(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0051740
(43) 공개일자 2025년04월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 233/90 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
(52) CPC특허분류
C07D 233/90 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2025-7009011
(22) 출원일자(국제) 2023년08월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월19일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/114387
(87) 국제공개번호 WO 2024/041555
국제공개일자 2024년02월29일
(30) 우선권주장
PCT/CN2022/114447 2022년08월24일 중국(CN)

(71) 출원인
인실리코 메디신 아이피 리미티드
중국 홍콩 콘노트 플레이스 센트럴 8 트리 익스체인지 스퀘어 26쓰 플로어
(72) 발명자
리앙, 싱
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 진커 로드 2889 창타이 플라자 타워 씨 스위트 901
차오, 화
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 진커 로드 2889 창타이 플라자 타워 씨 스위트 901
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 **키나아제 억제제를 제조하는 방법**

(57) 요 약

일 양태에서, 본 개시는 질환의 치료를 위해 TNIK 및/또는 MAP4K4 키나아제 억제제를 합성하는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본 개시는 본원에 설명된 합성 방법에 사용되는 중간체를 제공한다.

(72) 발명자

청, 신

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 진커 로드 2889 창타이 플라자 타워 씨 스위트 901

친, 뤄헝

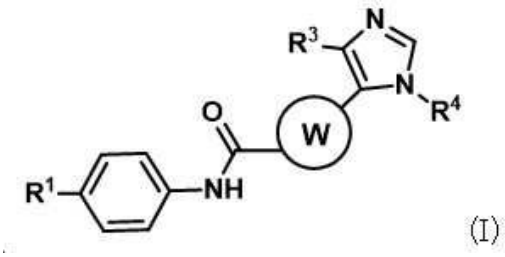
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 진커 로드 2889 창타이 플라자 타워 씨 스위트 901

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법으로서,



(I)

식 중:

R^1은 다음으로부터 선택되고:

$N(R^5)_2$, 여기서 각각의 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^4은 다음으로부터 선택되고:

수소;

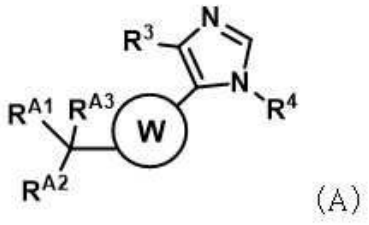
임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN,

$-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

상기 방법은 화학식 (A)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 거치게 하는 단계를 포함하고,

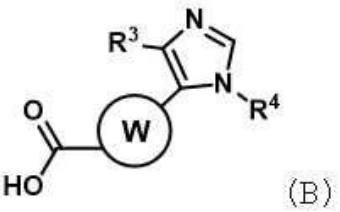


(A)

식 중 고리 W, R^3 및 R^4는 위에서 정의되고

R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐 및 $-O-C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택되고;

가수분해 단계를 통해 화학식 (B)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하고,



(B)

식 중 고리 W, R^3 및 R^4는 위에서 정의되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{A1}, RA^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐 및 $-O-C_{1-3}$알킬로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

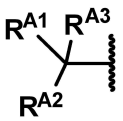
청구항 4

제1항에 있어서, R^{A1}, RA^{A2} 및 R^{A3} 각각은 $-O-C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 5

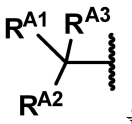
제1항에 있어서, R^{A1}, R^{A2}, 및 R^{A3}의 각각은 F, Cl, Br, OMe, 및 OEt로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 

은 CBr_3, CCl_3, CF_3, CF_2Cl, $CFCl_2$, CF_2Br, $CFBr_2$, $C(OMe)_3$, 또는 $C(OEt)_3$인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,  은 CF_3인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가수분해 단계는 에테르, 알코올, 물, 및 이들의 혼합물(예: MeOH/물)로부터 선택된 용매에서 수행되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 가수분해 단계는 1,4-디옥산, MeOH, EtOH, i-PrOH, n-PrOH, THF, 물, 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 용매에서 수행되는, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 가수분해 단계는 메탄올과 물의 혼합물에서 수행되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가수분해 단계는 알칼리 조건에서 수행되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가수분해 단계는 염기의 존재 하에 수행되고, 상기 염기는 알칼리, 알칼리 염, 또는 이들의 혼합물인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 알칼리 염은 탄산염, 중탄산염, 또는 인산염(예를 들어, 인산염, 인산수소 및 인산이수소)인, 방법.

청구항 14

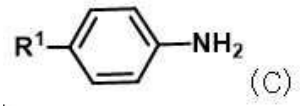
제12항에 있어서, 상기 염기는 NaOH, KOH, LiOH, $Ca(OH)_2$, K_2CO_3, $KHCO_3$, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, K_3PO_4, K_2HPO_4, KH_2PO_4, Na_3PO_4, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 염기는 NaOH인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (B)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과의 축합 반응을 통해 거치는 단계를 추가로 포함하되,



식 중 R^1은 화학식 (I)에서 상기에 정의되는, 방법.

청구항 17

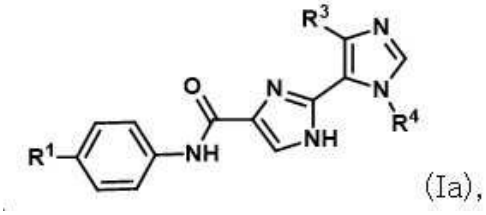
제16항에 있어서, 상기 축합 단계는 염기(예: DIEA), 결합제(HATU), 또는 둘 모두의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 축합 단계는 축합 시약(예: T_3P, HATU, EDCI, PyBOP, HBTU, DPPA, CDI)의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,



(Ia),

식 중:

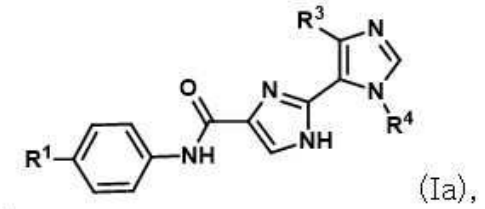
R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

R^4는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 치환되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,



(Ia),

식 중,

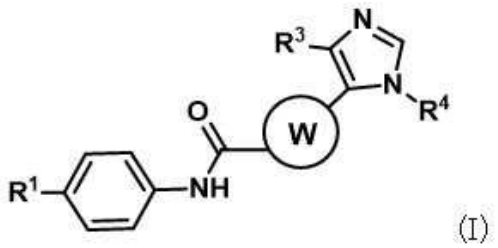
R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, $-S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬인, 방법.

청구항 21

화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법으로서,



(I)

식 중:

R^1은 다음으로부터 선택되고:

$N(R^5)_2$, 여기서 각각의 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬$-O-C(O)(O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^4은 다음으로부터 선택되고:

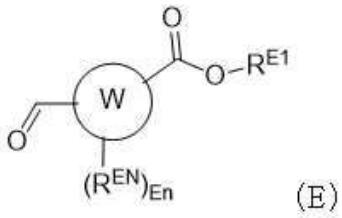
수소;

임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

상기 방법은 화학식 (E)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 반응시키는 단계를 포함하고,



(E)

식 중,

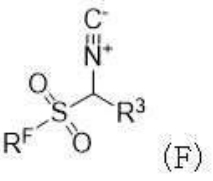
고리 W는 위에서 정의되고,

En은 0 또는 1이고,

R^{EN}은 보호기이고,

R^{E1}은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 에틸), C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물을 이용해,



(F)

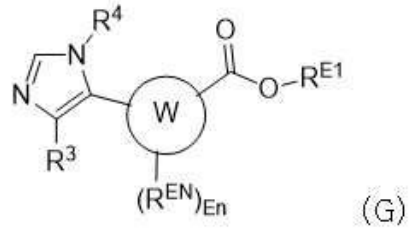
식 중 R^3은 위에서 정의되고,

R^F는 치환 또는 비치환된 페닐이고,

화학식 (K)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 존재 하에,

R^4-NH_2 (K),

이에 의해 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,



(G)

식 중, R^3, R^4, 고리 W, En, R^{EN} 및 R^{E1}은 위에서 정의되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, R^{E1}은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, 이차-부틸, i-부틸, 또는 t-부틸인, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, R^{E1}은 에틸인, 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, R^{E1}은 페닐, 벤질, 또는 p-메톡시벤질인, 방법.

청구항 25

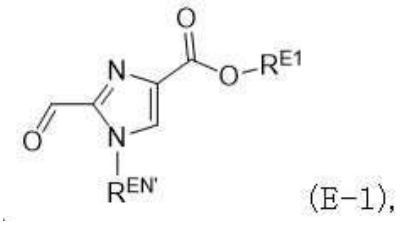
제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, En은 0인, 방법.

청구항 26

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, En은 1인, 방법.

청구항 27

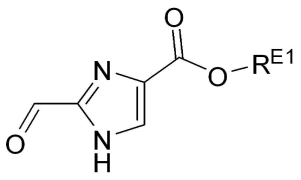
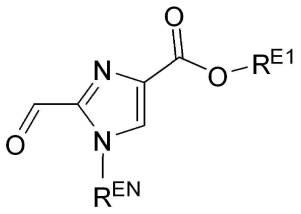
제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (E)의 화합물은 화학식 (E-1)의 구조를 가지며,



(E-1),

식 중 $R^{EN'}$은 수소 또는 R^{EN}인, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 화학식 (E-1)의 화합물은  또는  의 구조를 갖는, 방법.

청구항 29

제21항 내지 제23항 또는 제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^{EN}은 (트리메틸 실리콘)에톡시메틸(SEM), 메틸옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐(CBz), 터트-부톡시카르보닐(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2-(트리메틸실릴)에틸옥시카르보닐(Teoc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 파라-톨루엔설포닐(Tos), 2,2,2-트리플루오로아세틸(Tfa), 트리틸(Trt), 2,4-디메토시벤질(Dmb), p-메톡시벤질(Pmb), 및 벤질(Bn)로부터 선택되는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, R^{EN}은 SEM인, 방법.

청구항 31

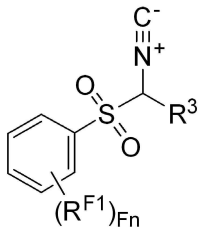
제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{F}는 하나 이상의 R^{F1}로 임의 치환되고, 각각의 R^{F1}은 할로겐, $-NH_2$, CN, NO_2, -OH, -SH, SF_5, C_1-C_6알킬, $-OC_1$-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, $-OC_1$-C_6알킬, $-S(=O)C_1$-C_6알킬, $-S(=O)_2C_1$-C_6알킬, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC_1$-C_6알킬, $-S(=O)_2N(C_1$-C_6알킬$)_2$, $-NH_2$, $-NHC_1$-C_6알킬, $-N(C_1$-C_6알킬$)_2$, $-NHC(=O)OC_1$-C_6알킬, $-C(=O)C_1$-C_6알킬, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_1$-C_6알킬, $-C(=O)NH_2$, $C(=O)N(C_1$-C_6알킬$)_2$, $-C(=O)NHC_1$-C_6알킬, C_1-C_6히드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, 및 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, R^F는 하나 이상의 R^{F1}로 임의 치환되고, 각각의 R^{F1}은 F, Cl, Br, 메틸, 및 메틸옥시로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 33

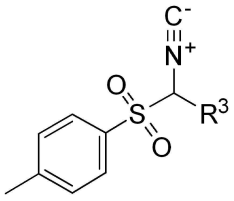
제31항 또는 제32항에 있어서, 화학식 (F)의 화합물은 다음 화학식의 구조를 갖고



(F-1)

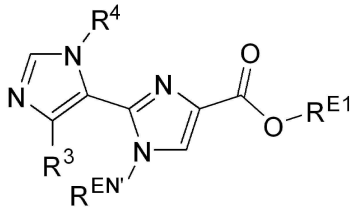
식 중 Fn은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5인, 방법.

청구항 34

제31항에 있어서, 화학식 (F)의 화합물은  인, 방법.

청구항 35

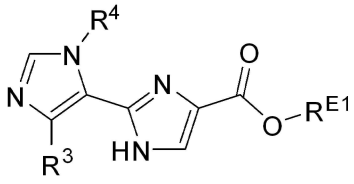
제21항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (G)로 표시되는 화합물은 화학식 (G-1)의 구조를 갖고

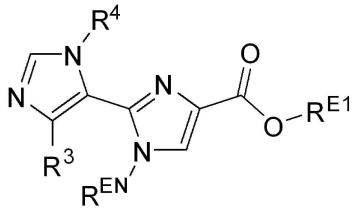


(G-1)

식 중 $R^{EN'}$은 수소 또는 R^{EN}인, 방법.

청구항 36

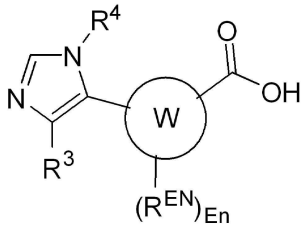
제35항에 있어서, 화학식 (G-1)로 표시되는 화합물은  또는



의 구조를 갖는, 방법.

청구항 37

제21항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 가수분해 반응을 거치게 함으로써, 화학식 (H)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 추가로 포함하되,

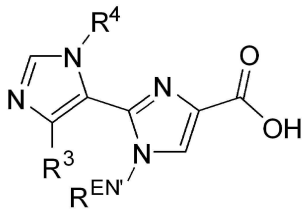


(H)

식 중 R^3, R^4, 고리 W, En, 및 R^{EN}은 위에서 정의되는, 방법.

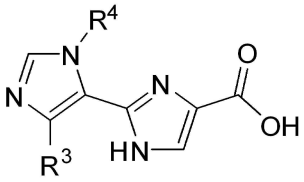
청구항 38

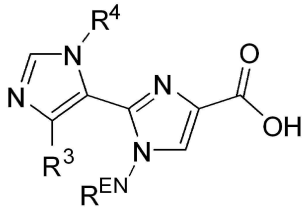
제37항에 있어서, 화학식 (H)로 표시되는 화합물은 화학식 (H-1)의 구조를 갖는, 방법



(H-1).

청구항 39

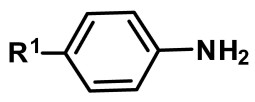
제38항에 있어서, 화학식 (H-1)로 표시되는 화합물은  또는



의 구조를 갖는, 방법.

청구항 40

제21항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (H)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과의 축합 반응을 통해 거치는 단계를 추가로 포함하되,



(C)

식 중 R^1은 화학식 (Ia)에서 위에서 정의되는, 방법.

청구항 41

제21항 내지 제23항 또는 제26항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 탈보호 반응을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 42

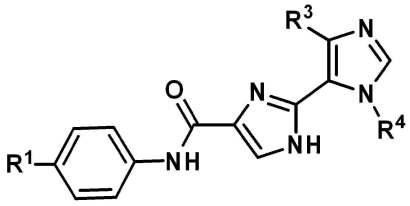
제41항에 있어서, 상기 탈보호 반응은 R^{EN}을 수소로 치환하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 탈보호 반응은 상기 축합 반응 후에 발생하는, 방법.

청구항 44

제21항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,



(Ia),

식 중:

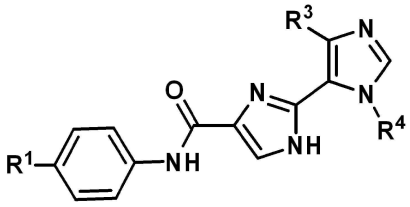
R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

R^4는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 치환되는, 방법.

청구항 45

제21항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,



(Ia),

식 중,

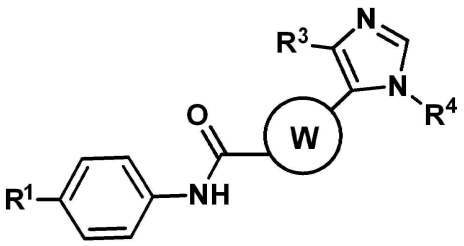
R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, $-S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬인, 방법.

청구항 46

화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법으로서,



(I)

식 중:

R^1은 다음으로부터 선택되고:

$N(R^5)_2$, 여기서 각각의 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고; 및

R^4은 다음으로부터 선택되고:

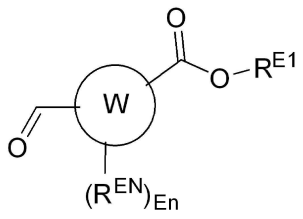
수소;

임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

상기 방법은 화학식 (E)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 반응시키는 단계를 포함하고,



(E)

식 중,

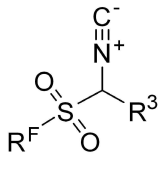
고리 W는 위에서 정의되고,

En은 0이고,

R^{EN}은 보호기이고,

R^{E1}은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 에틸), C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물을 이용해,

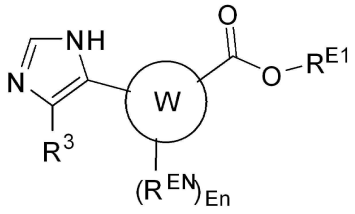


(F)

식 중 R^3은 위에서 정의되고,

R^F는 치환 또는 비치환된 페닐이고,

이에 의해 화학식 (G-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,



(G-a)

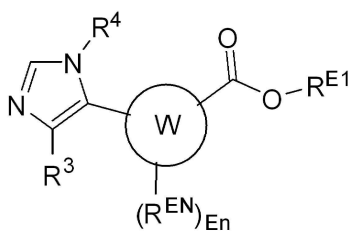
식 중 R^3, 고리 W, En, R^{EN} 및 R^{E1}은 위에서 정의되고,

상기 방법은 화학식 (G-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시키는 단계를 추가로 포함하고,

R^4-R^J (J)

식 중 R^J는 이탈기이고,

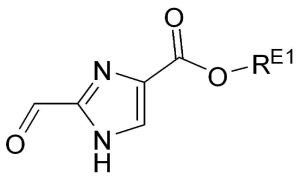
이에 의해 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,



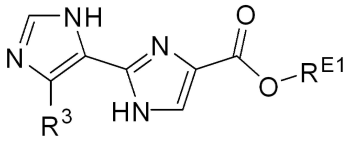
(G)

식 중 R^3, R^4, R^{EN} 및 R^{E1}은 위에서 정의되는, 방법.

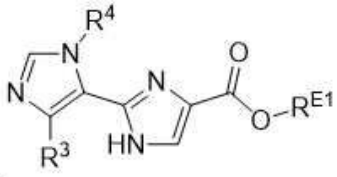
청구항 47

제46항에 있어서, 화학식 (E)의 화합물은  의 구조를 갖는, 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 화학식 (G-a)의 화합물은  의 구조를 갖는, 방법.

청구항 49

제46항에 있어서, 화학식 (G)의 화합물은  의 구조를 갖는, 방법.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^J는 할로겐(예: Br, Cl, I)인, 방법.

청구항 51

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^J는 알킬설포네이트(예: 트리플루오로메탄설포네이트(트리플레이트 또는 TfO^-)) 또는 아릴설포네이트(예: 4-메틸벤젠설포네이트)인, 방법.

청구항 52

제46항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 탈보호 반응을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 53

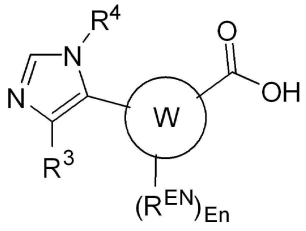
제52항에 있어서, 상기 탈보호 반응은 화학식 (E)로 표시되는 화합물을 화학식 (F)로 표시되는 화합물과 반응시키기 전에 발생하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 화학식 (E)로 표시되는 화합물은 탈보호되는, 방법.

청구항 55

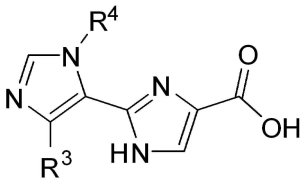
제46항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 가수분해 반응을 거치게 함으로써, 화학식 (H)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 추가로 포함하되,



(H)

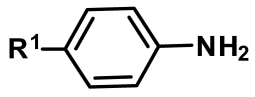
식 중 R^3, R^4, En 및 R^{EN}은 위에서 정의되는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 화학식 (H)의 화합물은  의 구조를 갖는, 방법.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, 화학식 (H)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과의 축합 반응을 통해 거치는 단계를 추가로 포함하되,

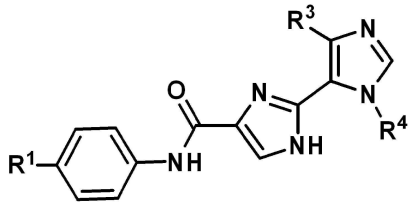


(C)

식 중 R^1은 화학식 (Ia)에서 위에서 정의되는, 방법.

청구항 58

제46항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,



(Ia),

식 중:

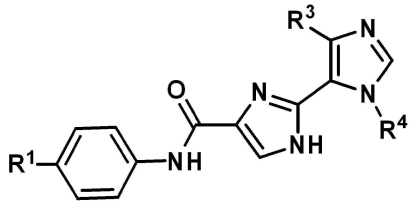
R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

R^4는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 치환되는, 방법.

청구항 59

제46항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,



(Ia),

식 중,

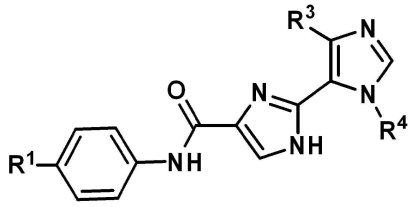
R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, $-S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬인, 방법.

청구항 60

화학식 (Ia)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법으로서,



(Ia)

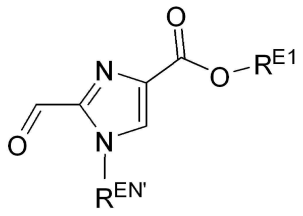
식 중:

R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, $-S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

상기 방법은 화학식 (E-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 반응시키는 단계를 포함하되,



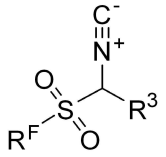
(E-1),

식 중,

$R^{EN'}$은 수소 또는 R^{EN}이고, 여기서 R^{EN}은 보호기이고;

R^{E1}은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 에틸), C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물을 이용해,

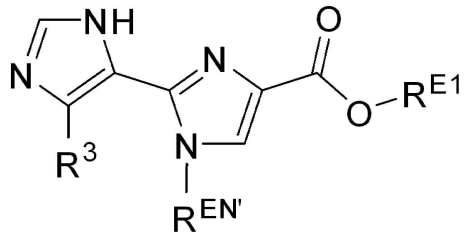


(F)

식 중 R^3은 위에서 정의되고,

R^F는 치환 또는 비치환된 페닐이고,

이에 의해 화학식 (G-1a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,



(G-1a)

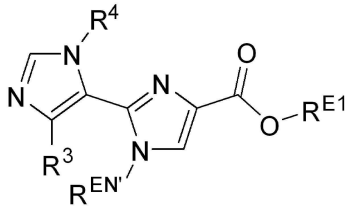
식 중 R^3, $R^{EN'}$ 및 R^{E1}은 위에서 정의되고,

상기 방법은 화학식 (G-1a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시키는 단계를 추가로 포함하고,

R^4-R^J (J)

식 중 R^J는 이탈기이고,

이에 의해 화학식 (G-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,

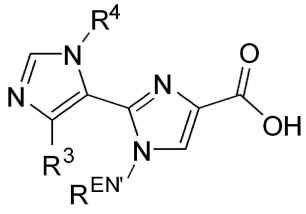


(G-1)

식 중 R^3, R^4, $R^{EN'}$ 및 R^{E1}은 위에서 정의되는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 화학식 (G-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 가수분해 반응을 거치게 함으로써, 화학식 (H-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 추가로 포함하되,

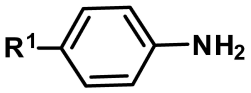


(H-1).

식 중 R^3, R^4, 및 $R^{EN'}$은 위에서 정의되는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 화학식 (H-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과의 축합 반응을 통해 거치는 단계를 추가로 포함하되,



(C)

식 중 R^1은 화학식 (Ia)에서 위에서 정의되는, 방법.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{EN'}$은 수소인, 방법.

청구항 64

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{EN'}$은 R^{EN}인, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, $R^{EN'}$은 (트리메틸 실리콘)에톡시메틸(SEM), 메틸옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐(CBz), 터트-부톡시카르보닐(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2-(트리메틸실릴)에틸옥시카르보닐(Teoc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 파라-톨루엔설포닐(Tos), 2,2,2-트리플루오로아세틸(Tfa), 트리틸(Trt), 2,4-디메토시벤질(Dmb), p-메톡시벤질(Pmb), 및 벤질(Bn)로부터 선택되는, 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, $R^{EN'}$은 SEM인, 방법.

청구항 67

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 탈보호 반응을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 탈보호 반응은 상기 축합 반응 후에 일어나고, 상기 탈보호 반응은 R^{EN}을 수소로 치환하는 단계를 포함하는, 방법.

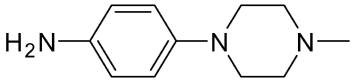
청구항 69

제67항에 있어서, 상기 탈보호 반응은 화학식 (E-1)로 표시되는 화합물을 화학식 (F)로 표시되는 화합물과 반응시키기 전에 발생하는, 방법.

청구항 70

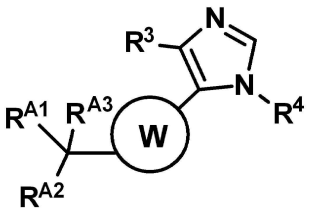
제69항에 있어서, 화학식 (E-1)로 표시되는 화합물은 탈보호되는, 방법.

청구항 71

제16항, 제40항, 제57항 또는 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은  의 구조를 갖는, 방법.

청구항 72

화학식 (A)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,



(A)

식 중

R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^4은 다음으로부터 선택되고:

수소;

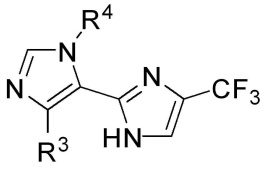
임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{210} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐 및 $-O-C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 73

제72항에 있어서, 화합물은  의 구조를 갖는, 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 국제 특허 출원은 2022년 8월 24일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/CN2022/114447의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

배 경 기 술

[0003] Traf2- 및 Nck-상호작용 단백질 키나아제로 알려진 생물학적 활성 효소는 인간에서 TNIK로 흔히 알려진 효소이며, TNIK 유전자에 의해 암호화된다. 세린/트레오닌 키나아제로서의 TNIK는 다양한 생물학적 과정에 관여한다. TNIK를 표적화할 수 있는 새로운 약물 후보물질이 필요하다.

발명의 내용

[0004] 일 양태에서, 키나아제 억제제(예: TNIK 억제제)를 제조하는 방법 및 본 방법에 사용된 중간체를 본원에 설명한다. TNIK는 Wnt 신호 전달 경로의 필수 조절 성분으로서 작용하는 것을 포함하는 다양한 생물학적 과정에 관여하는 세린/트레오닌 키나아제이다. TNIK는 TCF4 및 b-카테닌에 직접 결합하고 TCF4를 인산화할 수 있다. 또한, TNIK는 Wnt 표적 유전자 발현의 활성화제 역할을 할 수 있고, 액틴 세포골격을 조절하고 스트레스에 반응하는 c-Jun N-말단 키나아제 경로를 활성화시킨다. 이는 또한, NEDD4, RAP2A, 및 TNIK로 이루어진 신호 전달 복합체의 일부이며, 이는 발달 중에 뉴런 수지상 연장 및 아르본화를 조절한다. 보다 일반적으로, TNIK는 세포골격 재배열 및 세포 확산 조절에 역할을 할 수 있다. TNIK는 또한 TGF-b1 신호전달 형질도입에 관여하는 약한 Smad1 T322 인산화를 야기한다.

[0005] TNIK는 조절 기능을 수행하는 N-말단 키나아제 도메인 및 C-말단 GCK 도메인을 특징으로 할 수 있는 배아 중심 키나아제(GCK)로 간주된다.

[0006] Wnt 신호 전달의 TNIK 활성화는 발암 및 배아 발달에 중요한 역할을 할 수 있다. 이 유전자의 돌연변이는 인지 장애의 상염색체 열성 형태와 연관된다.

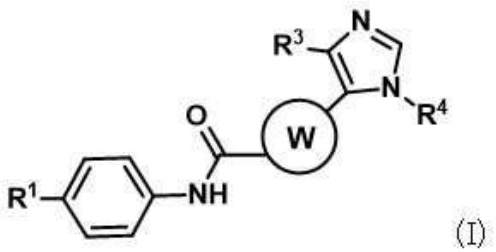
[0007] 또한, TNIK는, 예를 들어 대장암을 포함하는 암에 연결된다. 이와 같이, TNIK는 특정 암을 표적으로 하는 약물에 대한 매력적인 후보로서 식별되었다.

[0008] 현재의 데이터는, TNIK가, 대장암 또는 인지 장애의 상염색체 열성 형태와 같은 질환 상태에서 Wnt 경로를 특이적으로 차단하는 소분자 억제제의 생성에 대한 잠재적 표적임을 의미할 수 있다.

[0009] 또한, 억제의 표적인 TNIK와 같이, EMT와 연관된 치료 표적은 암 전이 및 섬유증과 같은 EMT 기반 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 요법에 사용될 수 있다.

[0010] 따라서, MAP 키나아제(MAP4K)의 Ste20 계열의 구성원으로서, TNIK의 키나아제 활성을 억제할 수 있는 TNIK 억제제를 갖는 것이 유리할 것이다.

[0011] 일 양태에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법이 본원에 제공되며,

[0012] 

(I)

[0013] 식 중:

[0014] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0015] $N(R^5)_2$, 여기서 각각의 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0016] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0017] 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤

테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0018] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0019] R^4은 다음으로부터 선택되고:

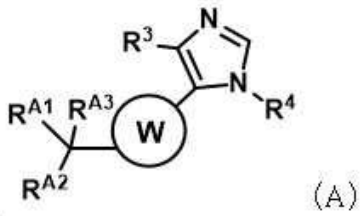
[0020] 수소;

[0021] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0022] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0023] 고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

[0024] 상기 방법은 화학식 (A)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 거치게 하는 단계를 포함하고,

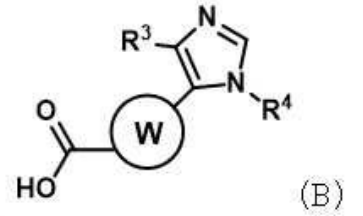
[0025] 

(A)

[0026] 식 중 고리 W, R^3 및 R^4는 위에서 정의되고

[0027] R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐 및 $-O-C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택되고;

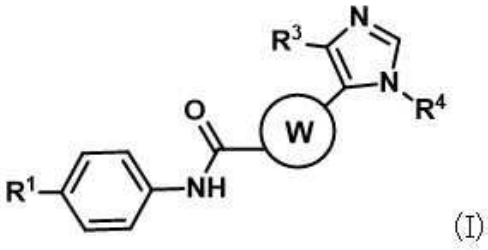
[0028] 가수분해 단계를 통해 화학식 (B)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하고,

[0029] 

(B)

[0030] 식 중 고리 W, R^3 및 R^4는 위에서 정의된다.

[0031] 일 양태에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법이 본원에 제공되며,



(I)

[0032]

[0033] 식 중:

[0034] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0035] $N(R^5)_2$, 여기서 각각의 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0036] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0037] 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0038] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0039] R^4은 다음으로부터 선택되고:

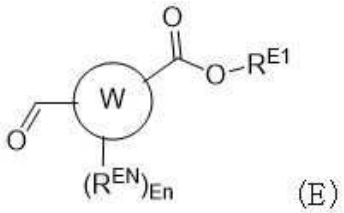
[0040] 수소;

[0041] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0042] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0043] 고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

[0044] 상기 방법은 화학식 (E)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 반응시키는 단계를 포함하고,



(E)

[0045]

[0046] 식 중,

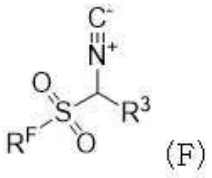
[0047] 고리 W는 위에서 정의되고,

[0048] En은 0 또는 1이고,

[0049] R^{EN}은 보호기이고,

[0050] R^{E1}은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 에틸), C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0051] 화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물을 이용해,



(F)

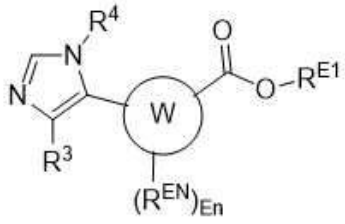
[0052]

[0053] 식 중 R^3은 위에서 정의되고, R^F는 치환 또는 비치환된 페닐이고,

[0054] 화학식 (K)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 존재 하에,

[0055] R^4-NH_2 (K),

[0056] 이에 의해 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,

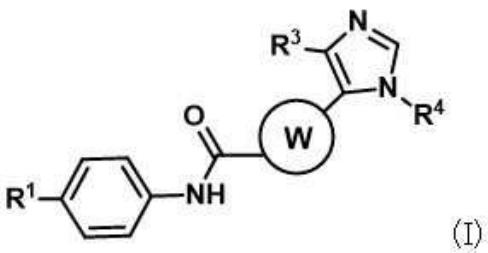


(G)

[0057]

[0058] 식 중, R^3, R^4, 고리 W, En, R^{EN} 및 R^{E1}은 위에서 정의된다.

[0059] 일 양태에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법이 본원에 제공되며,



(I)

[0060]

[0061] 식 중:

[0062] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0063] $N(R^5)_2$, 여기서 각각의 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0064] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0065] 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0066] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고; 및

[0067] R^4은 다음으로부터 선택되고:

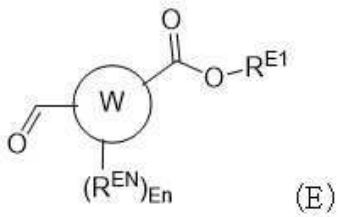
[0068] 수소;

[0069] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0070] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0071] 고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

[0072] 상기 방법은 화학식 (E)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 반응시키는 단계를 포함하고,



(E)

[0073]

[0074] 식 중,

[0075] 고리 W는 위에서 정의되고,

[0076] En은 0이고,

[0077] R^{EN}은 보호기이고,

[0078] R^{E1}은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 에틸), C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

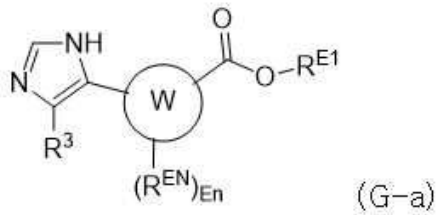
[0079] 화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물을 이용해,

[0080] 
(F)

[0081] 식 중, R^3은 위에서 정의되고,

[0082] R^F는 치환 또는 비치환된 페닐이고,

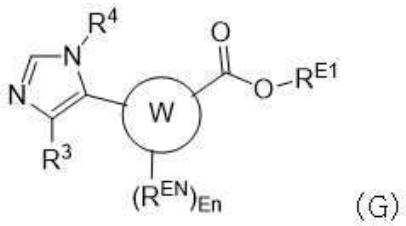
[0083] 이에 의해 화학식 (G-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,

[0084] 
(G-a)

[0085] 식 중, R^3, 고리 W, En, R^{EN} 및 R^{E1}은 위에서 정의되고, 상기 방법은 화학식 (G-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시키는 단계를 추가로 포함하고,

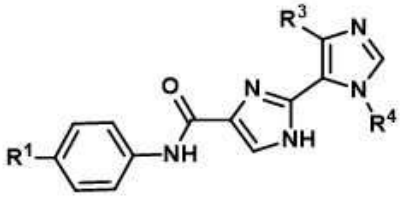
[0086] R^4-R^J (J)

[0087] 식 중, R^J는 이탈기이고, R^4는 위에서 정의됨으로써, 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하고,

[0088] 
(G)

[0089] 식 중, R^3, R^4, R^{EN}, En, 및 R^{E1}은 위에서 정의된다.

[0090] 일 양태에서, 화학식 (Ia)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법이 본원에 제공되며,



(Ia)

[0091]

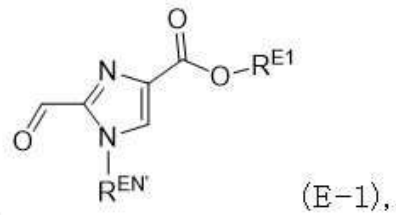
[0092] 식 중:

[0093] R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, $-S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0094] R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

[0095] R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

[0096] 상기 방법은 화학식 (E-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 반응시키는 단계를 포함하되,



(E-1),

[0097]

[0098] 식 중,

[0099] $R^{EN'}$은 **수소** 또는 R^{EN}이고, 여기서 R^{EN}은 보호기이고;

[0100] R^{E1}은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 에틸), C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0101] 화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물을 이용해,



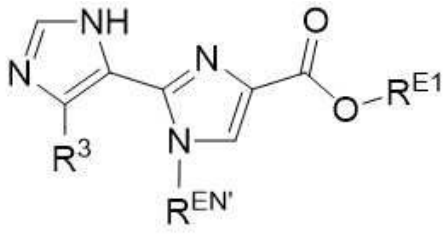
(F)

[0102]

[0103] 식 중 R^3은 위에서 정의되고,

[0104] R^F는 치환 또는 비치환된 페닐이고,

[0105] 이에 의해 화학식 (G-1a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,



(G-1a)

[0106]

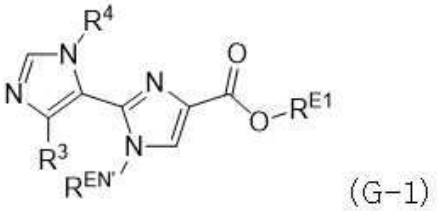
[0107] 식 중 R^3, $R^{EN'}$ 및 R^{E1}은 위에서 정의되고,

[0108] 상기 방법은 화학식 (G-1a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시키는 단계를 추가로 포함하고,

[0109] R^4-R^J (J)

[0110] 식 중 R^J는 이탈기이고,

[0111] 이에 의해 화학식 (G-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,

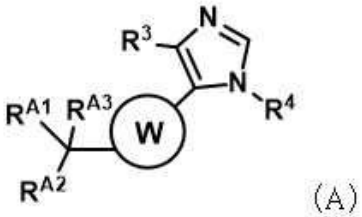


(G-1)

[0112]

[0113] 식 중 R^3, R^4, $R^{EN'}$ 및 R^{E1}은 위에서 정의된다.

[0114] 일 양태에서, 화학식 (A)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공되며,



(A)

[0115]

[0116] 식 중

[0117] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0118] R^4은 다음으로부터 선택되고:

[0119] 수소;

[0120] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

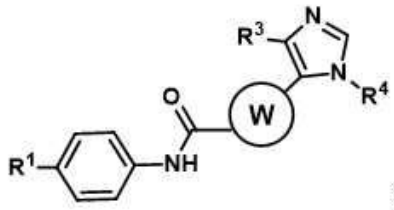
[0121] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-}$

$_{10}$ 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0122] 고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{210} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0123] R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐 및 -O-C_{1-6}알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0124] 특정 구현예에서, 본 개시는 화학식 (I)로 표시되는 화합물:



(I);

[0125]

[0126] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 합성하는 방법을 제공하고, 식 중:

[0127] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0128] $-N(R^5)_2$, 여기서 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0129] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, -O-C_{1-6}알킬-O-C(O)(O-C_{1-10} 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0130] 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리 상의 임의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$로부터 독립적으로 선택되고, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0131] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 각각의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0132] R^4은 다음으로부터 선택되고:

[0133] 수소;

[0134] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, -O-C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0135] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리,

3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0136] W는 임의 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 임의 치환된 5원 내지 8원 헤테로아릴 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택된다.

[0137] 일부 양태에서, 본 개시는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 본원에 설명된 방법에 의해 합성된 화합물(예: 화학식 (Ia) 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염) 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 질환은 암이다. 일부 경우에, 암은 대장암, 위암, 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병, 암 전이, 섬유증 및 정신 장애로부터 선택된다. 일부 경우에, 약학적 조성물은 암에 대한 화학요법 또는 면역 관문 억제제 요법과 조합하여 종양 면역억제의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 경우에, 약학적 조성물은 만성 신장 섬유증("CKD"), 간경변증, 폐 섬유증, 신장 간질 섬유증, 심근경색, 피부 섬유증, 전신 경화증("SSc"), 및 이식편대숙주병("GVHD")을 포함하나 이에 한정되지 않는 섬유증 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 약학적 조성물은 신장 섬유증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 약학적 조성물은 피부 섬유증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 약학적 조성물은 특발성 폐 섬유증(IPF)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 약학적 조성물은 TNIK 키나아제와 연관된 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0138] 일부 양태에서, 본 개시는 TNIK 키나아제를 억제하는 방법을 제공하며, 본원에 설명된 방법에 의해 합성된 화합물(예: 화학식 (Ia) 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염) 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0139] 일부 양태에서, 본 개시는 MAP4K4 키나아제를 억제하는 방법을 제공하며, 본원에 설명된 방법에 의해 합성된 화합물(예: 화학식 (Ia) 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염) 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0140] 본 개시의 추가 양태 및 장점은 다음의 상세한 설명으로부터 당업자에게 쉽게 명백해질 것이며, 여기서 본 개시의 예시적인 구현예만이 나타나고 설명된다. 실현되는 바와 같이, 본 개시는 다른 그리고 상이한 구현예를 포함할 수 있고, 그의 여러 세부 사항은 본 개시를 벗어나지 않는다면, 다양한 명백한 관점에서 변형될 수 있다. 따라서, 도면 및 설명은 본질적으로 예시적인 것으로 간주되어야 하며, 제한적인 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0141] **참조에 의한 통합**

[0142] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 통합되도록 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로서 통합된다. 참조로 통합되는 간행물 및 특허 또는 특허 출원이 본 명세서에 포함된 개시와 모순되는 정도에 대해, 이러한 모순되는 임의의 자료를 본 명세서는 대체하고/하거나 우선하도록 의도된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0143] 본 개시의 다양한 구현예가 본원에 나타나고 설명되었지만, 이러한 구현예는 단지 예시로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본 개시를 벗어나지 않는다면, 당업자에게 많은 변형, 변경 및 치환이 발생할 수 있다. 본원에 설명된 본 개시의 구현예에 대한 다양한 대안이 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0144] **A.정의**

[0145] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허 및 간행물은 참조로서 포함된다.

[0146] "알킬"은, 탄소 및 수소 원자로만 구성되고 불포화를 함유하지 않으며 바람직하게는 1 내지 15개의 탄소 원자(즉, C_1-C_{15} 알킬)를 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 특정 구현예에서, 알킬은 1 내지 13개의 탄소 원자(즉, C_1-C_{13} 알킬)를 포함한다. 특정 구현예에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_1-C_8 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자(즉, C_1-C_5 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_1-C_4 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자(즉, C_1-C_3 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자(즉, C_1-C_2 알킬)를 포함한

다. 다른 구현예에서, 알킬은 하나의 탄소 원자(즉, C_1 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬은 5 내지 15개의 탄소 원자(즉, C_5-C_{15} 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬은 5 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_5-C_8 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬은 2 내지 5개의 탄소 원자(즉, C_2-C_5 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬은 3 내지 5개의 탄소 원자(즉, C_3-C_5 알킬)를 포함한다. 특정 구현예에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 1-프로필(*n*-프로필), 1-메틸에틸(*이소*-프로필), 1-부틸(*n*-부틸), 1-메틸프로필(*이차*-부틸), 2-메틸프로필(*이소*-부틸), 1,1-디메틸에틸(*삼차*-부틸), 1-펜틸(*n*-펜틸)로부터 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬기는, 예를 들어 옥소, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 카복실, 카복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알킬은 옥소, 할로겐, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 할로겐, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 할로겐으로 임의 치환된다.

[0147] 용어 "C_{x-y}"는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐과 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때, 사슬 내에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C_{1-6}알킬"은 직쇄 알킬기 및 분지쇄 알킬기를 포함하여, 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있는 알킬기를 지칭한다.

[0148] "알콕시"는 화학식 -O-알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬은 전술한 바와 같은 알킬 사슬이다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시기는, 예를 들어 옥소, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 카복실, 카복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알콕시는 할로겐, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 알콕시는 할로겐, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 알콕시는 할로겐으로 임의 치환된다.

[0149] "알케닐"은, 탄소 및 수소 원자로만 구성되고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자(즉, C_2-C_{12} 알케닐)를 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼기를 지칭한다. 특정 구현예에서, 알케닐은 2 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_2-C_8 알케닐)를 포함한다. 특정 구현예에서, 알케닐은 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_2-C_6 알케닐)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알케닐은 2 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_2-C_4 알케닐)를 포함한다. 알케닐은 단일 결합, 예를 들어 에테닐(즉, 비닐), 프로프-1-에닐(즉, 알릴), 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐기는, 예를 들어 옥소, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 카복실, 카복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알케닐은 옥소, 할로겐, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 할로겐, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 할로겐으로 임의 치환된다.

[0150] "알키닐"은, 탄소 및 수소 원자로만 구성되고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자(즉, C_2-C_{12} 알키닐)를 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼기를 지칭한다. 특정 구현예에서, 알키닐은 2 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_2-C_8 알키닐)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알키닐은 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_2-C_6 알키닐)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알키닐은 2 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_2-C_4 알키닐)를 포함한다. 알키닐은 단일 결합, 예를 들어 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알키닐기는, 예를 들어 옥소, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 카복실, 카복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알키닐은 옥소, 할로겐, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 할로겐, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 할로겐으로 임의 치환된다.

[0151] 용어 "C_{x-y} 알케닐" 및 "C_{x-y} 알키닐"은 전술한 알킬에 대한 길이 및 가능한 치환과 유사하지만, 적어도 하나의

이중 또는 삼중 결합을 각각 함유하는 치환 또는 비치환된 불포화 지방족기를 지칭한다. 용어 -C_{x-y} 알케닐렌-은 알케닐렌 사슬에서 x 내지 y개의 탄소를 갖는 치환 또는 비치환된 알케닐렌 사슬을 지칭한다. 예를 들어, -C_{2-6} 알케닐렌-은 에테닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 펜테닐렌, 및 헥세닐렌으로부터 선택될 수 있으며, 이들 중 임의의 하나는 임의 치환된다. 알케닐렌 사슬은 알케닐렌 사슬에서 하나의 이중 결합 또는 하나 초과의 이중 결합을 가질 수 있다. 용어 -C_{x-y} 알키닐렌-은 알케닐렌 사슬에서 x 내지 y개의 탄소를 갖는 치환 또는 비치환된 알키닐렌 사슬을 지칭한다. 예를 들어, -C_{2-6}알케닐렌-은 에티닐렌, 프로피닐렌, 부티닐렌, 펜티닐렌, 및 헥시닐렌으로부터 선택될 수 있으며, 이들 중 임의의 하나는 임의 치환된다. 알키닐렌 사슬은 알키닐렌 사슬에서 하나의 삼중 결합 또는 하나 초과의 삼중 결합을 가질 수 있다.

[0152] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 분자의 나머지를, 탄소 및 수소로만 구성되고 불포화를 함유하지 않고 바람직하게는 1 내지 12개의 탄소 원자, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, *n*-부틸렌 등을 갖는 라디칼기에 연결시키는 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼기에 부착된다. 분자의 나머지 부분 및 라디칼기에 대한 알킬렌 사슬의 부착 지점은, 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통해 이루어질 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬렌은 1 내지 10개의 탄소 원자(즉, C_1-C_8 알킬렌)를 포함한다. 특정 구현예에서, 알킬렌은 1 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_1-C_8 알킬렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬렌은 1 내지 5개의 탄소 원자(즉, C_1-C_5 알킬렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_1-C_4 알킬렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬렌은 1 내지 3개의 탄소 원자(즉, C_1-C_3 알킬렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬렌은 1 내지 2개의 탄소 원자(즉, C_1-C_2 알킬렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬렌은 하나의 탄소 원자(즉, C_1 알킬렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬렌은 5 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_5-C_8 알킬렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬렌은 2 내지 5개의 탄소 원자(즉, C_2-C_5 알킬렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬렌은 3 내지 5개의 탄소 원자(즉, C_3-C_5 알킬렌)를 포함한다. 용어 -C_{x-y} 알킬렌-은 알킬렌 사슬 내에 x 내지 y개의 탄소를 갖는 치환 또는 비치환된 알킬렌 사슬을 지칭한다. 예를 들어, -C_{1-6}알킬렌-은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 및 헥실렌으로부터 선택될 수 있으며, 이들 중 임의의 하나는 임의 치환된다.

[0153] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 사슬"은 분자의 나머지를, 탄소 및 수소로만 구성되고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 라디칼기에 연결하는 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알케닐렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼기에 부착된다. 분자의 나머지 부분 및 라디칼기에 대한 알케닐렌 사슬의 부착 지점은, 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통해 이루어질 수 있다. 특정 구현예에서, 알케닐렌은 2 내지 10개의 탄소 원자(즉, C_2-C_{10} 알케닐렌)를 포함한다. 특정 구현예에서, 알케닐렌은 2 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_2-C_8 알케닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알케닐렌은 2 내지 5개의 탄소 원자(즉, C_2-C_5 알케닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알케닐렌은 2 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_2-C_4 알케닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알케닐렌은 2 내지 3개의 탄소 원자(즉, C_2-C_3 알케닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알케닐렌은 2개의 탄소 원자(즉, C_2 알케닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알케닐렌은 5 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_5-C_8 알케닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알케닐렌은 3 내지 5개의 탄소 원자(즉, C_3-C_5 알케닐렌)를 포함한다.

[0154] "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 사슬"은 분자의 나머지를, 탄소 및 수소로만 구성되고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 라디칼기에 연결하는 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알키닐렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼기에 부착된다. 분자의 나머지 부분 및 라디칼기에 대한 알키닐렌 사슬의 부착 지점은, 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통해 이루어질 수 있다. 특정 구현예에서, 알키닐렌은 2 내지 10개의 탄소 원자(즉, C_2-C_{10} 알키닐렌)를 포함한다. 특정 구현예에서, 알키닐렌은 2 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_2-C_8 알키닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알키닐렌은 2 내지 5개의 탄소 원자(즉, C_2-C_5 알키닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알키닐렌은 2 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_2-C_4 알키닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알키닐렌은 2 내지 3개의 탄소 원자(즉, C_2-C_3 알키닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알키닐렌은 2개의 탄소 원자(즉, C_2 알키닐렌)를 포

함한다. 다른 구현예에서, 알키닐렌은 5 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_5-C_8 알키닐렌)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알키닐렌은 3 내지 5개의 탄소 원자(즉, C_3-C_5 알키닐렌)를 포함한다.

[0155] "아릴"은 고리 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 방향족 단환 또는 방향족 다환 탄화수소 고리 시스템으로부터 유도된 라디칼을 지칭하며, 여기서 고리 시스템은 적어도 하나의 방향족 고리를 함유한다. 방향족 단환 또는 방향족 다환 탄화수소 고리 시스템은 수소 및 탄소만을 함유하고, 5개 내지 18개의 탄소 원자를 함유하며, 여기서 고리 시스템 내의 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 즉, 이는 헥켈 이론에 따라 환형의 탈국소화된 (4n+2) p-전자 시스템을 함유한다. 아릴기가 유도되는 고리 시스템은 벤젠, 플루오렌, 인단, 인덴, 테트라린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 아릴 라디칼은 단환, 이환, 삼환 또는 사환 고리 시스템일 수 있으며, 이는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴은 6원 내지 10원 아릴이다. 일부 구현예에서, 아릴은 6원 아릴(페닐)이다. 아릴 라디칼은 안트릴렌, 나프틸렌, 페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, 아스투렌, 인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플리아덴, 피렌, 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리 시스템으로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴은, 예를 들어 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, $-CF_3$, -OH, 또는 -OMe로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로겐으로 임의 치환된다.

[0156] "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소(예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 알킬기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된다. 일 양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 탄소 이외의 하나 이상의 원자, 예를 들어 산소, 질소(예: -NH-, -N(알킬)-), 황, 인, 또는 이들의 조합으로 구성되고, 여기서 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된다. 이러한 헤테로알킬의 예시는, 예를 들어 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$이다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬은, 예를 들어 옥소, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, $-CF_3$, -OH, 또는 -OMe로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 할로겐으로 임의 치환된다.

[0157] "아랄킬"은 화학식 $-R^c$-아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌 등이다.

[0158] "아랄케닐"은 화학식 $-R^d$-아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^d는 전술한 바와 같은 알케닐렌 사슬이다. "아랄키닐"은 화학식 $-R^e$-아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^e는 전술한 바와 같은 알키닐렌 사슬이다.

[0159] "탄소고리"는 고리 시스템의 각각의 고리 원자가 탄소인 포화, 불포화 또는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 탄소고리는 3원 내지 10원 단환 고리, 6원 내지 12원 이환 고리, 및 6원 내지 12원 가교 고리를 포함할 수 있다. 이환 탄소고리의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 방향족 고리, 예를 들어, 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어, 시클로헥산, 시클로펜탄, 또는 시클로헥센에 융합될 수 있다. 포화, 불포화 및 방향족 이환 고리의 임의의 조합은, 원자가가 허용하는 한, 탄소고리의 정의에 포함된다. 예시적인 탄소고리는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 아다만틸, 페닐, 인다닐, 및 나프틸을 포함한다. 일부 구현예에서, 탄소고리는 아릴이다. 일부 구현예에서, 탄소고리는 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 탄소고리는 시클로알케닐이다. 일부 구현예에서, 탄소고리는 삼중 결합을 함유한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 탄소고리는 임의 치환될 수 있다.

[0160] "시클로알킬"은 탄소 및 수소 원자로만 구성되는 완전히 포화된 단환 또는 다환 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함하고, 바람직하게는 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 특정 구현

예에서, 시클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예에서, 시클로알킬은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 시클로알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 단환 시클로알킬의 예시는, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 다환 시클로알킬 라디칼은, 예를 들어 아다만틸, 노르보닐(즉, 바이시클로[2.2.1]헵타닐), 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-바이시클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 시클로알킬은, 예를 들어 옥소, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 옥소, 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 옥소, 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, $-CF_3$, -OH, 또는 -OMe로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 할로겐으로 임의 치환된다.

[0161] "헤테로시클로알킬"은 전술한 바와 같은 시클로알킬기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리 탄소는 N, O, P, 및 S와 같은 하나 이상의 헤테로원자로 교체된다. 헤테로시클로알킬은 임의 치환될 수 있다.

[0162] "시클로알케닐"은 탄소 및 수소 원자로만 구성되는 불포화 비방향족 단환 또는 다환 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함하고, 바람직하게는 3 내지 12개의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 이중 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 시클로알케닐은 하나의 이중 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 시클로알케닐은 하나 초과의 이중 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 시클로알케닐은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예에서, 시클로알케닐은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 시클로알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 단환 시클로알케닐의 예시는, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 및 시클로옥테닐을 포함한다.

[0163] "헤테로시클로알케닐"은 전술한 바와 같은 시클로알케닐기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리 탄소는 N, O, P, 및 S와 같은 하나 이상의 헤테로원자로 교체된다. 헤테로시클로알케닐은 임의 치환될 수 있다.

[0164] "시클로알킬알킬"은 화학식 $-R^c$-시클로알킬의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c는 전술한 바와 같은 알킬렌 사슬이다.

[0165] "시클로알킬알콕시"는 화학식 $-O-R^c$-시클로알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c는 전술한 바와 같은 알킬렌 사슬이다.

[0166] "할로" 또는 "할로겐"은 브로모, 클로로, 플루오로 및 요오드 치환기와 같은 할로겐 치환기를 지칭한다.

[0167] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로알킬" 또는 "할로알칸"은 하나 이상의 할로겐 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디클로로메틸, 브로모메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등으로 치환된, 전술한 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 추가로 임의 치환된다. 할로겐 치환된 알칸("할로알칸")의 예시는 할로메탄(예: 클로로메탄, 브로모메탄, 플루오로메탄, 요오드메탄), 디- 및 트리할로메탄(예를 들어, 트리클로로메탄, 트리브로모메탄, 트리플루오로메탄, 트리요오드메탄), 1-할로에탄, 2-할로에탄, 1,2-디할로에탄, 1-할로프로판, 2-할로프로판, 3-할로프로판, 1,2-디할로프로판, 1,3-디할로프로판, 2,3-디할로프로판, 1,2,3-트리할로프로판, 및 알칸(또는 치환된 알칸) 및 할로겐(예를 들어, Cl, Br, F, I, 등)을 포함한다. 알킬기가 하나 초과의 할로겐 라디칼로 치환되는 경우, 각각의 할로겐은 독립적으로, 예를 들어 1-클로로,2-플루오로에탄으로 선택될 수 있다.

[0168] "플루오로알킬"은 하나 이상의 플루오로 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등으로 치환된, 전술한 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0169] "헤테로고리"는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자는 N, O, Si, P, B, 및 S 원자를 포함한다. 헤테로고리는, 예를 들어, 3원 내지 10원 단환 고리, 6원 내지 12원 이환 고리, 및 6원 내지 12원 가교 고리를 포함한다. 이환 헤테로고리의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. "헤테로시클렌"은 분자의 나머지를 라디칼기에 연결하는 2가 헤테로고리를 지칭한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로고리는, 예를 들어 옥소, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카복실, 카복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 할로겐, 메틸, 에틸,

-CN, $-CF_3$, -OH, 또는 -OMe로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 할로겐으로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 헤테로시클로알케닐이다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 하나 이상의 삼중 결합을 함유한다.

[0170] 일부 구현예에서, 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 1개 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 하나의 질소를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 하나의 질소 및 하나의 산소를 포함한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로고리 라디칼은 단환, 이환, 삼환 또는 사환 고리 시스템일 수 있으며, 이는 융합, 스피로, 또는 가교 고리 시스템을 포함할 수 있고; 헤테로고리 라디칼 내의 질소, 탄소, 또는 황 원자는 임의 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의 사차화될 수 있다. 대표적인 헤테로고리는 후술하는 헤테로아릴기를 포함한다. 대표적인 헤테로고리는 또한, 2 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 헤테로고리(C_2-C_{15} 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_{15} 헤테로시클로알케닐), 2 내지 10개의 탄소 원자(C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_{10} 헤테로시클로알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자(C_2-C_8 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_8 헤테로시클로알케닐), 2 내지 7개의 탄소 원자(C_2-C_7 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자(C_2-C_6 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알케닐), 2 내지 5개의 탄소 원자(C_2-C_5 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_5 헤테로시클로알케닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자(C_2-C_4 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_4 헤테로시클로알케닐)를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 이러한 헤테로고리 라디칼의 예시는, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리딘, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일, 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 용어 헤테로고리 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하나 이에 한정되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 고리 내에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로고리 내의 탄소 원자의 수를 지칭할 때, 헤테로고리 내의 탄소 원자의 수는 헤테로고리(즉, 헤테로고리 고리의 골격 원자)를 구성하는 원자(헤테로원자를 포함함)의 총 수와 동일하지 않은 것으로 이해된다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 3원 내지 8원이다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 3원 내지 7원이다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 3원 내지 6원이다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 4원 내지 6원이다. 일부 구현예에서, 헤테로고리는 5원 내지 6원이다.

[0171] "헤테로아릴" 또는 "방향족 헤테로고리"는 1 내지 13개의 탄소 원자, 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 헤테로방향족 고리 라디칼로부터 유도된 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 N, O, 및 S, 및 적어도 하나의 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 단환 또는 이환 및 융합 또는 가교 고리 시스템 고리로부터 선택될 수 있으며, 여기서 고리 시스템 내의 고리 중 적어도 하나는 방향족이고. 즉, 이는 헥켈 이론에 따라 환형의 탈국소화(4n+2) p-전자 시스템을 함유한다. 헤테로아릴 라디칼 내의 헤테로원자(들)는 임의 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자가 존재하는 경우, 임의 사차화된다. 헤테로아릴은 헤테로아릴의 임의의 원자, 헤테로아릴의 탄소 또는 질소 원자와 같은 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 헤테로아릴의 예시는 피리딘, 피리미딘, 옥사졸, 푸란, 티오펜, 벤즈티아졸, 및 이미다조피리딘을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. "X원 헤테로아릴"은 고리 내의 엔도실릭 원자, 즉 X의 수를 지칭한다. 예를 들어, 5원 헤테로아릴 고리 또는 5원 방향족 헤테로고리는 5개의 내환 원자, 예를 들어 트리아졸, 옥사졸, 티오펜 등을 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5원 헤테로아릴이다. 예시는, 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤진돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인

돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-phenyl-1H-pyrrolyl, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴은, 예를 들어 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, $-CF_3$, -OH, 또는 -OMe로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로겐으로 임의 치환된다.

[0172] 용어 "치환된"은 구조의 하나 이상의 탄소 또는 치환 가능한 헤테로원자, 예를 들어 NH 상의 수소를 치환하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "치환된"은, 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따르고 치환이 안정한 화합물, 즉 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 초래한다는, 암시적 단서를 포함함을 이해할 것이다. 특정 구현예에서, 치환된은, 동일한 탄소 원자 상의 2개의 수소 원자를 치환하는 치환기를 갖는 모이어티, 예컨대 단일 탄소 상의 2개의 수소 원자를 옥소, 이미노 또는 티옥소기로 치환하는 모이어티를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 넓은 양태에서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 비환형 및 환형, 분지형 및 비분지형, 탄소고리 및 헤테로고리, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용 가능한 치환기는 적절한 유기 화합물에 대해 하나 이상일 수 있고 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에 설명된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환기를 가질 수 있다.

[0173] 일부 구현예에서, 치환기는 본원에 설명된 임의의 치환기, 예를 들어 할로겐, 하이드록시, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로($-NO_2$), 이미노(=N-H), 옥시모(=N-OH), 히드라지노($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_t R^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_t R^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_t OR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), 및 $-R^b-S(O)_t N(R^a)_2$(여기서 t는 1 또는 2임); 및 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아랄킬, 아랄케닐, 아랄키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로고리를 포함할 수 있고, 이들 중 어느 하나는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소 (=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로($-NO_2$), 이미노 (=N-H), 옥시모(=N-OH), 히드라진($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_t R^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_t R^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_t OR^a$(여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_t N(R^a)_2$(여기서 t는 1 또는 2임)로 임의 치환될 수 있고; 여기서 각각의 R^a는 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아랄킬, 및 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^a는, 원자가 허용하면, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소 (=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로($-NO_2$), 이미노 (=N-H), 옥시모(=N-OH), 히드라진($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_t R^a$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_t R^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_t OR^a$(여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_t N(R^a)_2$(여기서 t는 1 또는 2임)로 임의 치환될 수 있고; 여기서 각각의 R^b는 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지형

알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌 사슬로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R^c는 직선형 또는 분지형 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사슬이다.

[0174] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "일", "하나" 및 "특정한 하나"는 문맥이 명백하게 달리 언급하지 않는 한 복수의 참조를 포함한다.

[0175] 용어 "염" 또는 "약학적으로 허용 가능한 염"은 당업계에 잘 알려진 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도된 염을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 무기 염기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 일차, 이차, 및 삼차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함하며, 특히 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민과 같다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘, 및 마그네슘 염으로부터 선택된다.

[0176] 본원에서 사용되는 바와 같이, "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여된"이라는 문구는 일반적으로 주사에 의한 장내 및 국소 투여 이외의 투여 모드를 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 피막하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0177] 문구 "약학적으로 허용 가능한"은, 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 이들 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

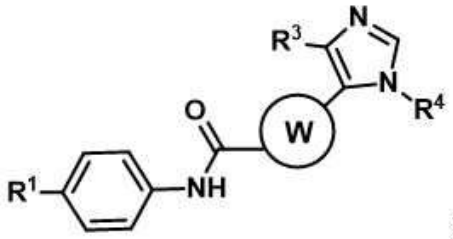
[0178] 본원에서 사용되는 바와 같은 문구 "약학적으로 허용 가능한 부형제" 또는 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 액체 또는 고체 필러, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 양립 가능하고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용 가능한" 것이어야 한다. 약학적으로 허용 가능한 담체로서 작용할 수 있는 재료의 일부 예시는: (1) 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스, 및 그 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말형 트라가칸스; (5) 몰트; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원이 없는 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충액; 및 (21) 약학적 제형에 사용된 다른 비독성 상용성 물질을 포함한다.

[0179] 특정 구현예에서, 질환 또는 장애와 관련된 용어 "예방" 또는 "예방하는"은, 통계 샘플에서, 미치료 대조군 샘플에 비해 치료된 샘플에서 장애 또는 병태의 발생을 감소시키거나, 미치료 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키거나 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭할 수 있다.

[0180] 용어 "치료하다"는 "치료" 또는 "치료"는, 본원에서 사용되는 바와 같이, 질환 또는 병태 증상을 경감, 완화시키거나 완화시키는 단계, 추가 증상을 예방하는 단계, 상기 증상의 근본 원인을 개선하거나 예방하는 단계, 상기 질환 또는 병태를 억제하는 단계, 예를 들어, 상기 질환 또는 병태의 발생을 억제하는 단계, 상기 질환 또는 병태를 완화시키는 단계, 상기 질환 또는 병태의 퇴행을 유발하는 단계, 상기 질환 또는 병태에 의해 야기되는 병태를 완화시키는 단계, 또는 질환 또는 병태의 증상을 예방적으로 및/또는 치료적으로 중단시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0181] **B.합성 방법 및 화합물**

[0182] 일 양태에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법이 본원에 제공되며,



(I)

[0183]

[0184] 식 중:

[0185] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0186] $N(R^5)_2$, 여기서 각각의 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0187] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0188] 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0189] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0190] R^4은 다음으로부터 선택되고:

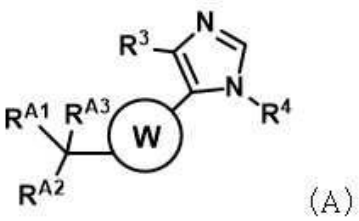
[0191] 수소;

[0192] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0193] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0194] 고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

[0195] 상기 방법은 화학식 (A)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 거치게 하는 단계를 포함하고,



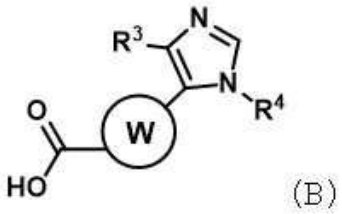
(A)

[0196]

[0197] 식 중 고리 W, R^3 및 R^4는 위에서 정의되고

[0198] R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐 및 -O-C_{1-6}알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0199] 가수분해 단계를 통해 화학식 (B)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하고,

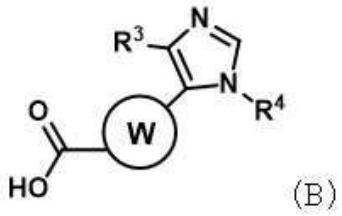


(B)

[0200]

[0201] 식 중 고리 W, R^3 및 R^4는 위에서 정의된다.

[0202] 일 양태에서, 화학식 (B)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법이 본원에 제공되며,



(B)

[0203]

[0204] 식 중:

[0205] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, -C_{1-10} 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0206] R^4은 다음으로부터 선택되고:

[0207] 수소;

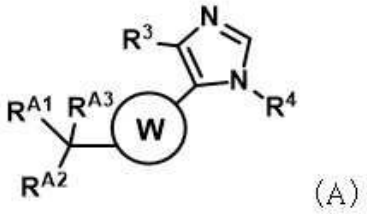
[0208] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, -O-C_{1-10} 알킬, -C_{1-10} 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0209] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, -C_{1-10} 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0210] 고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN,

$-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

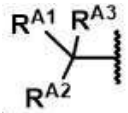
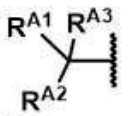
[0211] 상기 방법은 화학식 (A)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 거치게 하는 단계를 포함하고,

[0212] 
(A)

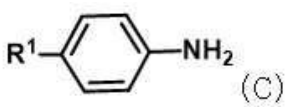
[0213] 식 중 고리 W, R^3 및 R^4는 위에서 정의되고

[0214] R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐 및 $-O-C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0215] 가수분해 단계를 통해, 이에 의해 화학식 (B)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함한다.

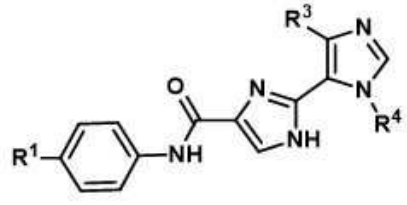
[0216] 화학식 (A)의 일부 구현예에서, R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐 및 $-O-C_{1-3}$알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 $-O-C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{A1}, R^{A2}, 및 R^{A3} 각각은 F, Cl, Br, OMe, 및 OEt로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서,  는 CBr_3, CCl_3, CF_3, CF_2Cl, $CFCl_2$, CF_2Br, $CFBr_2$, $C(OMe)_3$, 또는 $C(OEt)_3$이다. 일부 구현예에서,  는 CF_3이다. 일부 구현예에서, 가수분해 단계는 에테르, 알코올, 물, 및 이들의 혼합물(예: MeOH/물)로부터 선택된 용매에서 수행된다. 일부 구현예에서, 가수분해 단계는 1,4-디옥산, MeOH, EtOH, i-PrOH, n-PrOH, THF, 물, 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 용매에서 수행된다. 일부 구현예에서, 가수분해 단계는 메탄올과 물의 혼합물에서 수행된다. 일부 구현예에서, 가수분해 단계는 알칼리 조건에서 수행된다. 일부 구현예에서, 가수분해 단계는 염기의 존재 하에 수행되며, 염기는 알칼리, 알칼리 염, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 알칼리 염은 탄산염, 중탄산염, 또는 인산염(예를 들어, 인산염, 인산수소 및 인산이수소)이다. 일부 구현예에서, 염기는 NaOH, KOH, LiOH, $Ca(OH)_2$, K_2CO_3, $KHCO_3$, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, K_3PO_4, K_2HPO_4, KH_2PO4, Na_3PO_4, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 염기는 NaOH이다.

[0217] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학식 (B)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 축합 반응을 거치게 하는 단계를 추가로 포함하고,

[0218] 
(C)

[0219] 식 중 R^1은 화학식 (I)에 있다. 일부 구현예에서, 축합 단계는 염기(예: DIEA), 결합제(HATU), 또는 둘 모두의 존재 하에 수행된다. 일부 구현예에서, 축합 반응은 극성 용매에서 수행된다. 일부 구현예에서, 축합 반응은 어느 하나에서 수행된다. 일부 구현예에서, 축합 반응은 THF에서 수행된다. 일부 구현예에서, 축합 반응은 15~25℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 축합 반응은 0~40℃의 온도에서 수행된다.

[0220] 일부 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,



(Ia),

[0221]

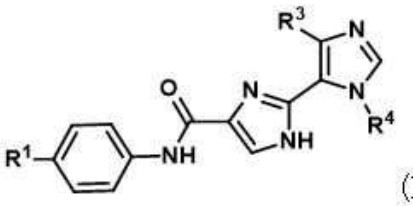
[0222] 식 중:

[0223] R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0224] R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

[0225] R^4는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 치환된다.

[0226] 일부 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,



(Ia),

[0227]

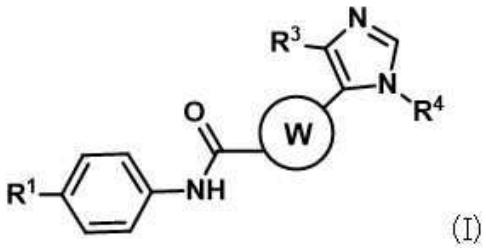
[0228] 식 중,

[0229] R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, $-S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0230] R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

[0231] R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다.

[0232] 일 양태에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법이 본원에 제공되며,



(I)

[0233]

[0234] 식 중:

[0235] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0236] $N(R^5)_2$, 여기서 각각의 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은

할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0237] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0238] 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0239] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0240] R^4은 다음으로부터 선택되고:

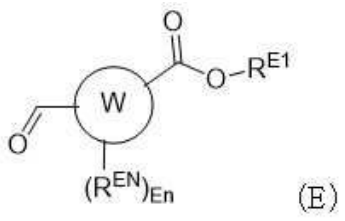
[0241] 수소;

[0242] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0243] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0244] 고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

[0245] 상기 방법은 화학식 (E)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 반응시키는 단계를 포함하고,



(E)

[0246]

[0247] 식 중,

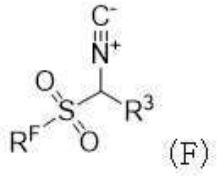
[0248] 고리 W는 위에서 정의되고,

[0249] En은 0 또는 1이고,

[0250] R^{EN}은 보호기이고,

[0251] R^{E1}은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 에틸), C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0252] 화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물을 이용해,



(F)

[0253]

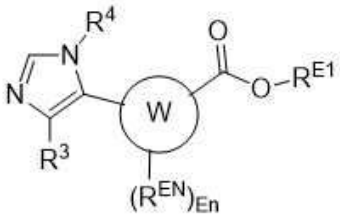
[0254] 식 중 R^3은 위에서 정의되고,

[0255] R^F는 치환 또는 비치환된 페닐이고,

[0256] 화학식 (K)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 존재 하에,

[0257] R^4-NH_2 (K),

[0258] 이에 의해 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,

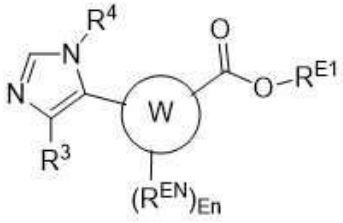


(G)

[0259]

[0260] 식 중, R^3, R^4, 고리 W, En, R^{EN} 및 R^{E1}은 위에서 정의된다.

[0261] 일 양태에서, 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법이 본원에 제공되며,



(G)

[0262]

[0263] 식 중:

[0264] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, -C_{1-10} 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0265] R^4은 다음으로부터 선택되고:

[0266] 수소;

[0267] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, 옥소, =S, -O-C_{1-10} 알킬, -C_{1-10} 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경

우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0268] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

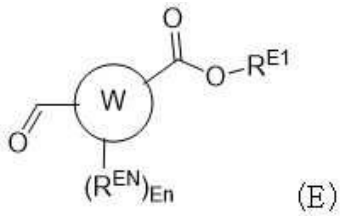
[0269] 고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0270] En은 0 또는 1이고;

[0271] R^{EN}은 보호기이고; 및

[0272] R^{E1}은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 에틸), C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0273] 상기 방법은 화학식 (E)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 반응시키는 단계를 포함하고,



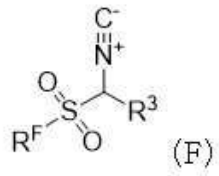
(E)

[0274]

[0275] 식 중,

[0276] 고리 W, En, R^{EN}, 및 R^{E1}은 위에서 정의되고,

[0277] 화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물을 이용해,



(F)

[0278]

[0279] 식 중 R^3은 위에서 정의되고,

[0280] R^F는 치환 또는 비치환된 페닐이고,

[0281] 화학식 (K)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 존재 하에,

[0282] R^4-NH_2 (K),

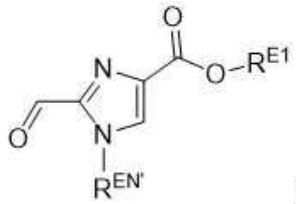
[0283] 이에 의해 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함한다.

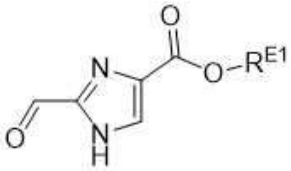
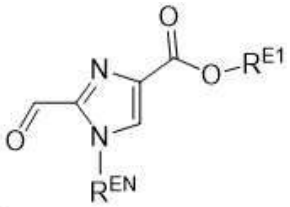
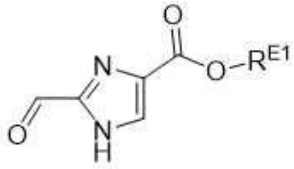
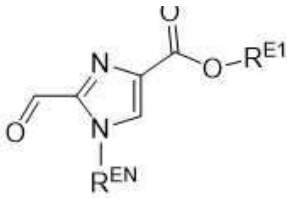
[0284] 화학식 (E), (E-1), (G), (G-a), (G-1), 및 (G-1a)의 일부 구현예에서, R^{E1}은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, 이차-부틸, i-부틸, 또는 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R^{E1}은 에틸이다. 일부 구현예에서, R^{E1}은 페닐, 벤질, 또는 p-메톡시벤질이다. 일부 구현예에서, R^{E1}은 치환 또는 비치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R^{E1}은 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^{E1}은 할로겐, $-NH_2$, CN, NO_2, -OH, -SH, SF_5, C_1-C_6알킬, $-OC_1$-C6알킬, C_1-C_6할로알킬, -OC1-C_6알킬, $-S(=O)C_1$-C_6알킬, $-S(=O)_2C_1$-C_6알킬, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC_1$-C_6알킬,

$-S(=O)_2N(C_1-C_6$알킬$)_2$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$알킬, $-N(C_1-C_6$알킬$)_2$, $-NHC(=O)1-OC_1-C_6$알킬, $-C(=O)C_1-C_6$알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$알킬$)_2$, $-C(=O)NHC_1-C_6$알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, and C_1-C_6헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^{E1}은 할로겐, $-NH_2$, CN, NO_2, -OH, $-C(=O)OH$, -SH, SF_5, C_1-C_6알킬, $-OC_1-C_6$알킬, C_1-C_6할로알킬, 및 $-OC_1-C_6$알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0285] 일부 구현예에서, En은 0이다. 일부 구현예에서, En은 1이다.

[0286] 일부 구현예에서, 화학식 (E)의 화합물은 화학식 (E-1)의 구조를 가지며

[0287]  (E-1),

[0288] 식 중 $R^{EN'}$은 수소 또는 R^{EN}이다. 일부 구현예에서, 화학식 (E-1)의 화합물은  또는  의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (E-1)의 화합물은  의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (E-1)의 화합물은  의 구조를 갖는다.

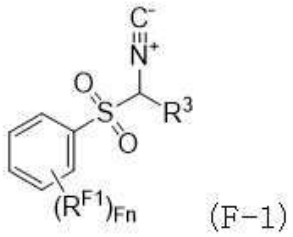
[0289] 화학식 (E), (G), (G-a), 및 (H)의 일부 구현예에서, R^{EN}은 (트리메틸 실리콘)에톡시메틸(SEM), 메틸옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐(CBz), 터트-부톡시카르보닐(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2-(트리메틸실릴)에틸옥시카르보닐(Teoc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 파라-톨루엔설포닐(Tos), 2,2,2-트리플루오로아세틸(Tfa), 트리틸(Trt), 2,4-디메톡시벤질(Dmb), p-메톡시벤질(Pmb), 및 벤질(Bn)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^{EN}은 SEM이다.

[0290] 화학식 (F)의 일부 구현예에서, R^F는 하나 이상의 R^{F1}로 임의 치환되고, 각각의 R^{F1}은 할로겐, $-NH_2$, CN, NO_2, -OH, -SH, SF_5, C_1-C_6알킬, $-OC_1-C_6$알킬, C_1-C_6할로알킬, $-OC_1-C_6$알킬, $-S(=O)C_1-C_6$알킬, $-S(=O)_2C_1-C_6$알킬, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC_1-C_6$알킬, $-S(=O)_2N(C_1-C_6$알킬$)_2$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$알킬, $-N(C_1-C_6$알킬$)_2$, $-NHC(=O)OC_1-C_6$알킬, $-C(=O)C_1-C_6$알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$알킬, $-C(=O)NH_2$, $C(=O)N(C_1-C_6$알킬$)_2$, $-C(=O)NHC_1-C_6$알킬, C_1-C_6히드록

시알킬, C_1-C_6아미노알킬, 및 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

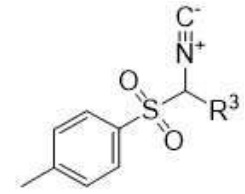
[0291] 화학식 (F)의 일부 구현예에서, R^F는 하나 이상의 R^{F1}로 임의 치환되고, 각각의 R^{F1}은 F, Cl, Br, 메틸, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다.

[0292] 일부 구현예에서, 화학식 (F)의 화합물은 화학식 (F-1)의 구조를 갖는다.

[0293] 

(F-1)

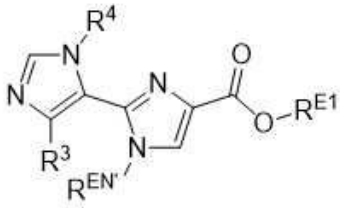
[0294] 식 중, Fn은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, 각각의 R^{F1}은 할로겐, $-NH_2$, CN, NO_2, -OH, -SH, SF_5, C_1-C_6알킬, $-OC_1$-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, $-OC_1$-C_6알킬, $-S(=O)C_1$-C_6알킬, $-S(=O)_2C_1$-C_6알킬, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC_1$-C_6알킬, $-S(=O)_2N(C_1$-C_6알킬$)_2$, $-NH_2$, $-NHC_1$-C_6알킬, $-N(C_1$-C_6알킬$)_2$, $-NHC(=O)OC_1$-C_6알킬, $-C(=O)C_1$-C_6알킬, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_1$-C_6알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1$-C_6알킬$)_2$, $-C(=O)NHC_1$-C_6알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, 및 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (F)의 화합물은



이다.

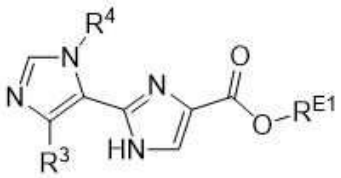
[0295] 일부 구현예에서, 화학식 (E), 화학식 (E-1) 또는 이의 염으로 표시되는 화합물, 및 화학식 (F) 또는 이의 염으로 표시되는 화합물은 상업적으로 이용 가능한 용매에서 반응한다. 일부 구현예에서, 상업적으로 이용 가능한 용매는 THF, 2-MeTHF, 톨루엔, 1,4-디옥산, 1,2-DCE, DCM, DMF, DMAc, NMP, DMSO, 아세톤, 아세토니트릴, EtOH, MeOH, i-PrOH, t-BuOH 등 또는 이들의 조합이다.

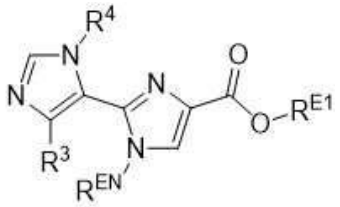
[0296] 일부 구현예에서, 화학식 (G)로 표시되는 화합물은 화학식 (G-1)의 구조를 갖는다.

[0297] 

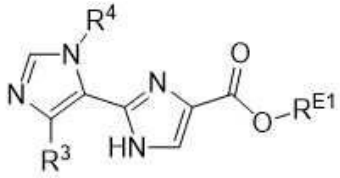
(G-1)

[0298] 식 중 $R^{EN'}$은 수소 또는 R^{EN}이다.

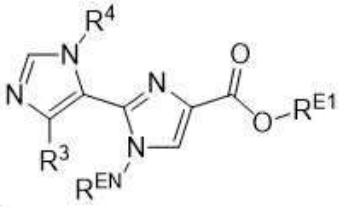
[0299] 일부 구현예에서, 화학식 (G-1)로 표시되는 화합물은  또는



의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (G-1)로 표시되는 화합물은

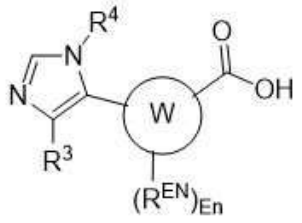


의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (G-1)로 표시되는 화합물은



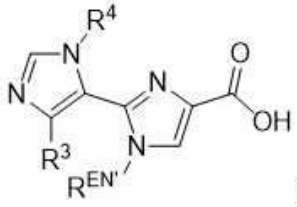
의 구조를 갖는다.

[0300] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 가수분해 반응을 거치게 함으로써, 화학식 (H)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 추가로 포함한다

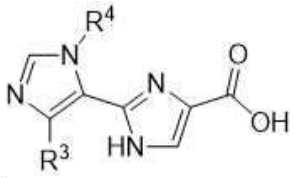
[0301] 

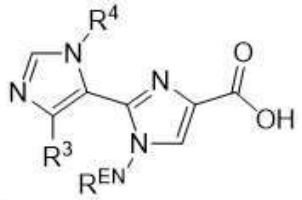
(H).

[0302] 일부 구현예에서, 화학식 (H)로 표시되는 화합물은 화학식 (H-1)의 구조를 갖는다

[0303] 

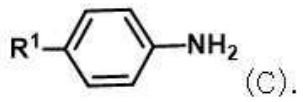
(H-1).

[0304] 일부 구현예에서, 화학식 (H-1)로 표시되는 화합물은  또는



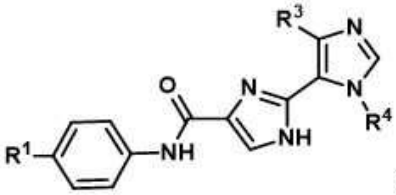
의 구조를 갖는다.

[0305] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학식 (H)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 축합 반응을 거치게 하는 단계를 추가로 포함한다

[0306] 
(C).

[0307] 일부 구현예에서, 탈보호 반응을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 탈보호 반응은 R^{EN}을 수소로 치환하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 탈보호 반응은 축합 반응 후에 발생한다. 일부 구현예에서, 탈보호 반응은 축합 반응 전에 발생한다.

[0308] 일부 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,

[0309] 
(Ia),

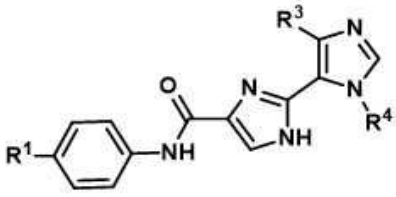
[0310] 식 중:

[0311] R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0312] R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

[0313] R^4는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 치환된다.

[0314] 일부 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,

[0315] 
(Ia),

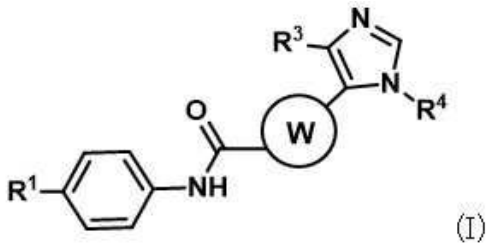
[0316] 식 중,

[0317] R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, $-S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0318] R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

[0319] R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다.

[0320] 일 양태에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법이 본원에 제공되며,



(I)

[0321]

[0322] 식 중:

[0323] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0324] $N(R^5)_2$, 여기서 각각의 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0325] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0326] 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0327] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고; 및

[0328] R^4은 다음으로부터 선택되고:

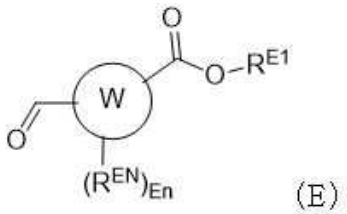
[0329] 수소;

[0330] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0331] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0332] 고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고,

[0333] 상기 방법은 화학식 (E)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 반응시키는 단계를 포함하고,

[0334] 

(E)

[0335] 식 중,

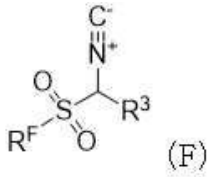
[0336] 고리 W는 위에서 정의되고,

[0337] En은 0이고,

[0338] R^{EN}은 보호기이고,

[0339] R^{E1}은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 에틸), C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0340] 화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물을 이용해,

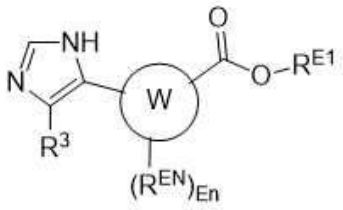
[0341] 

(F)

[0342] 식 중 R^3은 위에서 정의되고,

[0343] R^F는 치환 또는 비치환된 페닐이고,

[0344] 이에 의해 화학식 (G-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,

[0345] 

(G-a)

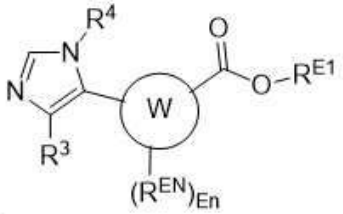
[0346] 식 중 R^3, 고리 W, En, R^{EN} 및 R^{E1}은 위에서 정의되고,

[0347] 상기 방법은 화학식 (G-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시키는 단계를 추가로 포함하고,

[0348] R^4-R^J (J)

[0349] 식 중, R^J는 이탈기이고 R^4는 위에서 정의되고,

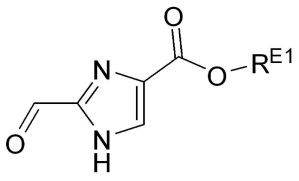
[0350] 이에 의해 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,

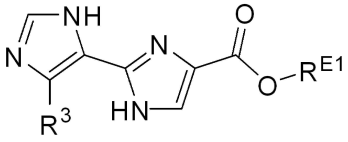
[0351] 

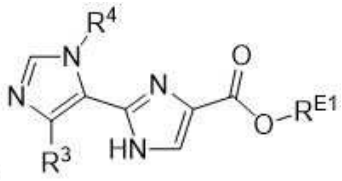
(G)

[0352] 식 중 R^3, R^4, R^{EN}, En, 및 R^{E1}은 위에서 정의된다.

[0353] 일부 구현예에서, 화학식 (E)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 용매 중 NH_3 가스 또는 NH_3, 예를 들어, NH_3*H_2O, MeOH 중 NH_3, EtOH 중 NH_3, 및 다른 NH_3 용액의 존재 하에 반응하여 화학식 (G-a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성한다. 일부 구현예에서, NH_3는 알코올 및 물과 같은 용매에 존재한다.

[0354] 일부 구현예에서, 화학식 (E)의 화합물은  의 구조를 갖는다.

[0355] 일부 구현예에서, 화학식 (G-a)의 화합물은  의 구조를 갖는다.

[0356] 일부 구현예에서, 화학식 (G)의 화합물은  의 구조를 갖는다.

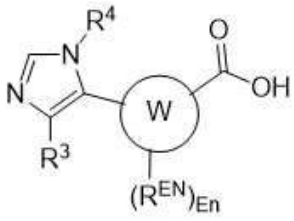
[0357] 화학식 (J)의 일부 구현예에서, R^J는 할로겐(예: Br, Cl, I)이다. 일부 구현예에서, R^J는 알킬설포네이트(예: 트리플루오로메탄설포네이트(트리플레이트 또는 TfO^-)) 또는 아릴설포네이트(예: 4-메틸벤젠설포네이트)이다. 일부 구현예에서, R^J는 Br이다. 일부 구현예에서, R^J는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^J는 I이다. 일부 구현예에서, R^J는 트리플레이트이다. 일부 구현예에서, R^J는 4-메틸벤젠술포네이트이다.

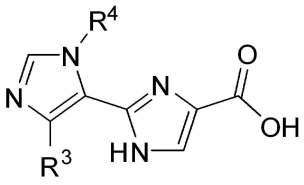
[0358] 일부 구현예에서, R^4-R^J는 2-브로모프로판이다. 일부 구현예에서, R^4-R^J는 2-클로로프로판이다. 일부 구현예에서, R^4-R^J는 2-요오드프로판이다. 일부 구현예에서, R^4-R^J는 이소프로필 트리플루오로메탄설포네이트이다. 일부 구현예에서, R^4-R^J는 이소프로필 4-메틸벤젠술포네이트이다.

[0359] 일부 구현예에서, R^4-R^J는 2-염소-1,1,1-트리플루오로에탄이다. 일부 구현예에서, R^4-R^J는 2-브로모-1,1,1-트리플루오로에탄이다. 일부 구현예에서, R^4-R^J는 2-요오드-1,1,1-트리플루오로에탄이다. 일부 구현예에서, R^4-R^J는 2,2,2-트리플루오로에틸 p-톨루엔설포네이트이다.

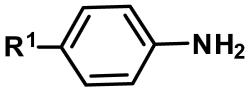
[0360] 일부 구현예에서, 상기 방법은 탈보호 반응을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 탈보호 반응은 화학식 (E)로 표시되는 화합물을 화학식 (F)로 표시되는 화합물과 반응시키기 전에 발생한다. 일부 구현예에서, 화학식 (E)로 표시되는 화합물은 탈보호된다.

[0361] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학식 (G)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 가수분해 반응을 거치게 함으로써, 화학식 (H)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 추가로 포함한다

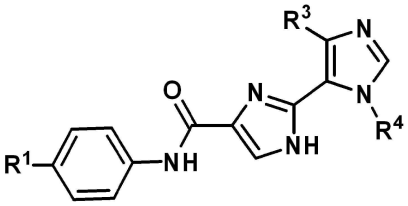
[0362]  (H).

[0363] 일부 구현예에서, 화학식 (H)의 화합물은  의 구조를 갖는다.

[0364] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학식 (H)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 축합 반응을 거치게 하는 단계를 추가로 포함한다

[0365]  (C) .

[0366] 일부 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,

[0367]  (Ia),

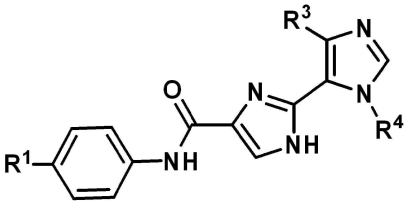
[0368] 식 중:

[0369] R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0370] R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

[0371] R^4는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 치환된다.

[0372] 일부 구현예에서, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 가지며,

[0373]  (Ia),

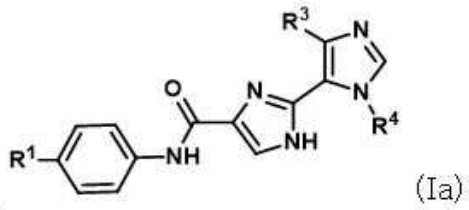
[0374] 식 중,

[0375] R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, $-S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0376] R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

[0377] R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다.

[0378] 일 양태에서, 화학식 (Ia)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 방법이 본원에 제공되며,

[0379] 
(Ia)

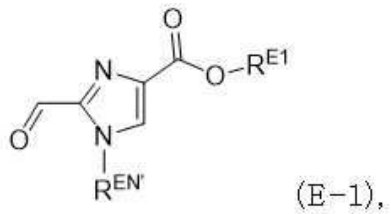
[0380] 식 중:

[0381] R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, $-S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0382] R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

[0383] R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

[0384] 상기 방법은 화학식 (E-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 반응시키는 단계를 포함하되,

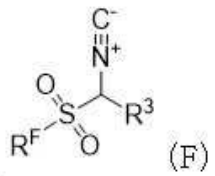
[0385] 
(E-1),

[0386] 식 중,

[0387] $R^{EN'}$은 수소 또는 R^{EN}이고, 여기서 R^{EN}은 보호기이고;

[0388] R^{E1}은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 에틸), C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6하이드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0389] 화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는 화합물을 이용해,

[0390] 
(F)

[0391] 식 중 R^3은 위에서 정의되고,

[0392] R^F는 치환 또는 비치환된 페닐이고,

[0393] 이에 의해 화학식 (G-1a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,



(G-1a)

[0394]

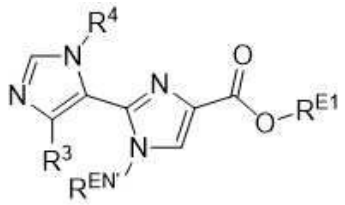
[0395] 식 중 R^3, $R^{EN'}$ 및 R^{E1}은 위에서 정의되고,

[0396] 상기 방법은 화학식 (G-1a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시키는 단계를 추가로 포함하고,

[0397] R^4-R^J (J)

[0398] 식 중 R^J는 이탈기이고,

[0399] 이에 의해 화학식 (G-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 포함하고,



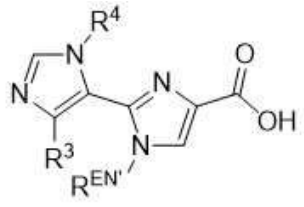
(G-1)

[0400]

[0401] 식 중 R^3, R^4, $R^{EN'}$ 및 R^{E1}은 위에서 정의된다.

[0402] 일부 구현예에서, 화학식 (E-1)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 화학식 (F)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 용매 중 NH_3 가스 또는 NH_3, 예를 들어, $NH_3 \bullet H_2O$, MeOH 중 NH_3, EtOH 중 NH_3, 및 다른 NH_3 용액의 존재 하에 반응하여 화학식 (G-1a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성한다. 일부 구현예에서, NH_3는 알코올 및 물과 같은 용매에 존재한다.

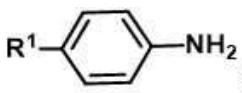
[0403] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학식 (G-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 가수분해 반응을 거치게 함으로써, 화학식 (H-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 추가로 포함한다



(H-1).

[0404]

[0405] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학식 (H-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 축합 반응을 거치게 하는 단계를 추가로 포함한다

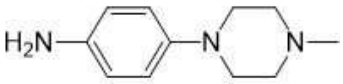


(C).

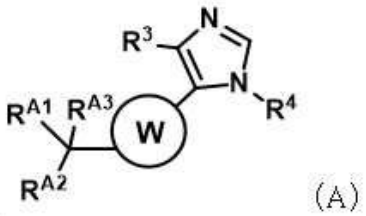
[0406]

[0407] 일부 구현예에서, $R^{EN'}$은 수소이다. 일부 구현예에서, $R^{EN'}$은 R^{EN}이다. 일부 구현예에서, $R^{EN'}$은 (트리메틸 실리콘)에톡시메틸(SEM), 메틸옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐(CBz), 터트-부톡시카르보닐(Boc),

9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2-(트리메틸실릴)에틸옥시카르보닐(Teoc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 파라-톨루엔설포닐(Tos), 2,2,2-트리플루오로아세틸(Tfa), 트리틸(Trt), 2,4-디메토시벤질(Dmb), p-메톡시벤질(Pmb), 및 벤질(Bn)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, $R^{EN'}$은 SEM이다.

[0408] 일부 구현예에서, 상기 방법은 탈보호 반응을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 탈보호 반응은 축합 반응 후에 일어나고, 탈보호 반응은 R^{EN}을 수소로 치환하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 탈보호 반응은 화학식 (E-1)로 표시되는 화합물을 화학식 (F)로 표시되는 화합물과 반응시키기 전에 발생한다. 일부 구현예에서, 화학식 (E-1)로 표시되는 화합물은 탈보호된다. 일부 구현예에서, 화학식 (C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은  의 구조를 갖는다.

[0409] 일 양태에서, 화학식 (A)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공되며,



(A)

[0410]

[0411] 식 중

[0412] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로고리 및 탄소고리 각각은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0413] R^4은 다음으로부터 선택되고:

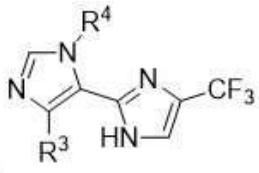
[0414] 수소;

[0415] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

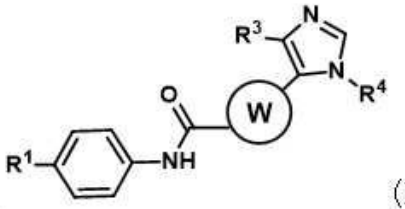
[0416] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0417] 고리 W는 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{210} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0418] R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3} 각각은 할로겐 및 $-O-C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0419] 일부 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물은  의 구조를 갖는다.

[0420] 특정 구현예에서, 본 개시는 화학식 (I)로 표시되는 화합물:



(I);

[0421]

[0422] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 합성하는 방법을 제공하고, 식 중:

[0423] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0424] $N(R^5)_2$, 여기서 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0425] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0426] 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리 상의 임의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$로부터 독립적으로 선택되고, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0427] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 각각의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0428] R^4은 다음으로부터 선택되고:

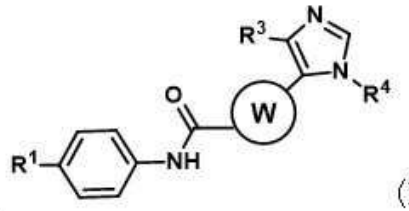
[0429] 수소;

[0430] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0431] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리, 여기서 C_{3-10} 탄소고리 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0432] 고리 W는 임의 치환된 5원 내지 8원(예를 들어, 5원 또는 6원) 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 임의 치환된 5원 내지 8원 헤테로아릴 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택된다.

[0433] 특정 구현예에서, 본 개시는 화학식 (I)로 표시되는 화합물:



(I);

[0434]

[0435] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 합성하는 방법을 제공하고, 식 중:

[0436] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0437] $-N(R^5)_2$, 여기서 R^5는 수소 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0438] 치환된 C_1-C_6 알킬; 및

[0439] 임의 치환된 3원 내지 14원 헤테로고리(예컨대 5원 내지 6원 헤테로시클로알킬);

[0440] R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리로부터 선택되고;

[0441] R^4은 다음으로부터 선택되고:

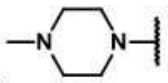
[0442] 수소;

[0443] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬;

[0444] 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리 또는 임의 치환된 3원 내지 12원 헤테로고리; 및

[0445] 고리 W는 임의 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0446] 식 (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (K) 및 (J)의 일부 구현예에서, R^4는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 임의 치환된 C_{3-10} 탄소고리이다.

[0447] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*) 또는 (I)의 화합물 또는 염에 대해, R^1이 메틸피페라진이고 W가 피리딘인 경우, R^4는 메틸이 아니다. 일부 경우에, R^1이  이고 W가 피리딘인 경우, R^4는 메틸이 아니다.

[0448] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), 또는 (I)의 화합물 또는 염에 대해, W가 푸란인 경우, R^4는 에탄-1-온이 아니다. 일부 경우에, W가 푸란이고 R^4가 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 경우, R^1은 에탄-1-온이 아니다. 일부 경우에, W가 푸란이고 R^4가 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 경우, R^1은 에탄-1-온이 아니다. 일부 경우에, R^1은  이 아니다.

[0449] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (A), (B), (E), (G), (G-a), (H), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, W는 임의 치환된 5원 내지 6원 헤테로고리로부터 선택된다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 치환되지 않은 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 치환되지 않은 5원 헤테로아릴이다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 적어도 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 최대 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 단지 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 치환되지 않는다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 질소, 황 및 산소로부터 선택된 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 적어도 2개의 상이한

헤테로원자를 갖는다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 2개의 질소 원자를 갖는다. 일부 경우에, W의 헤테로고리는 1개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자를 갖는다.

[0450] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 1 내지 4개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 1 내지 2개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 1개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 2개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 3개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 단환이다. 일부 구현예에서, R^1은 이환이다. 일부 구현예에서, R^1은 가교 고리이다. 일부 구현예에서, R^1은 융합된 고리이다. 일부 구현예에서, R^1은 스피로 고리이다. 일부 구현예에서, R^1은 임의 치환된 3 내지 12원 고리이다. 일부 구현예에서, R^1은 임의 치환된 5 내지 8원 고리이다.

[0451] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 산화물로 임의 치환된다.

[0452] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되되, C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, -O-C_{1-6}알킬-O-C(O)(O-C_{1-10} 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되되, C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, =S, $-C_{1-6}$ 할로알킬, -O-C_{1-6} 알킬, -O-C_{1-6}알킬-O-C(O)(O-C_{1-6}알킬), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 임의 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 옥소, 할로겐, -O-C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, 및 -OH로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0453] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C) 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 임의 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 임의 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이되, C_1-C_6 헤테로알킬 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, - C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 임의 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이되, C_1-C_6 헤테로알킬 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, =S, $-C_{1-3}$ 할로알킬, - C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택된다.

[0454] 일부 경우에, W가 푸란인 경우, R^1은 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되되, C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, -O-C_{1-6}알킬-O-C(O)(O-C_{1-10} 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택된다.

[0455] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 $-N(R^5)_2$로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 $-N(R^5)_2$로부터 선택되되, R^5는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며, C_1-C_6 알킬 상의 임의 치환기는 하이드록시로부터 선택된다.

[0456] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 치환된 C_1-C_6

알킬 및 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리로부터 선택된다.

[0457] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되되, 치환기는 하이드록시, 옥소, 및 -O-C_{1-10} 알킬로부터 선택된다.

[0458] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 임의 치환된 5원 내지 6원 헤테로고리로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 단환이다. 일부 구현예에서, R^1은 이환이다. 일부 구현예에서, R^1은 융합된 이환기이다. 일부 구현예에서, R^1은 가교된 이환기이다. 일부 구현예에서, R^1은 임의 치환된 5원 헤테로고리이다. 일부 구현예에서, R^1은 임의 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 임의 치환된 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 고리 상에 0~3개의 질소 및 0~1개의 산소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, R^1은 고리 상에 1~2개의 질소 및 0~1개의 산소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, R^1은 1~2개의 고리 질소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, R^1은 2개의 고리 질소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, R^1은 1개의 고리 질소 원자를 함유한다.

[0459] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 임의 치환된 6원 헤테로고리이다.

[0460] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 임의 치환된 피페라진이다. 일부 구현예에서, R^1은 임의 치환된 피페라진이고, 여기서 피페라진은 질소를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다(예를 들어, 페닐에 부착됨). 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 하나 이상의 $_{1-6}$ 알킬로 임의 치환된 피페라진이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 메틸, 에틸 및 프로필로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피페라진이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 하나 이상의 메틸로 임의 치환된 피페라진이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 하나 이상의 $_{1-6}$ 알킬로 임의 치환된 피페라진이고, 알킬은 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 -NH_2로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 산화물로 임의 치환된 피페라진이다.

[0461] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1의 임의 치환된 피페라진 상의 임의 치환기는 옥소, -$S(O_2)NH_2$, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 선택되되, C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 -NH_2로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1의 임의 치환된 피페라진 상의 임의 치환기는 옥소, -$S(O_2)NH_2$, -$S(O_2)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, -$S(O_2)NH(C_{1-6}$ 알킬), 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 헤테로알킬로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 할로겐, -CN, -OH, -$S(=O)CH_3$, -$S(=O)_2CH_3$, -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2NHCH_3$, -$S(=O)_2N(CH_3)_2$, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$C(=O)CH_3$, -C(=O)OH, -$C(=O)OCH_3$, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6히드록시알킬, C_1-C_6아미노알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 및 C_3-C_6-시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0462] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 임의 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리이다. 일부 경우에, R^1은 임의 치환된 4원 내지 8원 헤테로고리이다. 일부 경우에, R^1

은 임의 치환된 4원 헤테로고리이다. 일부 경우에, R^1은 임의 치환된 6원 헤테로고리이다. 일부 경우에, R^1이 피페라진인 경우, 피페라진은 치환된다. 일부 경우에, R^1은 치환되지 않은 피페라진이 아니다. 일부 경우에, R^1은 치환된 3원 내지 10원 헤테로고리이다.

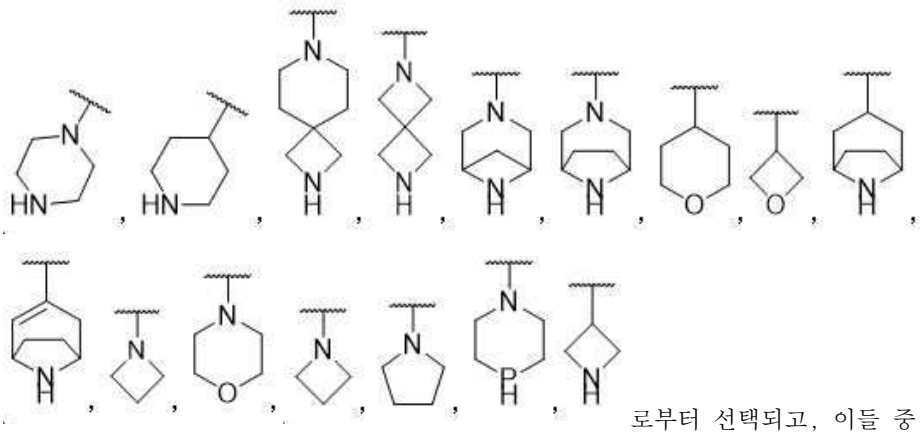
[0463] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염에 대해, R^1의 경우, 헤테로고리의 임의 치환기는 각각의 경우 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N(H)C_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, $-O-C_{1-10}$ 알킬, 및 $-NO_2$로부터 독립적으로 선택된다.

[0464] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1의 임의 치환기는 각각의 경우 $-NH_2$, $-N(H)C1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$, 옥소, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 옥소 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0465] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1의 임의 치환기는 각각의 경우 $-NH_2$, $-N(H)C_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$, 옥소, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 옥소 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

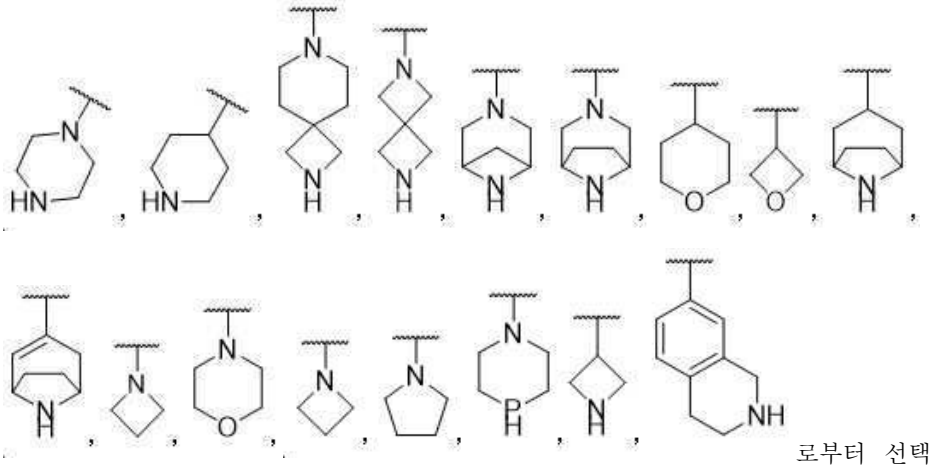
[0466] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염에 대해, R^1의 경우, 헤테로고리는 적어도 하나의 질소 원자, 인 원자, 또는 산소 원자를 갖는다. 일부 경우에, R^1의 경우, 헤테로고리는 적어도 하나의 질소 원자를 갖는다. 일부 경우에, R^1의 경우, 헤테로고리는 적어도 2개의 질소 원자를 갖는다. 일부 경우에, R^1의 경우, 헤테로고리는 최대 2개의 질소 원자를 갖는다. 일부 경우에, R^1의 경우, 헤테로고리는 최대 하나의 질소 원자를 갖는다. 일부 경우에, R^1의 경우, 헤테로고리는 두 개의 질소 원자를 갖는다. 일부 경우에, R^1의 경우, 헤테로고리는 스피로-헤테로고리이다. 일부 경우에, R^1의 경우, 헤테로고리는 가교된 헤테로고리이다. 일부 경우에, R^1의 경우, 헤테로고리는 불포화된다. 일부 경우에, R^1의 경우, 헤테로고리는 포화된다.

[0467] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은



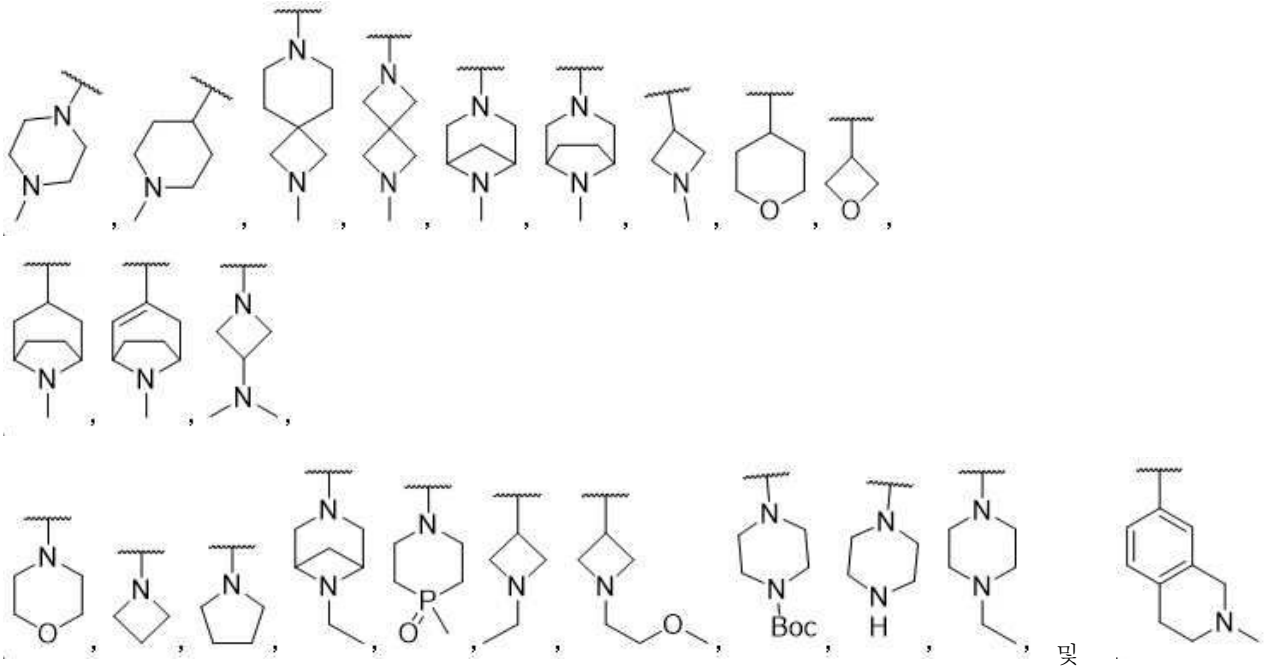
로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 임의 치환된다.

[0468] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은



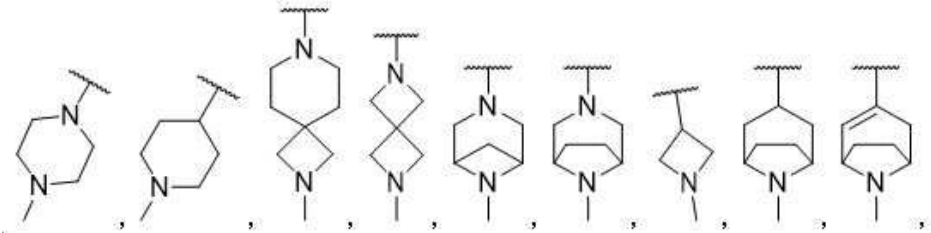
로부터 선택되고, 이들 중 어느 하나는 $-NH_2$, $-N(H)C_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$, 옥소, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 옥소 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 $-NH_2$, $-N(H)C1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C6$ 알킬$)_2$, 옥소, 임의 치환된 C_{1-10} 헤테로알킬, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

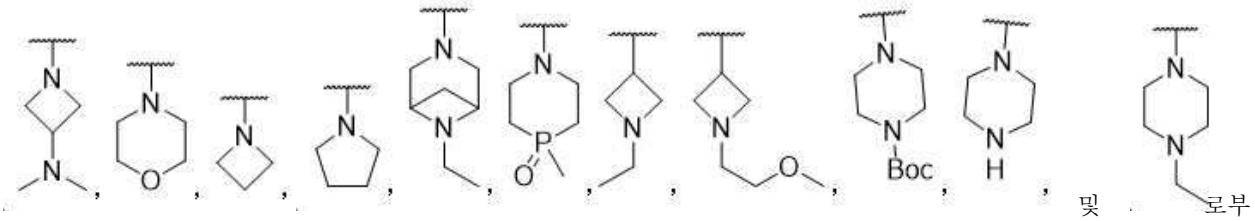
[0469] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은



로부터 선택된다.

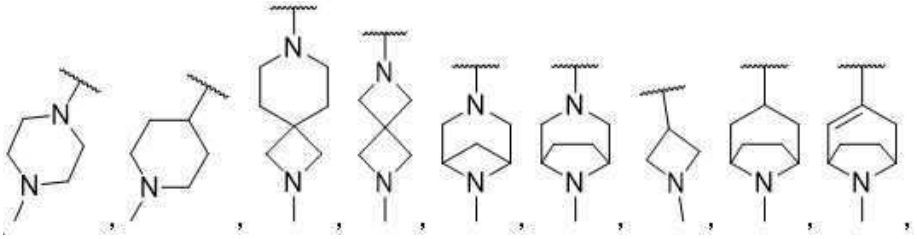
[0470] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은

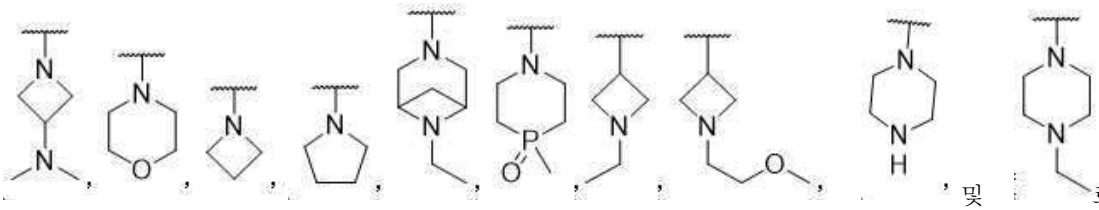




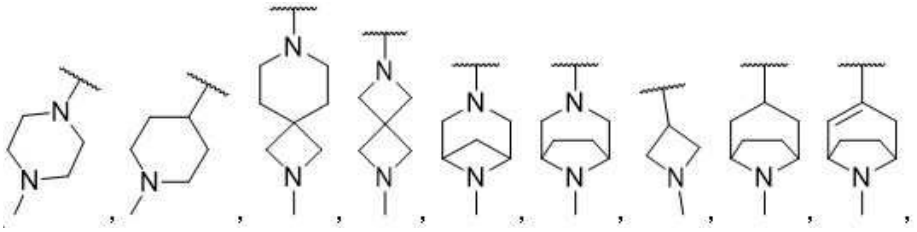
로부터 선택된다.

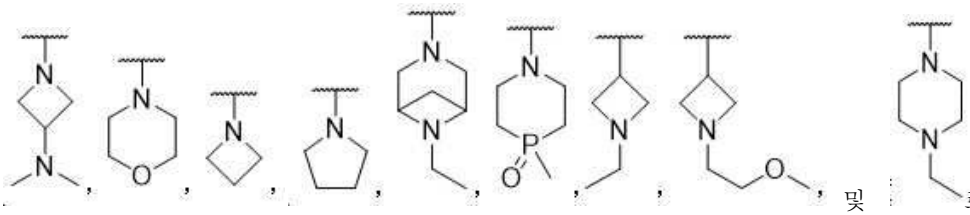
[0471] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은



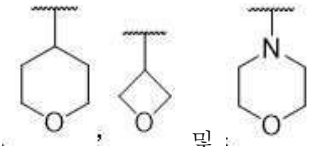
[0472] 
로부터 선택된다.

[0473] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은



[0474] 
로부터 선택된다.

[0475] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은


로부터 선택된다.

[0476] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염에 대해, R^1은 임의 치환된 6원 내지 10원 헤테로시클로알킬이다. 일부 경우에, R^1에 대해 임의 치환된 6원 내지 10원 헤테로시클로알킬의 임의 치환기는 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 일부 경우에, 6원 내지 10원 헤테로시클로알킬은 스피로 헤테로시클로알킬이다. 일부 경우에, R^1은 임의 치환된 피페라진, 임의 치환된 디아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 임의 치환된 디아자바이시클로[3.1.1]헵탄, 임의 치환된 디아자스피로[3.5]노난, 및 임의 치환된 디아자스피로[3.3]헵탄으로

부터 선택된다. 일부 경우에, 임의적인 것은 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0477] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^3은 1 내지 4개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^3은 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^3은 1 내지 2개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^3은 1개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^3은 2개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^3은 3개의 치환기로 임의 치환된다.

[0478] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 임의 치환된 C_{3-6} 탄소고리로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 임의 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택된다.

[0479] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 임의 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 1~2개의 할로겐으로 임의 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 하나의 할로겐으로 임의 치환된 페닐이다.

[0480] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3의 페닐의 임의 치환기는 할로겐 및 $-C_{1-10}$ 할로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3의 페닐의 임의 치환기는 할로겐 및 $-C_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택된다.

[0481] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 치환되지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 치환된다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 및 $-O-C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 할로겐, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 및 $-O-C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 하나 이상의 할로겐으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 1개의 할로겐으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 2개의 할로겐으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^4는 3개의 할로겐으로 치환된다.

[0482] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 수소이다.

[0483] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 및 임의 치환된 C_{3-6} 탄소고리로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 임의 치환된 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 임의 치환된 아릴이다.

[0484] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4의 C_1-C_6 알킬의 임의 치환기는 할로겐으로부터 선택된다.

[0485] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4의 C_3-C_6 탄소고리의 임의 치환기는 하이드록시로부터 선택된다.

[0486] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (A), (B), (E), (G), (G-a), (H), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, W는 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0487] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (A), (B), (E), (G), (G-a), (H), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, W의 5원 내지 6원 헤테로아릴은 이미다졸, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 및 피라진으로부터 선택된다.

[0488] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (A), (B), (E), (G), (G-a), (H), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, W의 5원 내지 6원 헤테로아릴은 이미다졸, 푸란, 및 피리딘으로부터 선택된다.

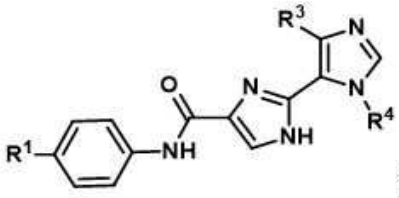
[0489] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (A), (B), (E), (G), (G-a), (H), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, W는 이미다졸이다. 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (A), (B), (E), (G), (G-a), (H), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, W는 피리딘이다.

[0490] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (A), (B), (E), (G), (G-a), (H), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, W는 임의 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0491] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (A), (B), (E), (G), (G-a), (H), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, W는 피리딘, 이미다졸, 티아졸, 및 푸란으로부터 선택된다.

[0492] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (A), (B), (E), (G), (G-a), (H), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, W는 피리딘 및 이미다졸로부터 선택된다.

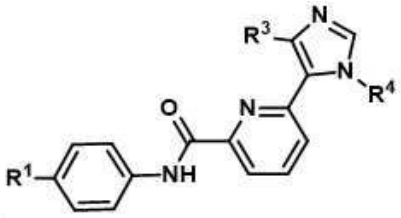
[0493] 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 화학식 (Ia)로 표시되며:

[0494] 

(Ia);

[0495] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

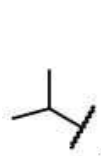
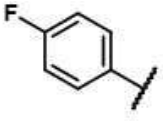
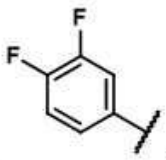
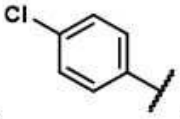
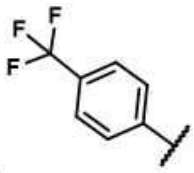
[0496] 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염은 화학식 (IIB)로 표시되며:

[0497]  (IIB);

[0498] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

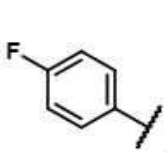
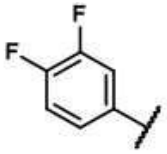
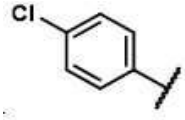
[0499] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 및 임의 치환된 C_6 탄소고리로부터 선택된다.

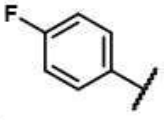
[0500] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_6 탄소고리는 할로겐 및 -C_{1-10} 할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0501] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 , , , , 및  로부터 선택된다.

[0502] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 할로겐으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_6 탄소고리이다.

[0503] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된다.

[0504] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은 , , 및  로부터 선택된다.

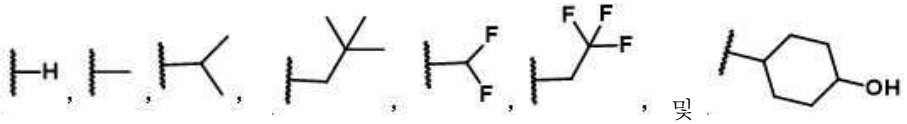
[0505] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (F), (F-1), (G), (G-a), (G-1), (G-1a), (H), (H-1), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^3은  이다.

[0506] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 수소, 할로겐으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 및

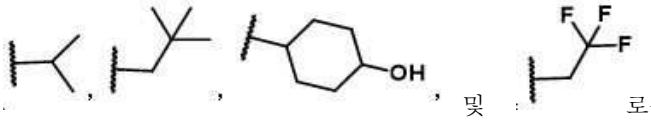
하이드록시 및 아민으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C_{5-6} 탄소고리로부터 선택된다.

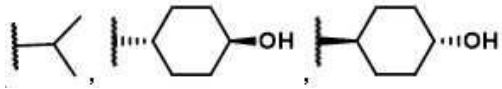
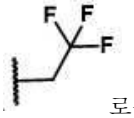
[0507] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다.

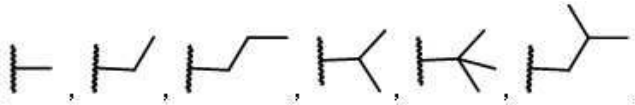
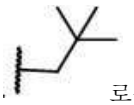
[0508] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 치환된다.

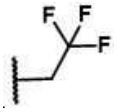
[0509] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), 또는 (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 , 및 로부터 선택된다.

[0510] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 불소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 하이드록시로 치환된 C_6 시클로알킬로부터 선택된다.

[0511] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는  및 로부터 선택된다.

[0512] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 , 및  로부터 선택된다. 특정 구현예에서, R^4는  이다.

[0513] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 , 및  로부터 선택된다.

[0514] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는  및  로부터 선택된다.

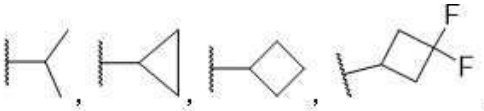
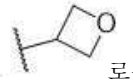
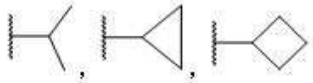
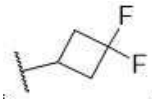
[0515] 일부 경우에, R^4는 치환되지 않은 C_{1-10} 알킬, 치환되지 않은 3원 내지 6원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_3-C_6 탄소고리로부터 선택된다.

[0516] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, 각각의 R^4는 각각의 경우에 C_{1-10} 알킬, C_{3-12} 탄소고리, 및 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬, C_{3-12} 탄소고리 및 3원 내지 12원 헤테로고리 각각은 각각의 경우에 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이

상의 치환기로 임의 치환된다.

[0517] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 치환되지 않은 C_{1-10} 알킬, 치환되지 않은 3원 내지 6원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_3-C_6 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 임의 치환기는 하나 이상의 할로겐 -C_{1-10} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0518] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, 각각의 R^4는 각각의 경우에 C_{1-10} 알킬, 치환되지 않은 4원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_3-C_5 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 임의 치환기는 하나 이상의 할로겐 -C_{1-10} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 경우에, R^4는 C_{1-10} 알킬로부터 선택된다. 일부 경우에, R^4는 4원 헤테로고리로부터 선택된다. 일부 경우에, R^4는 4원 헤테로고리이다. 일부 경우에, R^4는 포화된 4원 헤테로고리이다.

[0519] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (A), (B), (G), (G-1), (H), (H-1), (J), (K), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^4는 , 및 로부터 선택된다. 일부 경우에, R^4는  및 로부터 선택된다. 일부 경우에, R^4는 , 및 로부터 선택된다.

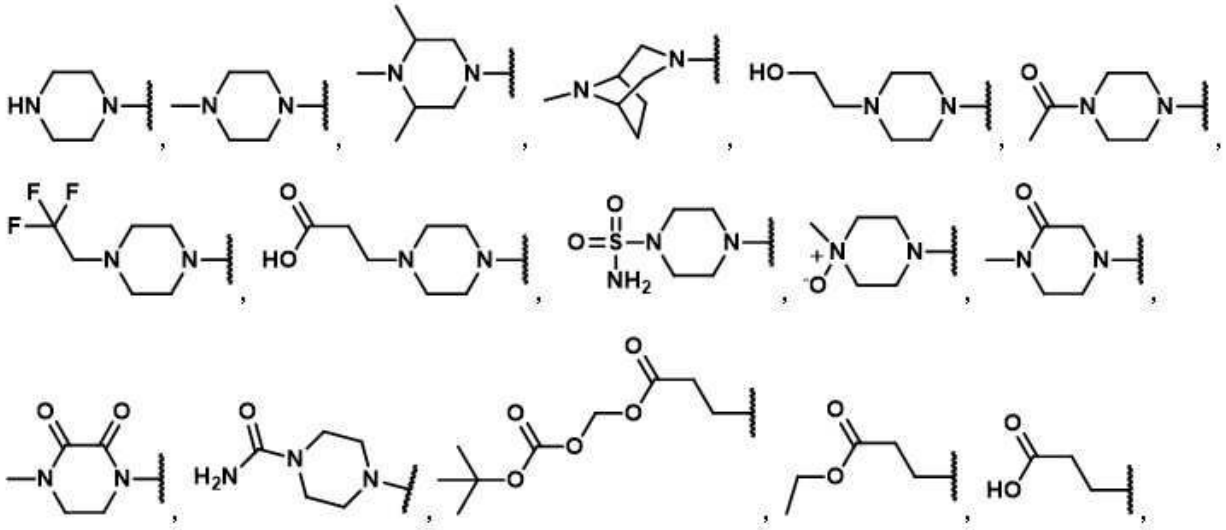
[0520] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 다음으로부터 선택된다:

[0521] -$N(R^5)_2$, 여기서 R^5는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, 옥소, -C_{1-10} 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0522] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -NH_2, 옥소, -C_{1-10} 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, -O-C_{1-6}알킬-O-C(O)(O-C_{1-10} 알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

[0523] 임의 치환된 6원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 6원 내지 8원 헤테로고리 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 옥소, -$S(O_2)NH_2$, -NH2, -C_{1-10} 할로알킬, -O-C_{1-10} 알킬, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, -C_{1-10} 할로알킬, -NH_2, -CN, 및 -NO_2로부터 독립적으로 선택된다.

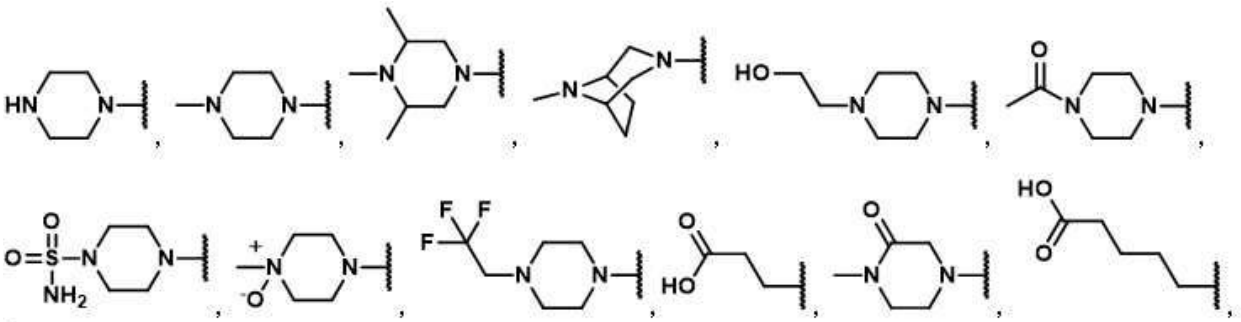
[0524] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은



[0525]

[0526] 로부터 선택된다.

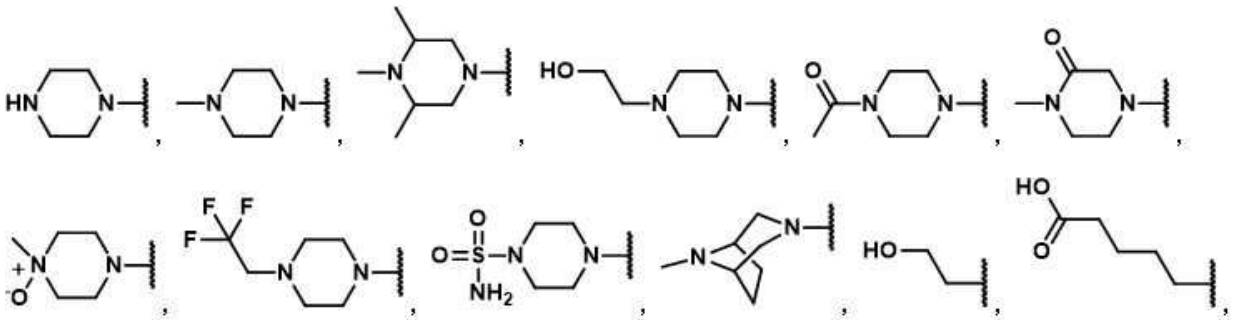
[0527] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은



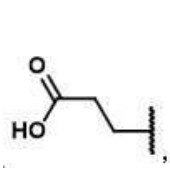
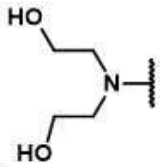
[0528]

[0529] 로부터 선택된다.

[0530] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은



[0531]

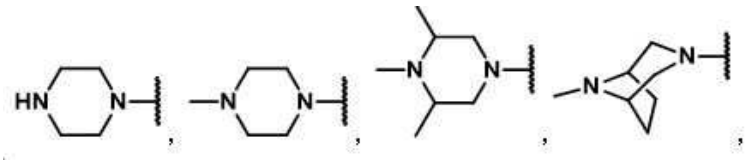
[0532]  및  부터 선택된다.

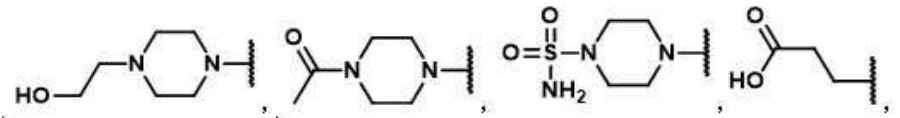
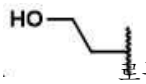
[0533] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 다음으로부터 선택된다:

[0534] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, 옥소, -C_{1-10} 할로알킬, 및 -O-C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0535] 임의 치환된 6원 내지 8원 포화 헤테로고리, 여기서 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 -$S(O_2)NH_2$, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, -C_{1-10} 할로알킬, 및 -NH_2로부터 독립적으로 선택된다.

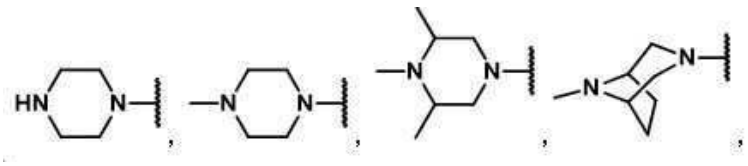
[0536] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은

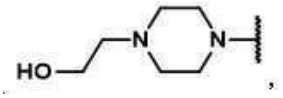


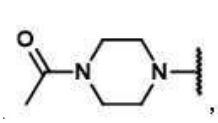
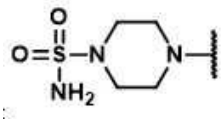
 및  로부터 선택된다.

[0537] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 임의 치환된 6원 내지 8원 포화 헤테로고리로부터 선택되고; 여기서 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 -$S(O_2)NH_2$, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, -C_{1-10} 할로알킬, 및 -NH_2로부터 독립적으로 선택된다.

[0538] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은

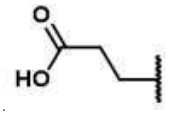
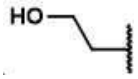




 및  로부터 선택된다.

[0539] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, 옥소, -C_{1-10} 할로알킬, 및 -O-C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0540] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은

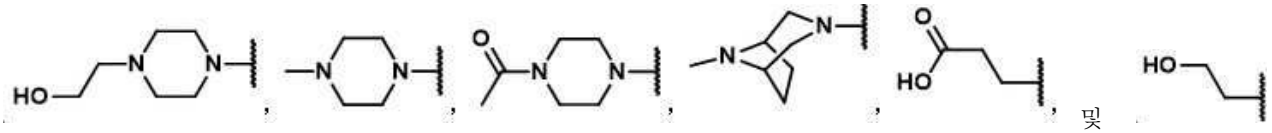

및 로부터 선택된다.

[0541] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 다음으로부터 선택된다:

[0542] 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 -OH, 옥소, 및 -O-C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

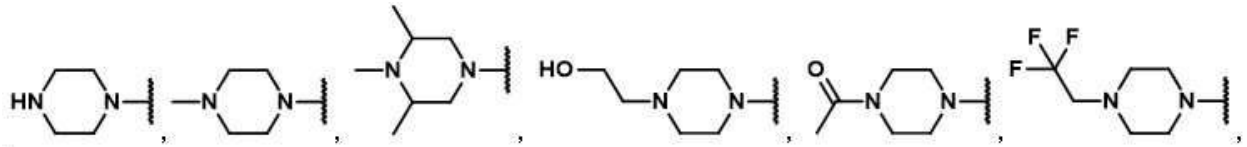
[0543] 임의 치환된 6원 내지 8원 포화 헤테로고리, 여기서 임의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 하이드록시, 옥소, -C_{1-10} 할로알킬, 및 -NH_2로부터 독립적으로 선택된다.

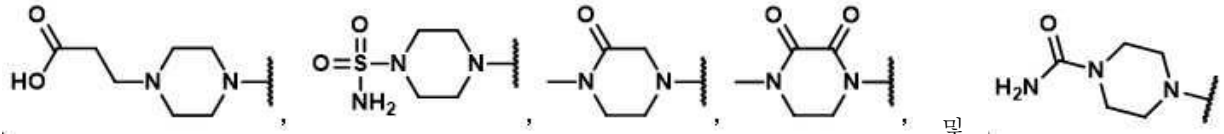
[0544] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은

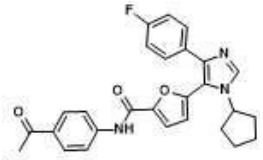
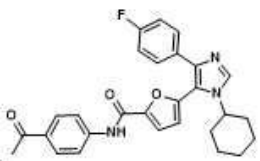
[0545] 
로부터 선택된다.

[0546] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, -$S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 히드록시, 할로겐, 옥소, 및 -NH_2로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 C_{1-3} 알킬로 치환된 피페라진이고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 -NH_2로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0547] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (I), (Ia), (C), 또는 (IIB)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은

[0548] 

[0549] 
로부터 선택된다.

[0550] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (C), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, 화합물은 
이 아니다. 일부 경우에, 화합물은 
이 아니다.

[0551] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 경우,

[0552] R^1은 다음으로부터 선택된다: -$N(R^5)_2$, 여기서 R^5는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬

상의 임의 치환기는 하이드록시로부터 선택되고;

[0553] 치환된 C1-C_6 알킬, 여기서 치환기는 하이드록시, 옥소, 및 -O-C_{1-10} 알킬로부터 선택되고; 및

[0554] 임의 치환된 5원 내지 6원 헤테로고리, 여기서 임의 치환기는 옥소, -$S(O_2)NH_2$, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 -NH_2로부터 독립적으로 선택되고;

[0555] R^3은 임의 치환된 페닐이고, 여기서 R^3의 페닐의 임의 치환기는 할로겐 및 -C_{1-10} 로알킬로부터 선택되고;

[0556] R^4는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 및 임의 치환된 C_{3-6} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 R^4의 C_1-C_6 알킬의 임의 치환기는 할로겐으로부터 선택되고, 여기서 R^4의 C_3-C_6 탄소고리의 임의 치환기는 하이드록시로부터 선택되고;

[0557] W는 이미다졸, 푸란, 및 피리딘으로부터 선택된다.

[0558] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염의 경우,

[0559] R^1은 다음으로부터 선택된다: -$N(R^5)_2$, 여기서 R^5는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 임의 치환기는 하이드록시로부터 선택되고;

[0560] 치환된 C1-C_6 알킬, 여기서 치환기는 하이드록시, 옥소, 및 -O-C_{1-10} 알킬로부터 선택되고; 및

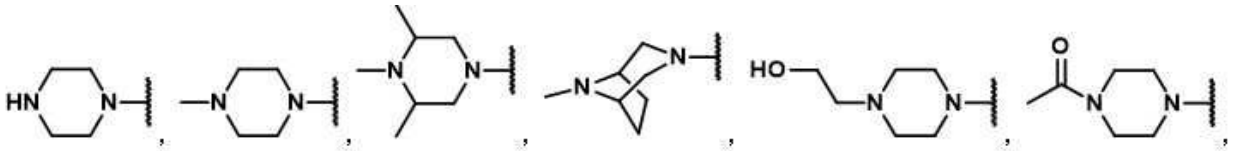
[0561] 임의 치환된 5원 내지 6원 헤테로고리, 여기서 임의 치환기는 옥소, -$S(O_2)NH_2$, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 -NH_2로부터 독립적으로 선택되고;

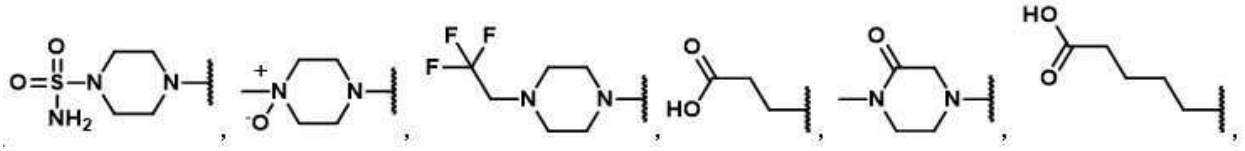
[0562] R^3은 임의 치환된 페닐이고, 여기서 R^3의 페닐의 임의 치환기는 할로겐 및 -C_{1-10} 할로알킬로부터 선택되고;

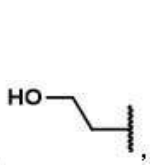
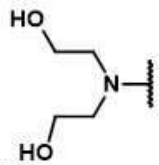
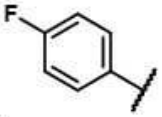
[0563] R^4는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 및 임의 치환된 C_{3-6} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 R^4의 C_1-C_6 알킬의 임의 치환기는 할로겐으로부터 선택되고, 여기서 R^4의 C_3-C_6 탄소고리의 임의 치환기는 하이드록시로부터 선택되고;

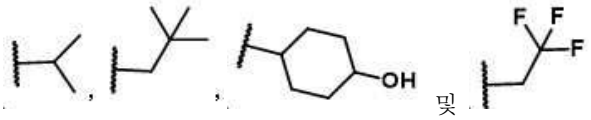
[0564] W는 이미다졸로부터 선택된다.

[0565] 일부 구현예에서, 화학식 (X), (X*), (Ia), (IIB), 또는 (I)의 화합물 또는 염의 경우, R^1은

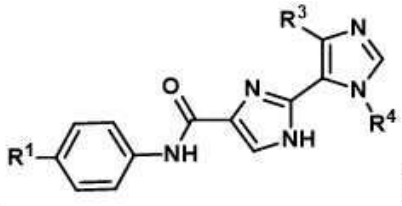
[0566] 

[0567] 

[0568] , 및  로부터 선택되고; R^3은  이고; R^4는


로부터 선택된다.

[0569] 일 양태에서, 화학식 (Ia)로 표시되는 화합물을 합성하는 방법이 본원에 제공되며:

[0570] 
(Ia),

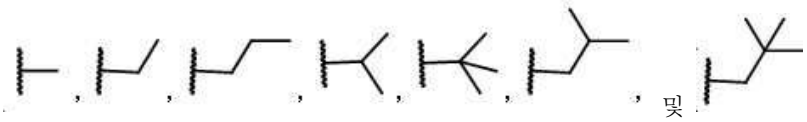
[0571] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 합성하는 방법을 제공하고, 식 중:

[0572] R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소, $-S(O_2)NH_2$, 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

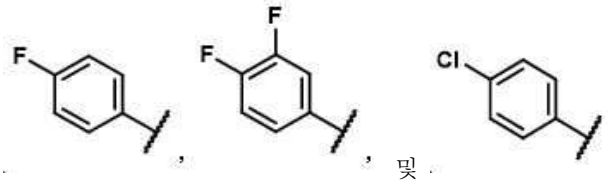
[0573] R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

[0574] R^4는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다.

[0575] 화학식 (I), (A), (B), (Ia), (K), (G), (H), (G-a), (J), (G-1), (H-1) 및 (K)의 일부 구현예에서, R^4는

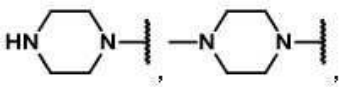

로부터 선택된다.

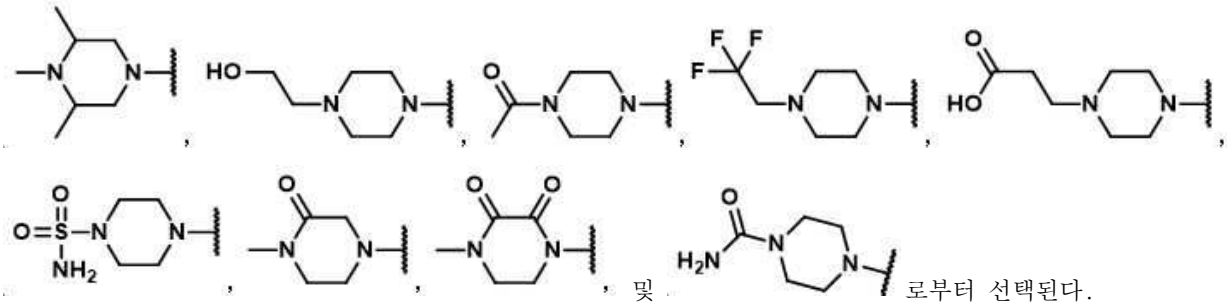
[0576] 화학식 (I), (A), (B), (Ia), (F), (G), (H), (G-a), (G), (H), (G-1a), (G-1), 및 (H-1)의 일부 구현예에서, R^3은


로부터 선택된다.

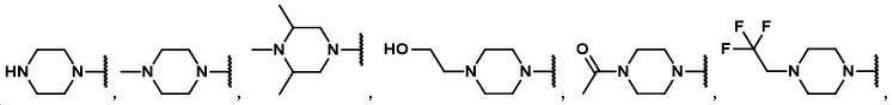
[0577] 화학식 (I), (Ia), 및 (C)의 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 C_{1-3} 알킬로 치환된 피페라진이고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

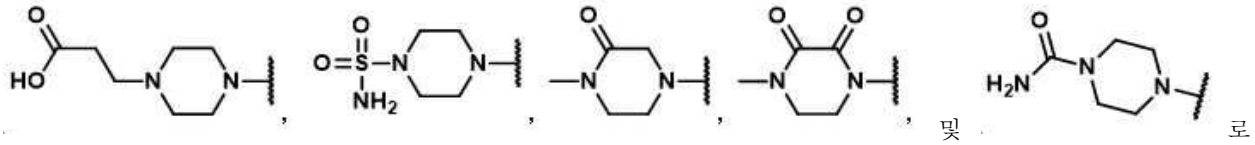
[0578] 화학식 (I), (Ia), 및 (C)의 일부 구현예에서, R^1은

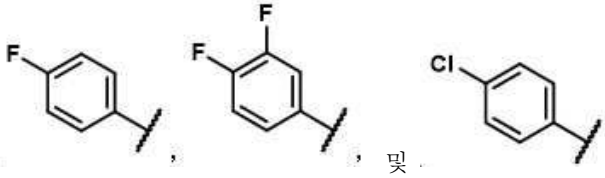


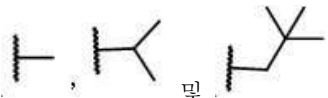
[0579] 
로부터 선택된다.

[0580] 화학식 (I), (Ia), 및 (C)의 일부 구현예에서,

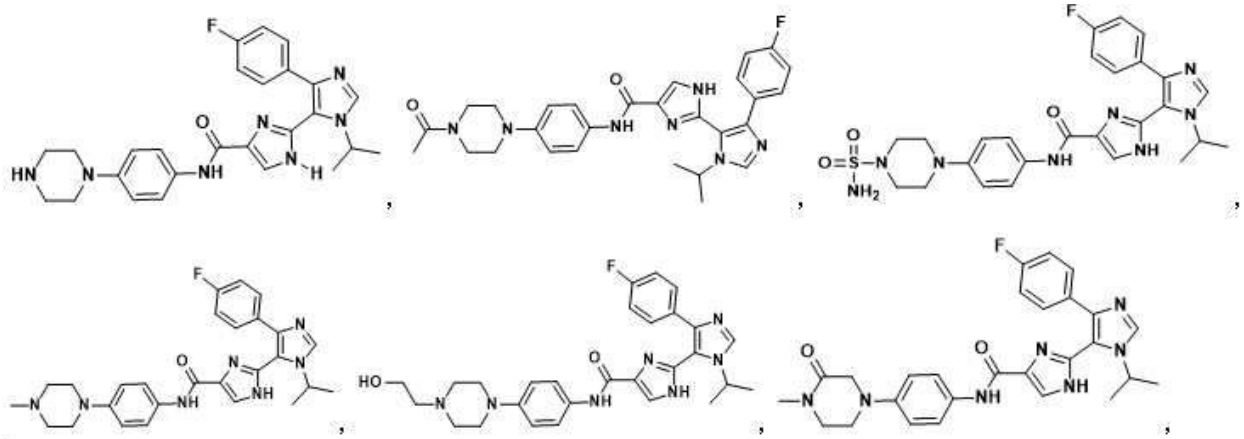
[0581] R^1은 ,

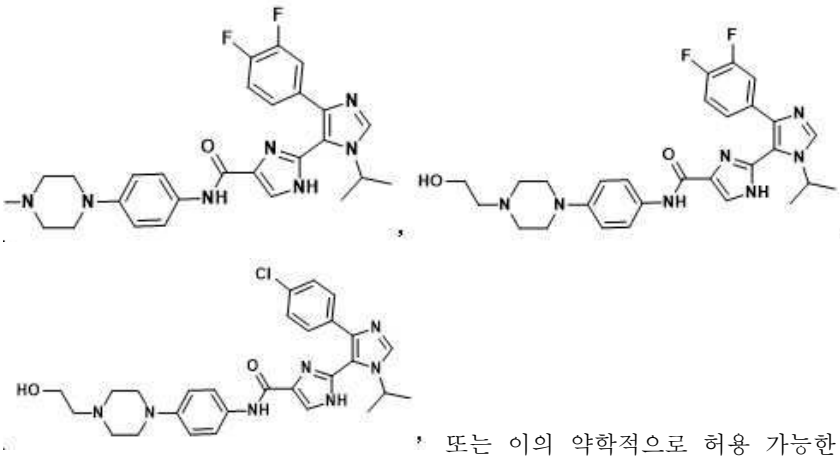
[0582] 로부터 선택되고;

[0583] R^3은 로부터 선택되고; 및

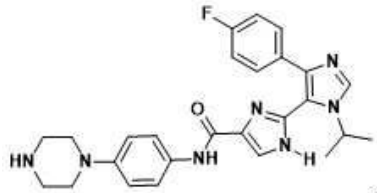
[0584] R^4는 로부터 선택된다.

[0585] 일부 구현예에서, 화합물을 합성하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물은

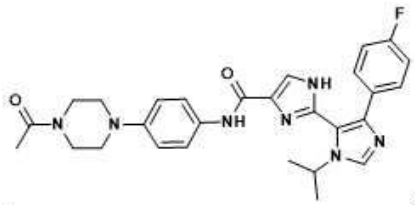
[0586] ,

[0587] , 또는

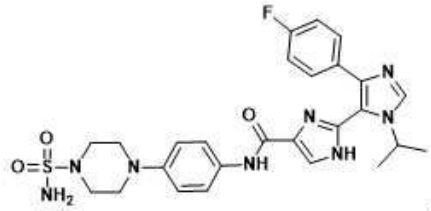
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은



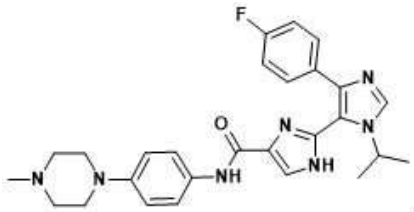
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은



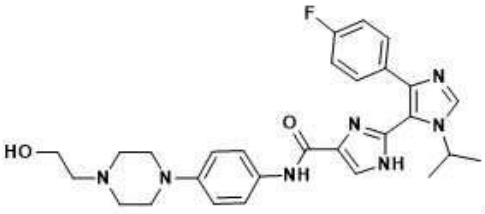
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은



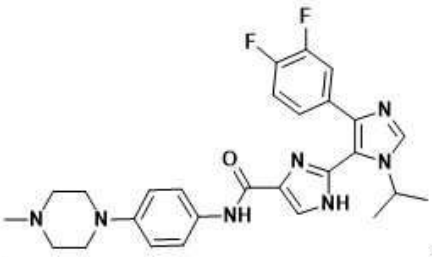
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은



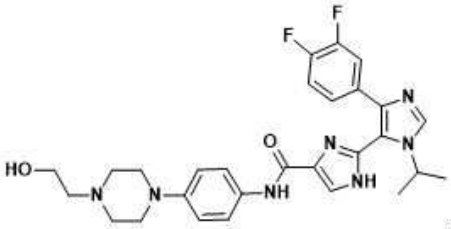
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은



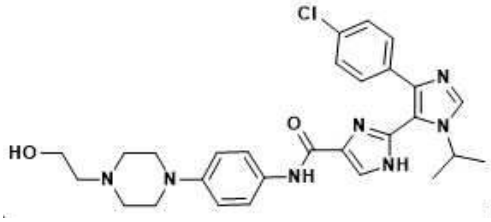
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화



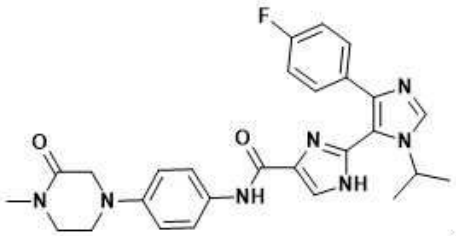
합물은 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서,



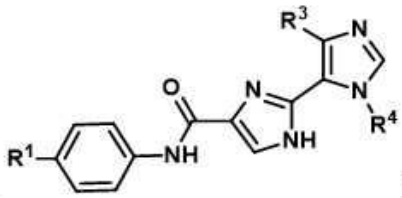
화합물은 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에



서, 화합물은 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구

현예에서, 화합물은  , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0588] 일 양태에서, 화학식 (Ia)로 표시되는 화합물을 합성하는 방법이 본원에 제공되며:

[0589]  (Ia),

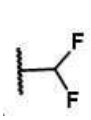
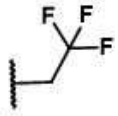
[0590] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 합성하는 방법을 제공하고, 식 중:

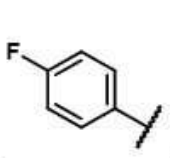
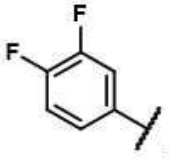
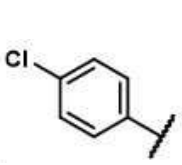
[0591] R^1은 피페라진이고, 여기서 피페라진은 각각의 경우에 옥소 및 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬은 각각의 경우에 하이드록시, 할로겐, 옥소, 및 $-NH_2$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0592] R^3은 페닐이고, 여기서 페닐은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환되고;

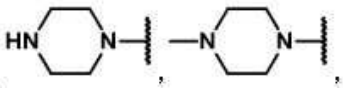
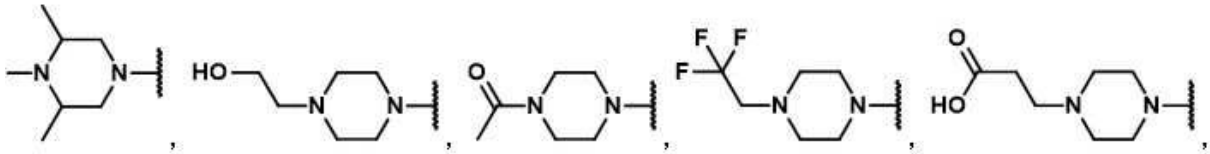
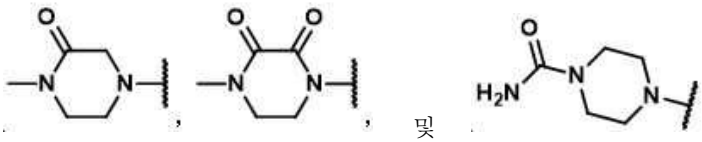
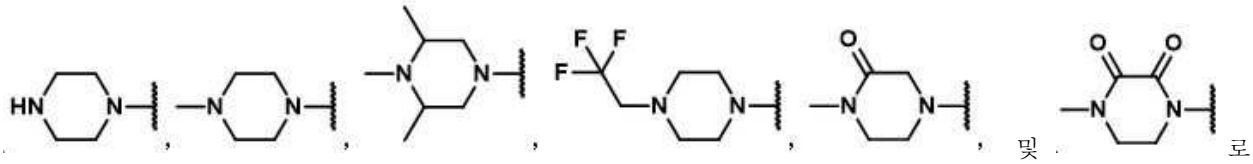
[0593] R^4는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 치환한다.

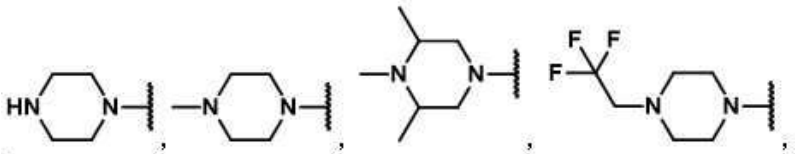
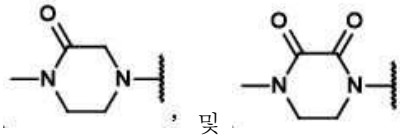
[0594] 화학식 (I), (A), (B), (Ia), (K), (G), (H), (G-a), (J), (G-1), (H-1), 및 (K)의 일부 구현예에서, R^4는 2개 또는 3개의 불소로 치환된다.

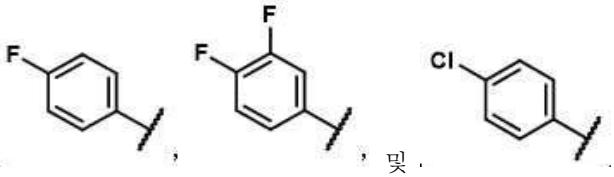
[0595] 화학식 (I), (A), (B), (Ia), (K), (G), (H), (G-a), (J), (G-1), (H-1) 및 (K)의 일부 구현예에서, R^4는  및  로부터 선택된다.

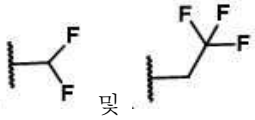
[0596] 화학식 (I), (A), (B), (Ia), (F), (G), (H), (G-a), (G), (H), (G-1a), (G-1), 및 (H-1)의 일부 구현예에서, R^3은  ,  , 및  로부터 선택된다.

[0597] 화학식 (I), (Ia), 및 (C)의 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 C_{1-3} 알킬로 치환된 피페라진이고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된다.

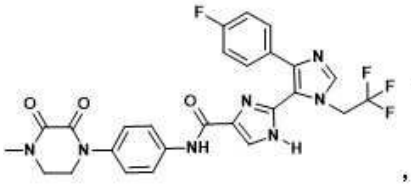
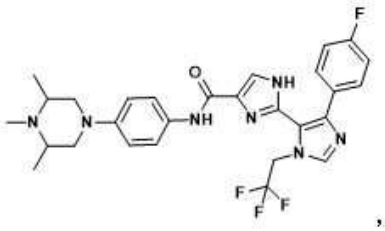
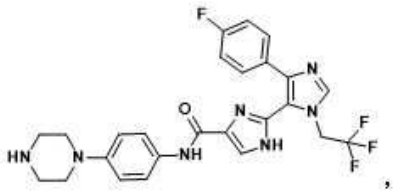
[0598] 화학식 (I), (Ia), 및 (C)의 일부 구현예에서, R^1은 , , , 및 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 로부터 선택된다.

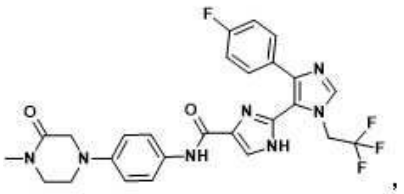
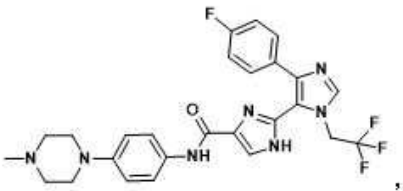
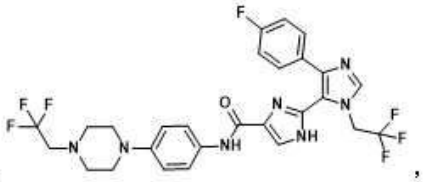
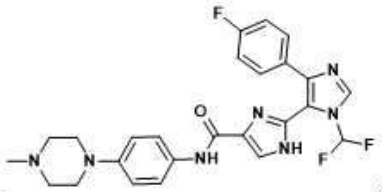
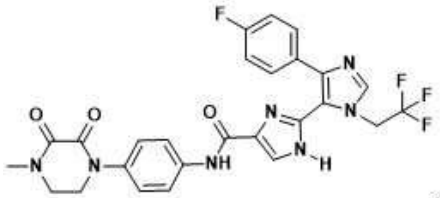
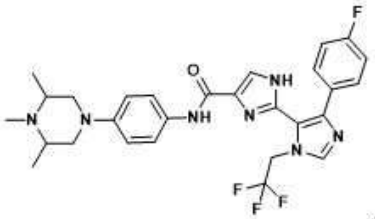
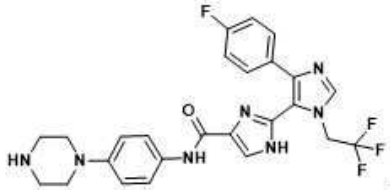
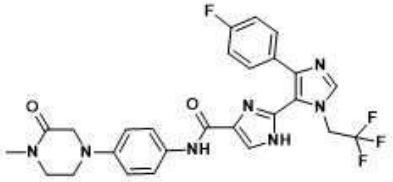
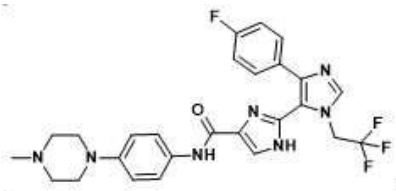
[0599] 일부 구현예에서, R^1은 , , 및 로부터 선택되고;

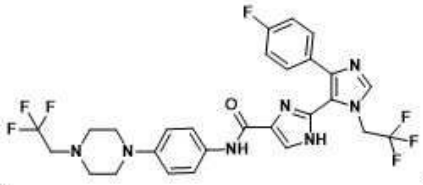
[0600] R^3은 , 및 로부터 선택되고; 및

[0601] R^4는 , 및 로부터 선택된다.

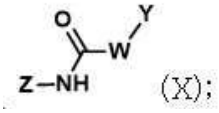
[0602] 일부 구현예에서, 화합물을 합성하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물은


,

,

,

[0603]

,

,

,

및 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화합물은 
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은 
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은 
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은 
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은 
, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은

구현예에서, 화합물은 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0604] 특정 구현예에서, 본 개시는 화학식 (X)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 합성하는 방법을 제공한다:

[0605] 

[0606] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 합성하는 방법을 제공하고, 식 중:

[0607] Z는 임의 치환된 3원 내지 12원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_3-C_{12} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 각각의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 $-N(R^{10})_2$, 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_1-C_{10} 알킬, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0608] 여기서 C_1-C_{10} 알킬은 각각의 경우에 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0609] 여기서 C_{3-12} 탄소고리 및 3원 내지 12원 헤테로고리 각각은 각각의 경우에 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로부터 임의 치환되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 독립적으로 선택되고;

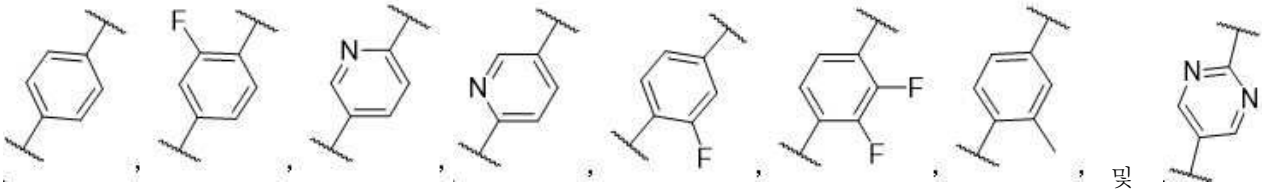
[0610] R^{10}은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0611] W는 임의 치환된 5원 내지 8원(예를 들어, 5 또는 6원) 헤테로고리 및 임의 치환된 C_3-C_8 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 각각의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{3-12} 탄소고리 및 3원 내지 12원 헤테로고리 각각은 각각의 경우에 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고; 및

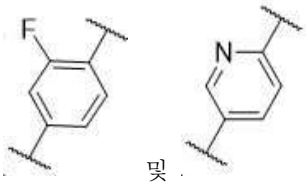
[0612] Y는 임의 치환된 5원 내지 8원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_3-C_8 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 각각의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{3-12} 탄소고리 및 3원 내지 12원 헤테로고리 각각은 각각의 경우에 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0613] 일부 양태에서, 화학식 (X)의 화합물은 화학식 (X*)로 표시된다.

[0614] 일부 구현예에서, 화학식 (X)의 화합물 또는 염의 경우, Z는 임의 치환된 3원 내지 12원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_3-C_{12} 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 각각의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 경우에, Z의 경우, 헤테로고리는 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다. 일부 경우에, Z는 임의 치환된 페닐 및 임의 치환된 피리딘으로부터 선택된다. 일부 경우에, Z의 임의 치환된 페닐의 임의 치환기는 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로부터 선택된다. 일부 경우에, Z의 임의 치환된 페닐의 임의 치환기는 할로겐 및 C_{1-10} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로부터 선택된다. 일부 경우에, 헤테로고리는 치환되지 않는다. 일부 경우에, Z는 치환 페닐 및 치환되지 않은 피리딘으로부터 선택된다. 일부 경우에, 헤테로고리는 1개 또는 2개의 질소 원자를 갖는다. 일부 경우에, 헤테로고리는 단지 1개의 질소 원자를 갖는다. 일부 경우에, 헤테로고리는 2개의 질소 원자를 갖는다. 일부 경우에, 헤테로고리는 6원 헤테로고리이다. 일부 경우에, Z는

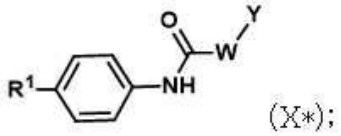


로부터 선택된다. 일부 경우에, Z의 임의 치환된 페닐의 임의 치환기는 할로겐이다. 일부 경우에, Z는



로부터 선택된다. 일부 경우에, Z는 치환된 페닐이다. 일부 경우에, Z는 할로겐으로 치환된 페닐이다.

[0615] 일부 양태에서, 본 개시는 화학식 (X*)로 표시되는 화합물을 합성하는 방법을 제공한다:

[0616] 

[0617] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0618] $-N(R^5)_2$, 여기서 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0619] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3-원 내지 12-원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0620] 임의 치환된 3원 내지 8원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리 상의 임의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$로부터 독립적으로 선택되고, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 독립적으로 선택되고;

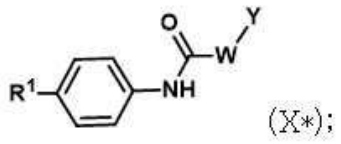
[0621] W는 임의 치환된 5원 내지 8원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_3-C_8 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 각각의 치환

기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{3-12} 탄소고리 및 3원 내지 12원 헤테로고리 각각은 각각의 경우에 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고; 및

[0622] Y는 임의 치환된 5원 내지 8원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_3-C_8 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 각각의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{3-12} 탄소고리 및 3원 내지 12원 헤테로고리 각각은 각각의 경우에 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0623] 일부 양태에서, 화학식 (X) 또는 화학식 (X*)의 화합물은 화학식 (I)로 표시된다.

[0624] 일부 양태에서, 본 개시는 화학식 (X*)로 표시되는 화합물을 합성하는 방법을 제공한다:

[0625] 
(X*);

[0626] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0627] $-N(R^5)_2$, 여기서 R^5는 수소, 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

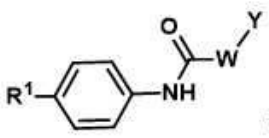
[0628] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 여기서 C_1-C_6 알킬 상의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$알킬-O-C(O)($O-C_{1-10}$ 알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3-원 내지 12-원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0629] 임의 치환된 3원 내지 14원 헤테로고리, 여기서 3원 내지 8원 헤테로고리 상의 임의 치환기는 각각의 경우 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$로부터 독립적으로 선택되고, 옥소, =S, $-S(O_2)NH_2$, $-C_{1-10}$ 헤테로알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리, 및 임의 치환된 C_{1-10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬 상의 임의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 옥소, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-NH_2$, -CN, 및 $-NO_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0630] W는 임의 치환된 5원 내지 8원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_3-C_8 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 각각의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{3-12} 탄소고리 및 3원 내지 12원 헤테로고리 각각은 각각의 경우에 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고; 및

[0631] Y는 임의 치환된 5원 내지 8원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_3-C_8 탄소고리로부터 선택되고, 여기서 각각의 치환기는 각각의 경우에 하나 이상의 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, $-C_{1-10}$ 할로알킬, $-O-C_{1-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-12} 탄소고리, 3원 내지 12원 헤테로고리로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{3-12} 탄소고리 및 3원 내지 12원 헤테로고리 각각은 각각의 경우에 할로겐, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, 옥소, =S, C_{1-10} 알킬, $-C_{1-10}$ 할로알킬, 및 $-O-C_{1-10}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0632] 일부 양태에서, 본 개시는 화학식 (X*)로 표시되는 화합물을 합성하는 방법을 제공한다:

[0633]  (X*);

[0634] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0635] $-N(R^5)_2$, 여기서 R^5는 수소 및 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0636] 임의 치환된 C_1-C_6 알킬;

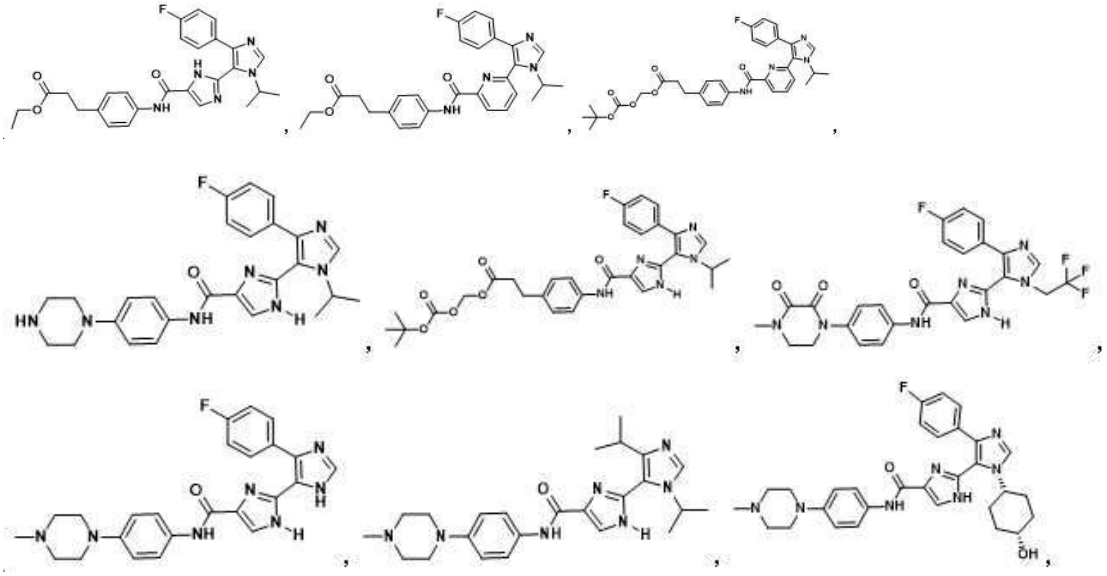
[0637] 임의 치환된 3원 내지 14원 헤테로고리 또는 임의 치환된 3원 내지 14원 탄소고리;

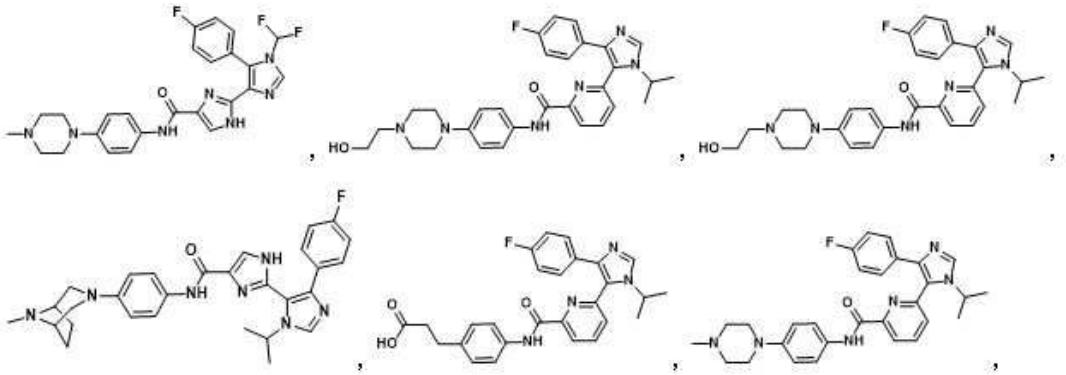
[0638] W는 임의 치환된 5원 내지 8원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_3-C_8 탄소고리로부터 선택되고;

[0639] Y는 임의 치환된 5원 내지 8원 헤테로고리 및 임의 치환된 C_3-C_8 탄소고리로부터 선택된다.

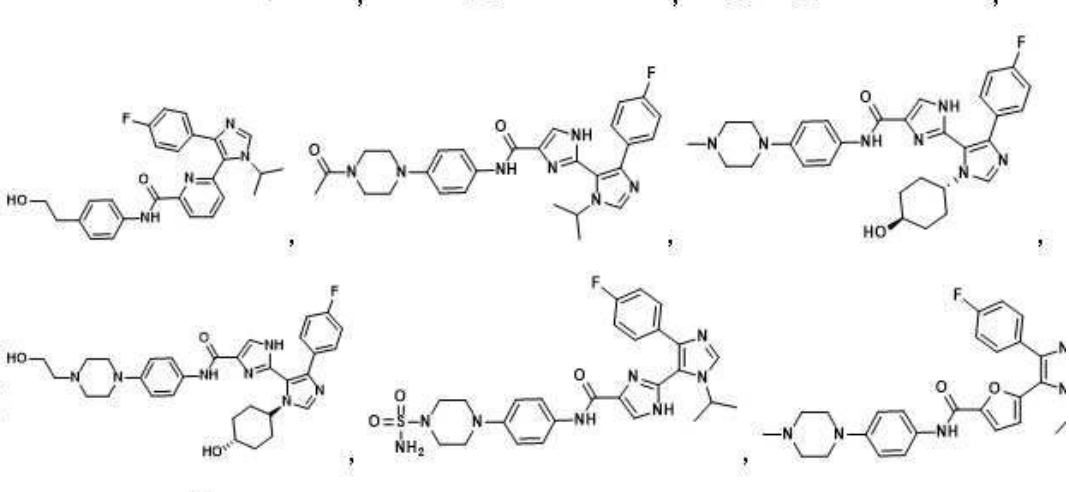
[0640] 일부 구현예에서, R은 임의 치환된 3원 내지 14원 헤테로고리이다.

[0641] 일부 구현예에서, 화합물 또는 이의 염을 합성하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물은

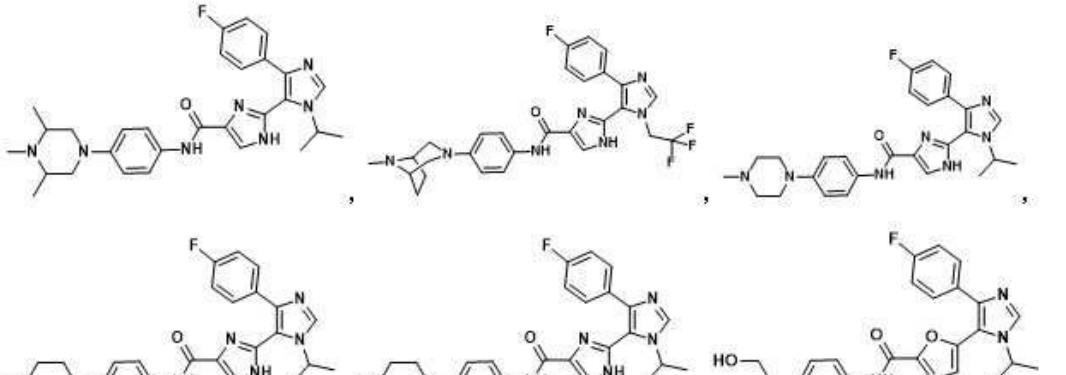
[0642] 



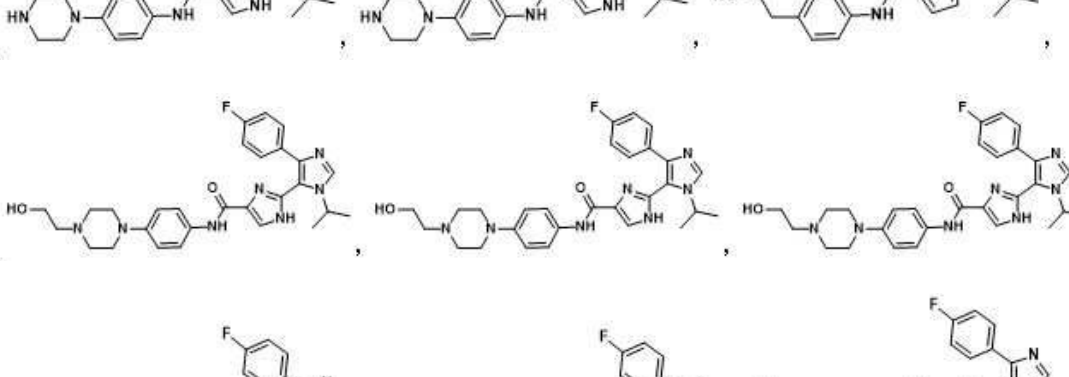
[0643]

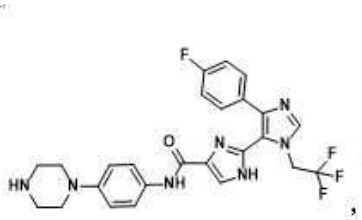
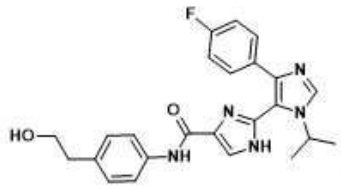
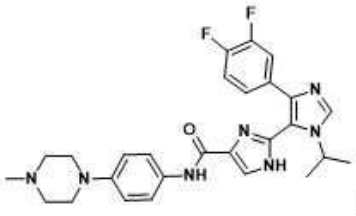
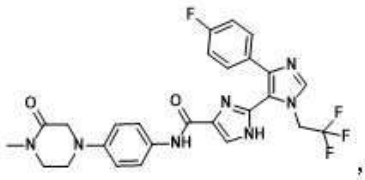
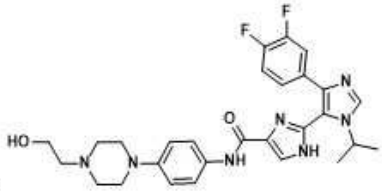
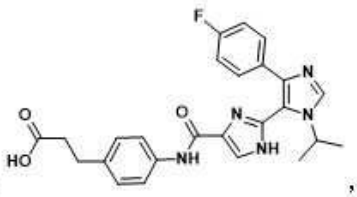
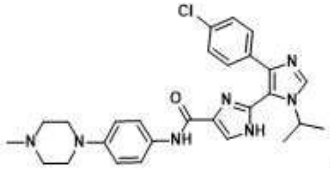
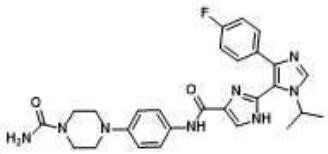
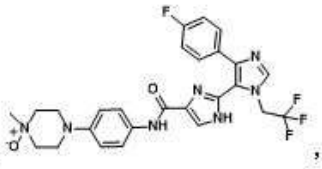
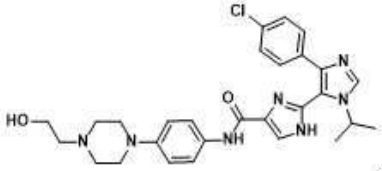
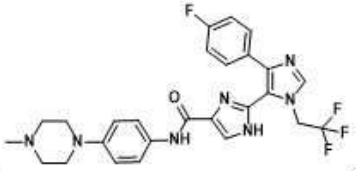
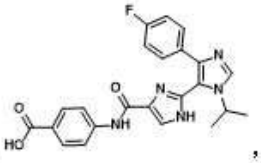
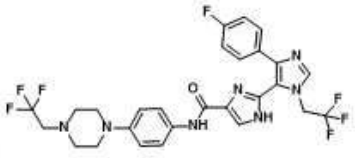
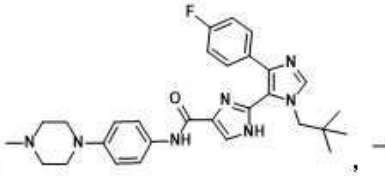
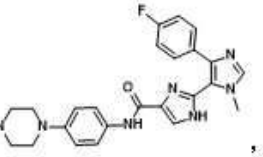


[0644]



[0645]



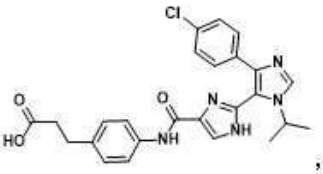
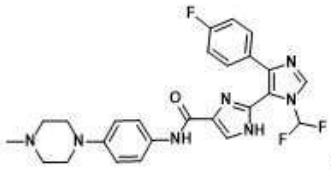
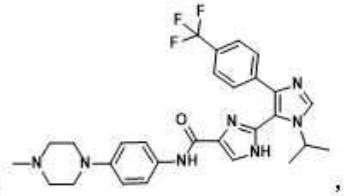

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

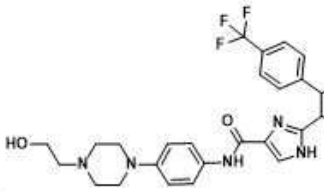
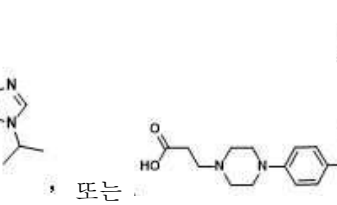
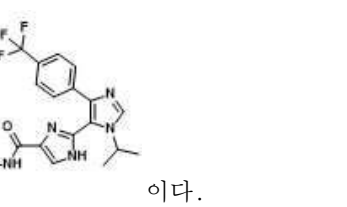
,

,

[0646]


,

,

,

[0647]

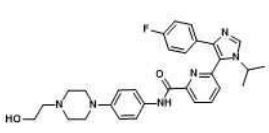
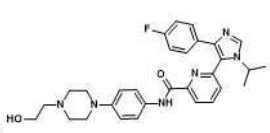
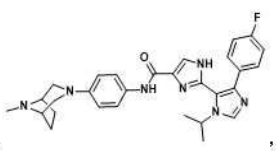

,

,

,

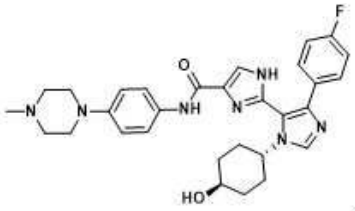
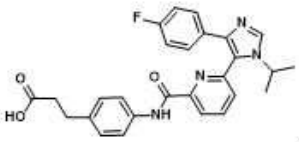
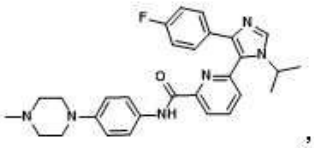
[0648]

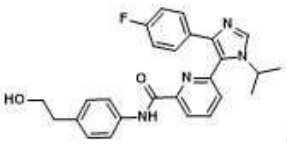
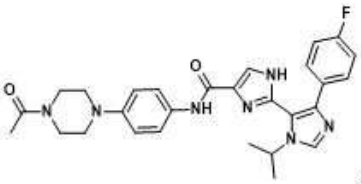
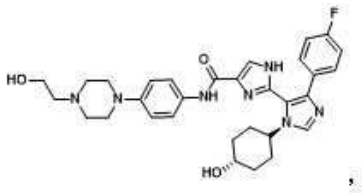
, 또는

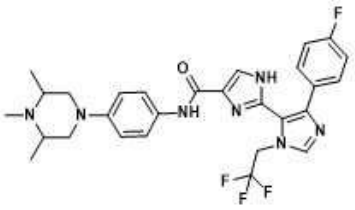
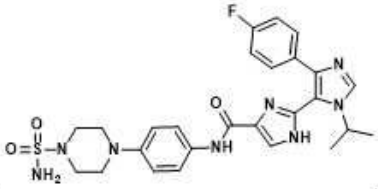
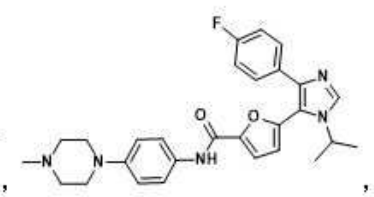
이다.

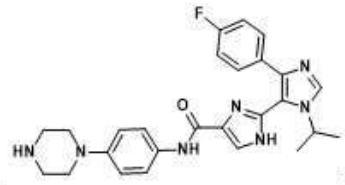
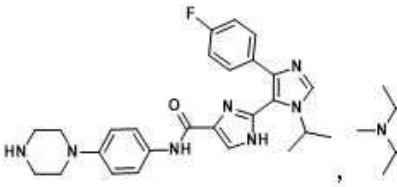
[0649] 일부 구현예에서, 화합물 또는 이의 염을 합성하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물은

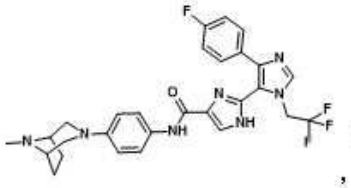
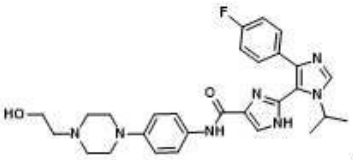
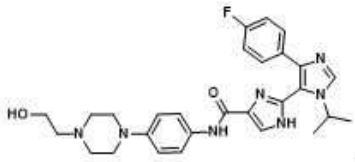
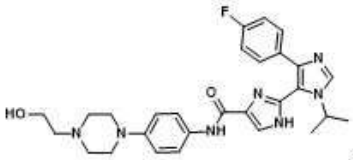
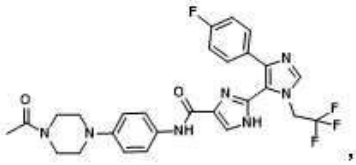
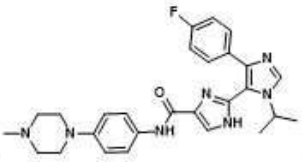
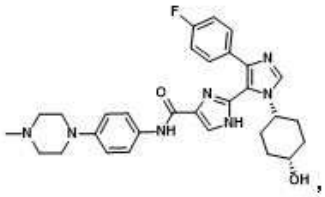
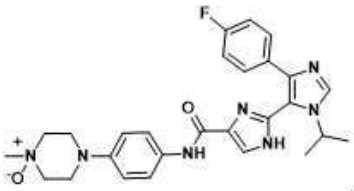
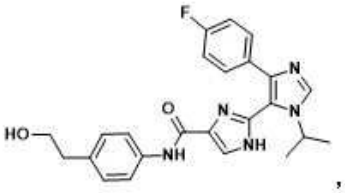
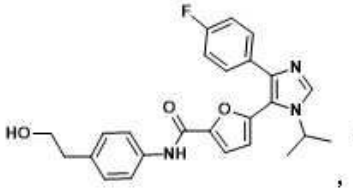
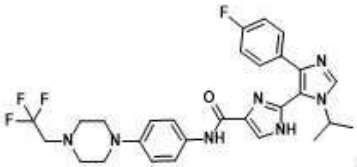
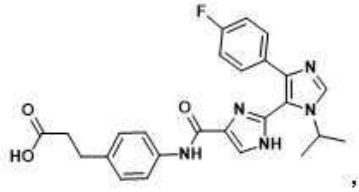
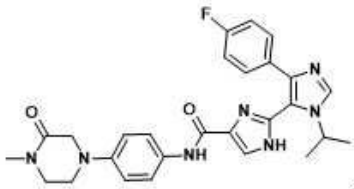
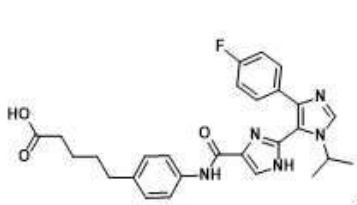
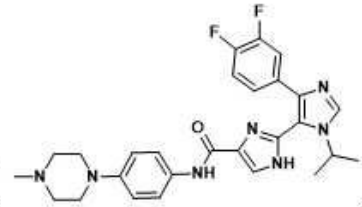
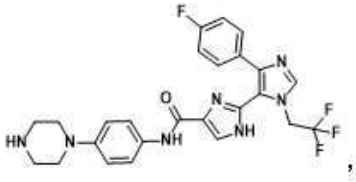
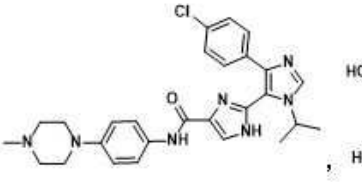
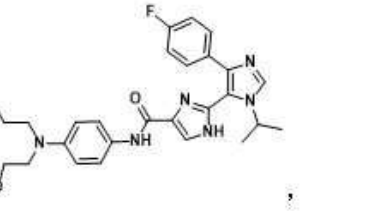
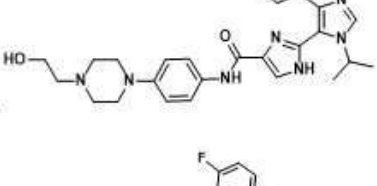
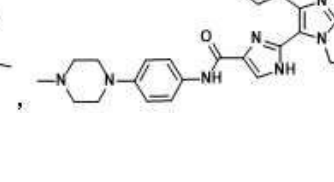
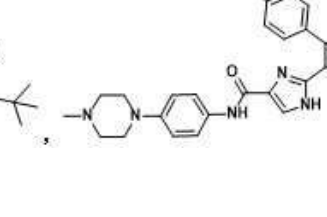

,

,

,

[0650] , , ,

, , ,

, , ,

[0651] , , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0652] .


,

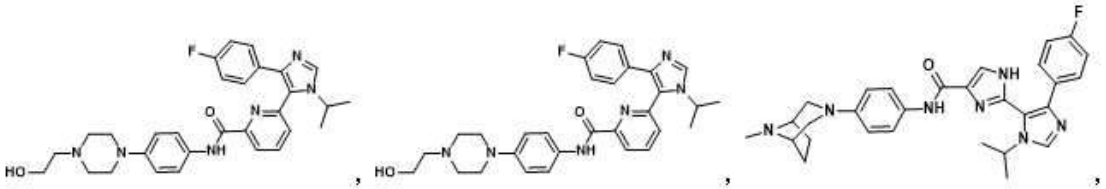
,

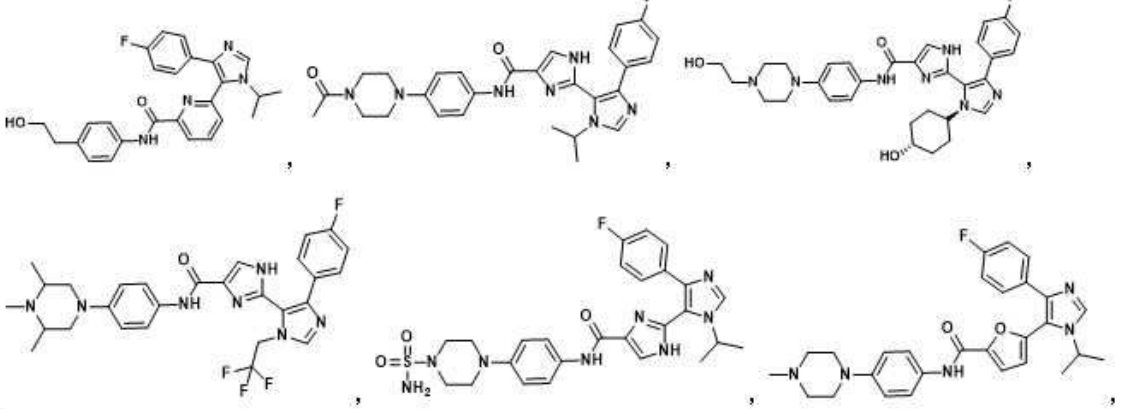
,

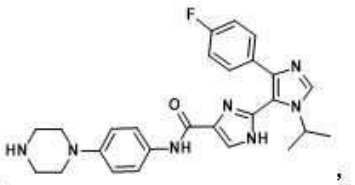
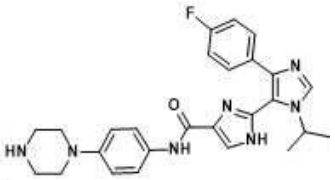
[0653] . 또는

[0654] . 이다.

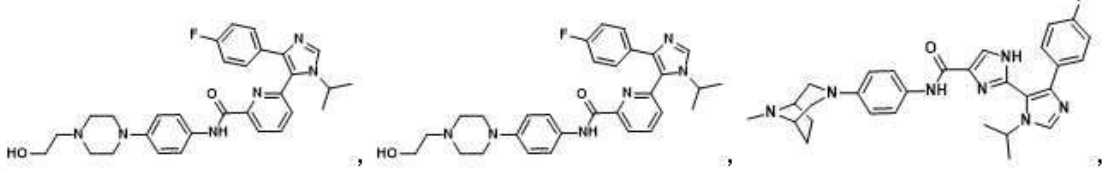
[0655] 일부 구현예에서, 화합물 또는 이의 염을 합성하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물은

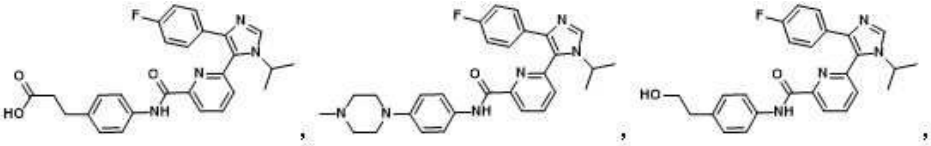


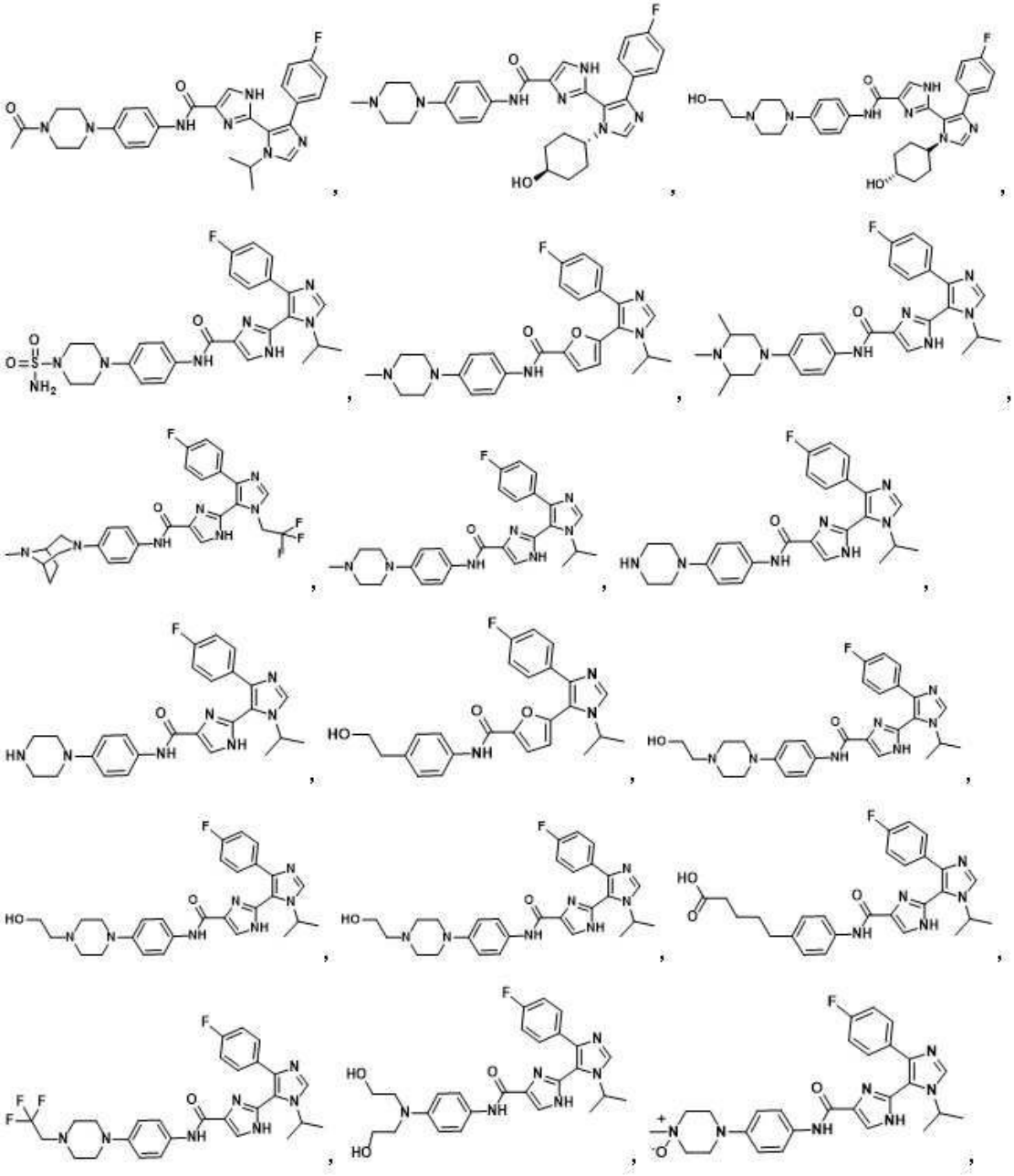
[0656] 

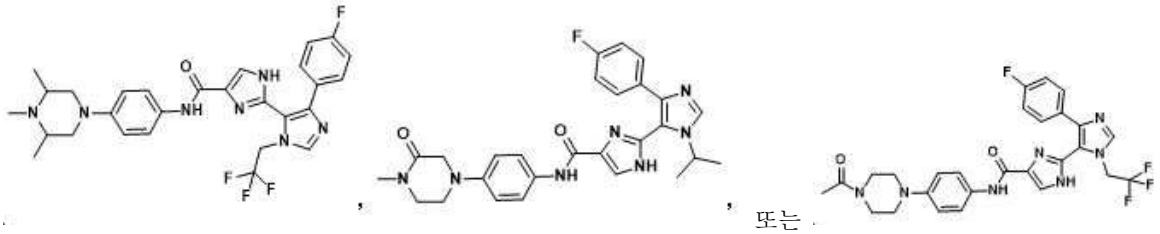
[0657] , 또는  이다.

[0658] 일부 구현예에서, 화합물 또는 이의 염을 합성하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물은

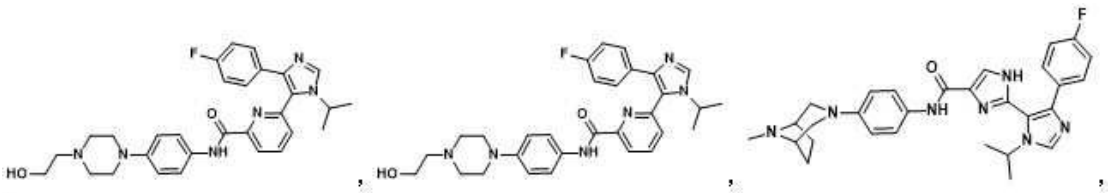
[0659] 

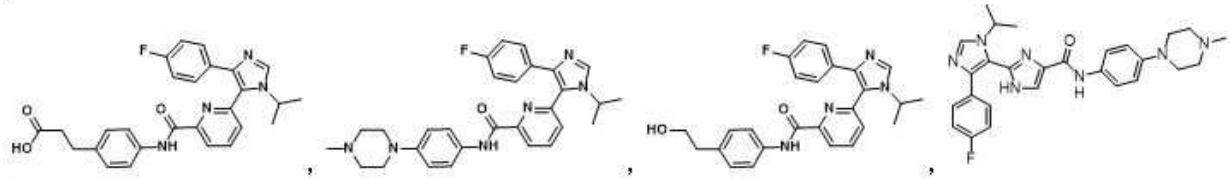
[0660] 

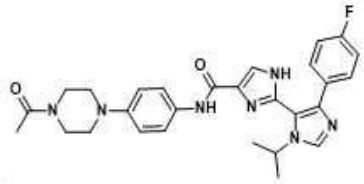
[0661] 

[0662] 

[0663] 일부 구현예에서, 화합물 또는 이의 염을 합성하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물은

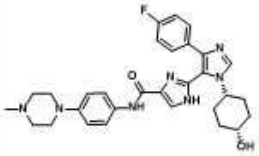
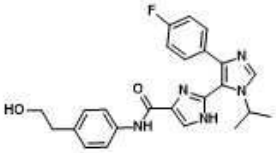
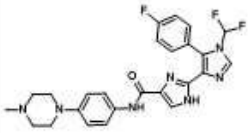
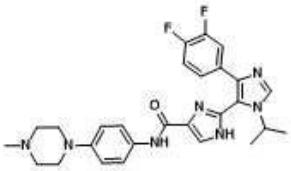
[0664] 

[0665] 

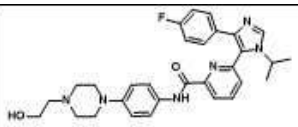
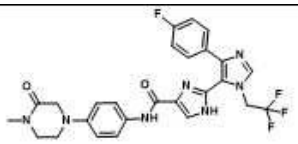
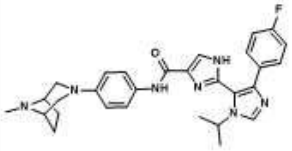
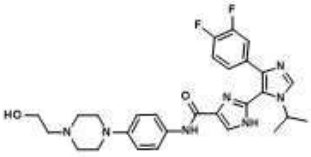
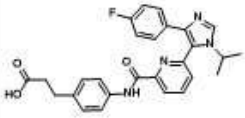
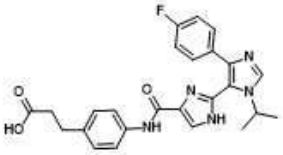
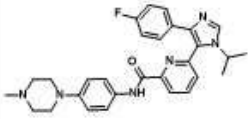
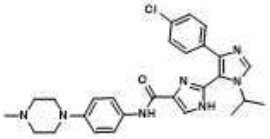
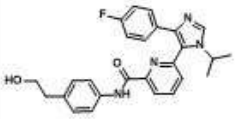
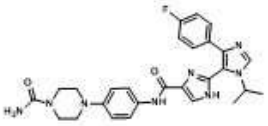
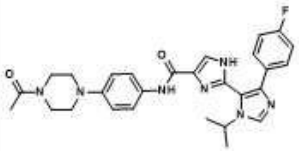
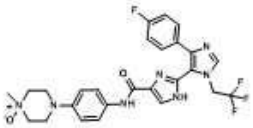
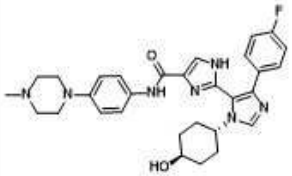
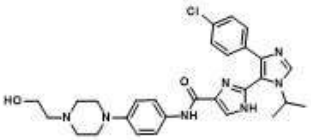
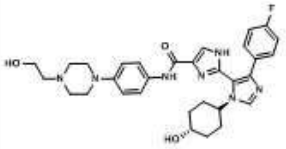
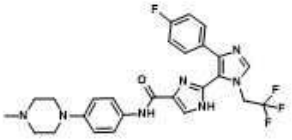
[0666] 또는  이다.

[0667] 일부 구현예에서, 화합물 또는 이의 염을 합성하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 화합물은 표 1로부터 선택된다.

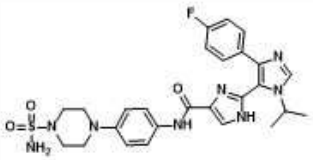
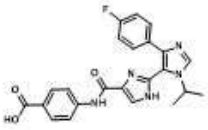
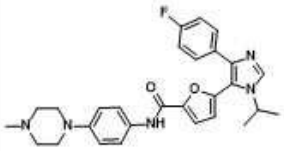
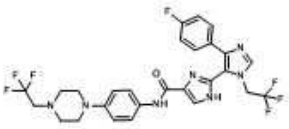
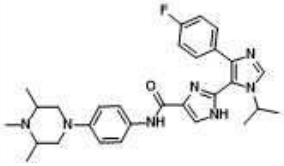
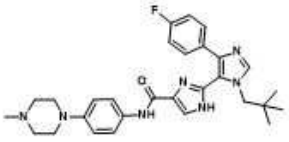
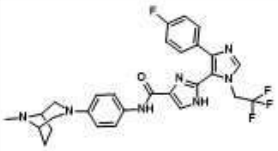
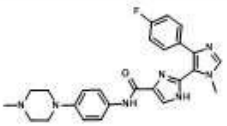
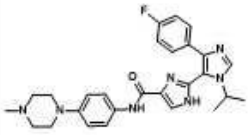
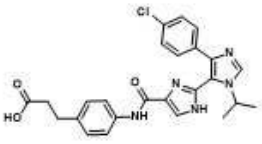
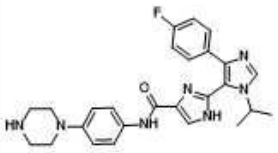
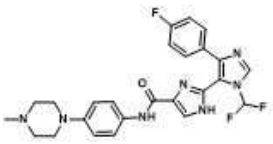
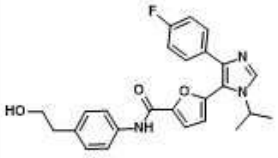
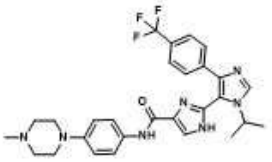
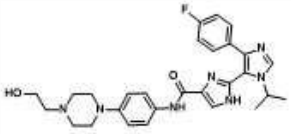
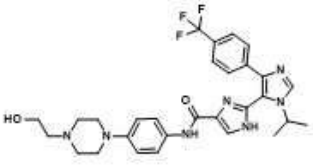
[0668] **[표 1] 예시적인 화합물**

화합물 #	화합물 구조	화합물 #	화합물 구조
172		111	
175		156	

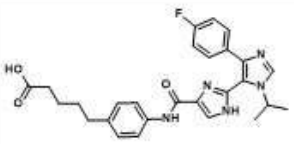
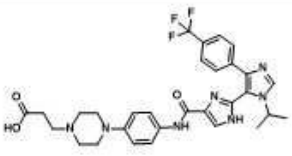
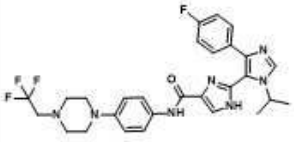
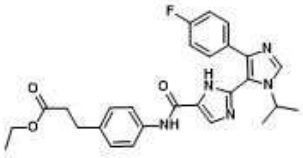
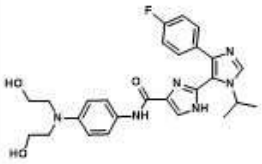
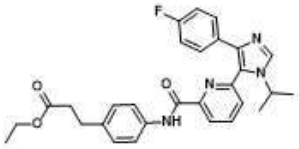
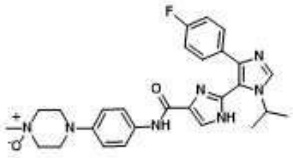
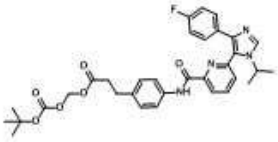
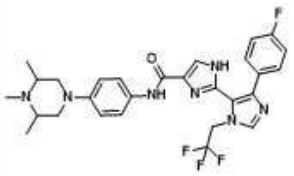
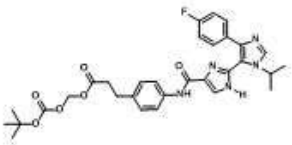
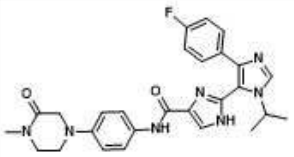
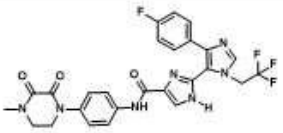
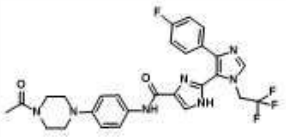
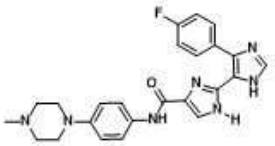
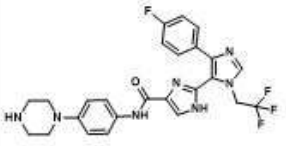
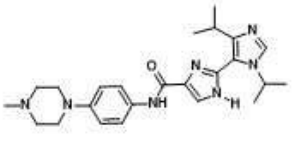
[0669]

128		194	
186		146	
131		102	
127		150	
125		99	
188		166	
159		139	
158		120	

[0670]

97		113	
121		192	
196		135	
193		119	
112		137	
181		130	
126		142	
117		134	

[0671]

132		133	
189		164	
116		168	
153		171	
190		198	
185		199	
191		200	
167		205	

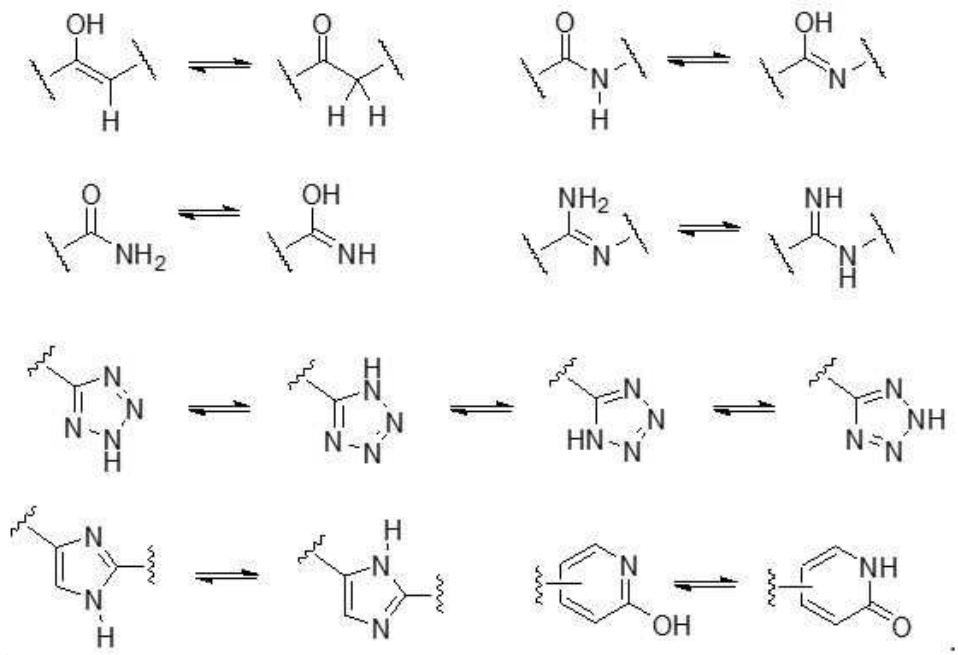
[0672]

[0673] 본원에 설명된 화합물의 염, 특히 약학적으로 허용 가능한 염이 본 개시에 포함된다. 충분히 산성, 충분히 염기성, 또는 둘 모두의 작용기를 갖는 본 개시의 화합물은 다수의 무기 염기, 및 무기 및 유기산 중 어느 하나와 반응하여 염을 형성할 수 있다. 대안적으로, 사차 질소를 갖는 화합물과 같이, 본질적으로 하전된 화합물은 적절한 반대이온, 예를 들어 브롬화물, 염화물, 또는 불화물과 같은 할라이드, 특히 브롬화물과 함께 염을 형성할 수 있다.

[0674] 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 이중 결합을 갖는 화학물질 엔티티는 *Z*- 또는 *E*- 형태(또는 *시스*- 또는 *트랜스*- 형태)로 존재할 수 있다. 또한, 일부 화학물질 엔티티는 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 달

리 명시되지 않는 한, 본원에 설명된 화합물은 모든 *Z*-, *E*- 및 호변이성질체 형태도 포함하도록 의도된다.

[0675] "호변이성질체"는 분자의 하나의 원자로부터 동일한 분자의 다른 원자로의 양성자 이동이 가능한 분자를 지칭한다. 본원에 제시된 화합물은, 특정 구현예에서, 호변이성질체로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 상황에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비율은 물리적 상태, 온도, 용매, 및 pH를 포함하는 여러 인자에 의존한다. 호변이성질체 평형의 일부 예시는 다음을 포함한다:



[0676]

[0677] 본원에 개시된 화합물은, 일부 구현예에서, 상이한 농축된 동위원소 형태, 예를 들어, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C 및/또는 ^{14}C의 함량이 농축된 동위원소 형태로 사용된다. 하나의 특정 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 위치에서 중수소화된다. 이러한 중수소화된 형태는 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 설명된 절차에 의해 제조될 수 있다. 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 설명된 바와 같이, 중수소화는 대사 안정성 및/또는 효능을 개선할 수 있고, 이에 따라 약물의 작용 지속 시간을 증가시킬 수 있다.

[0678] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 설명된 화합물은 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 중수소 또는 트리튬에 의한 수소의 교체, 또는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농축 탄소에 의한 탄소의 교체를 제외하고는, 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범주 내에 있다.

[0679] 본 개시의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소의 비천연 비율을 임의로 함유한다. 예를 들어, 화합물은, 예를 들어 중수소(^{2}H), 트리튬(^{3}H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 동위원소로 표지될 수 있다. ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, 및 ^{125}I와의 동위원소 치환이 모두 고려된다. 본 개시의 화합물의 모든 동위원소 변이는, 방사성 여부와 상관없이, 본 개시의 범주 내에 포함된다. 동위원소 변이가 도시되는 일부 구현예에서, 화합물의 나머지 원자는 임의로 원자 동위원소의 비천연 부분을 함유할 수 있다.

[0680] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 ^{1}H 원자 중 일부 또는 전부가 ^{2}H 원자로 교체된다. 중수소 함유 화합물에 대한 합성 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 비제한적인 예로서만 다음의 합성 방법을 포함한다.

[0681] 중수소 치환된 화합물은 다음에서 설명된 것과 같은 다양한 방법을 사용하여 합성된다: Dean, Dennis C.; 편집자. 약물 발견 및 개발을 위한 방사성 표지된 화합물의 합성 및 응용에서의 최근의 발전. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] **2000**, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. 유기금속 중간체를 통한 방사성 표지된 화합물의 합성, Tetrahedron, **1989**, 45(21), 6601-21; 및 Evans, E. Anthony. 방사성 표지된 화합물, J. Radioanal. Chem., **1981**, 64(1-2), 9-32.

[0682] 중수소화된 출발 물질은 쉽게 이용 가능하고, 중수소 함유 화합물의 합성을 제공하기 위해 본원에 설명된 합성

방법을 거친다. 많은 수의 중수소 함유 시약 및 빌딩 블록은 Aldrich Chemical Co.와 같은 화학물질 벤더로부터 상업적으로 입수 가능하다.

[0683] 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^1, R^3, R^4, R^5, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{EN}, $R^{EN'}$, R^F, R^{F1}, R^{E1}, R^J, W, Z, Y, 및 R^{10} 기 중 하나 이상은 중수소의 천연 존재비보다 높은 백분율로 중수소를 포함한다.

[0684] 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 하나 이상의 ^1H는 다음 기 R^1, R^3, R^4, R^5, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{EN}, $R^{EN'}$, R^F, R^{F1}, R^{E1}, R^J, W, Z, Y, 및 R^{10} 중 하나 이상에서 하나 이상의 중수소로 교체된다.

[0685] 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, R^1, R^3, R^4, R^5, R^{A1}, RA^{A2}, RA^{A3}, R^{EN}, $R^{EN'}$, R^F, R^{F1}, R^{E1}, R^J, W, Z, Y, 및 R^{10} 각각에서의 중수소의 존재비는 독립적으로 몰 기준으로 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100%이다.

[0686] 본원에 개시된 화합물의 일부 구현예에서, 고리 W의 하나 이상의 ^1H는 하나 이상의 중수소로 교체된다.

[0687] 본 개시의 화합물은 또한, 예를 들어 다형체, 유사다형체, 용매화물, 수화물, 비용매화 다형체(무수화물 포함), 입체 다형체, 및 화합물의 비정질 형태뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하여, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물, 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들 화합물의 활성 대사산물의 결정질 및 비정질 형태를 포함한다.

[0688] 본원에 설명된 화합물은 일부 경우에 부분 입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 절대 입체화학이 명시되지 않는 경우, 본원에 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 수행되거나 부분 입체이성질체를 형성하고 재결정화, 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 분리됨으로써 수행될 수 있다. (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "거울상이성질체, 라세미산염 및 분해능", John Wiley And Sons, Inc., 1981, 본 개시를 위해 참조로서 본원에 통합됨). 입체이성질체는 또한 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0689] 본원에 설명된 방법 및 조성물은 비정질 형태뿐만 아니라 결정질 형태(다형체로도 알려짐)의 사용을 포함한다. 본원에 설명된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 또한, 일부 구현예에서, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물이 본 개시의 범주에 포함된다. 또한, 본원에 설명된 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매를 갖는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물의 용매화물 형태는 또한 본원에 개시된 것으로 간주된다.

[0690] 특정 구현예에서, 화합물 또는 화합물의 염은 전구약물일 수 있으며, 예를 들어, 부모 화합물 중의 히드록실은 에스테르 또는 탄산염으로서 제시되거나, 부모 화합물 내에 존재하는 카르복시산은 에스테르로서 제시된다. 용어 "전구약물"은 생리학적 조건 하에서, 본 개시의 약학적 제제로 변환되는 화합물을 포함하도록 의도된다. 전구약물을 제조하는 하나의 방법은, 생리학적 조건 하에서 가수분해되어 원하는 분자를 드러내는 하나 이상의 선택된 모이어티를 포함하는 것이다. 다른 구현예에서, 전구약물은 숙주 동물의 효소 활성, 예컨대 숙주 동물의 특이적 표적 세포에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스테르 또는 탄산염(예를 들어, 알코올 또는 카르복시산의 에스테르 또는 탄산염 및 포스폰산의 에스테르)은 본 개시의 바람직한 전구약물이다.

[0691] 본원에 설명된 화합물의 전구약물 형태(상기 전구약물은 *생체 내에서* 대사되어 본원에 제시된 바와 같은 화합물을 생성함)는 청구범위의 범주 내에 포함된다. 일부 경우에, 본원에 설명된 화합물 중 일부는 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 전구약물일 수 있다.

[0692] 전구약물은 종종 유용한데, 이는 일부 상황에서는 이들이 부모 약물보다 투여하기 더 쉬울 수 있기 때문이다. 이들은, 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용 가능할 수 있는 반면, 부모는 그렇지 않다. 전구약물은 부모약물에 비해 화합물의 세포 투과성을 향상시키는 데 도움이 될 수 있다. 전구약물은 또한 부모약물에 비해 약학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 전구약물은, 부위 특이적 조직으로의 약물 수송을 향상시키거나 세포 내부의 약물 체류를 증가시키기 위한 조절제로서 사용하기 위한, 가역적 약물 유도체로서 설계될 수 있다.

[0693] 일부 구현예에서, 전구약물의 설계는 약학적 제제의 친유성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 전구약물의 설계는 유효 수용성을 증가시킨다. 예를 들어, 다음을 참조한다: Fedorak 등, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed 등, *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus 등, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen 등, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103

(1988); Sinkula 등, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi 및 V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; 및 Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (이러한 개시를 위해 모두 본원에 포함됨). 다른 구현예에 따르면, 본 개시는 상기 정의된 화합물을 생성하는 방법을 제공한다. 화합물은 종래의 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 유리하게는, 이들 화합물은 쉽게 이용 가능한 출발 물질로부터 편리하게 합성된다.

[0694] 본원에 설명된 화합물을 합성하는 데 유용한 합성 화학 변환 및 방법론은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2d Ed. (1991); L. Fieser 및 M. Fieser, *Fieser 및 Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); 및 L. Paquette, ed.,*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*(1995)를 포함한다.

[0695] **D.**치료 방법

[0696] 본원에 설명된 방법에 의해 합성된 화합물은 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 또한, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 본원에 설명된 질환 또는 병태 중 어느 하나를 치료하기 위한 방법은 본원에 설명된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 전구약물, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 함유하는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0697] 본원에 제공된 일 양태에서, 본 개시는 TNIK 키나아제의 억제제를 합성하는 방법을 제공한다. 따라서, TNIK 키나아제 억제제는, TNIK를 억제하는 것으로부터 하류에 있는 생물학적 경로를 억제하는 데 사용될 수 있다. 일부 양태에서, TNIK 억제제는 섬유성 콜라겐을 억제할 수 있고, 이에 의해 세포외 기질의 조절, 및 세포외 기질의 리모델링 조절과 관련된 생물학적 활성을 억제할 수 있다. TNIK 억제제는 세포 성장, 분화, 세포 이동, 증식 및 대사의 조절을 억제할 수 있다.

[0698] 특정 구현예에서, 본 개시는 질환, 상태 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 화합물을 합성하는 방법을 제공하고 상기 화합물을 필요로 하는 환자를 치료 또는 예방하며, 상기 방법은 본 개시의 구현예 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 질환, 상태 또는 병태는 대장암, 위암, 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병, 암 전이, 섬유증 및 정신 장애로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 대장암이다. 일부 구현예에서, 암은 위암이다. 일부 구현예에서, 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 암은 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이다. 일부 구현예에서, 암은 전립선암이다. 일부 구현예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 구현예에서, 암은 만성 골수성 백혈병이다. 일부 구현예에서, 암은 암 전이이다. 특정 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 특정 구현예에서, 암은 고형 종양이 아니다. 특정 구현예에서, TNIK의 억제는 배아 발생을 억제한다. 이와 같이, TNIK 억제제는 임신 진행을 억제할 수 있고, 이에 따라 임신을 종료하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, TNIK의 억제는 TGF 베타 신호 전달을 억제한다. TGF 베타 신호 전달 경로는 다양한 프로세스에 관여하며, 이에 따라 TGF 베타 신호 전달 경로를 억제하는 것은 이들 프로세스를 억제할 수 있으며, 이들 중 일부는 본원에 설명된다. 이는 임신의 진행을 억제하기 위해 본원에 설명된 바와 같은 배아의 발생을 억제하는 단계를 포함할 수 있다. 이는 세포 성장, 세포 분화를 억제하는 단계를 포함할 수 있고, 이는 임신 진행뿐만 아니라 암을 억제하기 위해 사용될 수 있다.

[0699] 특정 구현예에서, 본 개시는 섬유증 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있는 화합물을 합성하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 섬유증 질환 또는 병태는 폐 섬유증, 낭성 섬유증, 간 섬유증, 심근 섬유증, 신장 섬유증, 뇌 섬유증, 동맥 섬유증, 관절 섬유증, 장 섬유증, 듀피트렌 구축 섬유증, 켈로이드 섬유증, 종격 섬유증, 골수 섬유증, 폐로니병 섬유증, 진행성 거대 섬유증, 후복막 섬유증, 경화증 섬유증, 유착성 관절낭염 섬유증, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 섬유증 질환은 간경변증, 폐 섬유증, 신장 간질 섬유증, 심근경색, 전신 경화증(SSc), 및 이식편대숙주병(GVHD)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 섬유증 질환은 신장 섬유증이다.

[0700] 특정 구현예에서, 본 개시는 신장 질환을 치료하는 데 사용될 수 있는 화합물을 합성하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 신장 질환은 만성 신장 섬유증(CKD)이다. 일부 구현예에서, 신장 질환은 신장 섬유증이다. 일부 구현예에서, 섬유증 질환은 간경변증이다. 일부 구현예에서, 섬유증 질환은 폐 섬유증이다. 일부 구현예에서, 섬유증은 특발성 폐 섬유증(IPF)이다. 일부 구현예에서, 섬유증 질환은 신장 섬유증이며, 여기서 질환은 만성

또는 급성이다. 일부 구현예에서, 신장 섬유증은 사구체경화증 또는 요세관간질 섬유증을 야기한다. 일부 구현예에서, 섬유증 질환은 신장 간질 섬유증이다. 일부 구현예에서, 섬유증 질환은 급성 간질 신염(AIN)이다. 일부 구현예에서, 섬유성 질환은 전신 경화증(SSc)이다. 일부 구현예에서, 섬유증은 이식편대숙주병(GVHD)이다. 일부 구현예에서, 섬유성 질환은 비대성 흉터(HTS)이다.

[0701] **실시예**

[0702] 다음의 실시예는 청구된 발명을 예시하기 위해 제공되지만, 제한하기 위해 제공되지 않는다. 다음의 실시예는 본 발명을 더 예시하지만, 물론 그 범주를 어떤 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0703] 다음의 합성 반응식은 제한하지 않고 예시의 목적으로 제공된다. 다음의 실시예는 본원에 설명된 화합물을 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 당업자는, 유사한 방법에 의해 또는 당업자에게 공지된 다른 방법을 조합함으로써 이들 화합물을 제조할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 당업자는, 적절한 출발 물질을 사용하고 필요에 따라 합성 경로를 변형함으로써 후술하는 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, 출발 물질 및 시약은 상업적 업체로부터 얻을 수 있거나, 당업자에게 공지된 공급원에 따라 합성되거나, 본원에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0704] 실시예 및 출원 전체에 걸쳐, 특정 약어가 사용된다. 여기에는 다음이 포함된다:

[0705] DIEA = N,N-디이소프로필에틸아민;

[0706] PE = 석유 에테르;

[0707] EA = 아세트산에틸;

[0708] ^{1}H-NMR = 양성자 핵 자기 공명 분광법;

[0709] DMA = N,N-디메틸아세트아미드;

[0710] DCM = 디클로로메탄;

[0711] NIS = N-요오드숙신이미드;

[0712] TFA = 트리플루오로아세트산;

[0713] DMSO = 디메틸 설폭시드;

[0714] THF = 테트라하이드로푸란;

[0715] NBS = N-브로모숙신이미드;

[0716] AIBN = 아조디이소부티로니트릴;

[0717] TLC = 박층 크로마토그래피;

[0718] DMF = N,N-디메틸포름아미드;

[0719] SEM = (트리메틸 실리콘) 에톡시메틸

[0720] HATU = 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트;

[0721] 2-MeTHF = 2-메틸테트라하이드로푸란;

[0722] MTBE = 메틸 터트-부틸 에테르;

[0723] T3P = 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥사이드;

[0724] MCH = 메틸시클로헥산;

[0725] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피.

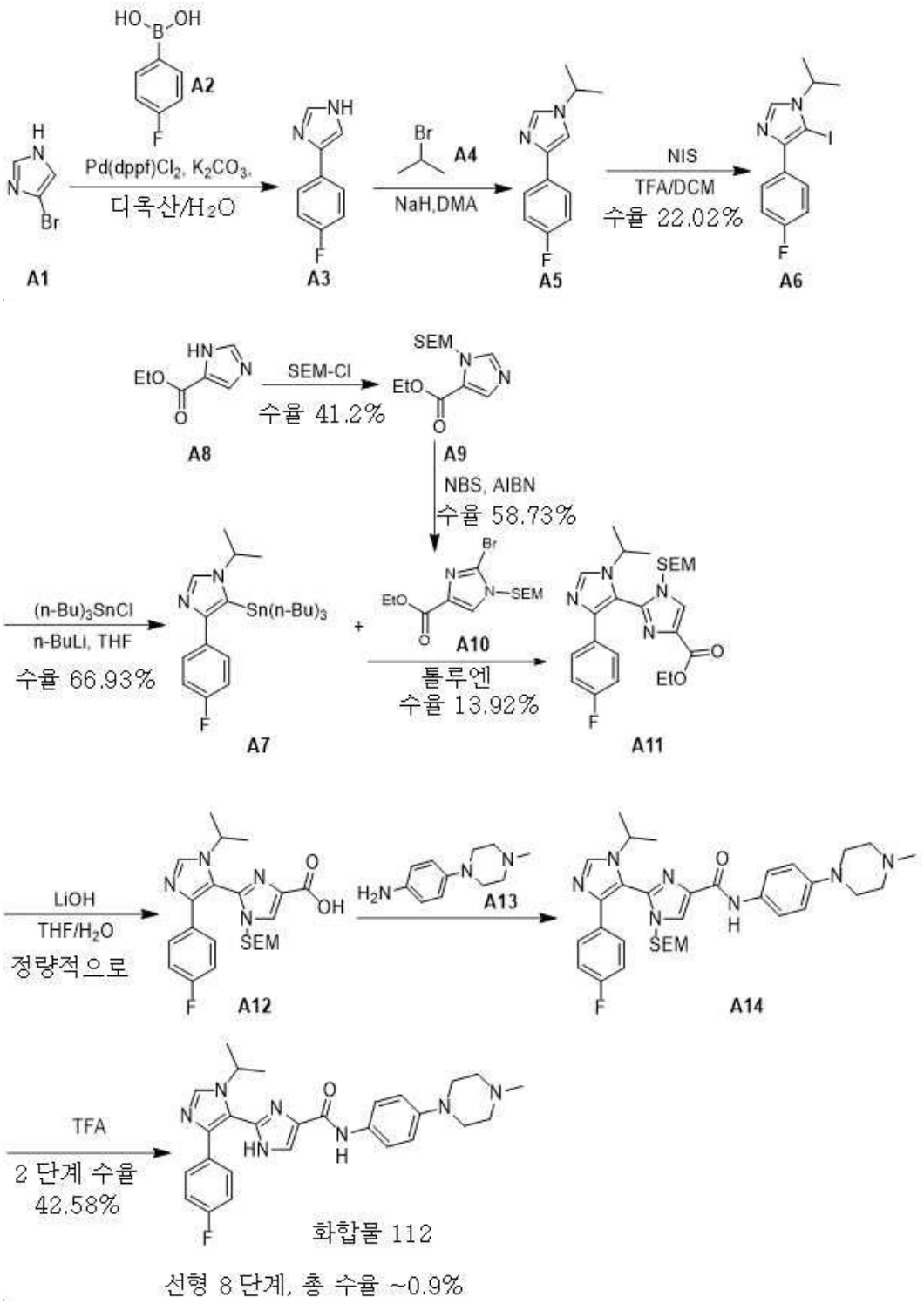
[0726] **예시적인 합성 반응식**

[0727] 화학식 (I), (Ia), 또는 (IIB)의 화합물 및 염은 본원의 하나 이상의 예시적인 반응식 및/또는 당업계에 공지된 기술에 따라 합성될 수 있다. 본원에서 사용되는 재료는 상업적으로 이용 가능하거나 당업계에 일반적으로 공지된 합성 방법에 의해 제조된다. 이들 반응식은 실시예에 열거된 화합물 또는 예시적인 목적으로 사용되는 임의

의 특정 치환기에 의해 제한되지 않는다. 다양한 단계가 아래의 합성 반응식에 설명되고 도시되어 있지만, 일부 경우에 단계는 아래에 나타낸 순서와 상이한 순서로 수행될 수 있다. 각각의 반응식에서의 넘버링 또는 R 기는, 본원의 청구범위 또는 다른 반응식 또는 표에 반드시 대응하지 않는다.

[0728] **실시예 1. 화합물 112에 대한 기준 절차(나선 결합)**

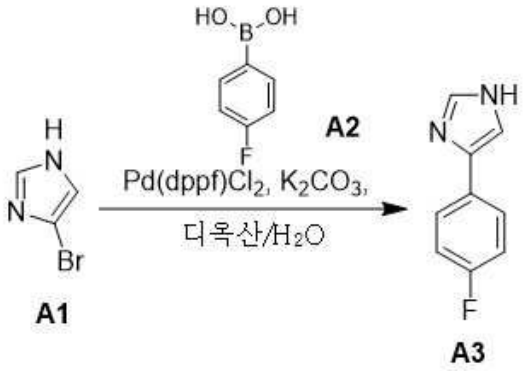
[0729]



[0730] 선형 8 단계, 총 수율 ~0.9%

[0731] 일부 경우에, 실시예 1의 기준 절차는 단계 수 및/또는 Sn 시약 사용으로 인해 품질 관리에 어려움을 나타낸다.

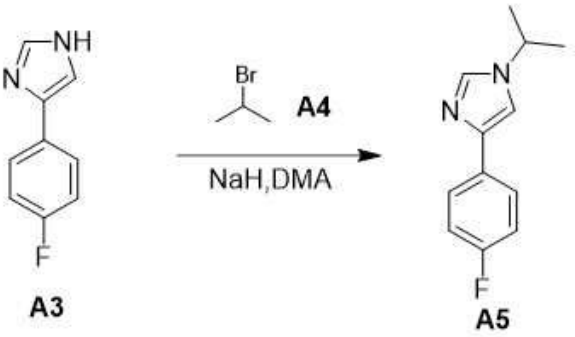
[0732] 단계 1-1: (4-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸(화합물 A3)의 제조를 위한 일반 절차



[0733]

[0734] 디옥산(500 mL) 및 H2O(100 mL) 중 4-브로모-1H-이미다졸(**화합물 A1**)(60 g, 408.24 mmol, 1*당량*) 및 (4-플루오로페닐)보론산(**화합물 A2**)(114.24 g, 816.48 mmol, 2*당량*)의 용액에 K_2CO_3(169.26 g, 1.22 몰, 3*당량*) 및 Pd(dppf)Cl_2(35.85 g, 48.99 mmol, 0.12*당량*)를 30℃에서 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 **화합물 A1**이 소모되었고 원하는 질량의 57%가 검출되었음을 나타냈다. 혼합물을 다른 3개의 배치와 합쳤다. 혼합물을 H_2O(1000 mL)에 부었다. 혼합물을 EA(1000 mL X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 1N HCl(1000 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(1000 mL X 2)로 추출하였다. 수성상을 Na_2CO_3를 이용해 pH=8까지 염기화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(1000 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. **화합물 A3**(102 g, 미정제)을 갈색 고형분으로서 수득하였고, 이는 ^{1}H-NMR에 의해 결정되었다. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6), δ= 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 2H).

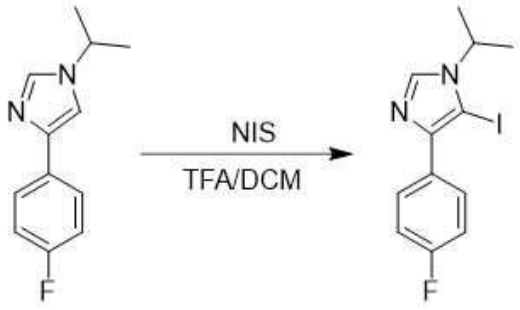
[0735] 단계 1-2: 4-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-이미다졸(화합물 A5)의 제조를 위한 일반 절차



[0736]

[0737] DMA(1000 mL) 중 NaH(49.08 g, 1.23 몰, 60% 순도, 2*당량*)의 용액에 **화합물 A3**(99.5 g, 613.58 mmol, 1*당량*)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 2-브로모프로판(**화합물 A4**)(113.20 g, 920.37 mmol, 86.41 mL, 1.5*당량*)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 20%의 **화합물 A3**이 남아 있고 71%의 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 혼합물을 수성 NH_4Cl(2 L)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2000 mL X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. **화합물 A5**(140 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였고, 이는 LCMS 및 ^{1}H-NMR에 의해 결정되었다. **LCMS:** 유지 시간: 0.521분, (M+H) = 205.1. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, 클로로폼-d), δ= 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 4.36 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).

[0738] 단계 1-3: 4-(4-플루오로페닐)-5-요오드-1-이소프로필-1H-이미다졸(화합물 A6)의 제조를 위한 일반 절차

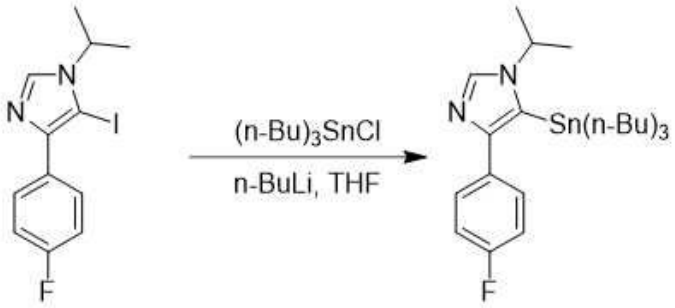


A5 A6

[0739]

[0740] DCM(1 L)의 **화합물 A5**(136 g, 665.87 mmol, 1*당량*)의 용액에 NIS(449.42 g, 2.00 몰, 3.0*당량*) 및 TFA(22.78 g, 199.76 mmol, 14.79 mL, 0.3*당량*)를 첨가하고, 이를 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 3:1)는 **화합물 A5**(Rf=0.1)가 소모되었음을 나타냈고, 새로운 스팟(Rf=0.4)이 검출되었다. LCMS는 **화합물 A5**가 소모되었고 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 포화된 수성 Na_2SO_3(1 L)을 첨가하였고, 유기 층을 염수(1 L)로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과하였고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 20:1~2:1)로 정제하였다. **화합물 A6**(75 g, 227.18 mmol, 34.12% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였고, 이는 LCMS 및 ^{1}H-NMR에 의해 확인되었다. **LCMS:** 유지 시간: 0.729분,(M+H)=331.0. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6), δ= 8.15 (s, 1H), 7.95 - 7.94 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 4.41 (spt, *J*= 6.7 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H).

[0741] 단계 1-4: 4-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-5-(트리부틸스탄닐)-1H-이미다졸(화합물 A7)의 제조를 위한 일반 절차

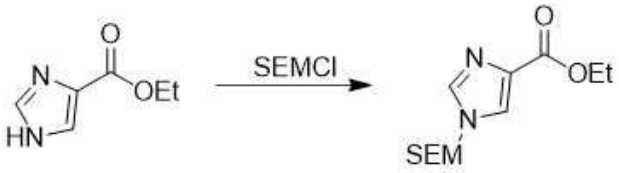


A6 A7

[0742]

[0743] THF(2000 mL) 중 **화합물 A6**(65 g, 196.89 mmol, 1*당량*)의 용액에 n-BuLi(2.5 M, 102.38 mL, 1.3*당량*)를 N_2 하에 -70℃에서 적가하고, -70℃에서 15분 동안 교반한 후, 트리부틸(클로로)스탄난(96.13 g, 295.33 mmol, 79.45 mL, 1.5*당량*)을 -70℃에서 적가하고, 혼합물을 -40~-50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 **화합물 A6**가 소모되었고 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 이를 포화 KF 수용액(2 L)에 붓고, EA(2 L)를 첨가하고, 유기 층을 포화 NH_4Cl 수용액(1 L) 및 염수(1 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 50:1~1:1)로 정제하였다. **화합물 A7**(40 g, 72.27 mmol, 36.71% 수율, 89.123% 순도)을 황색 오일로서 수득하였고, 이는 LCMS에 의해 확인되었다. **LCMS:** 유지 시간: 1.007분, (M+H) = 494.9.

[0744] 단계 1-6: 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실레이트(화합물 A9)의 제조를 위한 일반 절차

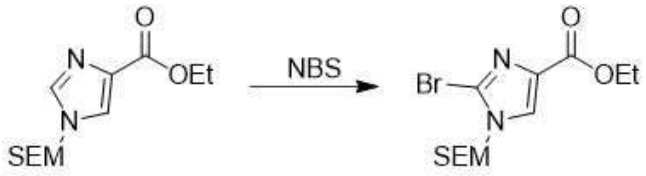


A8 A9

[0745]

[0746] THF(1 L) 중 NaH(42.81 g, 1.07 몰, 60% 순도, 1.5*당량*)의 현탁액에 에틸 에틸 1H-이미다졸-5-카르복실레이트(**화합물 A8**)(100 g, 713.57 mmol, 1*당량*)를 0℃에서 나누어 첨가하고, 이를 20℃에서 0.5시간 동안 교반하고, SEM-Cl(178.45 g, 1.07 몰, 189.44 mL, 1.5*당량*)을 0℃에서 적가하고, 이를 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 1:1)는 **화합물 A8**(Rf=0.1)이 완전히 소모되었고 새로운 스팟(Rf=0.3)이 검출되었음을 나타냈다. 이를 포화 NH_4Cl(1 L) 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트(1 L)로 추출하고, 유기 층을 염수(1 L)로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과하였고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 10:1~0:1)로 정제하였다. **화합물 A9** (136 g, 502.96 mmol, 70.48% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였고, 이는 ^{1}H-NMR에 의해 확인되었다. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, 클로로폼-d), δ= 7.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 1.44 - 1.38 (m, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 3H), 0.02 - -0.02 (m, 9H).

[0747] 단계 1-7: 에틸 2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(화합물 A10)의 제조를 위한 일반 절차

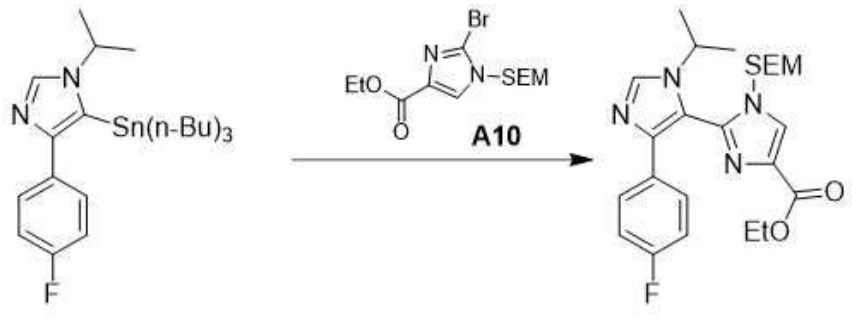


A9 A10

[0748]

[0749] $CHCl_3$(1 L) 중 에틸 **화합물 A9**(116 g, 429.00 mmol, 1*당량*)의 용액에 NBS(83.99 g, 471.89 mmol, 1.1*당량*) 및 AIBN(8.45 g, 51.48 mmol, 0.12*당량*)을 첨가하였고, 이를 65℃에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 3:1)는 **화합물 A9**(Rf=0.1)가 소모되었음을 나타냈고, 새로운 피크(Rf=0.4)가 검출되었다. 반응 혼합물을 염수(1 L)로 급냉시켰고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과하였고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 20:1~2:1)로 정제하였다. **화합물 A10**(80 g, 229.03 mmol, 53.39% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였고, ^{1}H-NMR에 의해 확인되었다. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6), δ= 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 3H), 0.89 (t, *J*= 7.9 Hz, 2H), 0.02 - -0.03 (m, 9H).

[0750] 단계 1-8: 에틸 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복실레이트(화합물 A11)의 제조를 위한 일반 절차



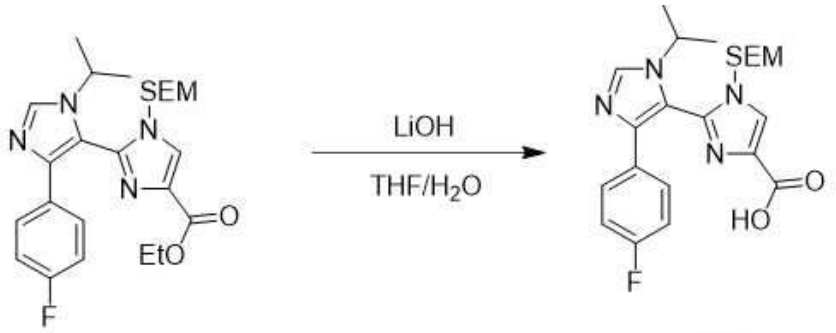
A7 A11

[0751]

[0752] 톨루엔(100 mL) 중 **화합물 A7**(10 g, 20.27 mmol, 1당량) 및 **화합물 A10**(10.62 g, 30.41 mmol, 1.5당량)의 용액

에 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;비스(1-아다만틸)-부틸-포스판(4.07 g, 6.08 mmol, 0.3당량)을 25℃에서 첨가하였고, 이를 N_2로 3회 채웠고 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 1:1)는 **화합물 A7**(Rf=0.4)이 소모되었음을 나타냈고, 새로운 스팟(Rf=0.3)이 검출되었다. LCMS는 **화합물 A7**가 소모되었고 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 이를 여과하고 물(300 ml)에 붓고, 혼합물의 pH를 1N HCl로 3으로 조정하고, 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(300 ml) 및 염수(300 ml)로 세척하고, 여과하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 100:1~1:2)로 정제하였다. **화합물 A11**(20 g, 25.00 mmol, 41.11% 수율, 59.089% 순도)을 황색 오일로서 수득하였고, 이는 LCMS에 의해 확인되었다. **LCMS:** 유지 시간: 0.927분, (M+H) = 473.3.

[0753] 단계 1-9: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복시산(화합물 A12)의 제조를 위한 일반 절차

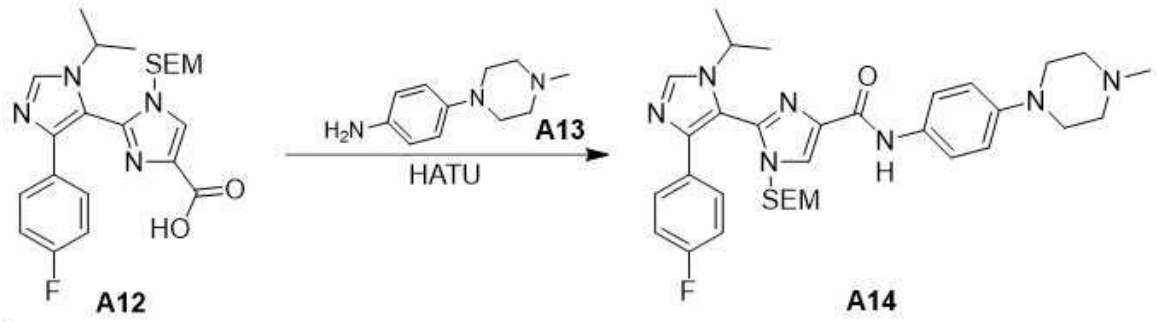


A11 **A12**

[0754]

[0755] THF(60 mL), MeOH(60 mL), 및 H_2O(60 mL) 중 **화합물 A11**(20 g, 42.32 mmol, 1*당량*)의 용액에 LiOH • H_2O(17.76 g, 423.17 mmol, 10*당량*)를 첨가하고, 이를 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 1:1)는 **화합물 A11**이 소모되었음을 나타냈고, 새로운 스팟(Rf=0)이 검출되었다. 미정제물을 진공에서 농축시켜 THF 및 MeOH를 제거하고, 물 0.5 L를 첨가하고, 혼합물의 pH를 1N HCl로 6으로 조정하고, 아세트산에틸(1 L)을 첨가하고, 유기 층을 염수(0.5 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 석유 에테르(70 ml) 및 MTBE(25 m l)로 분쇄하고, 혼합물을 여과하고, 케이크를 석유 에테르(20 ml)로 세척하고 진공에서 건조시키고, 케이크를 역상 HPLC(1% TFA 조건)로 정제하였다. **화합물 A12**(11.5 g, 25.01 mmol, 59.10% 수율, 96.686% 순도)를 황백색 고형분으로서 수득하였고, 이는 LCMS 및 ^{1}H-NMR에 의해 확인되었다. **LCMS:** 유지 시간: 0.877분, (M+H) = 445.2. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6), δ = 13.40 - 11.99 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.27- 7.20 (m, 2H), 5.12 - 4.96 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.33 (br d, *J*= 4.5 Hz, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 6H), 0.68 (br dd, *J*= 5.0 Hz, 8.8 Hz, 2H), 0.03 - -0.02 (m, 9H).

[0756] 단계 1-10: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복사미드(화합물 A14)의 제조를 위한 일반 절차



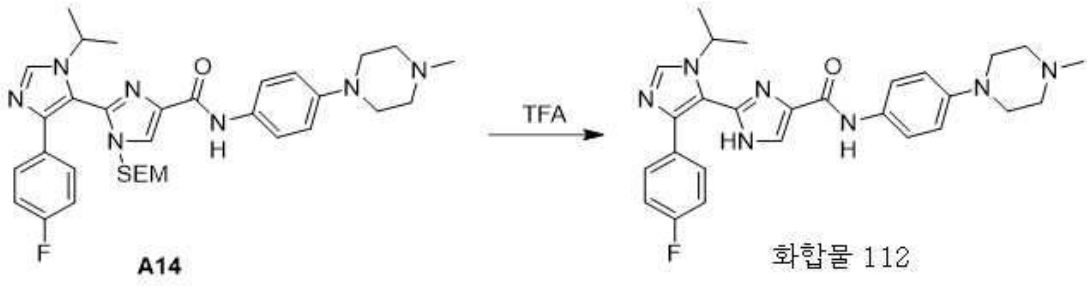
A12 **A14**

[0757]

[0758] DMF(35 mL) 중 **화합물 A12**(3.5 g, 7.87 mmol, 1*당량*) 및 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(**화합물 A13**)(1.81 g, 9.45 mmol, 1.2*당량*)의 용액에 HATU(4.49 g, 11.81 mmol, 1.5*당량*) 및 DIEA(3.05 g, 23.62 mmol, 4.11 mL, 3.0*당량*)를 첨가하고, 이를 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 **화합물 A12**가 소모되었고 원하는 질량이

검출되었음을 나타냈다. 이를 다른 2개의 배치와 합치고, 혼합물을 물(300 mL)에 붓고, 아세트산에틸(300 mL)을 첨가하고, 유기 층을 염수(200 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 다음 단계에서 직접 사용하였다. **화합물 A14**(9 g, 미정제)를 황색 고형분으로서 수득하였고, 이는 LCMS에 의해 확인되었다. **LCMS:** 유지 시간: 0.801분, (M+H) = 618.4.

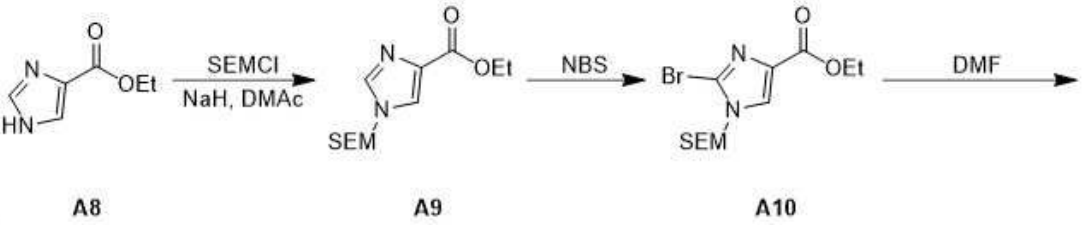
[0759] 단계 1-11: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복사미드(화합물 112)의 제조를 위한 일반 절차



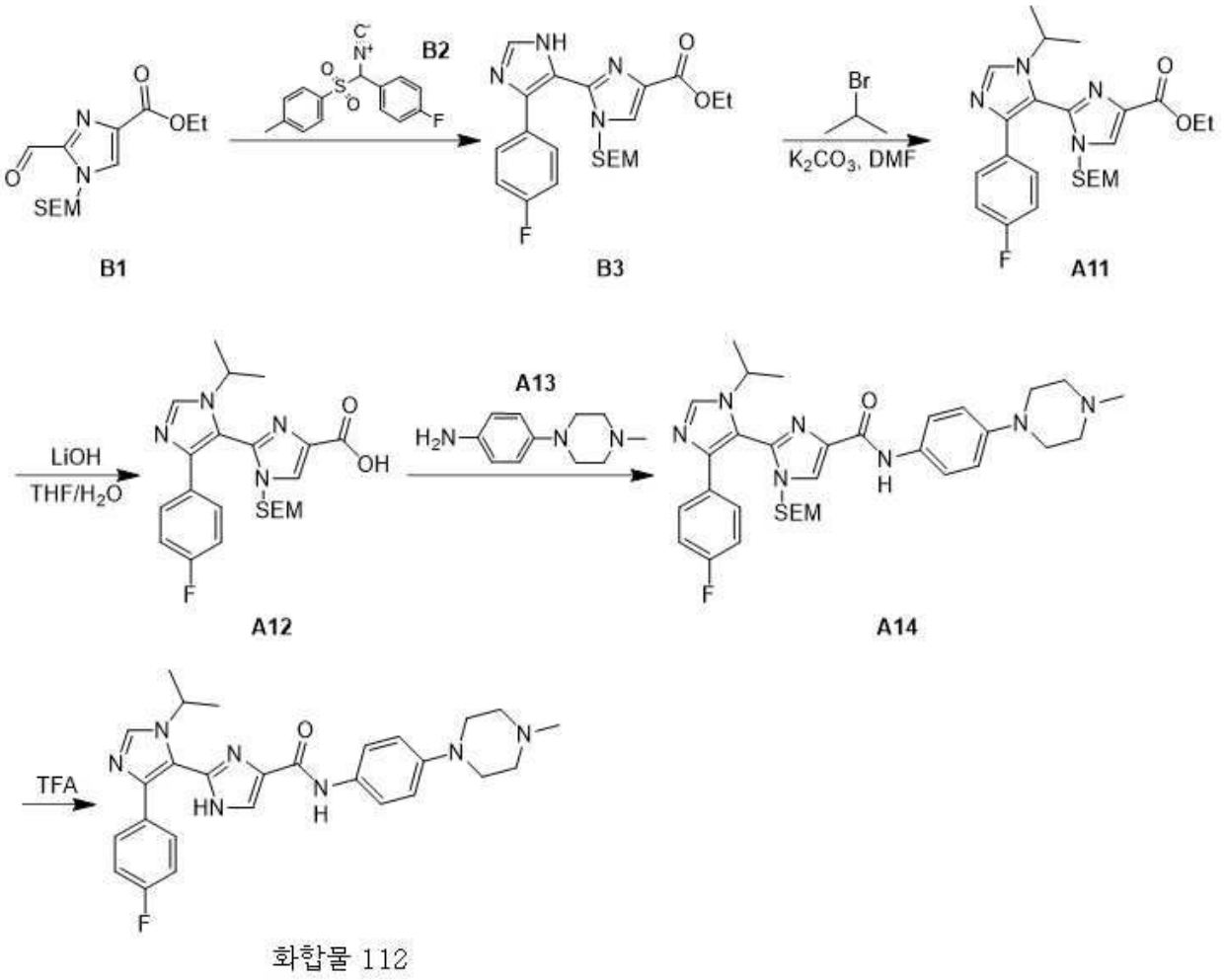
[0760]

[0761] DCM(10 mL) 중 **화합물 A14**(9 g, 14.57 mmol, 1*당량*)의 용액에 TFA(90 mL)를 첨가하고, 이를 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 **화합물 A14**가 소모되었고 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 이를 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 Prep-HPLC(컬럼: Kromasil Eternity XT 250 X 80 mm X 10 um; 이동상: [물(0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; B%: 30%~60%, 15분)로 정제하고 동결건조시켰다. **화합물 112**(4.42 g, 8.45 mmol, 58.03% 수율, 93.215% 순도)를 수득하였고, 이는 ^{1}H-NMR, 및 LCMS에 의해 확인되었다. **LCMS:** 유지 시간: 0.611분, (M+H) = 488.3. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6), δ = 13.64 - 12.60 (m, 1H), 9.67 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (br d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J*= 5.7 Hz, 8.6 Hz, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.89 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 4.26 (td, *J*= 6.7 Hz, 13.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.39 (d, *J*= 6.7 Hz, 6H).

[0762] **실시예 2: 화합물 112에 대한 새로운 합성 경로 1**

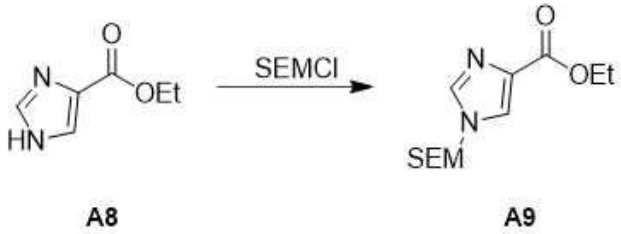


[0763]



[0764]

[0765] 단계 2-1: 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실레이트(화합물 A9)의 제조를 위한 일반 절차



[0766]

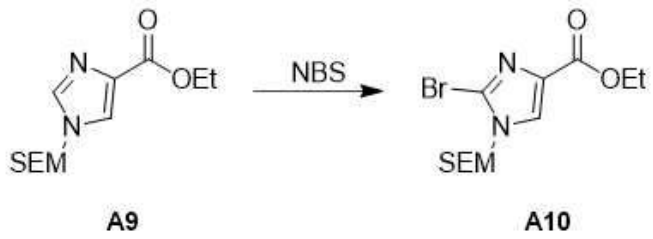
[0767] THF(1 L) 중 NaH(42.81 g, 1.07 몰, 60% 순도, 1.5*당량*)의 현탁액에 에틸 에틸 1H-이미다졸-5-카르복실레이트(**화합물 A8**)(100 g, 713.57 mmol, 1*당량*)를 0℃에서 나누어 첨가하고, 이를 20℃에서 0.5시간 동안 교반하고, SEM-Cl(178.45 g, 1.07 몰, 189.44 mL, 1.5*당량*)을 0℃에서 적가하고, 이를 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 1:1)는 **화합물 A8**(Rf=0.1)이 완전히 소모되었고 새로운 스팟(Rf=0.3)이 검출되었음을 나타냈다. 이를 포화 NH_4Cl(1 L) 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트(1 L)로 추출하고, 유기 층을 염수(1 L)로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과하였고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 10:1~0:1)로 정제하였다. **화합물 A9** (136 g, 502.96 mmol, 70.48% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였고, 이는 ^{1}H-NMR 에 의해 확인되었다. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, 클로로폼-d), δ= 7.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 1.44 - 1.38 (m, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 3H), 0.02 - -0.02 (m, 9H).

[0768] 단계 2-1의 추가 예시: 화합물 A8의 에틸 에스테르기는 메틸 에스테르, n-PrOH 에스테르, i-PrOH 에스테르, t-

BuOH 에스테르, 페닐 에스테르, 벤질 에스테르, p-메톡시벤질 에스테르 등으로 교체될 수 있다.

[0769] 보호기 SEM은 상업적으로 이용 가능한 보호기, 예를 들어, 메틸옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, Cbz(벤질옥시카르보닐), Boc(터트-부톡시카르보닐), Fmoc(9-플루오레닐메틸옥시카르보닐), Alloc(알릴옥시카르보닐), Teoc(2-(트리메틸실릴)에틸옥시카르보닐), Troc(2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐), Tos(파라-톨루엔설포닐), Tfa(2,2,2-트리플루오로아세틸), Trt(트리틸), Dmb(2,4-디메토시벤질), Pmb(p-메톡시벤질), Bn(벤질)으로 교체될 수 있다.

[0770] 단계 2-2: 에틸 2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(화합물 A10)의 제조를 위한 일반 절차

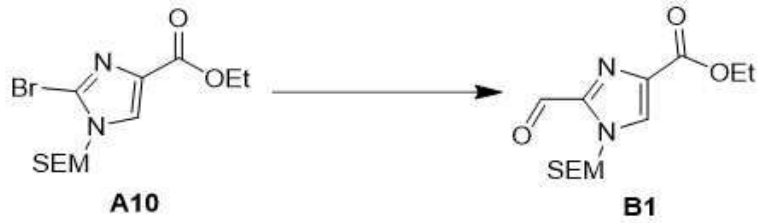


A9 **A10**

[0771]

[0772] $CHCl_3$(1 L) 중 에틸 **화합물 A9**(116 g, 429.00 mmol, 1*당량*)의 용액에 NBS(83.99 g, 471.89 mmol, 1.1*당량*) 및 AIBN(8.45 g, 51.48 mmol, 0.12*당량*)을 첨가하였고, 이를 65℃에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 3:1)는 **화합물 A9**(Rf=0.1)가 소모되었음을 나타냈고, 새로운 피크(Rf=0.4)가 검출되었다. 반응 혼합물을 염수(1 L)로 급냉시켰고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과하였고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 20:1~2:1)로 정제하였다. **화합물 A10**(80 g, 229.03 mmol, 53.39% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였고, 이는 ^{1}H-NMR에 의해 확인되었다. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 3H), 0.89 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 0.02 - -0.03 (m, 9H).

[0773] 단계 2-3: 에틸 2-포르밀-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(화합물 B1)의 제조를 위한 일반 절차



A10 **B1**

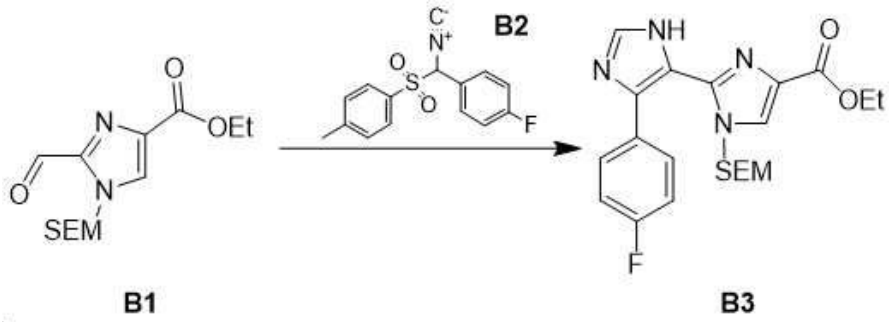
[0774]

[0775] THF(300 mL) 중 **화합물 A10** (28 g, 80.16 mmol, 1*당량*)의 용액에 *i*-PrMgCl(2 M, 120.24 mL, 3*당량*)을 -40℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 DMF(35.16 g, 480.97 mmol, 37.01 mL, 6*당량*)를 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. HPLC는 **화합물 A10**이 소모되었음을 나타냈다. LCMS는 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 혼합물을 1N HCl(500 mL)에 부었다. 혼합물을 EA(300 mL X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1~3:1)로 정제하였다. **화합물 B1**(15 g, 50.27 mmol, 62.71% 수율)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 LCMS 및 ^{1}H-NMR로 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.955분, (M+H) = 299.2. **^{1}H-NMR:** 400 MHz, 클로로폼-d), δ= 8.03 - 7.95 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 8H).

[0776] 일부 경우에, 브롬-금속 교환 반응을 위한 강한 염기 i-PrMgCl은 상업적으로 이용 가능한 강한 염기, 예를 들어 LDA, n-BuLi, t-BuLi, LiHMDS, KHMDS, i-PrMgBr, MeMgCl, MeMgBr, EtMgCl, EtMgBr 등으로 교체될 수 있다.

[0777] DMF는 다른 포르밀화 시약, 예를 들어 N,N-디에틸포름아미드 등으로 교체될 수 있다.

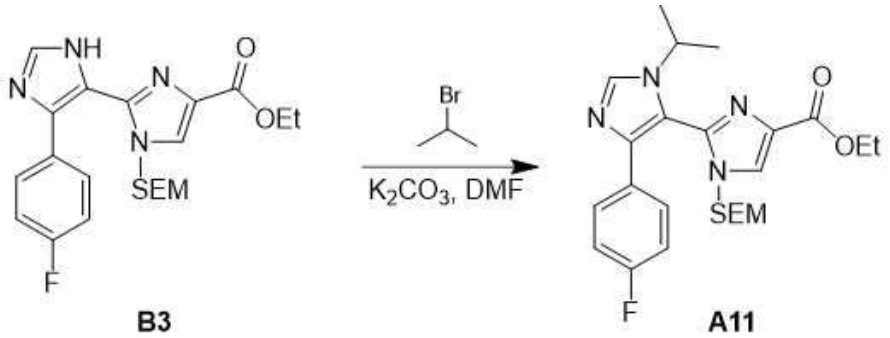
[0778] 단계 2-4: 에틸 5'-(4-플루오로페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,3'H-[2,4'-비이미다졸]-4-카르복실레이트(화합물 B3)의 제조를 위한 일반 절차



[0779]

[0780] THF(200 mL) 중 **화합물 B1**(12.5 g, 41.89 mmol, 1 *당량*)의 혼합물에 $NH_3 \bullet H_2O$(22.73 g, 162.11 mmol, 24.97 mL, 25% 순도, 3.87 *당량*)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 **화합물 B2**(14.54 g, 50.27 mmol, 1.2*당량*) 및 DIEA(16.24 g, 125.67 mmol, 21.89 mL, 3*당량*)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA=0:1)는 **화합물 B1**이 소모되었고 새로운 스팟(Rf=0.3)이 검출되었음을 나타냈다. 잔류물을 물(150 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(150 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(200 mL X 1)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1~0:1)로 정제하였다. **화합물 B3**(10 g, 22.51 mmol, 53.74% 수율, 96.914% 순도)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 LCMS로 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.799분, (M+H) = 431.2.

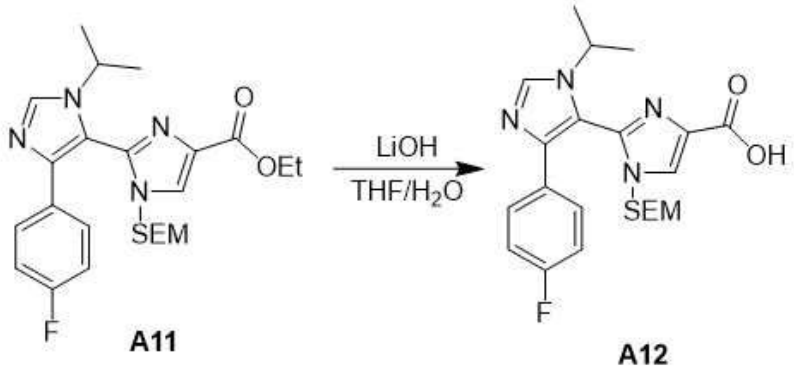
[0781] 단계 2-5: 에틸 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복실레이트(화합물 A11)의 제조를 위한 일반 절차



[0782]

[0783] DMF(60 mL) 중 **화합물 B3**(10 g, 23.23 mmol, 1*당량*)의 혼합물에 K_2CO_3(9.63 g, 69.68 mmol, 3*당량*) 및 2-브로모프로판(8.57 g, 69.68 mmol, 6.54 mL, 3*당량*)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 **화합물 B3**이 소모되었고 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 잔류물을 얼음물(500 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(200 mL X 1)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA=1:1~1:5)로 정제하였다. **화합물 A11**(7.6 g, 미정제)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 LCMS 및 ^{1}H-NMR로 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.826분, (M+H) = 473.3. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.30 (s, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.27 (br dd, *J*=5.6, 8.8 Hz, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 5.03 - 4.83 (m, 2H), 4.29 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.06 (br s, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 1.39 (br s, 6H), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.61 - 0.50 (m, 2H), -0.07 - -0.14 (m, 9H).

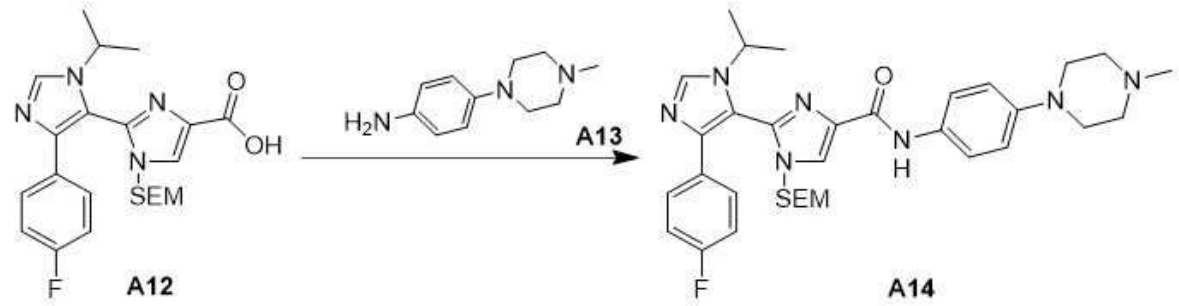
[0784] 단계 2-6: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복시산(화합물 A12)의 제조를 위한 일반 절차



[0785]

[0786] THF(80 mL) 및 H_2O(16 mL) 중 **화합물 A11**(7.6 g, 16.08 mmol, 1*당량*)의 혼합물에 LiOH(2.70 g, 112.56 mmol, 7*당량*)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 소모되었음을 나타내었고,원하는 질량이 검출되었다. 잔류물을 1 N HCl 수용액으로 산성화시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제 화합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. **화합물 A12**(6.1 g, 미정제)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 LCMS 및 ^{1}H-NMR로 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.763분, (M+H) = 445.3. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 - 8.76 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 - 7.16 (m, 4H), 5.00 (br s, 2H), 4.16 (td, *J*=6.8. 13.2 Hz, 1H), 3.21 (br s, 2H), 1.43 (br d, *J*=6.8 Hz, 6H), 0.53 (br d, *J*=3.2 Hz, 2H), -0.04 - -0.15 (m, 9H).

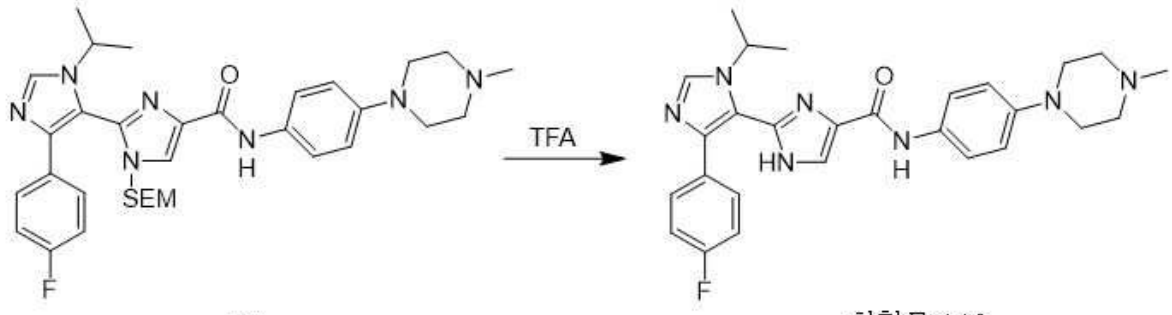
[0787] : 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복사미드(화합물 A14)의 제조를 위한 일반 절차



[0788]

[0789] DMF(50 mL) 중 **화합물 A12**(6.5 g, 14.62 mmol, 1*당량*) 및 **화합물 A13**(4.19 g, 21.93 mmol, 1.5*당량*)의 혼합물에 HATU(8.34 g, 21.93 mmol, 1.5*당량*) 및 DIEA(5.67 g, 43.86 mmol, 7.64 mL, 3*당량*)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 **화합물 A12**가 소모되었고 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 잔류물을 물(500 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(150 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제 화합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. **화합물 A14**(9 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하고, 이를 LCMS로 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.753분, (M+H) = 618.4.

[0790] 단계 2-8: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복사미드(화합물 112)의 제조를 위한 일반 절차



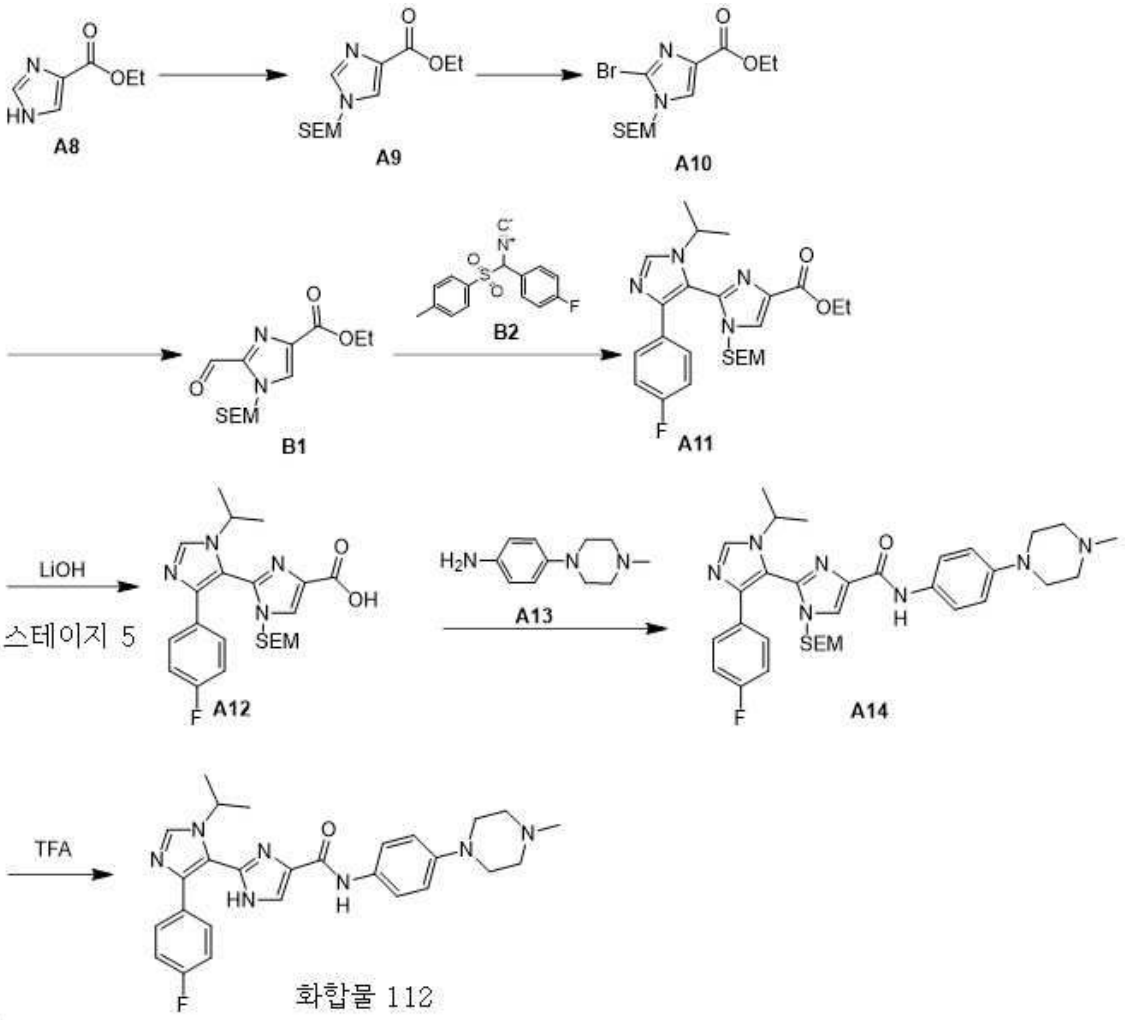
A14 화합물 112

[0791]

[0792] DCM(10 mL) 중 **화합물 A14**(9 g, 14.57 mmol, 1*당량*)의 용액에 TFA(90 mL)를 첨가하고, 이를 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 **화합물 A14**가 소모되었고 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 이를 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 Prep-HPLC(컬럼: Kromasil Eternity XT 250 X 80 mm X 10 um; 이동상: [물(0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; B%: 30%~60%, 15분)로 정제하고 동결건조시켰다. **화합물 112**(4.42 g, 8.45 mmol, 58.03% 수율, 93.215% 순도)를 수득하였고, 이는 ^{1}H-NMR, 및 LCMS에 의해 확인되었다. **LCMS:** 유지 시간: 0.611분, (M+H) = 488.3. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.64 - 12.60 (m, 1H), 9.67 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J*=5.7, 8.6 Hz, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.89 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.26 (td, *J*=6.7, 13.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.39 (d, *J*=6.7 Hz, 6H).

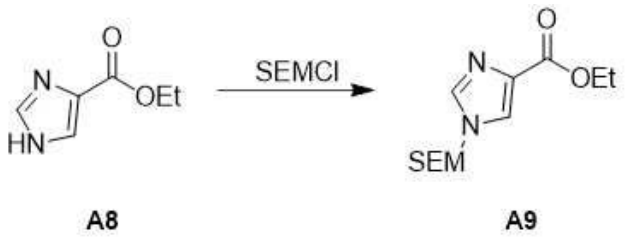
[0793] **실시예 3: 화합물 112에 대한 새로운 합성 경로 2**

[0794] **화합물 A8**의 이미다졸 고리를 SEM기에 의해 보호한 다음, C-2 위치에서 브롬화하여 **화합물 A10**을 수득하였다. 브롬-마그네슘을 그리냐드 시약과 교환한 다음, DMF와 반응시켜 2-포르밀기를 도입하였다. **화합물 B2**와의 아이소니트릴 화학 반응은 일 단계에서 이미다졸 고리를 구축하여 **화합물 A11**을 수득하였다. 에스테르기의 가수분해 및 **화합물 A13**과의 축합 반응은 **화합물 A14**를 수득하였다. SEM기를 탈보호한 후 최종 화합물을 수득하였다.



[0795]

[0796] 단계 3-1: 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실레이트(화합물 A9)의 제조를 위한 일반 절차



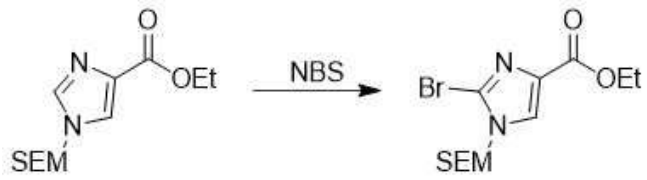
[0797]

[0798] THF(1 L) 중 NaH(42.81 g, 1.07 몰, 60% 순도, 1.5*당량*)의 현탁액에 에틸 에틸 1H-이미다졸-5-카르복실레이트(**화합물 A8**)(100 g, 713.57 mmol, 1*당량*)를 0℃에서 나누어 첨가하고, 이를 20℃에서 0.5시간 동안 교반하고, SEM-Cl(178.45 g, 1.07 몰, 189.44 mL, 1.5*당량*)을 0℃에서 적가하고, 이를 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 1:1)는 **화합물 A8**(Rf=0.1)이 완전히 소모되었고 새로운 스팟(Rf=0.3)이 검출되었음을 나타냈다. 이를 포화 NH_4Cl(1 L) 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트(1 L)로 추출하고, 유기 층을 염수(1 L)로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과하였고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 10:1~0:1)로 정제하였다. **화합물 A9** (136 g, 502.96 mmol, 70.48% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였고, 이는 ^{1}H-NMR에 의해 확인되었다. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, 클로로폼-d), δ= 7.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 1.44 - 1.38 (m, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 3H), 0.02 - -0.02 (m, 9H).

[0799] 일부 경우에, **화합물 A8**의 에틸 에스테르기는 메틸 에스테르, n-PrOH 에스테르, i-PrOH 에스테르, t-BuOH 에스테르, 페닐 에스테르, 벤질 에스테르, p-메톡시벤질 에스테르 등으로 교체될 수 있다.

[0800] 보호기 SEM은 상업적으로 이용 가능한 보호기, 예를 들어, 메틸옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, Cbz(벤질옥시카르보닐), Boc(터트-부톡시카르보닐), Fmoc(9-플루오레닐메틸옥시카르보닐), Alloc(알릴옥시카르보닐), Teoc(2-(트리메틸실릴)에틸옥시카르보닐), Troc(2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐), Tos(파라-톨루엔설포닐), Tfa(2,2,2-트리플루오로아세틸), Trt(트리틸), Dmb(2,4-디메토시벤질), Pmb(p-메톡시벤질), Bn(벤질)으로 교체될 수 있다.

[0801] 단계 3-2: 에틸 2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(화합물 A10)의 제조를 위한 일반 절차

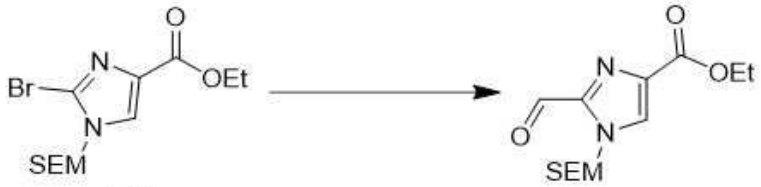


A9 **A10**

[0802]

[0803] $CHCl_3$(1 L) 중 에틸 **화합물 A9**(116 g, 429.00 mmol, 1*당량*)의 용액에 NBS(83.99 g, 471.89 mmol, 1.1*당량*) 및 AIBN(8.45 g, 51.48 mmol, 0.12*당량*)을 첨가하였고, 이를 65℃에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 3:1)는 **화합물 A9**(Rf=0.1)가 소모되었음을 나타냈고, 새로운 피크(Rf=0.4)가 검출되었다. 반응 혼합물을 염수(1 L)로 급냉시켰고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과하였고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 20:1~2:1)로 정제하였다. **화합물 A10**(80 g, 229.03 mmol, 53.39% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였고, 이는 ^{1}H-NMR에 의해 확인되었다. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 3H), 0.89 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 0.02 - -0.03 (m, 9H).

[0804] 단계 3-3: 에틸 2-포르밀-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(화합물 B1)의 제조를 위한 일반 절차



A10 **B1**

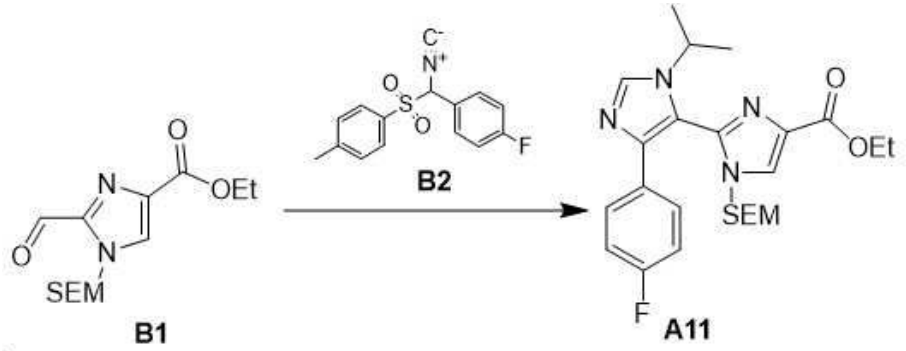
[0805]

[0806] THF(300 mL) 중 **화합물 A10** (28 g, 80.16 mmol, 1*당량*)의 용액에 *i*-PrMgCl(2 M, 120.24 mL, 3*당량*)을 -40℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 DMF(35.16 g, 480.97 mmol, 37.01 mL, 6*당량*)를 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. HPLC는 **화합물 A10**이 소모되었음을 나타냈다. LCMS는 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 혼합물을 1N HCl(500 mL)에 부었다. 혼합물을 EA(300 mL X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1~3:1)로 정제하였다. **화합물 B1**(15 g, 50.27 mmol, 62.71% 수율)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 LCMS 및 ^{1}H-NMR로 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.955분, (M+H) = 299.2. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, 클로로폼-d), δ= 8.03 - 7.95 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 8H).

[0807] 일부 경우에, 브롬-금속 교환 반응을 위한 강한 염기 i-PrMgCl은 상업적으로 이용 가능한 강한 염기, 예를 들어 LDA, n-BuLi, t-BuLi, LiHMDS, KHMDS, i-PrMgBr, MeMgCl, MeMgBr, EtMgCl, EtMgBr 등으로 교체될 수 있다.

[0808] 일부 경우에, DMF는 다른 포르밀화 시약, 예를 들어 N,N-디에틸포름아미드 등으로 교체될 수 있다.

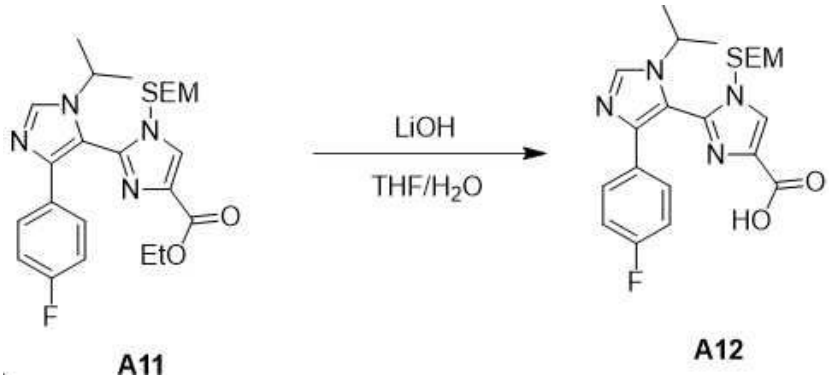
[0809] 단계 3-4: 에틸 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복실레이트(화합물 A11)의 제조를 위한 일반 절차



[0810]

[0811] THF(20 mL) 중 **화합물 B1**(5 g, 16.76 mmol, 1당량)의 혼합물에 i-PrNH$_2$(3.96 g, 67.02 mmol, 5.76 mL, 4당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 **화합물 B2**(5.82 g, 20.11 mmol, 1.2당량) 및 DIEA(6.50 g, 50.27 mmol, 8.76 mL, 3당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 81.7%의 **화합물 A11**이 형성되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 80 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 용리액 0~100% 에틸아세테이트/석유 에테르 구배 @ 120 mL/분)로 정제하였다. **화합물 A11**(6.17 g, 13.05 mmol, 77.91% 수율, 100% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

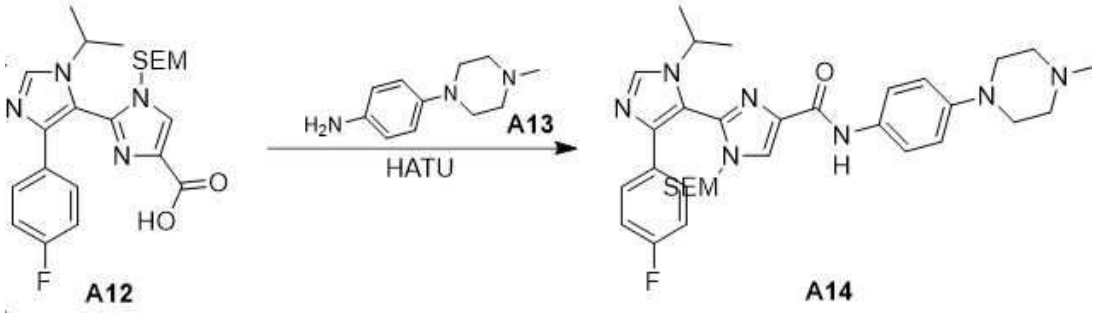
[0812] 단계 3-5: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복시산(화합물 A12)의 제조를 위한 일반 절차



[0813]

[0814] THF(80 mL) 및 H_2O(16 mL) 중 ***화합물 A11***(7.6 g, 16.08 mmol, 1당량)의 혼합물에 LiOH(2.70 g, 112.56 mmol, 7당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 소모되었음을 나타내었고,원하는 질량이 검출되었다. 잔류물을 1 M HCl 수용액으로 산성화시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제 화합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ***화합물 A12***(6.1 g, 미정제)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 LCMS 및 ^{1}H-NMR로 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.763분, (M+H) = 445.3. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6), δ = 8.98 - 8.76 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 - 7.16 (m, 4H), 5.00 (br s, 2H), 4.16 (td, *J*= 6.8, 13.2 Hz, 1H), 3.21 (br s, 2H), 1.43 (br d, *J*= 6.8 Hz, 6H), 0.53 (br d, *J*= 3,2 Hz, 2H), -0.04 - -0.15 (m, 9H).

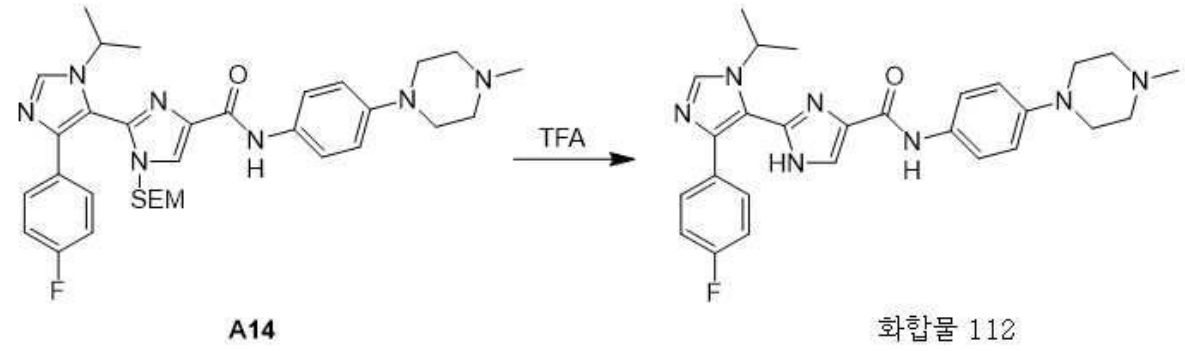
[0815] 단계 3-6: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복사미드(화합물 A14)의 제조를 위한 일반 절차



[0816]

[0817] DMF(50 mL) 중 ***화합물 A12***(6.5 g, 14.62 mmol, 1*당량*) 및 **화합물 A13**(4.19 g, 21.93 mmol, 1.5*당량*)의 혼합물에 HATU(8.34 g, 21.93 mmol, 1.5*당량*) 및 DIEA(5.67 g, 43.86 mmol, 7.64 mL, 3*당량*)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 **화합물 A12**가 소모되었고 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 잔류물을 물(500 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(150 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제 화합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. **화합물 A14**(9 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하고, 이를 LCMS로 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.753분, (M+H) = 618.4.

[0818] 단계 3-7: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복사미드(화합물 112)의 제조를 위한 일반 절차

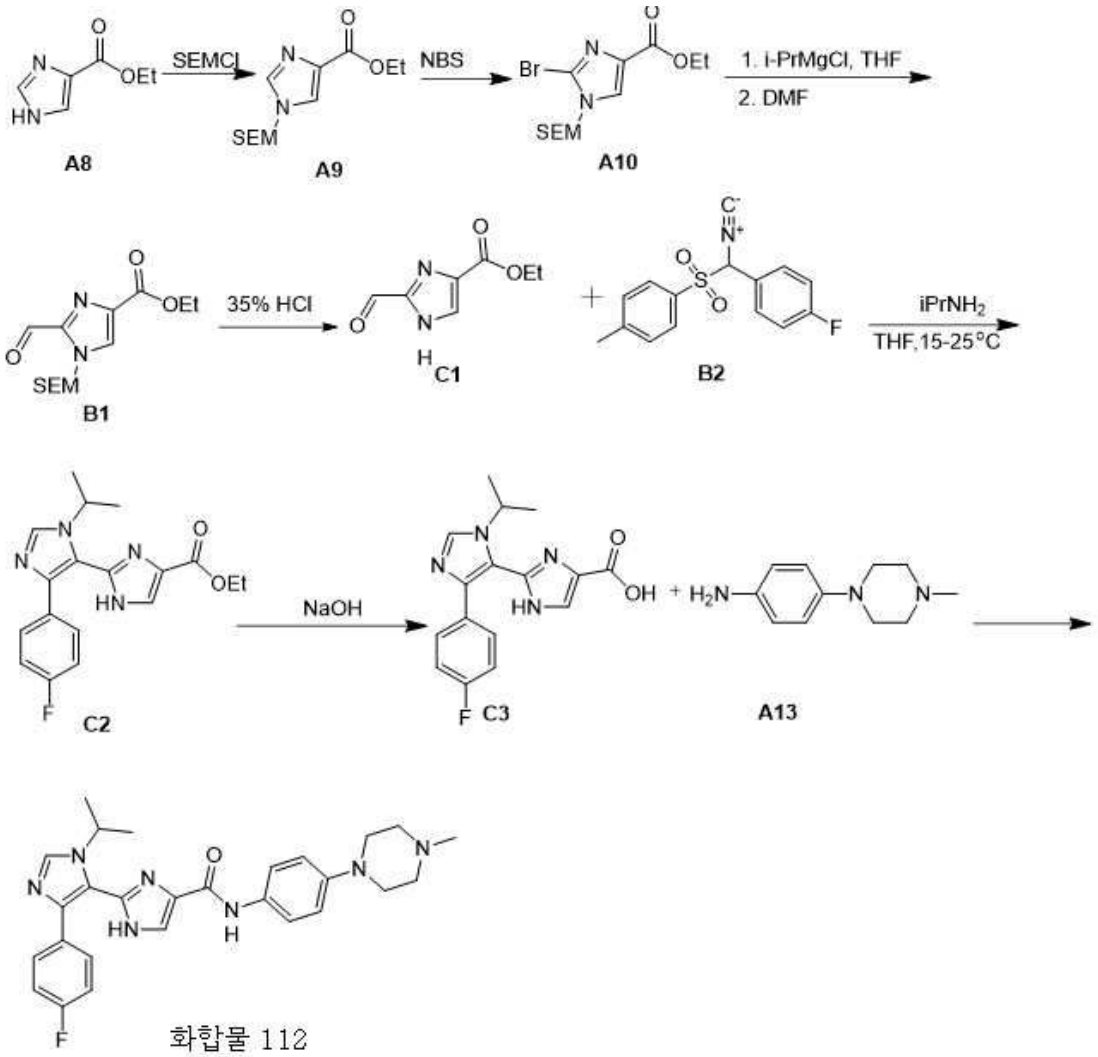


[0819]

[0820] CH_2Cl_2(2 mL) 중 ***화합물 A14***(9 g, 14.57 mmol, 1 당량)의 혼합물에 TFA(30.80 g, 270.12 mmol, 20.00 mL, 18.54 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 ***화합물 A14***가 소모되었고 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 pH =8이 될 때까지 염기화시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL X 4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하였다. 화합물 112(3.04 g, 6.20 mmol, 42.58% 수율, 99.492% 순도)를 황백색 고형분으로서 수득하고, 이를 LCMS 및 ^{1}H-NMR로 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.683분, (M+H) = 488.2. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.14 - 12.98 (m, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67(d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.14 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.40 (d, *J*=6.4 Hz, 6H).

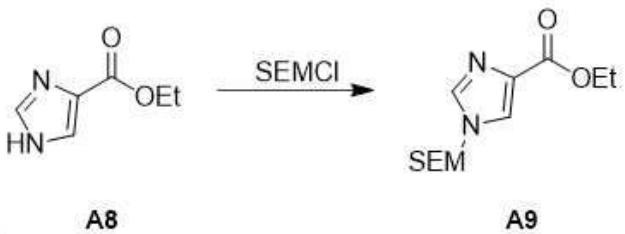
[0821] **실시예 4: 화합물 112에 대한 새로운 합성 경로 3.**

[0822] **화합물 A8**에서 **화합물 B1**로의 합성은 새로운 경로 1과 동일하였다. **화합물 B1**을 탈보호한 다음, **화합물 B2**와 아이소니트릴 화학 반응을 하여 한 단계에서 이미다졸 고리를 구축하였다. 에스테르기의 가수분해 및 **화합물 A13**과의 축합 반응을 통해 목표 **화합물 112**를 수득하였다.



[0823]

[0824] 단계 4-1: 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실레이트(화합물 A9)의 제조를 위한 일반 절차



[0825]

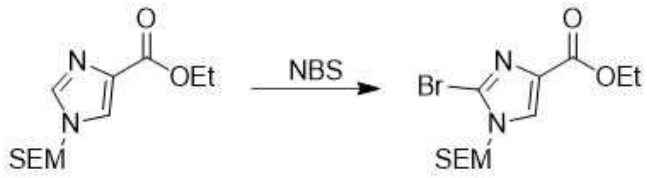
[0826] THF(1 L) 중 NaH(42.81 g, 1.07 몰, 60% 순도, 1.5*당량*)의 현탁액에 에틸 1H-이미다졸-5-카르복실레이트(**화합물 A8**)(100 g, 713.57 mmol, 1*당량*)를 0℃에서 나누어 첨가하고, 이를 20℃에서 0.5시간 동안 교반하고, SEM-Cl(178.45 g, 1.07 몰, 189.44 mL, 1.5*당량*)을 0℃에서 적가하고, 이를 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 1:1)는 **화합물 A8**(Rf=0.1)이 완전히 소모되었고 새로운 스팟(Rf=0.3)이 검출되었음을 나타냈다. 이를 포화 NH_4Cl(1 L) 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트(1 L)로 추출하고, 유기 층을 염수(1 L)로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과하였고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 10:1~0:1)로 정제하였다. **화합물 A9** (136 g, 502.96 mmol, 70.48% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였고, 이는 ^{1}H-NMR에 의해 확인되었다. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, 클로로폼-d), δ= 7.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 1.44 - 1.38 (m, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 3H), 0.02 - -0.02 (m, 9H).

[0827] 일부 경우에, 화합물 A8의 에틸 에스테르기는 메틸 에스테르, n-PrOH 에스테르, i-PrOH 에스테르, t-BuOH 에스

테르, 벤질 에스테르, 벤질메틸 에스테르, 4-메틸벤질메틸 에스테르 등으로 교체될 수 있다.

[0828] 보호기 SEM은 상업적으로 이용 가능한 보호기, 예를 들어, 메틸옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, Cbz(벤질옥시카르보닐), Boc(터트-부톡시카르보닐), Fmoc(9-플루오레닐메틸옥시카르보닐), Alloc(알릴옥시카르보닐), Teoc(2-(트리메틸실릴)에틸옥시카르보닐), Troc(2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐), Tos(파라-톨루엔설포닐), Tfa(2,2,2-트리플루오로아세틸), Trt(트리틸), Dmb(2,4-디메토시벤질), Pmb(p-메톡시벤질), Bn(벤질)으로 교체될 수 있다.

[0829] 단계 4-2: 에틸 2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(화합물 A10)의 제조를 위한 일반 절차

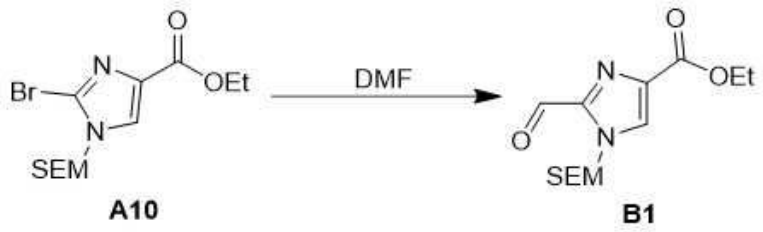


A9 **A10**

[0830]

[0831] $CHCl_3$(1 L) 중 **화합물 A9**(116 g, 429.00 mmol, 1*당량*)의 용액에 NBS(83.99 g, 471.89 mmol, 1.1*당량*) 및 AIBN(8.45 g, 51.48 mmol, 0.12*당량*)을 첨가하였고, 이를 65℃에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA 3:1)는 **화합물 A9**(Rf=0.1)가 소모되었음을 나타냈고, 새로운 피크(Rf=0.4)가 검출되었다. 반응 혼합물을 염수(1 L)로 급냉시켰고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과하였고 진공 중에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EA 20:1~2:1)로 정제하였다. **화합물 A10**(80 g, 229.03 mmol, 53.39% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였고, 이는 ^{1}H-NMR에 의해 확인되었다. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 3H), 0.89 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 0.02 - -0.03 (m, 9H).

[0832] 단계 4-3: 에틸 2-포르밀-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(화합물 B1)의 제조를 위한 일반 절차



A10 **B1**

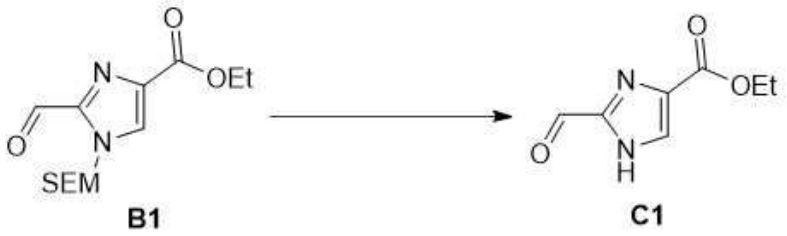
[0833]

[0834] THF(300 mL) 중 **화합물 A10** (28 g, 80.16 mmol, 1*당량*)의 용액에 *i*-PrMgCl(2 M, 120.24 mL, 3*당량*)을 -40℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 DMF(35.16 g, 480.97 mmol, 37.01 mL, 6*당량*)를 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. HPLC는 **화합물 A10**이 소모되었음을 나타냈다. LCMS는 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 혼합물을 1N HCl(500 mL)에 부었다. 혼합물을 EA(300 mL X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1~3:1)로 정제하였다. **화합물 B1**(15 g, 50.27 mmol, 62.71% 수율)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 LCMS 및 ^{1}H-NMR로 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.955분, (M+H) = 299.2. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, 클로로폼-d), δ= 8.03 - 7.95 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 8H).

[0835] 일부 경우에, 브롬-금속 교환 반응을 위한 강한 염기 i-PrMgCl은 상업적으로 이용 가능한 강한 염기, 예를 들어 LDA, n-BuLi, t-BuLi, LiHMDS, KHMDS, i-PrMgBr, MeMgCl, MeMgBr, EtMgCl, EtMgBr 등으로 교체될 수 있다.

[0836] DMF는 다른 포르밀화 시약, 예를 들어 N,N-디에틸포름아미드 등으로 교체될 수 있다.

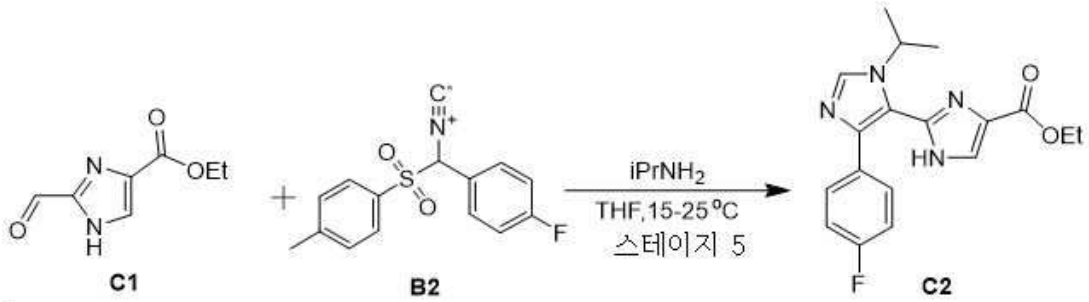
[0837] 단계 4-4: 에틸 2-포르밀-1H-이미다졸-4-카르복실레이트(화합물 C1)의 제조를 위한 일반 절차



[0838]

[0839] 2-MeTHF(80 mL) 중 **화합물 B1**(40 g, 134.04 mmol, 1*당량*)의 혼합물에 36.5% HCl 수용액(90 mL, 9.1*당량*)을 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 6-8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 15% NaOH 수용액(333 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액(270 mL)으로 pH를 7~8로 조정하였다. EA(200 mL)로 다섯 번 수성 층을 분리하고 추출한다. 모든 유기상을 합치고 농축시켜 40℃ 미만에서 건조시키고 EtOH(40 mL)를 채운다. H_2O(400 mL)를 **화합물 C1**의 EtOH 현탁액에 15~25℃에서 적가하고 -5~5℃에서 16시간 동안 교반한 다음, H_2O로 여과 세척하였다. 습식 케이크를 45~55℃에서 20시간 동안 건조시킨다. 검정 수율은 85%이다. LCMS로 구조를 확인하였다. **LCMS:** (M+H) = 169.2.

[0840] 단계 4-5: 에틸 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복실레이트(화합물 C2)의 제조를 위한 일반 절차



[0841]

[0842] **화합물 C1**(100 g, 0.59 몰, 1 당량) 및 THF(1 L)를 R1에 채우고, i-$PrNH_2$(140.7 g, 2.38 몰, 4 *당량*)를 첨가하고, 혼합물을 15~25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 화합물 B2(172.1 g, 0.59 몰, 1.0*당량*)를 15~25℃에서 충진한다. 혼합물을 15~25℃에서 2~11시간 동안 교반하였다. 500 mL MTBE 및 1 L의 공정수를 반응 혼합물에 첨가하였다. 그 다음, 혼합물의 pH를 35% HCl 수용액으로 1~2로 조정하고 분리하였다. 유기상을 500 mL 3.5% HCl 수용액으로 두 번 세척하였다. 수성상을 합치고 30% NaOH 수용액으로 pH 7~8로 조정한다. 습식 케이크를 여과하고 45~55℃에서 12~24시간 동안 건조시킨다. 검정 수율은 89%이다. LCMS로 구조를 확인하였다. **LCMS:** (M+H) = 343.2.

[0843] 일부 경우에, 화합물 B2의 4-MePh 기는 상업적으로 이용 가능하거나 용이하게 제조된 다른 치환된 페닐기로 교체될 수 있고, 치환기는 H, F, Cl, Br, 메틸, 메톡시 등일 수 있다.

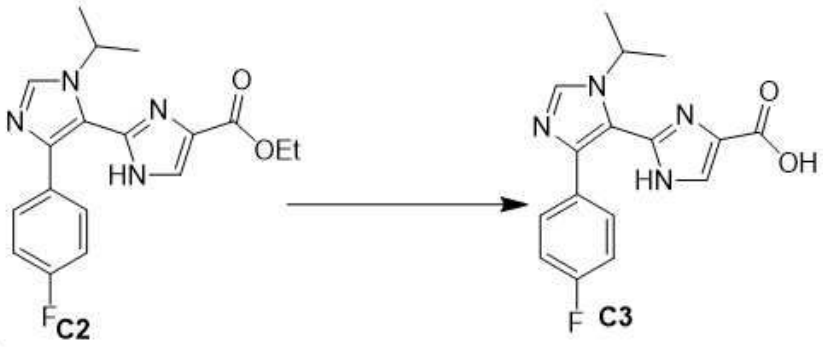
[0844] 반응 용매는 상업적으로 이용 가능한 용매, 예를 들어 THF, 2-MeTHF, 톨루엔, 1,4-디옥산, 1,2-DCE, DCM, DMF, DMAc, NMP, DMSO, 아세톤, 아세토니트릴, EtOH, MeOH, i-PrOH, t-BuOH 등 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0845] 유기 염기, 예를 들어 TEA, DIEA 등을 첨가하여 반응을 가속화할 수도 있다.

[0846] 반응 온도는 -20℃ 내지 110℃일 수 있다.

[0847] 결정화 용매는 다음 용매로부터 선택될 수 있다: EA, IPAc, MTBE, THF, Me-THF, 에틸 에테르, n-헵탄, n-헥산, 메틸시클로헥산, 석유 에테르, MeOH, EtOH, i-PrOH, 아세톤, 아세토니트릴 등, 및 이들의 조합.

[0848] 단계 4-6: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복시산(화합물 C3)의 제조를 위한 일반 절차



[0849]

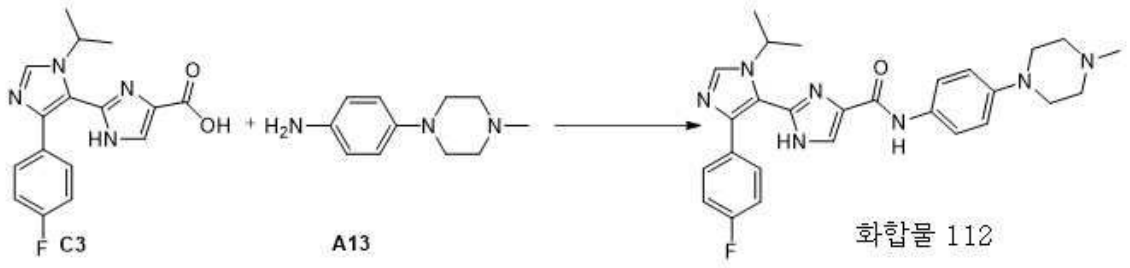
[0850] **화합물 C2**(100 g, 0.29 몰, 1 당량) 및 1,4-디옥산(500 mL)을 반응기에, 13.48% NaOH 수용액 (346.7 g, 1.17 몰, 4당량)을 첨가하고, 혼합물을 75~85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 20~50℃로 냉각시키고, 700 mL의 공정수를 반응 혼합물에 첨가하였다. 그 다음, 20~50℃에서 36~39% HCl 수용액(115 g, 1.17 몰, 4.0 당량)을 충진한다. 반응기를 0~10℃로 조정하고 0~10℃에서 2~4시간 동안 교반한다. 그 다음, 습식 케이크를 여과하고 150 mL의 공정 물로 세척한다. 습식 케이크를 50~55℃에서 24시간 동안 건조시킨다. 검정 수율은 90%이다. LCMS로 구조를 확인하였다. **LCMS:** (M+H) = 315.2.

[0851] 가수분해 반응을 위한 염기성 NaOH는 KOH, LiOH, $Ca(OH)_2$, K_2CO_3, $KHCO_3$, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, K_3PO_4, K_2HPO_4, KH_2PO4, Na_3PO_4, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4 등으로 교체될 수 있다.

[0852] 반응 용매는 1,4-디옥산, MeOH, EtOH, i-PrOH, n-PrOH, THF, 물 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0853] 반응 온도는 -20 내지 110℃일 수 있다.

[0854] 단계 4-7: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복사미드(화합물 112)의 제조를 위한 일반 절차



[0855]

[0856] THF(790 mL) 중 화합물 C3(79 g, 76.4% 검정, 0.192 몰, 1.0 당량)의 현탁액에 Et_3N(77.6 g, 0.77 몰, 4.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 15~25℃에서 30~60분 동안 교반한 다음, -5~5℃로 냉각시켰다. 화합물 A13(47.7 g, 0.25 몰, 1.3 당량)을 첨가한 다음, 50% T_3P EA 용액(183 g, 0.29 몰, 1.5 당량)을 -5~5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물이 완전히 전환될 때까지 혼합물을 -5~5℃에서 교반하였다. EA(560 mL) 및 560 mL 5% Na_2SO_4 수용액을 채운 다음 교반하고 분리하였다. 수성상을 240 mL EA 및 400 mL THF로 추출하였다. 유기상을 합친 다음, 7% $NaHCO_3$(560 mL) 및 물(560 mL)로 세척하였다. 생성된 유기상을 CUNO(12 g 활성 케이크)를 통해 탈색한 다음, EtOH(560 mL)로 전환한 다음, 물(800 mL)을 15~25℃에서 적가하였다. 혼합물을 15~25℃에서 2~4시간 동안 교반한 다음, 여과하고 물(400 mL)로 세척하였다. 습식 케이크를 45~55℃에서 400 mL THF로 용해시킨 다음, 물(800 mL)을 20~30℃에서 적가하였다. 혼합물을 20~30℃에서 4~10시간 동안 교반한 다음, 여과하고 물(400 mL)로 세척하였다. 케이크를 진공 하에 45~60℃에서 16~24시간 동안 건조시켜 99.85% 순도 및 78.8% 검정 수율의 36.9 g의 목표 화합물 112를 수득하였다. LCMS 및 ^{1}H-NMR로 구조를 확인하였다. LCMS: 유지 시간: 0.683분, (M+H) = 488.2. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.14 - 12.98 (m, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.90 (t, J=9.0 Hz, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 4H), 2.47 - 2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H) 1.40 (d, J=6.4 Hz, 6H).

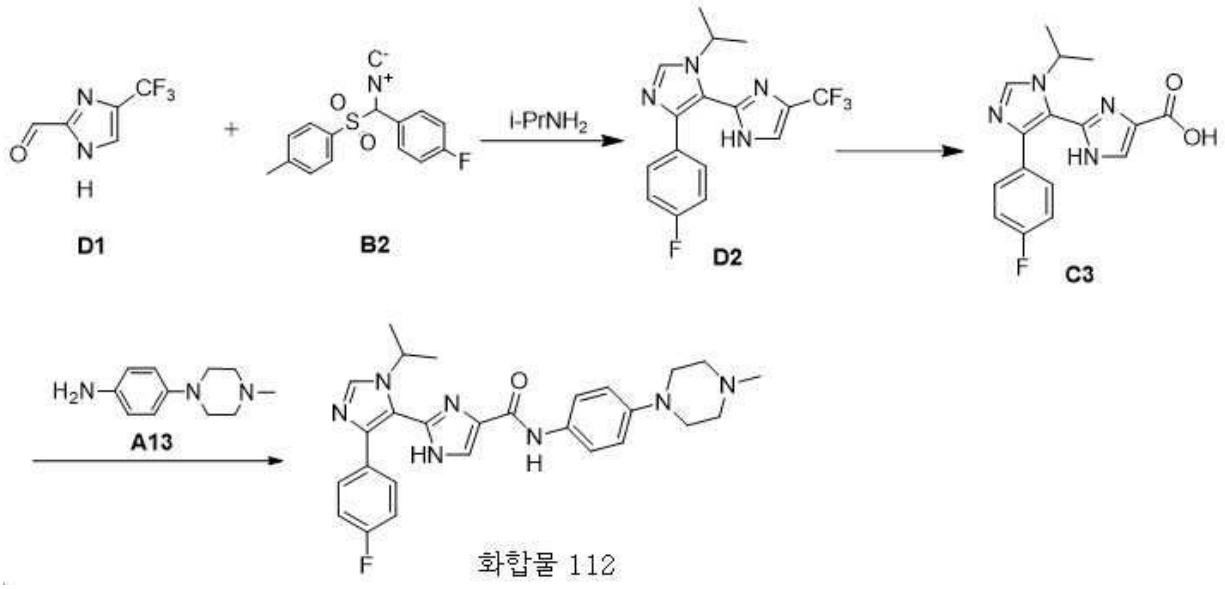
[0857] 축합 시약 T_3P는 상용 가능한 축합 시약, 예를 들어, HATU, EDCI, PyBOP, HBTU, DPPA, CDI 등으로 교체될 수 있

다.

[0858] T_3P/EA 용액은 다른 T_3P 용액, 예를 들어, T_3P, T_3P/THF 용액, T_3P/2-MeTHF 용액, T_3P/IPAc 용액으로 교체될 수 있다.

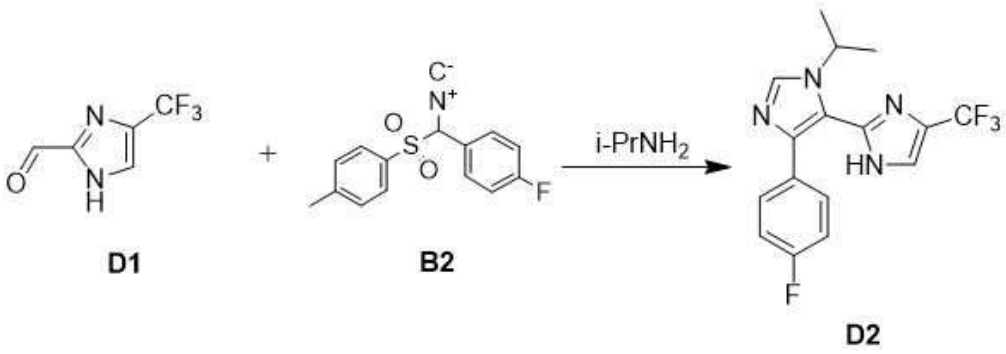
[0859] **실시예 5: 화합물 112에 대한 새로운 합성 경로 4**

[0860] **화합물 B2** 및 i-PrNH2와의 **화합물 D1** 간의 아이소니트릴 화학 반응을 통해 **화합물 D2**를 수득하였다. CF_3기를 카르복실산기로 가수분해한 다음 **화합물 A13**과 축합시켜 목표 화합물을 수득하였다.



[0861]

[0862] 단계 5-1: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-4-(트리플루오로메틸)-1H,3'H-2,4'-비이미다졸(화합물 D2)의 제조를 위한 일반 절차



[0863]

[0864] **화합물 D1**은 WO2009084614A1에 보고된 절차에 따라 제조하였다.

[0865] THF(70.0 mL) 중 **화합물 D1**(10.0 g, 60.94 mmol, 1 당량)의 혼합물에 i-$PrNH_2$(14.41 g, 243.78 mmol, 4.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1~2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 **화합물 B2**(18.51 g, 67.05 mmol, 1.05 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 완전히 전환될 때까지 혼합물을 20℃에서 2~6시간 동안 교반하였다. EA(50 mL) 및 물(50 mL)을 채웠다. 혼합물의 pH를 36% HCl 수용액 (11.5 g)으로 5~6으로 조정한 다음 분리하였다. 유기상을 10% Na_2CO_3(40 g) 수용액으로 pH를 9~10으로 조정한 다음 분리하였다. 유기상을 5% Na_2CO_3(20 g) 수용액으로 세척한 다음 분리하였다. 유기상을 EA 용액(30 mL)으로 전환시킨 다음, n-헵탄(30 mL)을 채웠다. 현탁액을 진공 하에 45℃ 미만에서 약 30 mL로 농축시킨 다음, n-헵탄(50 mL)을 15~25℃에서 적가하였다. 혼합물을 2.0시간 동안 0~10℃로 냉각시키고, 0~10℃에서 4~6시간 동안 교반한 다음, 여과하고 n-헵탄(20 mL)으로 세척하였다. 습식 케이크를 진공 하에 40~50℃에서 10~18시간 동안 건조시켰다. 검정 수율은 91%이다. LCMS로 구조를 확인하였다. **LCMS:** (M+H) =339.2.

[0866] 추가 예시로서, 반응 조건은 다음과 같이 조정될 수 있다:

[0867] **화합물 D1**의 CF_3 기는 $CR^{A1}R^{A2}R^{A3}$으로 교체될 수 있고, R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3}은 동일하거나 상이한 기일 수 있으며, F, Cl, Br, OMe, OEt, 예를 들어, CBr_3, CCl_3, CF_2Cl, $CFCl_2$, CF_2Br, $CFBr_2$, $C(OMe)_3$, $C(OEt)_3$ 등으로부터 선택된다.

[0868] 화합물 B2의 4-MePh 기는 상업적으로 이용 가능하거나 용이하게 제조된 다른 치환된 페닐기로 교체될 수 있고, 치환기는 H, F, Cl, Br, 메틸, 메틸옥시 등일 수 있다.

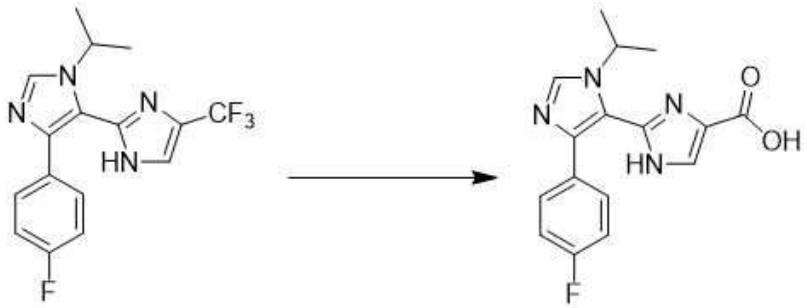
[0869] 반응 용매는 상업적으로 이용 가능한 용매, 예를 들어 THF, 2-MeTHF, 톨루엔, 1,4-디옥산, 1,2-DCE, DCM, DMF, DMAc, NMP, DMSO, 아세톤, 아세토니트릴, EtOH, MeOH, i-PrOH, t-BuOH 등 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0870] 유기 염기, 예를 들어 TEA, DIEA 등을 첨가하여 반응을 가속화할 수도 있다.

[0871] 반응 온도는 -20℃ 내지 110℃일 수 있다.

[0872] 결정화 용매는 다음의 용매일 수 있다: EA, IPAc, MTBE, THF, Me-THF, 에틸 에테르, n-헵탄, n-헥산, 메틸시클로헥산, 석유 에테르, MeOH, EtOH, i-PrOH, 아세톤, 아세토니트릴 등 및 이들의 조합.

[0873] 단계 5-2: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복시산(화합물 C3)의 제조를 위한 일반 절차



D2 C3

[0874] .

[0875] MeOH(50 mL) 중 **화합물 D2**(10.0 g, 29.56 mmol, 1 당량)의 혼합물에 물(50 mL)에 용해된 NaOH(7.09 g, 177.36 mmol, 6.0당량)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 **화합물 D2**가 완전히 소모될 때까지 60~70℃에서 16시간 동안 교반하였다. HCl 수용액을 첨가하여 혼합물을 pH 4.7~5.5로 조정하고 여과하였다. 케이크를 물(20 g)로 세척한 다음, 물(100 g)로 35~45℃에서 6~8시간 동안 슬러리화하고, 15~25℃에서 4~6시간 동안 교반하였다. 습식 케이크를 여과하고 진공 하에 40~50℃에서 12~18시간 동안 건조시켰다. 검정 수율은 90%이다. LCMS로 구조를 확인하였다.

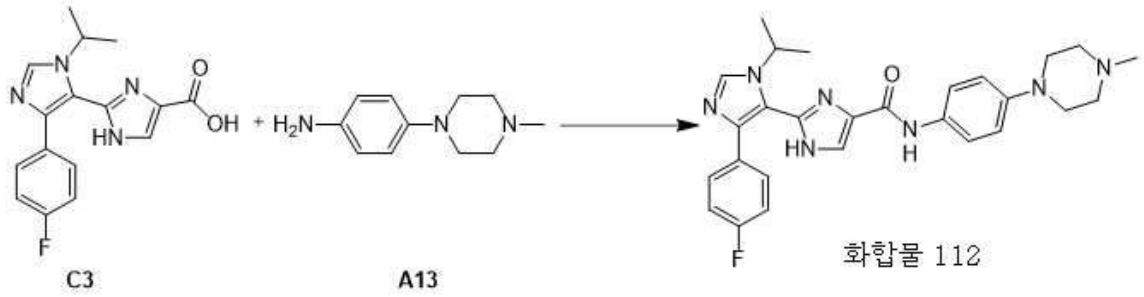
[0876] **LCMS:** (M+H) =315.3.

[0877] 일부 경우에, 가수분해 반응을 위한 염기성 NaOH는 KOH, LiOH, $Ca(OH)_2$, K_2CO_3, $KHCO_3$, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, K_3PO_4, K_2HPO4, KH_2PO_4, Na_3PO_4, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4 등으로 교체될 수 있다.

[0878] 반응 용매는 1,4-디옥산, MeOH, EtOH, i-PrOH, n-PrOH, THF, 물 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0879] 반응 온도는 -20 내지 110℃일 수 있다.

[0880] 단계 5-3: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-이소프로필-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복사미드(화합물 112)의 제조를 위한 일반 절차



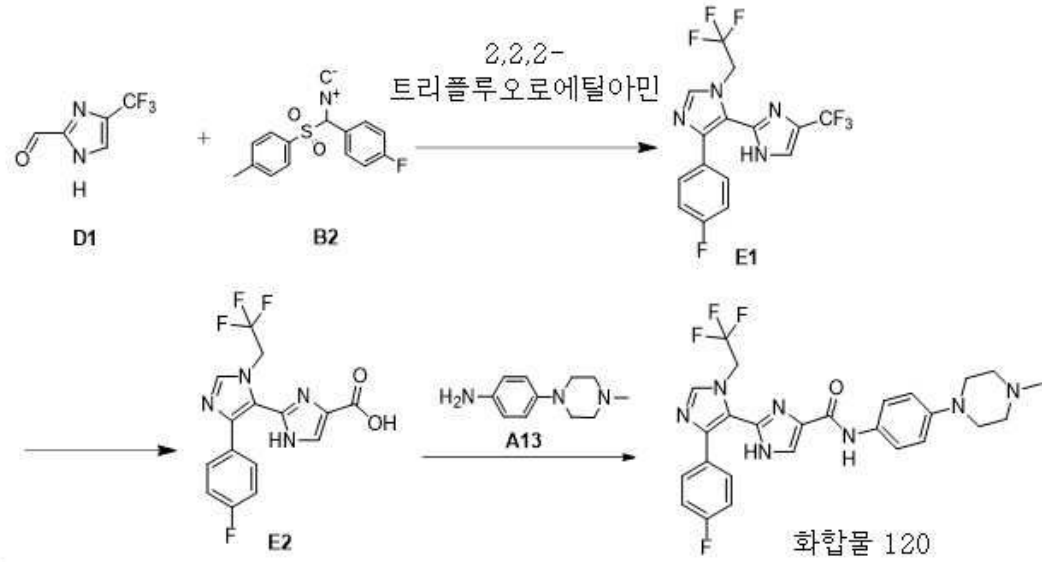
[0881]

[0882] THF(790 mL) 중 **화합물 C3**(79 g, 1.0 당량, 76.4% 검정, 0.192 몰)의 현탁액에 Et_3N(77.6 g, 0.77 몰, 4.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 15~25℃에서 30~60분 동안 교반한 다음, -5~5℃로 냉각시켰다. **화합물 A13**(47.7 g, 0.25 몰, 1.3 당량)을 첨가한 다음, 50% T3P EA 용액(183 g, 0.29 몰, 1.5 당량)을 -5~5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물이 완전히 전환될 때까지 혼합물을 -5~5℃에서 교반하였다. EA(560 mL) 및 560 mL 5% Na_2SO_4 수용액을 채운 다음 교반하고 분리하였다. 수성상을 240 mL EA 및 400 mL THF로 추출하였다. 유기상을 합친 다음, 7% $NaHCO_3$(560 mL) 및 물(560 mL)로 세척하였다. 생성된 유기상을 CUNO(12 g 활성 케이크)를 통해 탈색한 다음, EtOH(560 mL)로 전환한 다음, 물(800 mL)을 15~25℃에서 적가하였다. 혼합물을 15~25℃에서 2~4시간 동안 교반한 다음, 여과하고 물(400 mL)로 세척하였다. 습식 케이크를 45~55℃에서 400 mL THF로 용해시킨 다음, 물(800 mL)을 20~30℃에서 적가하였다. 혼합물을 20~30℃에서 4~10시간 동안 교반한 다음, 여과하고 물(400 mL)로 세척하였다. 케이크를 진공 하에 45~60℃에서 16~24시간 동안 건조시켜 99.85% 순도 및 78.8% 검정 수율의 36.9 g의 목표 **화합물 112**를 수득하였다. LCMS 및 ^{1}H-NMR로 구조를 확인하였다. **LCMS:** 유지 시간: 0.683분, (M+H) = 488.2. **^{1}H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.14 - 12.98 (m, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.90 (t, J=9.0 Hz, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 4H), 2.47 - 2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H) 1.40 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[0883] 일부 경우에, 축합 시약 T_3P는 상용 가능한 축합 시약, 예를 들어 HATU, EDCI, PyBOP, HBTU, DPPA, CDI 등으로 교체될 수 있다.

[0884] T_3P/EA 용액은 다른 T_3P 용액, 예를 들어, T_3P, T_3P/THF 용액, T_3P/2-MeTHF 용액, T_3P/IPAc 용액으로 교체될 수 있다.

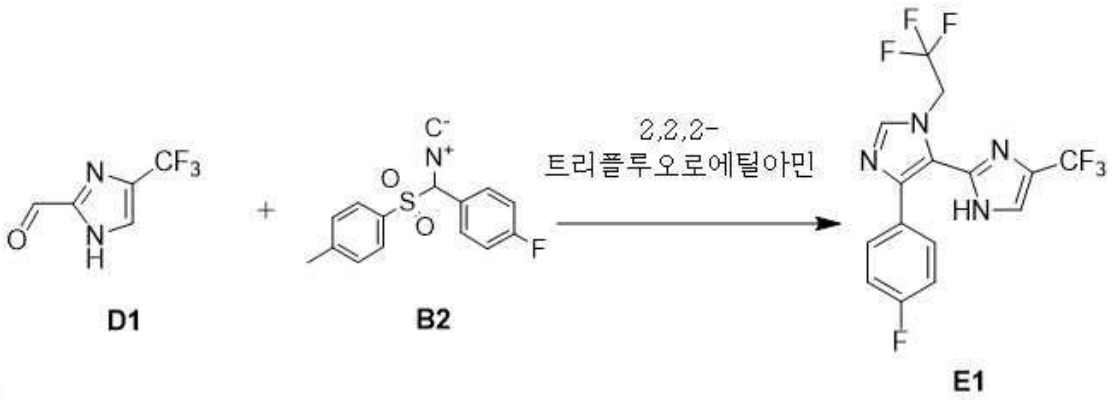
[0885] **실시예 6: 화합물 112의 새로운 경로 4는 화합물 120의 합성에도 사용될 수 있다.**



[0886]

[0887] **화합물 B2**와 **2,2,2-트리플루오로에틸아민**과의 **화합물 D1** 간의 아이소니트릴 화학 반응을 통해 **화합물 E1**을 수득하였다. CF_3기를 카르복실산기로 가수분해한 다음 **화합물 A13**과 축합시켜 목표 **화합물 120**을 수득하였다.

[0888] 단계 6-1: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-네오펜틸-4-(트리플루오로메틸)-1H,3'H-2,4'-비이미다졸(화합물 E1)의 제조를 위한 일반 절차

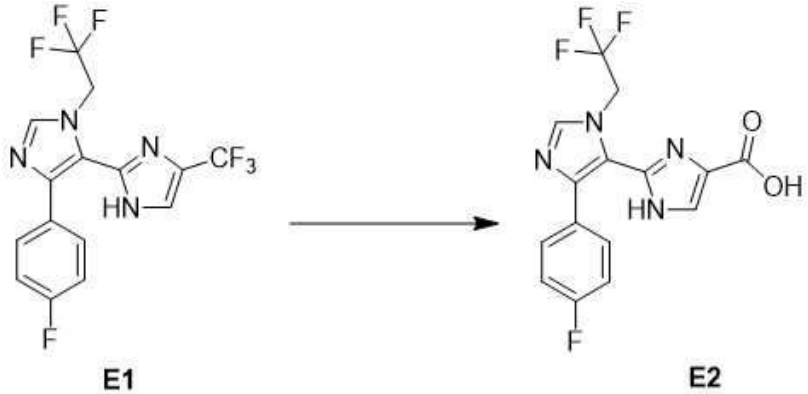


[0889]

[0890] **화합물 D1**은 WO2009084614A1에 보고된 절차에 따라 제조하였다.

[0891] THF(1 L) 중 **화합물 D1**(100 g, 0.61 몰, 1.0 당량)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에탄아민(362 g, 3.7 몰, 6.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 15~25℃에서 3~4시간 동안 교반한 다음, DIEA(315 g, 2.4 몰, 4.0 당량) 및 **화합물 B2**(194 g, 0.67 몰, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 30~35℃에서 40~50시간 동안 교반한 다음, 2,2,2-트리플루오로에탄아민(122 g, 1.22 몰, 2.0 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 HPLC로 판단된 반응이 완료될 때까지 30~35℃에서 교반하였다. 그 다음, MTBE(500 g) 및 물(700 g)을 20~25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물의 pH를 35% HCl(170 g) 수용액으로 5~7로 조정한 다음 교반하고 분리하였다. 생성된 수성상을 MTBE(500 g)로 다시 추출하였다. 수득된 유기층을 합치고 물(500 g)로 세척한 다음 농축시키고 증류에 의해 톨루엔(100 mL)으로 전환시켰다. 생성된 혼합물을 가열하고 40~45℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 10~15℃로 서서히 냉각시켰다. MCH(365 g)를 서서히 첨가한 다음 0~5℃로 서서히 냉각시켰다. MCH(365 g)를 0~5℃에서 서서히 첨가한 다음, 6~14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 케이크를 MCH(150 mL)로 세척하였다. 케이크를 진공 하에 45~55℃에서 건조시켜 고형분 A를 수득하였다. 검정 수율은 85%이다. LCMS로 구조를 확인하였다. **LCMS:** (M+H) =367.2.

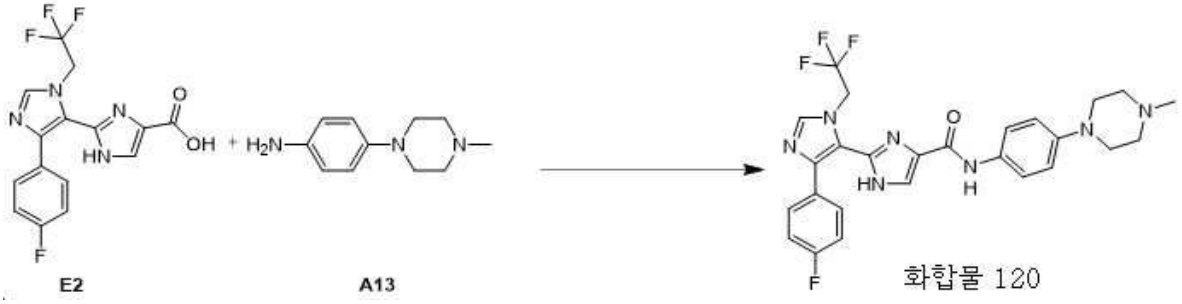
[0892] 단계 6-2: 5'-(4-플루오로페닐)-3'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복시산(화합물 E2)의 제조를 위한 일반 절차



[0893]

[0894] MeOH(600 mL) 중 **화합물 E1**(100 g, 0.27 몰, 1.0 당량)의 혼합물에 9.56% NaOH(697 g, 1.67 몰, 6.1 당량) 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 가열하고, HPLC가 반응이 완전히 전환되었다고 판단할 때까지 50~55℃에서 교반하였다. 물(500 mL)을 첨가하고, 혼합물을 35% HCl 수용액을 사용하여 PH 4~5로 조정하였다. 혼합물을 15~25℃에서 2~4시간 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 물(200 mL)로 두 번 세척한 다음, 진공 하에 40~50℃에서 12~18시간 동안 건조시켜 고형 **화합물 E2**를 수득하였다. 검정 수율은 90%이다. LCMS로 구조를 확인하였다. **LCMS:** (M+H) =355.2.

[0895] 단계 6-3: 5'-(4-플루오로페닐)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H,3'H-[2,4'-바이이미다졸]-4-카르복사미드(화합물 120)의 제조를 위한 일반 절차

[0896] 

[0897] THF(850 mL)로 **화합물 E2**(100 g, 0.28 몰, 1.0 당량)의 현탁액을 두 번 증류하여 수분 함량을 감소시킨다. THF(1 L) 중 **화합물 E2**의 현탁액에 Et_3N(114 g, 1.13 몰, 4.0당량) 및 **화합물 A13**(80.9 g, 0.42 몰, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 15~25℃에서 30~60분 동안 교반한 다음, -5~5℃로 냉각시켰다. **화합물 A13**(72.8 g, 0.38 몰, 1.35당량)을 첨가한 다음, 50% T_3P EA 용액(121 g, 0.38 몰, 1.35당량)을 -5~5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물이 완전히 전환될 때까지 혼합물을 -5~5℃에서 교반하였다. EA (630 mL), 5% Na_2SO_4 수용액(354 g) 및 물(320 g)을 채운 다음 교반하고 분리하였다. 수성상을 EA(250 mL) 및 THF(450 mL)로 추출하였다. 유기상을 합친 다음, 7% $NaHCO_3$(700 g*2) 및 물(475 g*2)로 세척하였다. 세척된 수성상을 합치고 EA(70 g*2)로 추출하였다. 유기상을 합치고 CUNO(15 g 활성 케이크)를 통해 탈색하였다. THF(450 g)를 CUNO(0.15 g 활성 케이크)로 세척하고, **화합물 120** EA/THF 용액을 합쳤다. **화합물 120** EA/THF 용액을 농축시키고 EtOH(700 mL)로 전환시킨 다음, 물(1050 mL)을 15~25℃에서 적가하였다. 혼합물을 15~25℃에서 2~4시간 동안 교반한 다음, 여과하고 물(200 g)로 세척하였다. 케이크를 진공 및 20~50% RH 하에 30~60℃에서 10~18시간 동안 건조시켰다. 검정 수율은 75%이다. LCMS로 구조를 확인하였다. **LCMS:** (M+H) = 528.2.

[0898] 전술한 바와 같이, 실시예 2 내지 6의 절차는 짧은 합성 경로, 비교적 높은 수율, 및 스케일 업이 용이할 수 있다. 또한, 비이미다졸 코어를 형성하기 위해 스틸 커플링에 필요한 Sn 시약은 실시예 2 내지 6의 절차에서 필요하지 않다.

[0899] 또한, 실시예 2 내지 6의 절차에 대한 품질 관리를 수행하는 것이 용이하다.

[0900] 본원에 설명된 실시예 및 구현예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 이들의 관점에서의 다양한 변형 또는 변경이 당업자에게 제안될 것이고, 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함될 것임을 이해해야 한다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.