



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0025016
(43) 공개일자 2021년03월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/06 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 498/06 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7037227
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월28일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년12월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/039860
- (87) 국제공개번호 WO 2020/006432
국제공개일자 2020년01월02일
- (30) 우선권주장
62/691,208 2018년06월28일 미국(US)

- (71) 출원인
지양수 헨그루이 메디슨 컴퍼니 리미티드
중국, 지양수 222047, 리안원강, 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤룬산 로드
상하이 헨그루이 파마수티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드, 279
- (72) 발명자
리우, 동
미국, 07920 뉴저지, 배스킹 릿지, 엘더 레인 78
첸, 레이
미국, 07920 뉴저지, 배스킹 릿지, 배텔리언 드라이브 49
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **접합 삼중고리형 헤테로사이클 화합물과 그 치료 용도**

(57) 요약

이 출원은, 새로운 종류의 식(I)의 접합 삼중고리형 헤테로사이클(fused tricyclic heterocycles), 그 제조 방법, 이들 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 포함하는 약학 조성물, 및 STING의 조절이 유익한 질병, 예를 들어, 암, 전암성 병증(pre-cancerous disorders), 및 바이러스성 감염의 치료를 위한 이들의 용도를 개시한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/5365 (2013.01)

A61K 31/5383 (2013.01)

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 487/06 (2013.01)

(72) 발명자

주앙, 링항

미국, 18914 펜실베이니아, 셸폰트, 팩스 드라이브 3135

리, 푸후이

미국, 08536 뉴저지, 플레인스보로, 페잔트 할로우 드라이브 114

장, 신주

미국, 08823 뉴저지, 프랭클린 파크, 사파이어 레인 186

송, 춘잉

미국, 18940 펜실베이니아, 뉴타운, 그랜트 스트리트 560

밀러, 매튜

미국, 08876 뉴저지, 브랜치버그, 오타와 트레일 18

후, 치웨이

중국, 201210, 상하이, 푸둥 뉴 디스트릭트, 150 농 6-103, 홍야 루

양, 유나

중국, 201100, 상하이, 민항, 58 농 15-602, 평칭루

히, 평

중국, 201315, 상하이, 푸둥, 빌딩 29, 캉차오 로드 1118

타오, 웨이캉

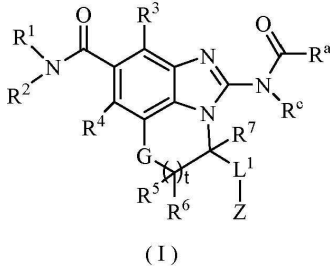
미국, 08902 뉴저지, 노스 브런즈윅, 노스 옥스 블러바드 3202

명세서

청구범위

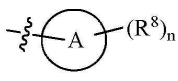
청구항 1

식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머(tautomer), 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물(solvate), 또는 프로드러그(prodrug)로서,



상기 식에서:

R^a는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

또는 R^a는  이고;

고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

G는 O 또는 NR^b이고;

R^b는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시알킬 및 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 알콕시알킬은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^c는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹과 R²는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R³과 R⁴는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

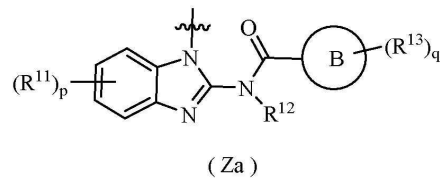
L¹은 알킬렌, 알케닐렌, NH, -(CH₂)₅NH-, -(CH₂)₅NH(CH₂)_r-, O, S(O)_m, C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)-, 또는 -HNC(O)NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 시클로알킬, 헤테

로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 동일한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고; 인접한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고;

또는 L¹은 없고;

Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NR⁹R¹⁰, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

또는 Z는 식(Za) 또는 그 토토머로부터 선택되고:



상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R⁸은 각각의 경우에 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R⁹와 R¹⁰은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹¹ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬 또는 알콕시는 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -O-P(O)(OH)₂, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 NR¹⁶R¹⁷로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹²는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹³ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁶과 R¹⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R¹⁶과 R¹⁷은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로시클릴은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하고, 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R¹⁸은 수소 또는 알킬이고;

R¹⁹은 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬 및 시아노로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0, 1 또는 2이고;

s는 1 내지 6의 정수이고;

r은 1, 2, 3 또는 4이고;

t는 1, 2, 3 또는 4이고;

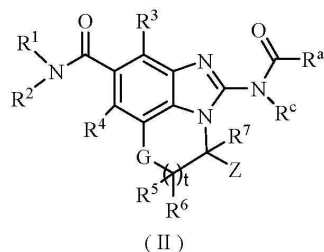
p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4인, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 2

제1항에 있어서,

식(II)의 화합물:



또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그이고;

상기 식에서:

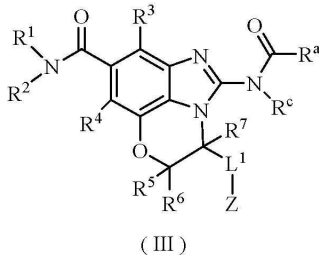
Z는 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, -NHC(O)O-벤질, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

G, R¹⁸, R¹⁹, t, R^a, R^c 및 R¹ 내지 R⁷은 각각 제1항에서 정의된 바와 같은, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 3

제1항에 있어서,

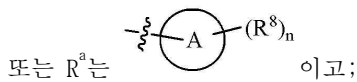
식(III)의 화합물:



또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그이고;

상기 식에서:

R^a는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;



고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^c는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹과 R²는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R³과 R⁴는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

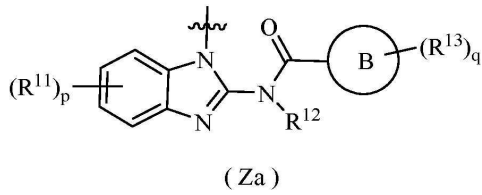
R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L¹은 알킬렌, 알케닐렌, NH, -(CH₂)_nNH-, O, S(O)_n, C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)- 또는 -HNC(O)NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 동일한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고; 인접한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고;

또는 L¹은 없고;

Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NR⁹R¹⁰, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

또는 Z는 식(Za) 또는 토토머로부터 선택되고:



상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R⁸ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R⁹와 R¹⁰은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹¹ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -C(O)NR^{14,15}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹²는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹³ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0, 1 또는 2이고;

s는 1 내지 6의 정수이고;

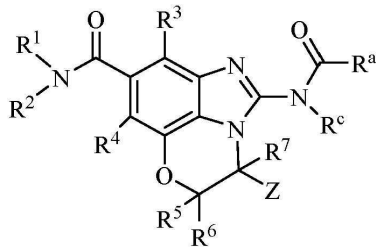
p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4인, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

식(IV)의 화합물:



(IV)

또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그이고;

상기 식에서:

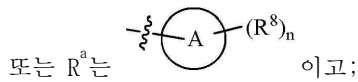
Z는 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NHC(O)O-벤질, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^a, R^c 및 R¹ 내지 R⁷은 각각 제1항에서 정의된 바와 같은, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a는 알킬이고, 여기에서 알킬은 비치환되거나 하나 이상의 카르복시산 (-CO₂H) 기로 치환되고;

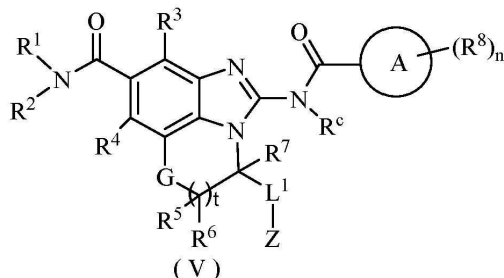


고리 A, R⁸ 및 n은 각각 제1항에서 정의된 바와 같은, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 6

제1항에 있어서,

식(V)의 화합물:



(V)

또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그이고;

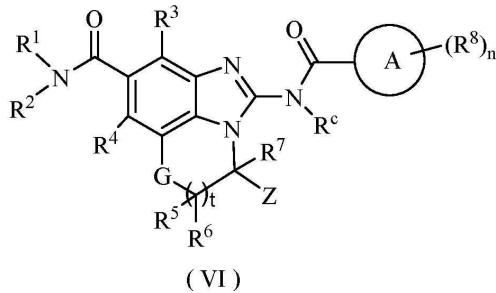
상기 식에서:

G, t, 고리 A, R^c, R¹ 내지 R⁸, L¹, Z 및 n은 각각 제1항에서 정의된 바와 같은, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

식(VI)의 화합물:



또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그이고;

상기 식에서:

Z는 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 옥소, $-C(O)OR^{18}$, R^{19} , $-NHC(O)O$ -벤질, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

G, R^{18} , R^{19} , t, 고리 A, R^c , R^1 내지 R^8 및 n은 각각 제1항에서 정의된 바와 같은, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 8

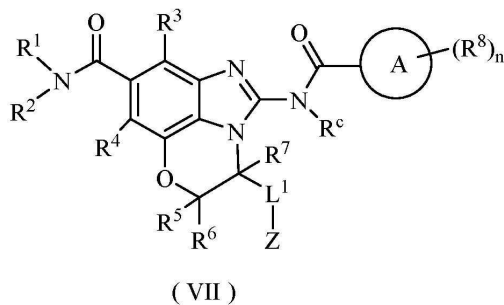
제1항, 제2항, 제6항, 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

t는 1인, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 9

제1항, 제3항, 제5항, 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

식(VII)의 화합물:



또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그이고;

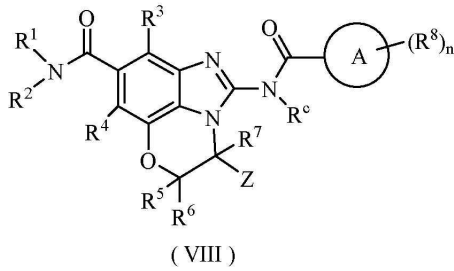
상기 식에서:

고리 A, R^c , R^1 내지 R^8 , L^1 , Z 및 n은 각각 제1항에서 정의된 바와 같은, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 10

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

식(VIII)의 화합물:



또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그이고;

상기 식에서:

Z는 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NHC(O)O-벤질, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

고리 A, R^c, R¹ 내지 R⁸ 및 n은 각각 제2항에서 정의된 바와 같은, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁷은 수소와 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 수소, 알킬 및 알케닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬은 비치환되거나 할로젠, 히드록실 및 -NHC(O)O-벤질로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹¹은 수소, 알콕시 및 -C(O)NR¹⁴R¹⁵로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알콕시는 비치환되거나 알콕시, 알케닐, 아미노, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -O-P(O)(OH)₂, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 NR¹⁶R¹⁷로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

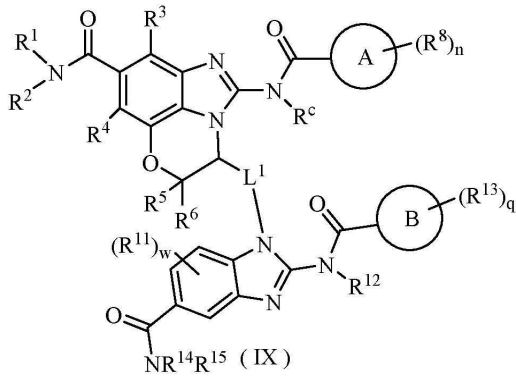
R¹⁶과 R¹⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R¹⁶과 R¹⁷은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로시클릴은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하는, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 14

제9항에 있어서,

식(IX)의 화합물:



또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그이고;

상기 식에서:

L¹은 -(CH₂)_sNH(CH₂)_r-, 알킬렌 및 알케닐렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 동일한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고; 인접한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고;

R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소와 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

w는 0, 1, 2 또는 3이고;

고리 A, 고리 B, R^c, R¹ 내지 R⁶, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, r, s, n 및 q는 각각 제3항에서 정의된 바와 같은, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 15

제1항, 제3항, 제6항, 또는 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

L¹은 알킬렌과 알케닐렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 할로젠 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁸은 수소 또는 알킬이고; R¹⁹는 비치환되거나 알킬 또는 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 헤테로아릴이고;

바람직하게는, L¹은 알킬렌과 알케닐렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 하나 이상의 히드록시로 치환되는, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는 헤테로아릴과 아릴, 바람직하게는 피라졸릴 또는 이미다졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 B는 헤테로아릴과 아릴, 바람직하게는 피라졸릴 또는 이미다졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

R^c 는 수소와 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 과 R^2 는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소와 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬은 비치환되거나 하나 이상의 히드록시로 치환되는, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 은 동일하거나 상이하고, 각각은 독립적으로 수소인, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

R^8 은 각각의 경우에 수소와 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 22

제1항, 제2항, 제6항, 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

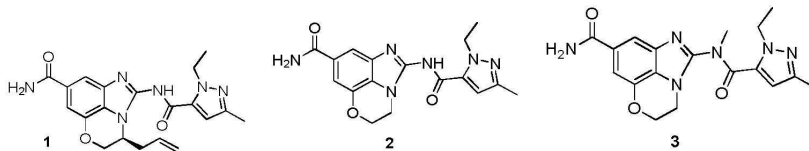
여기에서 G는 NR^b 이고;

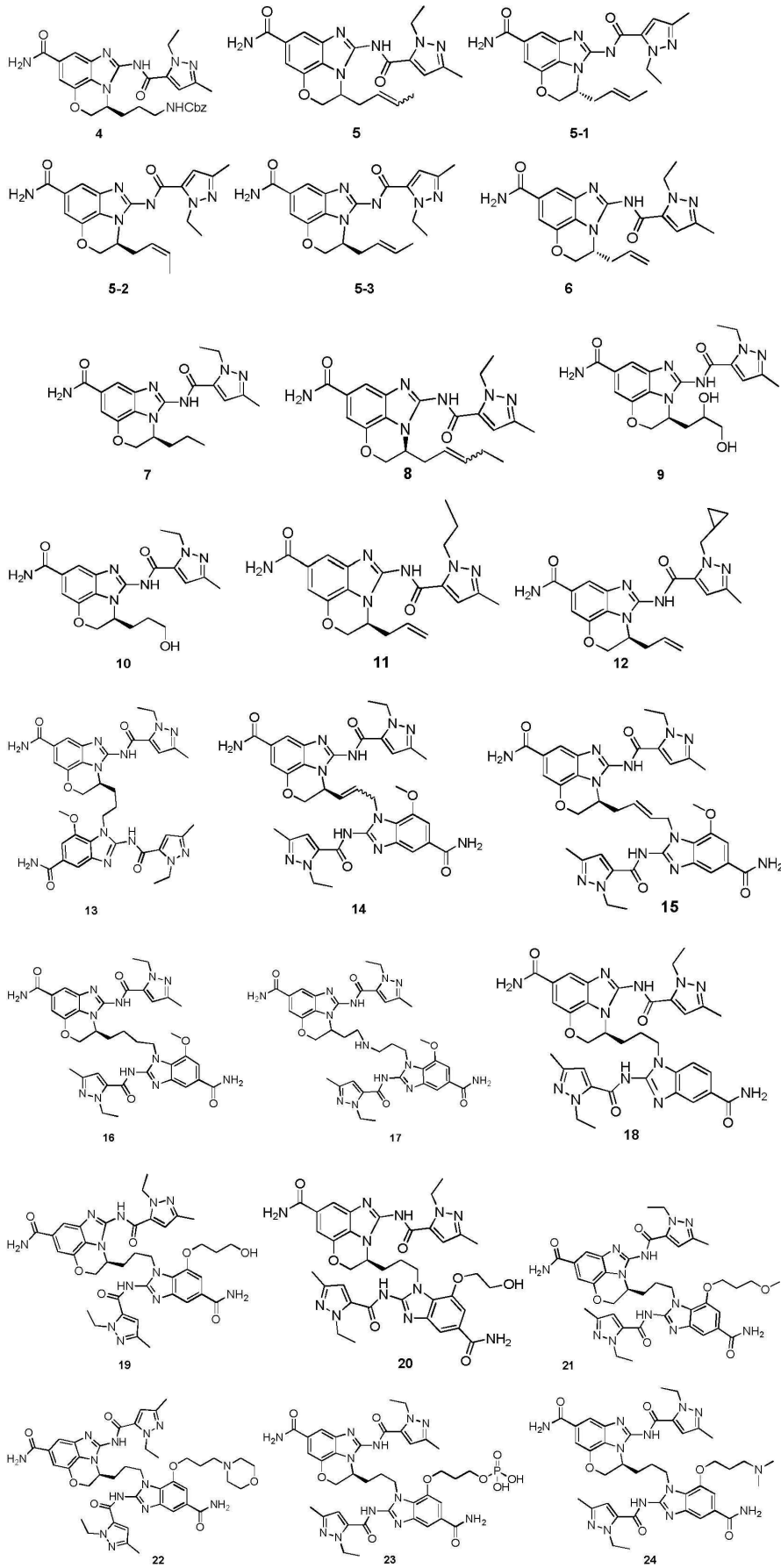
R^b 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시알킬 및 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 R^b 는 수소, 알킬, 또는 알콕시알킬인, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

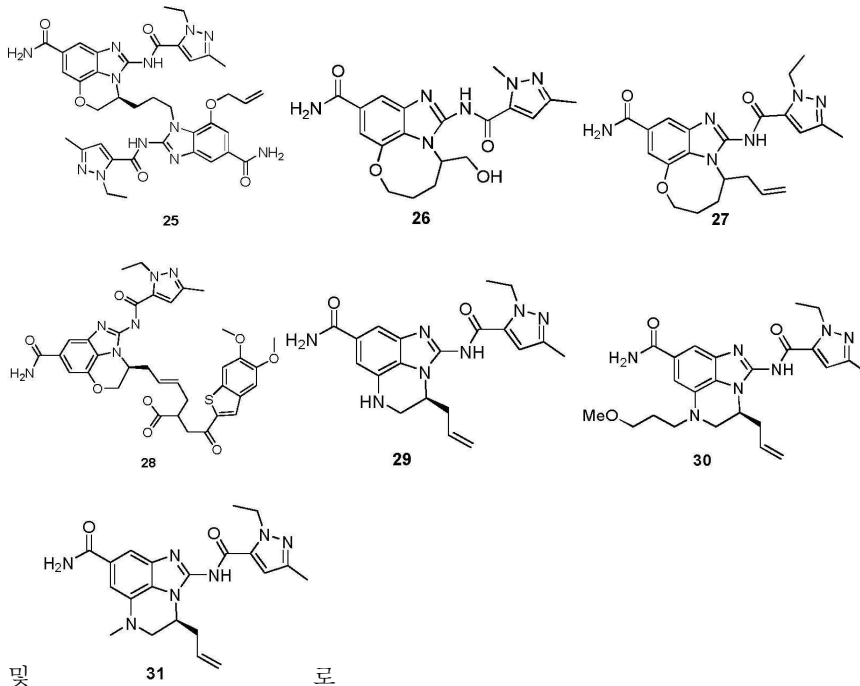
청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물은:





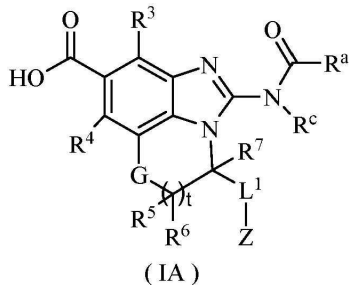


및 31 로

이루어지는 군으로부터 선택되는, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.


청구항 24

식(IA)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그로서,



상기 식에서:

R^a는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

또는 R^a는  이고;

고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

G는 0 또는 NR^b이고;

R^b는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시알킬 및 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 알콕시알킬은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R⁶는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R³과 R⁴는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

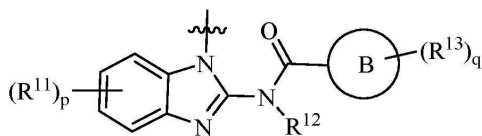
R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L¹은 알킬렌, 알케닐렌, NH, -(CH₂)_sNH-, -(CH₂)_sNH(CH₂)_r-, O, S(O)_m, C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)- 또는 -HNC(O)NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 동일한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고; 인접한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고;

또는 L¹은 없고;

Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NR⁹R¹⁰, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

또는 Z는 식(Za) 또는 토토머로부터 선택되고:



(Za)

상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R⁸ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R⁹와 R¹⁰은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹¹ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬 또는 알콕시는 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -O-P(O)(OH)₂, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 NR¹⁶R¹⁷로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹²는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹³ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁶과 R¹⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R¹⁶과 R¹⁷은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로시클릴은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하고, 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R¹⁸은 수소 또는 알킬이고;

R¹⁹는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬 및 시아노로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0, 1 또는 2이고;

s는 1 내지 6의 정수이고;

r은 1, 2, 3 또는 4이고;

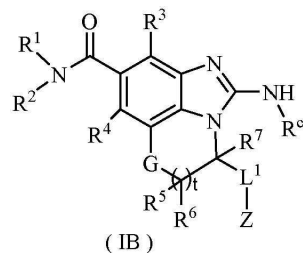
t는 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4인, 식(IA)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 25

식(IB)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그로서,



상기 식에서:

G는 0 또는 NR^b이고;

R^b는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시알킬 및 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에

서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 알콕시알킬은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^c는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹과 R²는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R³과 R⁴는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

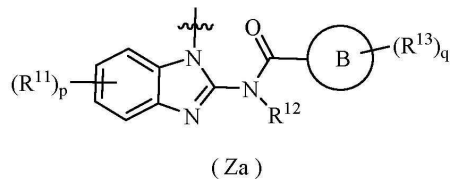
R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L¹은 알킬렌, 알케닐렌, NH, -(CH₂)_sNH-, -(CH₂)_sNH(CH₂)_r-, O, S(O)_m, C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)- 또는 -HNC(O)NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 동일한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고; 인접한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고;

또는 L¹은 없고;

Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NR⁹R¹⁰, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

또는 Z는 식(Za) 또는 토토머로부터 선택되고:



상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R⁹와 R¹⁰은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹¹ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬 또는 알콕시는 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -O-P(O)(OH)₂, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 NR¹⁶R¹⁷로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹²는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹³ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁶과 R¹⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R¹⁶과 R¹⁷은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로시클릴은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하고, 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R¹⁸은 수소 또는 알킬이고;

R¹⁹는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬 및 시아노로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

m은 0, 1 또는 2이고;

s는 1 내지 6의 정수이고;

r은 1, 2, 3 또는 4이고;

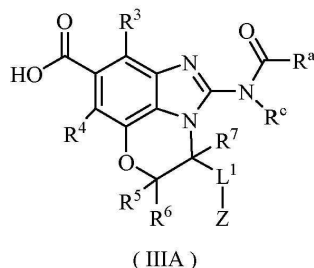
t는 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4인, 식(IIb)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

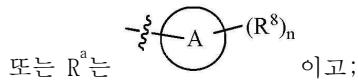
청구항 26

식(IIIA)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그로서,



상기 식에서:

R^a는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;



고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^c는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R³과 R⁴는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

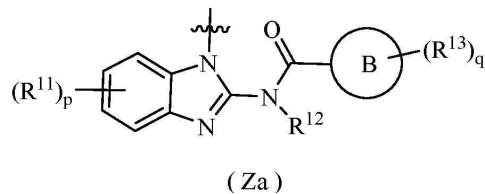
R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L¹은 알킬렌, 알케닐렌, NH, -(CH₂)_nNH-, O, S(O)_m, C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)- 또는 -HNC(O)NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 동일한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고; 인접한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고;

또는 L¹은 없고;

Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NR⁹R¹⁰, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

또는 Z는 식(Za) 또는 토토머로부터 선택되고:



상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R⁸ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R⁹와 R¹⁰은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹¹ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹²는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹³ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0, 1 또는 2이고;

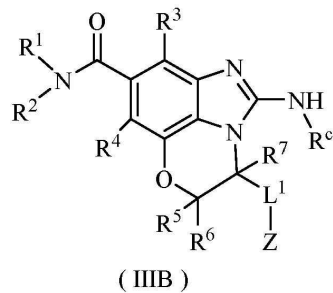
s는 1 내지 6의 정수이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4인, 식(IIIA)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 27

식(IIIB)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그로서,



상기 식에서:

R⁶는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹과 R²는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R³과 R⁴는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

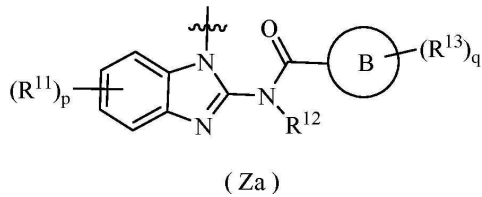
L¹은 알킬렌, 알케닐렌, NH, -(CH₂)_nNH-, O, S(O)_m, C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)- 또는 -HNC(O)NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬,

아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 동일한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고; 인접한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고;

또는 L¹은 없고;

Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NR⁹R¹⁰, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

또는 Z는 식(Za) 또는 토토머로부터 선택되고:



상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R⁹와 R¹⁰은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹¹ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹²는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹³ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

m은 0, 1 또는 2이고;

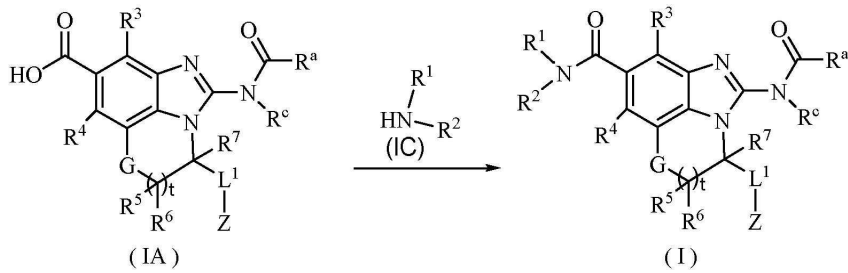
s는 1 내지 6의 정수이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4인, 식(IIIB)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 28

제1항에 따른 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 제조하는 방법으로서,

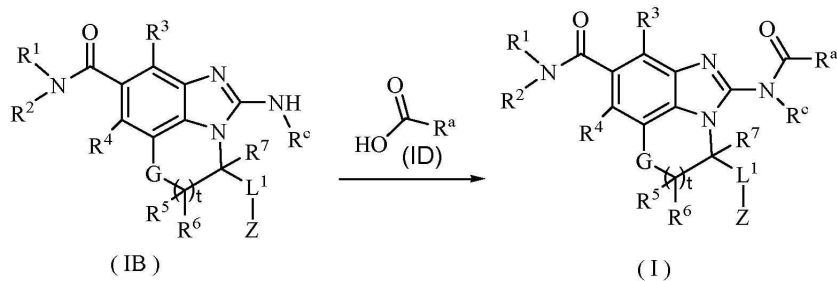


식(IA)의 화합물을 식(IC)의 화합물과 반응시켜 식(I)의 화합물을 획득하는 단계를 포함하고;

상기 식에서, G, t, R^a, R^c, R¹ 내지 R⁷, L¹ 및 Z는 각각 제1항에서 정의된 바와 같은, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 제조하는 방법.

청구항 29

제1항에 따른 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 제조하는 방법으로서,

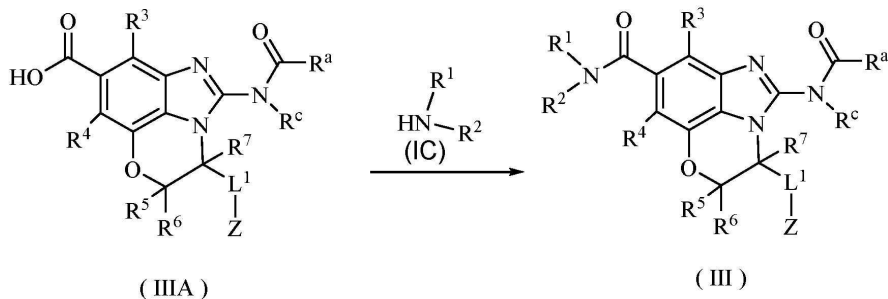


식(IB)의 화합물을 식(ID)의 화합물과 반응시켜 식(I)의 화합물을 획득하는 단계를 포함하고,

상기 식에서, G, t, R^a, R^c, R¹ 내지 R⁷, L¹ 및 Z는 각각 제1항에서 정의된 바와 같은, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 제조하는 방법.

청구항 30

제3항에 따른 식(III)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 제조하는 방법으로서,

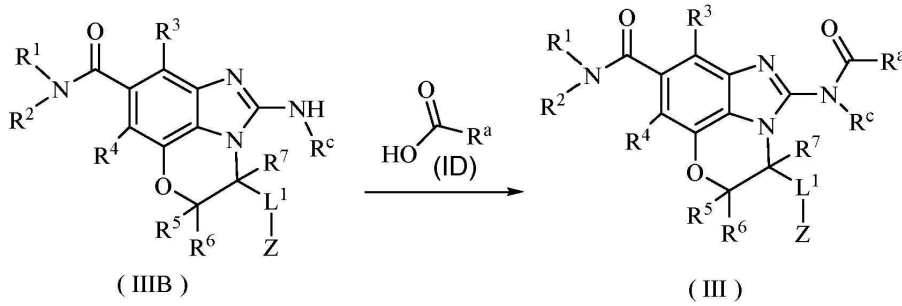


식(IIIA)의 화합물을 식(IC)의 화합물과 반응시켜 식(III)의 화합물을 획득하는 단계를 포함하고,

상기 식에서, R^a, R^c, R¹ 내지 R⁷, L¹ 및 Z는 각각 제3항에서 정의된 바와 같은, 식(III)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 제조하는 방법.

청구항 31

제3항에 따른 식(III)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 제조하는 방법으로서,



식(IIIB)의 화합물을 식(ID)의 화합물과 반응시켜 식(III)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하고,

상기 식에서, R^a, R^c, R¹ 내지 R⁷, L¹ 및 Z는 각각 제3항에서 정의된 바와 같은, 식(III)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 제조하는 방법.

청구항 32

약학 조성물(pharmaceutical composition)로서,

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 치료 유효량의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그와,

하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 다른 부형제를

포함하는, 약학 조성물.

청구항 33

STING 작용제(agonist)로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그.

청구항 34

STING의 조절이 유익한 질병, 예를 들어, 암, 전암성 병증(pre-cancerous disorders), B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 인플루엔자, 인간 면역결핍 바이러스 감염, AIDS, 염증, 감염성 질병의 치료를 위한 약제의 제조, 및 면역원성 조성물(immunogenic composition) 또는 백신 보조제(vaccine adjuvant)로서의, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그, 또는 제32항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 35

제34항에 있어서,

질병 또는 병증은 암, 전암성 증후군(pre-cancerous syndromes), 및 바이러스성 감염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 36

STING를 자극하는 방법에 있어서,

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 치료 유효량의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그, 또는 제32항에 따른 약학 조성물을, 이를 필요로 하는 피험자에게 투여하는 단계를

포함하는, STING를 자극하는 방법.

청구항 37

STING 매개 질병 또는 병증을 치료하는 방법에 있어서,

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 치료 유효량의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능

한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그, 또는 제32항에 따른 약학 조성물을, 이를 필요로 하는 피험자에게 투여하는 단계를

포함하는, STING 매개 질병 또는 병증을 치료하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,

질병 또는 병증은 암, 전암성 증후군, 및 바이러스성 감염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, STING 매개 질병 또는 병증을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2018년 6월 28일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/691,208에 대해 35 U.S.C. § 119(e)에 따라 우선권을 주장하고, 그 개시내용은 본원에 전부 참조로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 인터페론 유전자 자극제(stimulator of interferon genes, STING)의 작용제로서의 접합 삼중고리형 헤테로사이클(fused tricyclic heterocycles)과 제조 방법, 약학 조성물, 및 STING의 조절이 유익한 질병, 예를 들어, 암, 전암성 병증(pre-cancerous disorders), B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 인플루엔자, 인간 면역결핍 바이러스 감염, AIDS, 염증, 및 감염성 질병의 치료를 위한 그 의학적 용도, 또는 면역원성 조성물(immunogenic composition) 또는 백신 보조제(vaccine adjuvant)로서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 척추동물은 미생물을 방어하거나 선천 면역 및 적응 면역에 의해 세포 또는 조직 손상으로부터의 신호에 반응한다. 선천 면역(innate immunity)은 항원 특이성을 갖지 않고, 항원이 체내에 나타난 직후 방어 메커니즘을 실행한다. 적응 면역(adaptive immunity)은 완전한 반응을 생성하는 시간을 필요로 하지만, 항원 특이적이고 오래 지속된다. 항원이 처리되고 인식되면, 적응 면역 체계는 그 항원을 공격하도록 특정하게 설계된 한 세트의 면역 세포를 활용한다. 적응 면역 반응의 진행 중에, 기억 면역 세포가 생성되고, 이는 항원에 대한 재노출(re-exposure)에 보다 빠르고 효과적인 반응을 허용한다. 선천 면역 체계는 우리의 적응 면역 체계를 활성화하는 데 필요하다. 선천 면역과 적응 면역에 관여하는 수많은 분자와 세포는 협력하여 작용한다(*Shanker A. and Marincola F., Cancer Immunol. Immunother., 2011, 60: 1061-1074*).

[0006] 선천 면역은 병원체에 존재하는 병원체 관련 분자 패턴(PAMP)이 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptors, PRRs)에 의해 인식될 때 시작된다(*Medzhitov, R. J. Immunol. 2013, 191, 4473-4474*). 다양한 종양 유래 항원(tumor-derived antigen)을 포함하는 일부 내인성 손상 관련 분자 패턴(endogenous damage-associated molecular patterns, DAMPs)도 이러한 PRRs에 의해서 또한 인식될 수 있다(*Matzinger, P., Science 2002, 296: 301-305*). 병원체와 비정상 세포로부터의 유리 사이토솔 DNA(free cytosolic DNA)는 DNA 센서에 의해 인식될 수 있다. cGAS(고리형 GMP-AMP 신타아제)는 중요한 DNA 센서인 것으로 나타났고, 유리 사이토솔 DNA를 고리형 디-뉴클레오티드(cyclic di-nucleotides, CDN) 2'3'-GAMP로 촉매 작용을 한다(*Ng KW., et al, Trends in Immunology, 2018, 39: 44-54*).

[0007] 인터페론 유전자 자극제(STING; MITA와 MPYS로도 알려져 있고, TMEM173에 의해 암호화됨)는 소포체(endoplasmic reticulum, ER)와 관련된 신호 분자(signaling molecule)이다. cGAS에 의해 생성된 고리형 디뉴클레오티드(CDNs)뿐만 아니라, 사이토솔 내의 세균성 고리형 디-AMP(c-디-AMP) 또는 c-디-GMP에 결합하면, STING은 형태 변화(conformational change)를 거치고 TBK1과 복합체를 형성한다. 이 복합체는 ER에서 핵 주위의 골지(perinuclear golgi)로 전위된 다음, IRF3을 인산화시키고, 이는 이량체화되어 핵 안으로 들어가서 I형 IFNs의 전사를 개시한다. TBK1은 또한 단백질 IκB 상의 잔기를 인산화시켜, 그것의 분해를 일으키고, 이는 NF-κB의 활성화 및 핵으로의 전좌(translocation)를 유발하고, TNF α, IL-6, 및 IL-1β와 같은 전염증성 사이토카

인(pro-inflammatory cytokine)의 전사를 유발한다(Ahn J. and Barber G., *Current Opinion in Immunology* 2014, 31:121-126). 축적된 증거는 STING 의존 신호가 항종양 면역을 촉진하는 데 중요하다는 것을 나타낸다. STING 결핍 쥐는 야생형 쥐와 비교했을 때 관찰된 종양 거부를 감소시켰다(Woo S. et al, *Immunity*, 2014, 41:830-842). STING의 활성화는 다양한 유형의 쥐 종양의 성장을 크게 억제하였다(Corrales et al., *Cell Reports*, 2015, 11:1018-1030).

[0008] STING에 의해 매개된 항종양 활성화는 적어도 부분적으로 I형 IFNs을 통해서이다(Corrales L. and Gajewski F., *Clin. Cancer Res.*, 2015, 21: 4774-4779). 면역 세포에 대한 I형 IFNs(IFN α/β)의 효과는 잘 입증되어 있다. IFN α/β 에 결합하면, IFN α/β 수용체는 일련의 이벤트를 활성화하고, IFN 자극 반응 요소(IFN-stimulated response elements, ISRE)에 의해 조절되는 매우 다양한 유전자의 전사를 유도하여, 다양한 유형의 면역 세포를 조절한다. 특히, I형 IFNs은 교차 프라이밍(cross-priming)을 촉진하고, 효과기 T 세포(effector T cell) 기능 및 확장을 향상시키며, 기억력 발달(memory development)을 조정하여, 선천 면역을 적응 면역과 결합시킨다(Zitvogel L. et al, *Nature Reviews Immunology*, 2015, 15: 405-414). I형 IFNs은 다양한 유형의 암에서 항종양 면역에 기여한다(Parker B. et al., *Nat Rev Cancer*, 2016, 16:131-144). TNF α 는 STING의 활성화로 관찰되는 치료 효과에 대한 다른 중요한 기여인자일 수 있다(Francica B. et al., *Cancer Immunol Res.*, 2018, 6: 1-12).

[0009] STING 조절인자(modulator)를 개시하는 특허 출원은 WO2010017248, WO2013166000, WO2017175147, 및 WO2017175156을 포함한다.

발명의 내용

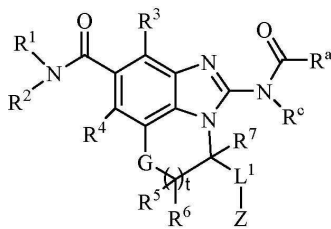
해결하려는 과제

[0010] 요약하면, STING 활성화는 선천 면역 및 적응 면역 반응에 상당한 영향을 미칠 수 있어서, 암 및 바이러스성 감염과 같은 다른 질병의 치료에 유익한 영향을 미칠 수 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은, STING 작용제 및 STING의 조절이 유익한 질병, 예를 들어, 암, 전암성 병증, B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 인플루엔자, 인간 면역결핍 바이러스 감염, AIDS, 염증, 및 다른 감염성 질병의 치료를 위한 치료제로서 유용한 아래 식(I)으로 표시된 바와 같은 새로운 종류의 접합 삼중고리형 헤테로사이클 화합물을 제공한다. 이들 화합물은 면역원성 조성물 또는 백신 보조제로도 사용될 수 있다.

[0012] 따라서, 일 양상에서, 본 발명은 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머(tautomer), 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그(prodrug), 또는 용매 화합물(solvate)을 제공하고;



(I)

[0013]

[0014] 상기 식에서:

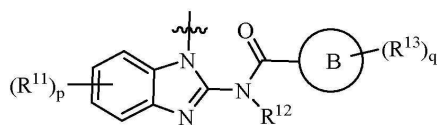
[0015] R^a는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;



[0016] 또는 R^a는 이고;

[0017] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

- [0018] G는 O 또는 NR^b이고;
- [0019] R^b는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시알킬 및 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 알콕시알킬은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0020] R^c는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0021] R¹과 R²는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0022] R³과 R⁴는 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0023] R⁵, R⁶ 및 R⁷은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0024] L¹은 알킬렌, 알케닐렌, NH, -(CH₂)_sNH-, -(CH₂)_sNH(CH₂)_r-, O, S(O)_m, C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)-, 및 -HNC(O)NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고; 동일한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고; 인접한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고;
- [0025] 또는 L¹은 없고;
- [0026] Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NR⁹R¹⁰, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0027] 또는 Z는 식(Za) 또는 그 토포머이고:



(Za)

- [0028]
- [0029] 상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0030] R⁸은 각각의 경우에 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는

군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

- [0031] R^9 와 R^{10} 은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0032] R^{11} 은 각각의 경우에 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬 또는 알콕시는 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -O-P(O)(OH)₂, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 NR¹⁶R¹⁷로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0033] R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0034] R^{13} 은 각각의 경우에 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0035] R^{14} 와 R^{15} 는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0036] R^{16} 과 R^{17} 은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0037] 또는 R^{16} 과 R^{17} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로시클릴은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하고, 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0038] R^{18} 은 수소 또는 알킬이고;
- [0039] R^{19} 는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬 및 시아노로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0040] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0041] m은 0, 1 또는 2이고;
- [0042] s는 1 내지 6의 정수이고;
- [0043] r은 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0044] t는 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0045] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0046] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.
- [0047] 다른 양상에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 구현예에서의 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적

으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그, 및 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 다른 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0048] 다른 양상에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 구현예에서의 치료 유효량의 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 프로드러그, 또는 조성물을, 이를 필요로 하는 피험자(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는, STING 매개 질병 또는 병증(disorder)을 치료하는 방법을 제공한다.

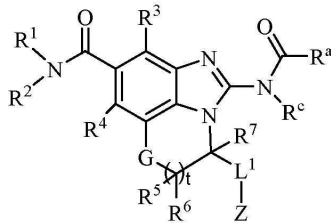
[0049] 다른 양상에서, 본 발명은, STING 매개 질병 또는 병증을 치료하기 위한 약제(medicament)의 제조에서, 본원에 개시된 임의의 구현예에서의 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그의 용도를 제공한다.

[0050] STING 매개 질병 또는 병증은 다양한 암, 전암성 증후군(pre-cancerous syndromes), 및 바이러스성 감염, 예를 들어, B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 인플루엔자, 인간 면역결핍 바이러스 감염, AIDS, 염증, 감염성 질병 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0051] 본 발명의 다른 양상과 이점은 상세한 설명, 실시예, 및 청구범위를 통해 더 잘 이해될 것이다.

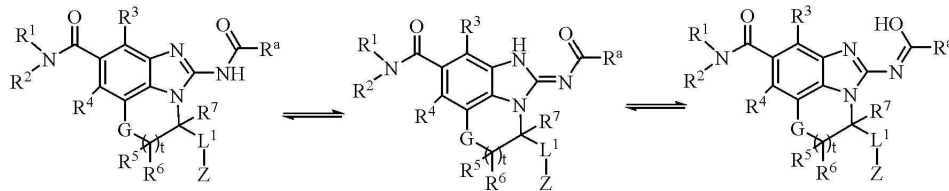
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 본 발명은, 일 양상에서, 위에 정의된 바와 같은 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그, 또는 용매 화합물을 제공한다:



[0053] (I)

[0054] 예시 목적을 위해, R^c가 수소인 경우, 화합물은 임의의 토토머 형태 (I), (I'), 또는 (I''), 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있고, 이들 모두는 본 발명에 의해 포함된다.



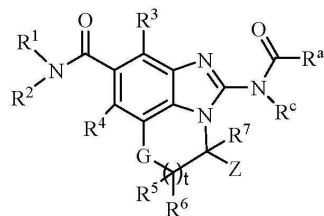
[0055] (I)

(I')

(I'')

[0056] 상기 식에서: R^a, L¹, Z 및 R¹ 내지 R⁷ 각각은 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0057] 일 구현예에서, L¹은 결합(bond)이고, 식(I)의 화합물은 식(II):



[0058] (II)

[0059] 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 추가로 특징으로 하고;

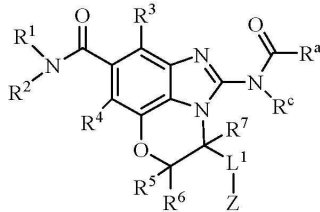
[0060] 상기 식에서:

[0061] Z는 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬,

시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 옥소, $-C(O)OR^{18}$, R^{19} , $-NHC(O)O$ -벤질, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0062] G , R^{18} , R^{19} , t , R^a , R^c 및 R^1 내지 R^7 은 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0063] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물은 식(III)을 추가로 특징으로 하고:



(III)

[0064]

[0065] 상기 식에서:

[0066] R^a 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;



[0067] 또는 R^a 는 이고;

[0068] 고리 A 는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0069] R^c 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0070] R^1 과 R^2 는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0071] R^3 과 R^4 는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

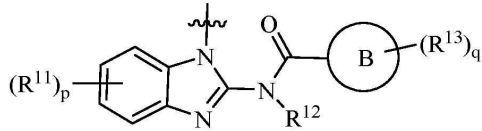
[0072] R^5 , R^6 및 R^7 은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0073] L^1 은 알킬렌, 알케닐렌, NH , $-(CH_2)_sNH-$, O , $S(O)_m$, $C(O)$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$ 또는 $-HNC(O)NH-$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고; 동일한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고; 인접한 탄소 상의 2개의 치환기는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고;

[0074] 또는 L^1 은 없고;

[0075] Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, $-NR^9R^{10}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0076] 또는 Z는 식(Za) 또는 토토머로부터 선택되고:



(Za)

[0077] 상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0079] R^8 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0080] R^9 와 R^{10} 은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0081] R^{11} 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0082] R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0083] R^{13} 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0084] R^{14} 와 R^{15} 는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0085] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0086] m은 0, 1 또는 2이고;

[0087] s는 1 내지 6의 정수이고;

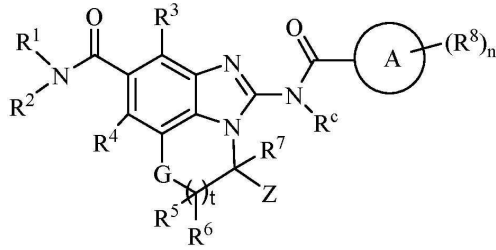
[0088] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0089] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0103] 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 추가로 특징으로 하고;
 [0104] 상기 식에서:

[0105] G, t, 고리 A, R^c, R¹ 내지 R⁸, L¹, Z 및 n은 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0106] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물은 식(VI):

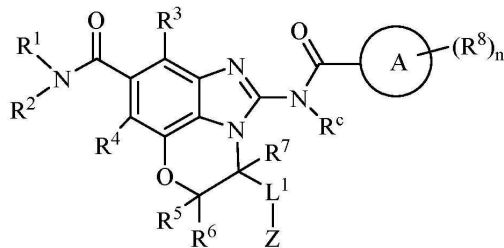


[0107] (VI)
 [0108] 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 추가로 특징으로 하고;
 [0109] 상기 식에서:

[0110] Z는 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, -NHC(O)O-벤질, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0111] G, R¹⁸, R¹⁹, t, 고리 A, R^c, R¹ 내지 R⁸ 및 n은 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

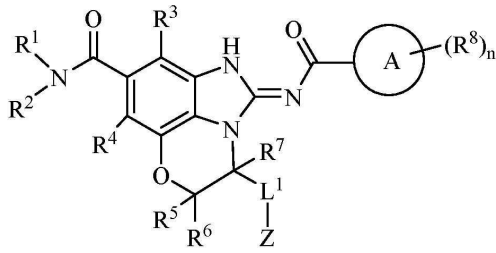
[0112] 다른 구현예에서, 식(I) 또는 식(III)의 화합물은 식(VII):



[0113] (VII)
 [0114] 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 추가로 특징으로 하고;
 [0115] 상기 식에서:

[0116] 고리 A, R^c, R¹ 내지 R⁸, L¹, Z 및 n은 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0117] 다른 구현예에서, R^c는 수소이고, 식(VII)의 화합물은 식(VII'):



(VII')

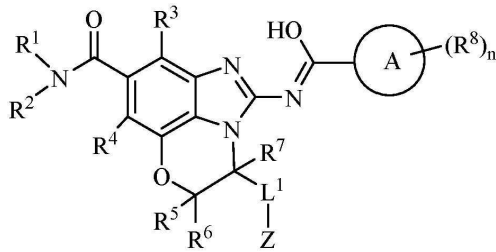
[0118]

[0119] 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 추가로 특징으로 하고;

[0120] 상기 식에서:

[0121] 고리 A, R^c, R¹ 내지 R⁸, L¹, Z 및 n은 각각 식(VII)에서 정의된 바와 같다.

[0122] 다른 구현예에서, R^c는 수소이고, 식(VII)의 화합물은 식(VII''):



(VII'')

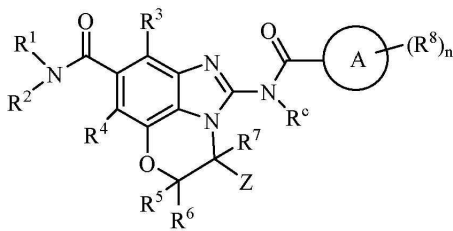
[0123]

[0124] 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 추가로 특징으로 하고;

[0125] 상기 식에서:

[0126] 고리 A, R^c, R¹ 내지 R⁸, L¹, Z 및 n은 각각 식(VII)에서 정의된 바와 같다.

[0127] 다른 구현예에서, 식(I) 또는 식(III)의 화합물은 식(VIII):



(VIII)

[0128]

[0129] 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 추가로 특징으로 하고;

[0130] 상기 식에서:

[0131] Z는 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬, 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NHC(O)O-벤질, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0132] 고리 A, R^b, R^c, R¹ 내지 R⁸ 및 n은 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0133] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, R⁷은 수소와 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0134] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, Z는 수소, 알킬 및 알케닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알킬은 비치환되거나 할로젠, 히드록실 및 -NHC(O)O-벤질로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환된다.

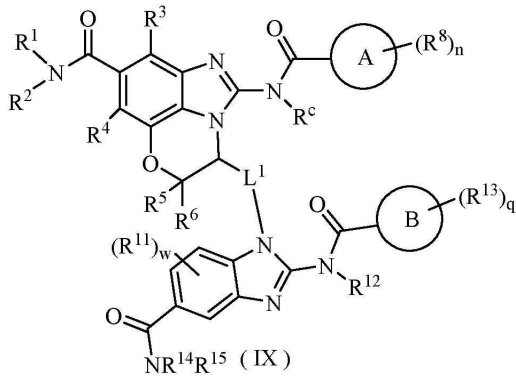
[0135] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, R¹¹은 수소, 알콕시 및 -C(O)NR¹⁴R¹⁵로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기에서 알콕시는 비치환되거나 알콕시, 알케닐, 아미노, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -O-P(O)(OH)₂, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 NR¹⁶R¹⁷로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0136] R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0137] R¹⁶과 R¹⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0138] 또는 R¹⁶과 R¹⁷은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로시클릴은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유한다.

[0139] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물은 식(IX):



[0140]

[0141] 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 추가로 특징으로 하고;

[0142] 상기 식에서:

[0143] L¹은 -(CH₂)_sNH(CH₂)_r-, 알킬렌 및 알케닐렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0144] R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소와 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0145] w는 0, 1, 2 또는 3이고;

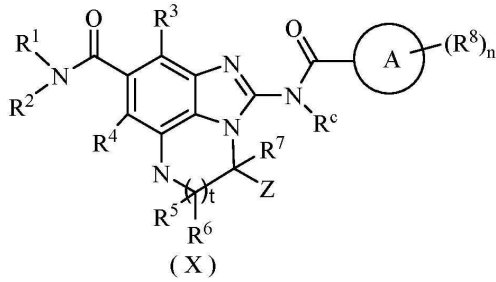
[0146] 고리 A, 고리 B, R^c, R¹ 내지 R⁶, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, r, s, n 및 q는 각각 식(I)에서 정의된 바와 같고;

[0147] 바람직하게는, R¹¹은 수소 또는 알콕시로부터 선택되고; 여기에서 알콕시는 비치환되거나 알콕시, 알케닐, 아미노, 히드록시, -O-P(O)(OH)₂ 및 NR¹⁶R¹⁷로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0148] R¹⁶과 R¹⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0149] 또는 R¹⁶과 R¹⁷은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로시클릴은 N, O 및 S 로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유한다.

[0150] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물은 식(X):

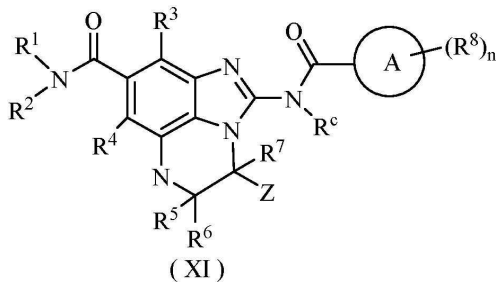


[0151]

[0152] 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 추가로 특징으로 하고;

[0153] 상기 식에서, t, 고리 A, R^c, R¹ 내지 R⁸, L¹, Z 및 n은 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0154] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물은 식(XI):



[0155]

[0156] 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 추가로 특징으로 하고;

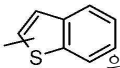
[0157] 상기 식에서, 고리 A, R^c, R¹ 내지 R⁸, L¹, Z 및 n은 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0158] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, t는 1이다.

[0159] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, L¹은 알킬렌과 알케닐렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로겐과 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환된다.

[0160] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, L¹은 알킬렌과 알케닐렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 할로겐 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

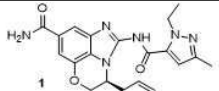
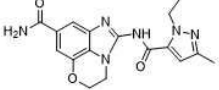
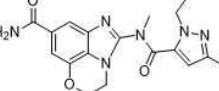
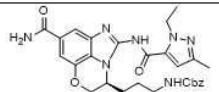
[0161] R¹⁸은 수소 또는 알킬이고; R¹⁹는 비치환되거나 알킬 또는 알콕시로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴이고, 바람직하게는, R¹⁹는 비치환되거나 알킬 또는 알콕시로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤테로아릴이고, 바람직하게는, R¹⁹는 알킬 또는 알콕시로부터 선택된 하나 이상, 바람직

하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 의 기이고;

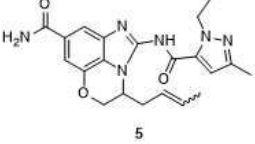
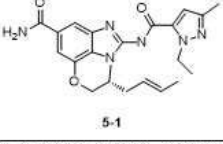
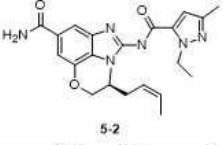
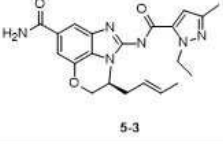
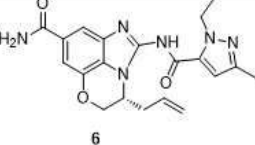
[0162] 바람직하게는, L¹은 알킬렌과 알케닐렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 히드록시로 치환

된다.

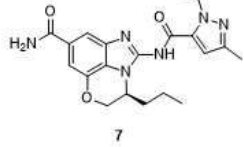
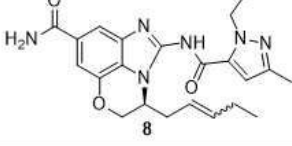
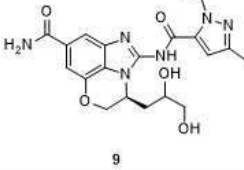
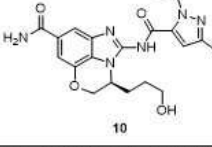
- [0163] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, 고리 A는 헤테로아릴과 아릴, 바람직하게는 피라졸릴 또는 이미다졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0164] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, 고리 B는 헤테로아릴과 아릴, 바람직하게는 피라졸릴 또는 이미다졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0165] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, R^c는 수소와 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0166] 본 발명의 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, R¹과 R²는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소와 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬은 비치환되거나 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 히드록시로 치환된다.
- [0167] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, R³, R⁴, R⁵ 또는 R⁶은 각각 수소이다.
- [0168] 다른 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그에서, R⁸은 각각의 경우에 수소와 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0169] 본 발명의 예시적인 화합물은 다음 또는 이의 토토머, 라세미체(racemate), 거울상 이성질체(enantiomer), 부분 입체 이성질체(diastereomer), 또는 이들의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:

실시예 번호	구조 및 명칭
1	 <p>(S)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 1</p>
2	 <p>2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 2</p>
3	 <p>2-(1-에틸-N,3-디메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 3</p>
4	 <p>(S)-벤질 (3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)카바메이트 4</p>

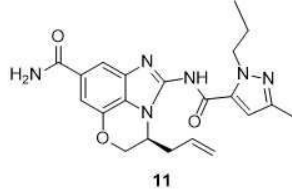
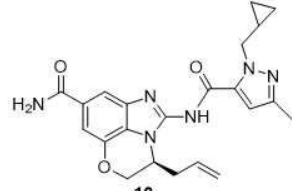
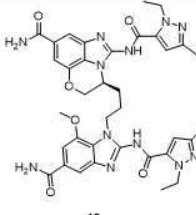
[0170]

5	 <p style="text-align: center;">5</p>
	<p>3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4- 디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 5</p>
	 <p style="text-align: center;">5-1</p>
	<p>(<i>R,E</i>)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)- 3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 5-1</p>
	 <p style="text-align: center;">5-2</p>
	<p>(<i>S,Z</i>)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)- 3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 5-2</p>
	 <p style="text-align: center;">5-3</p>
	<p>(<i>S,E</i>)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)- 3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 5-3</p>
6	 <p style="text-align: center;">6</p>
	<p>(<i>R</i>)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4- 디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 6</p>

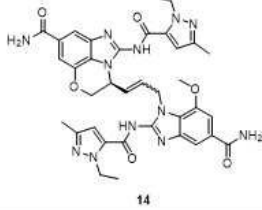
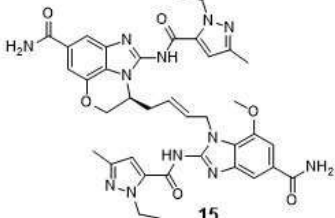
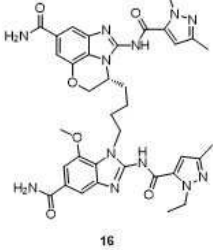
[0171]

<p>7</p>	 <p>7</p> <p>(S)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3-프로필-3,4- 디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 7</p>
<p>8</p>	 <p>8</p> <p>(S)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3-(펜트-2-엔-1-일)- 3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 8</p>
<p>9</p>	 <p>9</p> <p>(3S)-3-(2,3-디히드록시프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7- 카르복스아미드 9</p>
<p>10</p>	 <p>10</p> <p>(S)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3-(3- 히드록시프로필)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7- 카르복스아미드 10</p>

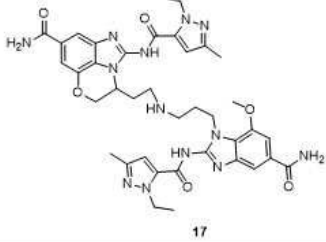
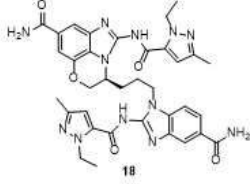
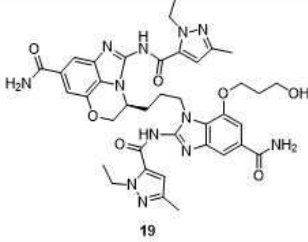
[0172]

<p>11</p>	 <p style="text-align: center;">11</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-알릴-2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4- 디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 11</p>
<p>12</p>	 <p style="text-align: center;">12</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-알릴-2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7- 카르복스아미드 12</p>
<p>13</p>	 <p style="text-align: center;">13</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7- 메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7- 카르복스아미드 13</p>

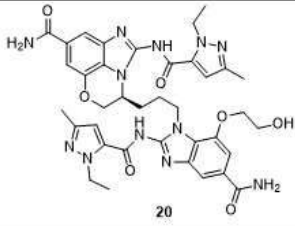
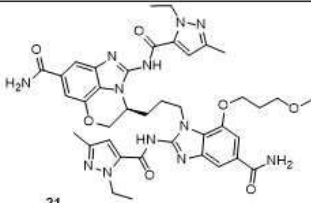
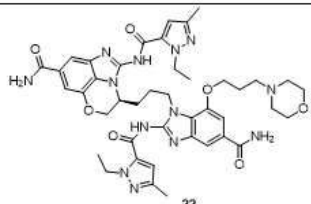
[0173]

<p>14</p>	 <p>14</p> <p>(<i>S</i>)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)프롭-1-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2<i>a</i>-디아자아제나프틸렌-7-카르복스아미드 14</p>
<p>15</p>	 <p>15</p> <p>(<i>S,E</i>)-3-(4-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2<i>a</i>-디아자아제나프틸렌-7-카르복스아미드 15</p>
<p>16</p>	 <p>16</p> <p>(<i>R</i>)-3-(4-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2<i>a</i>-디아자아제나프틸렌-7-카르복스아미드 16</p>

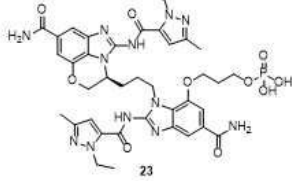
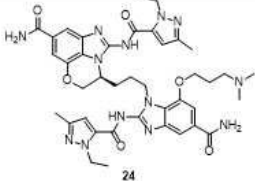
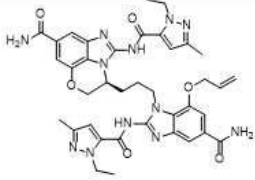
[0174]

<p>17</p>	 <p>3-(2-((3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)프로필)아미노)에틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 17</p>
<p>18</p>	 <p>(<i>S</i>)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 18</p>
<p>19</p>	 <p>(<i>S</i>)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 19</p>

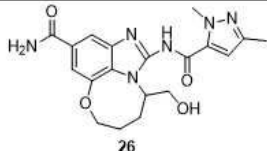
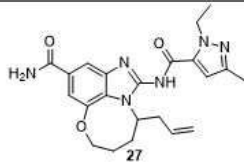
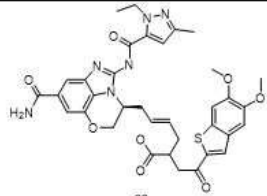
[0175]

<p>20</p>	 <p style="text-align: center;">20</p>
	<p>(S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(2-히드록시에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 20</p>
<p>21</p>	 <p style="text-align: center;">21</p>
	<p>(S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 21</p>
<p>22</p>	 <p style="text-align: center;">22</p>
	<p>(S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 22</p>


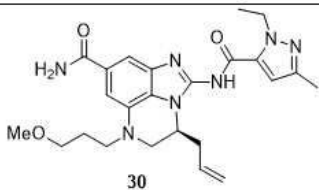
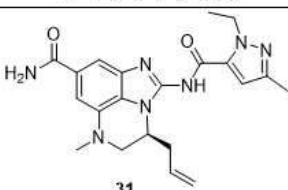
[0176]

<p>23</p>	 <p>(S)-3-((5-카바모일-1-(3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 이수소 포스페이트 23</p>
<p>24</p>	 <p>(S)-3-(3-(5-카바모일-7-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 24</p>
<p>25</p>	 <p>(S)-3-(3-(7-(알릴옥시)-5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 25</p>

[0177]

<p>26</p>	 <p>26</p> <p>1-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-10-(히드록시메틸)-7,8,9,10-테트라하이드로-6-옥사-2,10a-디아자시클로옥타[cd]인덴-4-카르복스아미드</p> <p>26</p>
<p>27</p>	 <p>27</p> <p>10-알릴-1-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-7,8,9,10-테트라하이드로-6-옥사-2,10a-디아자시클로옥타[cd]인덴-4-카르복스아미드 27</p>
<p>28</p>	 <p>28</p> <p>(<i>E</i>)-6-((<i>S</i>)-7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)-2-(2-(5,6-디메톡시벤조[<i>b</i>]티오펜-2-일)-2-옥소에틸)헥스-4-에노산 28</p>

[0178]

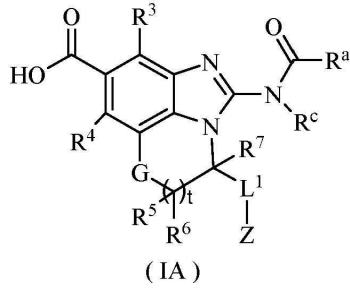
<p>29</p>	 <p>29</p> <p>(<i>S</i>)-4-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-5,6-디하이드로-4<i>H</i>-이미다조[1,5,4-<i>de</i>]퀴놀살린-8-카르복스아미드 29</p>
<p>30</p>	 <p>30</p> <p>(<i>S</i>)-4-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-6-(3-메톡시프로필)-5,6-디하이드로-4<i>H</i>-이미다조[1,5,4-<i>de</i>]퀴놀살린-8-카르복스아미드 30</p>
<p>31</p>	 <p>31</p> <p>(<i>S</i>)-4-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-카르복스아미도)-6-메틸-5,6-디하이드로-4<i>H</i>-이미다조[1,5,4-<i>de</i>]퀴놀살린-8-카르복스아미드 31</p>

[0179]

[0180]

다른 양상에서, 이 발명은 식(I)의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 사용되는 식(IA)의 화합물, 또는 그 토

토머를 제공하고:



[0181]

상기 식에서:

[0182]

[0183] R^a 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0184]

또는 R^a 는 이고;

[0185]

고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0186]

G는 0 또는 NR^b 이고;

[0187]

R^b 는 수소, 알킬, 알콕시, 알콕시알킬 및 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0188]

R^c 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0189]

R^3 과 R^4 는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0190]

R^5 , R^6 및 R^7 는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0191]

L^1 은 알킬렌, 알케닐렌, NH, O, $-(CH_2)_sNH-$, $-(CH_2)_sNH(CH_2)_f-$, $S(O)_m$, C(O), $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$ 또는 $-HNC(O)NH-$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 옥소, $-C(O)OR^{18}$, R^{19} , 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

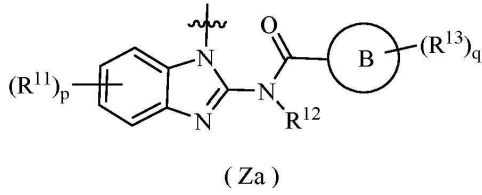
[0192]

또는 L^1 은 없고;

[0193]

Z는 $-C(O)O-$ 벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, $-NR^9R^{10}$, 옥소, $-C(O)OR^{18}$, R^{19} , 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0194] 또는 Z는 식(Za) 또는 토토머로부터 선택되고:



[0195]

[0196] 상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0197] R⁸ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0198] R⁹와 R¹⁰은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0199] R¹¹ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬 또는 알콕시는 비치환되거나 할로겐, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -O-P(O)(OH)₂, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 NR¹⁶R¹⁷로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0200] R¹²는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0201] R¹³ 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0202] R¹⁴와 R¹⁵는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0203] R¹⁶과 R¹⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0204] 또는 R¹⁶과 R¹⁷은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로시클릴은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하고, 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0205] R¹⁸은 수소 또는 알킬이고;

[0206] R¹⁹는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬 및 시아노

로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0207] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0208] m은 0, 1 또는 2이고;

[0209] s는 1 내지 6의 정수이고;

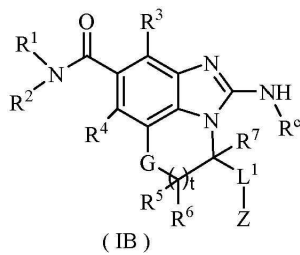
[0210] r은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0211] t는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0212] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0213] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0214] 다른 양상에서, 이 발명은 식(I)의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 사용되는 식(II)의 화합물, 또는 그 토머를 제공하고:



[0215] 상기 식에서:

[0217] G는 0 또는 NR^b이고;

[0218] R^b는 수소, 알킬, 알콕시, 알콕시알킬 및 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0219] R^c는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0220] R¹과 R²는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0221] R³과 R⁴는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

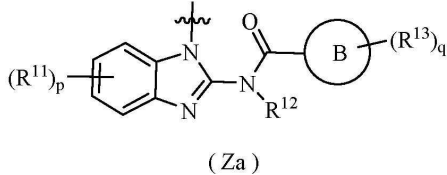
[0222] R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0223] L¹은 알킬렌, 알케닐렌, NH, O, -(CH₂)_sNH-, -(CH₂)_sNH(CH₂)_r-, S(O)_m, C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)- 또는 -HNC(O)NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 옥소, -C(O)OR¹⁸, R¹⁹, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0224] 또는 L¹은 없고;

[0225] Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, $-NR^9R^{10}$, 옥소, $-C(O)OR^{18}$, R^{19} , 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0226] 또는 Z는 식(Za) 또는 토토머로부터 선택되고:



[0227] 상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0228] R^9 와 R^{10} 은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0229] R^{11} 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬 또는 알콕시는 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, $-O-P(O)(OH)_2$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 $NR^{16}R^{17}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0230] R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0231] R^{13} 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0232] R^{14} 와 R^{15} 는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0233] R^{16} 과 R^{17} 은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0234] 또는 R^{16} 과 R^{17} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로시클릴은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하고, 헤테로시클릴은 알킬, 알콕시, 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0235] R^{18} 은 수소 또는 알킬이고;

[0236] R^{19} 는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬 및 시아노

로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0238] m은 0, 1 또는 2이고;

[0239] s는 1 내지 6의 정수이고;

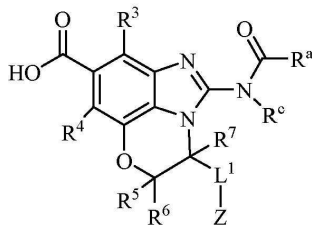
[0240] r은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0241] t는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0242] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0243] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0244] 다른 양상에서, 이 발명은 식(III)의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 사용되는 식(IIIA)의 화합물, 또는 그 토토퍼를 제공하고:



(IIIA)

[0245]

[0246] 상기 식에서:

[0247] R^a는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 및 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 카르복시산, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;



[0248] 또는 R^a는 이고;

[0249] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0250] R^c는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0251] R³과 R⁴는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0252] R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

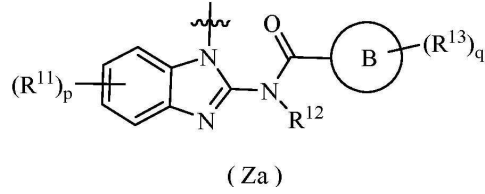
[0253] L¹은 알킬렌, 알케닐렌, NH, O, -(CH₂)_sNH-, S(O)_m, C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)- 또는 -HNC(O)NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0254] 또는 L¹은 없고;

[0255] Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로

부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, $-NR^9R^{10}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0256] 또는 Z는 식(Za)으로부터 선택되고:



[0257]

[0258] 상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0259] R^8 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0260] R^9 와 R^{10} 은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, $-C(O)O$ -벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0261] R^{11} 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0262] R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0263] R^{13} 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0264] R^{14} 와 R^{15} 는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0265] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

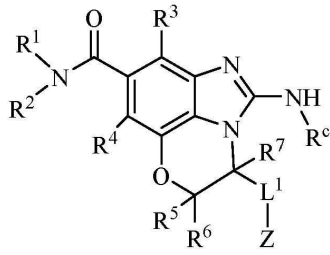
[0266] m은 0, 1 또는 2이고;

[0267] s는 1 내지 6의 정수이고;

[0268] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0269] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0270] 다른 양상에서, 이 발명은 식(III)의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 사용되는 식(IIIB)의 화합물, 또는 그 토토머를 제공하고;



(III B)

[0271]

상기 식에서:

[0272]

R^c는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0273]

R¹과 R²는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0274]

R³과 R⁴는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0275]

R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0276]

L¹은 알킬렌, 알케닐렌, NH, O, -(CH₂)_sNH-, S(O)_m, C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)- 또는 -HNC(O)NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬렌 또는 알케닐렌은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0277]

또는 L¹은 없고;

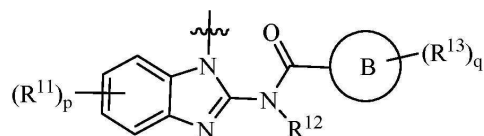
[0278]

Z는 -C(O)O-벤질, 부틸옥시 카르보닐, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, -NR⁹R¹⁰, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0279]

또는 Z는 식(Za)으로부터 선택되고:

[0280]



(Za)

[0281]

상기 식에서, 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0282]

R⁹와 R¹⁰은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, -C(O)O-벤질, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴

[0283]

및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0284] R^{11} 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0285] R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0286] R^{13} 각각은 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아미노, 니트로, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0287] R^{14} 와 R^{15} 는 동일하거나 상이하고, 각각은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

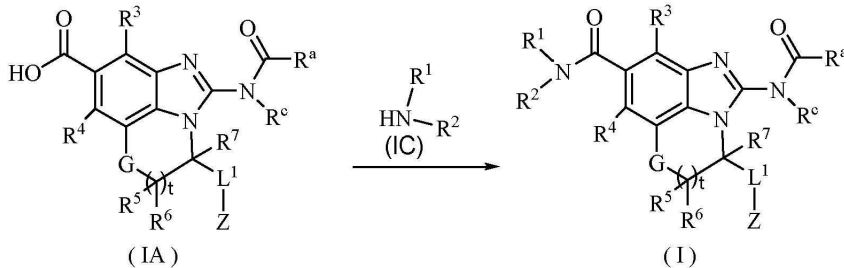
[0288] m은 0, 1 또는 2이고;

[0289] s는 1 내지 6의 정수이고;

[0290] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0291] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0292] 다른 양상에서, 이 발명은 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그의 제조 공정을 제공하고, 이 제조 공정은:

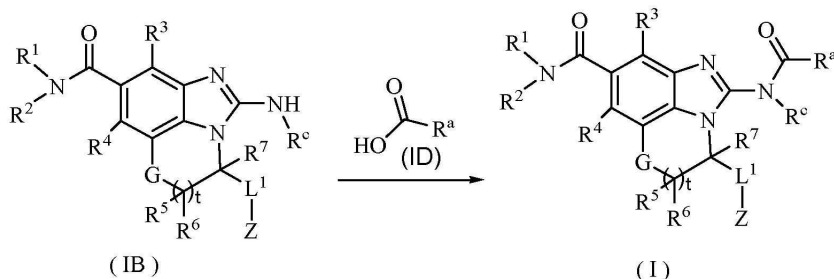


[0293]

[0294] 식(IA)의 화합물을 식(IC)의 화합물과 반응시켜 식(I)의 화합물을 획득하는 단계를 포함하고,

[0295] 상기 식에서, G, t, R^a , R^c , R^1 내지 R^7 , L^1 및 Z는 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0296] 다른 양상에서, 이 발명은 식(I)의 화합물, 또는 이의 토토머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그의 제조 공정을 제공하고, 이 제조 공정은:

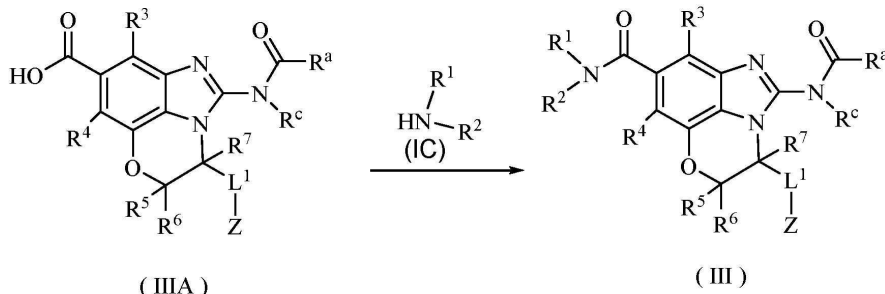


[0297]

[0298] 식(IB)의 화합물을 식(ID)의 화합물과 반응시켜 식(I)의 화합물을 획득하는 단계를 포함하고,

[0299] 상기 식에서, G, t, R^a, R^c, R¹ 내지 R⁷, L¹ 및 Z는 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0300] 다른 양상에서, 이 발명은 식(III)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그의 제조 공정을 제공하고, 이 제조 공정은:

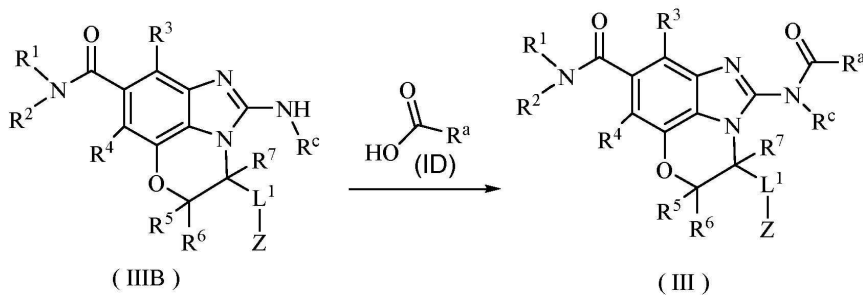


[0301]

[0302] 식(IIIA)의 화합물을 식(IC)의 화합물과 반응시켜 식(III)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하고,

[0303] 상기 식에서, R^a, R^c, R¹ 내지 R⁷ 및 Z는 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0304] 다른 양상에서, 이 발명은 식(III)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은:



[0305]

[0306] 바람직하게는 알칼리성 조건하에서, 식(IIIB)의 화합물을 식(ID)의 화합물과 반응시켜 식(III)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하고,

[0307] 상기 식에서, R^a, R^c, R¹ 내지 R⁷ 및 Z는 각각 식(III)에서 정의된 바와 같다.

[0308] 본 발명은 또한 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 치료 유효량의 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0309] 본 발명은 또한 STING 작용제로서 사용하기 위한 약제의 제조에서 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 프로드러그, 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0310] 본 발명은 또한 STING 매개 질병 또는 병증을 치료하기 위한 약제의 제조에서 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그, 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이고, 여기에서 질병 또는 병증은 암, 전암성 증후군, 및 바이러스성 감염, 바람직하게는 암과 전암성 증후군으로부터 선택된다.

[0311] 즉, 본 발명은 치료 유효량의 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 프로드러그, 또는 약학 조성물을, 이를 필요로 하는 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, STING를 자극하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0312] 본 발명은 치료 유효량의 식(I)의 화합물, 또는 이의 토포머, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 프로드러그, 또는 약학 조성물을, 이를 필요로 하는 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, STING 매개 질병 또는 병증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이고, 여기에서 질병 또는 병증은 암, 전암성 증후군, 및 바이러스성 감염, 바람직하게는 암과 전암성 증후군으로부터 선택된다.

[0313] 이 발명의 조성물은 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 사용하는 통상적인 방법에 의해 제제화될 수 있

다. 따라서, 이 발명의 활성 화합물은 경구, 협측, 비강내, 비경구(예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하), 직장 투여, 흡입 또는 취입(insufflation) 투여를 위한 다양한 제형으로서 제제화될 수 있다. 이 발명의 화합물은 또한 서방형 제형(sustained release dosage form)으로서 제제화될 수 있다.

- [0314] 조성물은 정제, 트로키(troche), 로젠지(lozenge), 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르(elixir)의 형태일 수 있다. 경구 조성물은 약학 조성물의 제조를 위해 이 기술분야에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 만족스럽고 입에 맞는 약학 조합제(pharmaceutical preparation)를 제공하기 위해 감미료, 향미제, 착색제 및 방부제로 이루어지는 군으로부터 선택된 1종 이상의 첨가제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 활성 성분 및 무독성의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유한다. 이들 부형제는 불활성 부형제, 과립화제, 붕해제, 및 운할제일 수 있다. 정제는 코팅되지 않거나, 약물의 맛을 가리거나 위장관에서 약물의 붕해와 흡수를 지연시키는 공지된 기술에 의해 코팅되어, 장기간에 걸쳐 지속적인 방출을 제공할 수 있다. 예를 들어, 수용성 맛 차폐 재료가 사용될 수 있다.
- [0315] 경구 제제는 활성 성분이 불활성 고체 희석제와 혼합되거나 활성 성분이 수용성 담체와 혼합되어 있는 연질의 젤라틴 캡슐로서 또한 제공될 수 있다.
- [0316] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합되어 있는 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 분산제 또는 습윤제이고, 자연 발생하는 인지질일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 1종 이상의 방부제, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제, 및 1종 이상의 감미료를 함유할 수 있다.
- [0317] 오일 현탁액은 식물성 오일 또는 미네랄 오일에 활성 성분을 현탁시켜 제제화될 수 있다. 오일 현탁액은 증점제를 함유할 수 있다. 전술한 감미료와 향미제가 첨가되어 입에 맞는 조합제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 항산화제를 첨가하여 보존될 수 있다.
- [0318] 활성 성분과 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 또는 1종 이상의 방부제는 물을 첨가하여 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 또는 과립으로서 제조될 수 있다. 적합한 분산제 또는 습윤제와 현탁화제는 위에서 이미 언급한 것들에 의해 예시된다. 감미료, 향미제 및 착색제와 같은 추가 부형제가 또한 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제를 첨가하여 보존될 수 있다.
- [0319] 본 발명의 약학 조성물은 또한 수중유 에멀션(oil-in-water emulsion)의 형태일 수 있다. 오일 상은 식물성 오일, 또는 미네랄 오일, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀션화제(emulsifying agent)는 자연 발생하는 인지질일 수 있다. 감미료가 사용될 수 있다. 이러한 제제는 또한 조절제(moderator), 방부제, 착색제 및 항산화제를 함유할 수 있다.
- [0320] 약학 조성물은 주사 가능한 멸균 수용액의 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클(vehicle)과 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 주사 가능한 멸균 조합제는 또한 활성 성분이 오일 상에 용해되어 있는 주사 가능한 멸균 수중유 마이크로에멀션(oil-in-water microemulsion)일 수 있다. 주사 가능한 용액 또는 마이크로에멀션은 국소 볼루스 주사(bolus injection)에 의해 개인의 혈류 안으로 주입될 수 있다. 대안적으로, 본 화합물의 일정한 순환 농도를 유지하는 방식으로 용액 또는 마이크로에멀션을 투여하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 일정한 농도를 유지하기 위해, 연속적인 정맥내 전달 장치(continuous intravenous delivery device)가 활용될 수 있다. 이러한 장치의 예는, Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 정맥 주사 펌프이다.
- [0321] 약학 조성물은 근육내 및 피하 투여를 위한 주사 가능한 멸균 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 공지된 기술에 따라 위에 기술한 바와 같이 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제로 제제화될 수 있다. 주사 가능한 멸균 조합제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매로 제조되는 주사 가능한 멸균 용액 또는 현탁액일 수 있다. 더욱이, 멸균 고정 오일(fixed oil)은 용매 또는 현탁화 매질(suspending medium)로서 용이하게 사용될 수 있고, 주사액을 제조하기 위해 지방산이 또한 사용될 수 있다.
- [0322] 본 화합물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 약학 조성물은 상온에서는 고체이지만 직장에서는 액체인 적절한 비자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있어서, 직장에서 용해되어 약물을 방출한다.
- [0323] 협측 투여를 위해서는, 조성물은 통상적인 수단에 의해 정제 또는 로젠지로서 제제화될 수 있다.
- [0324] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여를 위해서는, 본 발명의 활성 화합물은 환자에 의해 압착되거나 펌핑되는 펌프 스프레이 용기로부터 방출되는 용액 또는 현탁액의 형태로, 또는 적절한 추진제(propellant), 예를 들어, 디

클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적절한 가스를 사용하여, 가압 용기 또는 분무기(nebulizer)로부터 방출되는 에어로졸 스프레이로서 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 용량 단위(dosage unit)가 결정될 수 있다. 가압 용기 또는 분무기는 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 흡입기(inhaler) 또는 취입기(insufflator)에서 사용하기 위한 캡슐 또는 카트리지(cartridge)(예를 들어, 젤라틴으로 제조된)는 본 발명의 분말 믹스 및 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스를 함유하여 제제화될 수 있다.

- [0325] 약물의 용량은 다음의 요인: 특정 화합물의 활성, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 행동, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설률(excretion rate), 약물 배합(drug combination) 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다양한 요인에 의존한다는 것이 당업자에게 잘 알려져 있다. 또한, 치료 방식, 식(I)의 화합물의 1일 용량 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그의 유형과 같은 최상의 치료는 전통적인 치료 요법(therapeutic regimen)에 의해 검증될 수 있다.
- [0326] 구체적으로 정의되지 않는 한, 본 출원의 임의의 용어는 이 기술분야에서 통상적인 기술을 가진 자에 의해 이해되는 바와 같은 통상적인 의미를 가질 것이다.
- [0327] 본원에 사용된 바와 같은, 단수 형식("a", "an", 및 "the")은 문맥에서 명확하게 달리 명시하지 않는 한, 복수개의 참조물을 포함한다.
- [0328] 달리 명시되지 않는 한, 명세서와 청구범위에 사용된 용어는 아래 기술된 의미를 갖는다.
- [0329] "알킬"은 C₁-C₂₀ 직선형 사슬과 분지형 사슬 기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소기를 나타낸다. 바람직하게는, 알킬기는 1 내지 12개, 때때로 바람직하게는 1 내지 8개, 때때로 더 바람직하게는 1 내지 6개, 및 때때로 가장 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다. 대표적인 예는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸 프로필, 1,2-디메틸 프로필, 2,2-디메틸 프로필, 1-에틸 프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, n-헵틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,2-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, n-옥틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, n-노닐, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, n-데실, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 및 이들의 분지형 사슬의 이성질체를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 더 바람직하게는, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이다. 대표적인 예는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기 기(들)는 임의의 이용 가능한 연결 지점에서 치환될 수 있고, 바람직하게는 치환기 기(들)는 알킬, 할로겐, 알콕시, 알케닐, 알킬닐, 알킬설포, 알킬아미노, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 시클로알킬, 헤테로고리형 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕실, 헤테로고리형 시클로알킬티오, 헤테로고리형 알킬티오, 옥소 기 및 -NR⁹R¹⁰으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 기이다.
- [0330] "알케닐"은 적어도 2개의 탄소 원자와 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 위와 같이 정의된 알킬, 예를 들어, 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 또는 3-부테닐 등, 바람직하게는 C₂₋₂₀ 알케닐, 더 바람직하게는 C₂₋₁₂ 알케닐, 때때로 더 바람직하게는 C₂₋₈ 알케닐, 및 가장 바람직하게는 C₂₋₆ 알케닐을 나타낸다. 알케닐기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기 기(들)는 바람직하게는 알킬, 할로겐, 알콕시, 알케닐, 알킬닐, 알킬설포, 알킬아미노, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 시클로알킬, 헤테로고리형 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕실, 헤테로고리형 시클로알킬티오, 헤테로고리형 알킬티오, 옥소 기 및 -NR⁹R¹⁰으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 기(들)이다.
- [0331] "알킬닐"은 적어도 2개의 탄소 원자와 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 위와 같이 정의된 알킬, 예를

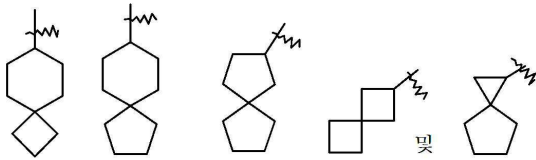
들어, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 또는 3-부티닐 등, 바람직하게는 C₂₋₂₀ 알키닐, 더 바람직하게는 C₂₋₁₂ 알키닐, 때때로 더 바람직하게는 C₂₋₈ 알키닐, 및 가장 바람직하게는 C₂₋₆ 알키닐을 나타낸다. 알키닐기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기 기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로겐, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로고리형 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕실, 헤테로고리형 알콕실, 시클로알킬티오, 헤테로고리형 알킬티오, 및 -NR^{9,10}으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기(들)이다.

[0332] "알킬렌"은 포화 선형 또는 분지형 지방족 탄화수소기를 나타내고, 여기에서 모 알칸(parent alkane)의 동일한 탄소 원자 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 2개의 잔기를 갖는다. 1 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직선형 또는 분지형 사슬 기는, 바람직하게는 1 내지 12개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소, 더 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 때때로 가장 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬렌기의 비제한적인 예는, 메틸렌 (-CH₂-), 1,1-에틸렌 (-CH(CH₃)-), 1,2-에틸렌 (-CH₂CH₂-), 1,1-프로필렌 (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-프로필렌 (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-부틸리덴 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 알킬렌기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기 기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로겐, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로고리형 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕실, 헤테로고리형 알콕실, 시클로알킬티오, 헤테로고리형 알킬티오, 및 -NR^{9,10}으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기(들)이다.

[0333] "알케닐렌"은 적어도 2개의 탄소 원자와 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 위와 같이 정의된 알킬렌, 바람직하게는 C₂₋₂₀ 알케닐렌, 더 바람직하게는 C₂₋₁₂ 알케닐렌, 때때로 더 바람직하게는 C₂₋₈ 알케닐렌, 및 가장 바람직하게는 C₂₋₆ 알케닐렌을 나타낸다. 알케닐렌기의 비제한적인 예는 -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂- 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 알케닐렌기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기 기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로겐, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로고리형 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕실, 헤테로고리형 알콕실, 시클로알킬티오, 헤테로고리형 알킬티오, 및 -NR^{9,10}으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기(들)이다.

[0334] "시클로알킬"은 3 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 12개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자, 및 가장 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 및/또는 부분적으로 불포화된 단일고리형(monocyclic) 또는 다중고리형(polycyclic) 탄화수소기를 나타낸다. 단일고리형 시클로알킬의 대표적인 예는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로헵타트리에닐, 시클로옥틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 다중고리형 시클로알킬은 스피로 고리(spiro ring), 접합 고리(fused ring) 또는 다리걸친 고리(bridged ring)를 갖는 시클로알킬을 포함한다.

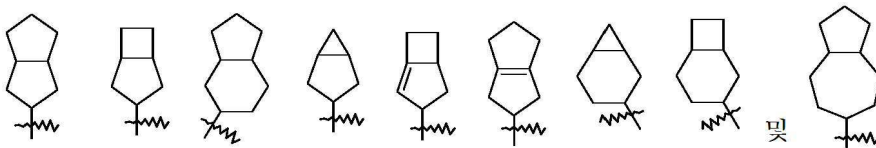
[0335] "스피로 시클로알킬"은 하나의 공유 탄소 원자(스피로 원자로 지칭)를 통해 연결된 고리를 갖는 5 내지 20 원의 다중고리형 기를 나타내고, 여기에서 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리 중 어느 것도 완전하게 컨จู게이트된 파이-전자계를 갖지 않는다. 바람직하게는 스피로 시클로알킬은 6 내지 14 원이고, 더 바람직하게는 7 내지 10 원이다. 공유 스피로 원자의 수에 따라, 스피로 시클로알킬은 모노-스피로 시클로알킬, 디-스피로 시클로알킬, 또는 폴리-스피로 시클로알킬로 나누어지고, 바람직하게는 모노-스피로 시클로알킬 또는 디-스피로 시클로알킬, 더 바람직하게는 4-원/4-원, 4-원/5-원, 4-원/6-원, 5-원/5-원, 또는 5-원/6-원 모노-스피로 시클로알킬을 나타낸다. 스피로 시클로알킬의 대표적인 예는 다음의 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



[0336]

[0337]

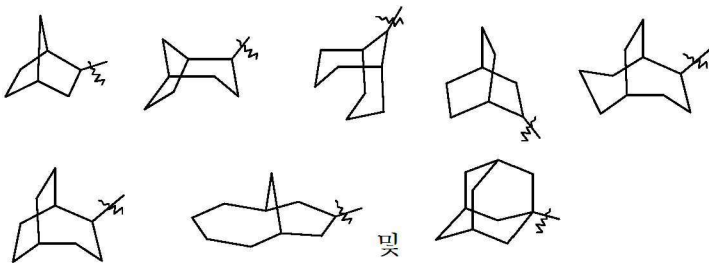
"접합(Fused) 시클로알킬"은 5 내지 20 원의 다중고리형 탄화수소기를 나타내고, 여기에서 계 내의 각 고리는 다른 고리와 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하고, 여기에서 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리 중 어느 것도 완전하게 컨주게이트된 파이-전자계를 갖지 않는다. 바람직하게는, 접합 시클로알킬기는 6 내지 14 원이고, 더 바람직하게는 7 내지 10 원이다. 구성하고 있는 고리(membered rings)의 수에 따라, 접합 시클로알킬은 이중고리형(bicyclic), 삼중고리형(tricyclic), 사중고리형(tetracyclic) 또는 다중고리형 접합 시클로알킬로 나누어지고, 바람직하게는 이중고리형 또는 삼중고리형 접합 시클로알킬, 더 바람직하게는 5-원/5-원, 또는 5-원/6-원 이중고리형 접합 시클로알킬을 나타낸다. 접합 시클로알킬의 대표적인 예는 다음의 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



[0338]

[0339]

"다리걸친 시클로알킬(Bridged Cycloalkyl)"은 5 내지 20 원의 다중고리형 탄화수소기를 나타내고, 여기에서 계 내의 모든 2개의 고리는 2개의 연결되지 않은 탄소 원자를 공유한다. 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있지만, 완전하게 컨주게이트된 파이-전자계를 갖지 않는다. 바람직하게는, 다리걸친 시클로알킬은 6 내지 14 원이고, 더 바람직하게는 7 내지 10 원이다. 구성하고 있는 고리의 수에 따라, 다리걸친 시클로알킬은 이중고리형, 삼중고리형, 사중고리형 또는 다중고리형 다리걸친 시클로알킬로 나누어지고, 바람직하게는 이중고리형, 삼중고리형 또는 사중고리형 다리걸친 시클로알킬, 더 바람직하게는 이중고리형 또는 삼중고리형 다리걸친 시클로알킬을 나타낸다. 다리걸친 시클로알킬의 대표적인 예는 다음의 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



[0340]

[0341]

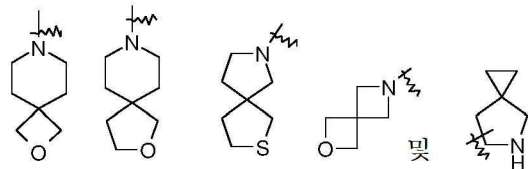
시클로알킬은 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리형 알킬의 고리에 접합될 수 있고, 여기에서 모 구조에 결합된 고리는 시클로알킬이다. 대표적인 예는, 인다닐아세트(Indanylacetic), 테트라하이드로나프탈렌, 벤조시클로헥실 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 시클로알킬은 선택적으로 치환되거나 비치환된다. 치환시, 치환기 기(들)는 바람직하게는 알킬, 할로젠, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 알킬설포, 알킬아미노, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 시클로알킬, 헤테로고리형 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕실, 헤테로고리형 시클로알킬티오, 헤테로고리형 알킬티오, 옥소 기 및 $-NR^9R^{10}$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기이다.

[0342]

"헤테로시클릴"은 고리 원자로서 N, O 및 S(O)_m(여기에서, m은 0, 1, 또는 2임)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 갖지만, 고리에서 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-를 제외하며, 나머지 고리 원자는 C 인, 3 내지 20 원의 포화 및/또는 부분적으로 불포화된 단일고리형 또는 다중고리형 탄화수소기를 나타낸다. 바람직하게는, 헤테로시클릴은 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 12 원이고; 더 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10 원이고; 가장 바람직하게는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6 원이다. 단일고리형 헤테로시클릴의 대표적인 예는 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐, 설포-모르폴리닐, 호모피페라지닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 다중고리형 헤테로시클릴은 스피로 고리, 접합 고리 또는 다리걸친 고리를 갖는 헤테로시클릴을 포함한다.

[0343]

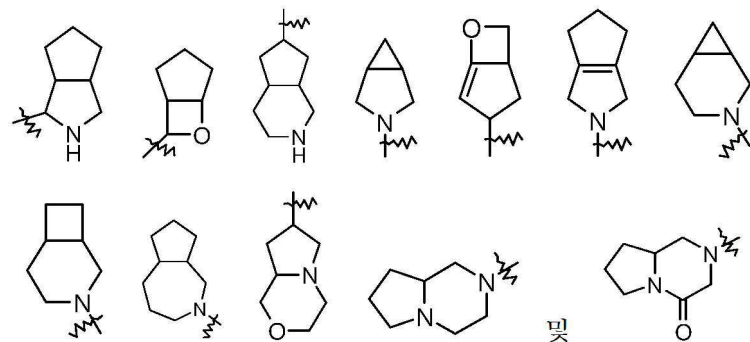
"스피로 헤테로시클릴"은 하나의 공유 탄소 원자(스피로 원자로 지칭)를 통해 연결된 고리를 갖는 5 내지 20 원의 다중고리형 헤테로시클릴을 나타내고, 여기에서 상기 고리는 고리 원자로서 N, O 및 S(O)_m(여기에서, m은 0, 1, 또는 2임)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고, 나머지 고리 원자는 C이며, 여기에서 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리 중 어느 것도 완전하게 컨쥬게이트된 파이-전자계를 갖지 않는다. 바람직하게는, 스피로 헤테로시클릴은 6 내지 14 원이고, 더 바람직하게는 7 내지 10 원이다. 공유 스피로 원자의 수에 따라, 스피로 헤테로시클릴은 모노-스피로 헤테로시클릴, 디-스피로 헤테로시클릴, 또는 폴리-스피로 헤테로시클릴로 나누어지고, 바람직하게는 모노-스피로 헤테로시클릴 또는 디-스피로 헤테로시클릴, 더 바람직하게는 4-원/4-원, 4-원/5-원, 4-원/6-원, 5-원/5-원, 또는 5-원/6-원 모노-스피로 헤테로시클릴을 나타낸다. 스피로 헤테로시클릴의 대표적인 예는 다음의 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



[0344]

[0345]

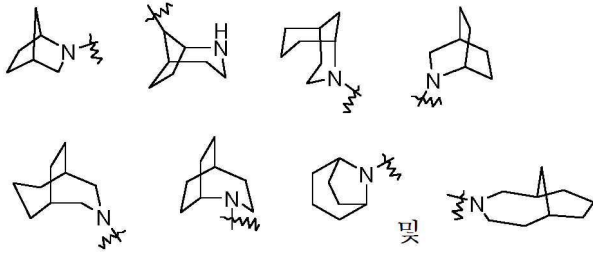
"접합 헤테로시클릴"은 5 내지 20 원의 다중고리형 헤테로시클릴기를 나타내고, 여기에서 계 내의 각 고리는 다른 고리와 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하고, 여기에서 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리 중 어느 것도 완전하게 컨쥬게이트된 파이-전자계를 갖지 않고, 여기에서 상기 고리는 고리 원자로서 N, O 및 S(O)_p(여기에서, p는 0, 1, 또는 2임)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고, 나머지 고리 원자는 C이다. 바람직하게는, 접합 헤테로시클릴은 6 내지 14 원이고, 더 바람직하게는 7 내지 10 원이다. 구성하고 있는 고리의 수에 따라, 접합 헤테로시클릴은 이중고리형, 삼중고리형, 사중고리형 또는 다중고리형 접합 헤테로시클릴로 나누어지고, 바람직하게는 이중고리형 또는 삼중고리형 접합 헤테로시클릴, 더 바람직하게는 5-원/5-원, 또는 5-원/6-원 이중고리형 접합 헤테로시클릴을 나타낸다. 접합 헤테로시클릴의 대표적인 예는 다음의 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



[0346]

[0347]

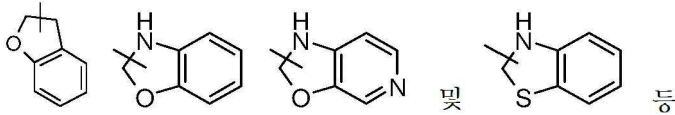
"다리걸친 헤테로시클릴"은 5 내지 14 원의 다중고리형 헤테로고리형 알킬기를 나타내고, 여기에서 계 내의 모든 2개의 고리는 2개의 연결되지 않은 원자를 공유하고, 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있지만, 완전하게 컨쥬게이트된 파이-전자계를 갖지 않고, 고리는 고리 원자로서 N, O 및 S(O)_m(여기에서, m은 0, 1, 또는 2 임)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 갖고, 나머지 고리 원자는 C이다. 바람직하게는 다리걸친 헤테로시클릴은 6 내지 14 원이고, 더 바람직하게는 7 내지 10 원이다. 구성하고 있는 고리의 수에 따라, 다리걸친 헤테로시클릴은 이중고리형, 삼중고리형, 사중고리형 또는 다중고리형 다리걸친 헤테로시클릴로 나누어지고, 바람직하게는 이중고리형, 삼중고리형 또는 사중고리형 다리걸친 헤테로시클릴, 더 바람직하게는 이중고리형 또는 삼중고리형 다리걸친 헤테로시클릴을 나타낸다. 다리걸친 헤테로시클릴의 대표적인 예는 다음의 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



[0348]

[0349]

상기 헤테로시클릴의 고리는 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로알킬의 고리에 접합될 수 있고, 여기에서 모 구조에 결합된 고리는 헤테로시클릴이다. 대표적인 예는 다음의 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



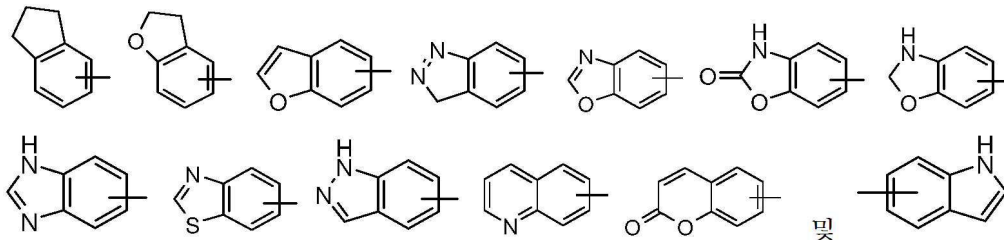
[0350]

[0351]

헤테로시클릴은 선택적으로 치환되거나 비치환된다. 치환시, 치환기 기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로겐, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로고리형 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕실, 헤테로고리형 알콕실, 시클로알킬티오, 헤테로고리형 알킬티오, 및 $-NR^9R^{10}$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기(들)이다.

[0352]

"아릴"은 6 내지 14 원의 모든 탄소 단일고리형 고리 또는 다중고리형 접합 고리("접합" 고리계는, 계 내의 각 고리가 계 내의 다른 고리와 인접한 탄소 원자 쌍을 공유한다는 것을 의미함) 기를 나타내고, 완전하게 켄주게이트된 파이-전자계를 갖는다. 바람직하게는 아릴은 페닐과 나프틸, 가장 바람직하게는 페닐과 같이 6 내지 10 원이다. 아릴은 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 시클로알킬의 고리에 접합될 수 있고, 여기에서 모 구조에 결합된 고리는 아릴이다. 대표적인 예는 다음의 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



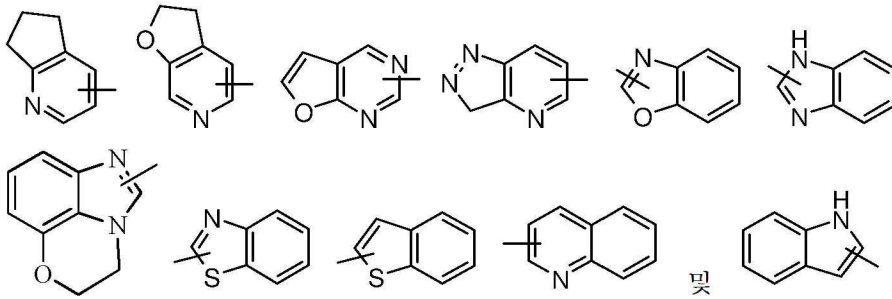
[0353]

[0354]

아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기 기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로겐, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로고리형 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕실, 헤테로고리형 알콕실, 시클로알킬티오, 헤테로고리형 알킬티오, 및 $-NR^9R^{10}$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기이다.

[0355]

"헤테로아릴"은 고리 원자로서 O, S 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖고, 5 내지 14개의 고리 모양 원자(annular atoms)를 갖는 아릴계(aryl system)를 나타낸다. 바람직하게는 헤테로아릴은 5 내지 10 원, 더 바람직하게는 5 또는 6 원이고, 예를 들어, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, N-알킬 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 테트라졸릴 등이다. 헤테로아릴은 아릴, 헤테로시클릴 또는 시클로알킬의 고리와 접합될 수 있고, 여기에서 모 구조에 결합된 고리는 헤테로아릴이다. 대표적인 예는 다음의 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



[0356]

[0357]

헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기 기(들)는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로고리형 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕실, 헤테로고리형 알콕실, 시클로알킬티오, 헤테로고리형 알킬티오, 및 $-NR^9R^{10}$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기이다.

[0358]

"알콕시"는 $-O-$ (알킬)과 $-O-$ (비치환된 시클로알킬) 기 모두를 나타내고, 여기에서 알킬은 위에 정의된 바와 같다. 대표적인 예는, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환시, 치환기는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로고리형 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알콕실, 헤테로고리형 알콕실, 시클로알킬티오, 헤테로고리형 알킬티오, 및 $-NR^9R^{10}$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 및 때때로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기이다.

[0359]

"결합"은 "-"의 기호를 사용하는 공유 결합을 나타낸다.

[0360]

"히드록시알킬"은 히드록시기로 치환된 알킬기를 나타내고, 여기에서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0361]

"알콕시알킬"은 알콕실기로 치환된 알킬기를 나타내고, 여기에서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0362]

"히드록시"는 $-OH$ 기를 나타낸다.

[0363]

"할로젠"은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 나타낸다.

[0364]

"아미노"는 $-NH_2$ 기를 나타낸다.

[0365]

"시아노"는 $-CN$ 기를 나타낸다.

[0366]

"니트로"는 $-NO_2$ 기를 나타낸다.

[0367]

"옥소 기"는 $=O$ 기를 나타낸다.

[0368]

"카르복실"은 $-C(O)OH$ 기를 나타낸다.

[0369]

"알콕시카르보닐"은 $-C(O)O$ (알킬) 또는 (시클로알킬) 기를 나타내고, 여기에서 알킬과 시클로알킬은 위와 같이 정의된다.

[0370]

"선택적인" 또는 "선택적으로"는 뒤에 기술된 사건 또는 상황이 일어날 수 있지만, 일어날 필요는 없음을 의미하고, 설명에는 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있는 경우가 포함된다. 예를 들어, "알킬로 선택적으로 치환된 헤테로고리형 기"는 알킬기가 존재할 수 있지만, 존재할 필요는 없음을 의미하고, 설명에는 헤테로고리형 기가 알킬로 치환되고 헤테로고리형 기가 알킬로 치환되지 않는 경우가 포함된다. 본원에 언급되거나 표시된 임의의 "선택적인" 치환기에서, 알킬 또는 부분(moiety)은 바람직하게는 C_{1-6} 알킬, 때때로 더 바람직하게는 C_{1-4} 알킬, 및 때때로 더욱 더 바람직하게는 메틸 또는 에틸이고; 알케닐 또는 부분은 바람직하게는 C_{2-6} 알케닐, 때때로 더 바람직하게는 C_{2-4} 알케닐, 및 때때로 더욱 더 바람직하게는 비닐이고; 알키닐 또는 부분은 바람직하게는 C_{2-6} 알키닐, 때때로 더 바람직하게는 C_{2-4} 알키닐, 및 때때로 더욱 더 바람직하게는 에티닐이고; 아릴 또는 부분은 바람직하게는 C_{6-10} 아릴, 및 때때로 더 바람직하게는 페닐이고; 헤테로아릴 또는 부분은 바람직하게는 5 내지 10 원 헤테로아릴, 및 때때로 더 바람직하게는 5 내지 6 원 헤테로아릴이고; 헤테로시클릴 또

는 부분은 바람직하게는 5 내지 10 원 헤테로시클릴, 및 때때로 더 바람직하게는 5 내지 6 원 헤테로시클릴이고; 시클로알킬 또는 부분은 바람직하게는 C₃₋₈ 시클로알킬, 및 때때로 더 바람직하게는 C₂₋₃ 시클로알킬이다.

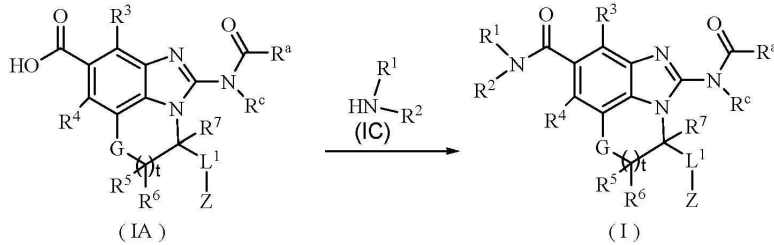
- [0371] "치환된"은 상응하는 수의 치환기로 독립적으로 치환된, 기 내의 하나 이상의 수소 원자, 바람직하게는 최대 5 개, 더 바람직하게는 1 내지 3개의 수소 원자를 나타낸다. 치환기가 이들의 가능한 화학적 위치에만 존재한다는 것은 말할 필요도 없다. 당업자는 과도한 노력을 기울이지 않고 실험 또는 이론에 의해 치환이 가능하거나 불가능한지 결정할 수 있다. 예를 들어, 유리 수소를 갖는 아미노 또는 히드록실기와 불포화 결합(올레핀과 같은)을 갖는 탄소 원자의 조합은 불안정할 수 있다.
- [0372] "약학 조성물(pharmaceutical composition)"은 본 발명에 기술된 1종 이상의 화합물 또는 이의 생리학적으로/약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그와 생리학적으로/약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제와 같은 다른 화학 성분의 혼합물을 나타낸다. 약학 조성물의 목적은, 활성 성분의 흡수에 도움이 되어 생물학적 활성을 나타내는, 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 하는 것이다.
- [0373] "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명의 화합물의 염을 나타내고, 이러한 염은 포유동물에 사용할 때 안전하고 효과적이며 상응하는 생물학적 활성을 갖는다. 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 중에 제조되거나, 적합한 질소 원자를 적합한 산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하기 위해 일반적으로 사용되는 산은, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산, 이황화수소와 같은 무기산뿐만 아니라, 파라톨루엔설폰산, 살리실산, 타르타르산(tartaric acid), 비타르타르산(bitartaric acid), 아스코르브산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 포름산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 락트산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 탄산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 아세트산과 같은 유기산, 및 관련 무기산과 유기산을 포함한다.
- [0374] 염기성 부가 염(addition salt)은 카르복시기를 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적절한 염기 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시켜 화합물의 최종 분리 및 정제 중에 제조될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 및 알루미늄뿐만 아니라, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, 및 N-메틸모르폴린과 같은 무독성의 4차 아민 양이온을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0375] 당업자가 이해하는 바와 같이, 본원에 개시된 식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 그 염은 프로드러그 또는 용매 화합물 형태로 존재할 수 있고, 이들은 모두 본 발명에 의해 포함된다.
- [0376] 본원에 사용된 바와 같은, "용매 화합물"이라는 용어는, 유기 또는 무기에 관계 없이, 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종의 용매 분자와 이 발명의 화합물의 물리적인 연합(physical association)을 의미한다. 이 물리적인 연합은 수소 결합을 포함한다. 특정한 경우에, 용매 화합물은, 예를 들어, 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 중에 병합될 때 분리될 수 있을 것이다. 예시적인 용매 화합물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 이 기술분야에 일반적으로 알려져 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "치료 유효량"이라는 용어는, 의미 있는 환자 이익(meaningful patient benefit), 예를 들어, 바이러스 부하(viral load)의 지속적인 감소를 보여주기 에 충분한 각각의 활성 성분의 총량을 나타낸다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분에 적용시, 이 용어는 그 성분을 단독으로 나타낸다. 조합에 적용시, 이 용어는, 조합해서, 연속적으로, 또는 동시에 투여되는지에 관계 없이, 치료 효과를 나타내는 활성 성분의 조합량을 나타낸다.
- [0377] 본원에 사용된 바와 같은, "약학적으로 허용 가능한"이라는 용어는, 옳은 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 합리적인 이익/위험 비(benefit/risk ratio)에 상응하는 다른 문제 또는 합병증 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하는 데 적합하고, 이들의 의도된 용도에 효과적인 이들 화합물, 재료, 조성물, 및/또는 제형(dosage form)을 나타낸다.
- [0378] "피험자(subject)" 또는 "환자(patient)"는 인간과 기타 포유동물 양쪽 모두, 특히, 가축, 예를 들어, 개, 고양이, 말 등을 포함한다. "환자"는 바람직하게는 인간이다.
- [0379] "치료(treating)"라는 용어는: (i) 질병(disease), 병증(disorder) 또는 병세(condition)를 억제하는 것, 즉, 그 발전을 저지하는 것; 및 (ii) 질병, 병증, 또는 병세를 완화시키는 것, 즉, 질병, 병증, 및/또는 병세를 감퇴시키는 것을 나타낸다. 또한, 본 발명의 화합물은 질병, 병증, 및/또는 병세에 취약할 수 있지만 아직 이를

갖는 것으로는 진단되지 않은 피험자에게 질병, 병증 또는 병세가 발생하는 것을 예방하기 위한 이들의 예방 효과를 위해 사용될 수 있다.

[0380] **합성 과정**

[0381] 본원에 개시된 화합물을 제조하기 위해, 본 발명은 다음의 기술적 해결 방안을 제공하지만, 이에 제한되지는 않는다:

[0382] (1) 본 발명의 식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그의 제조 공정으로서, 다음의 단계:

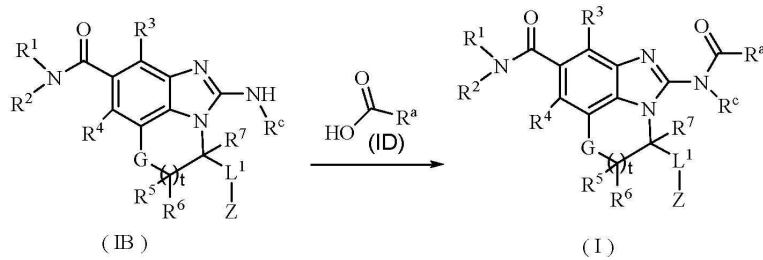


[0383]

식(IA)의 화합물을 식(IC)의 화합물과 반응시켜 식(I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하고;

[0385] 상기 식에서, G, t, R^a, R^c, R¹ 내지 R⁷, L¹ 및 Z는 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0386] (2) 본 발명의 식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그의 제조 공정으로서, 다음의 단계:

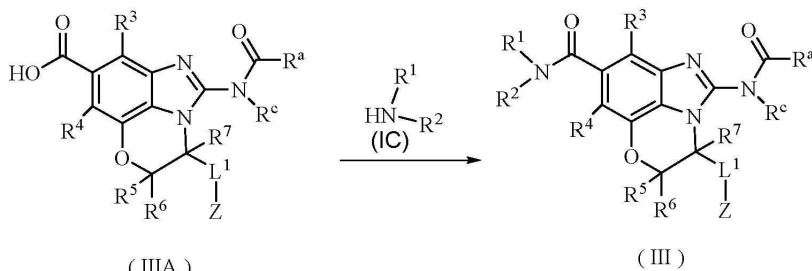


[0387]

식(IB)의 화합물을 식(ID)의 화합물과 반응시켜 식(I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하고;

[0389] 상기 식에서, G, t, R^a, R^c, R¹ 내지 R⁷, L¹ 및 Z는 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0390] (3) 본 발명의 식(III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 프로드러그의 제조 공정으로서, 다음의 단계:

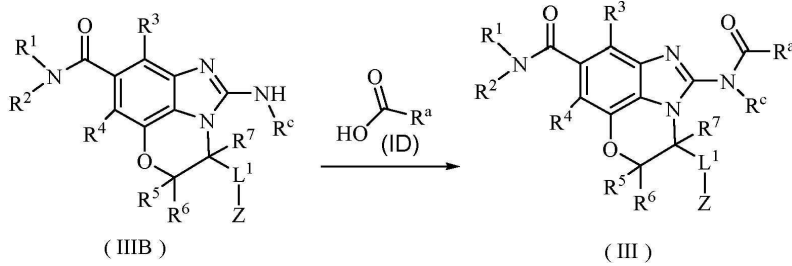


[0391]

식(IIIA)의 화합물을 식(IC)의 화합물과 반응시켜 식(III)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하고,

[0393] 상기 식에서, R^a, R^c, R¹ 내지 R⁷, L¹ 및 Z는 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0394] (4) 본 발명의 식(III)의 화합물, 또는 염의 제조 공정으로서, 다음의 단계:



[0395]

[0396] 식(IIIB)의 화합물을 식(ID)의 화합물과 반응시켜 식(III)의 화합물을 획득하는 단계를 포함하고,

[0397] 상기 식에서, R^a , R^c , R^1 내지 R^7 , L^1 및 Z 는 각각 식(I)에서 정의된 바와 같다.

[0398] 기술적인 해결 방안 (1) 내지 (4)의 반응은 용매에서 이루어지는 것이 바람직하고, 여기에서 본원에 사용된 용매는 아세트산, 메탄올, 에탄올, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 디메틸설폭시드, 1,4-디옥산, 물, *N,N*-디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0399] **실시예**

[0400] 다음 실시예는 본 발명을 예시하도록 작용하지만, 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되지는 않아야 한다. 본 발명의 실시예에서 실험 방법에 대한 구체적인 조건이 명시되어 있지 않은 경우, 일반적으로 원료 및 제품 제조업체의 통상적인 조건이나 권장 조건에 따른다. 구체적인 공급원이 표시되지 않은 시약은 상업적으로 구입 가능한, 통상적인 시약이다.

[0401] 각 화합물의 구조는 핵자기 공명(NMR) 및/또는 질량 분석법(mass spectrometry)(MS)에 의해 확인되었다. NMR 화학적 이동(chemical shift)(δ)은 10^{-6} (ppm) 단위로 제공되었다. NMR은 Bruker AVANCE-400 기기에 의해 측정되었다. 용매는 중수소화(deuterated)-디메틸 설폭시드(DMSO- d_6), 중수소화-클로로포름(CDCl₃) 및 중수소화-메탄올(CD₃OD)이었고, 테트라메틸실란(TMS)은 내부 표준물질(internal standard)로서 사용되었다.

[0402] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 Agilent 1200DAD 고압 액체 크로마토그래피 분광계(Sunfire C18 150×4.6 mm 크로마토그래피 칼럼)와 Waters 2695-2996 고압 액체 크로마토그래피 분광계(Gimini C18 150×4.6 mm 크로마토그래피 칼럼)에서 측정되었다.

[0403] 키랄성(Chiral) 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 LC-10A vp(Shimadzu) 또는 SFC-analytical(Berger Instruments Inc.)에서 측정되었다.

[0404] MS는 SHIMADZU (ESI) 액체 크로마토그래피-질량 분광계(제조사: Shimadzu, 유형: LC-20AD, LCMS-2020)에 의해 측정되었다.

[0405] 키나아제 억제(kinase inhibition)의 평균 속도와 IC₅₀ 값은 마이크로플레이트 리더(Microplate reader)(BMG 사, 독일)에 의해 측정되었다.

[0406] 박층 크로마토그래피에 사용된 박층 실리카겔 플레이트는 Yantai Huanghai HSGF254 또는 Qingdao GF254 실리카겔 플레이트이었다. TLC에 사용된 플레이트의 치수는 0.15 mm 내지 0.2 mm이고, 생성물 정제를 위해 박층 크로마토그래피에 사용된 플레이트의 치수는 0.4 mm 내지 0.5 mm이었다.

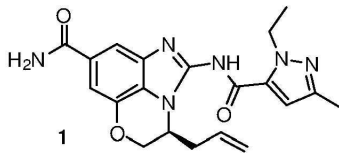
[0407] 칼럼 크로마토그래피는 일반적으로 Yantai Huanghai 200 내지 300 메시 또는 ISCO 230 내지 400 메시 실리카겔을 담체로 사용하였다.

[0408] 본 발명의 공지된 출발 재료는 선행 기술분야에서 통상적인 합성 방법에 의해 제조되거나, ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc 또는 Dari chemical Company 등으로부터 구입될 수 있다.

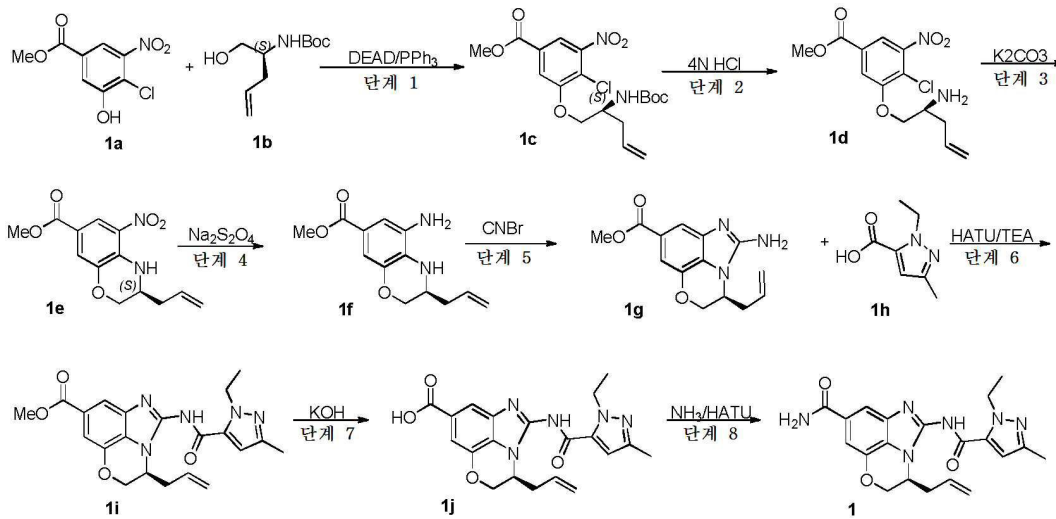
[0409] 실시예에 달리 명시되지 않는 한, 다음의 반응은 아르곤 분위기 또는 질소 분위기에 두었다.

[0410] "아르곤 분위기" 또는 "질소 분위기"라는 용어는, 반응 플라스크에 IL의 아르곤 또는 질소를 갖는 풍선이 장착되어 있음을 의미한다.

- [0411] "수소 분위기"라는 용어는, 반응 플라스크에 1L의 수소를 갖는 풍선이 장착되어 있음을 의미한다.
- [0412] 고압 수소화 반응은 Parr 3916EKX 수소화 장치와 투명한 청색의 QL-500 수소 발생기 또는 HC2-SS 수소화 장치로 수행되었다.
- [0413] 수소화 반응에서, 반응계는 일반적으로 진공이고 수소로 충전되며, 위의 작업은 3번 반복되었다.
- [0414] 마이크로파 반응은 CEM Discover-S 908860 마이크로파 반응기로 수행되었다.
- [0415] 실시예에 달리 명시되지 않는 한, 다음 반응에 사용된 용액은 수용액을 나타낸다.
- [0416] 실시예에 달리 명시되지 않는 한, 다음 반응에서 반응 온도는 실온이었다.
- [0417] 실온은 가장 적합한 반응 온도로, 20 내지 30°C이었다.
- [0418] 반응 공정은 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링되었고, 전개 용매계는: A: 디클로로메탄과 메탄올, B: 헥산과 에틸 아세테이트를 포함한다. 용매의 부피비는 화합물의 극성에 따라 조절되었다. 칼럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 및 *CombiFlash* 캐속(flash rapid) 제조 기기에 의해 화합물을 정제하기 위한 용리계(elution system)는: A: 디클로로메탄과 메탄올, B: 헥산과 에틸 아세테이트를 포함한다. 용매의 부피비는 화합물의 극성에 따라 조절될 수 있고, 때때로 암모니아와 같은 소량의 염기성 시약 또는 아세트산과 같은 산성 시약이 첨가될 수 있다.
- [0419] 최종 화합물은, HCOOH 및 TFA와 같은 선택적인 첨가제와 함께, 물/MeOH 또는 물/CH₃CN 용리계를 사용하는 Shimadzu(LC-20AD, SPD20A) 분취용(Prepative) HPLC(Phenomenex Gemini-NX 5 uM C18 21.2×100 mm 칼럼)로 정제되었다.
- [0420] 다음의 약어가 사용된다:
- [0421] TEA는 트리에틸아민이고,
- [0422] HATU는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트이고,
- [0423] HBTU는 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이고,
- [0424] Cbz는 -C(O)O-벤질이고,
- [0425] DCM은 디클로로메탄이고,
- [0426] DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고,
- [0427] DMSO는 디메틸 설펝사이드이고,
- [0428] DEAD는 디에틸 아조디포르메이트이고,
- [0429] EtOAc는 에틸 아세테이트이고,
- [0430] Prep HPLC는 분취용 고성능 액체 크로마토그래피이다.
- [0431] NMR은 양성자 핵 자기 공명이고,
- [0432] MS는, (+)가 일반적으로 M+1(또는 M+H) 흡수를 제공하는 양성 모드를 나타내는(여기에서, M = 분자 질량), 질량 분광법(mass spectroscopy)이다.
- [0433] TBDPSCI은 *tert*-부틸(클로로)디페닐실란이고,
- [0434] DIPEA는 N,N-디이소프로필에틸아민이고,
- [0435] H-G II: Hoveyda-Grubbs 촉매 2세대(2nd Generation)이다.
- [0436] **실시예 1**
- [0437] (S)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 1



[0438]



[0439]

[0440]

단계 1

[0441]

(S)-메틸 3-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 **1c**

[0442]

메틸 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤조에이트(205 mg, 0.885 mmol)와 (S)-tert-부틸 (1-히드록시펜트-4-엔-2-일)카바메이트(250 mg 1.24 mmol, 1.4 당량)의 염화메틸렌 용액(15 mL)에, PPh₃(350 mg, 1.33 mmol, 1.5 당량)를 첨가한 다음, DEAD(210 μ l, 1.33 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(핵산 중의 20% EtOAc를 함유한 40 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **1c** (S)-메틸 3-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(280 mg, 76%)를 제공하였다.

[0443]

단계 2

[0444]

(S)-메틸 3-((2-아미노펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 **1d**

[0445]

(S)-메틸 3-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(280 mg, 0.675 mmol)의 염화메틸렌 용액(10 mL)에 디옥산 중의 4N HCl(6 mL, 24 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 증발시켜 표제 화합물 **1d** (S)-메틸 3-((2-아미노펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(230 mg, 97%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 315 [M+1].

[0446]

단계 3

[0447]

(S)-메틸 3-알릴-5-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **1e**

[0448]

(S)-메틸 3-((2-아미노펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(230 mg, 0.655 mmol)의 DMSO 용액(7 mL)에 트리에틸아민(140 μ l, 0.98 mmol, 1.5 당량)을 첨가한 다음, K₂CO₃(270 mg, 1.96 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(30 mL)을 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하여 표제 화합물 **1e** (S)-메틸 3-알릴-5-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(120 mg, 66%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 279 [M+1].

[0449]

단계 4

[0450]

(S)-메틸 3-알릴-5-아미노-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **1f**

[0451]

(S)-메틸 3-알릴-5-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(120 mg, 0.431 mmol)의 MeOH 용액(15 mL)에 5 mL 물 중의 Na₂S₂O₄(751 mg, 4.31 mmol, 10 당량)를 첨가한 다음, 진한 NH₄OH(0.78 mL, 10.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고,

EtOAc(30 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 브라인(brine)(20 mL×1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물(the filtrated)을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **1f** (S)-메틸 3-알릴-5-아미노-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(118 mg, 100%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 249 [M+1].

[0452] 단계 5

[0453] (S)-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **1g**

[0454] (S)-메틸 3-알릴-5-아미노-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(120 mg, 0.475 mmol)의 MeOH 용액(20 mL)에 BrCN(76 mg, 0.713 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **1g** (S)-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(160 mg, 95%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 274 [M+1].

[0455] 단계 6

[0456] (S)-메틸 3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **1i**

[0457] (S)-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(160 mg, 0.463 mmol)의 DCM(~15 mL) 및 DMF(3 mL) 용액에, 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복시산(107 mg, 0.694 mmol, 1.5 당량), HATU(264 mg, 0.694 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(325 μL, 2.32 mmol, 5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-Mass는 ~25%의 SM이 존재함을 보여주었고, 다른 0.5 당량(36 mg, 0.232 mmol)의 (S)-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트, HATU(88 mg, 0.232 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 물(10 mL×1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 10% EtOH와 30% EtOAc를 함유한 24 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **1i** (S)-메틸 3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(150 mg, 80%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 410 [M+1].

[0458] 단계 7

[0459] (S)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산 **1j**

[0460] (S)-메틸 3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(10 mg, 0.024 mmol)의 MeOH 용액(1.5 mL)에 5N KOH 수용액(1.5 mL, 7.5 mmol, 30 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 6N HCl에 의해 pH<5로 산성화하고, 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 브라인(10 mL×1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과액(filtrate)을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **1j** (S)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산(12 mg, 100%)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 396 [M+1].

[0461] 단계 8

[0462] (S)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **1**

[0463] (S)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산(12 mg, 0.024 mmol)의 DMF(1 mL) 용액에, MeOH 중의 7N 암모니아(50 μL, 0.35 mmol, 12 당량), HATU(17.3 mg, 0.046 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(12.6 μL, 0.09 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 HPLC로 정제하고, AcCN/H₂O/HCOOH로 용리하여 표제 화합물 **1** (S)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(2.2 mg, 23%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 395 [M+1].

[0464] 실시예 2

[0465] 2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **2**



2

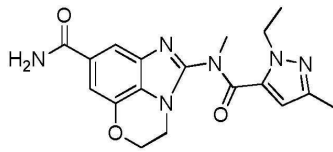
[0466]

실시예 2는 실시예 1과 유사한 절차로 제조되었다.

[0468] MS m/z (ESI): 355 [M+1].

[0469] **실시예 3**

[0470] 2-(1-에틸-*N*,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **3**



3

[0471]

[0472] 실시예 3은 실시예 1과 유사한 절차로 제조되었다.

[0473] MS m/z (ESI): 369 [M+1].

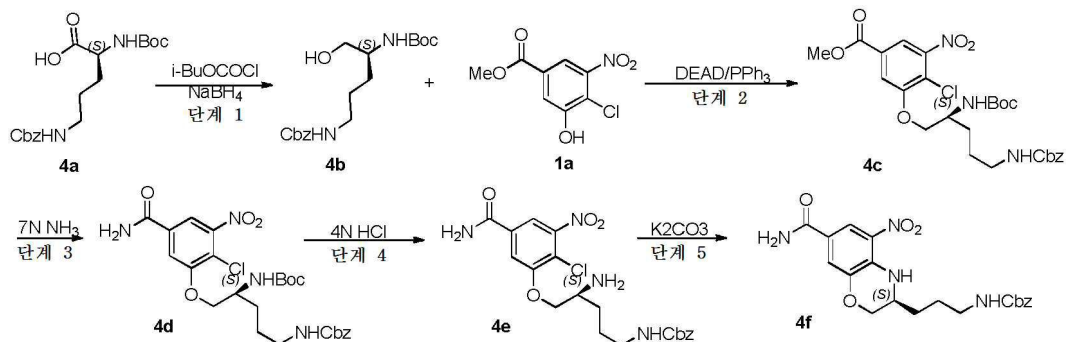
[0474] **실시예 4**

[0475] (*S*)-벤질 (3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)카바메이트 **4**

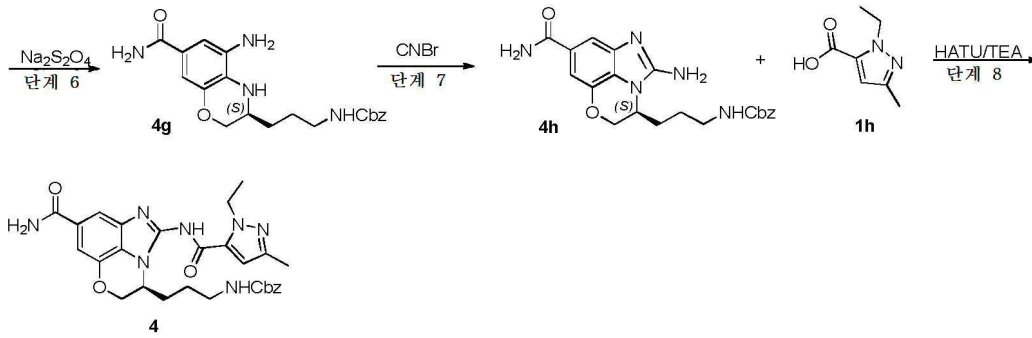


4

[0476]



[0477]



[0478]

단계 1

[0479]

[0480] (S)-벤질 tert-부틸 (5-히드록시펜탄-1,4-디일)디카바메이트 **4b**

[0481]

[0482] 0°C 빙수조(ice-water bath)에서 Boc-Orn-Z-OH(0.935 g, 2.55 mmol)의 THF(15 mL) 용액에 트리에틸아민(395 μl , 2.81 mmol, 1.1 당량)을 첨가한 다음, i-BuOCOC1(380 μl , 2.81 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 2 mL MeOH 중의 NaBH_4 (290 mg, 7.66 mmol, 3 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(30 mL \times 3)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 2N NaOH(20 mL \times 1), 브라인(20 mL \times 1)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **4b** (S)-벤질 tert-부틸 (5-히드록시펜탄-1,4-디일)디카바메이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0483]

단계 2

[0484]

[0485] (S)-메틸 3-((5-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜틸)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 **4c**

[0486]

[0487] 메틸 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤조에이트(205 mg, 1.68 mmol)와 (S)-벤질 tert-부틸 (5-히드록시펜탄-1,4-디일)디카바메이트(888 mg, 2.52 mmol, 1.5 당량)의 염화메틸렌 용액(25 mL)에, PPh_3 (660 mg, 2.52 mmol, 1.5 당량)를 첨가한 다음, DEAD(397 μl , 2.52 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 DCM으로 희석하고, 0.5 N NaOH 수용액(15 mL \times 1)으로 세척하여 미반응 페놀을 제거한 다음, 브라인(20 mL \times 1)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 30% EtOAc를 함유한 40 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **4c** (S)-메틸 3-((5-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜틸)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(740 mg, 78%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 566 [M+1].

[0488]

단계 3

[0489]

[0490] (S)-벤질 tert-부틸 (5-(5-카바모일-2-클로로-3-니트로페녹시)펜탄-1,4-디일)디카바메이트 **4d**

[0491]

[0492] (S)-메틸 3-((5-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜틸)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(140 mg, 0.247 mmol)로 충전된 밀봉관에, MeOH 중의 7N 암모니아(10 mL, 70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열하고, MeOH 중의 7N 암모니아 5 mL를 추가하고 60°C에서 1.5시간 동안 가열한 다음, MeOH 중의 7N NH_3 3 mL를 추가하고 60°C에서 밤새 가열하였다. LC-Mass는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 휘발성 물질을 진공하에 증발시켜 표제 화합물 (S)-벤질 tert-부틸 (5-(5-카바모일-2-클로로-3-니트로페녹시)펜탄-1,4-디일)디카바메이트 **4d**를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. (140 mg, 100%). MS m/z (ESI): 551 [M+1].

[0493]

단계 4

[0494]

[0495] (S)-벤질 (4-아미노-5-(5-카바모일-2-클로로-3-니트로페녹시)펜틸)카바메이트 **4e**

[0496]

[0497] (S)-벤질 tert-부틸 (5-(5-카바모일-2-클로로-3-니트로페녹시)펜탄-1,4-디일)디카바메이트(140 mg, 0.254 mmol)의 염화메틸렌 용액(~5 mL)에 디옥산 중의 4N HCl(6 mL, 24 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 증발시켜 표제 화합물 **4e** (S)-벤질 (4-아미노-5-(5-카바모일-2-클로로-3-니트로페녹시)펜틸)카바메이트(140 mg, 100%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하

[0498]

였다. MS m/z (ESI): 451 [M+1].

[0491] 단계 5

[0492] (S)-벤질 (3-(7-카바모일-5-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3-일)프로필)카바메이트 **4f**

[0493] (S)-벤질 (4-아미노-5-(5-카바모일-2-클로로-3-니트로페녹시)펜틸)카바메이트(140 mg, 0.254 mmol)의 DMSO 용액(~3 mL)에 트리에틸아민(72 μ l, 0.508 mmol, 2 당량)을 첨가한 다음, K₂CO₃(105 mg, 0.762 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(~10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(10 mL×2), EtOAc(10 mL×2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(핵산 중의 15% EtOH와 45% EtOAc로 용리된, 12 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **4f** (S)-벤질 (3-(7-카바모일-5-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3-일)프로필)카바메이트(84 mg, 80%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 415 [M+1].

[0494] 단계 6

[0495] (S)-벤질 (3-(5-아미노-7-카바모일-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3-일)프로필)카바메이트 **4g**

[0496] (S)-벤질 (3-(7-카바모일-5-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3-일)프로필)카바메이트(84 mg, 0.2 mmol)의 MeOH 용액(~3 mL)에 1 mL 물 중의 Na₂S₂O₄(350 mg, 2.0 mmol, 10 당량)를 첨가한 다음, 진한 NH₄OH(0.5 mL, 7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 브라인(10 mL×1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **4g** (S)-벤질 (3-(5-아미노-7-카바모일-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3-일)프로필)카바메이트(35 mg, 45%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 385 [M+1].

[0497] 단계 7

[0498] (S)-벤질 (3-(2-아미노-7-카바모일-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)카바메이트 **4h**

[0499] (S)-벤질 (3-(5-아미노-7-카바모일-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3-일)프로필)카바메이트(35 mg, 0.09 mmol)의 MeOH 용액(5 mL)에 BrCN(60 mg, 0.18 mmol, 6 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **4h** (S)-벤질 (3-(2-아미노-7-카바모일-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)카바메이트(40 mg, 100%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 410 [M+1].

[0500] 단계 8

[0501] (S)-벤질 (3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)카바메이트 **4**

[0502] (S)-벤질 (3-(2-아미노-7-카바모일-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)카바메이트(40 mg, 0.09 mmol)의 DCM(3 mL) 및 DMF(1 mL) 용액에, 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복시산(21 mg, 0.136 mmol, 1.5 당량), HATU(52 mg, 0.136 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(64 μ l, 0.453 mmol, 5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-Mass는 주요 디아미드를 보여주었다. 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석하고, 물(10 mL×1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 1 mL MeOH에 용해시키고, 1.5 mL KOH 수용액을 첨가하고, 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. LC-Mass는 원하는 생성물을 보여주었다. 혼합물을 역상 HPLC로 정제하고, AcCN/H₂O/HCOOH로 용리하여 표제 화합물 (S)-벤질 (3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)카바메이트 **4**(20 mg, 40%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 546 [M+1].

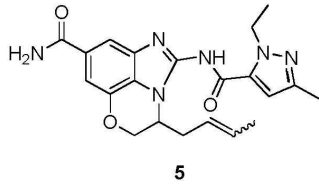
[0503] 실시예 5

[0504] 3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5**

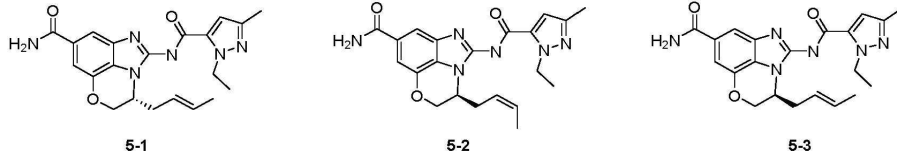
[0505] (R,E)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5-1**

[0506] (S,Z)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5-2**

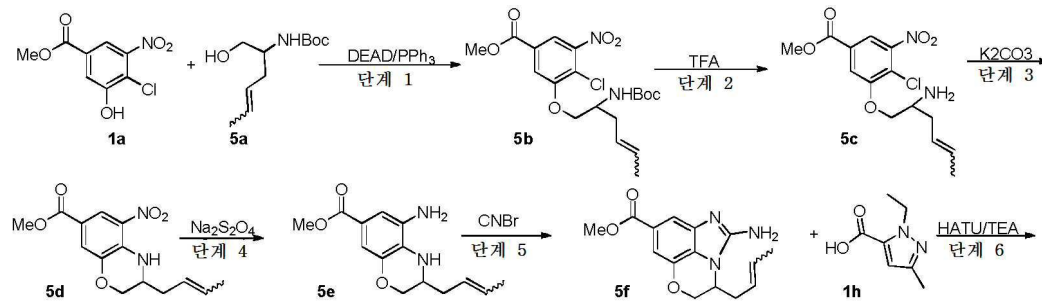
[0507] (S,E)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5-3**



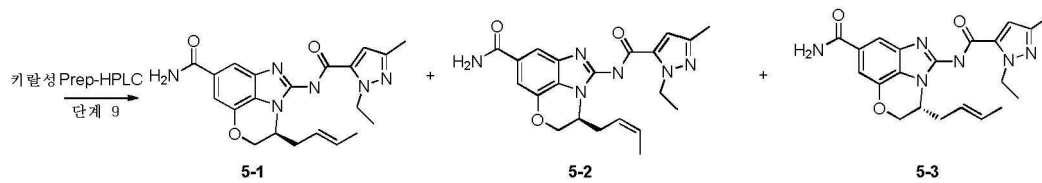
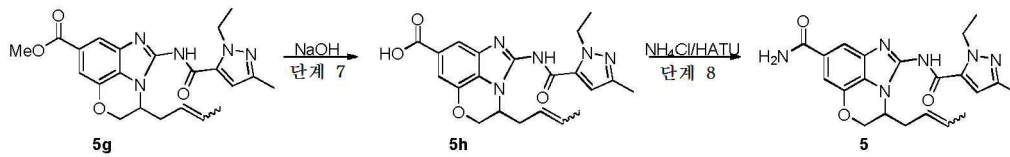
[0508]



[0509]



[0510]



[0511]

[0512] **단계 1**

[0513] 메틸 3-((2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)헥스-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 **5b**

[0514] 실온에서 질소 분위기하에 메틸 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤조에이트 **1a**(689 mg, 2.98 mmol)와 PPh₃(1.09 g, 4.18 mmol, 1.4 당량)의 테트라하이드로푸란 용액(40 mL)에 DEAD(0.70 mL, 4.47 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, *tert*-부틸 (1-히드록시헥스-4-엔-2-일)카바메이트 **5a**(900 mg, 4.18 mmol, 1.4 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(�산 중의 0~50% EtOAc를 함유한 80 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **5b** 메틸 3-((2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)헥스-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(1.21 g, 94%)를 제공하였다.

[0515] **단계 2**

[0516] 메틸 3-((2-아미노헥스-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 **5c**

[0517] 메틸 3-((2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)헥스-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 **5b**(1.21 g, 2.82 mmol)의 염화메틸렌 용액(30 mL)에 트리플루오로아세트산(3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 증발시켜 표제 화합물 메틸 3-((2-아미노헥스-4-엔-1-일)옥시)-4-

클로로-5-니트로벤조에이트 **5c**를 제공하였다. 미정제 물질(crude)은 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. MS m/z (ESI): 329 [M+1].

[0518] **단계 3**

[0519] 메틸 3-(부트-2-엔-1-일)-5-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **5d**

[0520] 메틸 3-((2-아미노헥스-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 **5c**(미정제 물질, 2.80 mmol)의 디메틸포름아미드 용액(20 mL)에 트리에틸아민(0.62 mL, 4.47 mmol, 1.6 당량)을 첨가한 다음, K₂CO₃(822 mg, 5.96 mmol, 2.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(헥산 중의 0~100% EtOAc를 함유한 80 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 메틸 3-(부트-2-엔-1-일)-5-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **5d**(780 mg, 94%, 2단계)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 293 [M+1].

[0521] **단계 4**

[0522] 메틸 5-아미노-3-(부트-2-엔-1-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **5e**

[0523] 메틸 3-(부트-2-엔-1-일)-5-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **5d**(940 mg, 3.22 mmol)의 MeOH 용액(50 mL)에 25 mL 물 중의 Na₂S₂O₄(5.6 g, 32.2 mmol, 10 당량)를 첨가한 다음, 진한 NH₄OH(3.2 mL, 80.47 mmol, 25 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 브라인(50 mL)으로 희석하고, EtOAc(50 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공하에 농축시켜 메틸 5-아미노-3-(부트-2-엔-1-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **5e**를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 263 [M+1].

[0524] **단계 5**

[0525] 메틸 2-아미노-3-(부트-2-엔-1-일)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **5f**

[0526] 메틸 5-아미노-3-(부트-2-엔-1-일)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **5e**(미정제 물질, 3.22 mmol)의 MeOH 용액(20 mL)에 BrCN(852 mg, 8.05 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 메틸 2-아미노-3-(부트-2-엔-1-일)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **5f**를 제공하였다. 미정제 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 288 [M+1].

[0527] **단계 6**

[0528] 메틸 3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **5g**

[0529] 메틸 2-아미노-3-(부트-2-엔-1-일)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **5f**(미정제 물질, 3.22 mmol)의 DMF(20 mL) 용액에, 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복시산(744 mg, 4.83 mmol, 1.5 당량), HATU(1.84 g, 4.83 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(2.24 mL, 3.01 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석하고, 브라인(50 mL×3)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 유기 용매를 진공하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 0~80% EtOAc를 함유한 80 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 메틸 3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **5g**(966 mg, 70%, 3단계)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 424 [M+1].

[0530] **단계 7**

[0531] 3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산 **5h**

[0532] 메틸 3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **5g**(725 mg)의 MeOH 용액(15 mL)에 포화 NaOH 수용액(6 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 TFA로 산성화한 다음, prep-HPLC로 정제하였다. 혼합물을 0°C에서 TFA로 산성화한 다음, prep-HPLC로 정제하고, AcCN/H₂O/TFA로 용리하여 표제 화합물

3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산 **5h**(349 mg, 50%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 410 [M+1].

[0533] 단계 8

[0534] 3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5**

[0535] 3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산 **5h**(349 mg, 0.85 mmol)의 DMF(15 mL) 용액에, NH₄Cl(1.1 g), HATU(650 mg, 1.72 mmol, 2 당량) 및 TEA(0.36, 1.72 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 TFA로 산성화한 다음, prep-HPLC로 정제하고, AcCN/H₂O/TFA로 용리하여 표제 화합물 3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5**(183 mg, 53%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 409 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57-5.45 (m, 2H), 4.86-4.66 (m, 4H), 4.32-4.27 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0536] 단계 9

[0537] (*R,E*)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5-1**

[0538] (*S,Z*)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5-2**

[0539] (*S,E*)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5-3**

[0540] 화합물 **5**는 키랄성 Prep-HPLC 크로마토그래피로 분리하여, (*R,E*)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5-1**(250 mg, 희백색 고체); (*S,Z*)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5-2**(50 mg, 희백색 고체); (*S,E*)-3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **5-3**(300 mg, 희백색 고체)을 제공하였다.

[0541] **5-1**: ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.60 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.61-5.43 (m, 2H), 4.86-4.66 (m, 4H), 4.32-4.25 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0542] HPLC: 214 nm에서 99.676%, 254 nm에서 99.620%.

[0543] 키랄성 HPLC: ee: 95.70%, Rt: 3.521분.

[0544] MS m/z (ESI): 409.3 [M+H].

[0545] **5-2**: ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.60 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.62-5.58 (m, 2H), 4.70-4.63 (m, 4H), 4.30 (brd, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0546] HPLC: 214 nm에서 99.166%, 254 nm에서 99.139%.

[0547] 키랄성 HPLC: ee: 100%, Rt: 7.538분.

[0548] MS m/z (ESI): 409.3 [M+H].

[0549] **5-3**: ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.59 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.61-5.44 (m, 2H), 4.75-4.64 (m, 4H), 4.29 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.8 Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

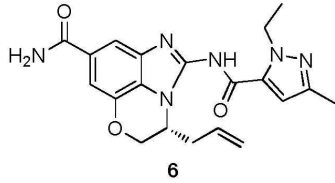
[0550] HPLC: 214 nm에서 99.394%, 254 nm에서 99.600%.

[0551] 키랄성 HPLC: ee: 100%, Rt: 9.942분.

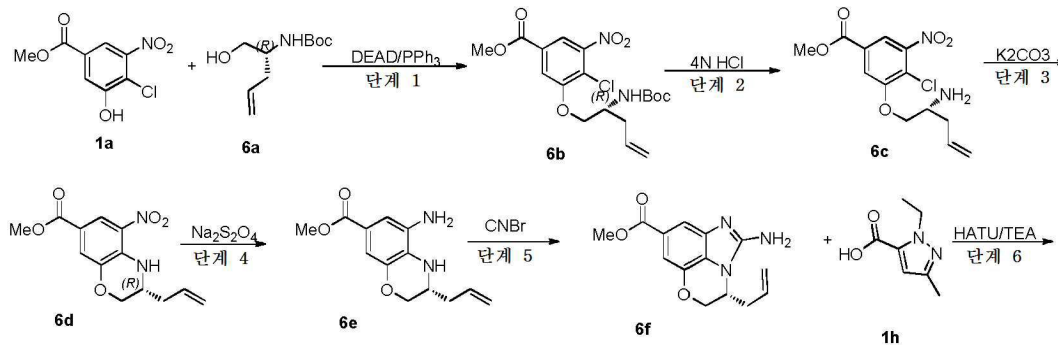
[0552] MS m/z (ESI): 409.3 [M+H].

[0553] 실시예 6

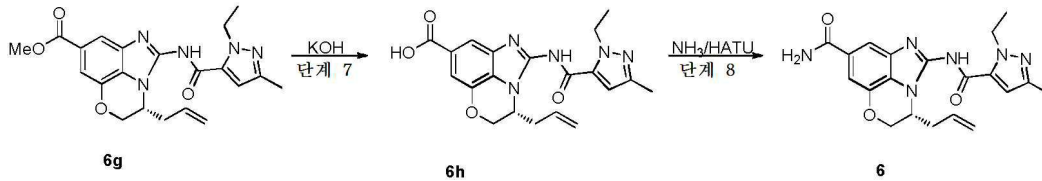
[0554] (R)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 6



[0555]



[0556]



[0557]

[0558] 단계 1

[0559] (R)-메틸 3-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 6b

[0560] 메틸 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤조에이트(205 mg, 0.885 mmol)와 (R)-tert-부틸 (1-히드록시펜트-4-엔-2-일)카바메이트 6a(250 mg 1.24 mmol, 1.4 당량)의 염화메틸렌 용액(~ 15mL)에 PPh₃(350 mg, 1.33 mmol, 1.5 당량)를 첨가한 다음, DEAD(210 μl, 1.33 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(헥산 중의 20% EtOAc를 함유한 40 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 6b (R)-메틸 3-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(280 mg, 76%)를 제공하였다.

[0561] 단계 2

[0562] (R)-메틸 3-((2-아미노펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 6c

[0563] (R)-메틸 3-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(280 mg, 0.675 mmol)의 염화메틸렌 용액(~10 mL)에 디옥산 중의 4N HCl(6 mL, 24 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 증발시켜 표제 화합물 6c (R)-메틸 3-((2-아미노펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(230 mg, 97%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 315 [M+1].

[0564] 단계 3

[0565] (R)-메틸 3-알릴-5-니트로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 6d

[0566] (R)-메틸 3-((2-아미노펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(230 mg, 0.655 mmol)의 DMSO 용액(~7 mL)에 트리에틸아민(140 μl, 0.98 mmol, 1.5 당량)을 첨가한 다음, K₂CO₃(270 mg, 1.96 mmol, 3 당량)를 첨

가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(~30 mL)을 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하여 표제 화합물 **6d** (*R*-메틸 3-알릴-5-니트로-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(120 mg, 66%)를 제공하였다. MS *m/z* (ESI): 279 [M+1].

[0567] **단계 4**

[0568] (*R*-메틸 3-알릴-5-아미노-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **6e**

[0569] (*R*-메틸 3-알릴-5-니트로-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(120 mg, 0.431 mmol)의 MeOH 용액(~15 mL)에 5 mL 물 중의 Na₂S₂O₄(751 mg, 4.31 mmol, 10 당량)를 첨가한 다음, 진한 NH₄OH(0.78 mL, 10.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(30 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 브라인(20 mL×1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **6e** (*R*-메틸 3-알릴-5-아미노-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(118 mg, 100%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS *m/z* (ESI): 249 [M+1].

[0570] **단계 5**

[0571] (*R*-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **6f**

[0572] (*R*-메틸 3-알릴-5-아미노-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(120 mg, 0.475 mmol)의 MeOH 용액(~20 mL)에 BrCN(76 mg, 0.713 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **6f** (*R*-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(160 mg, 95%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS *m/z* (ESI): 274 [M+1].

[0573] **단계 6**

[0574] (*R*-메틸 3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **6g**

[0575] (*R*-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(160 mg, 0.463 mmol)의 DCM(~15 mL) 및 DMF(~3 mL) 용액에, 1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복시산(107 mg, 0.694 mmol, 1.5 당량), HATU(264 mg, 0.694 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(325 μL, 2.32 mmol, 5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-Mass는 ~25%의 SM이 존재함을 보여주었고, 다른 0.5 당량(36 mg, 0.232 mmol)의 (*R*-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트, HATU(88 mg, 0.232 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 물(10 mL×1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 10% EtOH와 30% EtOAc를 함유한 24 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **6g** (*R*-메틸 3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(150 mg, 80%)를 제공하였다. MS *m/z* (ESI): 410 [M+1].

[0576] **단계 7**

[0577] (*R*-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산 **6h**

[0578] (*R*-메틸 3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(10 mg, 0.024 mmol)의 MeOH 용액(~1.5 mL)에 5*N* KOH 수용액(1.5 mL, 7.5 mmol, 30 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 6*N* HCl에 의해 pH<5로 산성화하고, 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 브라인(10 mL×1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **6h** (*R*-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산(12 mg, 100%)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS *m/z* (ESI): 396 [M+1].

[0579] **단계 8**

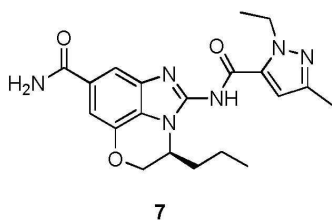
[0580] (*R*-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-

7-카르복사미드 6

[0581] (R)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드(12 mg, 0.024 mmol)의 DMF(~1 mL) 용액에, MeOH 중의 7N 암모니아(50 μ l, 0.35 mmol, 12 당량), HATU(17.3 mg, 0.046 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(12.6 μ l, 0.09 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 HPLC로 정제하고, AcCN/H₂O/HCOOH로 용리하여 표제 화합물 6 (R)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드(2.2 mg, 23%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 395 [M+1].

[0582] 실시예 7

[0583] (S)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3-프로필-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 7

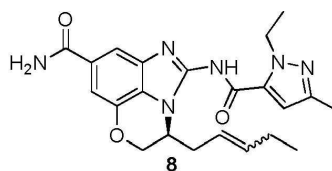


[0584]

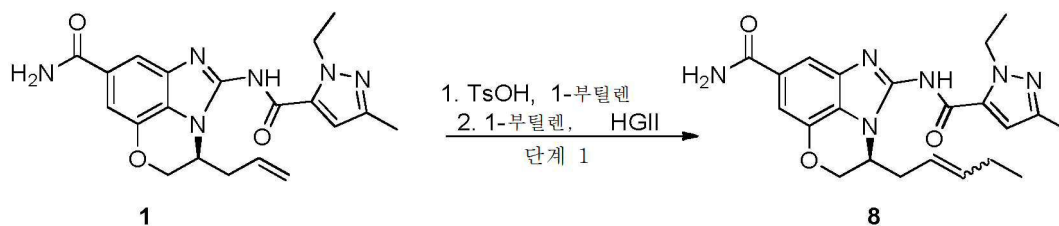
[0585] (S)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드(실시예 1, 4.8 mg, 0.037 mmol)의 MeOH(~10 mL) 용액에 Pd/C(1.5 mg, 20% W/W)를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 풍선하에서 2시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드(celite pad)를 통해 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜 역상 HPLC로 정제하고, MeOH/H₂O/HCOOH로 용리하여 표제 화합물 (S)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3-프로필-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드(3.8 mg, 79%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 397 [M+1].

[0586] 실시예 8

[0587] (S)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3-(펜트-2-엔-1-일)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 8



[0588]



[0589]

[0590] 단계 1

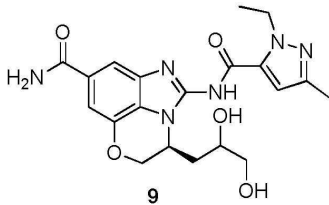
[0591] (S)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3-(펜트-2-엔-1-일)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 8

[0592] MeOH(2 mL) 중의 (S)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 1(10 mg, 0.025 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(15 mg, 0.078 mmol)의 용액에 1-부텐(헥산 중 약 10%)(3 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 진공하에 농축시키고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 DCM(3 mL)에 용해시키고, 밀봉관으로 옮겼다. Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매(10 mg, 0.016 mmol, 0.64 당량)를 첨가한 다음, 밀봉관을 질소화로 탈기시켰다. 40°C에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 냉각시킨 다음, 용매를 진공하에 제거하였다. 혼합물을 prep-HPLC로 정제하고, AcCN/H₂O/NH₄HCO₃로

용리하여 표제 화합물 (S)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3-(헵트-2-엔-1-일)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 **8**(2.7 mg, 25%)을 제공하였다. MS m/z (ESI): 423 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.57-5.44 (m, 2H), 4.77-4.66 (m, 4H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.64-2.61(m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0593] 실시예 9

[0594] (3*S*)-3-(2,3-디히드록시프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 **9**

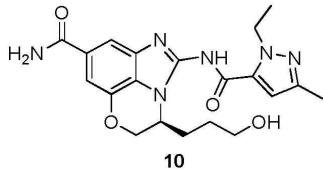


[0595]

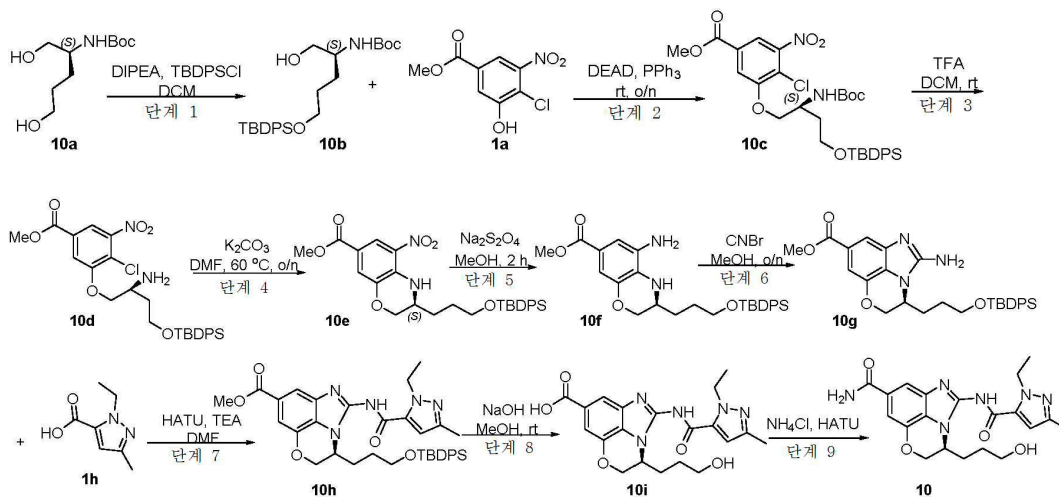
[0596] 아세톤 1mL와 H₂O(0.5 mL) 중의 (S)-3-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드(실시예 1, 5 mg, 0.012 mmol)의 교반 용액에, *N*-메틸모르폴린-*N*-옥사이드(0.14 mg, 0.9 mmol)와 사산화오스튬(0.05 mL, 물 중 4%, 0.01 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 Na₂S₂O₃(10 mL)로 퀘칭(quench)시킨 다음, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하고, MeOH/H₂O/HCOOH로 용리하여 표제 화합물 (3*S*)-3-(2,3-디히드록시프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드(3.8 mg, 70.1%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 428 [M+1].

[0597] 실시예 10

[0598] (S)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3-(3-히드록시프로필)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 **10**



[0599]



[0601]

[0602] 단계 1

[0603] (S)-*tert*-부틸 5-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-1-히드록시펜탄-2-일)카바메이트 **10b**

[0604] 실온에서 (S)-*N*-Boc-2-아미노부탄-1,4-디올 **10a**(4 g, 19.5 mmol)의 디클로로메탄 용액(200 mL)에 DIPEA(6.78

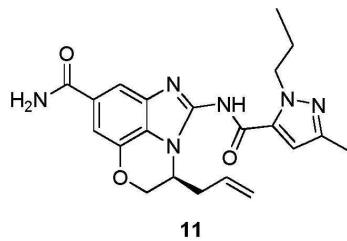
mL, 39 mmol, 2 당량)와 TBDPSCI(5.06 mL, 19.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 45°C에서 60시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(1:4:10의 아세톤:에테르:헥산을 함유한 330 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 (*S*)-*tert*-부틸 (1-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-5-히드록시펜탄-2-일)카바메이트 **10b**(TLC에서 더 높은 R_f , 1.7 g, 20%)를 제공하였다.

[0605] 실시예 10의 단계 2 ~ 단계 9는 실시예 5와 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

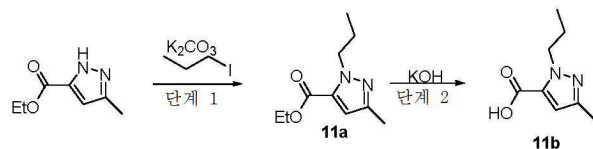
[0606] 단계 10에서, 혼합물을 prep-HPLC로 정제하고, AcCN/H₂O/TFA로 용리하여 표제 화합물 (*S*)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3-(3-히드록시프로필)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 **10**을 제공하였다. MS m/z (ESI): 413 [M+1].

[0607] 실시예 11

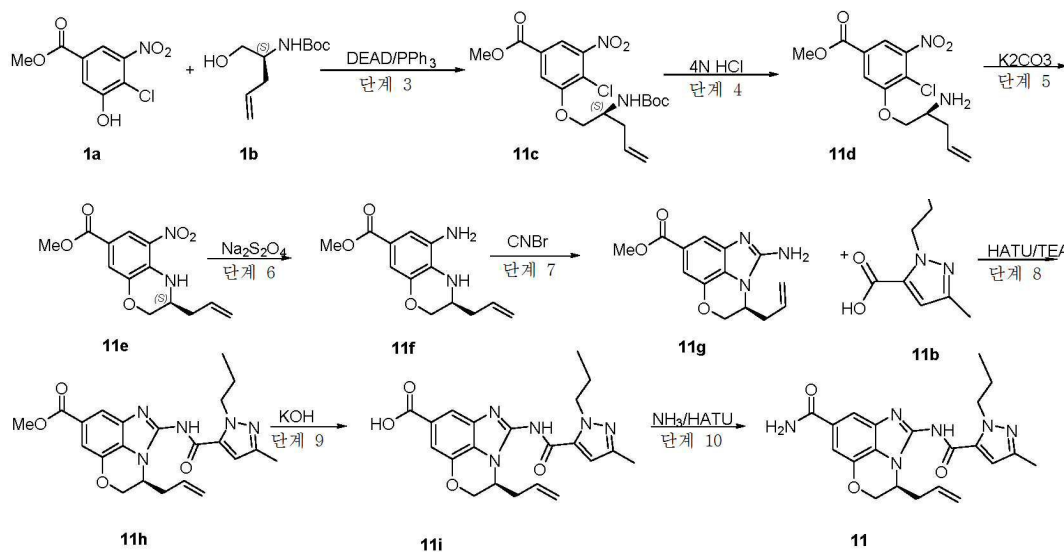
[0608] (*S*)-3-알릴-2-(3-메틸-1-프로필-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 **11**



[0609]



[0610]



[0611]

[0612] 단계 1

[0613] 에틸 3-메틸-1-프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트 **11a**

[0614] 에틸 3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트(100 mg, 0.65 mmol)의 DMSO 용액(~2 mL)에 1-요오도프로판(165 mg, 1.0 mmol, 1.5 당량), 트리에틸아민(150 μ L, 1.0 mmol, 1.5 당량)를 첨가한 다음, K₂CO₃(280 mg, 2.0 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(~25 mL)을 첨가하고, EtOAc(10 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 브라인(10 mL×1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 40% EtOAc를 함유한 12 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **11a** 에틸 3-메틸-1-프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트(100 mg, 78%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 197 [M+1].

- [0615] **단계 2**
- [0616] 3-메틸-1-프로필-1*H*-피라졸-5-카르복시산 **11b**
- [0617] 에틸 3-메틸-1-프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트(100 mg, 0.51 mmol)의 MeOH 용액(~5 mL)에 5N KOH 수용액(3 mL, 15 mmol, 30 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 6N HCl에 의해 pH<5로 산성화하고, 농축시킨 다음, Na₂SO₄로 건조시키고, MeOH에 재용해시켰다. 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **11b** 3-메틸-1-프로필-1*H*-피라졸-5-카르복시산(85 mg, 100%)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 169 [M+1].
- [0618] **단계 3**
- [0619] (S)-메틸 3-((2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 **11c**
- [0620] 메틸 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤조에이트 **1a**(205 mg, 0.885 mmol)와 (S)-*tert*-부틸 (1-히드록시펜트-4-인-2-일)카바메이트 **1b**(267 mg 1.32 mmol, 1.5 당량)의 염화메틸렌 용액(~15 mL)에 PPh₃(350 mg, 1.33 mmol, 1.5 당량)를 첨가한 다음, DEAD(210 μ l, 1.33 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(헥산 중의 20% EtOAc를 함유한 40 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **11c** (S)-메틸 3-((2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(260 mg, 71%)를 제공하였다.
- [0621] **단계 4**
- [0622] (S)-메틸 3-((2-아미노펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트 **11d**
- [0623] (S)-메틸 3-((2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(260 mg, 0.631 mmol)의 염화메틸렌 용액(~10 mL)에 디옥산 중의 4N HCl(5 mL, 24 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 증발시켜 표제 화합물 **11d** (S)-메틸 3-((2-아미노펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(210 mg, 96%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 314 [M+1].
- [0624] **단계 5**
- [0625] (S)-메틸 3-알릴-5-니트로-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **11e**
- [0626] (S)-메틸 3-((2-아미노펜트-4-엔-1-일)옥시)-4-클로로-5-니트로벤조에이트(210 mg, 0.617 mmol)의 DMSO 용액(~7 mL)에 트리에틸아민(150 μ l, 1.0 mmol, 1.5 당량)을 첨가한 다음, K₂CO₃(280 mg, 2.0 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(~25 mL)을 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하여 표제 화합물 **11e** (S)-메틸 3-알릴-5-니트로-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(100 mg, 66%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 279 [M+1].
- [0627] **단계 6**
- [0628] (S)-메틸 3-알릴-5-아미노-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트 **11f**
- [0629] (S)-메틸 3-알릴-5-니트로-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(100 mg, 0.361 mmol)의 MeOH 용액(~15 mL)에 5 mL 물 중의 Na₂S₂O₄(630 mg, 3.62 mmol, 10 당량)를 첨가한 다음, 진한 NH₄OH(0.78 mL, 10.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(30 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 브라인(20 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **11f** (S)-메틸 3-알릴-5-아미노-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(92 mg, 100%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 249 [M+1].
- [0630] **단계 7**
- [0631] (S)-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **11g**
- [0632] (S)-메틸 3-알릴-5-아미노-3,4-디하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-7-카르복실레이트(92 mg, 0.365 mmol)의 MeOH 용액(~20 mL)에 BrCN(68 mg, 0.73 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **11g** (S)-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디

아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(100 mg, 99%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 274 [M+1].

[0633] 단계 8

[0634] (S)-메틸 3-알릴-2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **11h**

[0635] (S)-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(100 mg, 0.365 mmol)의 DCM(~15 mL) 및 DMF(~3 mL) 용액에, 3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-5-카르복시산(85 mg, 0.51 mmol, 1.4 당량), HATU(205 mg, 0.54 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(255 μ l, 1.825 mmol, 5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 물(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(핵산 중의 10% EtOH와 30% EtOAc를 함유한 24 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **11h** (S)-메틸 3-알릴-2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(110 mg, 73%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 424 [M+1].

[0636] 단계 9

[0637] (S)-3-알릴-2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산 **11i**

[0638] (S)-메틸 3-알릴-2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(10 mg, 0.024 mmol)의 MeOH 용액(~1.5 mL)에 5N KOH 수용액(1.5 mL, 7.5 mmol, 30 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 6N HCl에 의해 pH<5로 산성화하고, 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 브라인(10 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **11i** (S)-3-알릴-2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산(12 mg, 100%)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 410 [M+1].

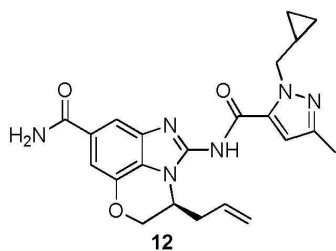
[0639] 단계 10

[0640] (S)-3-알릴-2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **11**

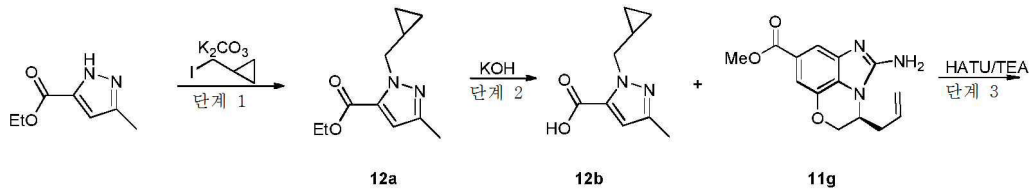
[0641] (S)-3-알릴-2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산(12 mg, 0.024 mmol)의 DMF(~1 mL) 용액에, NH₄Cl(50 μ l, 0.35 mmol, 12 당량), HATU(17.3 mg, 0.046 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(12.6 μ l, 0.09 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 HPLC로 정제하고, AcCN/H₂O/HCOOH로 용리하여 표제 화합물 **11** (S)-3-알릴-2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(2.2 mg, 23%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 409 [M+1].

[0642] 실시예 12

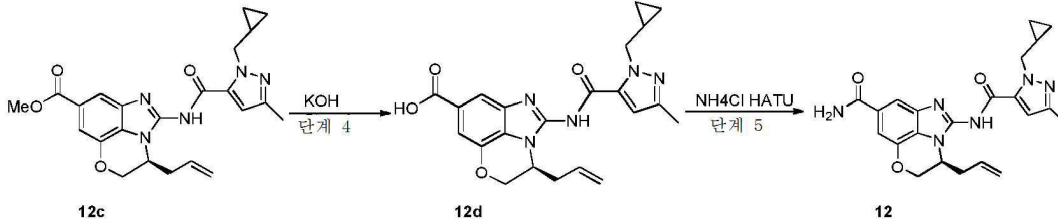
[0643] (S)-3-알릴-2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **12**



[0644]



[0645]



[0646]

[0647]

단계 1

[0648]

에틸 1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 **12a**

[0649]

에틸 3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(200 mg, 1.3 mmol)의 DMSO 용액(~2 mL)에 (요오도메틸)시클로프로판(365 mg, 2 mmol, 1.5 당량), 트리에틸아민(300 μ l, 2.0 mmol, 1.5 당량)을 첨가한 다음, K₂CO₃(560 mg, 4.0 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(~25 mL)을 첨가하고, EtOAc(10 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 브라인(10 mL×1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 40% EtOAc를 함유한 12 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **12a** 에틸 1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(189 mg, 70%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 209 [M+1].

[0650]

단계 2

[0651]

1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복시산 **12b**

[0652]

에틸 1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(189 mg, 0.91 mmol)의 MeOH 용액(~5 mL)에 5N KOH 수용액(3 mL, 15 mmol, 17 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 6N HCl에 의해 pH<5로 산성화하고, 농축시킨 다음, Na₂SO₄로 건조시키고, MeOH에 재용해시켰다. 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **12b** 1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복시산(163 mg, 100%)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 181 [M+1].

[0653]

단계 3

[0654]

(S)-메틸 3-알릴-2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **12c**

[0655]

(S)-메틸 3-알릴-2-아미노-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **11g**(100 mg, 0.365 mmol)의 DCM(~15 mL) 및 DMF(~3 mL) 용액에, 1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복시산(85 mg, 0.51 mmol, 1.4 당량), HATU(205 mg, 0.54 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(255 μ l, 1.825 mmol, 5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 물(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 10% EtOH와 30% EtOAc를 함유한 24 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **12c** (S)-메틸 3-알릴-2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(120 mg, 72%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 436 [M+1].

[0656]

단계 4

[0657]

(S)-3-알릴-2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산 **12d**

[0658]

(S)-메틸 3-알릴-2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트(20 mg, 0.024 mmol)의 MeOH 용액(~1.5 mL)에 5N KOH 수용액(1.5 mL, 7.5

mmol, 30 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 6N HCl에 의해 pH<5로 산성화하고, 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 브라인(10 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **12d** (S)-3-알릴-2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산(18 mg, 90%)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 422 [M+1].

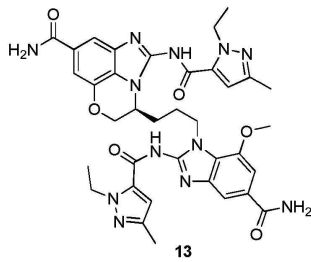
[0659] 단계 5

[0660] (S)-3-알릴-2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **12**

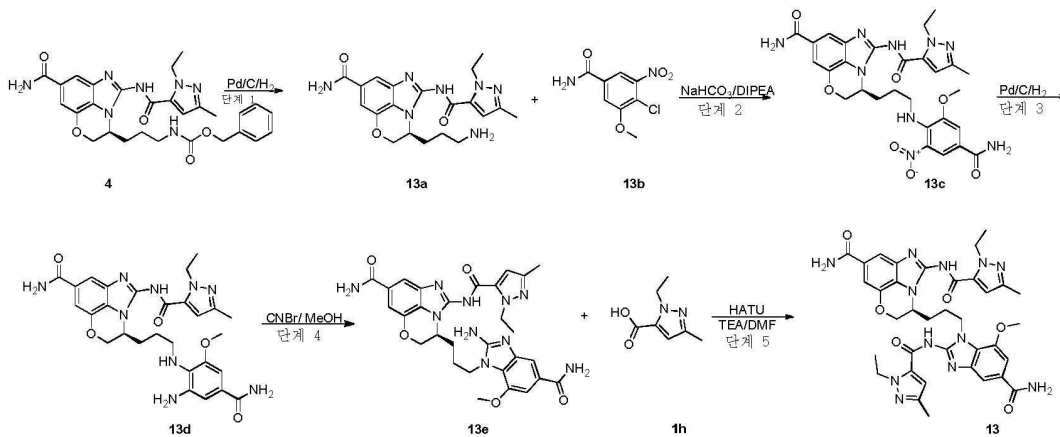
[0661] (S)-3-알릴-2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복시산(18 mg, 0.042 mmol)의 DMF(~1 mL) 용액에, NH₄Cl(34 mg, 0.63 mmol, 15 당량), HATU(25.5 mg, 0.063 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(31.5 μl, 0.14 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 HPLC로 정제하고, AcCN/H₂O/HCOOH로 용리하여 표제 화합물 **12** (S)-3-알릴-2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(4.6 mg, 25%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 421 [M+1].

[0662] 실시예 13

[0663] (S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **13**



[0664]



[0665]

[0666] 단계 1

[0667] (S)-3-(3-아미노프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **13a**

[0668] (S)-벤질 (3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)카바메이트(실시예 4, 20 mg, 0.037 mmol)의 MeOH(~10 mL) 용액에 Pd/C(4 mg, 20% W/W)를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 풍선하에서 2시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **13a** (S)-3-(3-아미노프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(12 mg, 80%)를

제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 412 [M+1].

[0669] 단계 2

[0670] (S)-3-(3-((4-카바모일-2-메톡시-6-니트로페닐)아미노)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **13c**

[0671] (S)-3-(3-아미노프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(10 mg, 0.024 mmol)와 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드(0.036 mmol, 1.5 당량)의 n-부탄올(~2 mL) 용액에 DIPEA(9.3 mg, 0.072 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그 다음에, NaHCO₃(6 mg, 0.072 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 120℃로 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메톨(methol)로 세척하였다. 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 60% EtOAc, 30% EtOH를 함유한 12 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 **13c** (S)-3-(3-((4-카바모일-2-메톡시-6-니트로페닐)아미노)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(8.1 mg, 55%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 606 [M+1].

[0672] 단계 3

[0673] (S)-3-(3-((2-아미노-4-카바모일-6-메톡시페닐)아미노)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **13d**

[0674] (S)-3-(3-((4-카바모일-2-메톡시-6-니트로페닐)아미노)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(8.1 mg, 0.013 mmol)의 MeOH(~10 mL) 용액에 Pd/C(2 mg, 25% W/W)를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 풍선하에서 4시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **13d** (S)-3-(3-((2-아미노-4-카바모일-6-메톡시페닐)아미노)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(5.7 mg, 70%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 576 [M+1].

[0675] 단계 4

[0676] (S)-3-(3-(2-아미노-5-카바모일-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **13e**

[0677] (S)-3-(3-((2-아미노-4-카바모일-6-메톡시페닐)아미노)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(5.7 mg, 0.01mmol)의 MeOH 용액(~5 mL)에 BrCN(20 mg, 0.06 mmol, 6 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 미정제 표제 화합물 **13e** (S)-3-(3-(2-아미노-5-카바모일-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(5.9 mg, 100%)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS m/z (ESI): 601 [M+1].

[0678] 단계 5

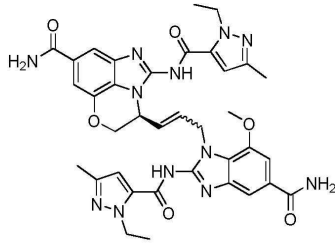
[0679] (S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **13**

[0680] (S)-3-(3-(2-아미노-5-카바모일-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(5.9 mg, 0.01 mmol)의 DCM(~3 mL) 및 DMF(~1 mL) 용액에, 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사산(2.5 mg, 0.015 mmol, 1.5 당량), HATU(5.7 mg, 0.015 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(7.6 mg, 0.075 mmol, 5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-Mass는 주요 디아미드를 보여주었다. 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 혼합물을 역상 HPLC로 정제하고, MeOH/H₂O로 용리하여 표제 화합물 **13** (S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(2.1 mg, 28%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 737 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s,

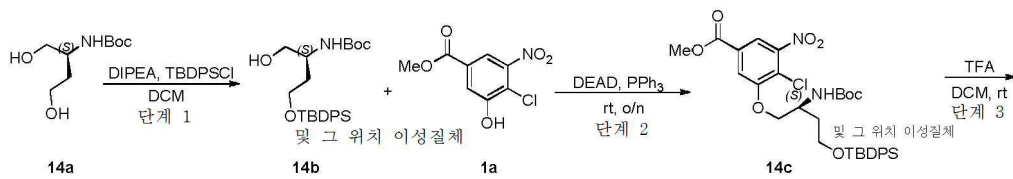
1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 6H), 4.45 (s, 3H), 4.26 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.19 (d, J = 10.0 Hz, 8H), 2.10 (s, 4H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

[0681] 실시예 14

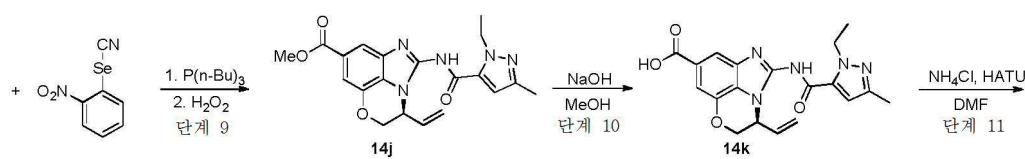
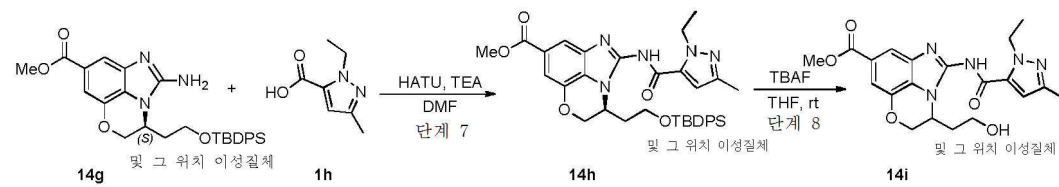
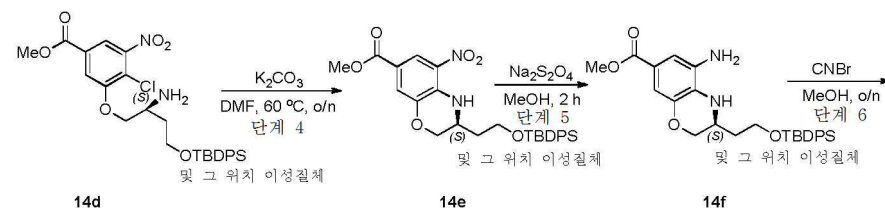
[0682] (S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프롭-1-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드 **14**



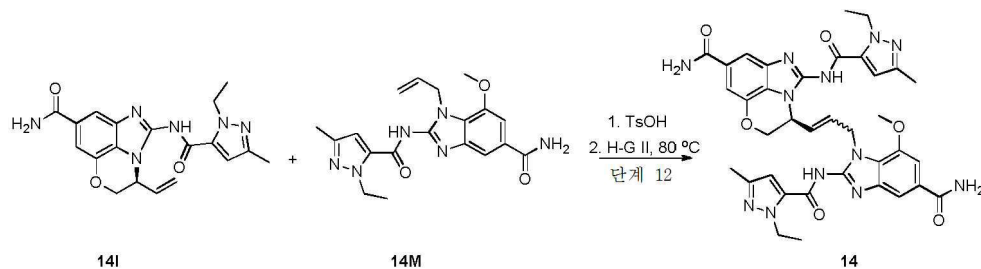
[0683] **14**



[0684]



[0685]



[0686]

[0687] 단계 1

[0688] (S)-tert-부틸 (4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-히드록시부탄-2-일)카바메이트 **14b**

[0689] 실온에서 (S)-tert-부틸(1,4-디히드록시부탄-2-일)카바메이트 **14a**(4 g, 19.5 mmol)의 디클로로메탄 용액(200 mL)에 DIPEA(6.78 mL, 39 mmol, 2 당량)와 TBDPSCl(5.06 mL, 19.5 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 45°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(핵산 중의 0~100% EtOAc를 함유한 120 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 (S)-tert-부틸 (4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-히드록시

부탄-2-일)카바메이트 **14b**와 그 위치 이성질체(regioisomer)를 ~1:1의 혼합물(7.7 g, 89%)로서 제공하였다.

[0690] 실시예 14의 단계 2 ~ 단계 7은 실시예 5와 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

[0691] 단계 8

[0692] 메틸 2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3-(2-히드록시에틸)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **14i**

[0693] (S)-메틸 3-(2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **14h**와 그 위치 이성질체의 혼합물(1.32 g, 20 mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(30 mL)에 TBAF(2.12 mL, 21 mmol, 1.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(헥산 중의 0~100% EtOAc를 함유한 80 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 메틸 2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3-(2-히드록시에틸)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **14i**와 그 위치 이성질체(800 mg, 93 %)를 제공하였다.

[0694] 단계 9

[0695] (S)-메틸 2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3-비닐-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **14j**

[0696] N₂하에 0°C에서 메틸 2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3-(2-히드록시에틸)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **14i**와 그 위치 이성질체의 혼합물(152 mg, 0.38 mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(10 mL)에 THF(5 mL) 중의 2-니트로페닐 셀레노시아네이트(250 mg, 1.10 mmol)를 적가한 다음, 트리-*n*-부틸포스핀(0.276 mL, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온(rt)에서 1.5시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각시킨 다음, H₂O₂(0.2 mL, 1.47 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 천천히 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(헥산 중의 0~100% EtOAc를 함유한 40 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 (S)-메틸 2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3-비닐-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복실레이트 **14j**(52 mg, 35%)를 제공하였다.

[0697] 실시예 14의 단계 10과 단계 11은 실시예 5와 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

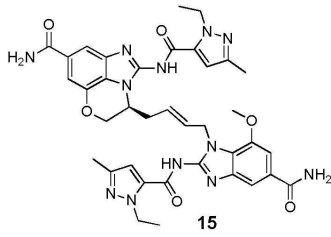
[0698] 단계 12

[0699] (S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프롭-1-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **14**

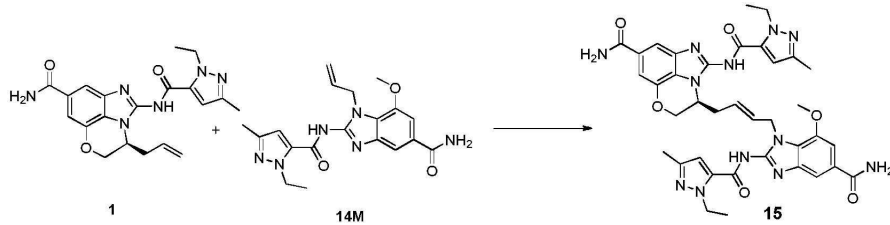
[0700] 실온에서 (S)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3-비닐-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **14i**(12 mg)와 1-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 **14m**(W02017175156, 10 mg)의 디클로로메탄 용액(1 mL)에 MeOH(0.5 mL) 중의 TsOH·H₂O(20 mg)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 진공하에 농축시켰다. N₂하에 DCM(2 mL) 중의 재용해된 잔류물에 H-G II(15 mg)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, prep-HPLC로 정제하고, ACN/H₂O/NH₄HCO₃로 용리하여 표제 화합물 (S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프롭-1-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **14**(3.8 mg, 19%)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 735 [M+1].

[0701] 실시예 15

[0702] (S,E)-3-(4-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드



[0703]



[0704]

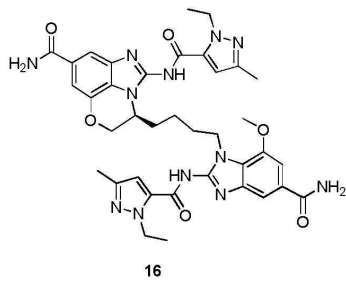
[0705] 표제 화합물은 실시예 14의 단계 12와 동일한 방법을 사용하여 실시예 1과 화합물 14M으로부터 제조되었다. MS m/z (ESI): 749 [M+1].

[0706]

실시예 16

[0707]

(S)-3-(4-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 16



[0708]

[0709]

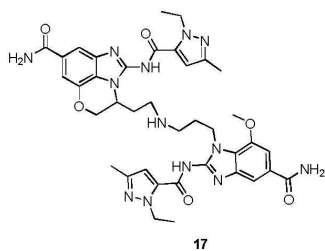
(S,E)-3-(4-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(실시예 15, 5.5 mg, 0.0073 mmol)의 MeOH(~10 mL) 용액에 10% Pd/C(5.5 mg)를 첨가하고, 혼합물을 H₂ 풍선하에서 18시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜 역상 HPLC로 정제하고, MeCN/H₂O/TFA로 용리하여 표제 화합물 (S)-3-(4-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 16을 백색의 고체(1.4 mg)로서 제공하였다. MS m/z (ESI): 751 [M+1].

[0710]

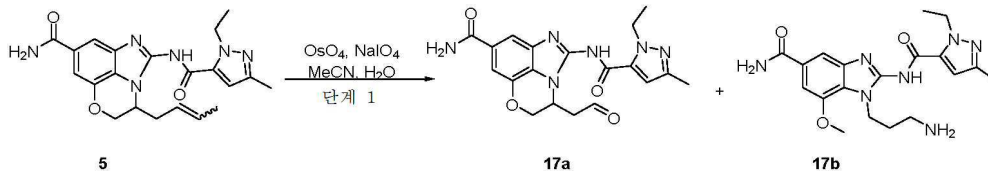
실시예 17

[0711]

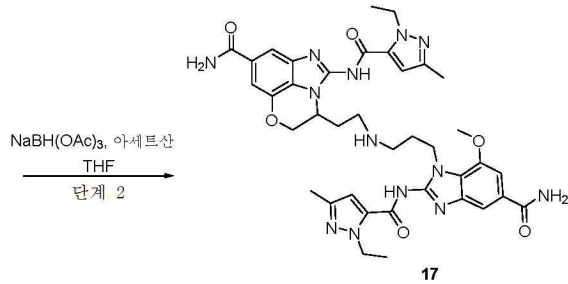
3-(2-((3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)아미노)에틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 17



[0712]



[0713]



[0714]

[0715] **단계 1**

[0716] 2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3-(2-옥소에틸)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **17a**

[0717] 0°C에서 질소 분위기하에 MeCN (5 mL) 중의 3-(부트-2-엔-1-일)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(실시예 **5**, 55 mg, 0.135 mmol)에 OsO_4 (1.71 mL, 0.269 mmol, H_2O 중의 4 중량%, 2 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 5분 동안 교반한 후, 물(1 mL)에 NaIO_4 (144 mg, 0.675 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 교반한 후, 포화 NaHCO_3 용액(30 mL)으로 퀀칭시키고, 그 다음에, EtOAc (30 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공하에 농축시켜 표제 화합물 2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3-(2-옥소에틸)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **17a**를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

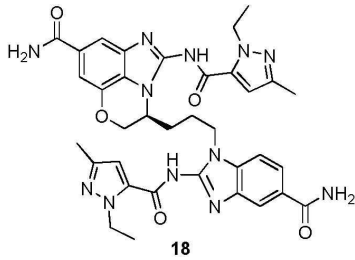
[0718] **단계 2**

[0719] 3-(2-((3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)아미노)에틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **17**

[0720] DCM (5 mL) 중의 2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3-(2-옥소에틸)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **17a**(미정제 물질, 0.135 mmol)와 1-(3-아미노프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드 **17b**(W02017175156, 28 mg, 0.07 mmol)의 용액에 아세트산(0.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반한 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (80 mg, 0.377 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 브라인(30 mL)으로 희석하고, EtOAc (30 mL×3)로 추출하였다. 혼합물을 진공하에 농축시킨 다음, prep-HPLC로 정제하고, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 로 용리하여 표제 화합물 3-(2-((3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-메톡시-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)아미노)에틸)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **17**(9.6 mg, 17%)을 제공하였다. MS m/z (ESI): 780 [M+1].

[0721] **실시예 18**

[0722] (S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **18**



[0723]

[0724]

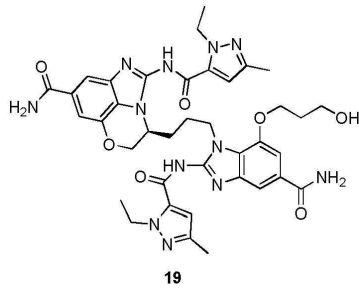
실시예 18에 대한 합성 절차는 실시예 13과 유사하다. 단계 2에서, 중간체 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드는 4-클로로-3-니트로벤즈아미드로 대체된다. MS m/z (ESI): 707 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.64 (d, J = 12.3 Hz, 6H), 4.34 - 4.23 (m, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (d, J = 9.0 Hz, 7H), 2.12 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0725]

실시예 19

[0726]

(S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **19**



[0727]

[0728]

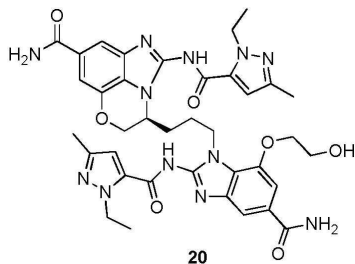
실시예 19에 대한 합성 절차는 실시예 13과 유사하다. 단계 2에서, 중간체 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드는 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-4-클로로-5-니트로벤즈아미드로 대체된다. MS m/z (ESI): 781 [M+1].

[0729]

실시예 20

[0730]

(S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(2-히드록시에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **20**



[0731]

[0732]

실시예 20에 대한 합성 절차는 실시예 13과 유사하다. 단계 2에서, 중간체 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드는 3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)에톡시)-4-클로로-5-니트로벤즈아미드로 대체된다. MS m/z (ESI): 767 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.54 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 4.44 (s, 4H), 4.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 15.0 Hz, 7H), 2.01 (s, 4H), 1.27 (s, 8H).

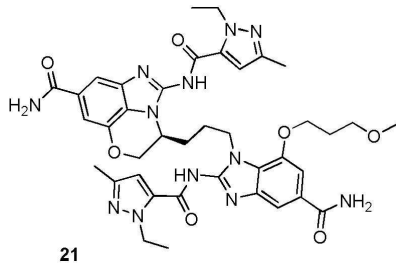
[0733]

실시예 21

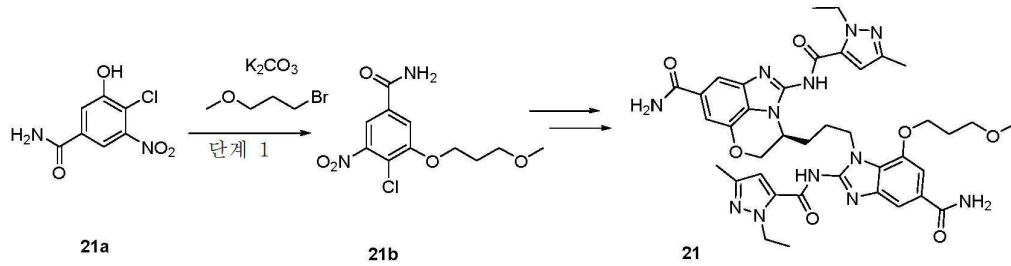
[0734]

(S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1H-벤조[d]이미다

졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **21**



[0735]



[0736]

[0737]

단계 1

[0738]

4-클로로-3-(3-메톡시프로폭시)-5-니트로벤즈아미드 **21b**

[0739]

DMF(15 mL) 중의 4-클로로-3-히드록시-5-니트로벤즈아미드(1.00 g, 4.62 mmol)의 현탁액에 1-브로모-3-메톡시프로판(1.06 g, 6.93 mmol)과 K₂CO₃(1.91 mg, 13.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉관에서 60°C에서 교반하였다. 3시간 후, 반응을 실온(RT)으로 냉각시키고 물에 부었다. 생성된 연황색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물 **21b** 4-클로로-3-(3-메톡시프로폭시)-5-니트로벤즈아미드(1.1 g, 3.8 mmol, 83 퍼센트 수득률)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 289 [M+1].

[0740]

(*S*)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-메톡시프로폭시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **21**

[0741]

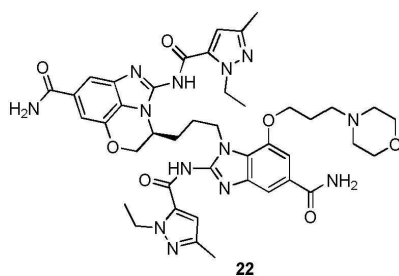
실시예 **21**에 대한 합성 절차는 실시예 13과 유사하다. 단계 2에서, 중간체 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드는 4-클로로-3-(3-메톡시프로폭시)-5-니트로벤즈아미드로 대체된다. MS m/z (ESI): 795 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 4.43 (s, 1H), 4.27 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.33 (s, 8H), 2.21 (d, J = 19.2 Hz, 6H), 1.89 (s, 2H), 1.39 (d, J = 8.6 Hz, 8H), 1.31 (s, 2H).

[0742]

실시예 22

[0743]

(*S*)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **22**



[0744]

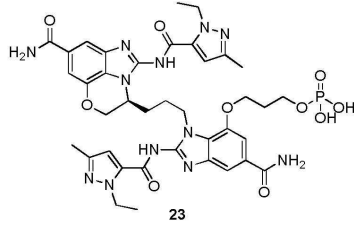
[0745]

실시예 20에 대한 합성 절차는 실시예 13과 유사하다. 단계 2에서, 중간체 4-클로로-3-메톡시-5-니트로벤즈아미드는 4-클로로-3-(3-모르폴리노프로폭시)-5-니트로벤즈아미드로 대체된다. MS m/z (ESI): 850 [M+1]; ¹H NMR

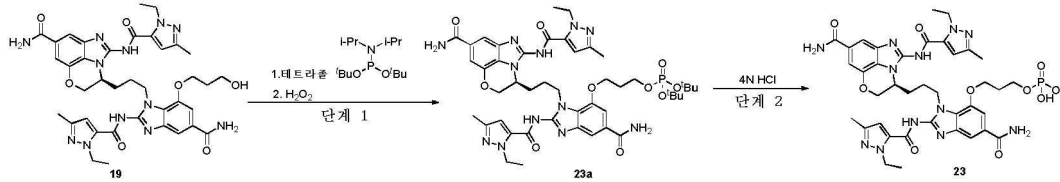
(400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.47 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 4H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 4.30 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 17.0$ Hz, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.83 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 26.8$ Hz, 6H), 3.13 (s, 2H), 2.22 (d, $J = 19.0$ Hz, 6H), 2.12 (s, 5H), 1.94 (s, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 6H).

[0746] 실시예 23

[0747] (S)-3-((5-카바모일-1-(3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 이수소 포스페이트 23



[0748]



[0749]

[0750] 단계 1

[0751] (S)-디-*tert*-부틸 (3-((5-카바모일-1-(3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필) 포스페이트 23a

[0752] DMF(0.5 mL) 중의 (S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복사미드(실시예 19, 15 mg, 0.019 mmol)에 테트라졸(0.21 mL, 0.096 mmol, 5 당량, MeCN 중의 0.45 M)을 첨가하였다. 생성된 용액을 진공하에 농축시켜 MeCN을 제거한 후, 0°C로 냉각시켰다. DMF(0.5 mL) 중의 디-*tert*-부틸클로로포스핀(21 mg, 0.077 mmol, 4 당량)을 질소 분위기하에 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 천천히 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반한 후, 0°C로 다시 냉각시켰다. H₂O₂(0.02 mL)를 0°C에서 혼합물에 첨가한 다음, 용액을 천천히 실온으로 다시 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 prep-HPLC로 정제하고, MeCN/H₂O로 용리하여 표제 화합물 (S)-디-*tert*-부틸 (3-((5-카바모일-1-(3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필) 포스페이트 23a를 제공하였다.

[0753] 단계 2

[0754] (S)-3-((5-카바모일-1-(3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 이수소 포스페이트 23

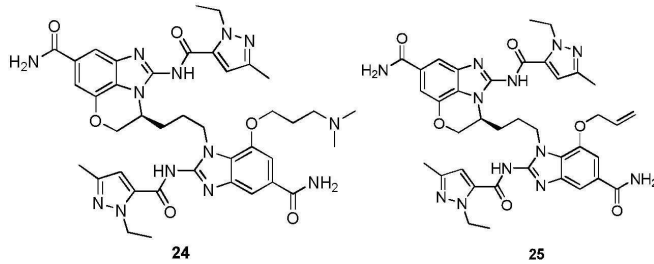
[0755] 물(1 mL) 중의 (S)-디-*tert*-부틸 (3-((5-카바모일-1-(3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필) 포스페이트 23a(모두 위로부터)에 디옥산 중의 4 N HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 포화 NH₄HCO₃로 염기성화한 다음, prep-HPLC로 정제하고, MeCN/H₂O/ NH₄HCO₃로 용리하여 표제 화합물 (S)-3-((5-카바모일-1-(3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 이수소 포스페이트 23

2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미드)-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 이수소 포스페이트 **23**(2.2 mg, 13% 2 단계)을 제공하였다. MS m/z (ESI): 861 [M+1].

[0756] 실시예 24와 25

[0757] (S)-3-(3-(5-카바모일-7-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **24**

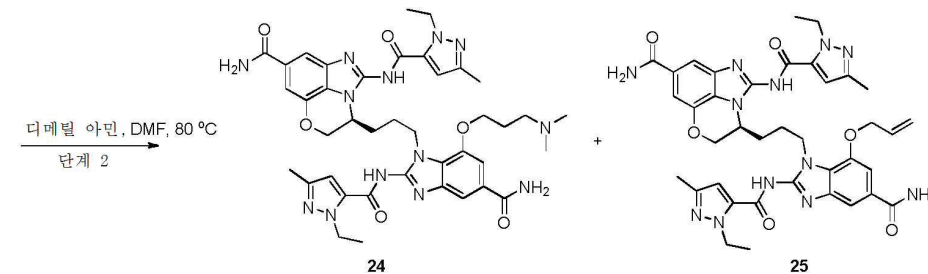
[0758] (S)-3-(3-(7-(알릴옥시)-5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **25**



[0759]



[0760]



[0761]

[0762] 단계 1

[0763] (S)-3-((5-카바모일-1-(3-(7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-일)옥시)프로필 메탄설포네이트 **24a**

[0764] 질소 분위기하에 0°C에서 DMF(1 mL) 중의 (S)-3-(3-(5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7-(3-히드록시프로폭시)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드(실시예 19, 32 mg, 0.041 mmol)에 DMF(0.2 mL) 중의 TEA(5 mg, 0.082 mmol)를 첨가한 다음, DMF(0.2 mL) 중의 MsCl(4.68 mg, 0.041 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0765] 단계 2

[0766] (S)-3-(3-(5-카바모일-7-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **24**

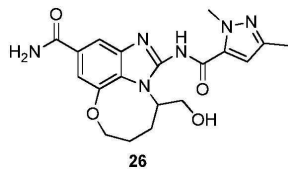
[0767] (S)-3-(3-(7-(알릴옥시)-5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-

7-카르복스아미드 25

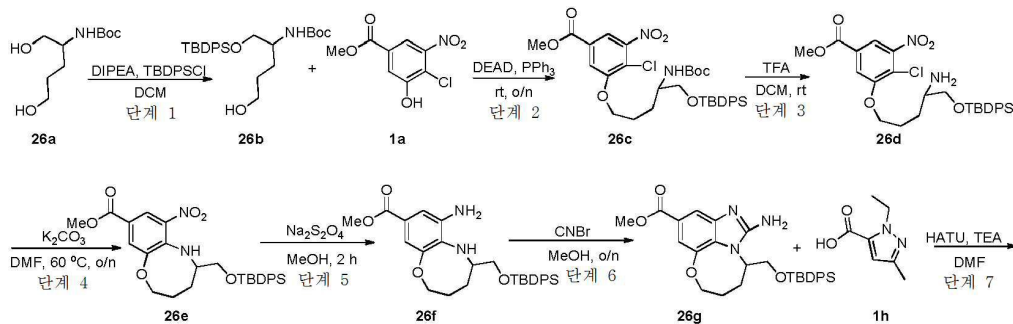
[0768] 위의 미정제 용액에 K₂CO₃(28 mg, 0.205 mmol, 5 당량)를 첨가한 다음, 디메틸아민(0.23 mL, 0.45 mmol, 11 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 prep-HPLC로 정제하고, AcCN/H₂O/NH₄HCO₃로 용리하여 표제 화합물 (S)-3-(3-(5-카바모일-7-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **24**(3.1 mg, 9%){MS m/z (ESI): 808 [M+1]}와, (S)-3-(3-(7-(알릴옥시)-5-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로필)-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-7-카르복스아미드 **25**(2.1 mg, 7%){MS m/z (ESI):763 [M+1]}를 제공하였다.

[0769] 실시예 26

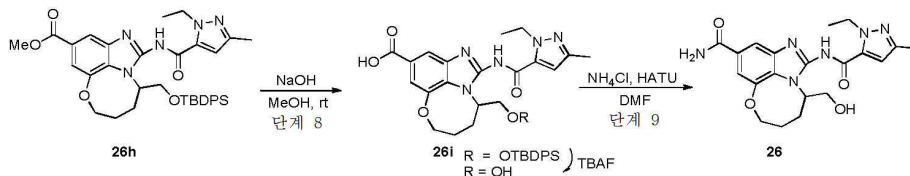
[0770] 1-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-10-(히드록시메틸)-7,8,9,10-테트라하이드로-6-옥사-2,10a-디아자시클로옥타[cd]인텐-4-카르복스아미드 **26**



[0771]



[0772]



[0773]

[0774] 단계 1

[0775] *tert*-부틸 (1-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-5-히드록시펜탄-2-일)카바메이트 **26b**

[0776] 실온에서 *tert*-부틸 (1,5-디히드록시펜탄-2-일)카바메이트 **26a**(4 g, 19.5 mmol)의 디클로로메탄 용액(200 mL)에 DIPEA(6.78 mL, 39 mmol, 2 당량)와 TBDPSCl(5.06 mL, 19.5 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 45℃에서 60시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(1:4:10의 아세톤:에테르:헥산을 함유한 330 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 *tert*-부틸 (1-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-5-히드록시펜탄-2-일)카바메이트 **26b**(TLC에서 더 낮은 R_f, 1.8 g, 22%)를 제공하였다

[0777] 실시예 26의 단계 2 ~ 8은 실시예 5와 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

[0778] 단계 8에서, 혼합물은 실온에서 TFA로 산성화되고, 1시간 동안 교반되었다. 이 공정 중에, TBDPS는 감소할 것이다. 그렇지 않으면, TBAF에 의해 제거될 수 있다.

[0779] 실시예 26의 단계 9는 실시예 5와 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

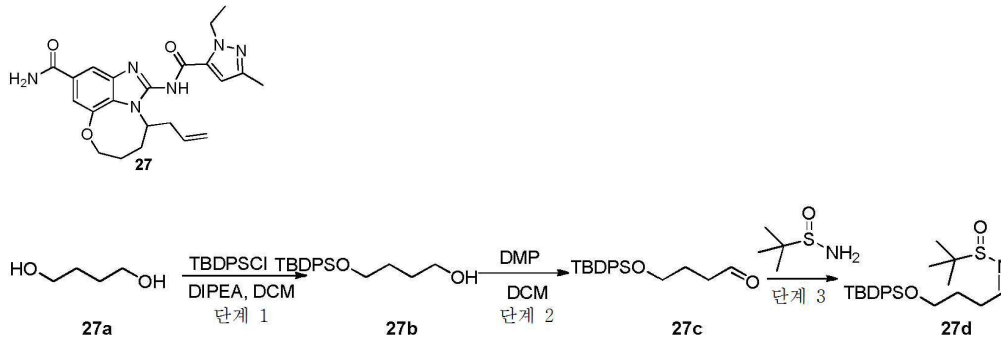
[0780] 단계 9에서, 혼합물을 prep-HPLC로 정제하고, MeCN/H₂O/TFA로 용리하여 표제 화합물 1-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-10-(히드록시메틸)-7,8,9,10-테트라하이드로-6-옥사-2,10a-디아자시클로옥타[cd]인텐-

4-카르복사미드 **26**을 제공하였다. MS m/z (ESI): 413 [M+1].

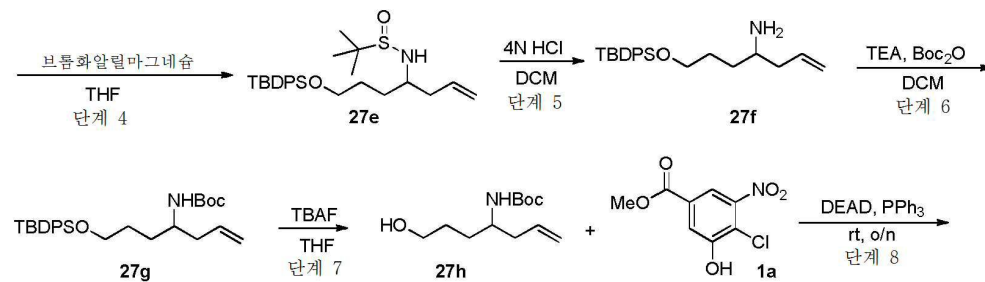
[0781] 실시예 27

[0782] 10-알릴-1-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-7,8,9,10-테트라하이드로-6-옥사-2,10a-디아자시클로 옥타[cd]인텐-4-카르복사미드 **27**

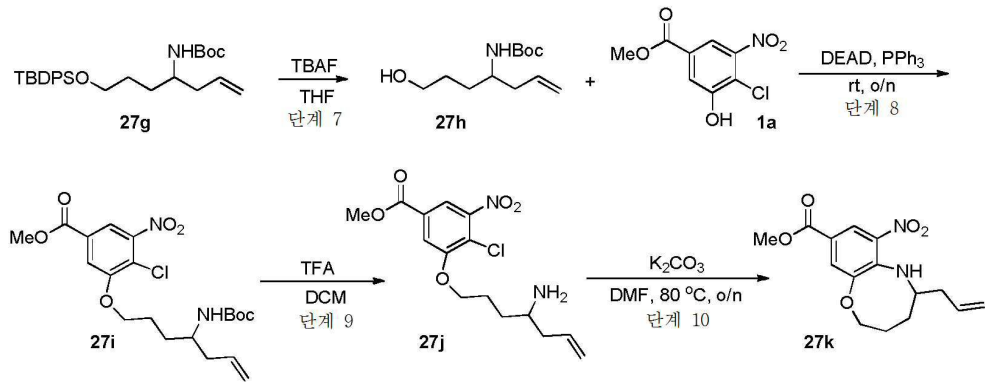
[0783]



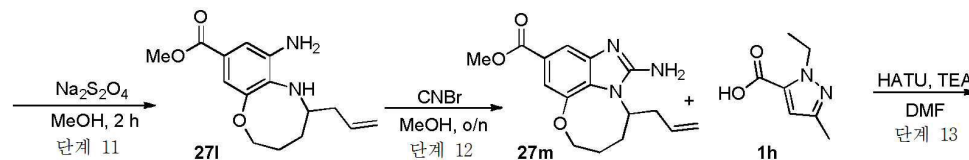
[0784]



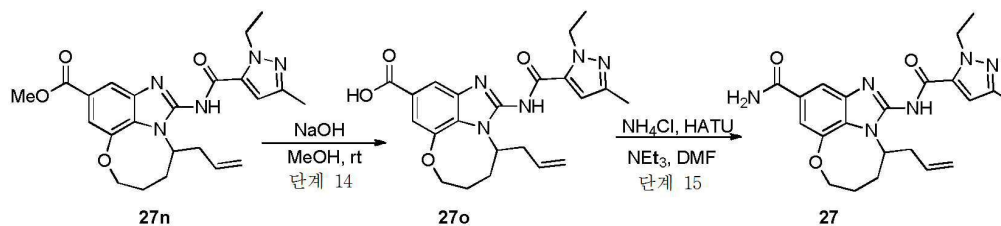
[0785]



[0786]



[0787]



[0788] 단계 1 4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-1-올 **27b**

[0789] 실온에서 *tert*-부틸 부탄-1,4-디올 **27a**(10 g, 111 mmol)와 DIPEA(21.3 mL, 122 mmol, 1.1 당량)의 디클로로메탄 용액(600 mL)에 TBDPSCI(31.6 mL, 122 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(핵산 중의 0~40% 에틸 아세테이트를 함유한 330 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-1-올 **27b**(36 g, 98%)를 제공하였다.

[0790] 단계 2

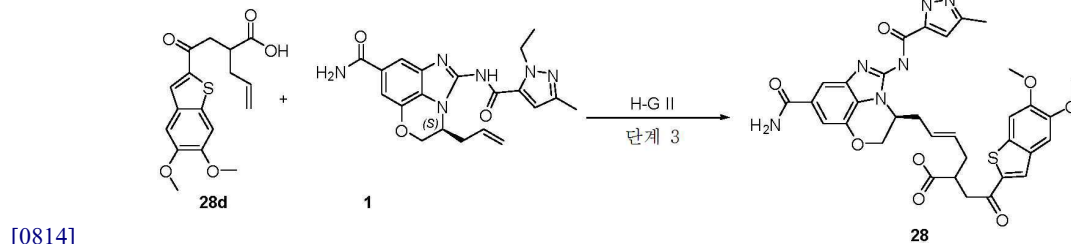
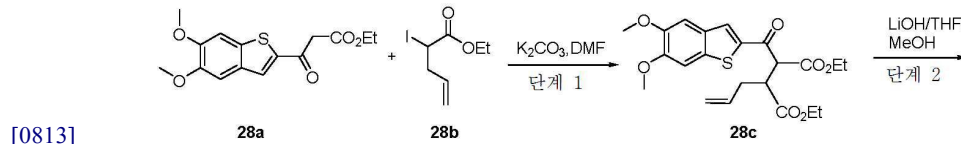
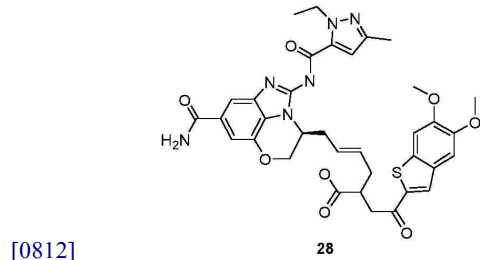
- [0791] 4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)부탄알 **27c**
- [0792] 실온에서 질소 분위기하에 4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-1-올 **27b**(23.5 g, 71.6 mmol)의 디클로로메탄 용액(300 mL)에 DMP(45.6 g, 107 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 포화 NaCl 용액으로 처리하였다. EtOAc(500 mL×3)로 추출한 후, 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공하에 농축시켜 표제 화합물 4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)부탄알 **27c**를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0793] **단계 3**
- [0794] *N*-(4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)부틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드 **27d**
- [0795] 실온에서 질소 분위기하에 4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)부탄알 **27c**(미정제 물질, 71.6 mmol)와 2-메틸-2-프로판설피나마이드(9.5 g, 78.8 mmol, 1.1 당량)의 THF 용액(500 mL)에 Ti(OEt)₄(27 mL, 128 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 NaHCO₃ 용액으로 처리하였다. EtOAc(500 mL×3)로 추출한 후, 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공하에 농축시켜 표제 화합물 *N*-(4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)부틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드 **27d**를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0796] **단계 4**
- [0797] *N*-(7-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)헵트-1-엔-4-일)-2-메틸프로판-2-설피나마이드 **27e**
- [0798] -78℃에서 질소 분위기하에 *N*-(4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)부틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드 **27d**(미정제 물질, 71.6 mmol)의 THF 용액(600 mL)에 브롬화알릴마그네슘(143 mL, 143 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl 용액으로 처리하였다. EtOAc(500 mL×3)로 추출한 후, 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 0-50% EtOAc를 함유한 2*330 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 *N*-(7-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)헵트-1-엔-4-일)-2-메틸프로판-2-설피나마이드 **27e**(8.2 g, 24% 3 단계)를 제공하였다.
- [0799] **단계 5**
- [0800] 7-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)헵트-1-엔-4-아민 **27f**
- [0801] 실온에서 *N*-(7-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)헵트-1-엔-4-일)-2-메틸프로판-2-설피나마이드 **27e**(8.2 g, 17.4 mmol)의 DCM 용액(600 mL)에 디옥산 중의 4N HCl(13 mL, 52.2 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 농축시켜 표제 화합물 7-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)헵트-1-엔-4-아민 **27f**를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0802] **단계 6**
- [0803] *tert*-부틸 (7-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)헵트-1-엔-4-일)아잔카르복실레이트 **27g**
- [0804] 실온에서 7-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)헵트-1-엔-4-아민 **27f**(미정제 물질, 17.4 mmol)의 DCM:THF 용액(1:1, 300 mL)에 NEt₃(8.23 mL, 87 mmol, 5 당량)와 Boc₂O(7.59 g, 34.8 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 0-25% EtOAc를 함유한 120 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 *tert*-부틸 (7-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)헵트-1-엔-4-일)아잔카르복실레이트 **27g**(8.14 g, 98% 2 단계)를 제공하였다.
- [0805] **단계 7**
- [0806] *tert*-부틸 (7-히드록시헵트-1-엔-4-일)아잔카르복실레이트 **27h**
- [0807] 실온에서 *tert*-부틸 (7-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)헵트-1-엔-4-일)아잔카르복실레이트 **27g**(8.14 g, 17.5 mmol)의 THF 용액(300 mL)에 TBAF(18.34 mL, 18.3 mmol, 1.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 0-100% EtOAc를 함유한 80 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 *tert*-부틸 (7-히드록시헵트-1-엔-4-일)아잔카르복실레이트 **27h**(1.8 g, 45%)를 제공하였다.

[0808] 실시예 27의 단계 8 ~ 15는 실시예 5와 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

[0809] 혼합물을 prep-HPLC로 정제하고, ACN/H₂O/TFA로 용리하여 표제 화합물 10-알릴-1-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-7,8,9,10-테트라하이드로-6-옥사-2,10a-디아자시클로옥타[cd]인텐-4-카르복스아미드 **27**을 제공하였다. MS m/z (ESI): 423 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.71-5.61 (m, 2H), 4.83-4.64 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.01-2.72 (m, 3H), 2.34-2.09 (m, 7H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0810] 실시예 28

[0811] (*E*)-6-((*S*)-7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복스아미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프틸렌-3-일)-2-(2-(5,6-디메톡시벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-옥소에틸)헥스-4-에노산 **28**



[0815] 단계 1

[0816] 디에틸 2-알릴-3-(5,6-디메톡시벤조[*b*]티오펜-2-카르보닐)숙시네이트 **28c**

[0817] DMF(1 mL) 중의 에틸 2-요오도펜트-4-에노에이트 **28b**(45 mg, 0.146 mmol)의 용액에 에틸 3-(5,6-디메톡시벤조[*b*]티오펜-2-일)-3-옥소프로파노에이트 **28a**(45 mg, 0.146 mmol, www.specs.net에서 구입)와 K₂CO₃(30 mg, 0.217 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헥산 중의 0~100% EtOAc로 용리됨)으로 정제하여 표제 화합물 디에틸 2-알릴-3-(5,6-디메톡시벤조[*b*]티오펜-2-카르보닐)숙시네이트 **28c**(55 mg)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 435 [M+1].

[0818] 단계 2

[0819] 2-(2-(5,6-디메톡시벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-옥소에틸)펜트-4-에노산 **28d**

[0820] THF(1 mL) 중의 디에틸 2-알릴-3-(5,6-디메톡시벤조[*b*]티오펜-2-카르보닐)숙시네이트 **28c**(41 mg)의 용액에 1M LiOH(0.5 mL)와 MeOH(0.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 1M HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하고, MeCN/H₂O/TFA로 용리하여 표제 화합물 2-(2-(5,6-디메톡시벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-옥소에틸)펜트-4-에노산 **28d**(14 mg)를 제공하였다. MS m/z (ESI): 335 [M+1].

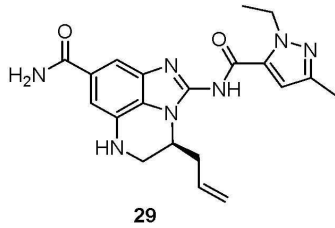
[0821] 단계 3

[0822] (*E*)-6-((*S*)-7-카바모일-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2*a*-디아자아세나프틸렌-3-일)-2-(2-(5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-옥소에틸)헥스-4-에노산 **28**

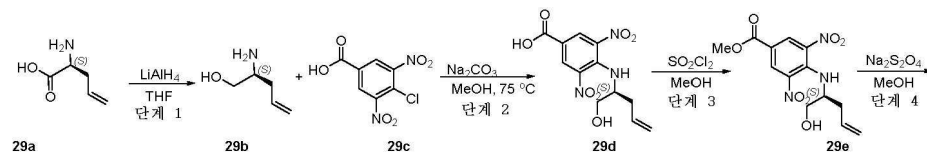
[0823] 표제 화합물은 실시예 **14**의 단계 12와 동일한 방법을 사용하여 실시예 **1**과 화합물 **28d**로부터 제조되었다. MS m/z (ESI): 701 [M+1].

[0824] 실시예 **29**

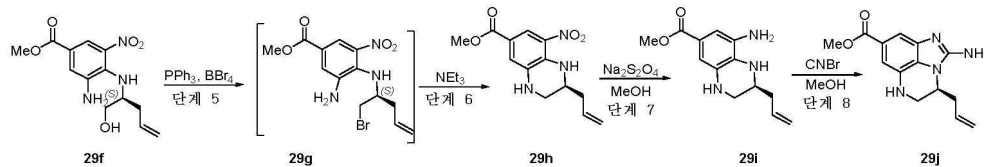
[0825] (*S*)-4-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-5,6-디하이드로-4*H*-이미다조[1,5,4-*de*]퀴녹살린-8-카르복사미드 **29**



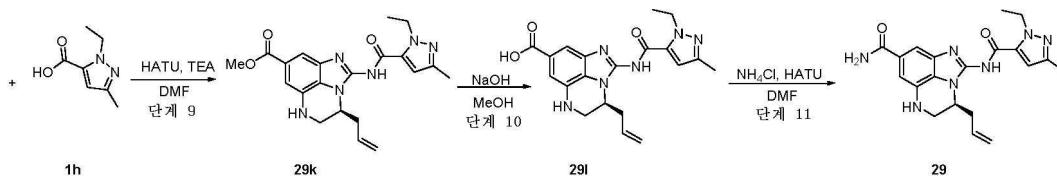
[0826]



[0827]



[0828]



[0829]

[0830] 단계 1

[0831] (*S*)-2-아미노펜트-4-엔-1-올 **29b**

[0832] 실온에서 질소 분위기하에 (*S*)-2-아미노펜트-4-에노산 L-알릴글리신 **29a**(10 g, 86.7 mmol)의 THF 용액(300 mL)에 LiAlH₄(108 mL, THF 중 1M)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 0°C에서 MeOH를 첨가하여 퀘칭시켰다. 혼합물을 브라인(500 mL)으로 희석하고, EtOAc(500 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공하에 농축시켜 (*S*)-2-아미노펜트-4-엔-1-올 **29b**를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0833] 단계 2

[0834] (*S*)-4-((1-히드록시펜트-4-엔-2-일)아미노)-3,5-디니트로벤조산 **29d**

[0835] 75°C에서 메틸 (*S*)-2-아미노펜트-4-엔-1-올 **29b**(위로부터의 미정제 물질, 86.9 mmol)와 Na₂CO₃(13.6 g, 129 mmol)의 수용액(100 mL)에 4-클로로-3,5-디니트로벤조산 **29c**(21 g, 86.9 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 75°C에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카겔 칼럼(DCM 중의 0~100% MeOH를 함유한 2×330 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 (*S*)-4-((1-히드록시펜트-4-엔-2-일)아미노)-3,5-디니트로벤조산 **29d**를 제공하였다.

[0836] 단계 3

[0837] (*S*)-메틸 4-((1-히드록시펜트-4-엔-2-일)아미노)-3,5-디니트로벤조에이트 **29e**

[0838] 0℃에서 화합물 **29e**(미정제 물질, 1 당량)의 MeOH 용액(800 mL)에 SOCl₂(10 mL, 촉매량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 75℃까지 천천히 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(0~100% hexan:EtOAc를 함유한 2*330 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 (S)-메틸 4-((1-히드록시펜트-4-엔-2-일)아미노)-3,5-디니트로벤조에이트 **29e**(9.2 g, 32% 3 단계)를 제공하였다.

[0839] 실시예 29의 단계 4는 실시예 5와 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

[0840] 단계 5와 단계 6

[0841] (S)-메틸 2-알릴-8-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복실레이트 **29h**

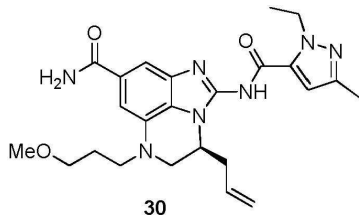
[0842] 실온에서 질소 분위기하에 메틸 (S)-3-아미노-4-((1-히드록시펜트-4-엔-2-일)아미노)-5-니트로벤조에이트 **29f**(1.2 g, 4.06 mmol)와 PPh₃(2.34 g, 8.95 mmol, 2.2 당량)의 MeCN 용액(40 mL)에 MeCN(10 mL) 중의 CBr₄(3 g, 8.95 mmol, 2.2 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 후, NEt₃(1.7 mL, 17.8 mmol, 4.4 당량)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카겔 칼럼(hexan 중의 0~100% EtOAc를 함유한 40 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 (S)-메틸 2-알릴-8-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복실레이트 **29h**(872 mg, 77%)를 제공하였다.

[0843] 실시예 29의 단계 7~11은 실시예 5와 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

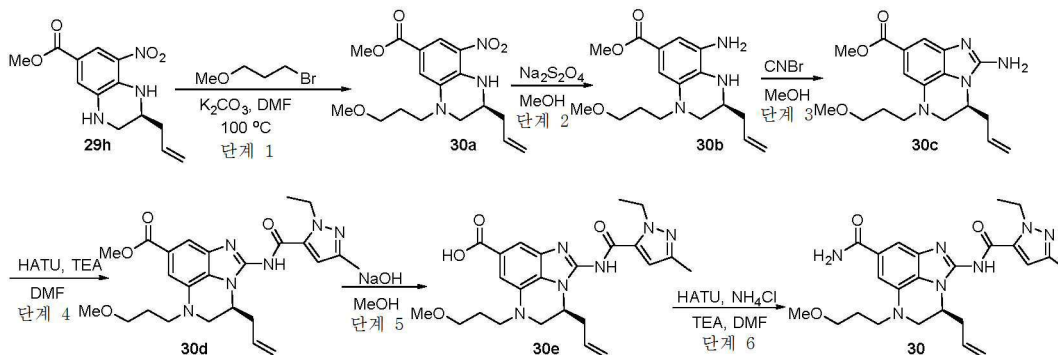
[0844] 단계 11에서, 혼합물을 prep-HPLC로 정제하고, ACN/H₂O/TFA로 용리하여 표제 화합물 (S)-4-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-5,6-디하이드로-4H-이미다조[1,5,4-de]퀴놀살린-8-카르복스아미드 **29**를 제공하였다. MS m/z (ESI): 394 [M+1].

[0845] 실시예 30

[0846] (S)-4-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-6-(3-메톡시프로필)-5,6-디하이드로-4H-이미다조[1,5,4-de]퀴놀살린-8-카르복스아미드 **30**



[0847]



[0848]

[0849] 단계 1

[0850] (S)-메틸 2-알릴-4-(3-메톡시프로필)-8-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복실레이트 **30a**

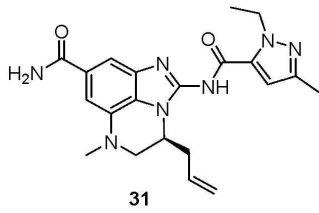
[0851] 100℃에서 질소 분위기하에 (S)-메틸 2-알릴-8-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복실레이트 **29h**(97 mg, 0.35 mmol)와 K₂CO₃(97 mg, 0.70 mmol, 2 당량)의 DMF 용액(5 mL)에 1-브로모-3-메톡시프로판(2 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼(hexan 중의 0~100% EtOAc를 함유한 20 g의 ISCO 카트리지)으로 정제하여 표제 화합물 (S)-메틸 2-알릴-4-(3-메톡시프로필)-8-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복실레이트 **30a**와 그 위치 이성질체(100 mg, 81%)를 제공하였다.

[0852] 실시예 30의 단계 2~6은 실시예 5와 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

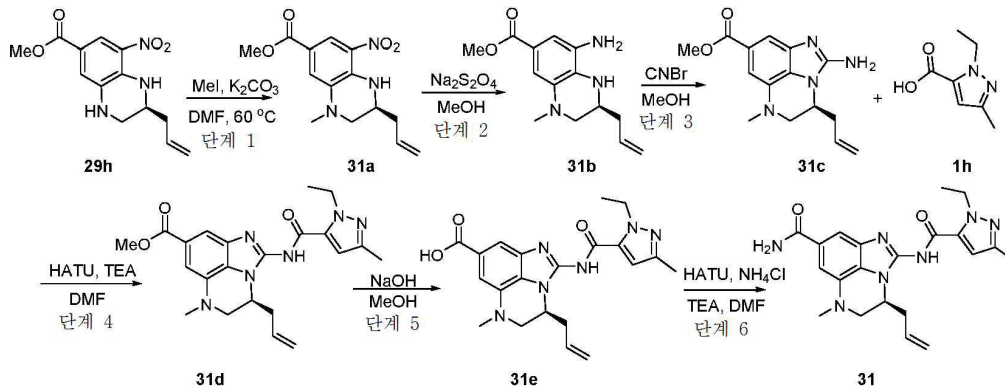
[0853] 단계 6에서, 혼합물을 prep-HPLC로 정제하고, MeCN/H₂O/포름산으로 용리하여 표제 화합물 (S)-4-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-6-(3-메톡시프로필)-5,6-디하이드로-4*H*-이미다조[1,5,4-*de*]퀴녹살린-8-카르복사미드 **30**을 제공하였다. MS m/z (ESI): 466 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.96-5.86 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.66-4.64 (m, 2H), 3.78-3.35 (m, 6H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.56-2.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0854] 실시예 31

[0855] (S)-4-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-6-메틸-5,6-디하이드로-4*H*-이미다조[1,5,4-*de*]퀴녹살린-8-카르복사미드 **31**



[0856]



[0857]

[0858] 실시예 31의 단계 1~6은 실시예 30과 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

[0859] 단계 6에서, 혼합물을 prep-HPLC로 정제하고, ACN/H₂O/포름산으로 용리하여 표제 화합물 (S)-4-알릴-2-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복사미도)-6-메틸-5,6-디하이드로-4*H*-이미다조[1,5,4-*de*]퀴녹살린-8-카르복사미드 **31**을 제공하였다. MS m/z (ESI): 408 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.05-5.96 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 2H), 4.76-4.68 (m, 3H), 3.56-3.37 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0860] 생물학적 검정(BIOLOGICAL ASSAYS)

[0861] 시험 실시예 1. hSTING c-말단 도메인에 대한 상대적인 결합 친화도를 측정하기 위한 열 이동 검정(thermal shift assay).

[0862] 재료 및 시약

[0863] 1. SYPRO Orange Stain(Thermo Fisher Scientific)

[0864] 2. 완충액 - 20 mM HEPES pH 7.2, 150 mM NaCl(Sigma)

[0865] 3. DMSO(Thermo Fisher Scientific)

[0866] 4. 정제된 hSTING(aa154-342)

[0867] 5. 화합물 - DMSO 중의 10 mM 스톡(stock)

[0868] 6. cGAMP - DMSO 중의 10 mM 스톡(Sigma)

- [0869] 7. Light Cycller 480 II(Roche)
- [0870] 8. Light Cycller 480 다중 웰 플레이트, 384 웰 백색(well white)(Roche)

[0871] 실험 절차

[0872] DMSO 중의 화합물의 10 mM 스톡 용액 각각으로부터, 희석액을 제조하여 10 mM, 5 mM 및 2.5 mM의 세 가지 농도로 샘플을 생성한다. 이러한 희석액으로부터, 최종 50배 희석액을 검정 완충액(assay buffer)으로 만들어서, 200 μ M, 100 μ M, 및 50 μ M의 농도를 제공한다. 각각의 완충액 희석액으로부터, 5 μ l를 384 웰(well) 검정 플레이트(assay plate)에 첨가한다. 리간드와 동일한 희석 과정을 사용하여 cGAMP로 양성 대조군을 설정한다. 완충액과 2% DMSO를 사용하여 음성 대조군에 대한 기준선 열 이동을 측정한다.

[0873] 단백질의 분취량(aliquot)을 얼음에서 해동하고, SYPRO Orange 시약을 실온에 도달하도록 한다. 5000 \times SYPRO Orange 스톡을 검정 완충액으로 10 \times 의 농도로 희석한다. 준비된 완충액/염료 용액에서 10 μ M의 농도로 단백질을 희석한다. 각 샘플과 대조군 웰에 5 마이크로리터의 단백질/완충액/염료 용액을 첨가하고, 제공된 필름으로 플레이트를 밀봉한다. 플레이트를 20 $^{\circ}$ C에서 5분 동안 1000 rpm으로 원심분리한다.

[0874] Light Cycller 기기에서, 측정은 0.07 $^{\circ}$ C/s에서 20 $^{\circ}$ C 내지 99 $^{\circ}$ C의 온도 기울기(temperature gradient)에서 이루어지고, 8 $^{\circ}$ C의 속도로 수집된 데이터 획득은 온도의 함수로서 형광 변화를 측정하는 데 사용된다. Roche Light Cycller 소프트웨어를 사용해서 데이터 분석을 수행하여, 각 샘플의 용융 온도(Tm $^{\circ}$ C)를 측정한다. 음성 대조군에 대한 평균 Tm $^{\circ}$ C를 계산하고, 각 샘플에서 빼서 각각의 리간드에 대한 Δ Tm $^{\circ}$ C 값을 생성한다.

[0875] 본 발명의 화합물의 hSTING c-말단 도메인에 대한 상대적인 결합 친화도는 상기 검정에 의해 측정되고, Δ Tm $^{\circ}$ C 값은 다음의 표 1에 나타나 있다.

[0876] [표 1] 본 발명에서 화합물의 열 이동 Δ Tm $^{\circ}$ C 값.

실시예 번호	100 μ M 에서 열 이동 Δ Tm ($^{\circ}$ C)
1	5.7
2	1.1
3	0.7
4	4.6
5	2.9
6	-0.5
7	5.4
8	7.5
9	-0.1
11	5.5
13	10.7
14	4
15	3
16	1
17	2
20	13
21	13
23	11
24	12
25	13

- [0877]
- [0878] 결론: 본 발명의 화합물은 인간 STING 단백질에 대한 결합 친화도를 보여주었다.

[0879] **시험 실시예 2.** 인간 THP1 리포터 세포 검정(reporter cell assay)

[0880] 재료 및 시약

[0881] 1. 인간 THP1-Dual KI-hSTING-R232 세포(InvivoGen, Cat. # thpd-r232)

[0882] 2. QUANTI-LUC(InvivoGen, Cat. # rep-qlc2)

[0883] 3. 세포 배양 및 화합물 희석을 위한 배지: 고 글루코오스 및 글루타민을 갖는 RPMI(Genesees, Cat. # 25-506), 10% 소 태아 혈청(Life Technologies, Cat. #10082147), 25 mM HEPES(Genesees, Cat. # 25-534), 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Normocin(InvivoGen, Cat. # ant-nr-2), 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 블라스티시딘(blasticidin)(InvivoGen, Cat. # ant-bl-05), 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 제오신(Zeocin)(InvivoGen, Cat. # ant-zn-5p) 및 페니실린-스트렙토마이신(100 \times)(Life Technologies, Cat. # 15140122)

[0884] 4. Infinite M1000 플레이트 리더(plate reader)(TECAN)

[0885] 실험 절차

[0886] THP1-Dual KI-hSTING-R232 세포에서 STING의 활성화는 IRF 루시페라아제 리포터 유전자의 발현으로 생성된 발광 신호를 측정하여 결정되었다. 모든 시약 준비와 검정 절차는 InvivoGen에서 제공한 프로토콜에 따라 수행하였다. 요컨대, 시험 화합물과 세포(웰당 1×10^5 개의 세포)는 웰당 최종 부피를 150 μl 로 해서 96 웰 플레이트에 분배하였다. 가습된 5% CO₂ 배양기(incubator)에서 24시간 동안 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 플레이트를 배양하였다. 리포터 유전자의 발현 수준은 20 μl 의 상청액을 50 μl 의 QUANTI-LUC가 각 웰에 분배된 불투명한 96 웰 플레이트에 옮겨서 측정하였다. 생성된 발광 신호는 TECAN 플레이트 리더를 사용하여 즉시 관독하였다. 배지에서 배경 발광 신호를 뺐다. 각 화합물 농도에서 발광 신호의 배수 유도 효과(fold induction effect)는 화합물 처리가 부족한 대조군과 비교해서 측정되었다. 배수 유도 효과 대 화합물 농도의 로그의 플롯(plot)은, EC₅₀과 Emax를 계산하기 위해 4-파라미터 농도 반응 방정식을 사용하는 GraphPad Prism에서 적합하였다.

[0887] 본 발명에서 화합물의 THP1에서 STING의 활성화는 상기 검정에 의해 결정되었고, EC₅₀ 값은 다음 표 2에 나타나 있다.

[0888] [표 2] 인간 THP1 리포터 세포 검정

실시예 번호	EC ₅₀ (THP1 R232, μM)
1	1.6
5	3
5-1	>20
5-2	1.3
5-3	1.3
8	2.6
13	0.03
18	0.16
20	0.1
21	0.06
22	0.1
23	0.7
24	0.35
25	0.5
27	>20
28	>20
29	12
30	1.5
31	2.4

[0889]

[0890] 결론: 본 발명의 화합물은 인간 STING에 대해 상당한 자극 활성을 가졌다.

[0891] **시험 실시예 3. 인간 PBMC에서 IFN β 분비**

[0892] 재료 및 시약

[0893] 1. 인간 PBMC 세포(STEMCELL Technologies)

[0894] 2. 림프구 배지(Lymphocyte Medium)(Zenbio)

[0895] 3. 배양 및 화합물 희석 배지: 고 글루코오스 및 글루타민을 갖는 RPMI(Genesees, Cat. # 25-506), 10% 소 태아 혈청(Life Technologies, Cat. #10082147), 100 $\mu\text{g/ml}$ Normocin(InvivoGen, Cat. # ant-nr-2), 및 페니실린-스트렙토마이신(100 \times)(Life Technologies, Cat. # 15140122)

[0896] 4. 인간 IFN β Quantikine ELISA 키트(R&D systems)

[0897] 5. Infinite M1000 플레이트 리더(TECAN)

[0898] 실험 절차

[0899] 냉동 보존된 말초 혈액 인간 단핵 세포(PBMC)를 신속하게 해동하고, 림프구 배지에 재현탁시키고, 5분 동안 500 x g에서 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 세포 펠릿(cell pellet)을 세포 배양 및 화합물 희석 배지에 부드럽게 재현탁시켰다. 인간 PBMC 세포를 웰당 1.5×10^5 개의 세포의 농도로 96-웰 형식으로 플레이팅하였다. 다양한 농도의 시험 화합물 또는 비히클 대조군(<0.3% DMSO)을 세포와 혼합하여, 웰당 150 μl 의 최종 부피를 제공하였다. 가습된 5% CO₂ 배양기에서 5시간 동안 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 플레이트를 배양하였다. 배양 후, 제조업체의 프로토콜에 따라 인간 IFN β Quantikine ELISA 키트를 사용하여 상청액에서 인간 IFN β 및 IFN β 표준 대조군을 측정하였다. Infinite M1000 플레이트 리더로 450 nm에서의 흡광도를 측정하고 540 nm에서 각 웰의 배경 관독(background reading)으로 수정하였다. 표준 곡선을 기준으로 양을 계산하였다. IFN β 농도 대 화합물 농도의 로그의 플롯은, EC₅₀과 Emax를 계산하기 위해 4-파라미터 농도 반응 방정식을 사용하는 GraphPad Prism에서 적합하였다.

[0900] [표 3] 인간 PBMC에서 IFN β 분비

실시예 번호	EC ₅₀ (μM)
1	1.1
5	2
5-2	1.9
5-3	1.5
11	17
13	0.1
14	1.8
15	19
18	0.3
19	0.7
22	0.34

[0901]

[0902] 결론: 본 발명의 화합물은 STING 특이적 IFN β 생성에서 상당한 활성을 보여주었다.

[0903] 진술한 실시예 및 바람직한 구현예의 설명은 청구범위에 의해 정의된 바와 같이 본 발명을 제한하기보다는 예시하는 것으로서 간주되어야 한다. 상기 기재된 특징의 많은 변형과 조합이 청구범위에 기재된 바와 같이 본 발명에서 벗어나지 않으면서 활용될 수 있다. 인용된 모든 문헌 및 참고 문헌은 본원에 전부 참조로 포함되어 있다.