238]

[1239] 화합물 130.2의 합성. 100ml 환저 플라스크에 2-에테닐벤조니트릴(2.73g, 21.14mmol, 1.00당량), 중탄산나트륨(1.77g, 21.07mmol, 4.61당량), 디클로로메탄(20ml) 및 물(20ml)을 넣었다. 이어서, 0 $^{\circ}$ C에서 m-CPBA(10.9g, 63.16mmol, 2.25당량)를 수개의 뱃치로 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 PE/EA(50:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 400mg(13%)의 2-(옥시란-2-일)벤조니트릴이 황색 오일로서 수득되었다.

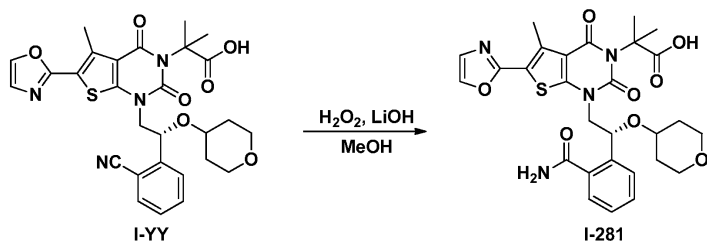
[1240] 화합물 130.3의 합성. 화합물 130.3은 화합물 57.3의 합성과 유사한 방식으로 화합물 130.2로부터 제조되었다. 황색 오일이 59% 수율로 단리되었다.

[1241] 화합물 I-280의 합성. 화합물 I-280은 실시예 97의 절차에 따라 화합물 95.4 및 130.3으로부터 제조되었다. 정제: 화합물 130.5의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다: Gilson Gx 281; 컬럼: Chiralpak IA, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 IPA (20.0% IPA에서 4분 동안 유지시킴); 검출기: UV 254/220nm.

MS (ES): *m/z* 565 (M+H)⁺, 587 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.41-1.45 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 8H), 2.70 (s, 3H), 3.20-3.33 (m, 3H), 3.43-3.59 (m, 1H), 3.60-3.62 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 2H), 5.19-5.24 (m, 1H), 7.17-7.17 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 3H), 7.87 (s, 1H).

[1242]

[1244] 실시예 131: 2-[1-[(2R)-2-(2-카바모일페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-281)의 합성.



[1245]

[1246]

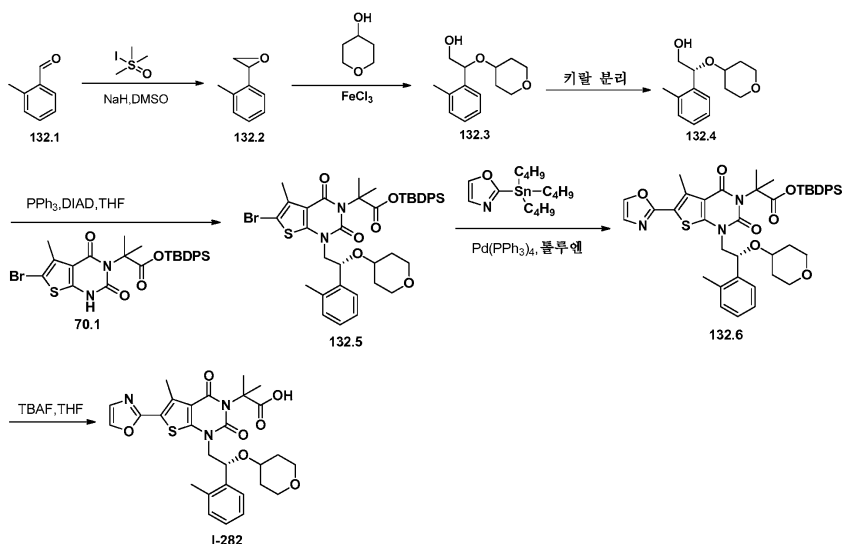
50ml 환저 플라스크에 화합물 I-280(30mg, 0.05mmol, 1.00당량), LiOH·H₂O(7mg, 0.17mmol, 5.50당량), H₂O₂(8 mg, 30%) 및 메탄올(10ml)을 넣었다. 수득된 용액을 35℃에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(30:1)로 전개되는 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 2.8mg (9%)의 화합물 I-281이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 583 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.24-1.25 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 8H), 2.76 (s, 3H), 3.22-3.34 (m, 3H), 3.44-3.48 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 2H), 5.36-5.37 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

[1247]

[1249]

실시예 132: 2-메틸-2-[5-메틸-1-((2R)-2-(2-메틸페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-282)의 합성.



[1250]

[1251]

화합물 132.4의 합성. 화합물 132.4는 화합물 57.5의 합성과 유사한 방식으로 2-메틸벤즈알데하이드로부터 합성되었다. 680mg의 황색 오일이 화합물 132.1로부터 5% 수율로 단리되었다.

[1252]

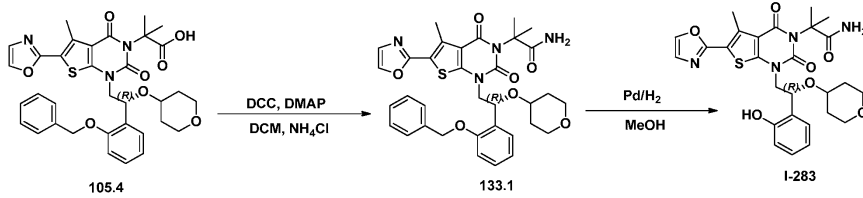
화합물 I-282의 합성. 화합물 I-282는 실시예 57의 절차와 유사한 방식으로 화합물 70.1 및 132.4로부터 제조되었다. 173mg의 백색 고체가 화합물 70.1로부터 14% 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z* 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.30-1.33 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 8H), 2.44-2.51 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.41-3.64 (m, 2H), 4.21-4.24 (m, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

[1253]

[1255]

실시예 133: 2-[1-((2R)-2-(2-하이드록시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-283)의 합성.



[1256]

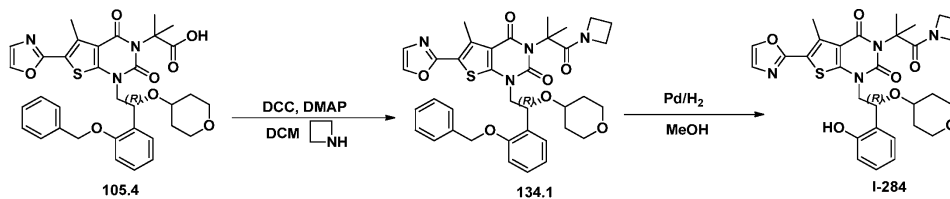
[1257] 화합물 133.1의 합성. 화합물 133.1은 실시예 4의 절차에 따라 화합물 105.4로부터 제조되었다. 백색 고체가 70% 수율로 단리되었다.

[1258] 화합물 I-283의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 133.1(290mg, 0.45mmol, 1.00당량) 및 메탄올(30ml)을 넣었다. 이어서, Pd/C(50mg)을 첨가하였다. 상기 플라스크를 배기시키고, 질소로 3회 플라싱한 후, 수소로 플라싱하였다. 상기 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/MeOH/HOAc(30:1:0.15)로 전개되는 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 91.6mg(37%)의 화합물 I-283이 백색 고체로서 수득되었다.

[1259]

MS (ES): m/z 577 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.23 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.29 (t, 1H), 6.79-6.89 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 9.72 (s, 1H).

[1261] 실시예 134: 3-[1-(아제티딘-1-일)-2-메틸-1-옥스포판-2-일]-1-[(2R)-2-(2-하이드록시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-284)의 합성.



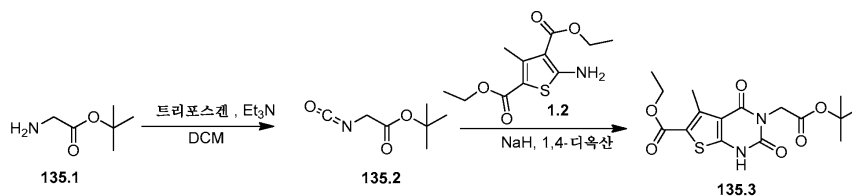
[1262]

[1263] 화합물 I-284는 제1 단계에서 염화암모늄을 아제티딘으로 대체시켜 실시예 133의 절차에 따라 제조되었다.

MS (ES): m/z 595 (M+H)⁺, 617 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.18-1.32 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 8H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.76-4.13 (br m, 6H), 5.29 (t, 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 9.74 (s, 1H).

[1264]

[1266] 실시예 135: 중간체 135.3의 합성.



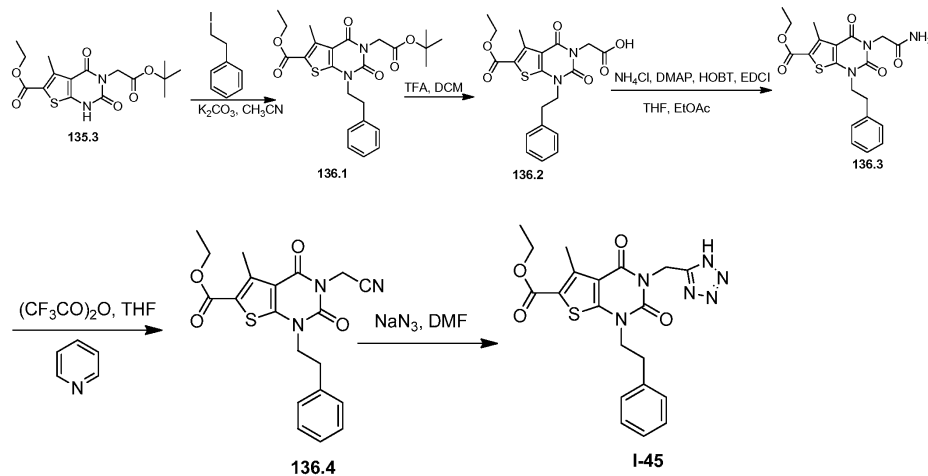
[1267]

[1268] 화합물 135.2의 합성. 500ml 3구 환저 플라스크에 3급-부틸 2-아미노아세테이트(135.1, 5.9g, 44.98mmol, 1.00당량)를 넣었다. 이어서, 0°C에서 디클로로메탄(180ml) 및 디트리클로로메틸 카보네이트(4.43g, 14.93mmol, 0.33당량)를 첨가하였다. 30분 후, 트리에틸아민(13.65g, 134.89mmol, 3.00당량)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 수득된 용액을 물/빙욕에서 4시간 동안 5 내지 10°C에서 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 수득된 용액을 50ml의 에틸 에테르로 희석하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 정제에 의해 7.1g(조 물질)의 3급-부틸 2-이소시아나토아세테이트(135.2)가 황색 오일로서 수득되었다.

[1269] 중간체 135.3의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 화합물 1.2(7.9g, 30.70mmol, 1.00당량) 및

1,4-디옥산(80ml)을 넣었다. 이어서, 0℃에서 수소화나트륨(1.32g, 33.00mmol, 1.07당량, 60%)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 0℃에서 1,4-디옥산(20ml) 중의 3급-부틸 2-이소시아나토아세테이트(7.1g, 45.17mmol, 1.47당량)의 용액을 15분 내에 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 물/빙욕에서 30분 동안 10 내지 15℃에서 교반하였다. 수득된 용액을, 온도를 오일욕에서 100℃로 유지시키면서 밤새 교반하면서 반응시켰다. 상기 반응 혼합물을 빙욕에 의해 20℃로 냉각시켰다. 그런 다음, 상기 반응물을 80ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 3x200ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:7)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 5.1g(45%)의 중간체 135.3이 백색 고체로서 수득되었다.

[1271] 실시예 136: 에틸 5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일메틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-45)의 합성.



[1272] 화합물 136.1의 합성. 화합물 136.1은 화합물 9.1의 합성과 유사한 방식으로 화합물 135.3 및 (2-요오도에틸)벤젠으로부터 제조되었다. 1.7g(66%)의 화합물 136.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1274] 화합물 136.2(I-13)의 합성. 50ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(20ml) 중의 화합물 136.1(2.4g, 5.08mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, CF₃COOH(3ml)를 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.7g(80%)의 화합물 136.2(I-13)가 백색 고체로서 수득되었다. MS (ES): m/z: (M+H)⁺: C₂₀H₂₁N₂O₆S에 대한 계산치 417, 측정치 417;

¹H-NMR

(300MHz, DMSO-d₆) δ13.08 (1H, br s), 7.22-7.34 (5H, m), 4.57 (2H, s), 4.27-4.34 (2H, q), 4.13-4.18 (2H, t), 3.00-3.05 (2H, t), 2.77 (3H, s), 1.27-1.34 (3H, t).

[1275] 화합물 136.3의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 HOBT(220mg, 1.63mmol, 1.13당량), 화합물 136.2(600mg, 1.44mmol, 1.00당량), NH₄Cl(1.5g, 28.04mmol, 19.46당량), EDCI(310mg, 1.62mmol, 1.12당량), CH₃CN(20ml), 에틸 아세테이트(20ml) 및 4-디메틸아미노피리딘(200mg, 1.64mmol, 1.14당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 물을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(50:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.3g(50%)의 화합물 136.3이 회백색 고체로서 수득되었다.

[1277] 화합물 136.4의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 136.3(300mg, 0.72mmol, 1.00당량), 피리딘(280mg, 3.54mmol, 4.90당량) 및 테트라하이드로푸란(10ml)을 넣었다. 이어서, 0 내지 10℃에서 (CF₃CO)₂O(0.38g, 1.75mmol, 2.50당량)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다.

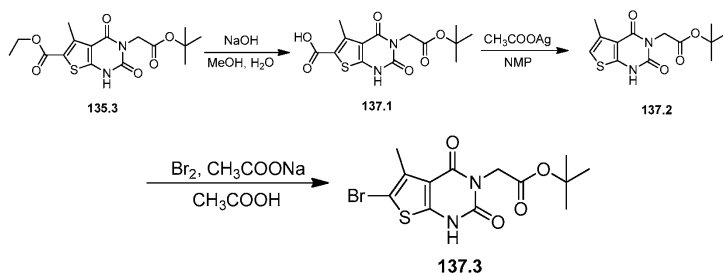
다. 정제에 의해 250mg(87%)의 화합물 136.4가 백색 고체로서 수득되었다.

[1278] 화합물 I-45의 합성. 8ml 밀폐된 관에 화합물 136.4(50mg, 0.13mmol, 1.00당량), NaN₃(13mg, 0.20mmol, 1.57당량) 및 N,N-디메틸포름아미드(3ml)를 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 120℃에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 5ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x20ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 2.5mg(5%)의 화합물 I-45가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 441 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.35 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H).

[1279]

[1281] 실시예 137: 중간체 137.3의 합성.



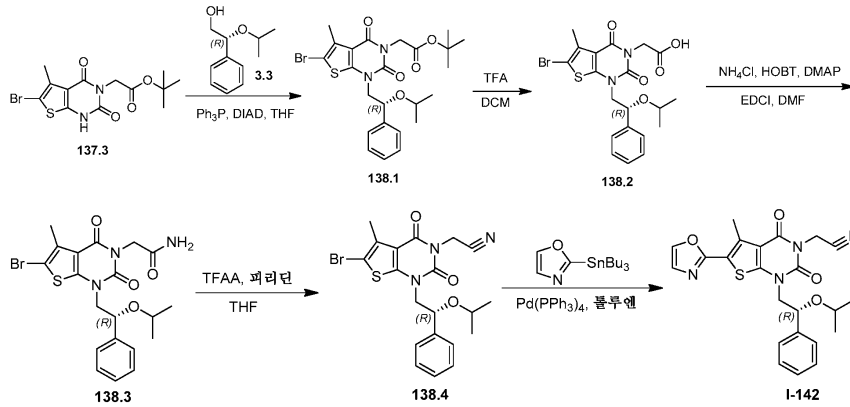
[1282]

[1283] 화합물 137.1의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 화합물 135.3(5g, 13.57mmol, 1.00당량), 물(50ml), 수산화나트륨(1.63g, 40.75mmol, 3.00당량) 및 메탄올(50ml)을 넣었다. 수득된 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 용액의 pH 값을 염화수소(10%)에 의해 4로 조절하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 100ml의 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 4.6g(조 물질)의 화합물 137.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1284] 화합물 137.2의 합성. 30ml 환저 플라스크에 화합물 137.1(4.6g, 13.52mmol, 1.00당량), CH₃COOAg(2.48g, 14.85mmol, 1.10당량) 및 NMP(30ml)를 넣었다. 수득된 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 150ml의 물로 세척하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.3g(32%)의 화합물 137.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[1285] 중간체 137.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 CH₃COONa(720mg, 8.78mmol, 2.00당량), 화합물 137.2(1.3g, 4.39mmol, 1.00당량) 및 아세트산(20ml)을 넣었다. 이어서, Br₂(780mg, 4.88mmol, 1.11당량)를 교반하면서 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.6g(97%)의 화합물 137.3이 백색 고체로서 수득되었다.

[1287] 실시예 138: 2-(1-((R)-2-이소프로폭시-2-페닐에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)아세트니트릴(I-142)의 합성.



[1288]

[1289]

[1290]

[1291]

[1292]

[1293]

[1295]

화합물 138.2의 합성. 화합물 138.2는 화합물 2.5의 합성과 유사한 방식으로 화합물 137.3 및 3.3으로부터 제조되었다. 400mg의 황색 오일이 화합물 137.3으로부터 78% 수율로 단리되었다.

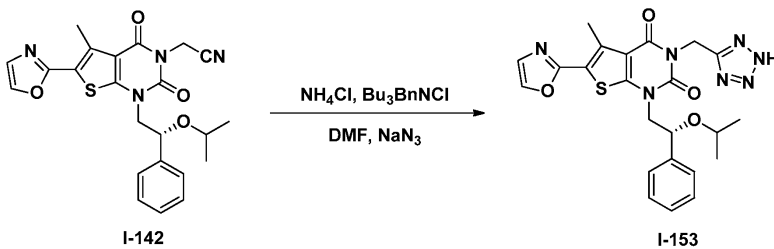
화합물 138.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 138.2(400mg, 0.83mmol, 1.00당량), NH_4Cl (90mg, 1.68mmol, 2.02당량), HOBT(169mg, 1.25mmol, 1.51당량), 4-디메틸아미노피리딘(152mg, 1.24mmol, 1.50당량), EDCI(240mg, 1.25mmol, 1.51당량) 및 N,N-디메틸포름아미드(10ml)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 30ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 390mg(98%)의 화합물 138.3이 백색 고체로서 수득되었다.

화합물 138.4의 합성. 50ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 화합물 138.3(390mg, 0.81mmol, 1.00당량)의 용액 및 피리딘(321mg, 4.06mmol, 5.00당량)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 TFAA(426mg, 2.03mmol, 2.50당량)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 360mg(96%)의 화합물 138.4가 황색 고체로서 수득되었다.

화합물 I-142의 합성. 질소 불활성 분위기로 유지시킨 50ml 환저 플라스크에 화합물 138.4(360mg, 0.78mmol, 1.00당량), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (90mg, 0.08mmol, 0.10당량), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸(560mg, 1.56mmol, 2.00당량) 및 톨루엔(10ml)을 넣었다. 수득된 용액을 110°C에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 60mg(17%)의 화합물 I-142가 황색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 451 (M+H)⁺, 473 (M+Na)⁺, 492 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 0.93-1.00 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.92-4.94 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35-7.51 (m, 5H), 7.92 (s, 1H).

실시예 139: 5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1-[(2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일메틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-153)의 합성.



[1296]

[1297]

50ml 환저 플라스크에 화합물 I-142(실시예 138)(60mg, 0.13mmol, 1.00당량), NH_4Cl (29mg, 0.54mmol, 4.07당량), N,N-디메틸포름아미드(5ml), Bu_3BnNCl (42mg) 및 NaN_3 (35mg, 0.54mmol, 4.04당량)을 넣었다. 수득된

용액을 135℃에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 상기 조 생성물(50mg)을 하기 조건하에 플래쉬 제조용 HPLC로 정제하였다(IntelFlash-1): 컬럼: C18 실리카 겔; 이동 상: 아세토니트릴:물 = 0:100으로부터 29분 이내에 아세토니트릴:물 = 100:0으로 증가시킴; 검출기: UV 220nm. 16mg(24%)의 화합물 I-153이 희백색 고체로서 수득되었다.

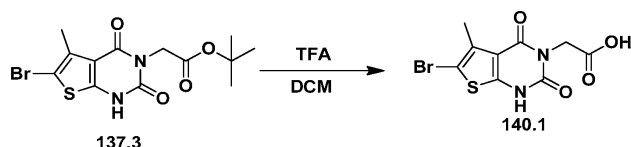
MS

(ES): m/z 494 (M+H)⁺, 535 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 0.90-0.91 (d, *J* = 6.0, 3H), 0.97-0.99 (d, *J* = 6.4, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.89-4.92 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.91 (s, 1H).

[1298]

[1300]

실시예 140: 중간체 140.1의 합성.



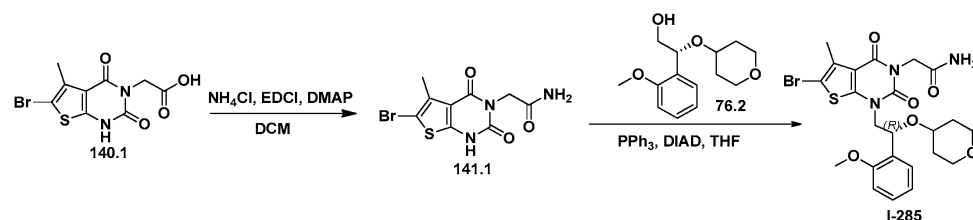
[1301]

[1302]

화합물 140.1의 합성. 250ml 환저 플라스크에 화합물 137.3(2.3g, 6.13mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(100ml), 트리플루오로아세트산(20ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물을 1:10 비의 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜, 1.9g(97%)의 화합물 140.1을 백색 고체로서 수득하였다.

[1304]

실시예 141: 2-[6-브로모-1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트아미드(I-285)의 합성.



[1305]

[1306]

화합물 141.1의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 140.1(1g, 3.13mmol, 1.00당량), NH₄Cl(500mg, 9.35mmol, 2.98당량), 4-디메틸아미노피리딘(575mg, 4.71mmol, 1.50당량), EDCI(900mg, 4.69mmol, 1.50당량) 및 디클로로메탄(25ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 캔칭시켰다. 수득된 용액을 2x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1/0.1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 320mg(32%)의 화합물 141.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1307]

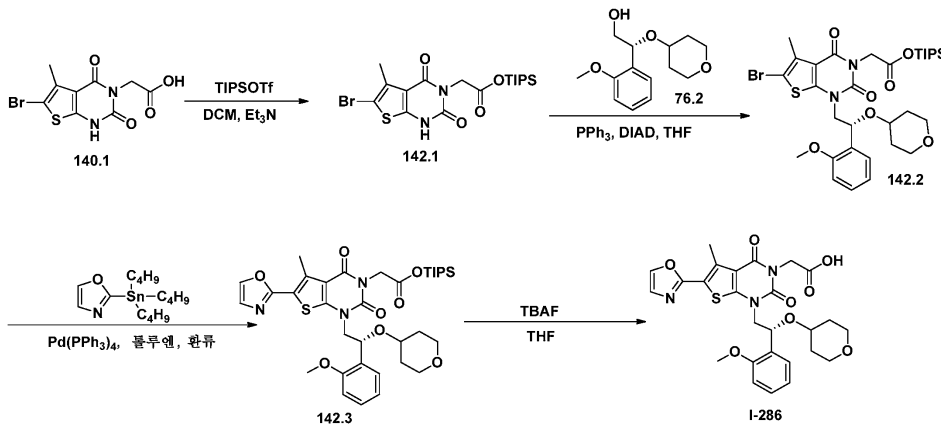
화합물 I-285의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 50ml 환저 플라스크에 화합물 141.1(300mg, 0.94mmol, 1.00당량), 화합물 76.2(303mg, 1.20mmol, 1.27당량), 테트라하이드로푸란(15ml), DIAD(379mg, 1.87mmol, 1.99당량) 및 PPh₃(490mg, 1.87mmol, 1.98당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 8시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 106mg(20%)의 화합물 I-285가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 554, 552 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300

MHz): δ 7.69 (1H, s), 7.46-7.44 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.32-7.23 (2H, m), 7.04-7.00 (2H, m), 5.18-5.13 (1H, m), 4.61-4.46 (2H, m), 4.42-4.38 (1H, m), 4.27-4.25 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.80-3.78 (1H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 3.27-3.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 1.89-1.85 (1H, m), 1.70-1.64 (1H, m), 1.49-1.35 (2H, m).

[1308]

[1310] 실시예 142: 2-[1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-286)의 합성.



[1311]

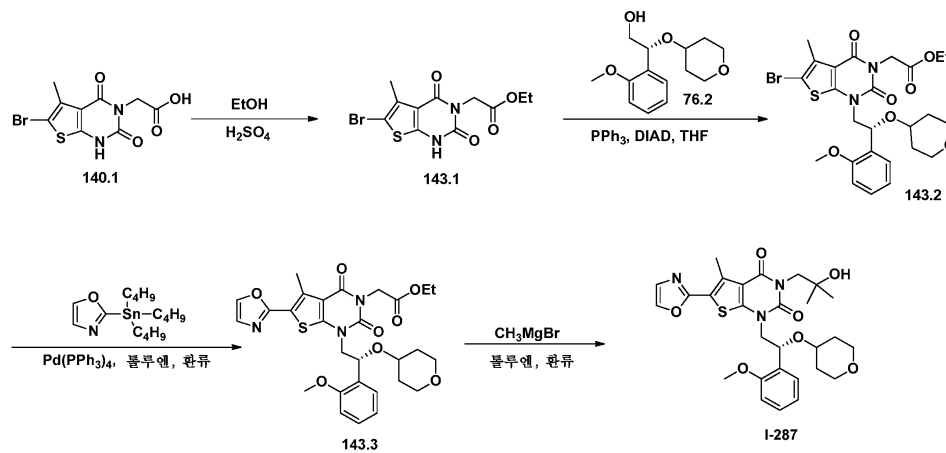
[1312] 화합물 142.1의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 140.1(450mg, 1.41mmol, 1.00당량) 및 디클로로메탄(10ml)을 넣었다. 이어서, TIPSOTf(475mg, 1.55mmol, 1.10당량)를 2분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 여기에 TEA(171mg, 1.69mmol, 1.20당량)를 2분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 235mg(35%)의 화합물 142.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1313] 화합물 I-286의 합성. 화합물 I-286은 실시예 57과 유사한 방식으로 화합물 142.1 및 76.2로부터 제조되었다. 3.6mg(화합물 142.1로부터 1.4%)의 화합물 I-286이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 542 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.18-1.42 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 2.741 (s, 3H), 3.16-3.63 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.92-4.13 (m, 2H), 4.45-4.76 (m, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.85 (s, 1H).

[1314]

[1316] 실시예 143: 3-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-287)의 합성.



[1317]

[1318] 화합물 143.1의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 140.1(420mg, 1.32mmol, 1.00당량), 에탄올(30ml) 및 (진한) 황산(100mg)을 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 80°C에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 5ml의 중탄산나트륨(포화)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2x150ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 230mg(50%)의 화합물 143.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1319] 화합물 143.3의 합성. 화합물 143.3은 화합물 13.5와 유사한 방식으로 화합물 143.1로부터 제조되었다. 백색

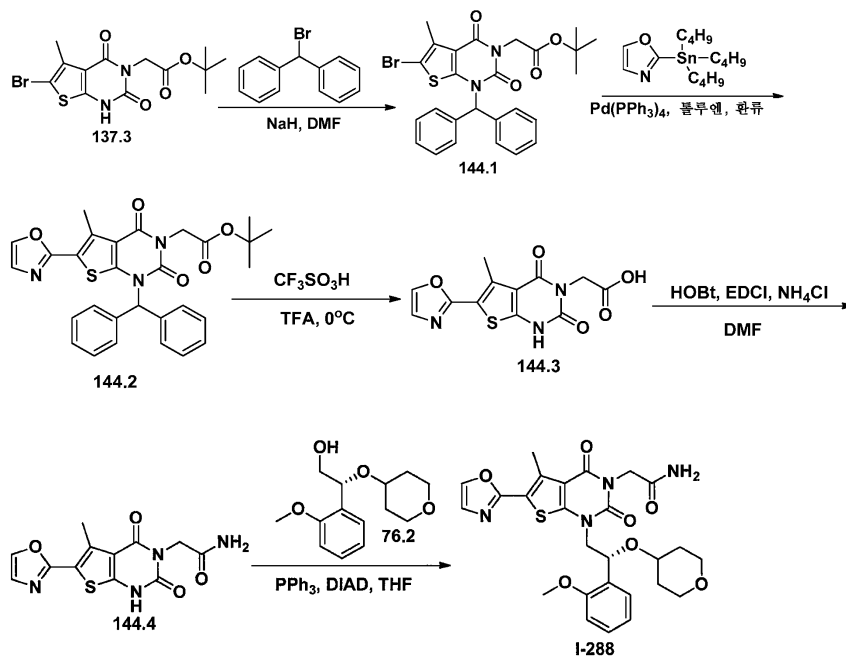
고체가 8% 수율로 단리되었다.

[1320] 화합물 I-287의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 10ml 밀폐된 관에 톨루엔(1ml) 중의 화합물 143.3(57mg, 0.10mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, 실온에서 브로모(메틸)마그네슘(THF 중 1M, 3 ml)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 밤새 환류하에 가열하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 1ml의 NH₄Cl(포화, 수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x2ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 메탄올/DCM/HOAc(7:200:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 2.2mg(4%)의 화합물 I-287이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 556 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.92 (1H, s), 7.54-7.50 (1H, d), 7.30-7.24 (2H, m), 7.02-6.92 (2H, m), 5.45-5.40 (1H, m), 4.20-4.10 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.51 (2H, m), 3.43-3.33 (1H, m), 2.83 (3H, s), 1.73-1.67 (2H, m), 1.48-1.33 (2H, m), 1.21-1.20 (6H, d).

[1321]

[1323] 실시예 144: 2-[5-메틸-1-[(2R)-2-(옥산-4-일옥시)-2-페닐에틸]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트아미드(I-288)의 합성.



[1324]

[1325]

[1326] 화합물 144.1의 합성. 질소 불활성 분위기에 퍼징시키고 유지시킨 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 137.3(2.651g, 7.06mmol, 1.00당량) 및 N,N-디메틸포름아미드(50ml)를 넣었다. 이어서, 0°C에서 수소화나트륨(368mg, 9.20mmol, 1.30당량, 60%)을 10분에 걸쳐 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 0°C에서 [브로모(페닐)메틸]벤젠(2.3g, 9.31mmol, 1.32당량)을 10분 내에 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 2.26g(59%)의 화합물 144.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1327] 화합물 144.2의 합성. 질소 불활성 분위기에 퍼징시키고 유지시킨 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 144.1(2.26g, 4.17mmol, 1.00당량), 톨루엔(50ml), 2-(트리부틸스탄닐)-1,3-옥사졸(3g, 8.38mmol, 2.01당량) 및 Pd(PPh₃)₄(728mg, 0.63mmol, 0.15당량)를 넣었다. 수득된 용액을 110°C에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.9g(조 물질)의 화합물 144.2이 황색 고체로서 수득되었다.

[1328] 화합물 144.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 144.2(950mg, 1.79mmol, 1.00당량) 및 CF₃COOH(10ml)를 넣

었다. 이어서, 0°C에서 CF₃SO₃H(540mg)를 2분에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 고체를 EA(100ml)로 세척한 후, 여과에 의해 수집하여, 490mg(89%)의 화합물 144.3을 백색 고체로서 수득하였다.

[1329] 화합물 144.4의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 50ml 3구 환저 플라스크에 화합물 144.3(490 mg, 1.59mmol, 1.00당량), HOBt(432mg, 3.20mmol, 2.00당량), N,N-디메틸포름아미드(10ml), 4-디메틸아미노피리딘(390mg, 3.19mmol, 2.00당량) 및 EDCI(614mg, 3.20mmol, 2.01당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, NH₄Cl(346mg, 6.47mmol, 4.06당량)을 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 고체를 여과하여 수집하고, EA로 세척하였다. 정제에 의해 90mg(18%)의 화합물 144.4가 백색 고체로서 수득되었다.

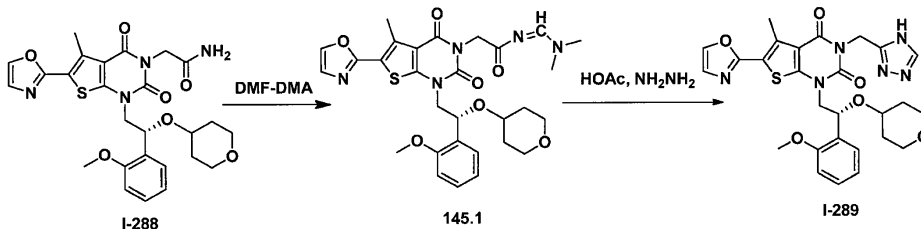
[1330] 화합물 I-288의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 50ml 3구 환저 플라스크에 화합물 144.4(90mg, 0.29mmol, 1.00당량), 화합물 76.2(89mg, 0.35mmol, 1.20당량), DIAD(119mg, 0.59mmol, 2.00당량), 테트라하이드로퓨란(5ml) 및 PPh₃(154mg, 0.59mmol, 2.00당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 11.1mg(7%)의 화합물 I-288이 분홍색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 541

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.81-5.47 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 2H), 4.27 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.42-3.28(m, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.68-1.37 (m, 4 H).

[1331]

[1333] 실시예 145: 1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-3-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일메틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-289).



[1334]

[1335] 화합물 145.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 25ml 환저 플라스크에 화합물 I-288(실시예 144)(20mg, 0.03mmol, 1.00당량, 90%) 및 (디메톡시메틸)디메틸아민(0.5ml)을 넣었다. 수득된 용액을 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켜, 20mg(조 물질)의 화합물 145.1을 황색 액체로서 수득하였다.

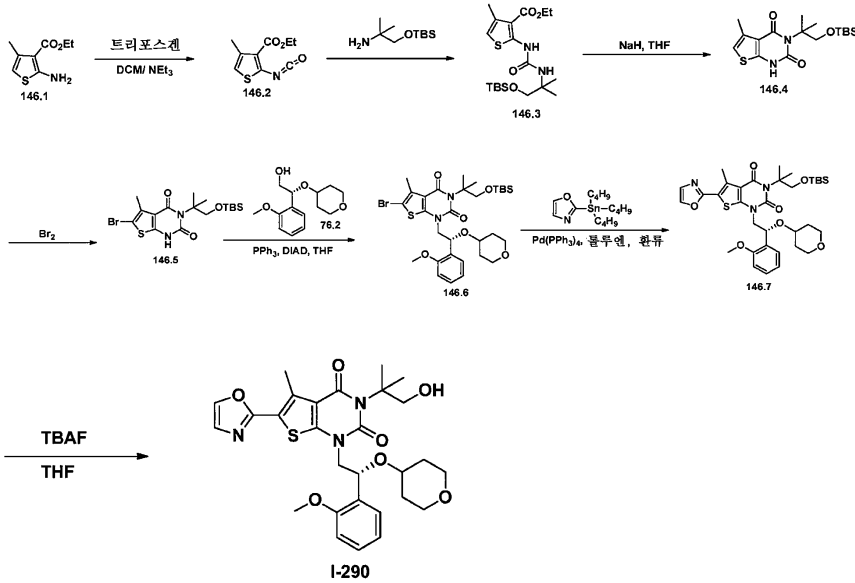
[1336] 화합물 I-289의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 25ml 환저 플라스크에 화합물 145.1(20mg, 0.03mmol, 1.00당량), AcOH(1ml) 및 NH₂NH₂(4mg, 0.06mmol, 1.91당량, 98%)를 넣었다. 수득된 용액을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(500mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(Waters): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5μm; 이동 상: 물(0.05% NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(10.0% CH₃CN에서 11분에 걸쳐 42.0%까지, 2분에 걸쳐 100.0%까지, 1분에 걸쳐 10.0%로 강하시킴); 검출기: UV 220, 254nm. 정제에 의해 4.5mg(24%)의 화합물 I-289가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 565 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 3 H), 4.29-4.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.40-3.21 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.77-1.25 (m, 4H).

[1337]

[1339] 실시예 146: 3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-

6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-290)의 합성.



[1340]

[1341]

[1342]

화합물 146.2의 합성. 질소 분위기하에 퍼징시키고 유지시킨 250ml 3구 환저 플라스크에 에틸 2-아미노-4-메틸 티오펜-3-카복실레이트(146.1, 7.4g, 39.95mmol, 1.00당량) 및 디클로로메탄(150ml)을 넣었다. 이어서, 0℃에서 디트리클로로메틸 카보네이트(4g, 13.48mmol, 0.34당량)를 분획으로 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 여기에 0℃에서 Et₃N(16.2g)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 후속 단계에 직접 사용되었다.

[1343]

화합물 146.3의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 250ml 3구 환저 플라스크에 화합물 146.2(150 ml, 선행 단계로부터의 생성물)의 조 용액을 넣었다. 이어서, 10℃에서 (2-아미노-2-메틸프로폭시)(3급-부틸) 디메틸실란(9.2g, 45.23mmol, 1.00당량)을 20분에 걸쳐 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교 반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 200ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2x300ml의 에틸 아세 테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에 틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 11g(61%)의 화합물 146.3이 황색 고체로서 수득되었다.

[1344]

화합물 146.4의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 250ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸 란(100ml) 중의 화합물 146.3(2.07g, 4.99mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, 0 내지 10℃에서 수소화 나트륨(600mg, 15.00mmol, 3.00당량)을 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 0 내지 10℃에서 1시간 동안 교반 하고, 밤새 60℃로 승온시켰다. 그런 다음, 상기 반응물을 100ml의 NH₄Cl(포화, 수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류 물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 510mg(28%)의 화합 물 146.4가 백색 고체로서 수득되었다.

[1345]

화합물 146.5의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 146.4(510mg, 1.38mmol, 1.00당량), 아세트산(10ml) 및 NaOAc(227mg)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 실온에서 Br₂(222mg, 1.39mmol, 1.00당량)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 Na₂SO₃(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 50ml의 H₂O로 희석하였다. 수득된 용액을 2x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 제조 용 TLC(에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1:5)로 정제하였다. 정제에 의해 334mg(54%)의 화합물 146.5가 백색 고 체로서 수득되었다.

[1346]

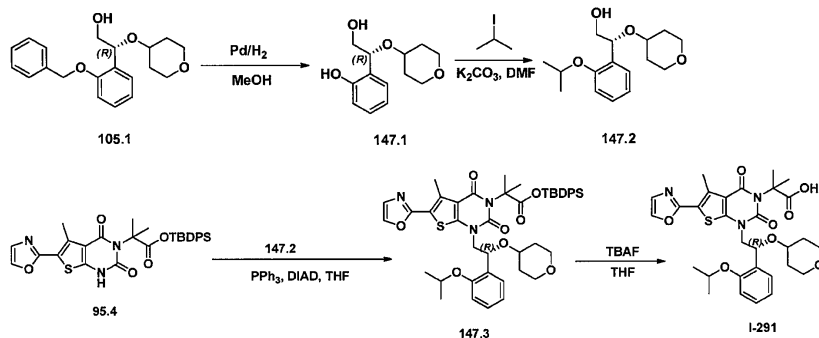
화합물 I-290의 합성. 화합물 I-290은 실시예 57과 유사한 방식으로 화합물 146.5 및 76.2로부터 제조되었다. 57.8mg의 백색 고체가 화합물 146.5로부터 14% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 556 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.23-1.35 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 8H), 2.74 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.39-3.59 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 7H), 4.72-4.76 (m, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.46-7.49 (d, 1H), 8.20 (s, 1H).

[1347]

[1349]

실시예 147: 2-메틸-2-[5-메틸-1-[(2R)-2-(옥산-4-일옥시)-2-[2-(프로판-2-일옥시)페닐]에틸]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-291)의 합성.



[1350]

[1351]

화합물 147.1의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 105.1(500mg, 1.52mmol, 1.00당량) 및 메탄올(10ml)을 넣었다. 이어서, Pd/C(50mg)을 첨가하였다. 수소를 상기 시스템에 가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켜, 320mg(88%)의 화합물 147.1을 오일로서 수득하였다.

[1352]

화합물 147.2의 합성. 25ml 환저 플라스크에 화합물 147.1(280mg, 1.18mmol, 1.00당량), 탄산칼륨(487mg, 3.52mmol, 3.00당량), N,N-디메틸포름아미드(5ml) 및 2-요오도프로판(400mg, 2.35mmol, 2.00당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 10ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 260mg(79%)의 화합물 147.2가 무색 오일로서 수득되었다.

[1353]

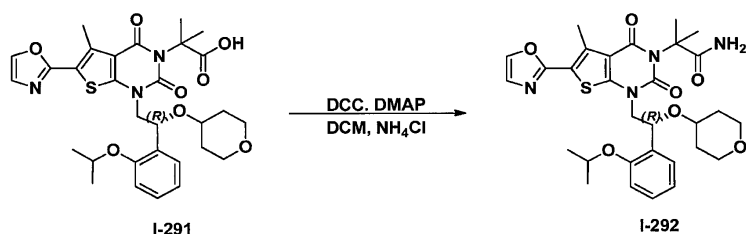
화합물 I-291의 합성. 화합물 I-291은 실시예 96과 유사한 방식으로 화합물 147.2 및 중간체 95.4로부터 합성되었다. 백색 고체가 화합물 95.1로부터 15% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 598 (M+H)⁺, 620 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.19-1.32 (m, 8H), 1.60-1.67 (m, 8H), 2.76 (s, 3H), 3.18-3.35 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 2H), 3.85-4.20 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.27 (t, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 3H), 8.23 (s, 1H).

[1354]

[1356]

실시예 148: 2-메틸-2-[5-메틸-1-[(2R)-2-(옥산-4-일옥시)-2-[2-(프로판-2-일옥시)페닐]에틸]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판아미드(I-292)의 합성.



[1357]

[1358]

화합물 I-292의 합성. 화합물 I-292는 실시예 4와 유사한 방식으로 화합물 I-291로부터 합성되었다. 284.1mg의 백색 고체가 81% 수율로 단리되었다.

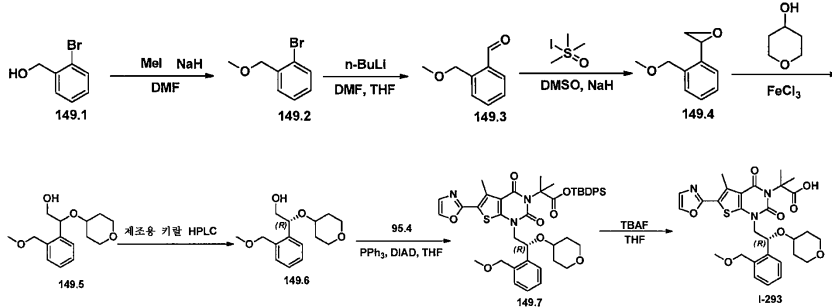
MS (ES): *m/z*

619 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.18-1.32 (m, 8H), 1.60-1.66 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.18-3.33 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.85-4.20 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 5.27 (t, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

[1359]

[1361]

실시예 149: 2-[1-[(2R)-2-[2-(메톡시메틸)페닐]-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-293)의 합성.



[1362]

[1363]

화합물 149.2의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 (2-브로모페닐)메탄올(20g, 106.93mmol, 1.00당량), N,N-디메틸포름아미드(50ml) 및 수소화나트륨(5.136g, 128.40mmol, 1.20당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 0°C에서 MeI(45.582g, 323.28mmol, 3.02당량)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하면서 반응시켰다. 그런 다음, 상기 반응물을 100ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2 x 200ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:200)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 6g(28%)의 화합물 149.2가 갈색 오일로서 수득되었다.

[1364]

화합물 149.3의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 500ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(200ml) 중의 화합물 149.2(12g, 59.68mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, -78°C에서 n-부틸리튬(26.3ml, 2.5M)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에 -78°C에서 N,N-디메틸포름아미드(8.7g, 119.03mmol, 1.99당량)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 -78°C 내지 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 그런 다음, 상기 반응물을 100ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 7.7g(86%)의 화합물 149.3이 무색 오일로서 수득되었다.

[1365]

화합물 149.6의 합성. 화합물 149.6은 화합물 57.5의 합성과 일치하는 방식으로 화합물 149.3으로부터 제조되었다. 390mg의 무색 오일이 3% 전체 수율로 단리되었다.

[1366]

화합물 I-293의 합성. 화합물 I-293은 실시예 96과 유사한 방식으로 화합물 149.6 및 95.4로부터 제조되었다. 68.3mg(23%)의 화합물 I-293이 백색 고체로서 수득되었다.

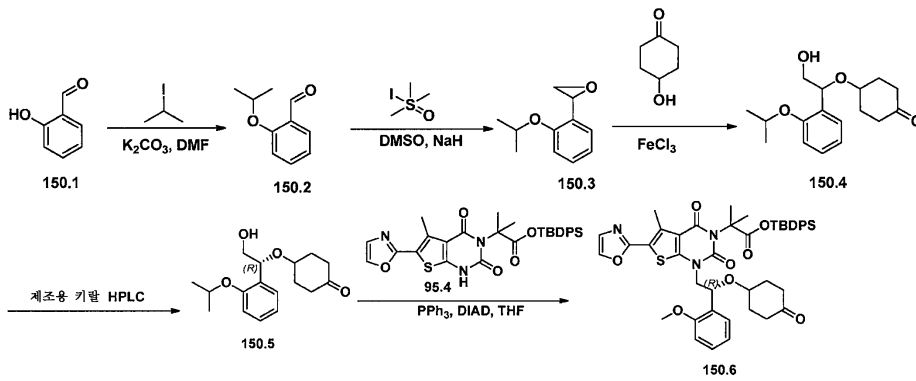
MS

(ES): *m/z* 606 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.23 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.18-3.39 (m, 6H), 3.54 (m, 2H), 3.81(m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 5.22 (dd, 1H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 8.24 (s, 1H).

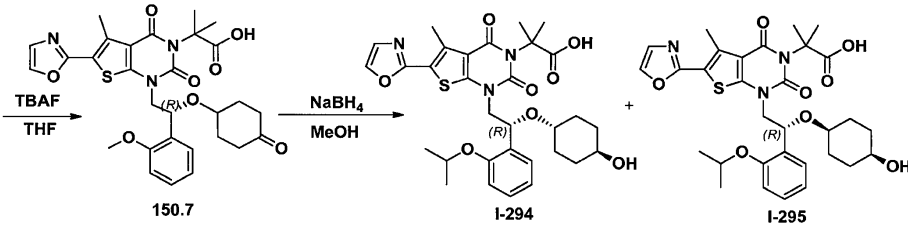
[1367]

[1369]

실시예 150: 2-(1-((R)-2-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)옥시)-2-(2-이소프로폭시페닐)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-294)의 합성 및 실시예 151: 2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)옥시)-2-(2-이소프로폭시페닐)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-295)의 합성.



[1370]



[1371]

[1372]

화합물 150.2의 합성. 1000ml 3구 환저 플라스크에 2-하이드록시벤즈알데하이드(36g, 294.79mmol, 1.00당량), 2-요오도프로판(100g, 588.26mmol, 2.00당량), 탄산칼륨(122g, 882.71mmol, 2.99당량) 및 N,N-디메틸폼아미드(500g, 6.84mol, 23.21당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 1000ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x500ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 50g(조 물질)의 2-(프로판-2-일옥시)벤즈알데하이드를 황색 오일로서 수득하였다.

[1373]

화합물 150.5의 합성. 화합물 150.5는 화합물 57.5와 유사한 방식으로 화합물 150.2로부터 제조되었다. 4.7g의 무색 오일이 3% 전체 수율로 단리되었다.

[1374]

화합물 150.7의 합성. 화합물 150.7은 실시예 96과 유사한 방식으로 화합물 150.5 및 95.4로부터 제조되었다. 1.2g의 백색 고체가 25% 전체 수율로 단리되었다.

[1375]

화합물 I-294 및 I-295의 합성. 50ml 3구 환저 플라스크에 화합물 150.7(1.1g, 1.89mmol, 1.00당량), 메탄올(20ml) 및 NaBH₄(143mg, 3.78mmol, 2.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/MeOH/HOAc(30:1:0.15)로 전개되는 박층 크로마토그래피로 정제하여, 122.4mg(9%)의 화합물 I-294 및 256.3mg(22%)의 화합물 I-295를 수득하였다.

[1376]

화합물 I-294에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.96-1.32 (m, 10H), 1.50-1.65 (m, 10H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.89-4.03 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.22 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

[1377]

[1378]

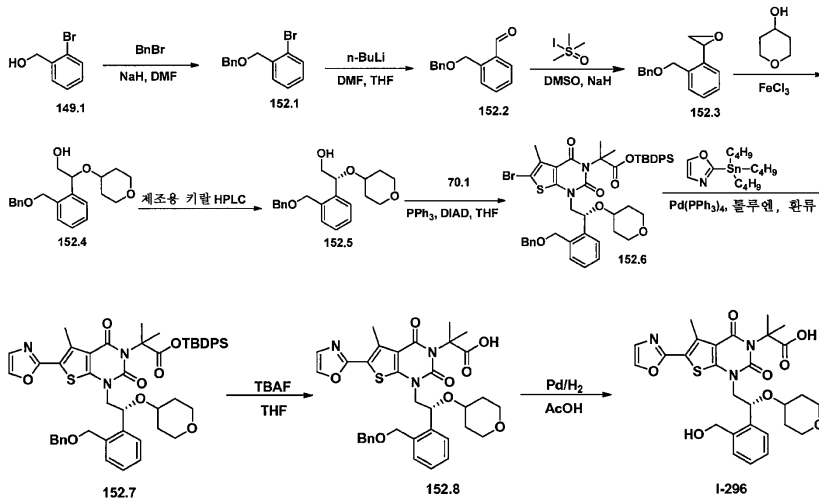
화합물 I-295에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.29-1.30 (m, 12H), 1.50-1.68 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.30 (br s, 1H).

[1379]

[1381]

실시예 152: 2-[1-[(2R)-2-[2-(하이드록시메틸)페닐]-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-296)의 합성.



[1382]

[1383]

화합물 152.5의 합성. 화합물 152.5는 화합물 149.6의 제조와 유사한 방식으로 제1 단계에서 메틸 요오다이드를 벤질 브로마이드로 대체시켜, 화합물 149.1로부터 제조되었다. 0.814g의 무색 오일이 2% 전체 수율로 수득되었다.

[1384]

화합물 152.8(I-299)의 합성. 화합물 152.8은 실시예 57과 유사한 방식으로 화합물 70.1 및 152.5로부터 제조되었다. 50mg의 백색 고체가 화합물 70.1로부터 32% 전체 수율로 단리되었다.

[1385]

화합물 I-296의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 152.8(100mg, 0.15mmol, 1.00당량), AcOH(5ml) 및 10% Pd/C(50mg)을 넣었다. 수득된 용액을 수소 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 9.9mg(11%)의 화합물 I-296이 백색 고체로서 수득되었다.

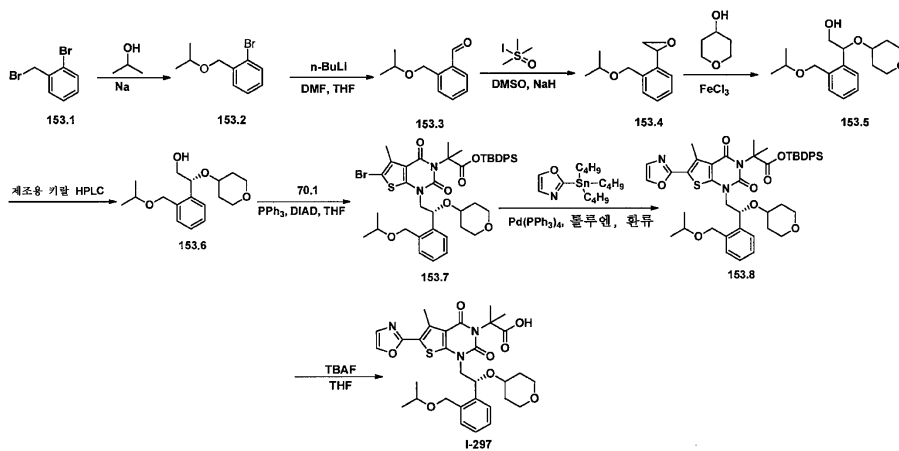
MS (ES): 570 (M+H)⁺, 592

(M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.25 (s, 1 H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 5.26-5.21 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.49 (m, 1 H), 3.21 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H).

[1386]

[1388]

실시예 153: 2-메틸-2-[5-메틸-1-[(2R)-2-(옥산-4-일옥시)-2-[2-[(프로판-2-일옥시)메틸]페닐]에틸]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-297)의 합성.



[1389]

[1390]

화합물 153.2의 합성. 250ml 3구 환저 플라스크에 프로판-2-올(48g, 798.74mmol, 9.98당량)을 넣었다. 이어서, 80°C에서 Na(3.68g)를 첨가하였다. 고체가 소멸되었을 때, 1-브로모-2-(브로모메틸)벤젠(20g, 80.02mmol, 1.00당량)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 80°C에서 교반하였다. 그다음, 상기 반응물을 200ml의 물을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 200ml의 에틸 아세테이트로 추출하고,

유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 16g(87%)의 화합물 153.2가 담황색 오일로서 수득되었다.

[1391] 화합물 153.6의 합성. 화합물 153.6은 화합물 149.2로부터의 화합물 149.6의 합성과 유사한 방식으로 화합물 153.2로부터 제조되었다. 0.8g의 무색 오일이 화합물 153.2로부터 13% 수율로 단리되었다.

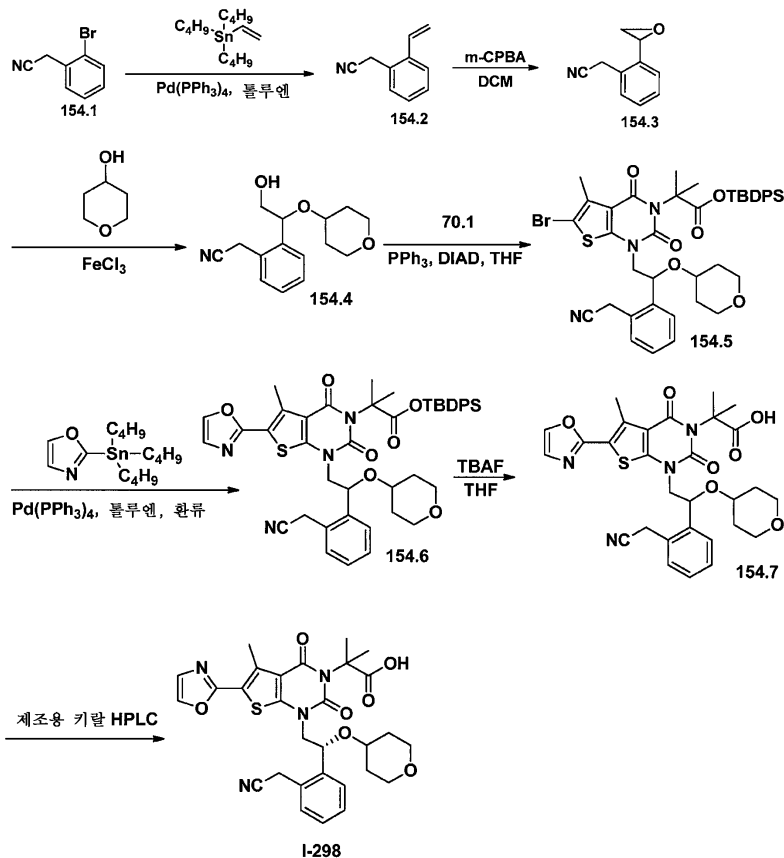
[1392] 화합물 I-297의 합성. 화합물 I-297은 화합물 70.1 및 153.6으로부터 실시예 57과 유사한 방식으로 제조되었다. 7.4mg의 백색 고체가 2% 전체 수율로 단리되었다.

MS

(ES): m/z 634 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.15-1.31 (m, 8H), 1.59-1.71 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.64-3.81 (m, 2H), 4.24-4.29 (d, 1H), 4.42-4.46 (d, 1H), 4.72-4.76 (d, 1H), 5.27-5.29 (d, 1H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.61-7.64 (d, 1H), 8.24 (s, 1H).

[1393]

[1395] 실시예 154: 2-[1-[(2R)-2-[2-(시아노메틸)페닐]-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-298)의 합성.



[1396]

[1397]

[1398] 화합물 154.2의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 500ml 3구 환저 플라스크에 2-(2-브로모페닐)아세토니트릴(10g, 51.01mmol, 1.00당량), 톨루엔(200ml), Pd(PPh₃)₄(5.9g, 5.11mmol, 0.10당량) 및 트리부틸(에테닐)스탄산(25.6g, 80.73mmol, 1.58당량)을 넣었다. 수득된 용액을 110℃에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 5.5g(75%)의 화합물 154.2가 무색 오일로서 수득되었다.

[1399] 화합물 154.3의 합성. 250ml 환저 플라스크에 화합물 154.2(5.5g, 38.41mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(100ml) 및 m-CPBA(20.4g, 82.75mmol, 2.15당량, 70%)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 수득된 용액을 2x100ml의 Na₂SO₃(수성)으로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 용액을 100ml의 중탄산나트륨(수성)으로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 5.4g(88%)의 화합물

154.3이 무색 오일로서 수득되었다.

[1400] 화합물 154.4의 합성. 화합물 154.4는 화합물 57.3의 합성과 유사한 방식으로 화합물 154.3으로부터 제조되었다. 3.0g(34%)의 화합물 154.4가 무색 오일로서 수득되었다.

[1401] 화합물 154.7의 합성. 화합물 154.7은 실시예 57과 유사한 방식으로 화합물 154.4 및 70.1로부터 합성되었다. 120mg의 화합물 154.7이 화합물 70.1로부터 6% 전체 수율로 백색 고체로서 단리되었다.

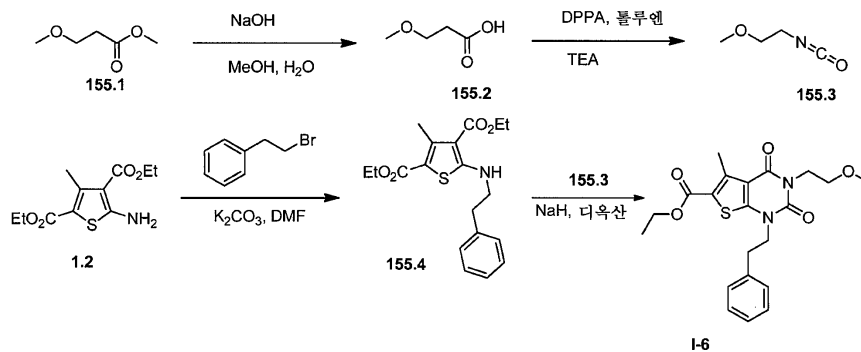
[1402] 화합물 I-298의 정제. 화합물 154.7(120mg, 0.21mmol, 1.00당량)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5um; 이동 상: 헥산(AcOH 0.1%) 및 IPA (30.0% IPA에서 30분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 이에 의해 11.4mg의 화합물 I-298(tR = 23.375 분; 10%)이 백색 고체로서 수득되었다.

[1403] 화합물 I-298에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 579 (M+H)⁺, 601 (M+Na)⁺. (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.41(br s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.49-7.42 (m, 4H), 5.12 (d, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 8H), 1.33-1.21 (m, 2H).

[1404]

[1406] 실시예 155: 에틸 3-(2-메톡시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-6)의 합성.



[1407]

[1408] 화합물 155.2의 합성. 메틸 3-메톡시프로판오에이트(3g, 25.40mmol, 1.00당량), 메탄올(60ml), 물(12ml) 및 나트륨(3.2g, 80mmol, 3.15당량)을 오일욕에서 2시간 동안 50℃에서 교반하였다. 상기 용액의 pH 값을 염산 (2mol/l)에 의해 2 내지 3으로 조절하였다. 수득된 용액을 3x50ml의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 50ml의 염수로 세척하였다. 수득된 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 2.0g(76%)의 화합물 155.2를 무색 오일로서 수득하였다.

[1409] 화합물 155.3의 합성. 건조 톨루엔(80ml) 중의 3-메톡시프로판산(3.0g, 28.82mmol, 1.00당량), DPPA(8.0g, 29.07mmol, 1.01당량) 및 트리에틸아민(2.92g, 28.86mmol, 1.00당량)의 혼합물을 질소 분위기하에 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 50ml의 물/얼음을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수득된 용액을 100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 1.5g(51%)의 화합물 155.3을 무색 오일로서 수득하였다.

[1410] 화합물 155.4의 합성. N,N-디메틸포름아미드(70ml) 중의 2,4-디에틸 5-아미노-3-메틸티오펜-2,4-디카복실레이트 (5.0g, 19.43mmol, 1.00당량) 및 탄산칼륨(5.4g, 39.07mmol, 2.01당량)의 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 여기에 (2-브로모에틸)벤젠(7.2g, 38.91mmol, 2.00당량)을 첨가하였다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 50℃에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 물과 얼음의 혼합물 100ml를 첨가하여 퀀칭시켰다. 수득된 용액을 2 x 100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트:석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켜, 4.0g(57%)의 화합물 155.4를 갈색 고체로서 수득하였다. 500mg의 조 물질을 EtOH로 재결정화시켜, 208.9mg의 순수한 화합물을 수득하였다.

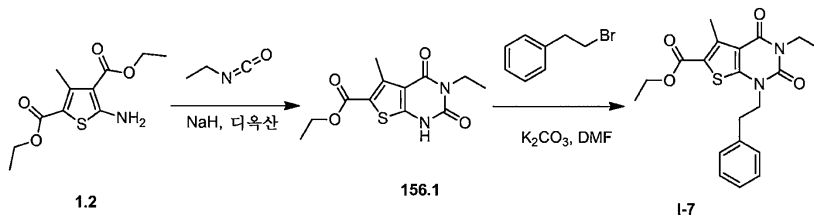
[1411] 화합물 I-6의 합성. 수소화나트륨(60%)(100mg, 2.5mmol, 1.81당량)을 질소 분위기하에 디옥산(15ml) 중의 화합

물 155.4(500mg, 1.38mmol, 1.00당량)의 용액에 뱃치식으로 첨가하였다. 30분 후, 화합물 155.3(300mg, 2.97mmol, 2.15당량)을 첨가하였다. 수득된 용액을 오일욕에서 8시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켜, 0.25g(43%)의 화합물 I-6을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ES): m/z : (M+H)⁺: C₂₁H₂₅N₂O₅S에 대한 계산치 417, 측정치 417.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.28-7.35 (5H, m), 4.36-4.41 (2H, q), 4.26-4.28 (2H, t), 4.14-4.18 (2H, t), 3.64-3.67 (2H, t), 3.39 (3H, s), 3.07-3.11 (2H, t), 2.90 (3H, s), 1.40-1.44 (3H, t).

[1412]

실시예 156: 에틸 3-에틸-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-7)의 합성.



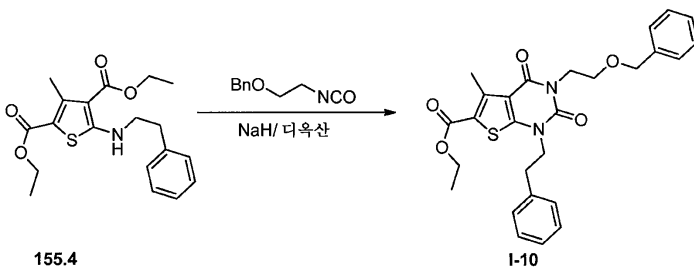
[1415]

화합물 I-7의 합성. 화합물 I-7은 화합물 136.1의 합성과 유사한 방식으로 이소시아나토에탄 및 화합물 1.2로부터 제조되었다. 백색 고체가 45% 수율로 단리되었다. MS (ES): m/z : (M+H)⁺: C₂₀H₂₃N₂O₄S에 대한 계산치 387, 측정치 387.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.29-7.39 (5H, m), 4.36-4.43 (2H, q), 4.115-4.20 (2H, t), 4.05-4.10 (2H, q), 3.08-3.13 (2H, t), 2.92 (3H, s), 1.41-1.45 (3H, t), 1.25-1.29 (3H, t).

[1417]

실시예 157: 에틸 3-[2-(벤질옥시)에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-10)의 합성.



[1420]

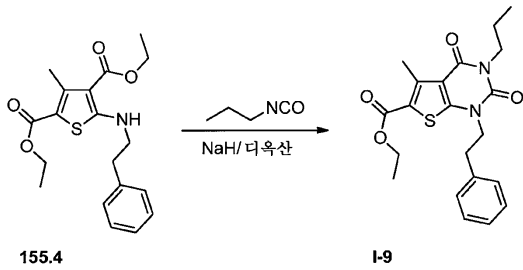
화합물 I-10은 화합물 I-6(실시예 155)과 유사한 방식으로 화합물 155.4 및 [(2-이소시아나토에톡시)메틸]벤젠으로부터 제조되었다. 백색 고체가 51% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z : 493 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ7.21-7.35 (10H, m), 4.55 (2H, s), 4.33-4.40 (2H, q), 4.27-4.31 (2H, t), 4.07-4.13 (2H, t), 3.73-3.77 (2H, t), 3.01-3.06 (2H, t), 2.87 (3H, s), 1.38-1.42 (3H, t).

[1422]

실시예 157: 에틸 5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-3-프로필-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-9)의 합성.

[1424]



[1425]

[1426]

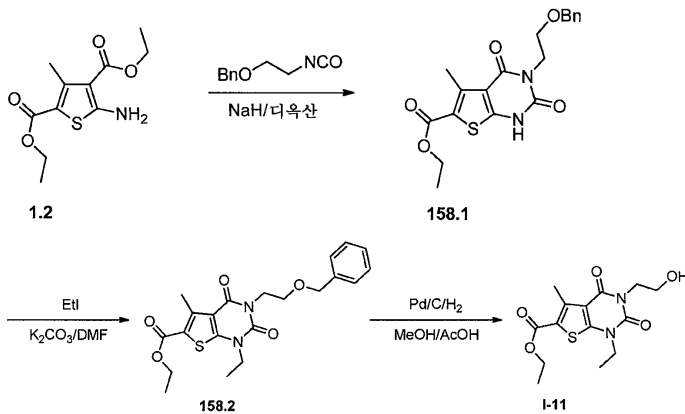
화합물 I-9는 화합물 I-6(실시에 155)과 유사한 방식으로 화합물 155.4 및 1-이소시아나토프로판으로부터 제조되었다. 백색 고체가 3% 수율로 단리되었다.

[1427]

MS (ES): *m/z*: 401 (M+H)⁺.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ7.28-7.35 (5H, m), 4.35-4.42 (2H, q), 4.14-4.16 (2H, t), 3.95-4.00 (2H, t), 3.07-3.12 (2H, t), 2.90 (3H, s), 1.67-1.72 (2H, q), 1.40-1.45 (3H, t), 0.96-1.01 (3H, t).

[1429]

실시에 158: 에틸 1-에틸-3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-11)의 합성.



[1430]

[1431]

화합물 158.1의 합성. 화합물 158.1은 화합물 135.3의 합성과 유사한 방식으로 화합물 1.2 및 [(2-이소시아나토에톡시)메틸]벤젠으로부터 제조되었다. 38.9mg의 백색 고체가 10% 수율로 단리되었다.

[1432]

MS (ES): *m/z*: 389 (M+H)⁺.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ9.68 (1H, s), 7.21-7.34 (5H, m), 4.60 (2H, s), 4.28-4.40 (4H, m), 3.81-3.85 (2H, t), 2.86 (3H, s), 1.38-1.42 (3H, t).

[1433]

화합물 158.2의 합성. N,N-디메틸포름아미드(10ml) 중의 화합물 158.1(200mg, 0.51mmol, 1.00당량), 탄산칼륨(140mg, 1.01mmol, 1.95당량) 및 요오도에탄(321mg, 2.06mmol, 4.00당량)의 혼합물을 35°C에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 물과 얼음의 혼합물 15ml를 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 2 x 15 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 2 x 20ml의 염수로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 120mg(56%)의 화합물 158.2를 황색 고체로서 수득하였다.

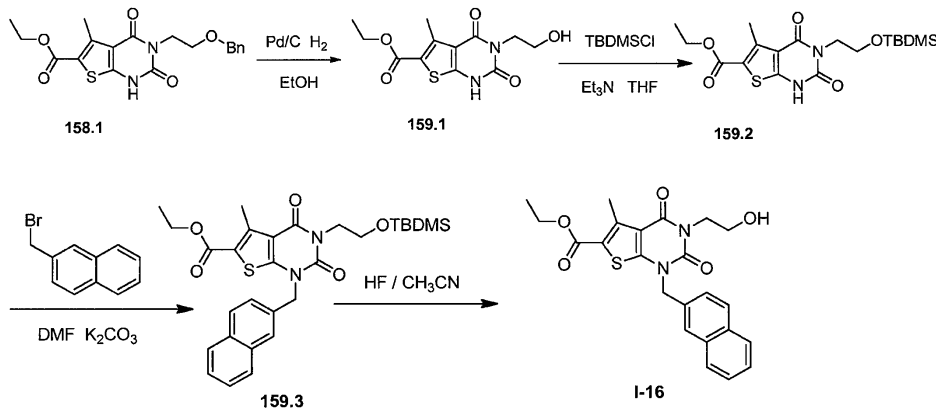
[1434]

화합물 I-11의 합성. 과량의 수소 기체를 에탄올(20ml) 중의 화합물 158.2(120mg, 0.29mmol, 1.00당량), 아세트산(5ml), 10% Pd/C(100mg)의 혼합물에 도입하고, 압력을 4atm으로 유지시켰다. 수득된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에탄올로부터 재결정화시킴으로써 정제하여, 12.4mg(13%)의 화합물 I-11을 백색 고체로서 수득하였다.

[1435]

MS (ES): *m/z*: 327 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ4.32-4.39 (2H, q), 4.27-4.30 (2H, t), 4.00-4.07 (2H, q), 3.89-3.92 (2H, t), 2.87 (3H, s), 1.36-1.42 (6H, dt).

[1437] 실시예 159: 에틸 3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-1-(나프탈렌-2-일메틸)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-16)의 합성.



[1438]

[1439] 화합물 159.1의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 158.1(650mg, 1.67mmol, 1.00당량), 에탄올(35ml), 아세트산(7ml) 및 10% Pd/C(300mg)을 넣었다. 수소를 도입하였다(4atm). 수득된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켜, 400mg(80%)의 화합물 159.1을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1440]

화합물 159.2의 합성. 옥솔란(20ml) 중의 화합물 159.1(400mg, 1.34mmol, 1.00당량), 3급-부틸(클로로)디메틸실란(240mg, 1.59mmol, 1.19당량) 및 트리에틸아민(203mg, 2.01mmol, 1.50당량)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 물을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 2 x 40ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 360mg(65%)의 화합물 159.2를 백색 오일로서 수득하였다.

[1441]

화합물 159.3의 합성. N,N-디메틸포름아미드(10ml) 중의 화합물 159.2(120mg, 0.29mmol, 1.00당량), 탄산칼륨(60mg, 0.43mmol, 1.48당량) 및 2-(브로모메틸)나프탈렌(77mg, 0.35mmol, 1.20당량)의 혼합물을 35°C에서 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 2 x 15ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 1 x 35ml의 염수로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/15 - 1/10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켜, 60mg(37%)의 화합물 159.3을 황색 고체로서 수득하였다.

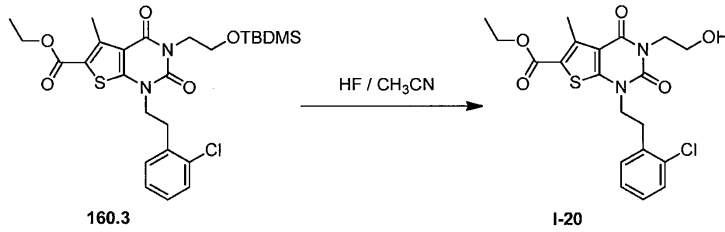
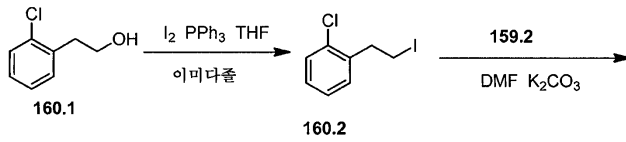
[1442]

화합물 I-16의 합성. 50ml 환저 플라스크에 CH₃CN(5ml) 중의 화합물 159.3(20mg, 0.04mmol, 1.00당량, 99%)의 용액을 넣었다. 이어서, HF(0.25ml)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 용액을 30ml의 물로 희석하였다. 상기 고체를 여과하여 수집하고, 감압하에 건조시켜, 15mg(93%)의 화합물 I-16을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ES, *m/z*): 439 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, 4H), 7.52-7.45 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.37-4.27 (m, 4H), 3.96 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 1.35 (t, 3H).

[1443]

[1445] 실시예 160: 에틸 1-[2-(2-클로로페닐)에틸]-3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-20)의 합성.



[1446]

[1447]

화합물 160.2의 합성. 50ml 3구 환저 플라스크에 2-(2-클로로페닐)에탄-1-올(1.5g, 9.58mmol, 1.00당량), PPh₃(2.5g, 9.53mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(30ml) 및 이미다졸(0.9g, 13.2mmol, 1.4당량)을 넣었다. 이어서, I₂(3.4g)를 수개의 뱃치로 첨가하였다. 수득된 용액을 0 내지 5°C에서 30분 동안 교반한 후, 20ml의 물/얼음을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2 x 50ml의 에테르로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 1 x 50ml의 포화 수성 Na₂SO₃으로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/3)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 2.5g(98%)의 화합물 160.2가 무색 오일로서 수득되었다.

[1448]

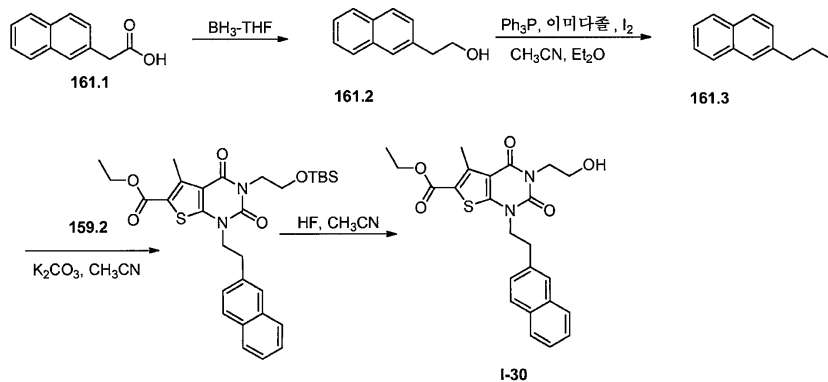
화합물 I-20의 합성. 화합물 I-20은 화합물 I-16(실시예 159)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 159.2 및 160.2로부터 제조되었다. 백색 고체가 54% 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z*: 437 (M+H)⁺ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.35 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 3H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 4H), 3.87 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 1.39 (t, 3H).

[1449]

[1451]

실시예 161: 에틸 3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-1-[2-(나프탈렌-2-일)에틸]-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-30)의 합성.



[1452]

[1453]

화합물 161.2의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 250ml 환저 플라스크에 화합물 161.1(7.44g, 39.96mmol, 1.00당량) 및 테트라하이드로푸란(80ml)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 BH₃/THF(1M)(80ml)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2x150ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 이에 의해 7.05g(조 물질)의 화합물 161.2가 무색 오일로서 수득되었다.

[1454]

화합물 I-30의 합성. 화합물 I-30은 화합물 I-20(실시예 160)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 161.2 및 159.2

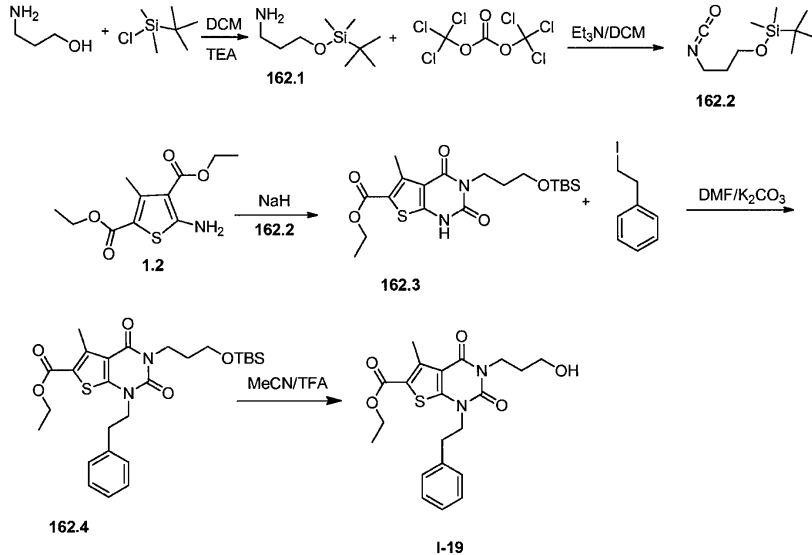
로부터 제조되었다. 백색 고체가 화합물 159.2로부터 31% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z (M+H)⁺ 453, (M+Na)⁺ 475. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.28(t, *J* = 7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 7.6, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.4, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.4, 2H), 4.20-4.30 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.78 (s, 3H), 7.85-7.90 (m, 3H).

[1455]

[1457]

실시예 162: 에틸 3-(3-하이드록시프로필)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-19)의 합성.



[1458]

[1459]

화합물 162.1의 합성. 500ml 3구 환저 플라스크에 디클로로메탄(200ml) 중의 3-아미노프로판-1-올(15g, 195.71mmol, 1.00당량, 98%)의 용액, 3급-부틸(클로로)디메틸실란(36g, 234.07mmol, 1.20당량), 트리에틸아민(60.6g, 588.00mmol, 3.00당량, 98%)을 넣었다. 수득된 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 200ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 1x200ml의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 수득된 혼합물을 1x200ml의 염수로 세척하였다. 상기 혼합물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 이에 의해 20g(51%)의 화합물 162.1이 무색 오일로서 수득되었다.

[1460]

화합물 162.2의 합성. 화합물 162.2는 화합물 135.2와 유사한 방식으로 화합물 162.1로부터 제조되었다. 2g의 황색 오일이 74% 수율로 단리되었다.

[1461]

화합물 162.4의 합성. 화합물 162.4는 화합물 136.1(실시예 135 및 136)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 162.2 및 1.2로부터 제조되었다. 110mg의 백색 고체가 화합물 1.2로부터 15% 수율로 단리되었다.

[1462]

화합물 I-19의 합성. 50ml 환저 플라스크에 CH₃CN(20ml) 중의 화합물 162.4(110mg, 0.20mmol, 1.00당량, 98%)의 용액 및 불화수소(1ml)를 넣었다. 수득된 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 고체를 여과하여 수집하고, 감압하에 건조시켜, 60mg(70%)의 화합물 I-19를 백색 고체로서 수득하였다.

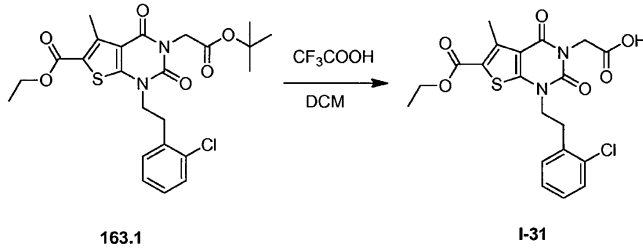
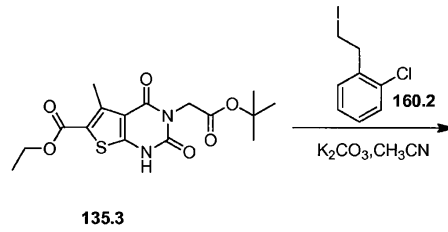
MS (ES): m/z 417 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.327 (m, 4H), 7.261 (m, 1H), 4.385 (m, 2H), 4.137 (m, 4H), 3.513 (t, 2H), 3.084 (t, 2H), 2.873 (s, 3H), 1.429 (t, 2H), 0.962 (t, 3H).

[1463]

[1465]

실시예 163: 2-[1-[2-(2-클로로페닐)에틸]-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-31)의 합성.



[1466]

[1467]

화합물 I-31은 화합물 136.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 135.3 및 160.2로부터 제조되었다. 73.1mg의 백색 고체가 11% 전체 수율로 단리되었다.

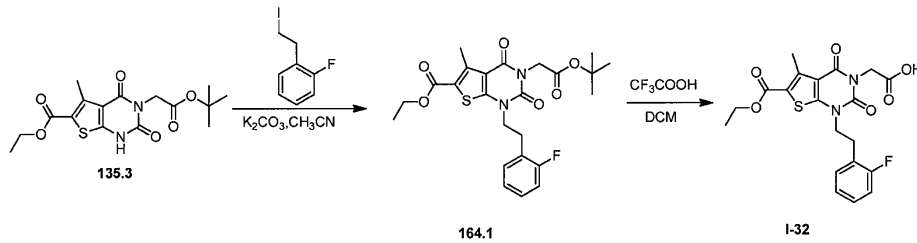
MS (ES): m/z (M+H)⁺

451. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.35-1.86 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.27-3.37 (m, 2H), 4.23-4.27 (t, 2H), 4.30-4.35 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.21-7.23 (t, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H).

[1468]

[1470]

실시예 164: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[2-(2-플루오로페닐)에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-32)의 합성.



[1471]

[1472]

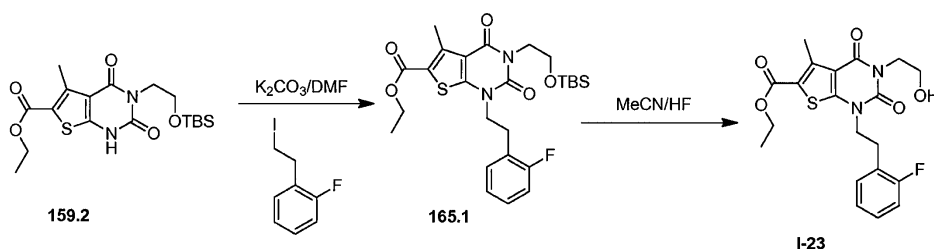
화합물 I-32는 화합물 136.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 135.3 및 1-플루오로-2-(2-요오도에틸)벤젠으로부터 제조되었다. 42.9mg의 백색 고체가 23% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z (M+H)⁺ 435. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.36-1.94 (t, 3H), 2.81 (s, 1H), 3.16-3.20 (t, 2H), 4.21-4.24 (t, 2H), 4.31-4.37 (q, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.01-7.11 (m, 2H), 7.26-7.28 (q, 2H). ¹⁹F-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -120.64(1).

[1473]

[1475]

실시예 165: 에틸 1-[2-(2-플루오로페닐)에틸]-3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-23)의 합성.



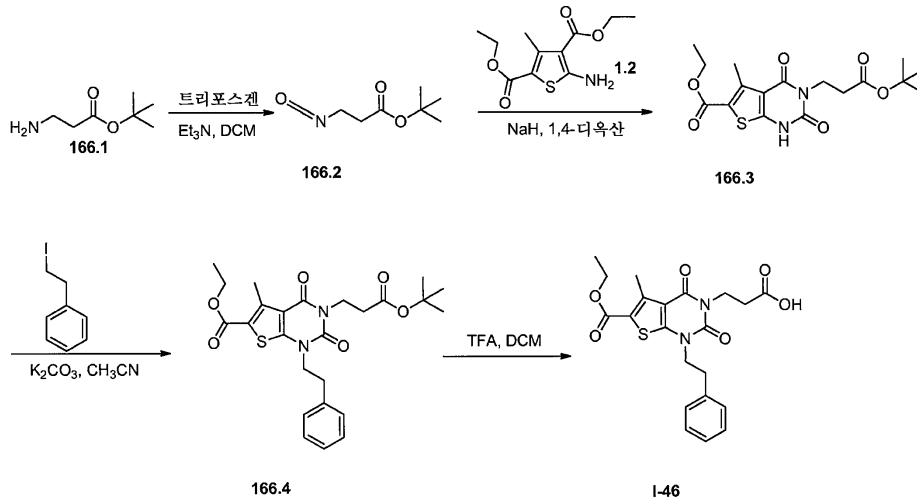
[1476]

[1477] 화합물 I-23은 화합물 I-16(실시예 159)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 159.2 및 1-플루오로-2-(2-요오도에틸)벤젠으로부터 제조되었다. 500mg의 백색 고체가 59% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 421(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.279 (m, 2H), 7.053 (m, 2H), 4.370 (m, 2H), 4.162 (m, 4H), 3.870 (t, 2H), 3.144 (m, 2H), 2.861 (s, 3H), 1.396 (t, 3H).

[1478]

[1480] 실시예 166: 3-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-46)의 합성.



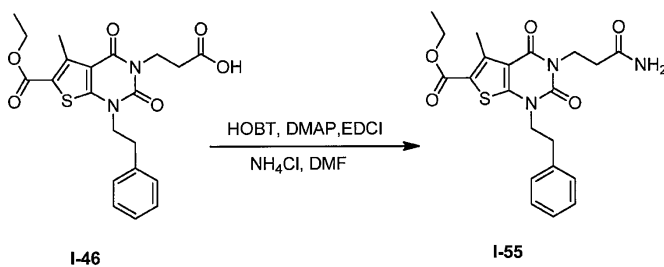
[1481]

[1482] 화합물 I-46은 화합물 136.2(실시예 135 및 136)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 166.1 및 1.2로부터 제조되었다. 1.8g의 백색 고체가 25% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z (M+H)⁺ 431, (M+Na)⁺ 453. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.29 (t, *J* = 7.2, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 6.3, 2H), 4.04-4.13 (m, 4H), 4.28 (q, *J* = 6.9, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 12.37 (s, 1H).

[1483]

[1485] 실시예 167: 에틸 3-(2-카바모일에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-55)의 합성.



[1486]

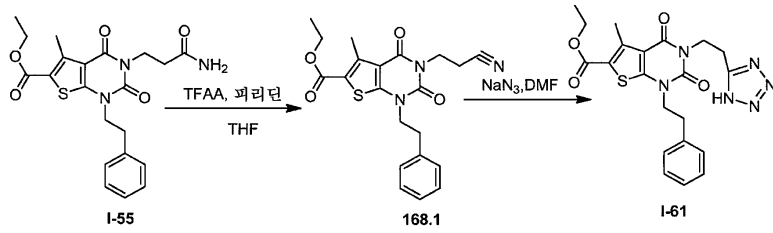
[1487] 화합물 I-55는 화합물 136.3의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-46으로부터 제조되었다. 0.2g의 백색 고체가 56% 수율로 수득되었다.

MS (ES): m/z (M+H)⁺ 430. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.29(t, *J* = 7.2, 3H), 2.34 (t, *J* = 7.5, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 7.5, 2H), 4.02-4.13 (m, 4H), 4.28 (q, *J* = 7.2, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H).

[1488]

[1490] 실시예 168: 에틸 5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-3-[2-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에

노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-61)의 합성.



[1491]

[1492]

화합물 I-61은 화합물 136.3으로부터의 화합물 I-45(실시예 136)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-55로부터 제조되었다. 16.7mg의 백색 고체가 10% 전체 수율로 단리되었다.

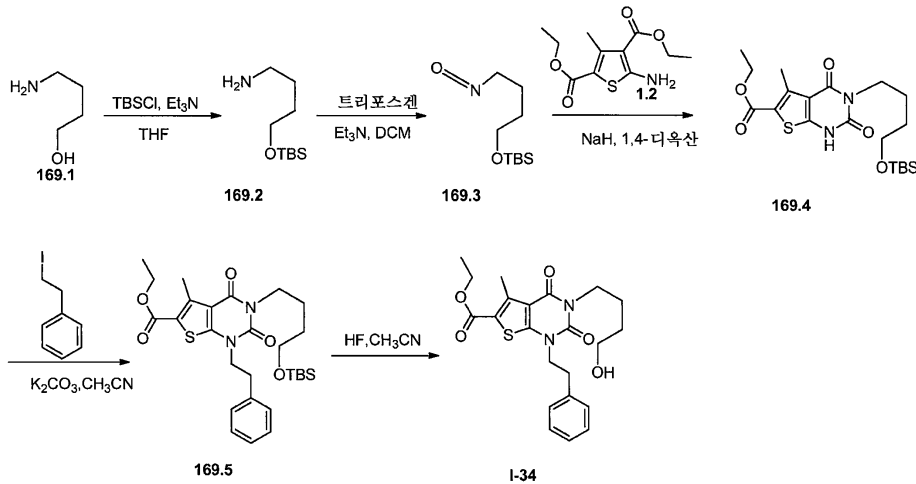
MS (ES):

m/z (M+H)⁺ 455, (M+H+CH₃CN)⁺ 496. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.38 (t, *J* = 7.2, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 7.2, 2H), 3.27 (t, *J* = 7.2, 2H), 4.13 (t, *J* = 7.2, 3H), 4.31-4.39 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 5H).

[1493]

[1495]

실시예 169: 에틸 3-(4-하이드록시부틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-34)의 합성.



[1496]

[1497]

화합물 I-34는 화합물 I-19(실시예 162)와 유사한 방식으로 화합물 169.1 및 1.2로부터 제조되었다. 26mg의 무색 오일이 1.4% 전체 수율로 단리되었다.

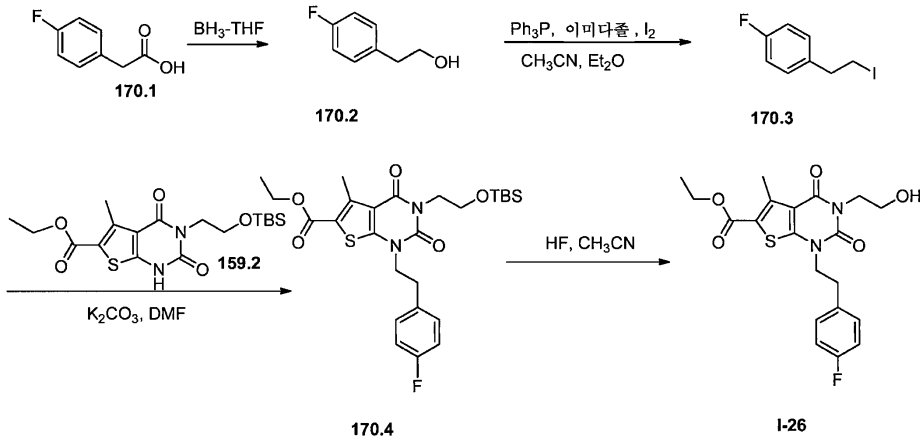
MS (ES): m/z (M+H)⁺

431. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.38 (t, *J*=7.5, 2H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.10 (t, *J*=7.2, 2H), 3.60 (t, *J*=6.3, 2H), 3.99 (t, *J*=7.2, 2H), 4.19 (t, *J*=7.5, 2H), 4.34 (q, *J*=7.2, 2H), 7.19-7.31 (m, 2H).

[1498]

[1500]

실시예 170: 에틸 1-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-26)의 합성.



[1501]

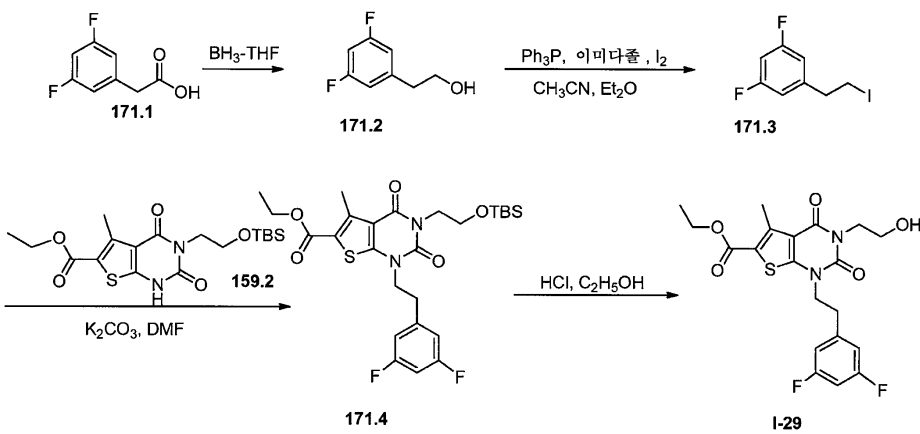
[1502] 화합물 I-26은 화합물 I-30(실시예 161)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 170.1 및 159.2로부터 제조되었다. 80mg의 백색 고체가 60% 전체 수율로 수득되었다.

MS (ES):

m/z (M+H)⁺ 421. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (t, $J=7.2$, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.06 (t, $J=7.5$, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.12 (t, $J=7.8$, 2H), 4.27 (t, $J=5.1$, 3H), 4.37 (q, $J=7.2$, 3H), 6.91-7.26 (m, 4H).

[1503]

[1505] 실시예 171: 에틸 1-[2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-29)의 합성.



[1506]

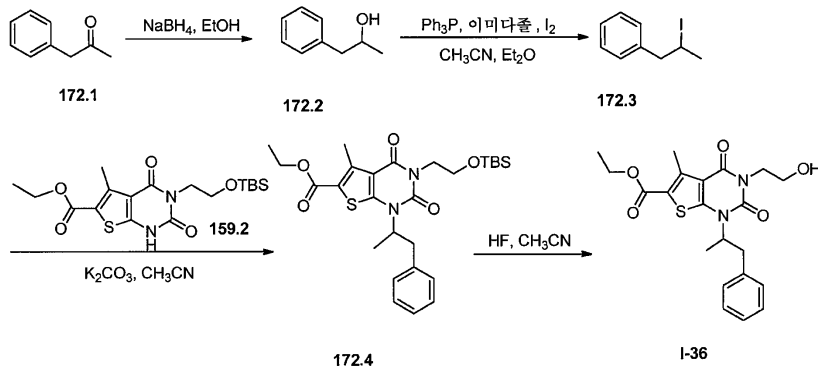
[1507] 화합물 I-29는 최종 단계에서 HF/아세트니트릴 대신에 HCl/에탄올을 사용한 것을 제외하고는 화합물 I-30(실시예 161)과 유사한 방식으로 화합물 171.1 및 159.2로부터 제조되었다. 60mg의 회백색 고체가 39% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES, m/z): (M+H)⁺

439. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (t, $J=7.2$, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.06 (t, $J=7.8$, 2H), 3.90 (t, $J=5.4$, 2H), 4.14 (t, $J=8.1$, 2H), 4.28 (t, $J=8.1$, 2H), 4.38 (q, $J=7.2$, 2H), 6.69-6.84 (m, 3H).

[1508]

[1510] 실시예 172: 에틸 3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(1-페닐프로판-2-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-36)의 합성.



[1511]

[1512]

화합물 172.2의 합성. 질소 불활성 분위기로 유지시킨 100ml 3구 환저 플라스크에 1-페닐프로판-2-온(3g, 22.36mmol, 1.00당량) 및 에탄올(50ml)을 넣었다. 이어서, 5°C에서 NaBH₄(1.7g, 44.94mmol, 2.01당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 염화암모늄(포화)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 2x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 2.8g(92%)의 1-페닐프로판-2-올이 무색 오일로서 수득되었다.

[1513]

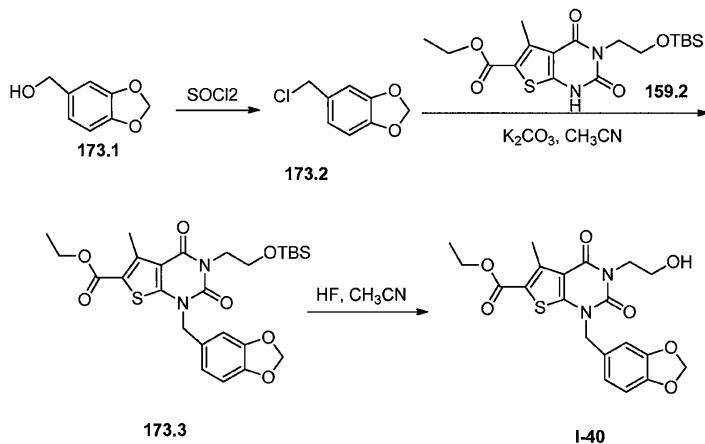
화합물 I-36의 합성. 화합물 I-36은 화합물 I-30(실시예 161)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 172.2 및 159.2로부터 제조되었다. 23.4mg의 백색 고체가 45% 전체 수율로 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 417 (M+H)⁺, 439 (M+Na)⁺, 480 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.36(t, *J*=7.2, 3H), 1.70 (t, *J*=6.6, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 4H), 4.13 (s, 2H), 4.32 (q, *J*=6.6, 2H), 7.12-7.21 (m, 5H).

[1514]

[1516]

실시예 173: 에틸 1-(2H-1,3-벤조디옥솔-4-일메틸)-3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-40)의 합성.



[1517]

[1518]

화합물 173.2의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 50ml 환저 플라스크에 화합물 173.1(400mg, 2.63mmol, 1.00당량), 염화티오닐(626mg, 5.26mmol, 2.00당량) 및 디클로로메탄(20ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 이에 의해 460mg(97%)의 화합물 173.2가 황색 오일로서 수득되었다.

[1519]

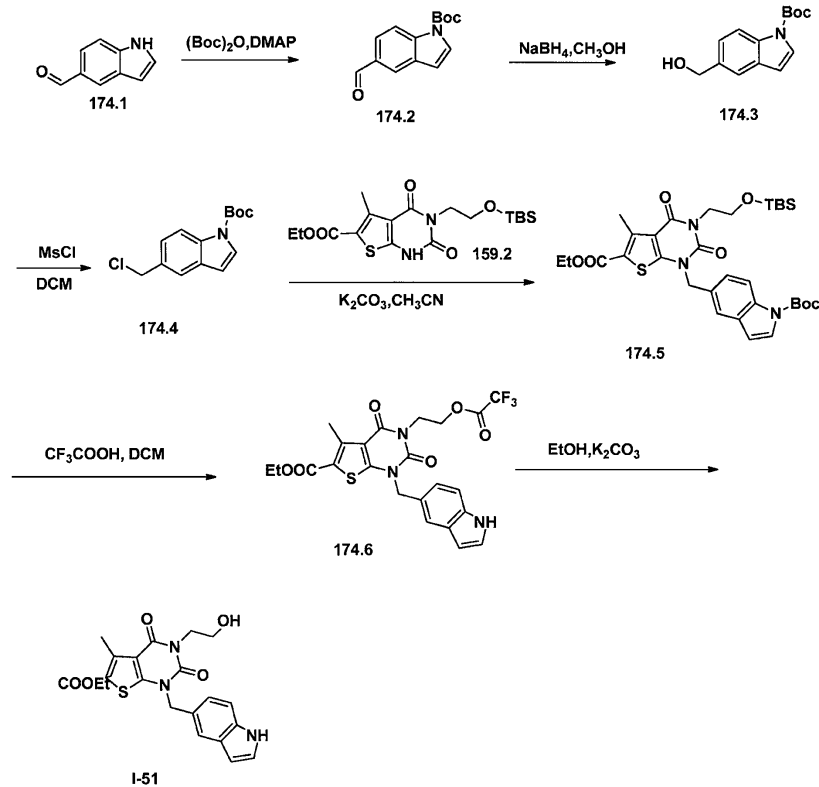
화합물 I-40의 합성. 화합물 I-40은 화합물 I-30(실시예 161)의 합성과 일치하는 방식으로 화합물 173.2 및 159.2로부터 제조되었다. 27.5mg의 백색 고체가 39% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.26 (t, *J*=7.2, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.59 (t, *J*=6.0, 2H), 4.01 (t, *J*=6.6, 2H), 4.25 (q, *J*=7.2, 3H), 4.79 (t, *J*=6.0, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 3H).

[1520]

[1522]

실시에 174: 에틸 3-(2-하이드록시에틸)-1-(1H-인돌-5-일메틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(I-51)의 합성.



[1523]

[1524]

화합물 174.2의 합성. 50ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(20ml), 4-디메틸아미노피리딘(1.32g, 10.80mmol, 1.08당량), 1H-인돌-5-카르발데하이드(1.45g, 9.99mmol, 1.00당량) 및 (Boc)₂O(2.18g, 9.99mmol, 1.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 이에 의해 2.1g(86%)의 화합물 174.2가 황색 고체로서 수득되었다.

[1525]

화합물 174.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 메탄올(20ml) 중의 화합물 174.2(2.1g, 8.56mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, 0°C에서 NaBH₄(740mg, 19.56mmol, 2.28당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 물/빙욕에서 4시간 동안 0°C에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 이에 의해 1.85g(87%)의 화합물 174.3이 황색 고체로서 수득되었다.

[1526]

화합물 174.4의 합성. 50ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(20ml) 중의 화합물 174.3(320mg, 1.29mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, Et₃N(0.223g, 2.21mmol, 1.70당량) 및 메탄설포닐 클로라이드(222mg, 1.94mmol, 1.50당량)를 0°C에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 수득된 용액을 물/빙욕에서 5시간 동안 0°C에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 15ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x40ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.112g(33%)의 화합물 174.4가 황색 오일로서 수득되었다.

[1527]

화합물 174.5의 합성. 25ml 환저 플라스크에 CH₃CN(5ml), NaI(0.005g), 탄산칼륨(105mg, 0.76mmol, 2.02당량),

화합물 159.2(155mg, 0.38mmol, 1.00당량) 및 화합물 174.4(100mg, 0.38mmol, 1.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 50℃에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 40ml의 물을 첨가하여 퀵칭시켰다. 수득된 용액을 3x60ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.143g(59%)의 화합물 174.5가 백색 고체로서 수득되었다.

[1528] 화합물 174.6의 합성. 25ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(10ml), 화합물 174.5(143mg, 0.22mmol, 1.00당량) 및 CF₃COOH(2ml)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 이에 의해 0.126g(조 물질)의 조 화합물 174.6이 황색 고체로서 수득되었다.

[1529] 화합물 I-51의 합성. 25ml 환저 플라스크에 에탄올(5ml), 탄산칼륨(276mg, 2.00mmol, 8.30당량) 및 화합물 I-51(126mg, 0.24mmol, 1.00당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 진공하에 농축시키고, 50ml의 H₂O로 희석하였다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물을 에틸 아세테이트:헥산(1/10)으로부터 재결정화시켜 정제하였다. 이에 의해 0.043g(42%)의 화합물 I-51이 백색 고체로서 수득되었다.

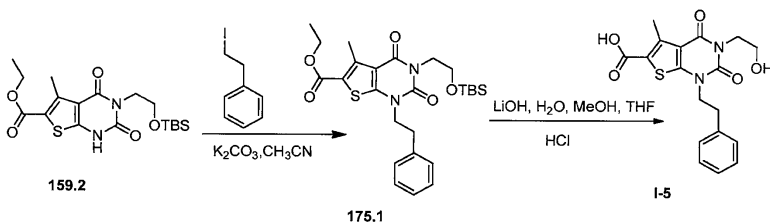
MS (ES): *m/z* 428

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.27 (t, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.34 (m, 4H),

5.29 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

[1530]

[1532] 실시예 175: 3-[2-[(3급-부틸디메틸실릴)옥시]에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실산(I-5)의 합성.



[1533]

[1534] 화합물 175.1의 합성. 100ml 환저 플라스크에 CH₃CN(50ml) 중의 화합물 159.2(1.2g, 2.91mmol, 1.00당량)의 용액, (2-요오도에틸)벤젠(1.35g, 5.82mmol, 2.00당량) 및 탄산칼륨(1.2g)을 넣었다. 수득된 용액을 밤새 환류하에 가열하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1.5g(95%)의 화합물 175.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1535] 화합물 I-5의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 175.1(500mg, 0.9676mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(5ml), 메탄올(5ml), 물(5ml) 및 LiOH(0.07g)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 용액의 pH 값을 염화수소에 의해 1로 조절하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과하여 수집하였다. 필터 케이크를 에탄올로 세척하였다. 300mg(63%)의 화합물 I-5가 백색 고체로서 수득되었다.

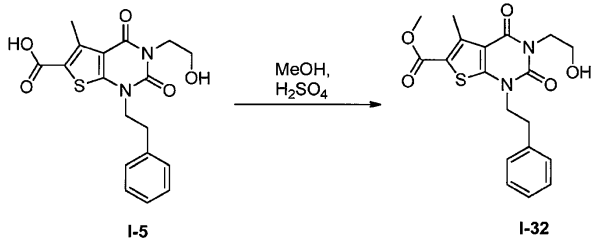
MS (ES): *m/z* 375 (M+1)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.74 (s,

3H), 3.00 (t, *J*=7.2, 2H), 3.51 (t, *J*=6.3, 2H), 3.96 (t, *J*=6.6, 2H), 4.09 (t, *J*=7.2, 2H), 4.78 (s, 1H),

7.20-7.33 (m, 5H).

[1536]

[1538] 실시예 176: 메틸 3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-37)의 합성.



[1539]

[1540]

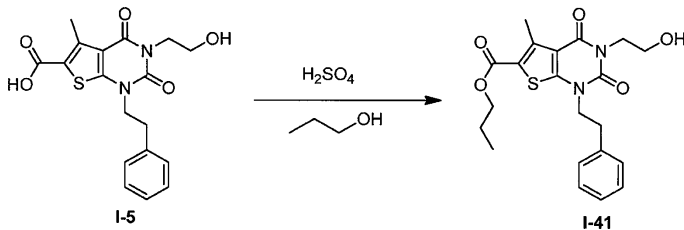
100ml 환저 플라스크에 화합물 I-5(200mg, 0.53mmol, 1.00당량), 메탄올(20ml) 및 황산(0.1ml)을 넣었다. 수득된 용액을 50℃에서 4일 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 5ml의 물을 첨가하여 킨칭시켰다. 상기 용액의 pH 값을 탄산나트륨(수정)에 의해 >7로 조절하였다. 수득된 용액을 3x20ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(200mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5um; 이동 상: 물 + 0.05% NH₄HCO₃ 및 CH₃CN(8.0% CH₃CN에서 20분 내에 55.0%까지); 검출기: 254/220nm. 20.2mg(10%)의 화합물 I-32가 백색 고체로서 수득되었다.

[1541]

MS (ES): *m/z* 389 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.83(s, 3H), 3.10 (t, *J*=7.5, 2H), 3.74 (t, *J*=6.3, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 4H), 7.22-7.30 (m, 5H).

[1543]

실시예 177: 프로필 3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-41)의 합성.



[1544]

[1545]

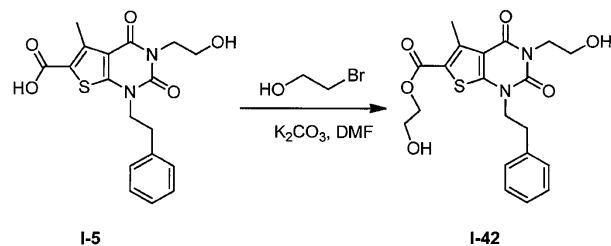
화합물 I-41은 화합물 I-32(실시예 176)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-5 및 1-프로판올로부터 제조되었다. 이에 의해 4.7mg(2%)의 화합물 I-41이 백색 고체로서 수득되었다.

[1546]

MS (ES): *m/z* 417 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.05 (t, *J*=7.6, 3H), 1.78 (m, *J*=7.2, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.11 (t, *J*=7.6, 2H), 3.75 (t, *J*=6.8, 2H), 4.15-4.21 (m, 4H), 4.25 (t, *J*=6.4, 2H), 7.23-7.32 (m, 5H).

[1548]

실시예 178: 2-하이드록시에틸 3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-42)의 합성.



[1549]

[1550]

100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 I-5(200mg, 0.53mmol, 1.00당량), 탄산칼륨(221mg, 1.60mmol, 2.99당량), 2-브로모에탄-1-올(100mg, 0.80mmol, 1.50당량) 및 N,N-디메틸포름아미드(10ml)를 넣었다. 수득된 용액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시켰다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생

성물(200mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5 μ m; 이동 상: 물 + 0.05% NH₄HCO₃ 및 CH₃CN(6.0% CH₃CN에서 14분 내에 60.0%까지); 검출기: 254/220nm. 이에 의해 30.7mg(14%)의 화합물 I-42가 백색 고체로서 수득되었다.

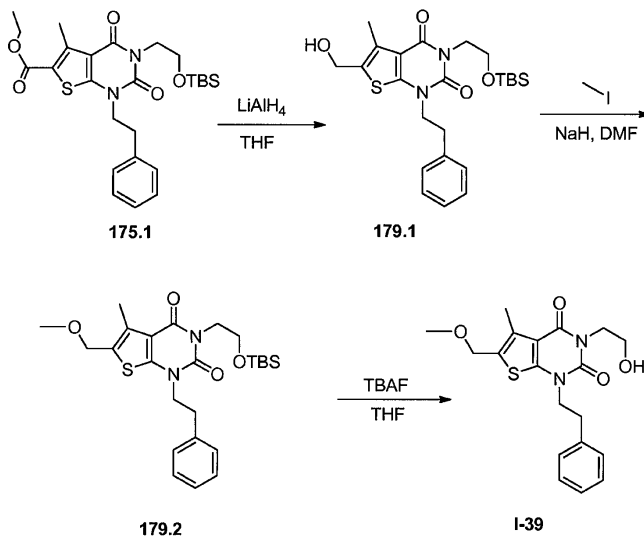
MS (ES): *m/z* 419

(M+H)⁺, 441 (M+Na)⁺, 482 (M+Na+ CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.77 (s, 3H), 3.01 (t, *J*=7.6, 2H), 3.52 (t, *J*=6.0, 2H), 3.68 (t, *J*=4.8, 2H), 4.11 (t, *J*=7.6, 2H), 3.02 (t, *J*=7.6, 2H), 4.26 (t, *J*=4.8, 2H), 3.02 (t, *J*=7.6, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.92 (t, 1H), 7.24-7.33 (m, 5H).

[1551]

[1553]

실시예 179: 3-(2-하이드록시에틸)-6-(메톡시메틸)-5-메틸-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-39)의 합성.



[1554]

[1555]

화합물 179.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 100ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(20ml) 중의 화합물 175.1(1g, 1.94mmol, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어서, -78°C에서 LiAlH₄(100mg, 2.63mmol, 1.36당량)을 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 킨칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 0.5g(54%)의 화합물 179.1이 담황색 고체로서 수득되었다.

[1556]

화합물 179.2의 합성. 10ml 밀폐된 관에 화합물 179.1(150mg, 0.31mmol, 1.00당량), N,N-디메틸포름아미드(5ml) 및 수소화나트륨(19mg, 0.55mmol, 1.76당량, 70%)의 용액을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 요오도메탄(67mg, 0.47mmol, 1.50당량)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 그런 다음, 상기 반응물을 5ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 킨칭시켰다. 수득된 용액을 3x10ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 90mg(59%)의 화합물 179.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[1557]

화합물 I-39의 합성. 10ml 밀폐된 관에 테트라하이드로푸란(2.5ml) 중의 화합물 179.2(90mg, 0.18mmol, 1.00당량)의 용액 및 TBAF(200mg)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 34.7mg(50%)의 화합물 I-39가 백색 고체로서 수득되었다.

MS

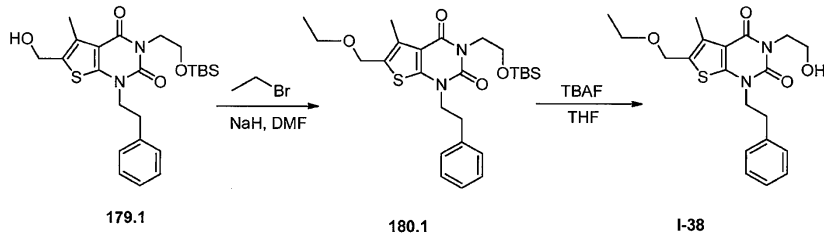
(ES): m/z 375 (M+H)⁺, 397 (M+Na)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.37 (s, 3H), 2.98 (t, *J*=7.5, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.50 (q, *J*=6.6, 2H), 3.96 (t, *J*=6.6, 2H), 4.06 (t, *J*=7.5, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.76 (t, *J*=6.0, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H).

[1558]

[1560]

실시예 180: 6-(에톡시메틸)-3-(2-하이드록시에틸)-5-메틸-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-38)의 합성.



[1561]

[1562]

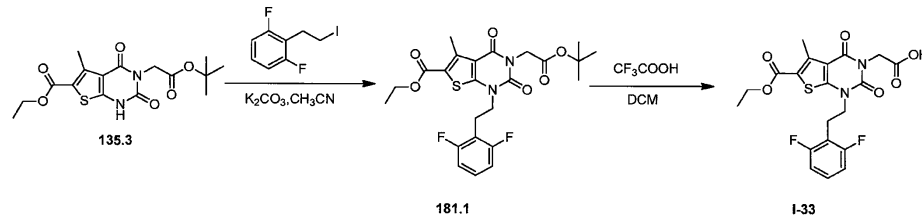
화합물 I-38은 화합물 I-39(실시예 179)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 179.1 및 에틸 브로마이드로부터 제조되었다. 50.5mg의 백색 고체가 42% 전체 수율로 수득되었다.

MS (ES): m/z 389 (M+H)⁺, 411 (M+Na)⁺, 452 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.13 (t, *J*=7.2, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.98 (t, *J*=7.5, 2H), 3.42-3.51 (m, 4H), 4.14-4.20 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H).

[1563]

[1565]

실시예 181: 2-[1-[2-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-33)의 합성.



[1566]

[1567]

화합물 I-33은 화합물 136.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 135.3 및 1,3-디플루오로-2-(2-요오도에틸)벤젠으로부터 제조되었다. 36mg의 백색 고체가 30% 전체 수율로 수득되었다.

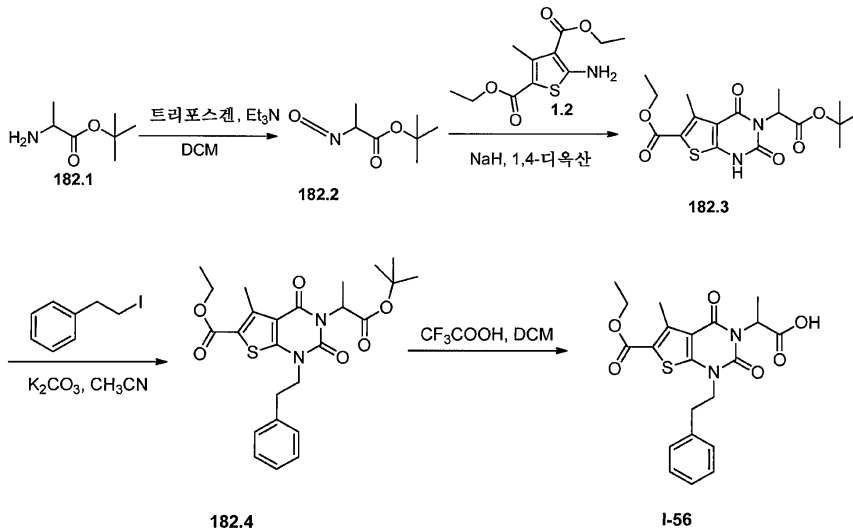
MS

(ES): m/z 453 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.32-1.40(t, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.21-3.26 (t, 2H), 4.22-4.27 (t, 2H), 4.31-4.38 (q, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.91-6.96 (t, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H). ¹⁹F-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 117.76.

[1568]

[1570]

실시예 182: 2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-56)의 합성.



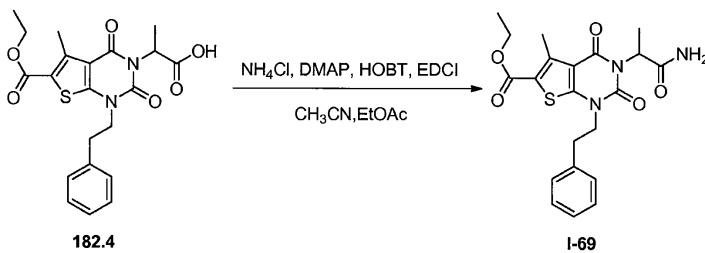
[1571]

[1572] 화합물 I-56은 화합물 136.2(실시예 135 및 136)와 유사한 방식으로 화합물 182.1 및 1.2로부터 제조되었다. 1.4g의 백색 고체가 42% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.30 (t, $J=7.2$, 3H), 1.41 (d, $J=6.8$, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.01 (t, $J=7.2$, 2H), 4.13 (t, $J=7.2$, 2H), 4.29 (q, $J=7.2$, 2H), 5.39 (q, $J=6.8$, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 12.70 (s, 1H).

[1573]

[1575] 실시예 183: 에틸 3-(1-카바모일에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-69)의 합성.



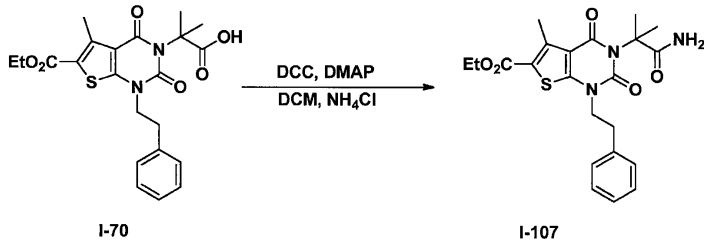
[1576]

[1577] 100ml 환저 플라스크에 4-디메틸아미노피리딘(82mg, 0.67mmol, 1.44당량), 화합물 182.4(200mg, 0.46mmol, 1.00당량), NH₄Cl(1g, 18.70mmol, 40.24당량), EDCI(130mg, 0.68mmol, 1.46당량), CH₃CN(10ml), 에틸 아세테이트(10ml) 및 HOBT(100mg, 0.74mmol, 1.59당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 물을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 0.12g(60%)의 화합물 I-69가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 430 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.25(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.97 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.30 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 5H).

[1578]

[1580] 실시예 184: 에틸 3-(1-카바모일-1-메틸에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-107)의 합성.



[1581]

[1582]

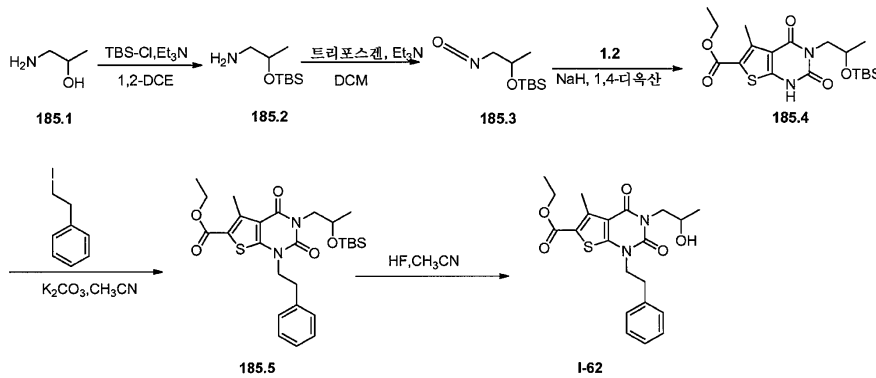
화합물 I-107은 화합물 I-121(실시예 4)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-70(실시예 120) 및 염화암모늄으로부터 제조되었다. 70mg의 백색 고체가 70% 수율로 수득되었다.

MS (ES): m/z 466 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.37 (t, $J=7.2$, 3H), 1.80 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.07 (t, $J=7.2$, 2H), 4.12 (t, $J=7.2$, 2H), 4.33 (q, $J=7.2$, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H).

[1583]

[1585]

실시예 185: 에틸 3-(2-하이드록시프로필)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-62)의 합성.



[1586]

[1587]

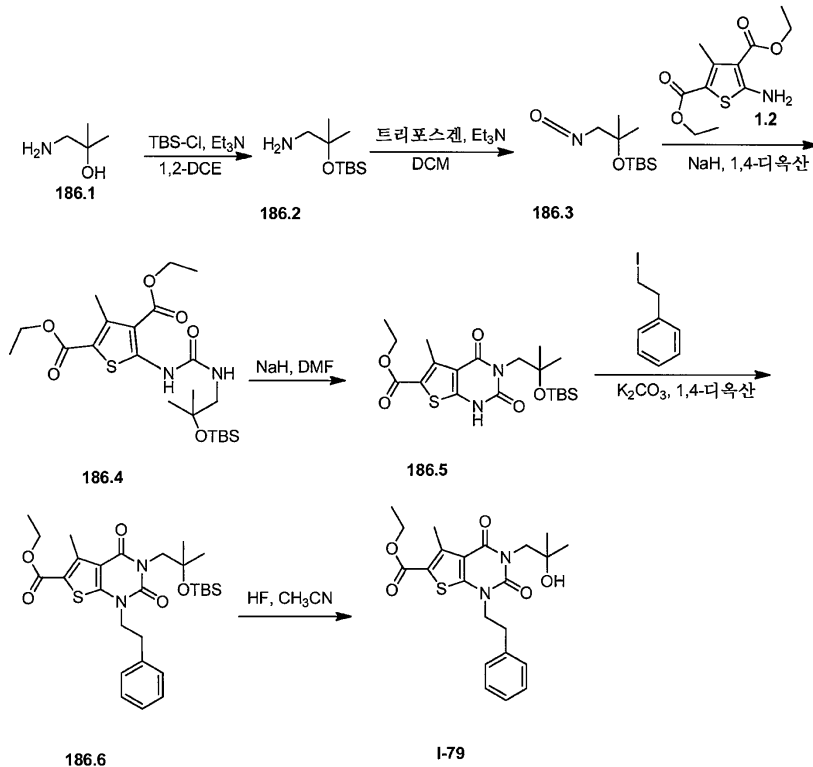
화합물 I-62는 화합물 I-34(실시예 169)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 185.1 및 1.2로부터 제조되었다. 0.34g의 백색 고체가 8% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 417 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.02 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=9.6$ Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.99 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 3.69 (q, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.94 (m, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.27 (q, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J=10.0$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

[1588]

[1590]

실시예 186: 에틸 3-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-79)의 합성.



[1591]

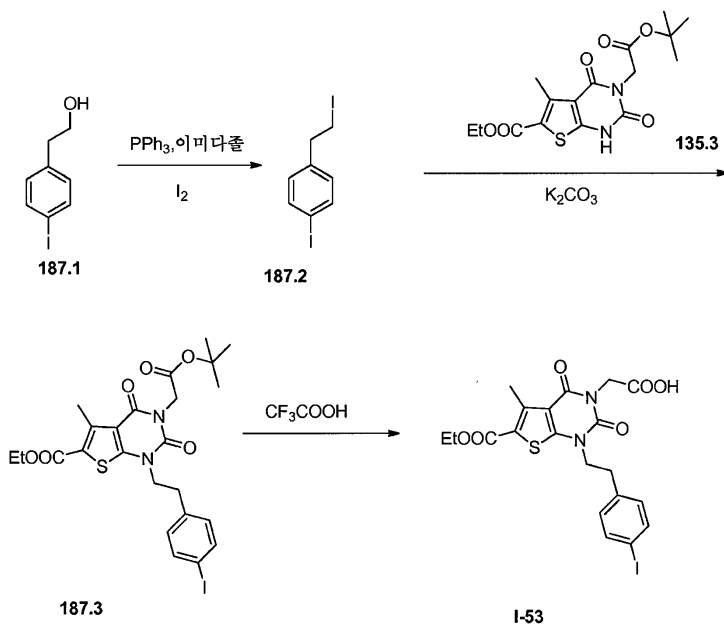
[1592] 화합물 I-79는 화합물 I-34(실시예 169)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 186.1 및 1.2로부터 제조되었다. 80 mg의 백색 고체가 10% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES):

m/z 431 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.07(s, 6H), 1.30 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.01 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.13 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H).

[1593]

[1595] 실시예 187: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[2-(4-요오도페닐)에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-53)의 합성.



[1596]

[1597] 화합물 187.2의 합성. 화합물 187.2는 화합물 160.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 187.1로부터 제조되었다.

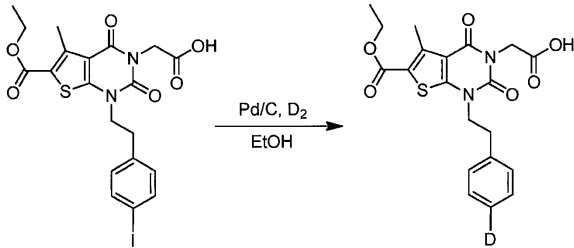
2.23g의 백색 고체가 78% 수율로 단리되었다.

[1598] 화합물 I-53의 합성. 화합물 I-53은 화합물 136.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 187.2 및 135.3으로부터 제조되었다. 0.134g의 회백색 고체가 화합물 135.3으로부터 57% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 543 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.43 (t, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

[1599]

[1601] 실시예 188: 2-(1-(4-듀테로페닐)-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)아세트산(I-66)의 합성.



I-53

I-66

[1602]

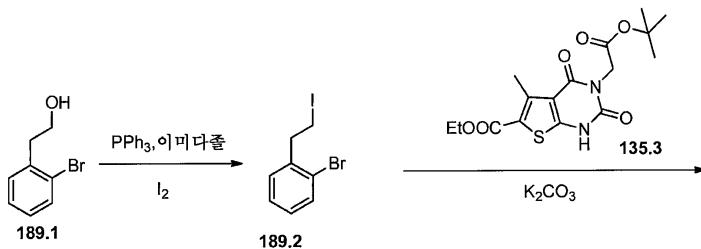
[1603] 50ml 환저 플라스크에 에탄올(20ml), 화합물 I-53(실시예 187; 73mg, 0.13mmol, 1.00당량)을 넣었다. 이어서, 질소하에 10% Pd/C(100mg)을 첨가하였다. 상기 플라스크를 배기시키고, 질소로 3회 플러싱한 후, 중수소 기체로 플러싱하였다. 상기 혼합물을 중수소 기체 분위기에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(80mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5μm; 이동 상: 물 + 0.05% NH₄HCO₃ 및 CH₃CN(5.0% CH₃CN에서 16분 내에 53.0%까지); 검출기: 254/220nm. 이에 의해 0.04g(71%)의 화합물 I-66이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z (M+H)⁺ 418.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (t, J =7.2, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.09 (t, J =8.1, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.38 (q, J =7.2, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H).

[1604]

[1606] 실시예 189: 2-[1-[2-(2-브로모페닐)에틸]-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-54)의 합성.

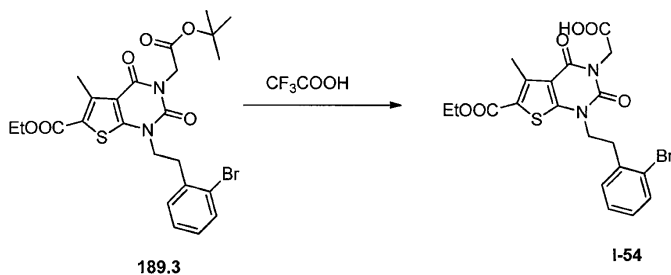


189.1

189.2

135.3

[1607]



189.3

I-54

[1608]

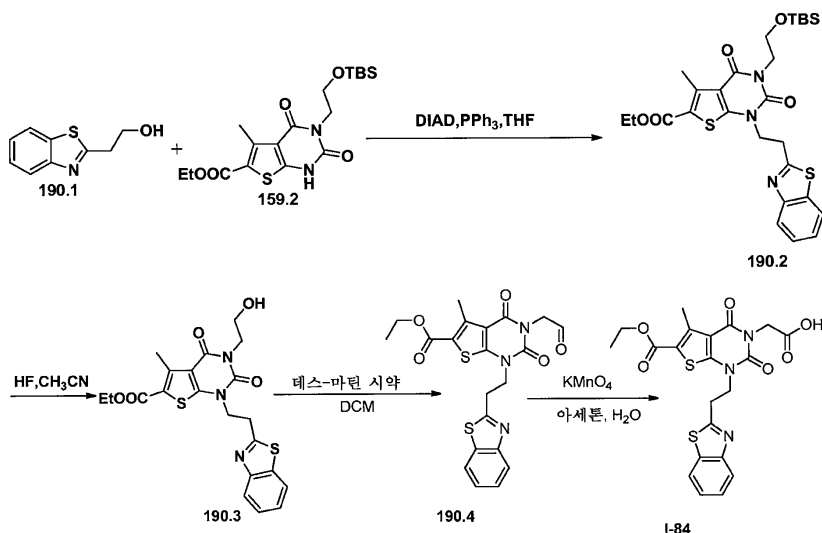
[1609] 화합물 I-54는 화합물 I-53(실시예 187)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 189.1 및 135.3으로부터 제조되었다. 0.2g의 백색 고체가 화합물 135.3으로부터 38% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z*

495 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.38 (t, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.54 (m, 1H).

[1610]

[1612] 실시예 190: 2-[1-[2-(1,3-벤조티아졸-2-일)에틸]-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-84)의 합성.



[1613]

[1614] 화합물 190.2의 합성. N₂로 플러싱된 25ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(5ml), 2-(1,3-벤조티아졸-2-일)에탄-1-올(358mg, 2.00mmol, 2.00당량), PPh₃(524mg, 2.00mmol, 2.00당량), DIAD(292mg, 1.44mmol, 1.45당량) 및 화합물 159.2(412mg, 1.00mmol, 1.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 0.350g(61%)의 화합물 190.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[1615] 화합물 190.3의 합성. 50ml 환저 플라스크에 CH₃CN(15ml), 화합물 190.2(352mg, 0.61mmol, 1.00당량) 및 HF(5ml)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 중탄산나트륨(포화)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(50mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5μm; 이동 상: 물 + 0.05% TFA 및 CH₃CN(12.0% CH₃CN에서 10분 내에 58.0%까지); 검출기: 254/220nm. 142mg의 생성물이 수득되었다. 이에 의해 14.7mg(5%)의 화합물 190.3이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 460 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.39 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

[1616]

[1617] 화합물 190.4의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 190.3(74mg, 0.16mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(10ml) 및 데스-마틴 시약(Dess-Martin reagent)(740mg, 1.75mmol, 10.84당량)을 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 40°C에서 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 87mg(조 물질)의 화합물 190.4가 백색 고체로서 수득되었다.

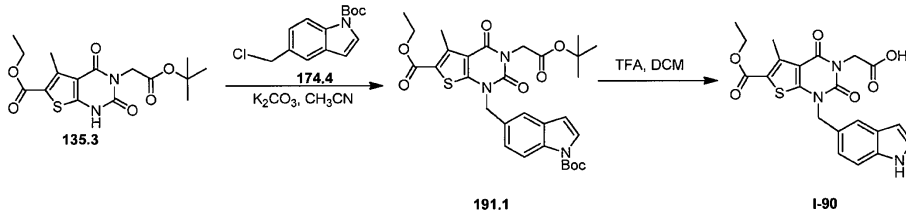
[1618] 화합물 I-84의 합성. 10ml 환저 플라스크에 화합물 190.4(87mg, 0.19mmol, 1.00당량), 아세톤(3ml), H₂O(2ml)

및 테트라옥소(포타시오)망간(25.4mg, 0.16mmol, 0.85당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 16mg(18%)의 화합물 I-84가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 474 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.27 (t, *J*=7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.57 (t, *J*=7.2, 2H), 4.27 (q, *J*=7.2, 2H), 4.44 (t, *J*=7.2, 2H), 4.53 (s, 3H), 7.43 (t, *J*=7.6, 1H), 7.51 (t, *J*=7.2, 1H), 7.95 (d, *J*=8.0, 1H), 8.08 (d, *J*=7.6, 1H).

[1619]

실시예 191: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-(1H-인돌-5-일메틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-90)의 합성.



[1622]

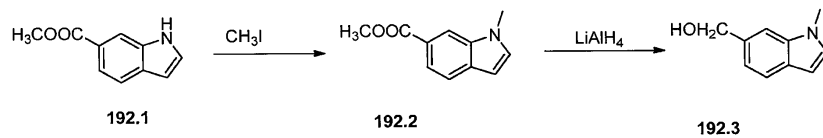
화합물 I-90은 화합물 136.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 135.3 및 174.4로부터 제조되었다. 11mg의 회백 색 고체가 화합물 135.3으로부터 12% 수율로 단리되었다.

[1624]

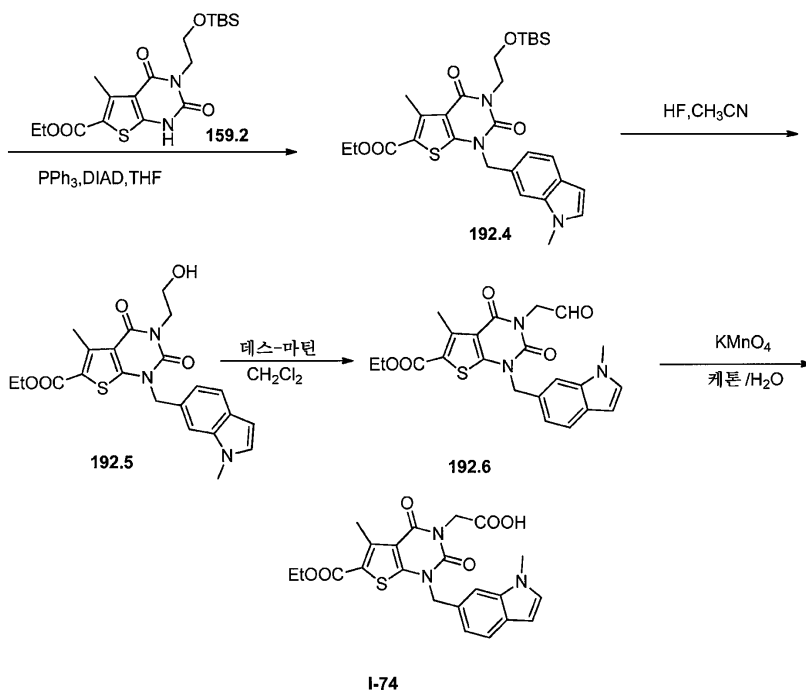
MS (ES): m/z 442 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.25 (t, *J*=7.2, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.23 (q, *J*=7.2, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.08 (d, *J*=6.6, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 11.14 (s, 3H).

[1626]

실시예 192: 2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-1-[(1-메틸-1H-인돌-6-일)메틸]-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-74)의 합성.



[1627]



[1628]

[1629] 화합물 192.2의 합성. 500ml 환저 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(200ml) 및 메틸 1H-인돌-6-카복실레이트 (7g, 39.96mmol, 1.00당량)를 넣었다. 0℃에서 수소화나트륨(1.9g, 47.50mmol, 1.19당량, 60%)을 첨가하고, 이 온도에서 30분 동안 계속 교반하고, 여기서 CH₃I(6.8g, 47.91mmol, 1.20당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 물/빙욕에서 2시간 동안 0℃에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 120ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x150ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 7.2g(95%)의 화합물 192.2가 황색 고체로서 수득되었다.

[1630] 화합물 192.3의 합성. 500ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(300ml) 및 화합물 192.2(5.67g, 29.97mmol, 1.00당량)를 넣었다. 이 용액에 -5℃에서 LiAlH₄(2.28g, 60.08mmol, 2.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 얼음/염욕에서 2시간 동안 -5℃에서 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 에틸 아세테이트 및 150ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x150ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 5.0g(98%)의 화합물 192.3이 담황색 오일로서 수득되었다.

[1631] 화합물 192.4의 합성. 25ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 화합물 192.3(322mg, 2.00mmol, 2.00당량)의 용액, PPh₃(524mg, 2.00mmol, 2.00당량), DIAD(292mg, 1.44mmol, 1.45당량) 및 화합물 159.2(412 mg, 1.00mmol, 1.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50 ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 0.12g(22%)의 화합물 192.4가 백색 고체로서 수득되었다.

[1632] 화합물 192.5의 합성. 50ml 환저 플라스크에 CH₃CN(15ml), 화합물 192.4(120mg, 0.22mmol, 1.00당량) 및 HF(3ml)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 10ml의 NaHCO₃(포화)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x50ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 탄산나트륨(수성) 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(80mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5μm; 이동 상: 물 + 0.05% NH₄HCO₃ 및 CH₃CN(7.0% CH₃CN에서 18분 내에 63.0%까지); 검출기: 254/220nm. 이에 의해 0.075g(79%)의 화합물 192.5가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 442 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (t, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 4.36 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 6.48 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0Hz, 1H).

[1633]

[1634] 화합물 192.6의 합성. 50ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(20ml), 화합물 192.5(61mg, 0.14mmol, 1.00당량) 및 테스-마틴 시약(157mg, 0.37mmol, 2.68당량)을 넣었다. 수득된 용액을 오일욕에서 밤새 환류하에 가열하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 0.035g(58%)의 화합물 192.6이 백색 고체로서 수득되었다.

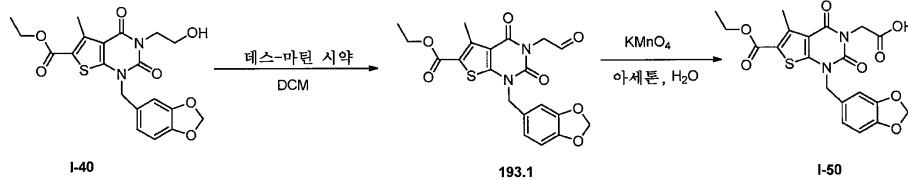
[1635] 화합물 I-74의 합성. 50ml 환저 플라스크에 물(4ml), 아세톤(20ml) 및 화합물 192.6(35mg, 0.08mmol, 1.00당량)을 넣었다. 이어서, KMnO₄(13mg, 0.08mmol, 1.03당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 2ml의 에틸 아세테이트를 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(50mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5μm; 이동 상: 물 + 0.05% TFA 및 CH₃CN(8.0% CH₃CN에서 16분 내에 57.0%까지); 검출기: 254/220nm. 이에 의해 0.011g(30%)의 화합물 I-74가 백색 고체로서 수득되었다.

MS

(ES): m/z 456 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.25 (t, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.41 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[1636]

[1638] 실시예 193: 2-[1-(2H-1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-50)의 합성.



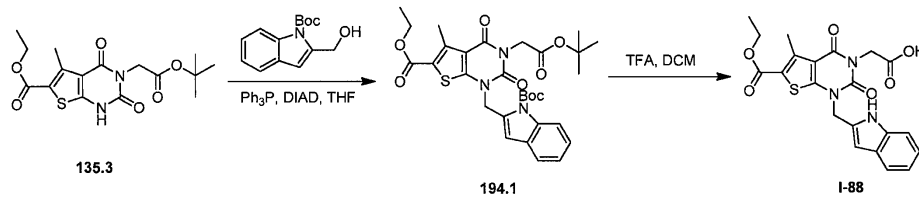
[1639]

[1640] 화합물 I-50은 화합물 I-74(실시예 192)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-40(실시예 173)으로부터 제조되었다. 7.6mg의 백색 고체가 화합물 I-40으로부터 6% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 447 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.35 (t, $J=7.2$, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.32 (q, $J=7.2$, 3H), 4.76 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.94 (s, 3H), 6.79-6.91 (m, 3H).

[1641]

[1643] 실시예 194: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-(1H-인돌-2-일메틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-88)의 합성.



[1644]

[1645] 화합물 194.1의 합성. 25ml 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 화합물 174.4(322mg, 1.30mmol, 1.30당량)의 용액, PPh₃(524mg, 2.00mmol, 2.00당량), DIAD(292mg, 1.44mmol, 1.45당량) 및 화합물 135.3(368mg, 1.00mmol, 1.00당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:15)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 0.244g(41%)의 화합물 194.1이 백색 고체로서 수득되었다.

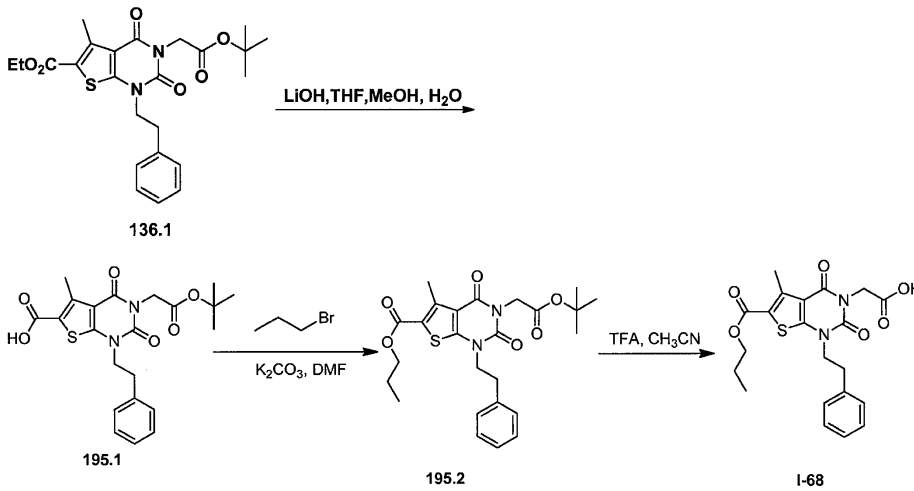
[1646] 화합물 I-88의 합성. 25ml 환저 플라스크에 디클로로메탄(10ml), 화합물 194.1(20mg, 0.03mmol, 1.00당량) 및 CF₃COOH(4ml)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물(30mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5 μ m; 이동 상: 물 + 0.05% NH₄HCO₃ 및 CH₃CN(6.0% CH₃CN에서 13분 내에 55.0%까지); 검출기: 254/220nm. 이에 의해 0.0065g(44%)의 화합물 I-88이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 442

(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (t, $J=7.2$, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.40 (q, $J=7.2$, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.11 (t, $J=7.2$, 1H), 7.20 (t, $J=7.6$, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$, 1H), 8.79 (s, 1H).

[1647]

[1649] 실시예 195: 2-[5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-6-(프로폭시카보닐)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-68)의 합성.



[1650]

[1651] 화합물 195.1의 합성. 100ml 환저 플라스크에 화합물 136.1(5.1g, 10.79mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란 (5ml), 메탄올(10ml), 물(10ml) 및 LiOH(770mg, 32.15mmol, 2.98당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 100ml의 H₂O로 희석하였다. 상기 용액의 pH 값을 염화수소(10%)에 의해 3으로 조절하였다. 수득된 용액을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(100:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 2.3g(48%)의 화합물 195.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1652]

화합물 195.2의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 195.1(150mg, 0.34mmol, 1.00당량), N,N-디메틸포름아미드 (10ml), 탄산칼륨(140mg, 1.01mmol, 3.00당량) 및 1-브로모프로판(83mg, 0.67mmol, 2.00당량)을 넣었다. 수득된 용액을 50℃에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 130mg(79%)의 화합물 195.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[1653]

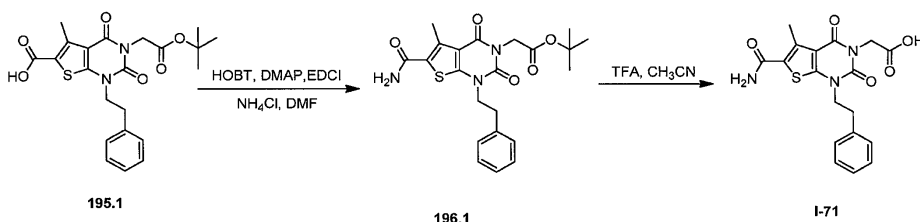
화합물 I-68의 합성. 25ml 환저 플라스크에 화합물 195.2(130mg, 0.27mmol, 1.00당량), CF₃COOH(2ml) 및 CH₃CN(5ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 조 생성물을 1:5 비의 EA:n-헥산으로부터 재결정화시켰다. 이에 의해 40.9mg(36%)의 화합물 I-68이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 431 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.87 (t, *J*=6.4, 3H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.01 (t, *J*=7.2, 2H), 4.14 (t, *J*=7.2, 2H), 4.21 (t, *J*=6.8, 3H), 2.75 (s, 2H), 7.20-7.31 (m, 5H).

[1654]

[1656]

실시예 196: 2-[6-카바모일-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-71)의 합성.



[1658]

[1659]

화합물 196.1의 합성. 50ml 환저 플라스크에 HOBT(50mg, 0.37mmol, 1.10당량), 화합물 195.1(150mg, 0.34mmol, 1.00당량), 4-디메틸아미노피리딘(45mg, 0.37mmol, 1.09당량), NH₄Cl(72mg, 1.35mmol, 3.99당량), N,N-디메틸포름아미드(10ml) 및 EDC(71mg, 0.46mmol, 1.36당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 물을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수득된 용액을 3x20ml의 에틸 아세테이트로 추출하

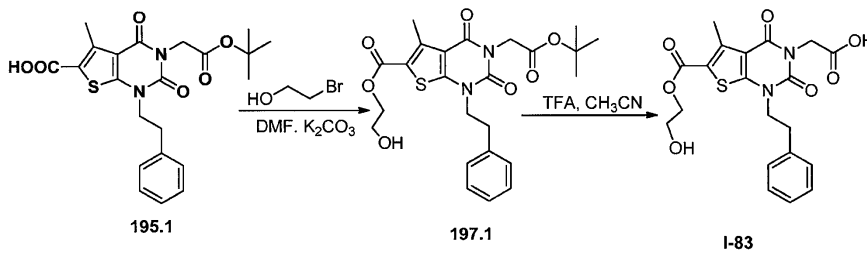
고, 유기 층들을 합하고, 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 500mg(조 물질)의 화합물 196.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1660] 화합물 I-71의 합성. 화합물 I-71은 화합물 I-68(실시예 195)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 196.1로부터 제조되었다. 27mg의 백색 고체가 6% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 388 (M+H)⁺, 410 (M+Na)⁺, 429 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.66 (s, 3H), 2.99 (t, *J*=8.0, 2H), 4.07 (t, *J*=7.6, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.55 (s, 2H).

[1661]

[1663] 실시예 197: 2-[6-[(2-하이드록시에톡시)카보닐]-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-83)의 합성.



[1664]

[1665] 화합물 197.1의 합성. 화합물 197.1은 화합물 I-42(실시예 178)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 195.1로부터 제조되었다. 140mg(85%)의 백색 고체가 단리되었다.

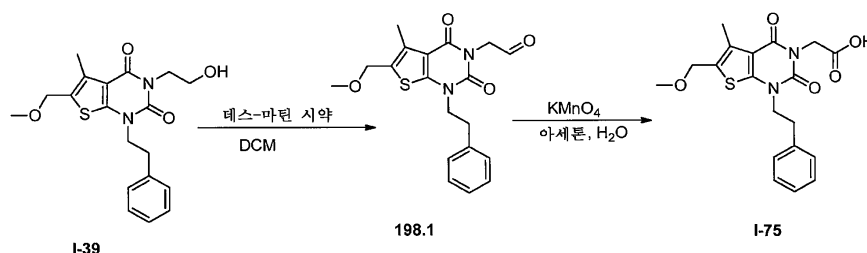
[1666] 화합물 I-83의 합성. 화합물 I-83은 화합물 I-68(실시예 195)과 유사한 방식으로 화합물 197.1로부터 제조되었다. 35.2mg의 백색 고체가 28% 수율로 단리되었다.

MS

(ES): m/z 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.76 (s, 3H), 3.02 (t, *J*=7.6, 2H), 3.68 (t, *J*=4.8, 2H), 4.14 (t, *J*=7.6, 2H), 4.27 (t, *J*=4.8, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 5H).

[1667]

[1669] 실시예 198: 2-[6-(메톡시메틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-75)의 합성.



[1670]

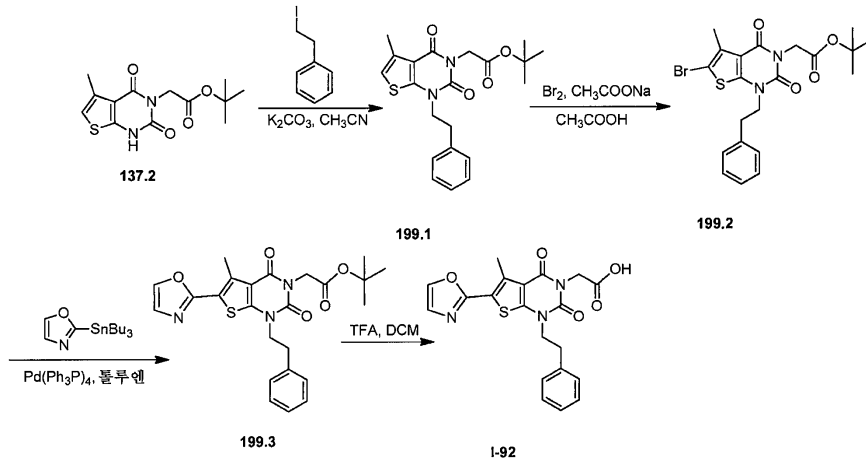
[1671] 화합물 I-75는 화합물 I-84(실시예 190)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-39(실시예 179)로부터 제조되었다. 49.5mg의 백색 고체가 화합물 I-39로부터 40% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 389 (M+H)⁺, 411 (M+Na)⁺, 452 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.35 (s, 3H), 2.99 (t, *J*=7.5, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.08 (t, *J*=7.2, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.19-7.32 (m, 5H), 12.94 (s, 1H).

[1672]

[1674] 실시예 199: 2-[5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-

3-일]아세트산(I-92)의 합성.



[1675]

[1676]

화합물 199.1의 합성. 화합물 199.1은 화합물 136.1의 합성과 유사한 방식으로 화합물 137.2로부터 제조되었다. 0.87g의 황색 고체가 64% 수율로 단리되었다.

[1677]

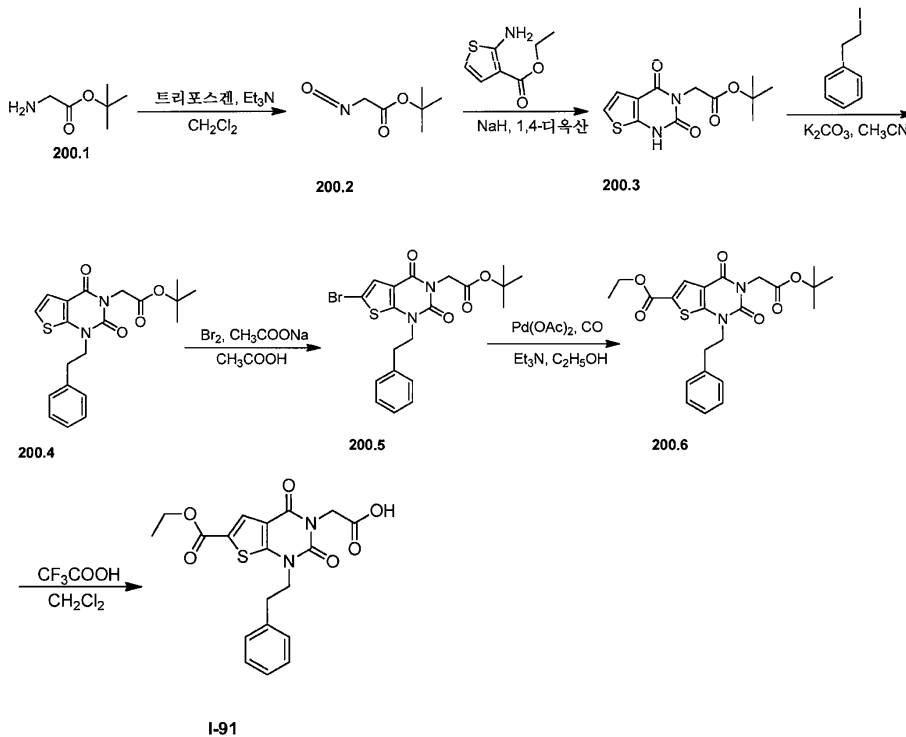
화합물 199.2의 합성. 화합물 199.2는 화합물 137.3의 합성과 유사한 방식으로 화합물 199.1로부터 제조되었다. 0.56g의 백색 고체가 94% 수율로 단리되었다.

[1678]

화합물 I-92의 합성. 화합물 I-92는 화합물 I-141(실시예 7)과 유사한 방식으로 화합물 199.2로부터 제조되었다. 24mg(52%)의 백색 고체가 단리되었다.

[1680]

실시예 200: 2-[6-(에톡시카보닐)-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-91)의 합성.



[1681]

[1682]

화합물 200.4의 합성. 화합물 200.4는 화합물 136.1(실시예 135 및 136)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 200.1 및 에틸 2-아미노티오펜-3-카복실레이트로부터 제조되었다. 1.1g의 황색 고체가 12% 전체 수율로 단리되었다.

[1683]

화합물 200.5의 합성. 화합물 200.5는 화합물 137.3의 합성과 일치하는 방식으로 화합물 200.4로부터 제조되었

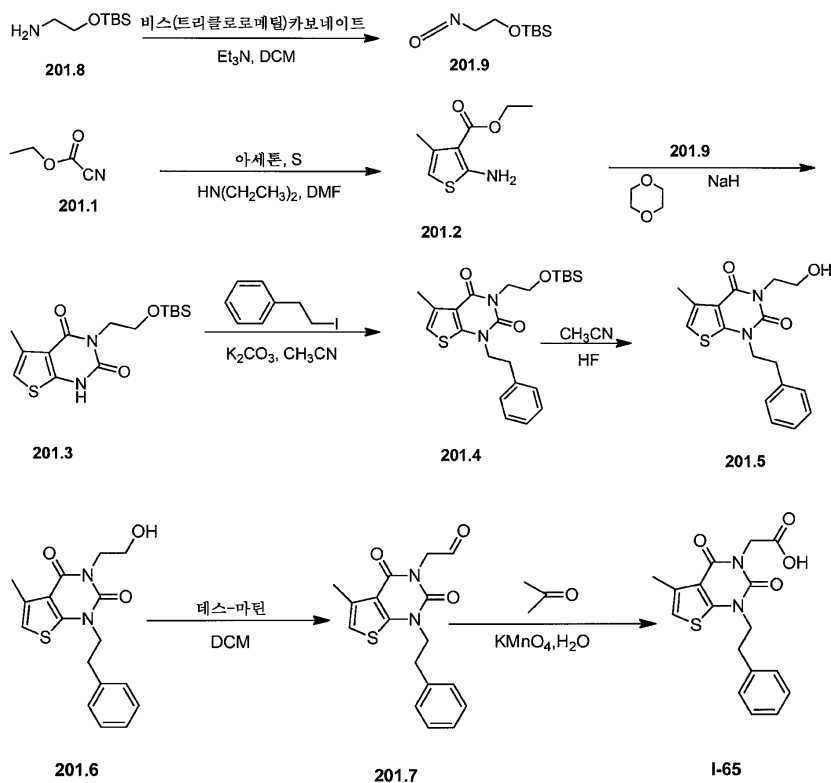
다. 1.1g의 백색 고체가 83% 수율로 단리되었다.

[1684] 화합물 200.6의 합성. 100ml 압력 탱크 반응기(7atm)에 Pd(OAc)₂(100mg, 0.45mmol, 0.41당량), 화합물 200.5(500mg, 1.07mmol, 1.00당량), 에탄올(50ml) 및 트리에틸아민(220mg, 2.17mmol, 2.02당량)을 넣었다. 이어서, CO(기체)를 도입하여 압력을 7atm로 유지시켰다. 수득된 용액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 냉각시킨 후, 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 130mg(26%)의 화합물 200.6이 백색 고체로서 수득되었다.

[1685] 화합물 I-91의 합성. 화합물 I-91은 화합물 2.5의 합성과 유사한 방식으로 화합물 200.6으로부터 제조되었다.

[1686] MS (ES): *m/z* 403 (M+H)⁺, 425 (M+Na)⁺, 444 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.29 (t, *J*=6.9, 3H), 3.02 (t, *J*=7.2, 2H), 4.15 (t, *J*=7.2, 2H), 4.30 (q, *J*=6.9, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 5H), 7.81 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

[1688] 실시예 201: 2-[2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-65)의 합성.



[1689] 화합물 201.9의 합성. 화합물 201.9는 화합물 169.3과 유사한 방식으로 (2-아미노에톡시)(3급-부틸)디메틸실란으로부터 제조되었다. 13g(조 물질)의 황색 액체가 단리되었다.

[1691] 화합물 201.2의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 500ml 3구 환저 플라스크에 에틸 2-시아노아세테이트(22.6g, 199.80mmol, 1.00당량), 에탄올(200ml), 프로판-2-온(11.6g, 199.73mmol, 1.00당량), 디에틸아민(14.6g) 및 S(6.4g)을 넣었다. 수득된 용액을 50℃에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/PE(1:100-1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 6.47g(17%)의 화합물 201.2가 백색 고체로서 수득되었다.

[1692] 화합물 201.5의 합성. 화합물 201.5는 화합물 I-34(실시예 169)와 유사한 방식으로 화합물 201.2로부터 제조되었다. 12.6mg의 백색 고체가 0.003% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 331.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.37 (s, 3H), 2.96-3.01 (t, 2H), 3.58-3.62 (t, 2H), 3.92-3.96 (t, 2H), 4.04-4.09 (t, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H).

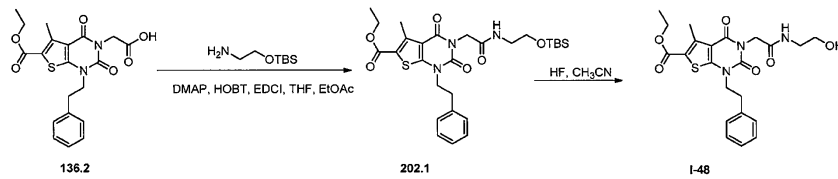
[1693]

[1694] 화합물 I-65의 합성. 화합물 I-65는 화합물 I-84(실시예 190)와 유사한 방식으로 화합물 201.5로부터 제조되었다. 30.8mg의 백색 고체가 화합물 201.5로부터 29% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 367.1 (M+Na)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.36 (s, 3H), 2.97-3.02 (t, 2H), 4.06-4.11 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

[1695]

[1697] 실시예 202: 에틸 3-[(2-하이드록시에틸)카바모일]메틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-48)의 합성.



[1698]

[1699] 화합물 202.1의 합성. 화합물 202.1은 화합물 136.3과 유사한 방식으로 화합물 136.2 및 (2-아미노에톡시)(3급-부틸)디메틸실란으로부터 제조되었다. 0.7g의 백색 고체가 98% 수율로 단리되었다.

[1699]

[1700] 화합물 I-48의 합성. 화합물 I-48은 화합물 I-20(실시예 160)과 유사한 방식으로 화합물 202.1로부터 제조되었다. 0.46g의 백색 고체가 80% 수율로 단리되었다.

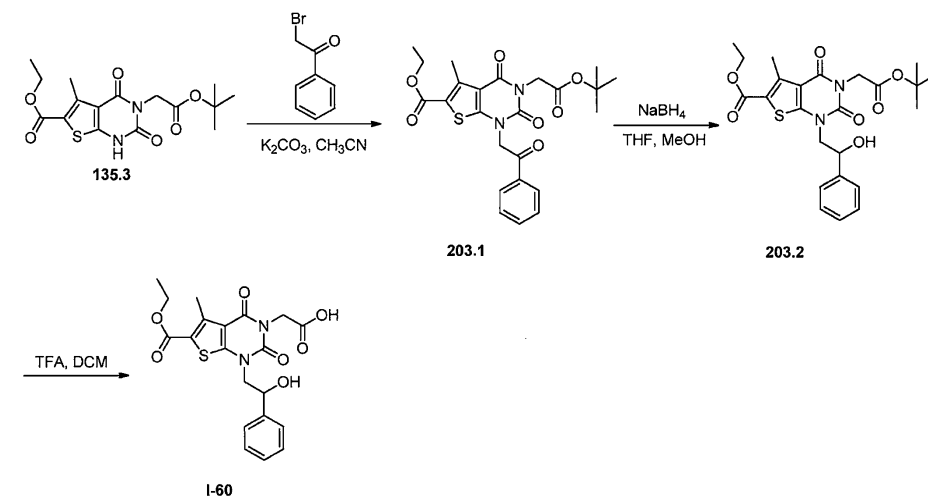
[1700]

MS

(ES): m/z 460 (M+H)⁺.
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.10 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H).

[1701]

[1703] 실시예 203: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-(2-하이드록시-2-페닐에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-60)의 합성.



[1704]

[1705] 화합물 203.1의 합성. 화합물 203.1은 화합물 136.1과 유사한 방식으로 화합물 135.3 및 2-브로모-1-페닐에탄-1-온으로부터 제조되었다. 0.34g의 담황색 고체가 51% 수율로 단리되었다.

[1705]

[1706] 화합물 203.2의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 203.1(300mg, 0.62mmol, 1.00당량), 메탄올(5ml), 테트라하이드로푸란(5ml) 및 NaBH₄(25mg, 0.66mmol, 1.07당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하

[1706]

였다. 그런 다음, 상기 반응물을 5ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 2x5ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 160mg(53%)의 화합물 203.2가 백색 고체로서 수득되었다.

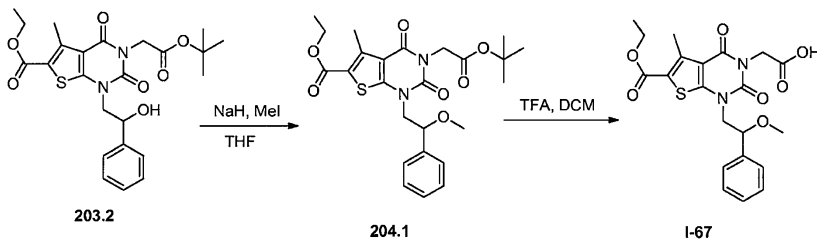
[1707] 화합물 I-60의 합성. 화합물 I-60은 화합물 2.5의 합성과 일치하는 방식으로 화합물 203.2로부터 제조되었다. 20.4mg의 백색 고체가 38% 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z* 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.31 (t, *J*=7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.12-4.15

[1708] (m, 1H), 4.29 (q, *J*=6.9, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.99 (d, *J*=7.2, 1H), 5.89(s, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H).

[1710] 실시예 204: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-(2-메톡시-2-페닐에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-67)의 합성.



[1711]

[1712] 화합물 204.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 50ml 환저 플라스크에 화합물 203.2(100mg, 0.20mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(10ml)을 넣었다. 이어서, 수소화나트륨(8.2mg, 0.20mmol, 1.00당량)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하였다. 여기에 CH₃I(43.6mg, 0.31mmol, 1.50당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 5ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 2x5ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층들을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/PE(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 70mg(68%)의 화합물 204.1이 백색 고체로서 수득되었다.

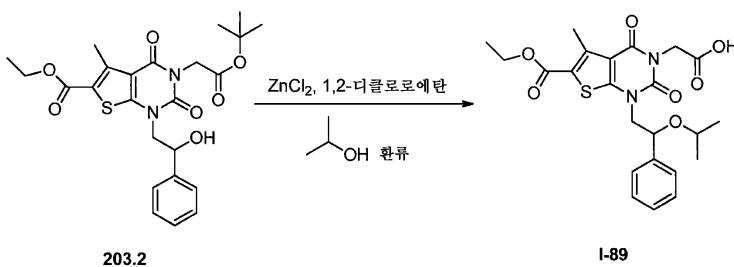
[1713] 화합물 I-67의 합성. 화합물 I-67은 화합물 2.5의 합성과 일치하는 방식으로 화합물 204.1로부터 제조되었다. 30.5mg의 백색 고체가 49% 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z* 447 (M+H)⁺, 469 (M+Na)⁺, 469 (M+Na+CH₃CN)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.31 (t, *J*=7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.94-4.15 (m, 2H), 4.30 (q, *J*=6.6, 2H), 4.56-

[1714] 4.65 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 5H), 12.98 (s, 1H).

[1716] 실시예 205: 2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1-[2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-89)의 합성.



[1717]

[1718] 50ml 환저 플라스크에 화합물 203.2(100mg, 0.20mmol, 1.00당량), 1,2-디클로로에탄(20ml), ZnCl₂(33mg, 0.24mmol, 1.18당량) 및 프로판-2-올(25mg, 0.42mmol, 2.03당량)을 넣었다. 수득된 용액을 50°C에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리

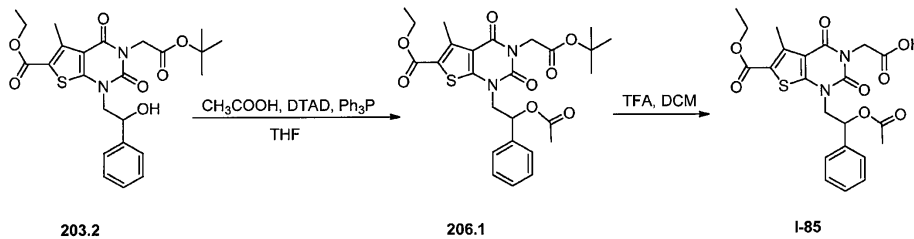
카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 상기 조 생성물(110mg)을 하기 조건하에 제조용 HPLC로 정제하였다(SHIMADZU): 컬럼: SunFire Prep C18, 19*150mm 5 μ m; 이동 상: 물 + 0.05% NH₄HCO₃ 및 CH₃CN(6.0% CH₃CN에서 19분 내에 49.0%까지); 검출기: 254/220nm. 정제에 의해 23.8mg(25%)의 화합물 I-89가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES):

m/z 475 (M+H)⁺, 497 (M+Na)⁺, 538 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.85 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 1.33 (t, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H).

[1719]

[1721] 실시예 206: 2-[1-[2-(아세틸옥시)-2-페닐에틸]-6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-85)의 합성.



[1722]

[1723]

화합물 206.1의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 10ml 밀폐 관에 화합물 203.2(200mg, 0.41mmol, 1.00당량), DTAD(188mg, 0.82mmol, 2.00당량), 테트라하이드로푸란(5ml), PPh₃(214mg, 0.82mmol, 2.00당량) 및 아세트산(49mg, 0.82mmol, 2.00당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/PE(1:15)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 76mg(35%)의 화합물 206.1이 백색 고체로서 수득되었다.

[1724]

화합물 I-85의 합성. 화합물 I-85는 화합물 2.5와 유사한 방식으로 화합물 206.1로부터 제조되었다. 23.1mg(34%)의 백색 고체가 단리되었다.

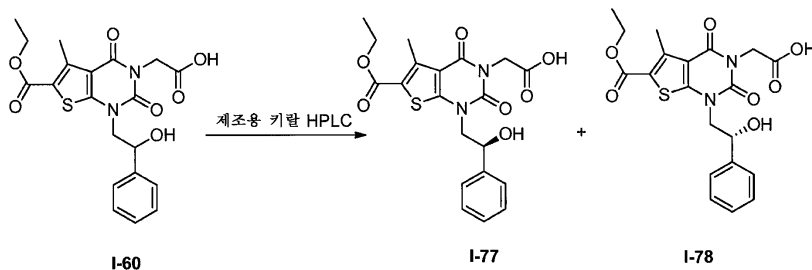
MS (ES): *m/z* 475 (M+H)⁺, 415

(M+H-CH₃COOH)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.40 (t, *J*=7.2, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.33-4.40 (m, 4H), 4.72 (t, *J*=5.1, 2H), 6.25 (t, *J*=7.2, 1H), 7.37-7.50 (m, 5H).

[1725]

[1727]

실시예 207: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[(2S)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-77)의 합성 및 실시예 208: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-78)의 합성.



[1728]

[1729]

화합물 I-60(120mg, 0.28mmol, 1.00당량)을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC(SFC), 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 에탄올(0.1% TFA) (20.0% 에탄올(0.1% TFA)에서 18분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 이에 의해 24.6mg(*t*_R = 10.1분, 21%)의 화합물 I-77이 백색 고체로서, 그리고 15.2mg(12.5분, 13%)의 화합물 I-78이 백색 고체로서 수득되었다.

[1730] 화합물 I-77에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 433 (M+H)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.32(t, *J*=7.2, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.29 (q, *J*=6.9, 2H), 4.57 (d, *J*=6.0, 2H), 4.99 (t, *J*=4.8, 1H), 5.90 (d, *J*=4.4, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H).

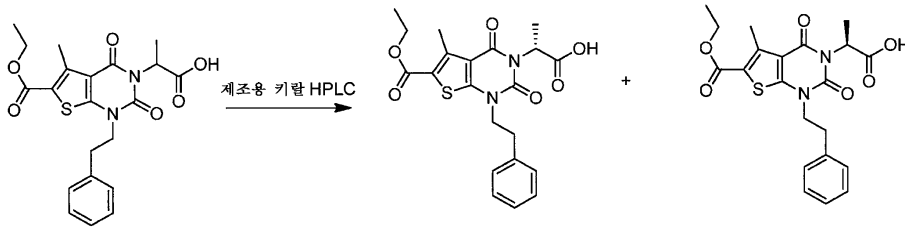
[1731]

[1732] 화합물 I-78에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 433 (M+H)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.32 (t, *J*=7.2, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.29 (q, *J*=6.9, 2H), 4.57 (d, *J*=6.0, 2H), 4.99 (t, *J*=4.8, 1H), 5.90 (d, *J*=4.4, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H).

[1733]

[1735] 실시예 209: (2R)-2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-76)의 합성 및 실시예 210: (2S)-2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-80)의 합성.



I-56

I-76

I-80

[1736]

[1737] 화합물 I-56의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IA, 2*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산 및 에탄올(0.1% DEA)(40.0% 에탄올(0.1% DEA)에서 20분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 이에 의해 20mg(*t*_R = 5.27분, 31%)의 화합물 I-76이 백색 고체로서, 그리고 20mg(*t*_R = 10.4분, 27%)의 화합물 I-80이 백색 고체로서 수득되었다.

[1738] 화합물 I-76에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.29 (t, *J*=9.6 Hz, 3H), 1.48 (d, *J*=10.0 Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.00 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*=10.0 Hz, 2H), 4.28 (q, *J*=9.6 Hz, 2H), 5.37(q, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H), 12.72 (s, 1H).

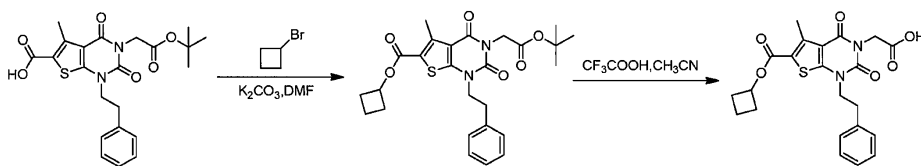
[1739]

[1740] 화합물 I-80에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.29 (t, *J*=9.6 Hz, 3H), 1.42 (d, *J*=9.6 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.98 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.96 (q, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

[1741]

[1743] 실시예 211: 2-[6-(사이클로부톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-86)의 합성.



195.1

211.1

I-86

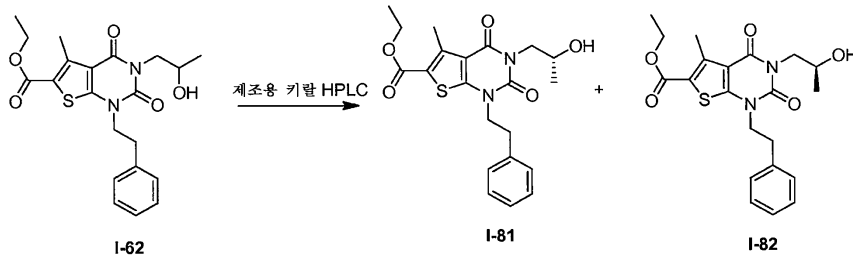
[1744]

[1745] 화합물 I-86은 화합물 I-68(실시예 195)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 195.1 및 브로모사이클로부탄으로부터 제조되었다. 93mg(55%)의 농황색 고체가 단리되었다.

MS (ES): m/z 443 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.69-1.95 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.08-3.13 (t, 2H), 4.17-4.22 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.12-5.22 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H).

[1746]

[1748] 실시예 212: 에틸 3-[(2R)-2-하이드록시프로필]-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-81)의 합성 및 실시예 213: 에틸 3-[(2S)-2-하이드록시프로필]-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-82)의 합성.



[1749]

[1750] 화합물 I-62(250mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IB, 2*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산 및 에탄올(5.0% 에탄올에서 12분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 이에 의해 100mg(tR = 15.2분, 80%)의 화합물 I-81이 백색 고체로서, 그리고 100mg(tR = 17.6분, 80%)의 화합물 I-82가 백색 고체로서 수득되었다.

[1751]

화합물 I-81에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 417 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.03(d, *J*=5.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (m, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.70 (q, 1H), 3.95 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.28 (m, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

[1752]

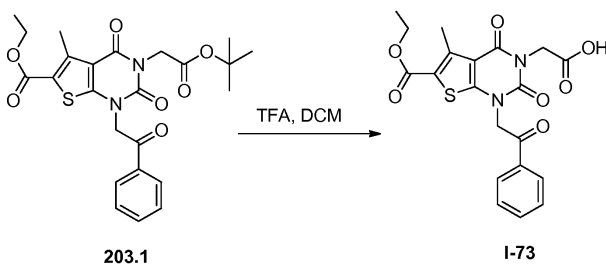
[1753]

화합물 I-82에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 417 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.03 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.70 (q, 1H), 3.95 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.28 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

[1754]

[1756] 실시예 214: 2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-옥소-2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-73)의 합성.



[1757]

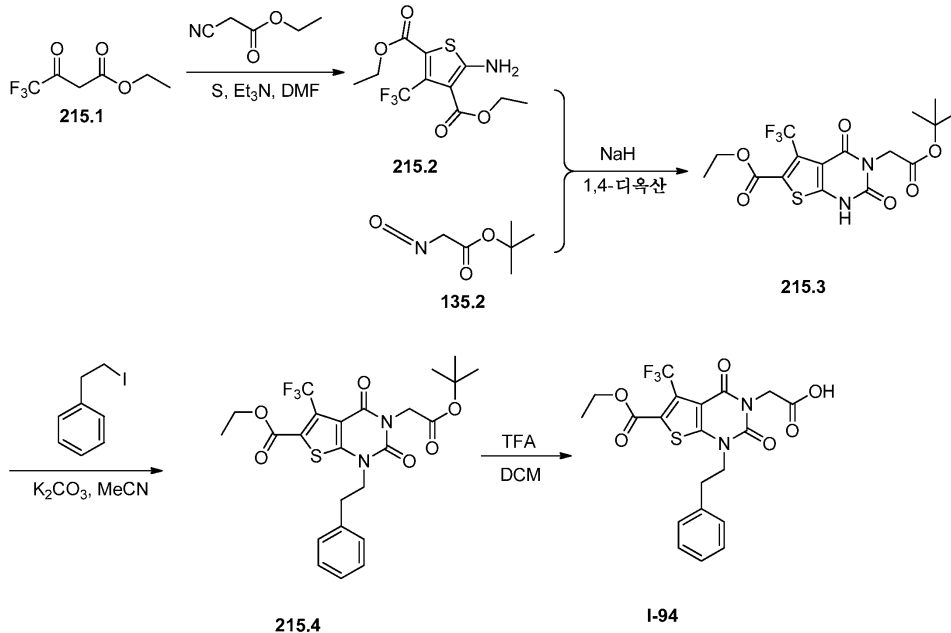
[1758] 화합물 I-73은 화합물 2.5의 합성과 유사한 방식으로 화합물 203.1로부터 제조되었다. 69.2mg(78%)의 백색 고체가 단리되었다.

MS (ES): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.26 (t, *J*=7.2, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.26 (q, *J*=7.2, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 7.63 (t, *J*=7.6, 2H), 7.78 (t, *J*=7.6, 1H), 8.12 (d, *J*=7.6, 2H).

[1759]

[1761]

실시예 215: 2-[6-(에톡시카보닐)-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-*d*]피리미딘-3-일]아세트산(I-94)의 합성.



[1762]

[1763]

화합물 215.2의 합성. 1ℓ 3구 환저 플라스크에 S(8.84g, 276.25mmol, 1.00당량), 에틸 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트(50.8g, 275.92mmol, 1.00당량), N,N-디메틸포름아미드(300ml) 및 에틸 2-시아노아세테이트(31.2g, 275.83mmol, 1.00당량)를 넣었다. 이어서, 0℃에서 트리에틸아민(28g, 276.71mmol, 1.00당량)을 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 용액을, 온도를 오일욕에서 40℃로 유지시키면서, 추가로 1일 동안 교반하면서 반응시켰다. 그런 다음, 상기 반응물을 500ml의 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x500ml의 에테르로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:12)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 5.8g(7%)의 화합물 215.2가 황색 고체로서 수득되었다.

[1764]

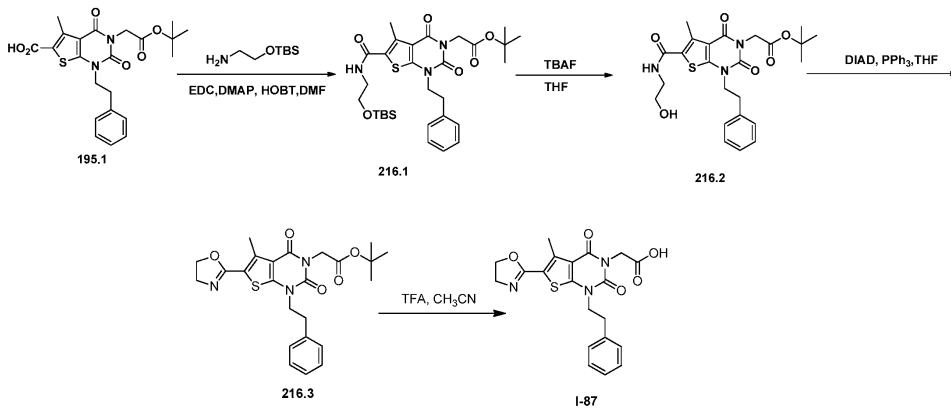
화합물 I-94의 합성. 화합물 I-94는 화합물 136.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 215.2 및 135.2로부터 제조되었다. 0.4g의 백색 고체가 53% 수율로 단리되었다.

MS (ES): m/z 471 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.30 (t, *J*=6.8, 3H), 3.02(t, *J*=7.2, 2H), 4.17 (t, *J*=7.2, 2H), 4.34 (t, *J*=7.2, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 5H), 13.11 (s, 1H).

[1765]

[1767]

실시예 216: 2-[6-(4,5-디하이드로-1,3-옥사졸-2-일)-5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-*d*]피리미딘-3-일]아세트산(I-87)의 합성.



[1768]

[1769] 화합물 216.1의 합성. 화합물 216.1은 화합물 136.3과 유사한 방식으로 화합물 195.1로부터 제조되었다. 600mg (89%)의 백색 고체가 단리되었다.

[1770] 화합물 216.2의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 216.1(600mg, 1.00mmol, 1.00당량), 옥솔란(10ml) 및 TBAF(300mg, 1.15mmol, 1.15당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/PE(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 205mg(42%)의 화합물 216.2이 백색 고체로서 수득되었다.

[1771] 화합물 216.3의 합성. 10ml 환저 플라스크에 화합물 216.2(100mg, 0.21mmol, 1.00당량), DIAD(94mg, 0.46mmol, 1.99당량), PPh₃(107mg, 0.41mmol, 2.00당량) 및 테트라하이드로푸란(5ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 70mg(73%)의 화합물 216.3이 백색 고체로서 수득되었다.

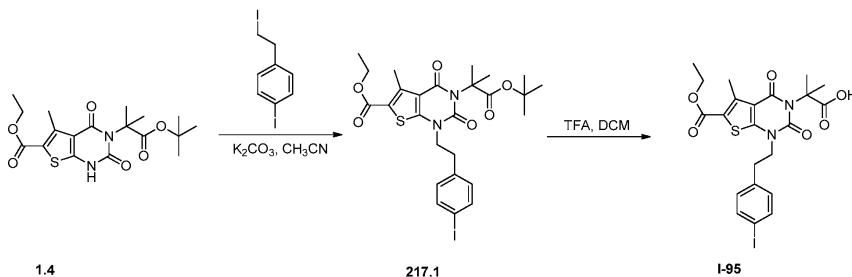
[1772] 화합물 I-87의 합성. 화합물 I-87은 화합물 2.5의 합성과 유사한 방식으로 화합물 216.3으로부터 제조되었다. 2.8mg(9%)의 화합물 I-87이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z*

414 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.76 (s, 1H), 3.11 (t, *J*=8.0, 2H), 3.99 (t, *J*=9.6, 2H), 4.17 (t, *J*=7.6, 2H), 4.49 (t, *J*=9.6, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.22-7.30 (m, 5H).

[1773]

[1775] 실시예 217: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[2-(4-요오도페닐)에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-95)의 합성.



[1776]

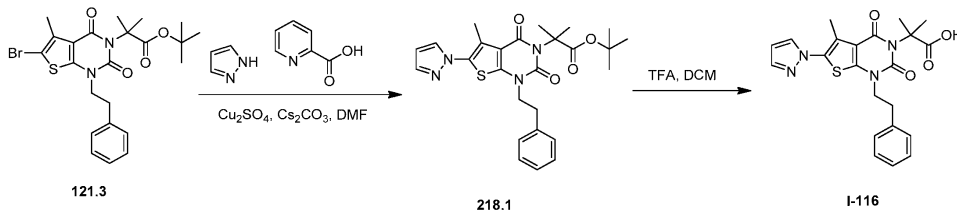
[1777] 화합물 I-95. 화합물 I-95는 화합물 136.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 1.4 및 1-요오도-4-(2-요오도에틸)벤젠으로부터 제조되었다.

MS (ES): *m/z* 571

(M+H)⁺, 612 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 1.32 (t, *J*=7.2, 3H), 1.67 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.98 (t, *J*=7.2, 2H), 4.05 (t, *J*=7.2, 2H), 4.28 (q, *J*=7.2, 2H), 7.01 (d, *J*=8.4, 2H), 7.62 (d, *J*=8.0, 2H).

[1778]

[1780] 실시예 218: 2-메틸-2-[5-메틸-2,4-디옥소-1-(2-페닐에틸)-6-(1H-피라졸-1-일)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]프로판산(I-116)의 합성.



[1781]

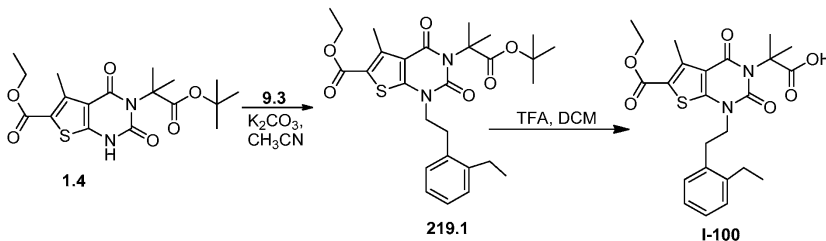
[1782] 화합물 I-116은 화합물 I-157과 유사한 방식으로 화합물 121.3 및 피라졸로부터 제조되었다. 150mg의 백색 고체가 30% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z* 439

(M+H)⁺, 480 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.62 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.95 (t, *J*=7.2, 2H), 4.00 (t, *J*=7.2, 2H), 6.52 (t, *J*=2.1, 1H), 7.15-7.28 (m, 5H), 7.73 (d, *J*=2.1, 1H), 8.10 (d, *J*=2.4, 1H), 12.40 (s, 1H).

[1783]

[1785] 실시예 219: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[2-(2-에틸페닐)에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-100)의 합성.



[1786]

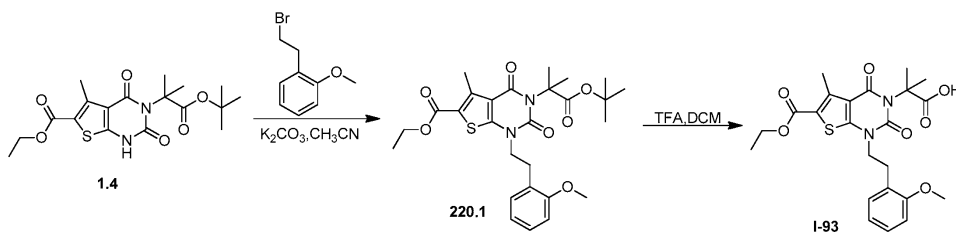
[1787] 화합물 I-100은 화합물 136.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 1.4 및 9.3으로부터 제조되었다. 0.041g의 백색 고체가 화합물 1.4로부터 59% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z*

473 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.25 (t, *J*=7.5, 3H), 1.36 (t, *J*=7.5, 3H), 1.25 (s, 6H), 2.76 (q, *J*=7.5, 5H), 3.12 (t, *J*=7.5, 2H), 4.10 (t, *J*=7.5, 2H), 4.32 (q, *J*=7.2, 3H), 7.08-7.20 (m, 4H).

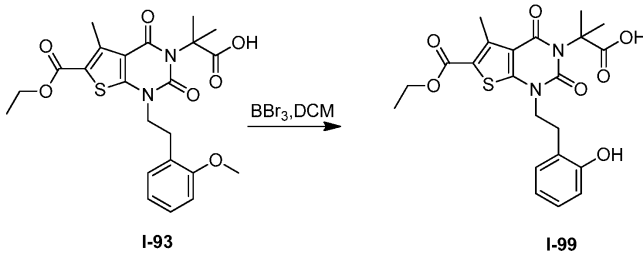
[1788]

[1790] 실시예 220: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-93)의 합성.



[1791]

[1792] 화합물 I-93은 화합물 136.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 1.4 및 시판되는 1-(2-브로모에틸)-2-메톡시벤젠으로부터 제조되었다.



[1803]

[1804]

10ml 환저 플라스크에 화합물 I-93(50mg, 0.11mmol, 1.00당량), BBr₃(105mg) 및 디클로로메탄(5ml)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 2ml의 물을 첨가하여 쉐킷시켰다. 수득된 용액을 3x5ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산(1:2)으로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 4.6mg(9%)의 화합물 I-99가 무색 오일로서 수득되었다.

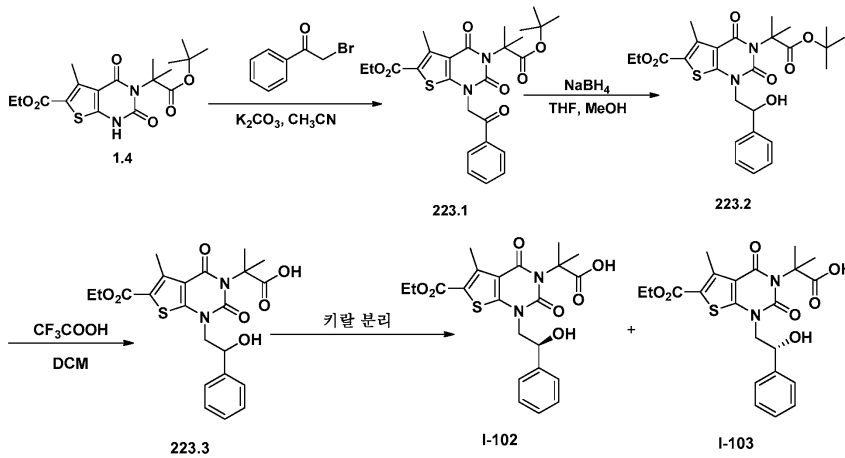
MS (ES): *m/z* 461

(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300Mz): δ 1.29~1.37 (t, 3H), 1.77 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.04~3.09 (t, 2H), 4.13~4.17 (t, 2H), 4.26~4.33 (q, 2H), 6.68~6.72 (m, 2H), 6.98~7.03 (m, 2H).

[1805]

[1807]

실시예 223: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[2(2S)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-102)의 합성 및 실시예 224: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[2(2S)-2-하이드록시-2-페닐에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산의 합성



[1808]

[1809]

화합물 223.3의 합성. 화합물 223.3은 화합물 I-60(실시예 203)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 1.4 및 2-브로모-1-페닐에탄-1-온으로부터 제조되었다. 140mg의 백색 고체가 화합물 1.4로부터 60% 전체 수율로 단리되었다.

[1810]

화합물 I-102 및 I-103의 합성. 화합물 223.3(140mg)의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 단리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC(SFC), 2*25cm, 5μm; 이동 상: 헥산(0.1% TFA) 및 에탄올(10.0% 에탄올에서 16분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 이에 의해 15.9mg(11%)의 화합물 I-102가 백색 고체로서, 그리고 15.2mg(11%)의 화합물 I-103이 백색 고체로서 수득되었다.

[1811]

화합물 I-102에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 461 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.30 (t, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.98 (q, 1H), 5.88 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 12.3 (s, 1H).

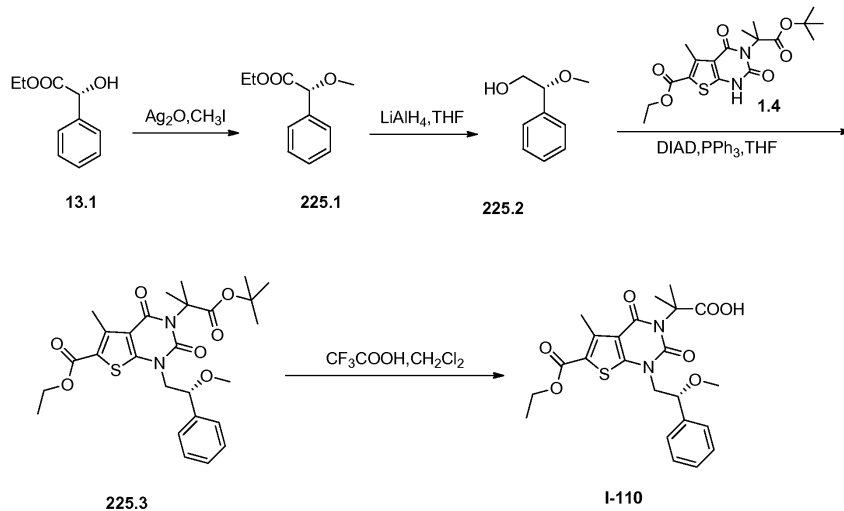
[1812]

[1813] 화합물 I-103에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 461 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.30 (t, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.98 (d, 1H), 5.88 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 12.3 (br s, 1H).

[1814]

[1816] 실시예 225: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[(2R)-2-메톡시-2-페닐에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-110)의 합성.



[1817]

[1818] 화합물 225.1의 합성. 화합물 225.1은 화합물 13.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 13.1로부터 제조되었다. 1.26g(22%)의 무색 오일이 단리되었다.

[1819] 화합물 225.2의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(50ml) 및 화합물 225.1(1.26g, 6.49mmol, 1.00당량)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 LiAlH₄(247mg, 6.51mmol, 1.00당량)를 분획으로 첨가하였다. 수득된 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 20ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세이트/헥산(1:5)으로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 610mg(62%)의 화합물 225.2가 무색 오일로서 수득되었다.

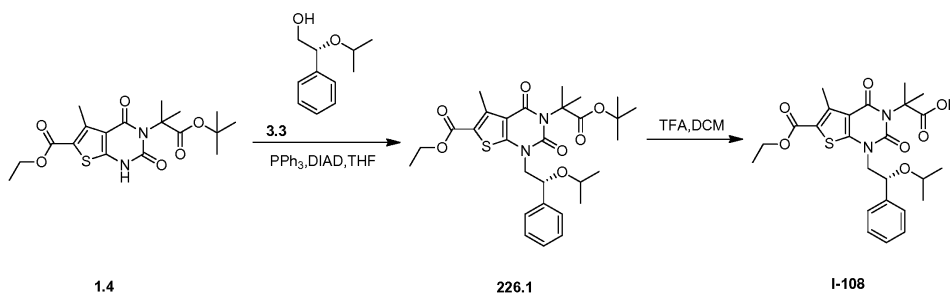
[1820] 화합물 I-110의 합성. 화합물 I-110은 화합물 2.5의 합성과 유사한 방식으로 화합물 225.2로부터 제조되었다. 70mg(78%)의 백색 고체가 단리되었다.

MS (ES): m/z

475 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.34 (m, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 7.37 (m, 5H).

[1821]

[1823] 실시예 226: 2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-108)의 합성.



[1824]

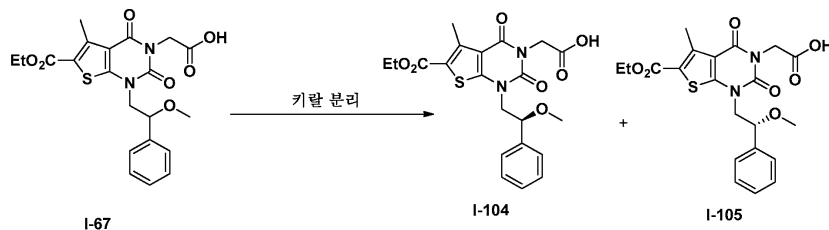
[1825] 화합물 I-108은 화합물 2.5의 합성과 유사한 방식으로 화합물 1.4 및 3.3으로부터 제조되었다. 51.6mg(22% 전체)의 백색 고체가 단리되었다.

MS (ES): m/z 503 (M+H)⁺. ¹H

NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.85 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.25~1.33 (t, 3H), 1.67~1.71 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.41~3.47 (m, 1H), 3.81~3.85 (m, 1H), 4.02~4.11 (m, 1H), 4.27~4.34 (m, 2H), 4.80~4.82 (m, 1H), 7.32~7.37 (m, 1H), 7.41~7.42 (d, 4H), 12.45 (s, 1H).

[1826]

[1828] 실시예 227: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[(2S)-2-메톡시-2-페닐에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-104)의 합성 및 실시예 228: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[(2S)-2-메톡시-2-페닐에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-105)의 합성.



[1829]

[1830] 화합물 I-104 및 I-105의 합성. 화합물 I-67의 에난티오머들을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 단리하였다 (Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC(SFC), 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산(0.1% TFA) 및 에탄올(30.0% 에탄올에서 15분에 걸쳐 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 이에 의해 4.4mg의 화합물 I-104가 백색 고체(tR = 11.52분)로서, 그리고 3.7mg의 화합물 I-105가 백색 고체(tR = 14.07분)로서 수득되었다.

[1831]

화합물 I-104에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 446.9 (M+H)⁺, 509.8 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H

NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.39 (t, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.70 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 5H).

[1832]

[1833]

화합물 I-105에 대한 분석 데이터:

MS (ES): m/z 446.9 (M+H)⁺, 509.8 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H

NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.39 (t, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.70 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 5H).

[1834]

[1836] 실시예 229: (S)-2-(6-(에톡시카보닐)-1-(2-이소프로폭시-2-페닐에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)아세트산(I-96)의 합성.



[1837]

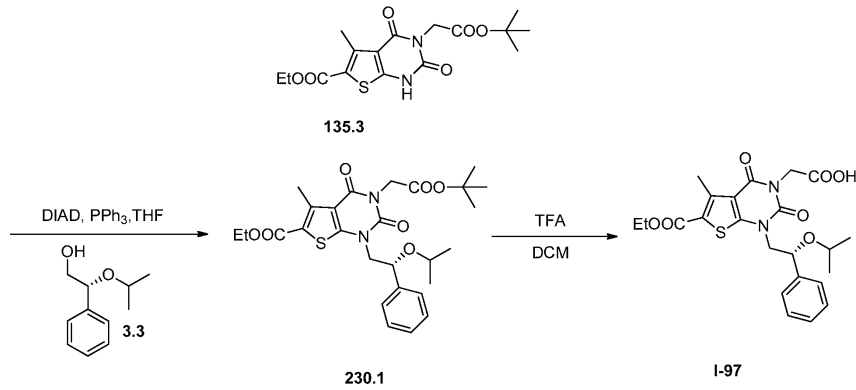
[1838] 화합물 I-89의 (S) 에난티오머를 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 단리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC(SFC), 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 에탄올(0.1% DEA)(10.0% 에탄올(0.1% DEA)에서 25분 동안 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 1.7mg(tR = 14.9분, 9%)의 생성물이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 475 (M+H)⁺, 497 (M+Na)⁺, 538 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.98 (d, 3H), 1.03 (d, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H).

[1839]

[1841]

실시예 230: (R)-2-(6-(에톡시카보닐)-1-(2-이소프로폭시-2-페닐에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)아세트산(I-97)의 합성.



[1842]

[1843]

화합물 I-97은 화합물 2.5의 합성과 유사한 방식으로 화합물 135.3 및 3.3으로부터 제조되었다. 180mg의 백색 고체(*t*R = 17.8분)가 21% 전체 수율로 분리되었다.

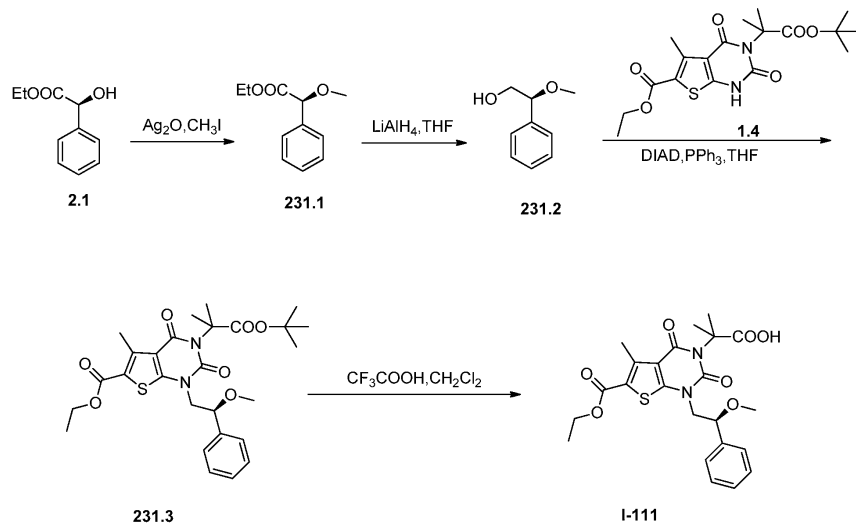
MS (ES):

m/z (M+H)⁺ 475. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 0.90(d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.97(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H).

[1844]

[1846]

실시예 231: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[(2S)-2-메톡시-2-페닐에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-111).



[1847]

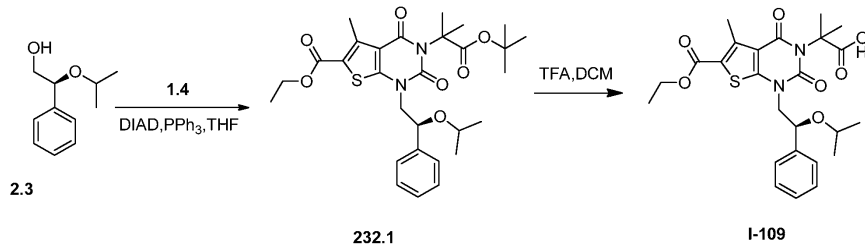
[1848]

화합물 I-111은 화합물 I-110(실시예 225)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 2.1 및 1.4로부터 제조되었다. 65 mg의 백색 고체가 화합물 2.1로부터 11% 수율로 분리되었다.

MS (ES): m/z 475 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.34 (t, 3H), 2.00 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (q, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.34 (m, 5H).

[1849]

[1851] 실시예 232: 2-[6-(에톡시카보닐)-5-메틸-2,4-디옥소-1-[(2S)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-109)의 합성.



[1852]

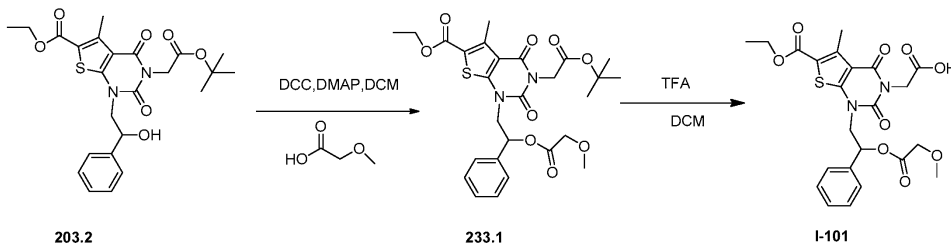
[1853] 화합물 I-109는 화합물 2.5의 합성과 유사한 방식으로 화합물 2.3 및 1.4로부터 제조되었다. 11.3mg의 백색 고체가 화합물 1.4로부터 10% 전체 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z*

503 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.97~1.04 (m, 6H), 1.37~1.41 (t, 3H), 1.79~1.81 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.48~3.51 (m, 1H), 3.82~3.87 (m, 1H), 4.14~4.17 (m, 1H), 4.32~4.38 (m, 2H), 4.87~4.92 (m, 1H), 7.31~7.34 (m, 1H), 7.38~7.42 (t, 2H), 7.45~7.47 (d, 2H).

[1854]

[1856] 실시예 233: 2-[6-(에톡시카보닐)-1-[[2-(2-메톡시아세틸)옥시]-2-페닐에틸]-5-메틸-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]아세트산(I-101)의 합성.



[1857]

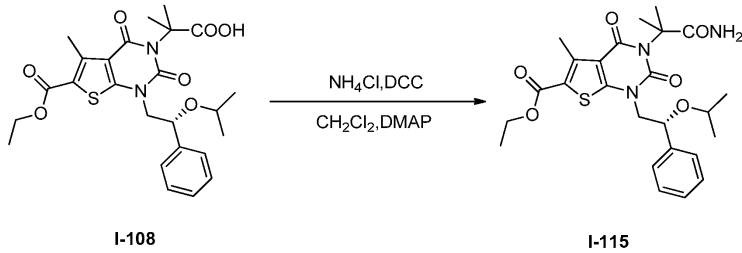
[1858] 화합물 233.1의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 203.2(200mg, 0.41mmol, 1.00당량), DCC(101mg, 0.49mmol, 1.20당량), 4-디메틸아미노피리딘(90mg, 0.74mmol, 1.80당량), 디클로로메탄(10ml) 및 2-메톡시아세트산(73mg, 0.81mmol, 1.98당량)을 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 이에 의해 190mg(85%)의 화합물 233.1이 수득되었다.

[1859] 화합물 I-101의 합성. 화합물 I-101은 화합물 2.5의 합성과 유사한 방식으로 화합물 233.1로부터 제조되었다. 60.4mg(67%)의 백색 고체가 단리되었다.

MS (ES): *m/z* 527 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.33 (t, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.91 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.34 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 6.18 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 13.05 (br s, 1H).

[1860]

[1862] 실시예 234: 에틸 3-(1-카바모일-1-메틸에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-115)의 합성.



[1863]

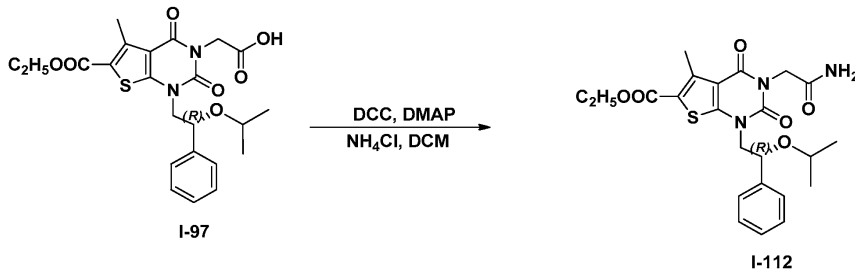
[1864] 화합물 I-115는 화합물 I-121(실시예 4)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-108(실시예 226) 및 염화암모늄으로부터 제조되었다. 0.059g(42%)의 백색 고체가 단리되었다.

[1865]

MS (ES): m/z 524 (M+Na)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0.90 (m, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.23 (m, 5H).

[1867]

실시예 235: 에틸 3-(카바모일메틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-[(2R)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-112)의 합성.



[1868]

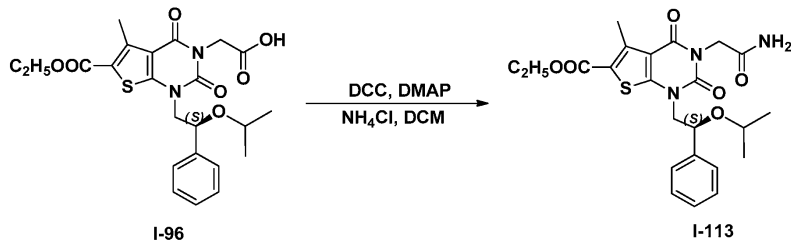
[1869] 화합물 I-112는 화합물 I-121(실시예 4)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-97(실시예 230) 및 염화암모늄으로부터 제조되었다. 53.7mg(41%)의 백색 고체가 단리되었다.

[1870]

MS (ES): m/z 474 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.97(d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H).

[1872]

실시예 236: 에틸 3-(카바모일메틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-[(2S)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-113)의 합성.



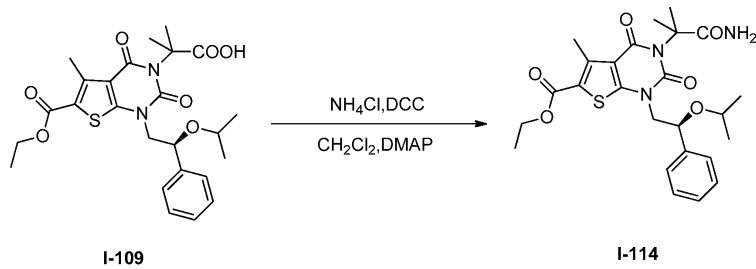
[1873]

[1874] 화합물 I-113은 화합물 I-121(실시예 4)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-96(실시예 229) 및 염화암모늄으로부터 제조되었다.

[1875]

MS (ES): m/z 474 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H).

[1877] 실시예 237: 에틸 3-(1-카바모일-1-메틸에틸)-5-메틸-2,4-디옥소-1-[(2S)-2-페닐-2-(프로판-2-일옥시)에틸]-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(I-114)의 합성.



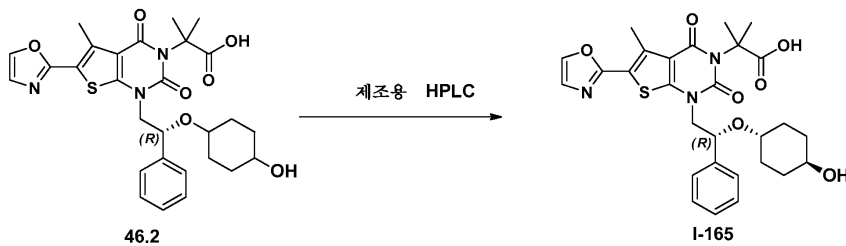
[1878]

[1879] 화합물 I-114는 화합물 I-121(실시예 4)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-109(실시예 232) 및 염화암모늄으로부터 제조되었다. 0.064g(64%)의 백색 고체가 단리되었다.

MS (ES): m/z 524 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0.89 (m, 6H), 1.26 (q, 3H), 1.62 (d, J = 8.7 Hz, 6H), 2.67 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.35 (m, 5H).

[1880]

[1882] 실시예 238: 2-[1-[(2R)-2-[(4-하이드록시사이클로헥실)옥시]-2-페닐에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-165)의 합성.



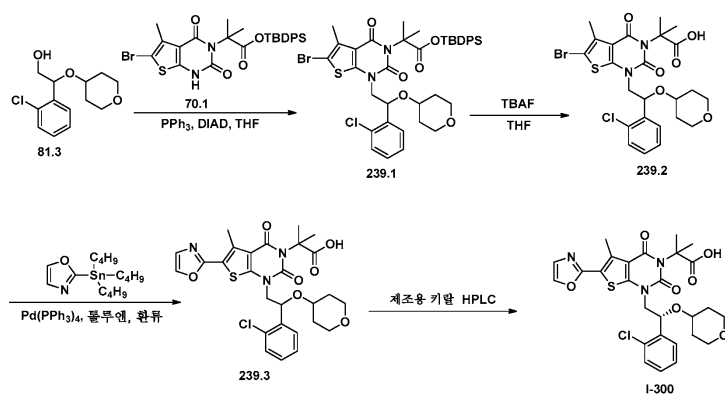
[1883]

[1884] 화합물 46.2(30mg)의 (R)-에난티오머를 하기 조건하에 제조용 HPLC로 단리하였다(Waters): 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 5μm, 19*150mm; 이동 상: 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(6.0% CH₃CN에서 14분 내에 50.0%까지); 검출기: UV 254/220nm. 11.1mg의 화합물 I-165(t_R = 8.82)가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺, 617 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 1.29-1.38 (m, 6H), 1.44-1.64 (m, 2H), 1.75 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 6H), 7.94 (s, 1H).

[1885]

[1887] 실시예 239: 2-[1-[(2R)-2-(2-클로로페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-300)의 합성.



[1888]

[1889] 화합물 239.2의 합성. 화합물 239.2는 화합물 I-264(실시예 96)와 유사한 방식으로 화합물 70.1 및 81.3으로부터 제조되었다. 180mg의 무색 오일이 화합물 70.1로부터 36% 수율로 단리되었다.

[1890] 화합물 239.3의 합성. 화합물 239.3은 화합물 I-120(실시예 2)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 239.2로부터 제조되었다. 40mg(23%)의 무색 오일이 단리되었다.

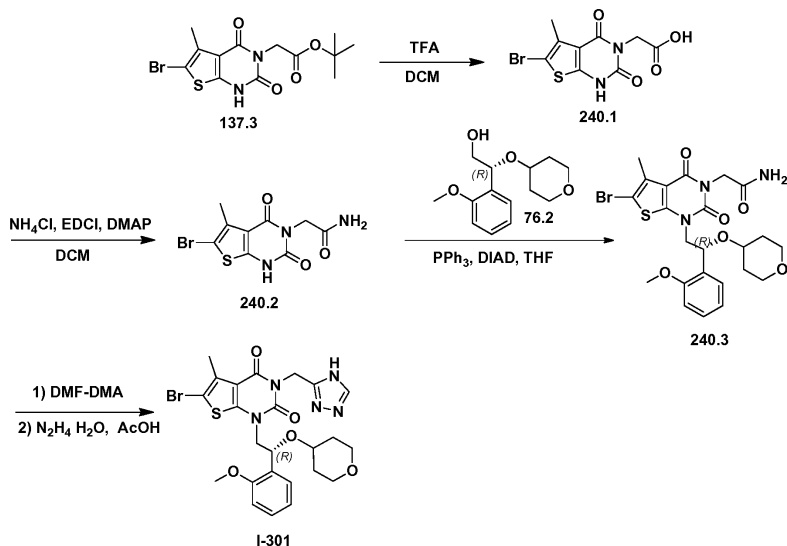
[1891] 화합물 I-300의 합성. 상기 조 생성물(41mg)을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 정제하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IA, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 IPA(20% IPA에서 22분에 걸쳐 유지시킴); 검출기: UV 220/254nm. 정제에 의해 2.8mg(7%)의 화합물 I-300이 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): *m/z* 574

(M+H)⁺. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.29 (s, 1H), 5.49 (q, 1H, *J* = 5.1Hz), 4.32 (m, 1 H), 3.99 (m, 1H), 3.70 (m, 2 H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

[1892]

[1894] 실시예 240: 6-브로모-1-[(2R)-2-(2-메톡시페닐)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-3-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일메틸)-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-2,4-디온(I-301)의 합성.



[1895]

[1896] 화합물 240.1의 합성. 화합물 240.1은 화합물 136.1로부터의 화합물 136.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 137.3으로부터 제조되었다. 1.9g의 백색 고체가 97% 수율로 단리되었다.

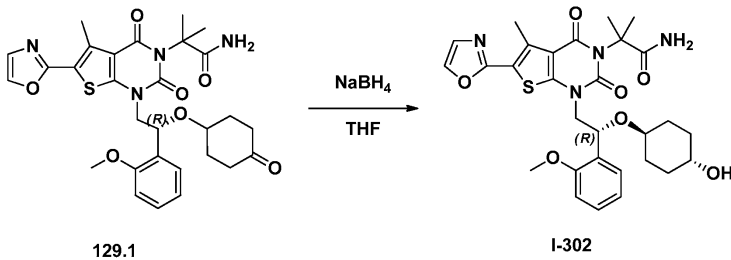
[1897] 화합물 240.3의 합성. 화합물 240.3은 화합물 141.1로부터의 화합물 I-285의 합성(실시예 141)과 유사한 방식으로 화합물 240.1 및 76.2로부터 제조되었다. 106mg의 백색 고체가 6% 전체 수율로 단리되었다.

[1898] 화합물 I-301의 합성. 화합물 I-301은 화합물 I-285로부터의 화합물 I-289의 합성(실시예 145)과 유사한 방식으로 화합물 240.3으로부터 제조되었다. 40mg의 백색 고체가 43% 수율로 단리되었다.

MS (ES): *m/z* 576 (M+H)⁺. ¹H NMR (300MHz, *d*₆-DMSO): δ 13.81 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 7.49-7.46 (1H, dd, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz), 7.31 (1H, m), 7.05-6.98 (2H, m), 5.23-5.16 (3H, m), 4.15-4.09 (1H, m), 3.77-3.75 (4H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 3.29-3.24 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.59 (2H, m), 1.28-1.15 (2H, m).

[1899]

[1901] 실시예 241: 2-[1-[(2R)-2-[(4-하이드록시사이클로헥실)옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-302)의 합성.



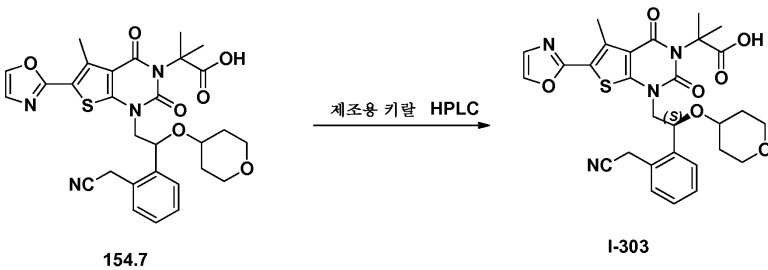
[1902]

[1903] 화합물 I-302는 화합물 129.1로부터의 화합물 I-279의 합성과 유사한 방식으로 화합물 129.1로부터 제조되었다. 목적하는 에난티오머를 하기 조건하에 제조용 HPLC로 분리하였다(Waters): 컬럼: HPrepC-012(T) Xbridge Prep 페널 5 μ m, 19*150mm; 이동 상: 물(50mM NH₄HCO₃) 및 CH₃CN(30.0% CH₃CN에서 15분 내에 70.0%까지); 검출기: 254/220nm. 이에 의해 17.4mg(3%)의 화합물 I-302(9.34분)가 백색 고체로서 수득되었다.

MS (ES): m/z 605 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.02-1.08 (m, 4H), 1.21 (m, 1H), 1.59 (m, 4H), 1.66 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 5.28 (t, 1H), 6.79-7.28 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

[1904]

[1906] 실시예 242: (S)-2-(1-(2-(2-(시아노메틸)페닐)-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판산(I-303)의 합성.



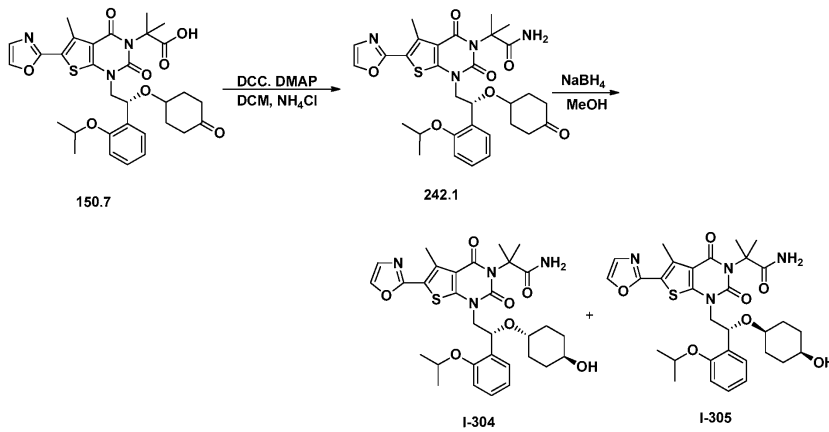
[1907]

[1908] 화합물 154.7의 S 에난티오머를 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 분리하였다: 컬럼: CHIRALPK IC-3; 이동 상: 헥산(0.1% AcOH):IPA = 70:30; 검출기: UV 254 nm; 체류 시간: 23.375분. 11.4mg(백색 고체)의 목적하는 생성물이 수득되었다.

MS (ES): m/z 579 (M+H)⁺, 601 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.41 (br s, 1 H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 5.12 (d, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 8H), 1.33-1.21 (m, 2H).

[1909]

[1911] 실시예 243: 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)옥시)-2-(2-이소프로폭시페닐)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판아미드(I-304)의 합성 및 실시예 244: 2-(1-((R)-2-(((1S,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)옥시)-2-(2-이소프로폭시페닐)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1,2-디하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-2-메틸프로판아미드(I-305)의 합성.



[1912]

[1913]

화합물 242.1의 합성. 화합물 242.1은 화합물 I-121(실시예 4)과 유사한 방식으로 화합물 150.7로부터 제조되었다. 1.6g(84%)의 백색 고체가 단리되었다.

[1914]

화합물 I-304 및 I-305의 합성. 50ml 환저 플라스크에 화합물 242.1(1.6g, 2.63mmol, 1.00당량) 및 메탄올(20 ml)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 NaBH₄(208mg, 5.50mmol, 2.09당량)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄/MeOH/HOAc(30:1:0.15)로 전개되는 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 이에 의해 86.4mg(5%)의 화합물 I-304가 백색 고체로서, 그리고 270mg(17%)의 화합물 I-305가 백색 고체로서 수득되었다.

[1915]

화합물 I-304에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 633 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.15-1.39 (m, 10H), 1.69-1.80 (m, 10H), 2.82 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.42 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.01 (s, 1H).

[1916]

[1917]

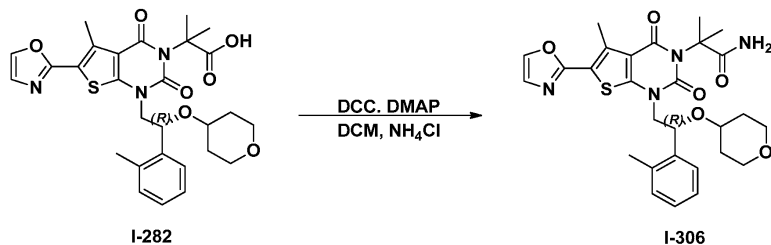
화합물 I-305에 대한 분석 데이터:

MS (ES): *m/z* 633 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.31-1.49 (m, 12H), 1.70-1.83 (m, 8H), 2.82 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 4.02-4.22 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.98 (s, 1H).

[1918]

[1920]

실시예 244: 2-[1-[(2R)-2-[(4-하이드록시사이클로헥실)옥시]-2-[2-(프로판-2-일옥시)페닐]에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판아미드(I-306)의 합성.



[1921]

[1922]

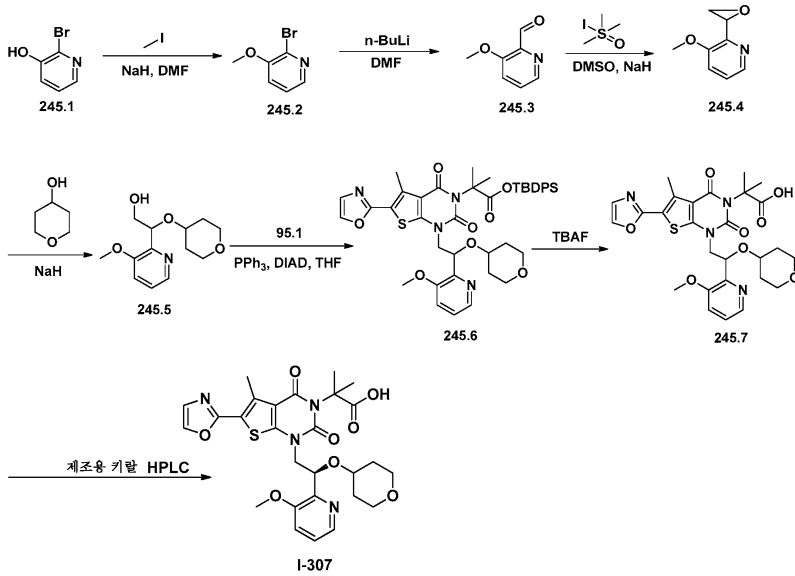
화합물 I-306은 화합물 I-121(실시예 4)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 I-282로부터 제조되었다.

MS (ES): *m/z* 575 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.12-1.30 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 8H), 2.43-2.51 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.33-3.49 (m, 2H), 3.51-3.53 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.24 (s, 1H).

[1923]

[1925] 실시예 245: 2-[1-[(2R)-2-(3-메톡시피리딘-2-일)-2-(옥산-4-일옥시)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-307)의 합성.

[1926]



[1927]

[1928] 화합물 245.4의 합성. 화합물 245.4는 화합물 149.1로부터의 화합물 149.4의 합성과 유사한 방식으로 화합물 245.1로부터 제조되었다. 500mg의 황색 오일이 5% 전체 수율로 단리되었다.

[1929] 화합물 245.5의 합성. 화합물 245.5는 화합물 73.1로부터의 화합물 73.2의 합성과 유사한 방식으로 화합물 245.4로부터 제조되었다. 200mg(24%)의 무색 오일이 단리되었다.

[1930] 화합물 I-307의 합성. 화합물 I-307은 화합물 I-265(실시예 97)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 245.4로부터 제조되었다. 정제: 화합물 I-307(20mg)을 하기 조건하에 키랄 제조용 HPLC로 단리하였다(Gilson Gx 281): 컬럼: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 μ m; 이동 상: 헥산 및 EtOH(0.1% HAC)(30.0% EtOH(0.1% HAC)에서 13분 동안 유지시킴); 검출기: UV 254/220nm. 2.4mg의 화합물 I-307(채류 시간 10.9분)이 백색 고체로서 수득되었다.

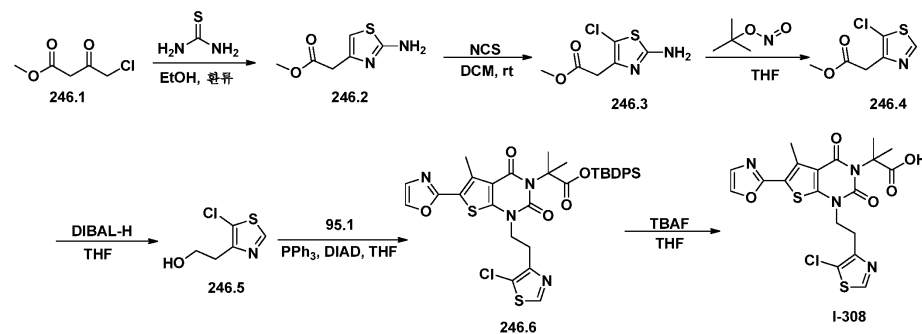
[1931]

MS (ES): m/z 571 (M+H)⁺, 593 (M+Na)⁺. ¹H NMR

(300 MHz, CD₃OD): δ 1.33-1.48 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 8H), 2.67 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 6H), 4.32 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.09 (m, 1H).

[1933] 실시예 246: 2-[1-[2-(5-클로로-1,3-티아졸-4-일)에틸]-5-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-2,4-디옥소-1H,2H,3H,4H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일]-2-메틸프로판산(I-308)의 합성.

[1934]



[1935] 화합물 246.2의 합성. 1000ml 3구 환저 플라스크에 메틸 4-클로로-3-옥소부타노에이트(28g, 185.97mmol, 1.00당량), 티오우레아(15.2g, 199.68mmol, 1.07당량) 및 에탄올(400ml, 46.69당량)을 넣었다. 수득된 용액을 4시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 고체를 여과하여 수집하였다. 20g(62%)의 화합물 246.2가 담황색 고체로서 수득되었다.

- [1936] 화합물 246.3의 합성. 50ml 3구 환저 플라스크에 화합물 246.2(10g, 58.07mmol, 1.00당량) 및 디클로로메탄(40 ml)을 넣었다. 이어서, 0°C에서 NCS(7.76g, 58.11mmol, 1.00당량)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 1g(조 물질)의 화합물 246.3이 황색 고체로서 수득되었다.
- [1937] 화합물 246.4의 합성. 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 246.3(1g, 4.84mmol, 1.00당량), 테트라하이드로푸란(40ml) 및 3급-부틸 니트라이트(8.98g, 87.08mmol, 18.00당량)를 넣었다. 수득된 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 200mg(22%)의 화합물 246.4가 황색 오일로서 수득되었다.
- [1938] 화합물 246.5의 합성. 질소 불활성 분위기로 퍼징시키고 유지시킨 100ml 3구 환저 플라스크에 화합물 246.4(200 mg, 1.04mmol, 1.00당량) 및 테트라하이드로푸란(50ml)을 넣었다. 이어서, -78°C에서 DIBAL-H(5ml, 톨루엔 중 25%)를 교반하면서 적가하였다. 수득된 용액을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응물을 50ml의 NH₄Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득된 용액을 3x100ml의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층들을 합하였다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용시켰다. 정제에 의해 40mg(23%)의 화합물 246.5가 황색 오일로서 수득되었다.
- [1939] 화합물 I-308의 합성. 화합물 I-308은 화합물 I-264(실시에 96)의 합성과 유사한 방식으로 화합물 246.5 및 95.1로부터 제조되었다. 11.2mg(화합물 95.1로부터 14%)의 화합물 I-308이 백색 고체로서 단리되었다.

MS (ES): *m/z* 481 (M+H)⁺. ¹H NMR (400

MHz, DMSO): δ 1.67 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.09-3.13 (t, 2H), 4.14-4.18 (t, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

- [1940]
- [1941] 화학식 I의 추가의 화합물들은 상술된 것과 실질적으로 유사한 방식으로 제조되었다. 질량 분광학 데이터가 상기 표 1에 제공되어 있다.
- [1942] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들은 문헌[참조: Harwood et al. Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals, J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 37099-37111]에 함유된 것들을 포함하는 당업계에 공지된 방법들을 사용하여 ACC 억제제로서 분석된다. 몇몇 양태에서, 사용되는 분석은 시험관내 ACC 효소 억제 분석, 시험관내 세포 배양 분석, 및 동물에서의 생체내 효능 분석으로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물들에 대한 분석 결과들은 공지된 ACC 또는 관련 효소들의 억제제들에 대해 수득된 결과들과 비교된다. 몇몇 양태에서, 비교에 사용되는 ACC 억제제는 CP-640186 또는 소라펜 A이다.
- [1943] 본 발명의 화합물들을 문헌[참조: Harwood, et al., 2003]에 기술된 바와 같은 시험관내 ACC 억제 분석에서 평가하였으며, 상기 문헌의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

[1945] 실시예 247

[1946] 시험관내 아세틸-CoA 카복실라제(ACC) 억제 분석

[1947] ACC1 또는 ACC2에 대한 본 발명의 화합물들의 억제 작용을 측정하기 위해 사용될 수 있는 시험관내 ACC 억제 분석을 위한 예시적 절차는 다음과 같다. 프로메가(Promega)로부터의 ADP-Glo™ 키나제 분석 키트를 사용하였다. ADP-Glo™ 키나제 분석은 효소 반응 중에 생성되는 ADP의 양을 정량화함으로써 효소 활성을 측정하기 위한 발광성 ADP 검출 분석이다. 상기 분석은 2개의 단계로 수행되는데, 먼저, 효소 반응 후, 동일 용적의 ADP-Glo™ 시약을 첨가하여 반응을 종결시키고 나머지 ATP를 고갈시킨다. 두 번째로, 키나제 검출 시약을 첨가하여, ADP를 ATP로 동시에 전환시키고, 새로 합성된 ATP를 루시페라제/루시페린 반응을 사용하여 측정한다. 발광은 ATP-대-ADP 전환 곡선을 사용함으로써 ADP 농도에 관련시킬 수 있다. 상세한 절차는 다음과 같다. 시험 화합물(DMSO 중 600 μM) 50 μl를 384-웰 희석 플레이트에 가하였다. 화합물을 11개의 웰에 대해 각각의 횡렬에 대해 DMSO 중에서 연속적으로 1:3 희석하였다. ACC2 작업 용액 0.5 μl를 384-웰 백색 옵티플레이트(Optiplate) 분석 플레이트에 가하였다. 희석된 화합물 용액 0.5 μl를 단계 2로부터 각각의 종렬에서 분석 플레이트에 가하였고, 각각의

횡렬은 2개의 복제물을 함유하였다. 마지막 2개의 횡렬에 대해, 하나의 횡렬에는 음성 대조물(DMSO) 0.5 μ l, 그리고 다른 하나에는 양성 대조물(화합물 I-97) 0.5 μ l를 가하였다. 플레이트들을 실온에서 15분 동안 배양하였다. 기질 작업 용액 5 μ l를 각각의 웰에 가하여 반응을 개시시켰다. 최종 ACC2 반응물 농도는 다음과 같이 구성된다: 5nM ACC2, 20 μ M ATP, 20 μ M 아세틸-CoA, 12mM NaHCO₃, 0.01% Brij35, 2mM DTT, 5% DMSO, 시험 화합물 농도: 30 μ M, 10 μ M, 3.33 μ M, 1.11 μ M, 0.37 μ M, 0.123 μ M, 0.0411 μ M, 0.0137 μ M, 0.00457 μ M, 0.00152 μ M, 및 0.00051 μ M. 플레이트들을 실온에서 60분 동안 배양하였다. ADP glo 시약 10 μ l를 가하였다. 플레이트들을 실온에서 40분 동안 배양하였다. 키나제 검출 시약 20 μ l를 가하였다. 플레이트들을 실온에서 40분 동안 배양한 후, Perkin Elmer EnVision 2104 플레이트 판독기에서 상대적 발광 단위(RLU: Relative Light Units)로서 발광에 대해 판독하였다.

[1948] 각각의 농도 뿐만 아니라 양성 및 음성 대조물들에 대한 데이터를 평균내고, 표준 편차를 산출하였다. 억제율은 하기 공식에 의해 산출되었다: $100 \times (\text{평균 음성 대조물} - \text{화합물}) / (\text{평균 음성 대조물} - \text{평균 양성 대조물})$. 각각의 화합물에 대한 IC₅₀은 데이터를 비선형 회귀 방정식에 적합시켜 산출하였다: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$, 여기서, X는 화합물 농도의 대수이고, Y는 억제율이다.

[1949] 시험관내 ACC1 및 ACC2 억제 분석의 결과들이 표 2에 기술된다. 화합물 번호는 표 1의 화합물 번호에 상응한다. "AAA"로 표시된 활성을 갖는 화합물들은 IC₅₀ ≤ 0.1 μ M을 제공하고; "AA"로 표시된 활성을 갖는 화합물들은 IC₅₀ ≤ 1 μ M을 제공하고; "A"로 표시된 활성을 갖는 화합물들은 IC₅₀ ≤ 5 μ M을 제공하고; "B"로 표시된 활성을 갖는 화합물들은 5 내지 20 μ M의 IC₅₀을 제공하고; "C"로 표시된 활성을 갖는 화합물들은 20 내지 50 μ M의 IC₅₀을 제공하고; "D"로 표시된 활성을 갖는 화합물들은 IC₅₀ ≥ 50 μ M을 제공하였다. "NA"는 "분석하지 않음"을 나타낸다. ACC1 및 ACC2에 대한 화합물 I-158의 효소 억제 곡선들이 도 1에 도시된다. ACC1 및 ACC2에 대한 화합물 I-181의 효소 억제 곡선들이 도 6에 도시된다.

[1950] [표 2] 시험관내 ACC1 및 ACC2 억제 분석의 결과

화합물 ID	ACC1	ACC2
I-1	A	B
I-2	NA	D
I-3	NA	C
I-4	NA	C
I-5	NA	D
I-6	NA	C
I-7	NA	D
I-8	NA	B
I-9	NA	D
I-10	NA	D
I-11	NA	D
I-12	NA	D
I-13	A	A
I-14	A	A
I-15	NA	D
I-16	NA	D
I-17	NA	D
I-18	NA	D
I-19	A	B
I-20	B	A
I-21	NA	D
I-22	NA	D
I-23	NA	C

화합물 ID	ACC1	ACC2
I-24	NA	D
I-25	NA	D
I-26	NA	B
I-27	NA	D
I-28	NA	D
I-29	NA	D
I-30	NA	D
I-31	A	A
I-32	A	A
I-33	B	B
I-34	NA	B
I-35	NA	D
I-36	NA	C
I-37	NA	B
I-38	NA	D
I-39	NA	C
I-40	NA	D
I-41	NA	D
I-42	NA	C
I-43	NA	B
I-44	NA	D
I-45	A	A
I-46	A	A

[1951]

화합물 ID	ACC1	ACC2
I-47	NA	D
I-48	NA	B
I-49	NA	D
I-50	NA	D
I-51	NA	D
I-52	D	D
I-53	NA	B
I-54	NA	B
I-55	A	A
I-56	NA	A
I-57	NA	D
I-58	NA	D
I-59	NA	D
I-60	A	A
I-61	A	A
I-62	NA	B
I-63	NA	C
I-64	NA	D
I-65	NA	D
I-66	NA	A
I-67	NA	A
I-68	NA	B
I-69	NA	A
I-70	AA	AA
I-71	NA	D
I-72	NA	D
I-73	NA	C
I-74	NA	B

화합물 ID	ACC1	ACC2
I-75	NA	B
I-76	NA	A
I-77	NA	B
I-78	NA	A
I-79	NA	B
I-80	NA	A
I-81	NA	B
I-82	NA	B
I-83	NA	A
I-84	NA	D
I-85	NA	A
I-86	NA	B
I-87	NA	A
I-88	NA	D
I-89	AA	AA
I-90	NA	C
I-91	NA	B
I-92	NA	A
I-93	AA	AA
I-94	NA	A
I-95	NA	C
I-96	AAA	B
I-97	AAA	AA
I-98	NA	C
I-99	NA	A
I-100	AAA	AA
I-101	NA	B
I-102	NA	B

[1952]

화합물 ID	ACC1	ACC2
I-103	NA	AA
I-104	NA	C
I-105	NA	AA
I-106	NA	A
I-107	NA	A
I-108	AAA	AA
I-109	NA	B
I-110	AA	AA
I-111	NA	B
I-112	AAA	AA
I-113	NA	C
I-114	NA	C
I-115	AA	AA
I-116	NA	A
I-117	NA	A
I-118	NA	C
I-119	AAA	AA
I-120	NA	B
I-121	AA	AA
I-122	NA	AA
I-123	AAA	AA
I-124	NA	B
I-125	NA	B
I-126	NA	C
I-127	NA	C
I-128	NA	C
I-129	NA	B
I-130	AAA	AA

화합물 ID	ACC1	ACC2
I-131	AA	AA
I-132	NA	C
I-133	AAA	AA
I-134	AA	AA
I-135	AAA	AA
I-136	NA	A
I-137	NA	AA
I-138	NA	B
I-139	AA	AA
I-140	AAA	AA
I-141	NA	A
I-142	NA	AA
I-143	AA	AA
I-144	NA	B
I-145	AAA	AA
I-146	NA	AA
I-147	AA	AA
I-148	NA	A
I-149	NA	AA
I-150	NA	B
I-151	NA	AA
I-152	NA	AA
I-153	NA	AA
I-154	NA	AA
I-155	NA	AA
I-156	NA	A
I-157	NA	C
I-158	AAA	AAA

[1953]

화합물 ID	ACC1	ACC2
I-159	NA	AA
I-160	AAA	AAA
I-161	NA	A
I-162	AAA	AA
I-163	AA	AA
I-164	AAA	AAA
I-165	AAA	AAA
I-166	NA	AA
I-167	NA	A
I-168	NA	AA
I-169	NA	AAA
I-170	NA	AA
I-171	NA	AA
I-172	NA	AA
I-173	NA	AA
I-174	AAA	AAA
I-175	NA	AA
I-176	NA	A
I-177	AAA	AAA
I-178	NA	A
I-179	AAA	AAA
I-180	AAA	AAA
I-181	AAA	AAA
I-182	NA	C
I-183	NA	AAA
I-184	NA	AA
I-185	NA	AA
I-186	NA	AA

화합물 ID	ACC1	ACC2
I-227	NA	
I-229	NA	
I-228	NA	
I-249	AAA	AAA
I-230	NA	A
I-235	AAA	AAA
I-236	AAA	AAA
I-231	NA	A
I-234	NA	A
I-246	AAA	AAA
I-243	AAA	AAA
I-233	NA	A
I-257	NA	A
I-277	AAA	AAA
I-278	AAA	AAA
I-254	AAA	AAA
I-258	AAA	AAA
I-244	AAA	AAA
I-245	AAA	AAA
I-256	AAA	AAA
I-237	AAA	AAA
I-238	AAA	AAA
I-239	AAA	AAA
I-242	AAA	AAA
I-255	AAA	AAA
I-263	NA	AA
I-240	NA	AAA
I-241	AAA	AAA

[1954]

화합물 ID	ACC1	ACC2
I-286	AAA	AAA
I-251	NA	A
I-261	NA	A
I-262	NA	A
I-285	NA	A
I-259	AAA	AAA
I-290	AAA	AAA
I-287	AAA	AAA
I-247	AAA	AAA
I-270	A	NA
I-267	AAA	AAA
I-260	AAA	AAA
I-275	AAA	NA
I-266	AA	NA
I-265	AA	NA
I-271	AAA	AAA
I-253	AA	NA
I-272	AAA	AAA
I-268	AAA	AAA
I-252	AA	NA

화합물 ID	ACC1	ACC2
I-248	AA	NA
I-264	AAA	AAA
I-276	AAA	NA
I-274	AAA	AAA
I-269	A	NA
I-273	AAA	NA
I-283	AAA	NA
I-284	AAA	NA
I-288	AAA	AAA
I-289	AAA	AAA
I-291	AAA	AAA
I-279	AAA	AAA
I-282	AAA	AAA
I-296	NA	AAA
I-293	NA	AAA
I-297	AAA	AAA
I-303	AAA	AAA
I-292	AAA	AAA
I-294	AAA	AAA
I-295	AAA	AAA

[1955]

[1957] 실시예 248

[1958] 열 이동 분석

[1959] 본 발명의 화합물들을 문헌[참조: Vedadi *et al.* "Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination." PNAS (2006) vol. 103, 43, 15835-15840]에 기술된 것들과 실질적으로 유사한 방법들을 사용하여 열 이동 분석에서 평가하였으며, 상기 문헌의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

[1960] 화합물 I-97이 단백질에 효율적으로 결합하고 구조적 변화를 도출하여 이의 알로스테릭 억제 메커니즘을 유도하는 능력을 입증하는 열 이동 분석의 결과들은 도 2의 데이터에 의해 강조된다. 도 2는 화합물 I-97과 소라펜 A(IC₅₀= 4nM)를 비교한 열 이동 분석(TSA)의 결과들을 도시한 것이며, 화합물 I-97이 표적 단백질의 3차 구조를 변화시켜, 14°C를 초과하는 열 용점 변화를 유도하는 능력을 예시한다.

[1961] 화합물 I-97이 단백질에 효율적으로 결합하고 구조적 변화를 도출하여 이의 알로스테릭 억제 메커니즘을 유도하는 능력을 입증하는 열 이동 분석의 결과들은 도 3의 데이터에 의해 강조된다. 도 3은 화합물 I-1, I-158, I-174, 및 소라펜 A(IC₅₀= 4nM)를 비교한 열 이동 분석(TSA)의 결과들을 도시한 것이며, 화합물 I-158 및 I-174가 표적 단백질의 3차 구조를 변화시켜, 소라펜 A의 것과 동등한 열 용점 변화를 유도하는 능력을 예시한다.

[1963] 실시예 249

[1964] [¹⁴C] 아세테이트 혼입 분석

[1965] 본 발명의 화합물들을 [¹⁴C] 아세테이트 혼입 분석에서 평가하였다. 동위원소 표지된 아세테이트의 지방산에 대한 혼입을 측정하는 상기 분석의 예시적 절차는 다음과 같다. HepG2 세포를 10% FBS와 함께 2mM 1-글루타민, 페니실린 G(100단위/ml), 스트렙토마이신 100µg/ml로 보강된 DMEM을 함유하는 T-75 플라스크에서 유지시키고, 37°C에서 5% CO₂로 가습 배양기에서 배양하였다. 세포를 2일 내지 3일 마다 공급하였다. 1일째에, 세포를 24

웰 플레이트에 성장 배지를 사용하여 1.2×10^5 개 세포/ml/웰의 밀도로 접종하였다. 3일째에, 배지를 10% FBS를 함유하는 새로운 배지로 교체하였다. 4일째에, 배지를 시험 화합물(DMSO 중; 최종 [DMSO]는 0.5%임)을 함유하는 새로운 배지 0.5ml로 교체하고, 세포를 37°C에서 1시간 동안 배양하였다. 하나의 복사물의 플레이트에 [14 C] 아세테이트(56mCi/mmol; 1mCi/ml; PerkinElmer) 4 μ l를 가하고, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 5시간 동안 배양하였다. 두 번째 복사물의 플레이트에, 냉각된 아세테이트 4 μ l를 가하고, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 5시간 동안 배양하였다. 이 플레이트를 단백질 농도 측정에 사용하였다. 배지를 제거하고, 15ml 원심 관(BD, Falcon/352096) 내에 위치시켰다. 세포를 PBS 1ml로 세정한 후, 흡입하고, 세정 및 흡입 단계들을 반복하였다. 0.1N NaOH 0.5ml를 각각의 웰에 가하고, 실온에서 방치시켜 세포 단일층이 용해되도록 하였다. 남은 세포 현탁액을 배지로 풀링하였다. 단백질 측정 플레이트에 대해, 분취량을 단백질 측정을 위해 제거하였다(25 μ l). EtOH 1.0ml 및 50% KOH 0.17ml를 배지 및 세포 현탁액을 함유하는 관에 가하였다. 세포를 90°C에서 1시간 동안 배양한 후, 실온으로 냉각시켰다. 관 1개당 석유 에테르 5ml를 가하고, 격렬하게 진탕시키고, 1000rpm에서 5분 동안 원심분리시키고, 석유 에테르 층 500 μ l를 Microbeta 관독용 관에 옮긴 후, 2ml의 Aquasol-2를 각각의 관에 가하고, 관을 진탕시키고, Microbeta Liquid Scintillation Counter(Perkin Elmer)로 계수하였다.

[1966] 남은 석유 에테르 층을 폐기하고, 수성 상을 지방산 추출을 위해 보존하였다. 1개 또는 2개의 추출물의 pH를 검사하여 pH가 1 미만인 것을 확인하면서, 수성 상을 진한 HCl 1ml로 산성화시켰다. 관 1개당 석유 에테르 5ml를 가하고, 격렬하게 진탕시키고, 1000rpm에서 5분 동안 원심분리시키고, 석유 에테르 층 4ml를 새로운 유리관(10*18mm)에 옮겼다. 관 1개당 석유 에테르 5ml를 가하고, 격렬하게 진탕시키고, 1000rpm에서 5분 동안 원심분리시키고, 석유 에테르 층 5ml를 유리관에 옮기고, 추출을 다시 반복하였다. 석유 에테르 추출물들을 풀링하고, 밤새 건조 증발시켰다. 5일째에, 석유 에테르 분획물들로부터의 잔류물을 담체로서 리놀레산 200 μ g을 함유하는 클로로포름-헥산(1:1) 120 μ l에 현탁시켰다. 이 중 5 μ l를 실리카 겔 시트 위에 점적하고, 플레이트들을 헵탄-디에틸에테르-아세트산(90:30:1)을 용리액으로서 사용하여 전개시켰다. 지방산 띠를 요오드 증기로 가시화하고, 상응하는 띠들을 신타레이션 바이알에 절단해 넣었다. 2ml의 Aquasol-2를 각각의 바이알에 가하고, 상기 바이알들을 진탕시키고, 신타레이션 계수기로 계수하였다.

[1967] [14 C] 아세테이트 혼입 분석의 결과들이 도 4 및 도 7에 나타나 있다. 도 4는, 화합물 I-158 및 I-174가 동위 원소 표지된 아세테이트의 지방산에 대한 혼입을 100nM 미만의 IC₅₀으로 억제하는 능력을 예시한다. 또 다른 억제제 CP-640186(3 μ M의 단일 농도)은 비교를 위해 나타낸다. 도 7은, Hep-G2 세포에서 화합물 I-181이 동위원소 표지된 아세테이트의 지방산에 대한 혼입을 억제하는 능력을 예시한다.

[1969] 실시예 250

[1970] 본 발명의 화합물들을 항-진균 활성 분석에서 평가하였다. 항-진균 화합물들에 대한 각종 칸디다 종들의 민감성을 측정하는 상기 분석의 예시적 절차는 다음과 같다. 시험 화합물들(플루코나졸 및 암포테리신 B를 포함함)을 DMSO에 용해시켜 1mg/ml의 농도를 갖는 용액을 수득하였다. 이들 저장 용액들을 0.22 μ m 나일론 시린지 여과기를 사용하여 멸균 여과한 후, 멸균수에 희석하여 128 μ g/ml의 최종 농도를 달성하였다.

[1971] 모든 종들을 새로 제조된 Sabouraud Dextrose agar(BD, Difco)에 직접 플레이팅함으로써 동결 저장액으로부터 성장시키고, 주위 공기 중에 35°C에서 24시간 동안 밤새 배양하였다. 직접 현탁액은 멸균 염수에 침지된 멸균 면봉을 사용하여 밤샘 배양물로부터 개별 콜로니를 채취함으로써 RPMI 1640 + MOPS(Lonza, Biowhittaker) 중에서 제조하였다. 현탁액의 농도를 예정된 표준 곡선들을 사용하여 측정하였다. 그런 다음, 이들 현탁액들을 CLSI 가이드라인(참조: M27-A3, Vol.28 No.14)에 따라 마이크로티터 플레이트에 가했을 때 2.5×10^3 CFU/ml의 최종 농도를 달성하도록 5×10^3 CFU/ml로 희석하였다.

[1972] 브로쓰 마이크로티터 MIC 부하 플레이트들을 CLSI 가이드라인(참조: M27-A3, Vol. 28 No. 14)에 따라 제조하였다. 초기 CLSI 가이드라인은 48시간 배양 후의 칸디다 MIC 판독에 초점을 맞추었다. 단지 24시간 후의 판독이 환자 보건상 뚜렷한 이점을 제공하기 때문에, QC 한계는 모든 약물들에 대해 24시간째에 확립된다. 그렇지만, 24시간째의 암포테리신 B에 대한 공지된 해석 중단점(interpretive breakpoint)들은 존재하지 않으며, 현재의 플루코나졸 해석 중단점들은 48시간 판독에 기초한다. Pharmaron 시험 화합물들에 대한 MIC 중단점들은 48시간째에 기록되었으며, 소라펜의 경우 24시간의 시점이 추가되었다. 모든 MIC 측정들은 항생제 부하된 웰들에서

발견되는 성장을 성장 대조물의 것과 육안으로 비교함으로써 달성된다. 성장(또는 완전 억제)을 나타내지 않은 희석 체계에서 발견된 첫 번째 웰을 MIC로서 기록하였다.

[1973] 항-진균 활성 분석의 결과들이 표 3에 나타나 있다. 표 3은, 화합물 I-158, I-159, I-174, I-235, I-236 및 I-246이 낮은 $\mu\text{g/ml}$ 범위의 항-진균 활성 MIC를 갖는다는 것을 예시한다.

[1974] [표 3] 항-진균 활성 분석 결과

칸디다 종	MIC (ug/mL; 3개의 복제물)											
	Amp h. B	Fluc .	I- 158	I- 174	I- 181	I- 235	I- 236	I- 246	I- 159	I- 160	I- 162	I- 165
씨. 알비칸스 ATCC 90028	0.5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
	0.5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
씨. 파팜실로시스 ATCC 22019	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
	1	4	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
씨. 크루세이 ATCC 6258	1	32	2	2	>64	8	8	16	16	>64	>64	>64
	1	32	2	2	>64	8	4	16	16	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	4	16	32	>64	>64	>64

[1975]

실시예 251

[1976]

[1977] 본 발명의 화합물들을 또한 문헌[참조: Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 67, 8180-8187]에 기술된 바와 같이 암세포 생존 분석에서 분석하였다. 억제제 화합물들을 투여한 후 암세포 생존률을 측정하는 상기 분석의 예시적 절차는 다음과 같다.

[1978] 6cm 접시당 4×10^5 로 플레이팅된 LNCaP(전립선암 세포주) 세포를 37°C에서 배양하고, 다음 날, 이들을 증가 농도의 억제제 화합물들로 처리하고 배양하였다. 생존 세포 및 치사 세포율을 트립판 블루 염색을 사용하여 0일째로부터 5일 동안 매일 계수 및 산출하였다.

[1979] 암세포 생존 분석의 결과들이 도 5에 나타나 있으며, 이는 화합물 I-158이 5 μM 농도에서 세포 군집 성장을 완전히 억제하는 능력을 입증한다.

[1981] 실시예 252

[1982] 본 발명의 화합물들을 또한 문헌[참조: Harwood et al. "Isozyme-nonspecific N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111]에 기술된 바와 같이 생체내 지방산 합성 연구에서 분석하였다. 래트 간 조직에 혼입된 방사성 [^{14}C]-아세테이트의 양을 측정하는 상기 분석의 예시적 절차는 다음과 같다.

[1983] 먹이와 물을 무제한 공급한 동물을 0.5% 메틸셀룰로스(비히클)를 함유하는 수용액, 또는 0.5% 메틸셀룰로스 + 시험 화합물을 함유하는 수용액으로 1.0ml/200g(체중)(래트)의 용적에서 경구 처리하였다. 화합물을 투여한 지 1 내지 4시간 후, 동물에게 [^{14}C]-아세테이트(64 $\mu\text{Ci/ml}$; 56 $\mu\text{Ci/ml}$) 0.5ml를 복강내 주사하였다. 방사선표지된 아세테이트를 투여한 지 1시간 후, 동물들을 CO_2 질식사시켜 희생시키고, 2개의 0.75g 간 절편들을 제거하고, 70°C에서 120분 동안 2.5M NaOH 1.5ml 중에서 비누화하였다. 비누화한 후, 무수 에탄올 2.5ml를 각각의 샘플에 가하고, 용액들을 혼합하고 밤새 방치시켰다. 이어서, 석유 에테르(4.8ml)를 각각의 샘플에 가하고, 혼합물들을 먼저 2분 동안 격렬하게 교반한 다음, 벤치톱 Sorvall에서 5분 동안 1000 x g로 원심분리하였다. 비누화 불가능 지질을 함유한, 수득된 석유 에테르 층들을 제거하여 폐기시켰다. 남은 수성 층을 12M HCl을 첨가하여 pH < 2로 산성화시키고, 석유 에테르 4.8ml로 2회 추출하였다. 풀링된 유기 분획물들을 액체 신타레이션 바이알에

옮기고, 질소하에 건조시키고, Aquasol 액체 신틸레이션 유체 7ml에 용해시키고, Beckman 6500 액체 신틸레이션 계수기를 사용하여 방사능을 평가하였다. 결과들은 조직 1mg에 대한 분당 붕괴수(DPM)로서 기록되었다.

[1984] 생체내 지방산 합성 연구의 결과들이 도 8 및 도 16에 나타나 있으며, 이는 화합물 I-181 및 I-278의 ED₅₀이 각각 0.3mg/kg(체중) 미만이라는 것을 입증한다.

[1987] 실시예 253

[1988] 본 발명의 화합물들을 또한 문헌[참조: Harwood *et al.* "Isozyme-nonspecific N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" *Journal of Biological Chemistry* (2008) 278, 37099-37111]에 기술된 바와 같이 호흡비 측정 분석에서 분석하였다. 래트에서의 산소 소모에 대한 이산화탄소 생성 비를 측정하는 상기 분석의 예시적 절차는 다음과 같다.

[1989] 실험하기 전 2일 동안, 음식물을 공급했거나, 절식시켰거나, 절식시켰다가 고당 식이를 재공급한, 표준 실험실 조건하에 사육된 수컷 스프라그-다울리 래트(350 내지 400g)를 이들의 홈 케이지로부터 꺼내어 체중을 재고, 열량계의 밀폐된 챔버(43" 43" 10cm)에 넣었다(챔버 1개당 래트 1마리). 챔버를 활동 모니터 안에 위치시켰다. 열량계를 각각의 사용 전에 보정하고, 공기 유동 속도를 1.6 l/분으로 조절하고, 시스템 정착 및 샘플링 시간을 각각 60초 및 15초로 설정하였다. 기저선 산소 소모, CO₂ 생성, 및 보행 활동을 처리 전 3시간 이하 동안 10분 마다 측정하였다. 기저선 데이터를 수집한 후, 챔버를 열고, 래트에게 0.5% 메틸셀룰로스 수용액(비히클 대조군), 또는 시험 화합물 함유 0.5% 메틸셀룰로스 수용액의 1.0ml 경구 볼루스를 제공한 다음, OxyMax 챔버로 돌려보냈다. 투여 후 추가로 3 내지 6시간 동안 30분 마다 측정을 수행하였다. 음식물을 공급받은 비히클 대조군은 비히클 투여에 의해, 또한 (존재하는 경우) 실험 과정 중의 RQ 측정에서의 편류(drift)에 의해 발생한 효과들을 평가하는 데 사용되었다. 밤샘-절식 및 비히클-처리된 대조군은 최대 잠재적 RQ 감소를 측정하는 데 사용되었다. 결과들은 시간 경과에 따른 이들의 절대 RQ 값(±SEM)으로서 플로팅되었다.

[1990] 생체내 지방산 합성 연구의 결과들이 도 9 및 도 10에 나타나 있으며, 이는, 화합물 I-181이 RQ를 이의 기저선 값의 대략 80 내지 90%로 감소시킨다는 것을 입증하고, 화합물 I-181 처리시 RQ에서의 용량-의존적 감소를 입증한다.

[1992] 실시예 254

[1993] 본 발명의 화합물들을 또한 문헌[참조: van Engeland *et al.* "A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture" *Cytometry* (1996) 24 (2), 131-139]에 기술된 절차에 기초하여 프로피뎀 요오다이드(PI) 세포사 분석에서 분석하였다. 약물 투여 후 온전한 유사분열 세포수를 측정하는 상기 분석의 예시적 절차는 다음과 같다.

[1994] 간세포 암종 세포(예를 들면, HepG2 또는 Hep3B)를 배양 배지 0.5ml 중에서 1.106/ml의 밀도로 24-웰 플레이트에 접종하고, 3시간 동안 배양하여 세포가 부착하는 시간을 제공하였다. 세포를 실험 화합물들, 1μM 독소루비신(1,2) 또는 비히클(DMSO) 대조물로 120시간 동안 처리하고, 처리 후: a. 먼저 배양물 상청액을 2ml 폴리프로필렌 관으로 옮기고 얼음 위에 올려놓았다; b. 웰을 0.5ml PBS로 세척하고, 세척 분량을 배양물 상청액(부유 세포)을 함유하는 2ml 관으로 옮겼다. 세포를 얼음 위에 유지시켰다. 웰에 아큐타제 200μl를 5분 동안 가하여 수확하였다. 배지 300μl로 불활성화시켰다. 상하로 피펫팅하고, 트립신화된 세포를 웰로부터 부유 세포를 갖는 2ml 관으로 옮겼다(총 용적: 1.5ml). 세포를 얼음 위에 유지시켰다. 세포를 4°C에서 10분 동안 0.6rcf로 회전시켰다. 배지를 흡입시켰다. 약 15초 동안 펄스 와동에 의해 배지 500μl에 재현탁시켰다. 세포를 얼음 위에 유지시켰다.

[1995] 세포 계수를 위해, 15초 동안의 펄스 와동 후, 세포 20μl를 플레이트에 가하였다. 세포를 얼음 위에 유지시켰다. 이어서, 계수 직전에 트립판 블루 20μl를 가하였다. TC10 바이오래드 세포 계수기로 세포를 계수하였다. 세포를 4°C에서 10분 동안 0.6rcf로 회전시켰다. 배지를 조심스럽게 흡입시켰다. 와동에 의해 아넥신 결합 완

층액 1X 500 μ l에 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 5ml FACS 관에 옮긴 후, 프로피듐 요오다이드 5 μ l를 가하였다. 세포를 부드럽게 혼합하고, 암실에서 15분 동안 실온에서 배양하였다.

- [1996] 유동 세포계측 분석을 위해, 비염색/비처리 샘플들을 각각의 시점에서 음성 대조물로서 사용하고, 독소루비신 처리된 샘플들을 각각의 시점에서 양성 대조물로서 사용하였다. FACSscan 유동 세포계측을 사용하고, FL2-A 히스토그램을 FlowJo 소프트웨어로 분석하였다. PI 세포사 분석의 결과들이 도 14에 나타나 있다.
- [1998] 실시예 255
- [1999] 본 발명의 화합물들을 또한 고지방식 유도된 비만(DIO) 연구들에서 분석하였다. 상기 분석을 위한 대표적인 프로토콜은 다음과 같다.
- [2000] 본 발명의 화합물들은 비만 치료제, 인슐린 감작제, 고인슐린혈증-역전제, 및 간 지방증-역전제로서의 임상 용도에 용이하게 적용된다. 이러한 활성은, 포유동물에서, 시험 화합물을 갖지 않는 대조 비히클에 비해, 체중 및 체지방률을 감소시키고, 혈장 인슐린 수준을 감소시키고, 경구 글루코스 부하에 반응하여 혈장 인슐린 및 글루코스 수준의 상승을 둔화시키고/시키거나 감소를 촉진시키고, 간 지질 함량을 감소시키는, 시험 화합물의 양을 평가함으로써 측정하였다. 스프라그 다울리 래트에게, 시험 화합물 투여 전 3 내지 8주로부터 투여 과정 동안, 음식물, 고당 식이(예를 들면, AIN76A 설치류 식이; Research diets Inc. Cat #10001) 또는 고지방 식이(예를 들면, Research diets Inc. Cat #12451)를 공급하였다.
- [2001] 본 발명의 화합물들의 비만 치료, 인슐린 감작, 고인슐린혈증-역전, 및 간 지방증-역전 잠재력을, 당업자들에게 공지된 표준 절차들에 기초하는 방법들을 사용하여 지질 및 탄수화물 대사의 각종 파라미터들의 변화를 평가함으로써 측정하였다. 예를 들어, 음식물, 고지방 식이 또는 고당 식이를 3 내지 8주 동안 무제한 공급한 후, 식이를 계속 공급받은 동물을, Q.D., B.I.D, 또는 T.I.D. 투여 용법을 사용하여 물 또는 염수 또는 0.5% 메틸셀룰로스 함유 물 또는 염수 중에서 경구 위관 영양에 의해 투여되는 시험 화합물로 1 내지 8주 동안 처리하였다. 연구 과정의 다양한 시점에서, 또한 (CO₂ 질식에 의한) 희생 시, 마취되지 않은 래트의 꼬리 정맥으로부터 또는 희생시 동물의 대정맥으로부터 혈액을 수집하여 헤파린 또는 EDTA 함유 원심분리용 관에 넣어 혈장을 제조하였다. 콜레스테롤 및 트리글리세라이드, 글루코스, 인슐린, 렙틴, 아디포넥틴, 케톤체, 유리 지방산, 및 글리세롤을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌, 비만 치료, 인슐린 감작, 고인슐린혈증-역전, 및 간 지방증-역전 작용과 일치하게 변하는 것으로 당업자들에게 공지된 지질 및 탄수화물 대사 파라미터들의 혈정 수준을 당업자들에게 공지된 방법들을 사용하여 측정한다.
- [2002] 본 발명의 화합물들의 비만 치료 잠재력은 또한 체중 감소, 체지방률 감소(예를 들면, 이중-에너지 x-선 흡광측정(DEXA) 분석에 의해 측정됨), 및 혈장 렙틴 수준의 감소를 발생시키는 이들의 잠재력을 평가함으로써 입증할 수 있다. 본 발명의 화합물들의 비만 치료 및 간 지방증-역전 잠재력은 또한, 당업자들에게 공지된 추출 및 정량화 절차들을 사용하여, 간내 트리글리세라이드 농도를 감소시키는 이들의 잠재력을 평가함으로써 입증할 수 있다. 본 발명의 화합물들의 인슐린 감작 및 고인슐린혈증-역전 잠재력은 또한, 당업자들에게 공지된 절차들을 사용하여, 경구 글루코스 부하에 반응하여 혈장 인슐린 및 글루코스 수준의 상승을 둔화시키고/시키거나 감소를 촉진시키는 이들의 잠재력을 평가함으로써 입증할 수 있다.
- [2003] 본 발명의 화합물들의 비만 치료, 인슐린 감작, 고인슐린혈증-역전, 및 간 지방증-역전 잠재력은 실시예 화합물 I-181의 작용들을 통해 예시된다. 투여 개시 전 4주 동안 고지방 식이를 섭취하고, 시험 화합물을 투여하는 2주 내내 동일한 고지방 식이를 계속 섭취한 스프라그 다울리 래트에게, 화합물 I-181을 염수 중 0.5% 메틸셀룰로스 중에서 경구 위관 영양에 의해 0, 3, 10 및 30mg/kg 용량으로 1일 1회 투여했을 때, 화합물 I-181은, 음식물 섭취의 동반 감소 없이, 비히클-처리된 대조군 동물들에 비해 총 체중의 용량-의존적 감소를 제공하였다. 고지방 식이-공급된 DIO 래트를 화합물 I-181로 처리한 후의 총 체중 측정값의 감소 결과들이 도 11에 나타나 있다. 체중 감소 정도는 연구 종료시 측정된 혈장 약물 수준에 상응하였다. 전체 체지방량의 지표로서 공지되고 고지방 식이 투여에 의해 증가된 혈장 렙틴 수준은 평가된 모든 화합물 I-181 용량들에 의해 감소되었는데, 이는, 체중 감소가 체지방 감소의 결과라는 것을 나타낸다. 표준 음식물 식이를 공급받은 동물(마른 대조군)에 대한 혈장 렙틴 수준은 또한 화합물 I-181에 의해 제공된 파라미터 규격화의 정도를 측정하기 위해 평가되었다. 고지방 식이에 의해 증가된 혈장 인슐린 수준은, 혈장 글루코스 수준의 동반 감소 없이, 모든 3가지 화합물 I-181 용량들에 의해 마른 대조군 수준에 근사하게 감소되었는데, 이는 화합물 I-181 처리 후 인슐린 감수성에서의 개선을 나타낸다. 고지방 식이-공급된 DIO 래트를 화합물 I-181로 처리한 후의 혈장 인슐린 측정값의 감소

결과들이 도 12에 나타나 있다. 고지방 식이에 의해 상승된 간 트리글리세라이드는 화합물 I-181 처리 후 용량-의존적 방식으로 감소되었고, 평가된 최고 용량에 의해 마른 대조군 수준으로 규격화되었다. 고지방 식이-공급된 DIO 래트를 화합물 I-181로 처리한 후의 간 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 측정값의 감소 결과들이 도 13에 나타나 있다. 화합물 I-181 처리는 간 중량, 또는 간 기능 마커들인 ALT 및 AST를 증가시키지 않았다. 투여 개시 전 4주 동안 고당 식이를 섭취하고, 시험 화합물을 투여하는 2주 내내 동일한 고당 식이를 계속 섭취한 스프라그 다울리 래트에게, 화합물 I-181을 염수 중 0.5% 메틸셀룰로스 중에서 0, 3, 10 및 30mg/kg 용량으로 경구 위관 영양에 의해 1일 1회 투여한 연구들에서, 화합물 I-181은 혈장 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수준의 용량-의존적 감소를 제공하였다. 혈장 콜레스테롤 및 혈장 트리글리세라이드에 대한 화합물 I-181의 효과를 측정하는 식이-유도된 비만 연구들의 결과들이 하기 표 4에 나타나 있다. 기재된 데이터는 그룹당 n = 14 마리의 동물들에 대한 평균값 ±SEM이다.

[2004] [표 4] I-181로 처리된 후의 고당 식이-공급된 DIO 래트에서의 혈장 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 감소

I-181 용량	혈장 콜레스테롤* (mg/dL)			혈장 트리글리세라이드* (mg/dL)		
	채혈 전	7 일째	14 일째	채혈 전	7 일째	14 일째
0 mg/kg	100 ± 3	106 ± 3	110 ± 6	170 ± 11	226 ± 16	195 ± 15
3 mg/kg	96 ± 2	94 ± 3	96 ± 3	144 ± 12	154 ± 15	171 ± 16
10 mg/kg	96 ± 3	82 ± 3	87 ± 3	183 ± 18	139 ± 10	165 ± 15
30 mg/kg	99 ± 3	78 ± 3	78 ± 2	166 ± 13	116 ± 9	118 ± 14
음식물-공급된 대조군	109 ± 2	107 ± 3	107 ± 3	61 ± 5	69 ± 5	67 ± 5

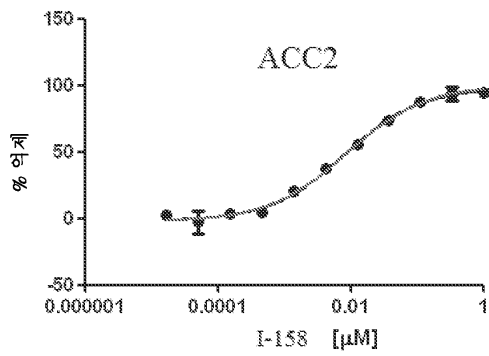
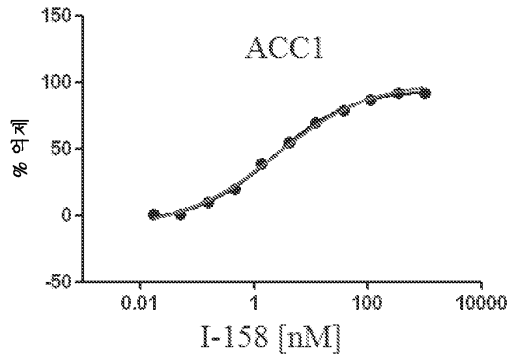
[2005]

[2006]

본 발명자들은 본 발명의 다수의 양태들을 기술하였지만, 본 발명자들의 기본 실시예는 본 발명의 화합물들 및 방법들을 사용하는 다른 양태들을 제공하도록 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범위는 예시를 통해 나타난 특정 양태들에 의해서가 아니라 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된다는 것을 이해할 것이다.

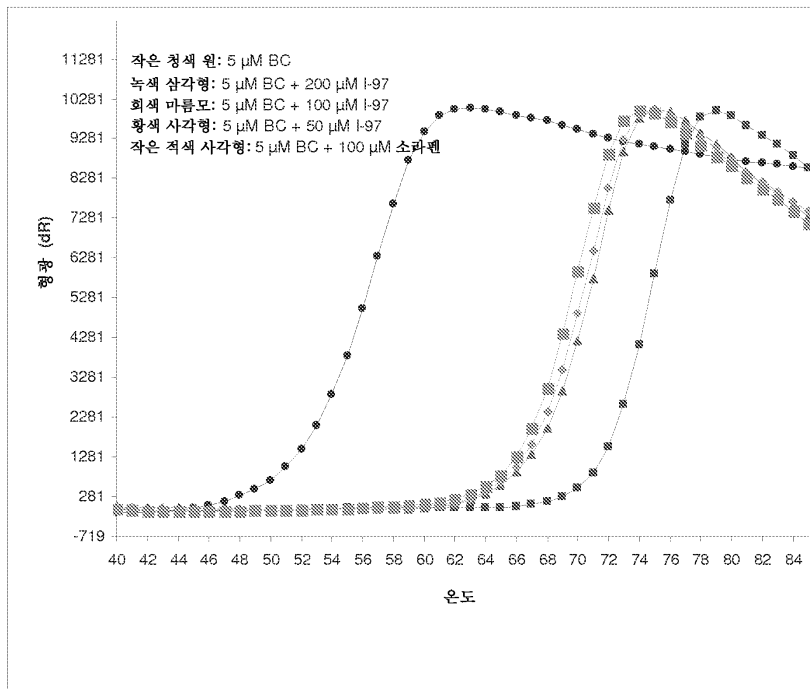
도면

도면1



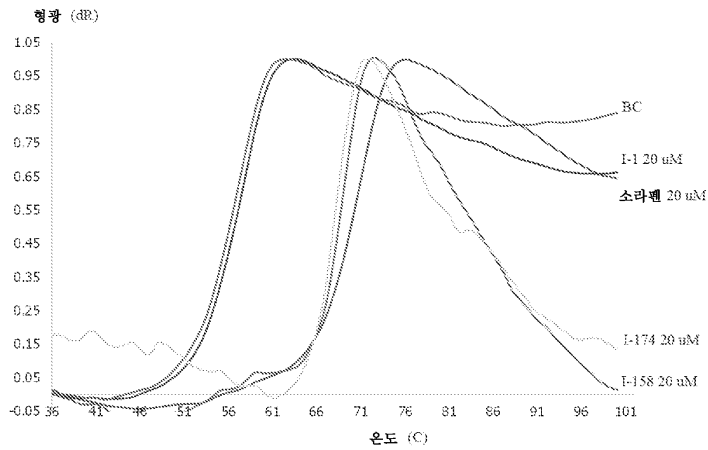
화합물 I-158의 ACC1 및 ACC2 효소 억제 곡선

도면2



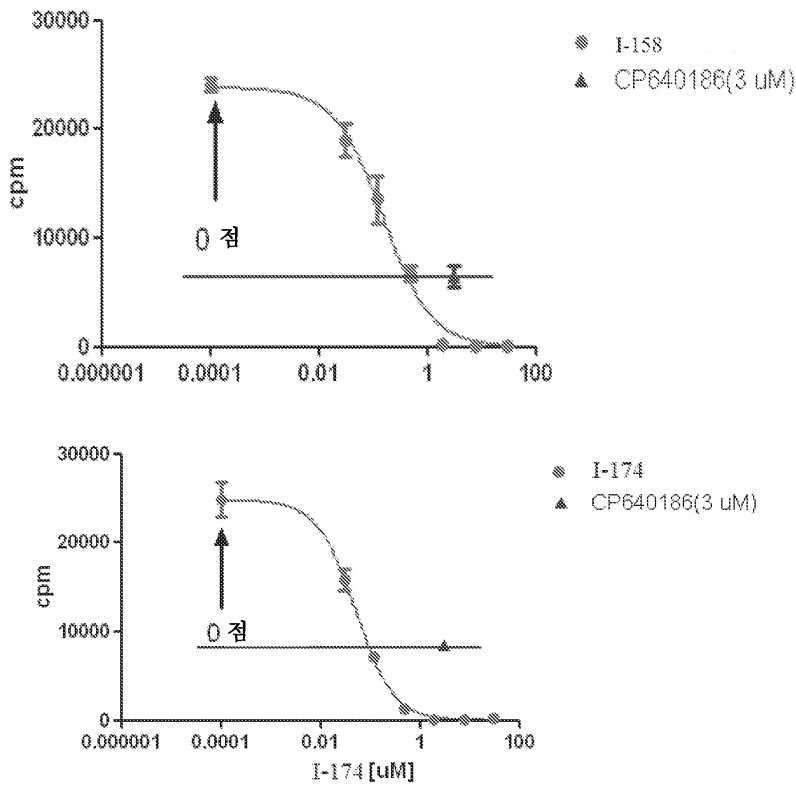
ACC2의 비오틴 카복실라제 도메인에 대한 화합물 I-97의 열 이동 분석 결과

도면3



ACC2의 비오틴 카복실라제 도메인에 대한 화합물 I-1, I-158, I-174 및 소라펜 A의 열 이동 분석 결과

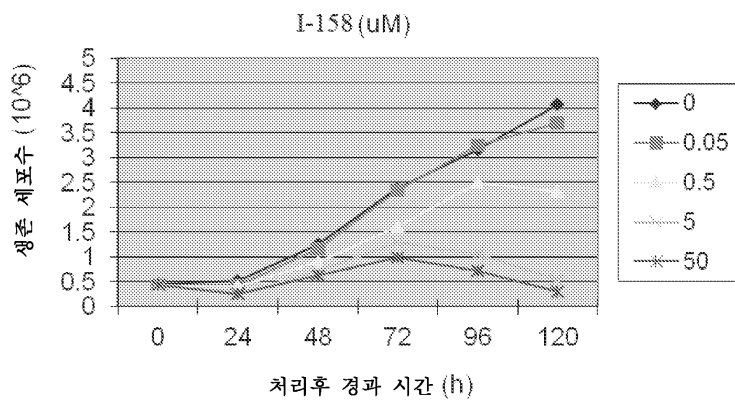
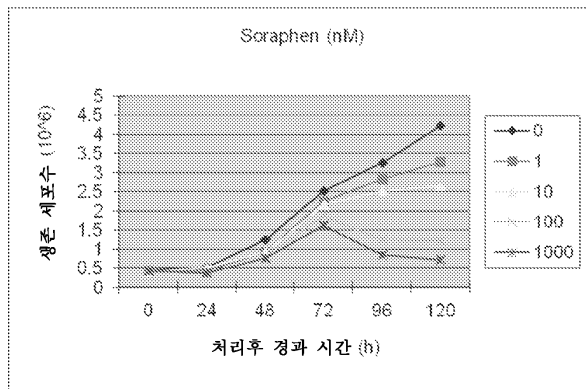
도면4



하부	= 0.0	경사면	-1.138
상부	24797	IC50	0.04978

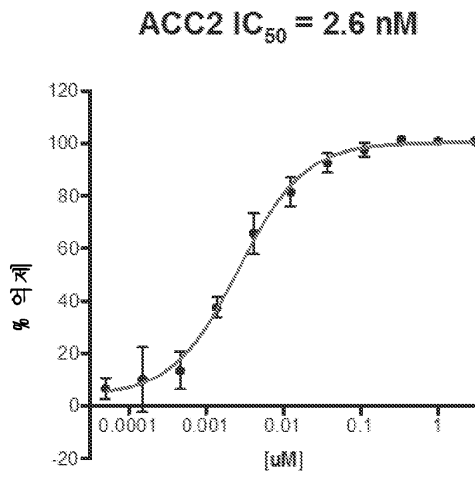
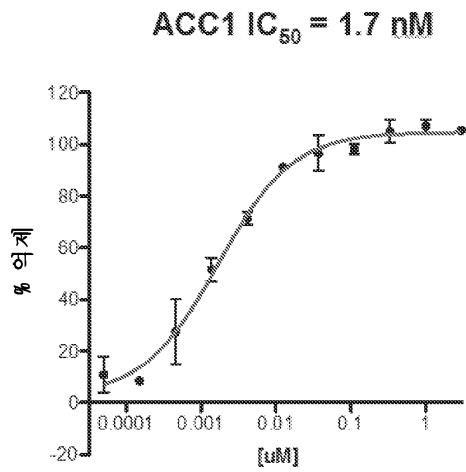
화합물 I-158, I-174 및 CP640186의 [¹⁴C] 아세테이트 혼입 HepG2 세포 분석 결과

도면5



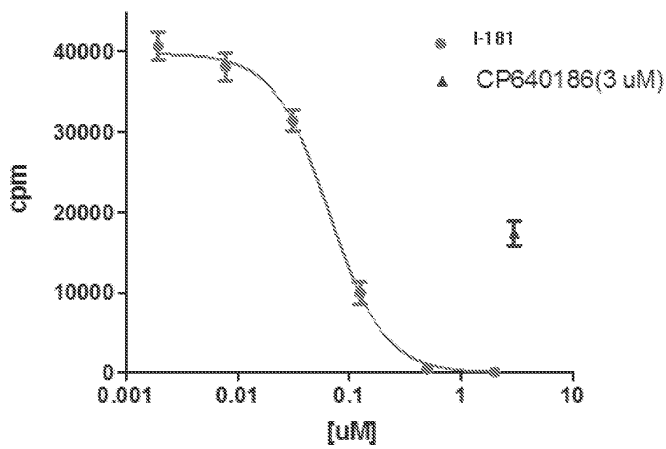
화합물 I-158 및 소라펜 A의 LnCAP(전립선) 암 세포 생존 분석 결과

도면6



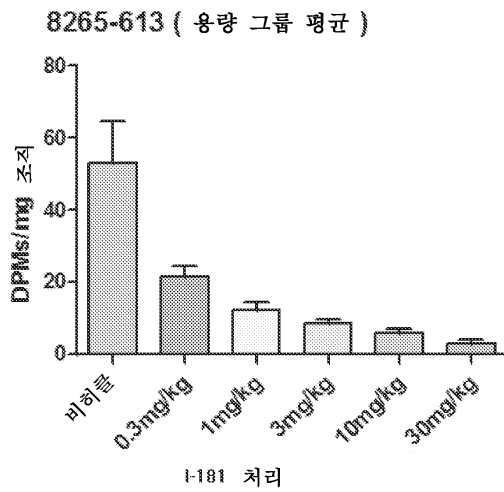
시험관내 ACC1 및 ACC2에 대한 화합물 I-181의 효소 억제 곡선

도면7

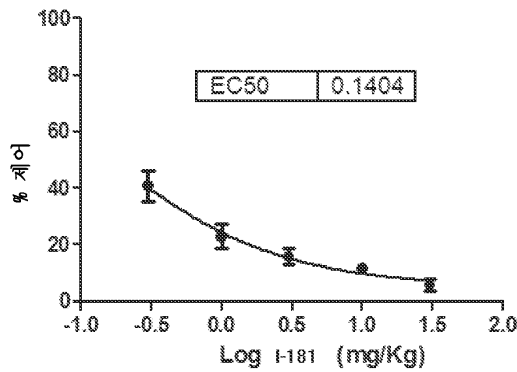


[¹⁴C]-아세테이트 혼입에 의해 측정된, 화합물 I-181에 의한 Hep-G2 세포내 지방산 합성의 억제

도면8

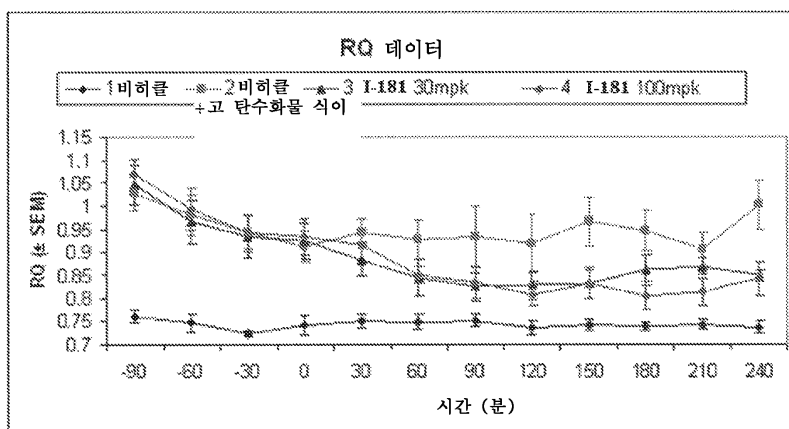


8265-613: I-181 용량 변화 효과



0.3mg/kg 미만의 ED_{50} 을 나타내는, 화합물 I-181에 의한 래트의 지방산 합성의 억제를 나타낸다.

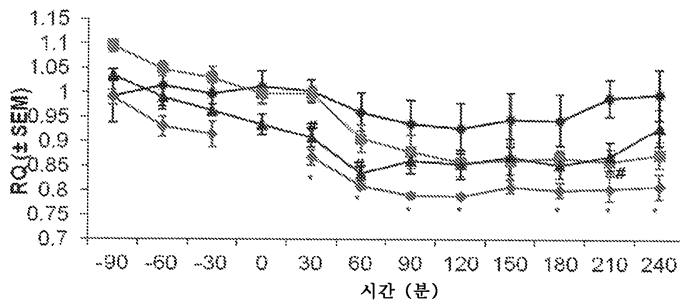
도면9



도 9는 30 및 100mg/kg(체중) 용량의 화합물 I-181을 사용한, 래트의 CO_2 생성 대 O_2 소모 비를 측정하는 호흡비(RQ) 연구의 결과를 나타낸다.

도면10

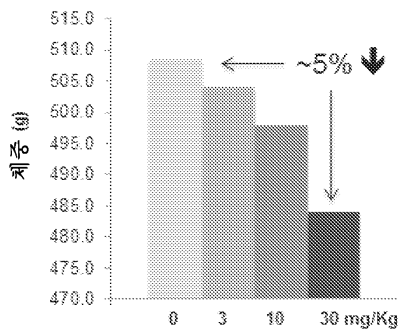
랫 RQ 데이터 3, 10, 30 mpk, PO



도 10은 PO 투여된 비히칼 단독(농청색 마름모) 또는 체중 1kg당 3mg(분홍색 사각형), 10mg(청색 삼각형) 및 30mg(적색 마름모) 용량의 화합물 I-181을 사용한, 랫트의 CO₂ 생성 대 O₂ 소모 비율 측정하는 호흡비(RQ) 연구의 결과를 나타낸다.

도면11

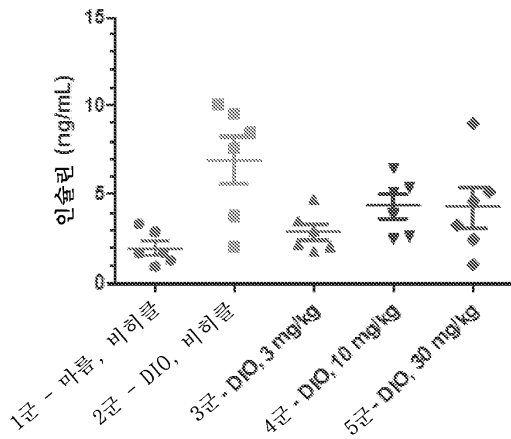
14일째의 체중



도 11은 랫트를 3, 10 또는 30mg/kg의 화합물 I-181로 처리한, 고지방식-유도된 비만(DIO) 체중 증가 실험의 결과를 나타낸다. 상기 결과는 30mg/kg 용량(p.o., q.i.d.)으로 처리된 랫트가 14일 후 대조군 랫트에 비해 대략 5% 더 적은 체중을 획득하였음을 입증한다.

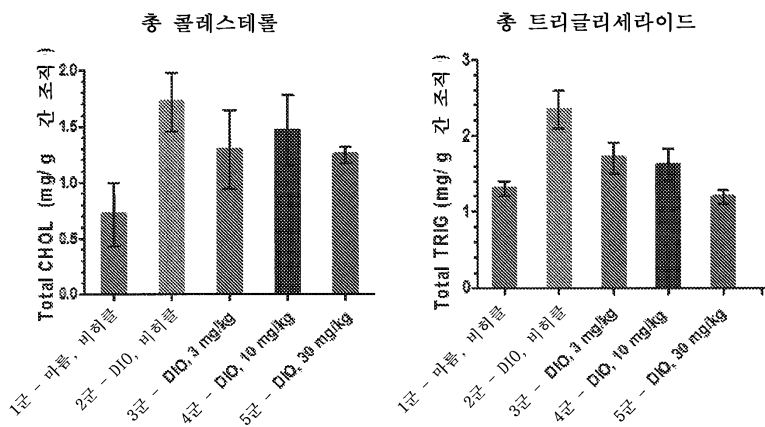
도면12

인슐린
(15일째의 최종 혈액 샘플링)



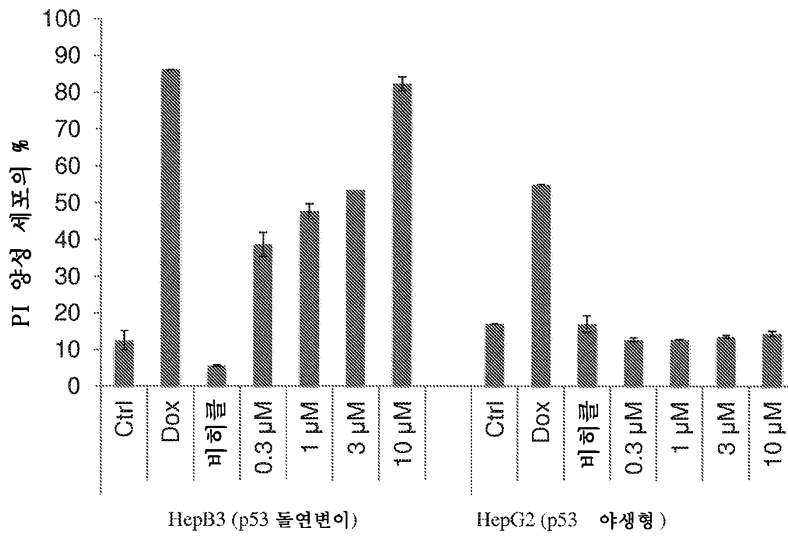
도 12는 고지방식-유도된 비만(DIO) 래트를 3, 10 또는 30mg/kg의 화합물 I-181로 처리한, 인슐린 수준 감소 실험의 결과를 나타낸다. 상기 결과는 30mg/kg 용량의 화합물 I-181 (p.o., q.i.d.)로 처리된 래트가 15일 후 대조군 래트에 비해 더 낮은 인슐린 수준을 나타냈음을 입증한다.

도면13



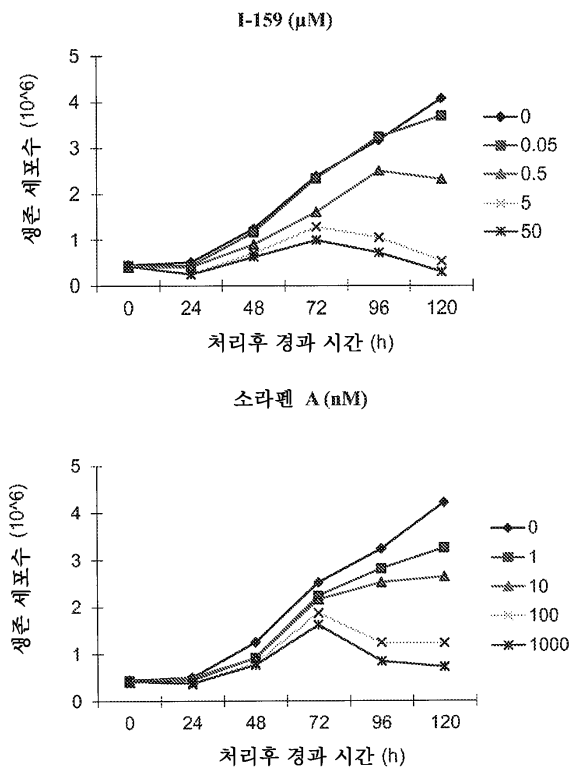
도 13은 고지방식-유도된 비만(DIO) 래트를 3, 10 또는 30mg/kg의 화합물 I-181로 처리한, 간 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 측정 실험의 결과를 나타낸다. 상기 결과는 30mg/kg 용량의 화합물 I-181(p.o., q.i.d.)로 처리된 래트가 대조군 래트에 비해 더 낮은 수준의 간 콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 나타냈음을 입증한다.

도면14



도 14는 화합물 I-246 및 양성 대조물로서의 독시사이클린을 투여한 후의 야생형 및 p53 돌연변이 간세포 종양 세포주(HepG2 및 HepB3)에서의 세포사 유도를 측정하는 실험의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 ACC1 및 ACC2에 대한 차등 감도, 및 화합물 I-246이 야생형 HepG2 세포에서 8nM의 EC₅₀을 나타낸다는 것을 입증한다.

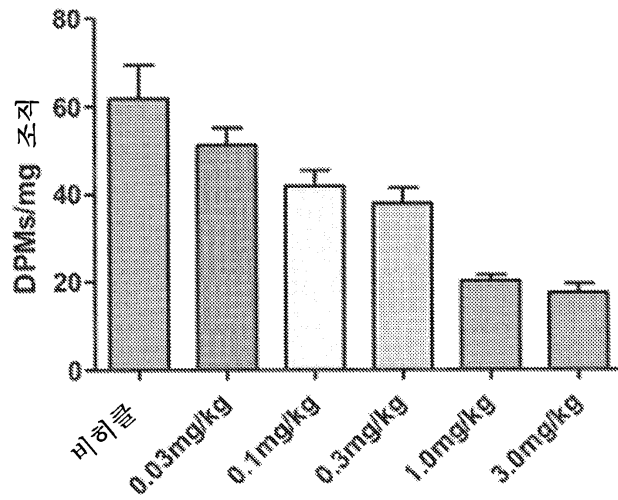
도면15



도 15는 화합물 I-159 또는 소라펜 A를 투여한 후의 안드로겐-민감성 사람 전립선 선암종(LNCaP) 종양 세포주에서의 세포사를 측정하는 실험의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 상기 화합물들 둘 다에 대한 용량-의존적 세포사를 입증한다.

도면16

8273465: 용량 그룹에 의한 평균 지방산 수치



처리

도 16은 화합물 I-278을 투여한 후의 래트에서의 지방산(FA) 합성을 측정하는 실험의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 FA 합성에서의 용량-의존적 감소를 입증한다.