



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0123678
(43) 공개일자 2012년11월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 409/12 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7021312
(22) 출원일자(국제) 2011년01월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년08월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/021279
(87) 국제공개번호 WO 2011/088303
국제공개일자 2011년07월21일
(30) 우선권주장
61/295,576 2010년01월15일 미국(US)

(71) 출원인
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
카날레스, 에다
미국 94401 캘리포니아주 샌 마티오 에이피티. 9
터너 테라스 419
종, 리, 에스.
미국 94560 캘리포니아주 뉴어크 마스텐 드라이브
37469
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

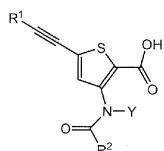
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **플라비비리다에 바이러스의 억제제**

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 에스테르를 제공한다. 제공된 화합물, 조성물 및 방법은 플라비비리다에 바이러스 감염, 특히 C형 간염 감염의 치료에 유용하다.

<화학식 I>



(72) 발명자

클라크, 마이클, 오닐 한라한

미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 시스톰 드
라이브 545

도플러, 에드워드

미국 94587 캘리포니아주 유니온 시티 로얄 앤 드
라이브 2607

라저워드, 스코트, 이.

미국 94115 캘리포니아주 샌 프란시스코 스코트 스
트리트 #1 930

류, 월라드

미국 94403 캘리포니아주 샌 마티오 오버랜드 드라
이브 1437

메르쓰만, 마이클

미국 94002 캘리포니아주 벨몬트 칼몬트 드라이브
2603

모르가넬리, 필립, 앤쏘니

미국 94609 캘리포니아주 오클랜드 웨스터 스트리
트 3923

왓킨스, 월리엄, 제이.

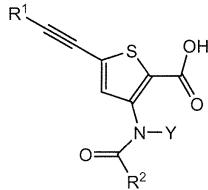
미국 95070 캘리포니아주 사라토가 힐탑 웨이
14275

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 은 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로시클릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 각각의 치환된 R^1 은 하나 이상의 Q^1 로 치환되고;

각각의 Q^1 은 독립적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-OP(O)R^{11}R^{12}$, $-P(O)R^{11}R^{12}$, $-P(O)OR^{11}R^{12}$, $-P(O)(OR^{11})OR^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐옥시, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴옥시, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤�테로시클릴옥시, 임의로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴, 임의로 치환된 $-C(O)-3$ 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릴, $-OH$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)OR^{10}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $-C(=NR^{13})OR^{10}$, $-NR^{10}C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{10}$ 및 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^{13} 은 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬, $-CN$, $-C(O)R^{14}$, $-CHO$ 및 $-S(O)_2R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{14} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;

여기서, 각각의 치환된 Q^1 , 치환된 R^{10} , 치환된 R^{11} , 치환된 R^{12} , 치환된 R^{13} 또는 치환된 R^{14} 는 독립적으로 하나 이상의 Q^6 으로 치환되고;

R^2 는 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 각각의 치환된 R^2 는 하나 이상의 Q^2 로 치환되고;

각각의 Q^2 는 독립적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(O)R^{21}$, $-NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{20}S(O)R^{21}$, $-NR^{20}S(O)_2R^{21}$, $-OP(O)R^{21}R^{22}$, $-P(O)R^{21}R^{22}$, $-P(O)OR^{21}R^{22}$, $-P(O)(OR^{21})OR^{22}$, $-C(O)NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐옥시, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴옥시, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤�테로시클릴옥시, 임의로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴, 임의로 치환된 $-C(O)-3$ 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릴, $-OH$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(O)OR^{20}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$, $-C(=NR^{23})OR^{20}$, $-NR^{20}C(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}C(O)OR^{20}$ 및 $-OC(O)NR^{21}R^{22}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{20} , R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^{23} 은 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬, $-CN$, $-C(O)R^{24}$, $-CHO$ 및 $-S(O)_2R^{24}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{24} 는 개별적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;

여기서, 각각의 치환된 Q^2 , 치환된 R^{20} , 치환된 R^{21} , 치환된 R^{22} , 치환된 R^{23} 또는 치환된 R^{24} 는 독립적으로 하나 이상의 Q^6 으로 치환되고;

Y 는 $-R^3-L-Het$, $-N(R^4)(R^5)$ 또는 $-R^6=NOR^7$ 이고;

R^3 은 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬렌, C_{2-12} 알케닐렌, 치환된 C_{2-12} 알케닐렌, C_{2-12} 알키닐렌, 치환된 C_{2-12} 알키닐렌,

C_{3-12} 시클로알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬렌, C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴렌, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬렌 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 각각의 치환된 R^3 은 하나 이상의 Q^3 으로 치환되고;

각각의 Q^3 은 독립적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{30}$, $-S(O)R^{30}$, $-S(O)_2R^{30}$, $-S(O)_2NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NR^{30}S(O)R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_2R^{31}$, $-OP(O)R^{31}R^{32}$, $-P(O)R^{31}R^{32}$, $-P(O)OR^{31}R^{32}$, $-P(O)(OR^{31})OR^{32}$, $-C(O)NR^{31}R^{32}$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐옥시, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴옥시, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤�테로시클릴옥시, 임의로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴, 임의로 치환된 $-C(O)-3$ 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릴, $-OH$, $-NR^{31}R^{32}$, $-C(O)OR^{30}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{33})NR^{31}R^{32}$, $-C(=NR^{33})OR^{30}$, $-NR^{30}C(=NR^{33})NR^{31}R^{32}$, $-NR^{31}C(O)OR^{30}$ 및 $-OC(O)NR^{31}R^{32}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{30} , R^{31} 및 R^{32} 는 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^{31} 및 R^{32} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^{33} 은 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬, $-CN$, $-C(O)R^{34}$, $-CHO$ 및 $-S(O)_2R^{34}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{34} 는 개별적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;

여기서, 각각의 치환된 Q^3 , 치환된 R^{30} , 치환된 R^{31} , 치환된 R^{32} , 치환된 R^{33} 또는 치환된 R^{34} 는 독립적으로 하나 이상의 Q^6 으로 치환되고;

L 은 $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^4)S(O)_2-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 및 $-N(R^4)N(R^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Het 는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴이고;

여기서, 각각의 치환된 Het 는 하나 이상의 Q^4 로 치환되고;

각각의 Q^4 는 독립적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{40}$, $-S(O)R^{40}$, $-S(O)_2R^{40}$, $-S(O)_2NR^{40}R^{41}$,

$-\text{NR}^{40}\text{C(O)R}^{41}$, $-\text{NR}^{40}\text{C(O)NR}^{41}R^{42}$, $-\text{NR}^{40}\text{S(O)R}^{41}$, $-\text{NR}^{40}\text{S(O)}_2\text{R}^{41}$, $-\text{OP(O)R}^{41}R^{42}$, $-\text{P(O)R}^{41}R^{42}$, $-\text{P(O)OR}^{41}R^{42}$,
 $-\text{P(O)(OR}^{41})\text{OR}^{42}$, $-\text{C(O)NR}^{41}R^{42}$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐,
 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴, 임의로 치환된 3 내지
 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐옥시,
 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴옥시, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시,
 임의로 치환된 4 내지 12원 헤�테로시클릴옥시, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{2-6}$ 알케닐,
 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{2-6}$ 알키닐, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{3-6}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{6-12}$ 아릴, 임의로
 치환된 $-\text{C(O)-3}$ 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{6-12}$ 아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 10원 헤�테로
 시클릴, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^{41}R^{42}$, $-\text{C(O)OR}^{40}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{C(=NR}^{43})\text{NR}^{41}R^{42}$, $-\text{C(=NR}^{43})\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{40}\text{C(=NR}^{43})\text{NR}^{41}R^{42}$, $-\text{NR}^{41}\text{C(O)OR}^{40}$
 및 $-\text{OC(O)NR}^{41}R^{42}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{40} , R^{41} 및 R^{42} 는 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12}
 알키닐 , 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴,
 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18}
 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^{41} 및 R^{42} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^{43} 은 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐,
 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환
 된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬, $-\text{CN}$,
 $-\text{C(O)R}^{44}$, $-\text{CHO}$ 및 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{44}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{44} 는 개별적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;

여기서, 각각의 치환된 Q^4 , 치환된 R^{40} , 치환된 R^{41} , 치환된 R^{42} , 치환된 R^{43} 또는 치환된 R^{44} 는 독립적으로 하나
 이상의 Q^5 로 치환되고;

각각의 Q^5 는 개별적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-\text{NO}_2$, $-\text{N(=O)}$, $-\text{SR}^{50}$, $-\text{S(O)R}^{50}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{50}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{50}R^{51}$,
 $-\text{NR}^{50}\text{C(O)R}^{51}$, $-\text{NR}^{50}\text{C(O)NR}^{51}R^{52}$, $-\text{NR}^{50}\text{S(O)R}^{51}$, $-\text{NR}^{50}\text{S(O)}_2\text{R}^{51}$, $-\text{OP(O)R}^{51}R^{52}$, $-\text{P(O)R}^{51}R^{52}$, $-\text{P(O)OR}^{51}R^{52}$,
 $-\text{P(O)(OR}^{51})\text{OR}^{52}$, $-\text{C(O)NR}^{51}R^{52}$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6}
 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴, 임의로 치환된 3 내지
 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐옥시,
 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴옥시, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시,
 임의로 치환된 4 내지 12원 헤�테로시클릴옥시, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{2-6}$ 알케닐,
 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{2-6}$ 알키닐, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{3-6}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{6-12}$ 아릴, 임의로
 치환된 $-\text{C(O)-3}$ 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{6-12}$ 아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 10원 헤�테로
 시클릴, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^{51}R^{52}$, $-\text{C(O)OR}^{50}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{C(=NR}^{53})\text{NR}^{51}R^{52}$, $-\text{C(=NR}^{53})\text{OR}^{50}$, $-\text{NR}^{50}\text{C(=NR}^{53})\text{NR}^{51}R^{52}$, $-\text{NR}^{51}\text{C(O)OR}^{50}$
 및 $-\text{OC(O)NR}^{51}R^{52}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{50} , R^{51} 및 R^{52} 는 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12}

12 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^{51} 및 R^{52} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^{53} 은 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬, -CN, $-C(O)R^{54}$, -CHO 및 $-S(O)R^{54}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{54} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;

여기서, 각각의 치환된 Q^5 , 치환된 R^{50} , 치환된 R^{51} , 치환된 R^{52} , 치환된 R^{53} 또는 치환된 R^{54} 는 독립적으로 하나 이상의 Q^6 으로 치환되고;

각각의 Q^6 은 독립적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{60}$, $-S(O)R^{60}$, $-S(O)_2R^{60}$, $-S(O)_2NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(O)R^{61}$, $-NR^{60}C(O)NR^{61}R^{62}$, $-NR^{60}S(O)R^{61}$, $-NR^{60}S(O)_2R^{61}$, $-OP(O)R^{61}R^{62}$, $-P(O)R^{61}R^{62}$, $-P(O)OR^{61}R^{62}$, $-P(O)(OR^{61})OR^{62}$, $-C(O)NR^{61}R^{62}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{6-12} 아릴알킬, C_{6-12} 아릴, 3 내지 14원 헤�테로아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{6-12} 아릴옥시, 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시, 4 내지 12원 헤�테로시클릴옥시, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $-C(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, $-C(O)C_{1-6}$ 할로알킬, $-C(O)C_{6-12}$ 아릴, $-C(O)-3$ 내지 14원 헤�테로아릴, $-C(O)C_{6-12}$ 아릴알킬, 3 내지 10원 헤�테로시클릴, $-OH$, $-NR^{61}R^{62}$, $-C(O)OR^{60}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$, $-C(=NR^{63})OR^{60}$, $-NR^{60}C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$, $-NR^{61}C(O)OR^{60}$ 및 $-OC(O)NR^{61}R^{62}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{60} , R^{61} 및 R^{62} 는 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-12} 시클로알킬, C_{1-12} 할로알킬, C_{6-14} 아릴, 3 내지 14원 헤�테로아릴, 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^{61} 및 R^{62} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^{63} 은 독립적으로 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-12} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, 3 내지 14원 헤�테로아릴, 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, C_{6-18} 아릴알킬, -CN, $-C(O)R^{64}$, -CHO 및 $-S(O)_2R^{64}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{64} 는 개별적으로 C_{1-12} 알킬이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 H, $C_{1-C_{12}}$ 알킬, $C_{3-C_{12}}$ 시클로알킬, 3 내지 14원 헤�테로아릴 또는 3 내지 12원 헤�테로시클릴이고, 여기서 각각의 $C_{1-C_{12}}$ 알킬, $C_{3-C_{12}}$ 시클로알킬, 3 내지 14원 헤�테로아릴 또는 3 내지 12원 헤�테로시클릴은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 $C_{1-C_{12}}$ 알킬, $C_{3-C_{12}}$ 시클로알킬, 3 내지 14원 헤�테로아릴 또는 3 내지 12원 헤�테로시클릴이고, 여기서 각각의 $C_{1-C_{12}}$ 알킬, $C_{3-C_{12}}$ 시클로알킬, 3 내지 14원 헤�테로아릴 또는 3 내지 12원 헤�테로시클릴

은 하나 이상의 Q¹로 임의로 치환되고;

R⁶은 C₁-C₁₂ 알킬린, C₃-C₁₂ 시클로알킬린 또는 3 내지 12원 헤테로시클릴린이고, 여기서 각각의 C₁-C₁₂ 알킬린, C₃-C₁₂ 시클로알킬린 또는 3 내지 12원 헤테로시클릴린은 하나 이상의 Q¹로 임의로 치환되고;

R⁷은 임의로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂₋₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂₋₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로시클릴알킬 및 임의로 치환된 C₆₋₁₈ 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 각각의 치환된 R⁷은 하나 이상의 Q²로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 임의로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂₋₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂₋₁₂ 알키닐 또는 임의로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 임의로 치환된 C₃-C₇ 2급 또는 3급 알킬인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 임의로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬인 화합물.

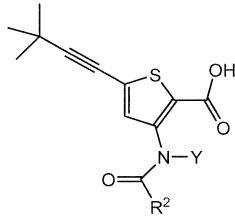
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 임의로 치환된 메틸시클로헥실 또는 임의로 치환된 메틸시클로헥세닐인 화합물.

청구항 6

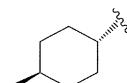
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 II로 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르.

<화학식 II>

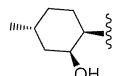


상기 식에서, R²는 임의로 치환된 4-메틸시클로헥실 또는 임의로 치환된 4-메틸시클로헥세닐이다.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 인 화합물.

청구항 8



제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $-R^3-L-Het$ 인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬렌, C_{3-12} 시클로알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬렌, C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴렌 또는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴렌인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌, C_{4-6} 시클로알킬렌, 치환된 C_{4-6} 시클로알킬렌 또는 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로시클릴렌인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Het가 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴이 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 것인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Het가 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 피리다지닐, 임의로 치환된 테트라히드로-2H-피라닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐, 임의로 치환된 테트라히드로티오페닐, 임의로 치환된 피라지닐, 임의로 치환된 1H-테트라졸릴, 임의로 치환된 아제티디닐, 임의로 치환된 테트라히드로푸라닐, 임의로 치환된 테트라히드로-2H-푸로[2,3-b]푸라닐, 임의로 치환된 티아조일, 임의로 치환된 1H-이미다졸릴, 임의로 치환된 4H-1,2,4-트리아졸릴, 임의로 치환된 1H-피라졸릴, 임의로 치환된 1,3,4-티아디아졸릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, 임의로 치환된 티오페닐, 임의로 치환된 1,2,4-티아디아졸릴, 임의로 치환된 피리미디닐, 임의로 치환된 1H-1,2,3-트리아졸릴, 임의로 치환된 1,3,4-옥사디아졸릴 또는 임의로 치환된 이미다조[1,2-b]피리다지닐인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $-N(R^4)(R^5)$ 인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제8항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제8항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 C_1-C_6 알킬, C_5-C_6 시클로알킬, 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 4 내지 10원 헤테로시클릴이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, C_5-C_6 시클로알킬, 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 4 내지 10원 헤�테로시클릴이 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $-R^6=NOR^7$ 인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제8항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 C_5-C_6 시클로알킬린 또는 4 내지 6원 헤테로시클릴린이고, 여기서 각각의 C_5-C_6 시클로알킬린 또는 4 내지 6원 헤테로시클릴린이 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 19

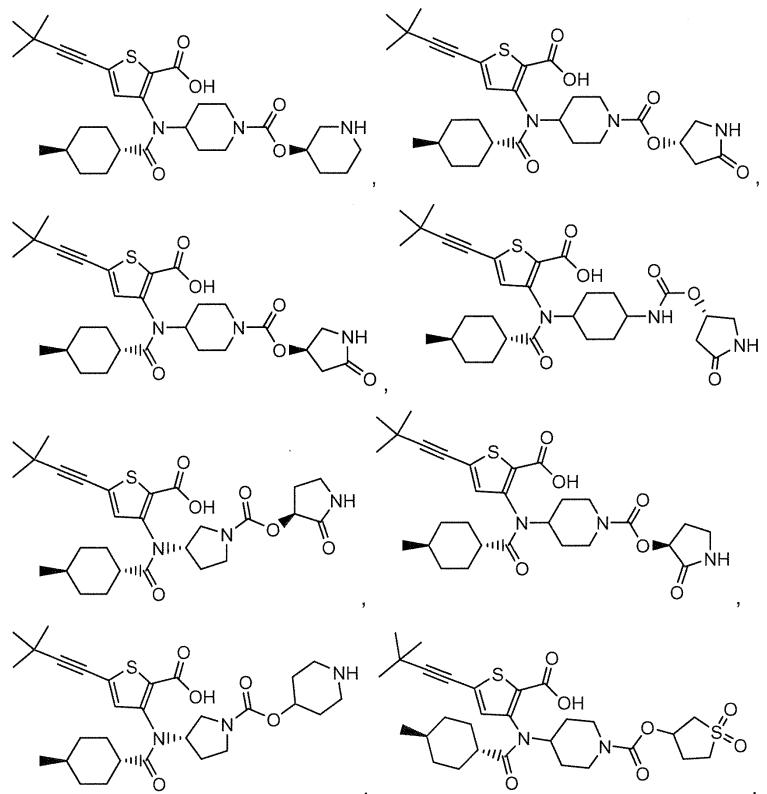
제1항 내지 제8항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 시클로헥실린인 화합물.

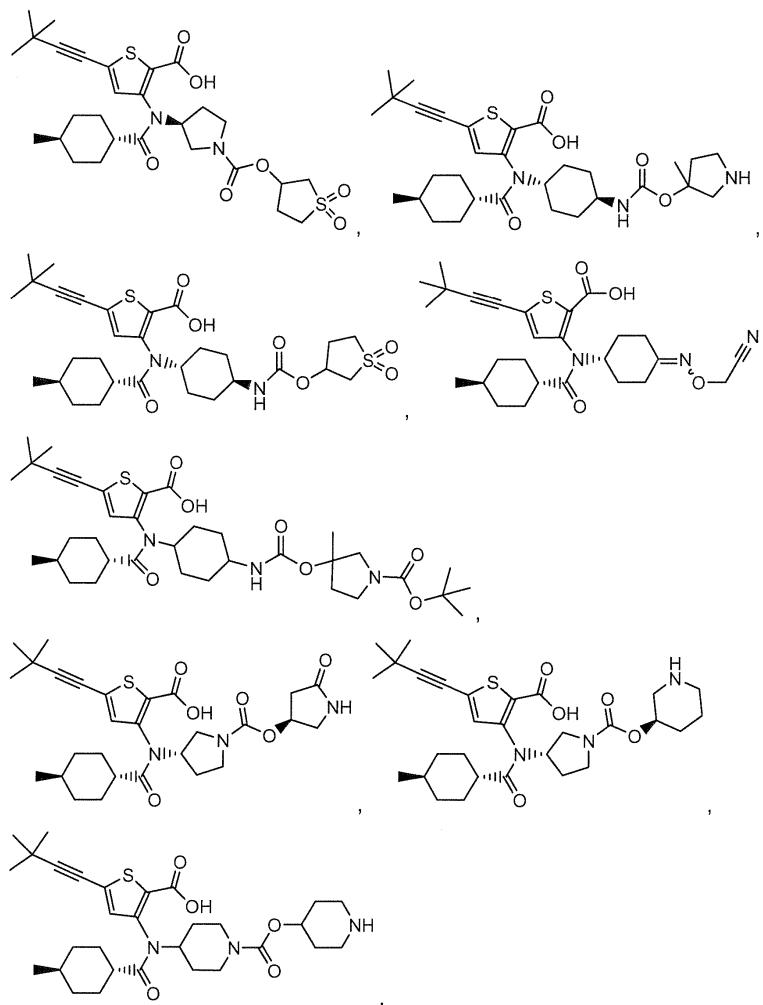
청구항 20

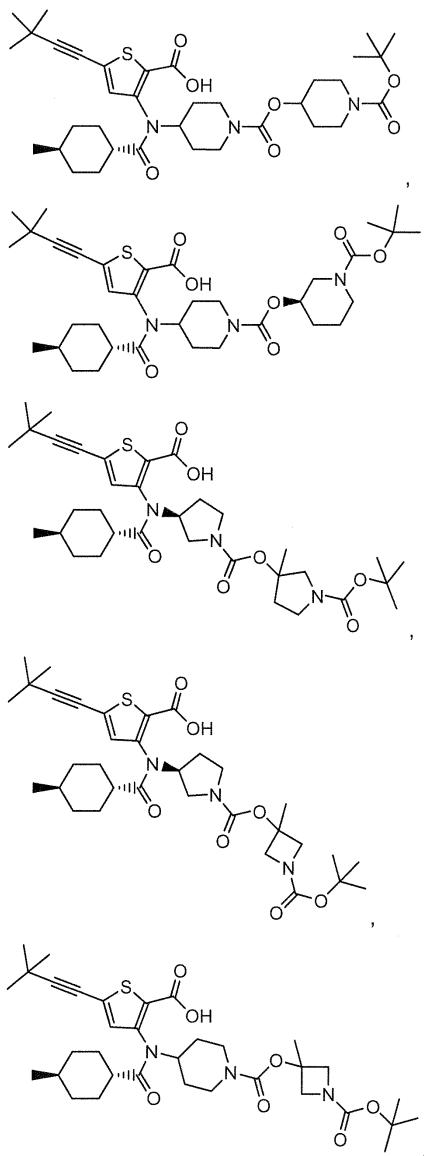
제1항 내지 제8항 및 제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_7-C_{11} 아릴알킬, 임의로 치환된 6 내지 11원 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 6 내지 11원 헤테로시클릴알킬인 화합물.

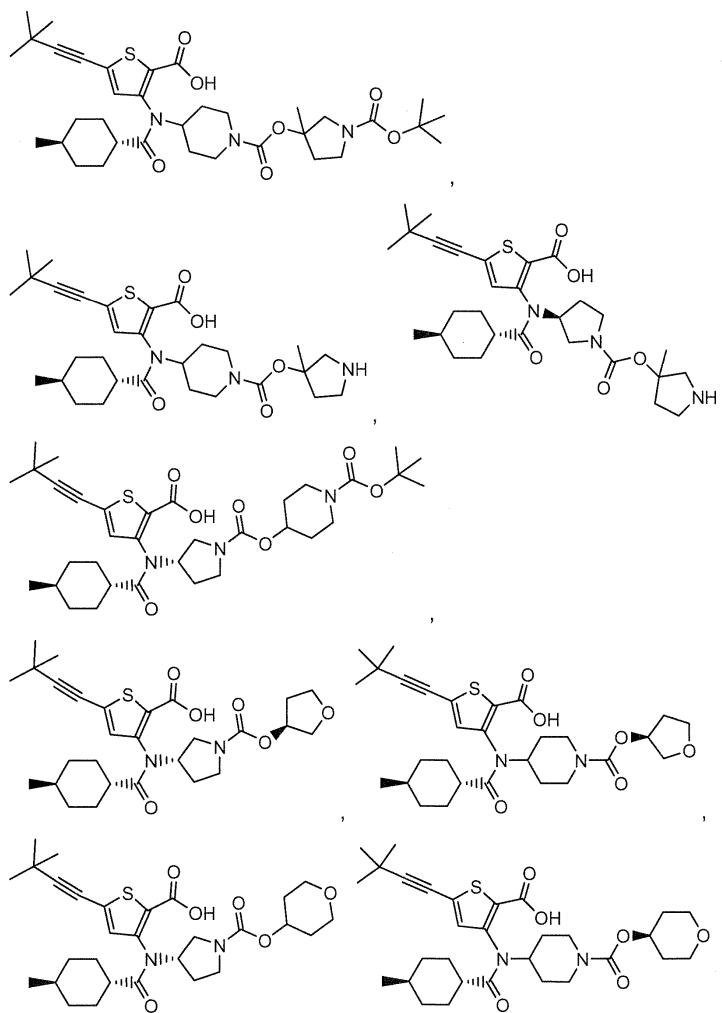
청구항 21

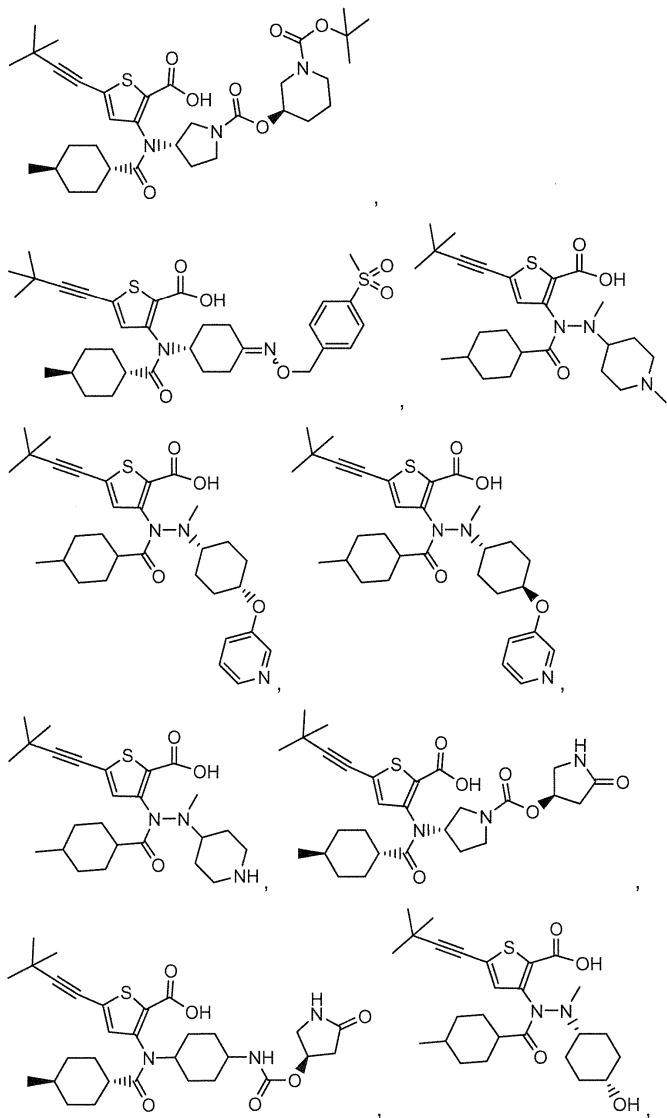
제1항에 있어서,

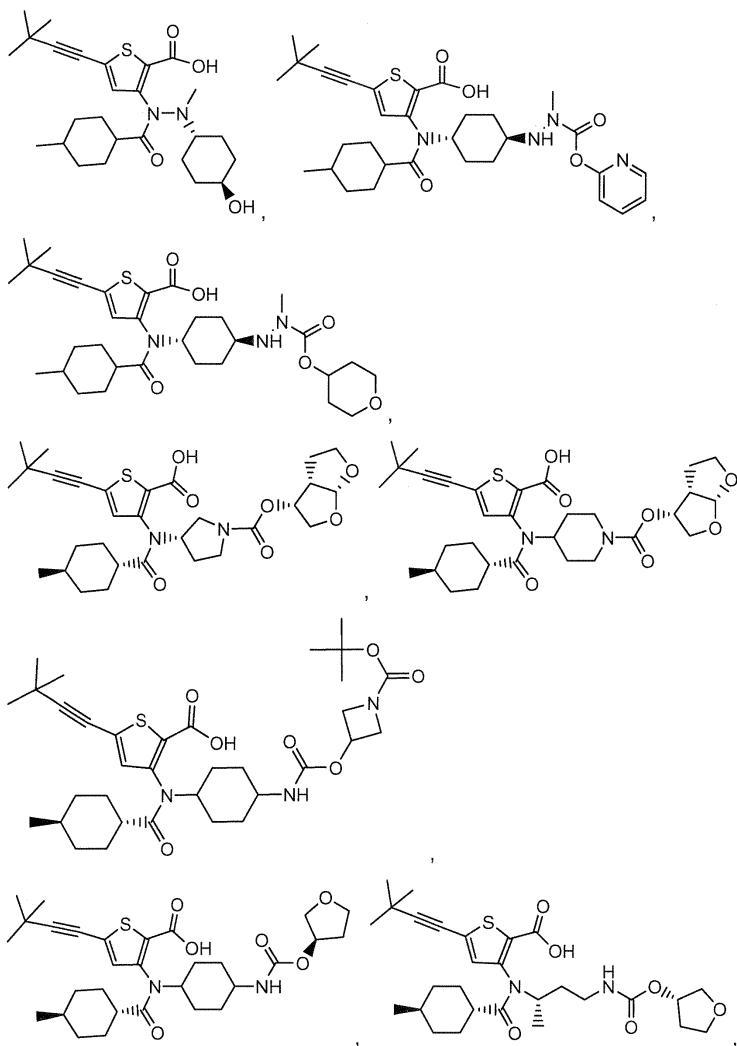


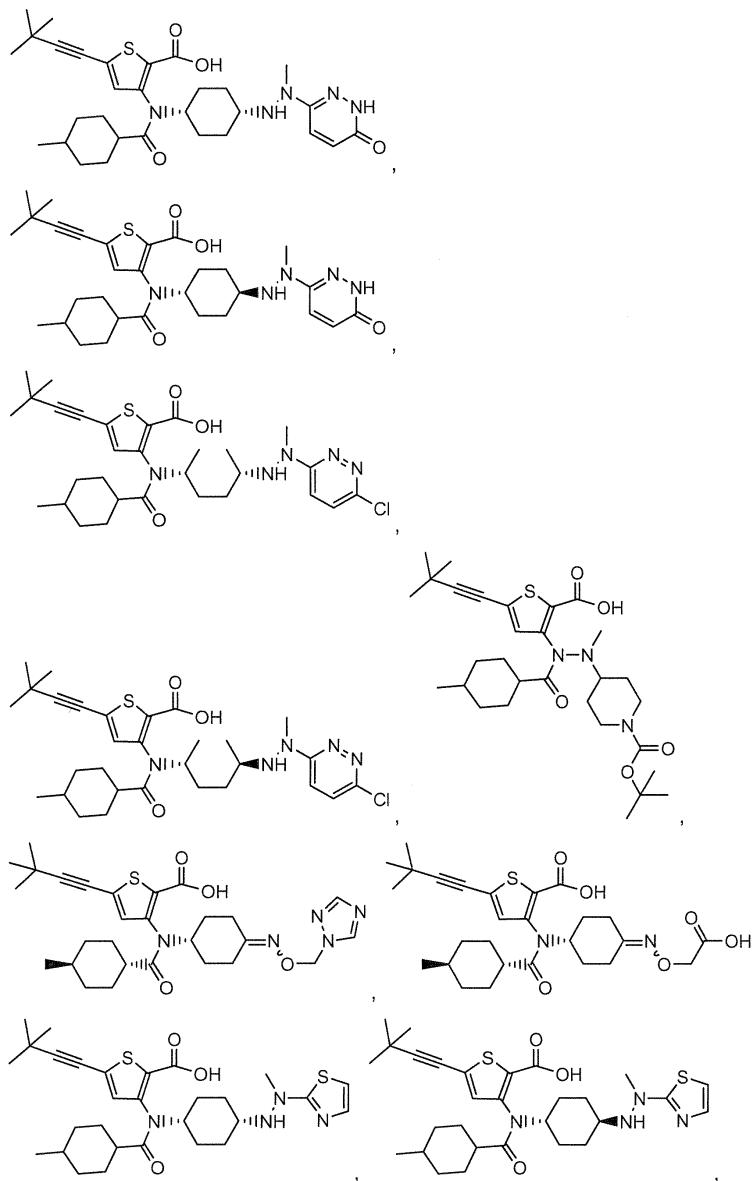


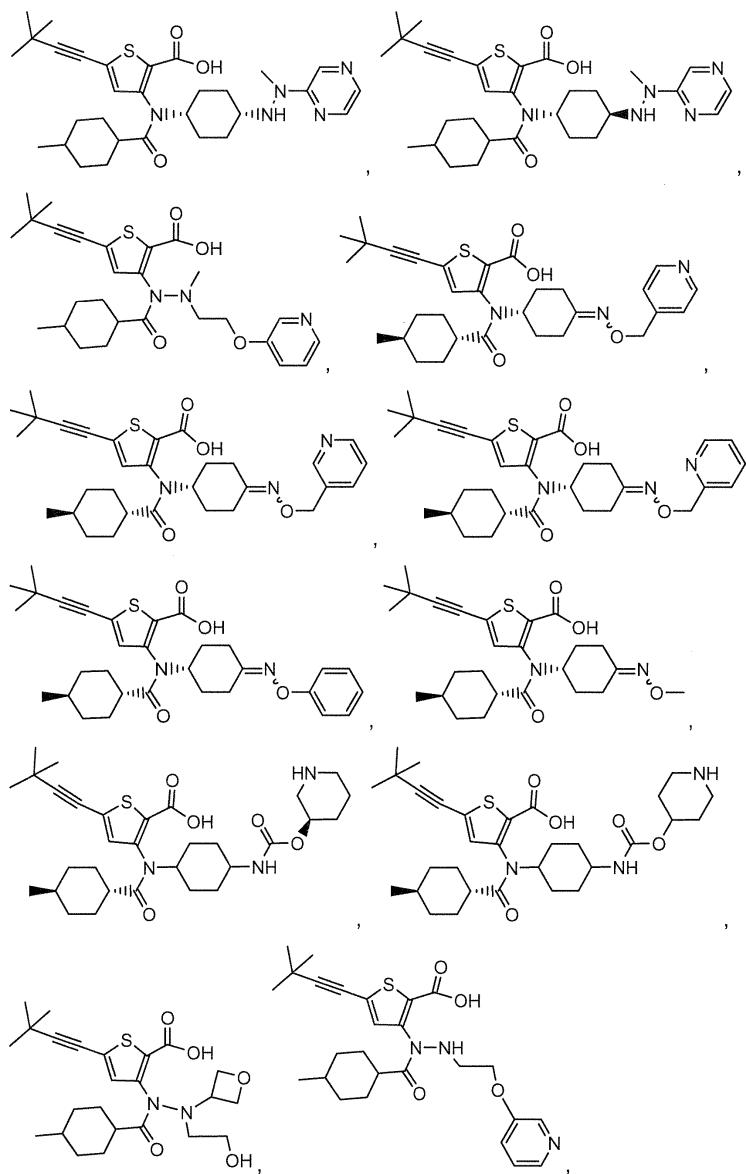


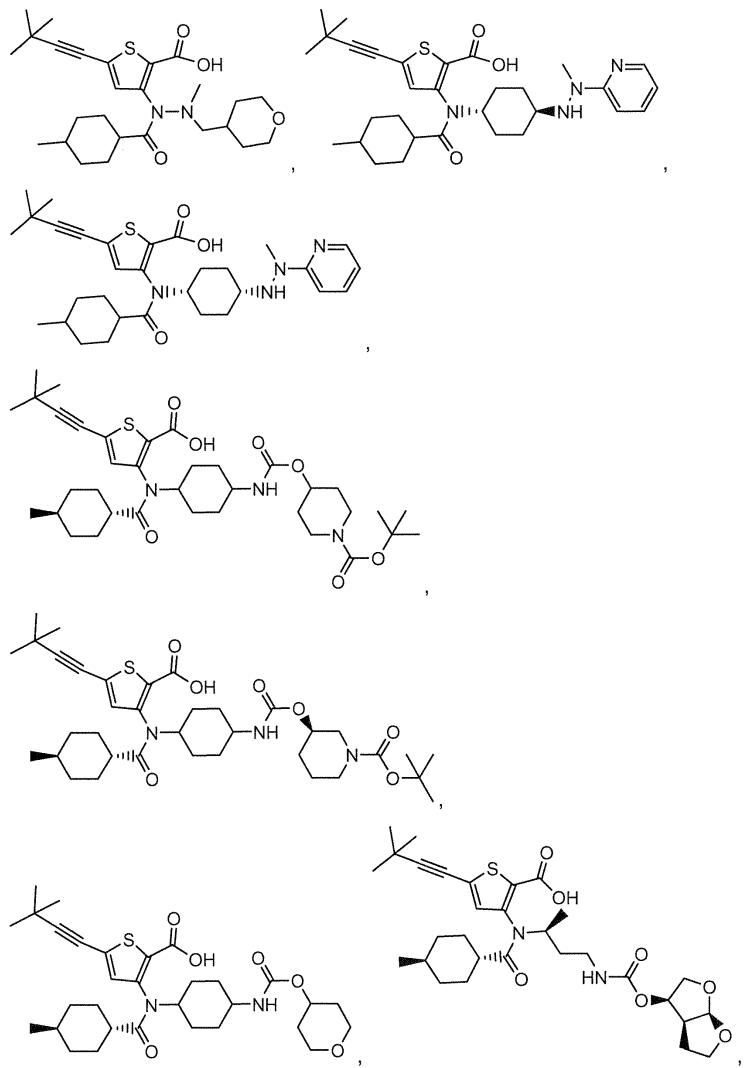


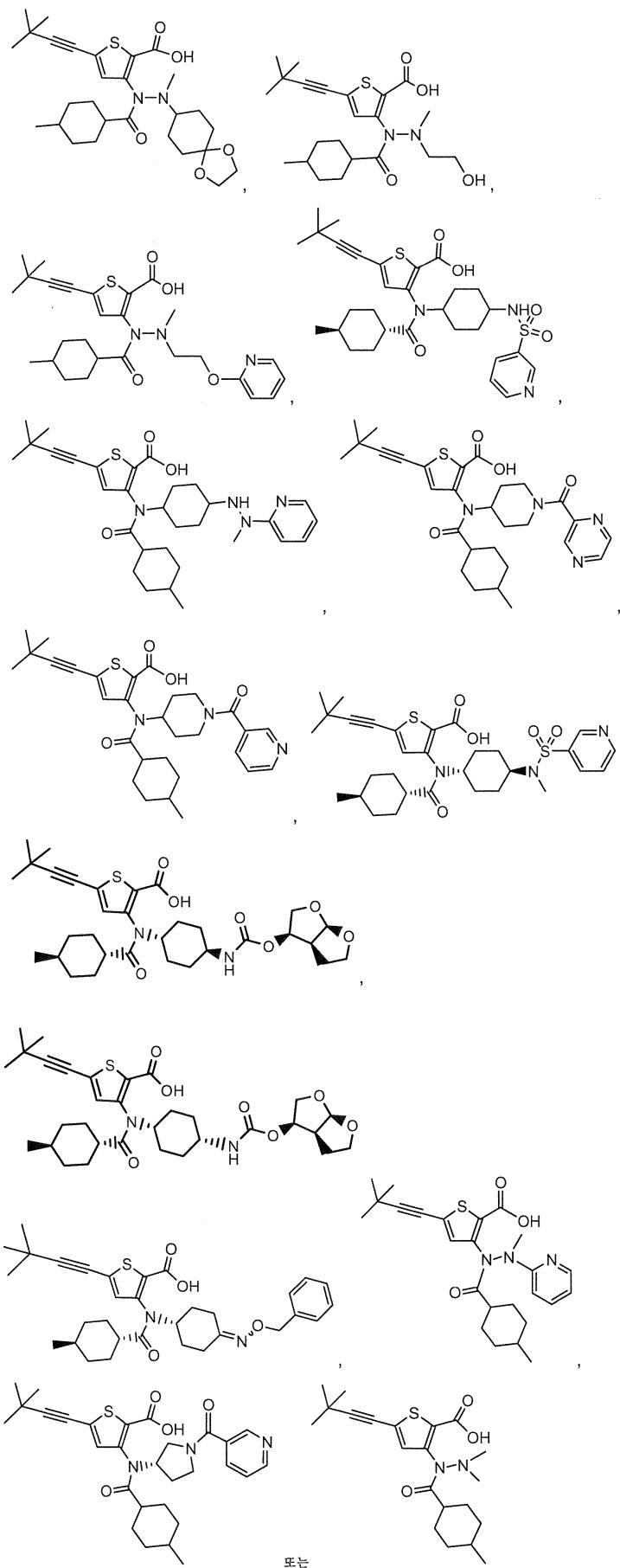












로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르.

청구항 22

치료 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, NS5a 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, 메발로네이트 데카르복실라제 길항제, 레닌-안지오텐신 시스템의 길항제, 다른 항섬유화제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인핸서 및 다른 HCV 치료용 약물, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 24

뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일(West Nile) 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진(Kunjin) 바이러스, 머레이 밸리(Murray Valley) 뇌염 바이러스, 세인트 루이스(St. Louis) 뇌염 바이러스, 옴스크(Omsk) 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카(Zika) 바이러스 및 C형 간염 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 의해 유발된 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 바이러스 감염의 치료 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 바이러스 감염이 C형 간염 바이러스에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, NS5a 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, 메발로네이트 데카르복실라제 길항제, 레닌-안지오텐신 시스템의 길항제, 다른 항섬유화제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인핸서 및 다른 HCV 치료용 약물, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

플라비비리다에(*Flaviviridae*) 바이러스 감염 치료용 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 28

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 플라비비리다에 바이러스 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물.

명세서**기술분야**

[0001]

본원은 2010년 1월 15일에 출원된 미국 가출원 61/295,576을 35 U.S.C. 119(e) 하에 우선권 주장하며 35 U.S.C. 111(a) 하에 출원되고, 이 가출원은 모든 목적을 위해 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0002]

발명의 분야

[0003]

본원은 플라비비리다에(*Flaviviridae*) 바이러스의 신규 억제제, 이러한 화합물을 함유하는 조성물, 이러한 화합물의 투여를 포함하는 치료 방법을 포함한다.

배경 기술

[0004]

플라비비리다에 과를 구성하는 바이러스는 페스티바이러스, 플라비바이러스 및 헤파시바이러스를 비롯한 적어도 3가지의 구별가능한 속을 포함한다 (문헌 [Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43]). 페스티바이러스는 다수의 경제적으로 중요한 동물 질환, 예컨대 소 바이러스성 설사 바이러스 (BVDV), 전형적인 돼지 열바이러스 (CSFV, 돼지 콜레라) 및 양의 보더 질환 (BDV)을 유발하는 반면에, 인간 질환에서의 그의 중요성은 덜 특성화되어 있다 (문헌 [Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98]). 플라비바이러스는 중요한 한 인간 질환, 예컨대 맹기열 및 황열의 원인이 되고, 반면에 헤파시바이러스는 인간에서 C형 간염 바이러스 감염을 유발한다. 플라비비리다에 과에 의해 유발되는 다른 중요한 감염은 웨스트 나일(West Nile) 바이러스 (WNV), 일본 뇌염 바이러스 (JEV), 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진(Kunjin) 바이러스, 머레이 밸리(Murray Valley) 뇌염, 세인트 루이스(St. Louis) 뇌염, 옴스크(Omsk) 출혈열 바이러스 및 자카(Zika) 바이러스를 포함한다.

[0005]

C형 간염 바이러스 (HCV)는 전세계적으로 만성 간 질환의 주요 원인이어서 (문헌 [Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000]), 현행 항바이러스 연구의 중요한 초점은 인간에서 만성 HCV 감염의 개선된 치료 방법의 개발에 대한 것이다 (문헌 [Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463]). 수많은 HCV 치료가 문헌 [Bymock et al. in Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000)]에서 검토되었다. 만성 HCV 감염에 걸린 환자의 바이러스학적 치유는, 만성적으로 감염된 환자에서의 엄청난 양의 일일 바이러스 생산 및 HCV 바이러스의 고도의 자발적 돌연변이성 때문에 달성하기 어렵다 (문헌 [Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9]).

[0006]

현재, 인간에서 만성 HCV 감염의 치료에 사용되는 것으로는 주로 2종의 항바이러스 화합물, 리바비린 (뉴클레오시드 유사체) 및 인터페론-알파 (α) (IFN)가 있다. 리바비린 단독은 바이러스 RNA 수준을 감소시키는 데 효과적이지 않고, 유의한 독성을 가지며, 빈혈을 유발하는 것으로 공지되어 있다. IFN 및 리바비린의 조합물은 만성 C형 간염의 관리에 효과적인 것으로 보고되었으나 (문헌 [Scott, L. J., et al. Drugs 2002, 62, 507-556]), 이 치료를 받은 환자의 절반 미만만이 지속적인 이익을 보여준다.

[0007]

복합적으로, 플라비비리다에 바이러스 과로부터의 감염은 전세계에 걸쳐 유의한 사망률, 이환율 및 경제적 손실을 유발한다. 항-플라비비리다에 바이러스 활성을 갖는 알키닐 치환 티오펜이 WO 2008058393 (Chan, et al.); WO 2006072347 (Wunberg, et al.); 및 WO 2002100851 (Chan, et al.)에 의해 개시된 바 있으나, 이들 중 어느 것도 현재 임상적으로 승인된 항바이러스 치료법이 아니다. 따라서, 플라비비리다에 바이러스 감염에 대한 유 효한 치료를 개발할 필요가 남아 있다.

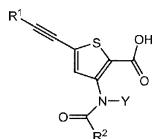
발명의 내용

[0008]

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르가 제공된다:

[0009]

<화학식 I>



[0010]

상기 식에서,

[0012]

R¹은 임의로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂₋₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂₋₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로시클릴알킬 및 임의로 치환된 C₆₋₁₈ 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0013]

여기서, 각각의 치환된 R¹은 하나 이상의 Q¹로 치환되고;

- [0014] 각각의 Q^1 은 독립적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-OP(O)R^{11}R^{12}$, $-P(O)R^{11}R^{12}$, $-P(O)OR^{11}R^{12}$, $-P(O)(OR^{11})OR^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐옥시, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴옥시, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤�테로시클릴옥시, 임의로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴, 임의로 치환된 $-C(O)-3$ 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릴, $-OH$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)OR^{10}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $-C(=NR^{13})OR^{10}$, $-NR^{10}C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{10}$ 및 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0015] 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0016] 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;
- [0017] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬, $-CN$, $-C(O)R^{14}$, $-CHO$ 및 $-S(O)_2R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0018] 각각의 R^{14} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;
- [0019] 여기서, 각각의 치환된 Q^1 , 치환된 R^{10} , 치환된 R^{11} , 치환된 R^{12} , 치환된 R^{13} 또는 치환된 R^{14} 는 독립적으로 하나 이상의 Q^6 으로 치환되고;
- [0020] R^2 는 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0021] 여기서, 각각의 치환된 R^2 는 하나 이상의 Q^2 로 치환되고;
- [0022] 각각의 Q^2 는 독립적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(O)R^{21}$, $-NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{20}S(O)R^{21}$, $-NR^{20}S(O)_2R^{21}$, $-OP(O)R^{21}R^{22}$, $-P(O)R^{21}R^{22}$, $-P(O)OR^{21}R^{22}$, $-P(O)(OR^{21})OR^{22}$, $-C(O)NR^{21}R^{22}$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐옥시, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴옥시, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시,

임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴옥시, 임의로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-6}$ 알카닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴, 임의로 치환된 $-C(O)-3$ 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릴, $-OH$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(O)OR^{20}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$, $-C(=NR^{23})OR^{20}$, $-NR^{20}C(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}C(O)OR^{20}$ 및 $-OC(O)NR^{21}R^{22}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0023] 각각의 R^{20} , R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0024] 또는 R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;

[0025] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H , 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬, $-CN$, $-C(O)R^{24}$, $-CHO$ 및 $-S(O)R^{24}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0026] 각각의 R^{24} 는 개별적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;

[0027] 여기서, 각각의 치환된 Q^2 , 치환된 R^{20} , 치환된 R^{21} , 치환된 R^{22} , 치환된 R^{23} 또는 치환된 R^{24} 는 독립적으로 하나 이상의 Q^6 으로 치환되고;

[0028] Y 는 $-R^3-L-Het$, $-N(R^4)(R^5)$ 또는 $-R^6=NOR^7$ 이고;

[0029] R^3 은 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬렌, C_{2-12} 알케닐렌, 치환된 C_{2-12} 알케닐렌, C_{2-12} 알카닐렌, 치환된 C_{2-12} 알카닐렌, C_{3-12} 시클로알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬렌, C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴렌, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴렌, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴렌, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬렌 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0030] 여기서, 각각의 치환된 R^3 은 하나 이상의 Q^3 으로 치환되고;

[0031] 각각의 Q^3 은 독립적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{30}$, $-S(O)R^{30}$, $-S(O)_2R^{30}$, $-S(O)_2NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NR^{30}S(O)R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_2R^{31}$, $-OP(O)R^{31}R^{32}$, $-P(O)R^{31}R^{32}$, $-P(O)OR^{31}R^{32}$, $-P(O)(OR^{31})OR^{32}$, $-C(O)NR^{31}R^{32}$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알카닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알카닐옥시, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴옥시, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤�테로시클릴옥시, 임의로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알카닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴, 임의로 치환된 $-C(O)-3$ 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 10원 헤�테로시클릴, $-OH$, $-NR^{31}R^{32}$, $-C(O)OR^{30}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{33})NR^{31}R^{32}$, $-C(=NR^{33})OR^{30}$, $-NR^{30}C(=NR^{33})NR^{31}R^{32}$, $-NR^{31}C(O)OR^{30}$

및 $-\text{OC(O)NR}^{31}\text{R}^{32}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0032] 각각의 R^{30} , R^{31} 및 R^{32} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0033] 또는 R^{31} 및 R^{32} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;

[0034] 각각의 R^{33} 은 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^{34}$, $-\text{CHO}$ 및 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{34}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0035] 각각의 R^{34} 는 개별적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;

[0036] 여기서, 각각의 치환된 Q^3 , 치환된 R^{30} , 치환된 R^{31} , 치환된 R^{32} , 치환된 R^{33} 또는 치환된 R^{34} 는 독립적으로 하나 이상의 Q^6 으로 치환되고;

[0037] L은 $-\text{OC(O)N(R}^4)-$, $-\text{N(R}^4)\text{C(O)O}-$, $-\text{N(R}^4)\text{S(O)}_2-$, $-\text{N(R}^4)\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{N(R}^4)\text{N(R}^4)\text{C(O)O}-$ 및 $-\text{N(R}^4)\text{N(R}^4)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0038] Het는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴이고;

[0039] 여기서, 각각의 치환된 Het는 하나 이상의 Q^4 로 치환되고;

[0040] 각각의 Q^4 는 독립적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{=O})$, $-\text{SR}^{40}$, $-\text{S(O)R}^{40}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{40}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$, $-\text{NR}^{40}\text{C(O)R}^{41}$, $-\text{NR}^{40}\text{C(O)NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{NR}^{40}\text{S(O)R}^{41}$, $-\text{NR}^{40}\text{S(O)}_2\text{R}^{41}$, $-\text{OP(O)R}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{P(O)R}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{P(O)OR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{P(O)(OR}^{41})\text{OR}^{42}$, $-\text{C(O)NR}^{41}\text{R}^{42}$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐옥시, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴옥시, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤�테로시클릴옥시, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{2-6}$ 알케닐, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{2-6}$ 알키닐, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{3-6}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{6-12}$ 아릴, 임의로 치환된 $-\text{C(O)-3}$ 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 $-\text{C(O)C}_{6-12}$ 아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 10원 헤�테로시클릴, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{C(O)OR}^{40}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{C(=NR}^{43})\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{C(=NR}^{43})\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{40}\text{C(=NR}^{43})\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{NR}^{41}\text{C(O)OR}^{40}$ 및 $-\text{OC(O)NR}^{41}\text{R}^{42}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0041] 각각의 R^{40} , R^{41} 및 R^{42} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0042] 또는 R^{41} 및 R^{42} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;

- [0043] 각각의 R^{43} 은 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬, -CN, $-C(O)R^{44}$, -CHO 및 $-S(O)R^{44}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0044] 각각의 R^{44} 는 개별적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;
- [0045] 여기서, 각각의 치환된 Q^4 , 치환된 R^{40} , 치환된 R^{41} , 치환된 R^{42} , 치환된 R^{43} 또는 치환된 R^{44} 는 독립적으로 하나 이상의 Q^5 로 치환되고;
- [0046] 각각의 Q^5 는 개별적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{50}$, $-S(O)R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$, $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$, $-NR^{50}C(O)R^{51}$, $-NR^{50}C(O)NR^{51}R^{52}$, $-NR^{50}S(O)R^{51}$, $-NR^{50}S(O)_2R^{51}$, $-OP(O)R^{51}R^{52}$, $-P(O)R^{51}R^{52}$, $-P(O)OR^{51}R^{52}$, $-P(O)(OR^{51})OR^{52}$, $-C(O)NR^{51}R^{52}$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐옥시, 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_{6-12} 아릴옥시, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴옥시, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤�테로시클릴옥시, 임의로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐, 임의로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴, 임의로 치환된 $-C(O)-3$ 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 $-C(O)C_{6-12}$ 아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릴, $-OH$, $-NR^{51}R^{52}$, $-C(O)OR^{50}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{53})NR^{51}R^{52}$, $-C(=NR^{53})OR^{50}$, $-NR^{50}C(=NR^{53})NR^{51}R^{52}$, $-NR^{51}C(O)OR^{50}$ 및 $-OC(O)NR^{51}R^{52}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0047] 각각의 R^{50} , R^{51} 및 R^{52} 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0048] 또는 R^{51} 및 R^{52} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤�테로시클릴을 형성하고;
- [0049] 각각의 R^{53} 은 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로아릴알킬, 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬, -CN, $-C(O)R^{54}$, -CHO 및 $-S(O)R^{54}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0050] 각각의 R^{54} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;
- [0051] 여기서, 각각의 치환된 Q^5 , 치환된 R^{50} , 치환된 R^{51} , 치환된 R^{52} , 치환된 R^{53} 또는 치환된 R^{54} 는 독립적으로 하나 이상의 Q^6 으로 치환되고;
- [0052] 각각의 Q^6 은 독립적으로 할로겐, 옥소, 옥시드, $-NO_2$, $-N(=O)$, $-SR^{60}$, $-S(O)R^{60}$, $-S(O)_2R^{60}$, $-S(O)_2NR^{60}R^{61}$, $-NR^{60}C(O)R^{61}$, $-NR^{60}C(O)NR^{61}R^{62}$, $-NR^{60}S(O)R^{61}$, $-NR^{60}S(O)_2R^{61}$, $-OP(O)R^{61}R^{62}$, $-P(O)R^{61}R^{62}$, $-P(O)OR^{61}R^{62}$, $-P(O)(OR^{61})OR^{62}$, $-C(O)NR^{61}R^{62}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{6-12} 아릴알킬, C_{6-12} 아릴,

3 내지 14원 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{6-12} 아릴옥시, 3 내지 14원 헤테로아릴옥시, 4 내지 12원 헤테로시클릴옥시, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $-C(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, $-C(O)C_{1-6}$ 할로알킬, $-C(O)C_{6-12}$ 아릴, $-C(O)-3$ 내지 14원 헤테로아릴, $-C(O)C_{6-12}$ 아릴알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, $-OH$, $-NR^{61}R^{62}$, $-C(O)OR^{60}$, $-CN$, $-N_3$, $-C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$, $-C(=NR^{63})OR^{60}$, $-NR^{60}C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$, $-NR^{61}C(O)OR^{60}$ 및 $-OC(O)NR^{61}R^{62}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0053] 각각의 R^{60} , R^{61} 및 R^{62} 는 독립적으로 H , C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-12} 시클로알킬, C_{1-12} 할로알킬, C_{6-14} 아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 12원 헤테로시클릴, 3 내지 18원 헤테로아릴알킬 및 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0054] 또는 R^{61} 및 R^{62} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3 내지 10원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0055] 각각의 R^{63} 은 독립적으로 H , C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-12} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, 3 내지 14원 헤테로아릴, 3 내지 12원 헤테로시클릴, 3 내지 18원 헤테로아릴알킬, C_{6-18} 아릴알킬, $-CN$, $-C(O)R^{64}$, $-CHO$ 및 $-S(O)_2R^{64}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0056] 각각의 R^{64} 는 개별적으로 C_{1-12} 알킬이고;

[0057] 각각의 R^4 는 독립적으로 H , $C_{1-C_{12}}$ 알킬, $C_{3-C_{12}}$ 시클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴 또는 3 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 각각의 $C_{1-C_{12}}$ 알킬, $C_{3-C_{12}}$ 시클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴 또는 3 내지 12원 헤테로시클릴은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환되고;

[0058] 각각의 R^5 는 독립적으로 $C_{1-C_{12}}$ 알킬, $C_{3-C_{12}}$ 시클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴 또는 3 내지 12원 헤테로시클릴이고, 여기서 각각의 $C_{1-C_{12}}$ 알킬, $C_{3-C_{12}}$ 시클로알킬, 3 내지 14원 헤테로아릴 또는 3 내지 12원 헤테로시클릴은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환되고;

[0059] R^6 은 $C_{1-C_{12}}$ 알킬린, $C_{3-C_{12}}$ 시클로알킬린 또는 3 내지 12원 헤테로시클릴린이고, 여기서 각각의 $C_{1-C_{12}}$ 알킬린, $C_{3-C_{12}}$ 시클로알킬린 또는 3 내지 12원 헤테로시클릴린은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환되고;

[0060] R^7 은 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로시클릴알킬 및 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0061] 여기서, 각각의 치환된 R^7 은 하나 이상의 Q^2 로 치환된다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 플라비비리다에 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 플라비비리다에 바이러스 감염의 치료 방법이 제공된다. 화학식 I의 화합물은 그를 필요로 하는 인간 대상체, 예컨대 상기 플라비비리다에 과 바이러스에 감염된 인간에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 그를 필요로 하는 인간 대상체, 예컨대 HCV 바이러스에 감염된 인간에게 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 치료는 환자에서 바이러스 로드 또는 RNA 클리어런스 중 하나 이상의 감소를 일으킨다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿠진 바이러스, 머레이 뱀리 뇌염 바이러스, 세인트 루이스 뇌염 바이러스, 웜스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는

바이러스에 의해 유발되는 바이러스 감염에 의해 유발된 질환의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 투여함으로써 상기 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 플라비비리다에 바이러스 감염 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 플라비비리다에 바이러스 감염은 HCV 감염이다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 플라비비리다에 바이러스 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물이 제공된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 플라비비리다에 바이러스 감염은 급성 또는 만성 HCV 감염이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 상기 치료는 환자에서 바이러스 로드 또는 RNA 클리어런스 중 하나 이상의 감소를 일으킨다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 상기 치료는 환자에서 HCV 바이러스 로드 또는 HCV 바이러스 RNA 클리어런스의 감소를 일으킨다.

[0066] 또 다른 측면에서, HCV의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, HCV의 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, HCV 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도가 제공된다.

[0067] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 화학식 I의 제약 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가의 치료제는 비제한적으로 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인핸서 및 다른 HCV 치료용 약물, 또는 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0068] 또 다른 실시양태에서, 감염된 동물에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 및 항-HCV 특성을 갖는 제2 화합물을 포함하는 제약 조합 조성물 또는 제제를 투여하는 것, 즉 이를 사용하여 상기 동물을 치료하는 것을 포함하는, 상기 동물에서의 HCV 감염의 증상 또는 효과의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

[0069] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 모든 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 다형체, 유사다형체 및 무정형 형태가 제공된다.

[0070] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 본원에 개시된 공정 및 신규한 중간체가 제공된다.

[0071] 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 합성, 분석, 분리, 단리, 정제, 특성화 및 시험을 위한 신규한 방법이 제공된다.

[0072] 본 발명은 본 명세서 전반에 걸쳐 본원에 기재된 바와 같은 측면 및 실시양태뿐만 아니라 선호예의 조합을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

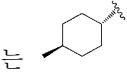
[0073] 이하, 본 발명의 특정 실시양태를 상세하게 언급할 것이고, 그의 예를 첨부하는 구조식 및 화학식으로 예시한다. 본 발명이 열거된 실시양태와 관련하여 기재되지만, 본 발명을 이러한 실시양태로 제한하려는 의도가 아님을 이해할 것이다. 반대로, 본 발명은 특허청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0074] 본원에 인용된 모든 문현은 각각 모든 목적을 위해 그 전체 내용이 참조로 포함된다.

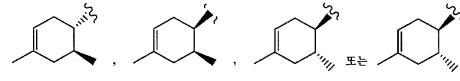
[0075] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐 또는 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^1 은 임의로 치환된 $C_{1-C_{12}}$ 알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^1 은 임의로 치환된 C_3-C_7 2급 또는 3급 알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^1 은 프로프-2-일 (이소프로필) 또는 2-메틸프로프-2-일 (t -부틸)이다.

[0076] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, R^2 은 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된

C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬 또는 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 임의로 치환된 메틸시클로헥실 또는 임의로 치환된 메틸시클로헥세닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 임의로 치환된 4-메틸시클로헥실이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 임의로 치환된 4-메틸시클로헥세닐이다.

세닐이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

[0077] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

[0078] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

[0079] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

[0080] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^3-L-Het$ 이다. 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-N(R^4)(R^5)$ 이다. 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^6=NOR^7$ 이다.

[0081] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^3-L-Het$ 이고, R^1 은 임의로 치환된 $C_{1-C_{12}}$ 알킬이고, R^2 는 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬렌, C_{2-12} 알케닐렌, 치환된 C_{2-12} 알케닐렌, C_{2-12} 알키닐렌, 치환된 C_{2-12} 알키닐렌, C_{3-12} 시클로알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬렌, C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴렌, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴렌, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로아릴알킬렌 또는 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬렌, C_{3-12} 시클로알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴렌 또는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^4)S(O)O-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 또는 $-N(R^4)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)S(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-C(O)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)N(R^4)-$ 이다.

[0082] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^3-L-Het$ 이고, R^1 은 임의로 치환된 $C_{1-C_{12}}$ 알킬이고, R^2 는 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬이고, R^3 은 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬렌, C_{3-12} 시클로알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬렌, C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 치환된 C_{3-12} 시클로알킬알킬렌, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴렌 또는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 C_{4-6} 시클로알킬렌 또는 치환된 C_{4-6} 시클로알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 C_{4-6} 시클로알킬렌 또는 치환된 C_{4-6} 시클로알킬렌이다.

측면에서, R^3 은 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로시클릴렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^4)S(O)_2-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 또는 $-N(R^4)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, $-N(R^4)S(O)_2-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)C(O)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-C(O)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴은 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함하는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 포함하는 임의로 치환된 5 내지 10원 헤�테로아릴이다.

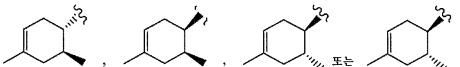
[0083] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-N(R^4)(R^5)$ 이고, R^1 은 임의로 치환된 C_1-C_{12} 알킬이고, R^2 는 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^4 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이고, 여기서 C_1-C_{12} 알킬은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^4 는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^5 는 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3 내지 14원 헤�테로아릴 또는 3 내지 12원 헤�테로시클릴이고, 여기서 각각의 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3 내지 14원 헤�테로아릴 또는 3 내지 12원 헤�테로시클릴은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^5 는 C_1-C_6 알킬, C_5-C_6 시클로알킬, 5 내지 10원 헤�테로아릴 또는 4 내지 10원 헤�테로시클릴이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, C_5-C_6 시클로알킬, 5 내지 10원 헤�테로아릴 또는 4 내지 10원 헤�테로시클릴은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다.

[0084] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^6=NOR^7$ 이고, R^1 은 임의로 치환된 C_1-C_{12} 알킬이고, R^2 는 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 C_1-C_{12} 알킬린, C_3-C_{12} 시클로알킬린 또는 3 내지 12원 헤�테로시클릴린이고, 여기서 각각의 C_1-C_{12} 알킬린, C_3-C_{12} 시클로알킬린 또는 3 내지 12원 헤�테로시클릴린은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 C_5-C_6 시클로알킬린 또는 4 내지 6원 헤�테로시클릴린이고, 여기서 각각의 C_5-C_6 시클로알킬린 또는 4 내지 6원 헤�테로시클릴린은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 시클로헥실린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-12} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-12} 알키닐, 임의로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_{6-14} 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴, 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 3 내지 18원 헤�테로시클릴알킬 또는 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴알킬이고; 여기서, R^7 이 치환되는 경우에, R^7 은 하나 이상의 Q^2 로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 C_7-C_{11} 아릴알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 6 내지 11원 헤�테로아릴알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 6 내지 11원 헤�테로시클릴알킬이다.

[0085] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 C_3-C_7 2급 또는 3급 알킬이고, R^2 는 임의로 치환된 메틸시클로헥실 또는 임의로 치환된 메틸시클로헥세닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^1 은 프로프-2-일(이소프로필) 또는 2-메틸프로프-2-일(t-부틸)이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 임의로 치환된 4-메틸시클로헥실이다.

이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

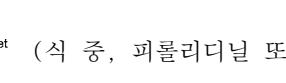
[0086] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

[0087] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는  또는 이다.

[0088] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는  또는 이다.

[0089] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^3-L-Het$ 이고, R^1 은 임의로 치환된 C_3-C_7 2급 또는 3급 알킬이고, R^2 는 임의로 치환된 메틸시클로헥실 또는 임의로 치환된 메틸시클로헥세닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 C_{4-6} 시클로알킬렌 또는 치환된 C_{4-6} 시클로알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로시클린렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^4)S(O)O_2-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 또는 $-N(R^4)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)S(O)O_2-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)C(O)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-C(O)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, $-C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클린 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클린 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴은 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클린이다. 이러한 실시양태의 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0090] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^3-N(R^4)C(O)O-Het$ 이고, R^1 은 임의로 치환된 C_3-C_7 2급 또는 3급 알킬이고, R^2 는 임의로 치환된 메틸시클로헥실 또는 임의로 치환된 메틸시클로헥세닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 C_{4-6} 시클로알킬렌 또는 치환된 C_{4-6} 시클로알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클린 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클린 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴은 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클린이다. 이러한 실시양태의 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다.

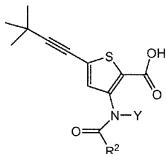
[0091] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^3-C(0)-O-Het$ 이고, R^1 은 임의로 치환된 C_3-C_7 2급 또는 3급 알킬이고, R^2 는 임의로 치환된 메틸시클로헥실 또는 임의로 치환된 메틸시클로헥세닐이고, R^3 은 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로시클릴렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴은 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함하는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴이다. 이러한 실시양태의 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 포함하는 임의로 치환된 5 내지 10원 헤�테로아릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서 $-R^3-C(0)-O-Het$ 는  또는  (식 중, 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리는 임의로 치환됨)이다.

[0092] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-N(R^4)(R^5)$ 이고, R^1 은 임의로 치환된 C_3-C_7 2급 또는 3급 알킬이고, R^2 는 임의로 치환된 메틸시클로헥실 또는 임의로 치환된 메틸시클로헥세닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^4 는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^5 는 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3 내지 14원 헤�테로아릴 또는 3 내지 12원 헤�테로시클릴이고, 여기서 각각의 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3 내지 14원 헤�테로아릴 또는 3 내지 12원 헤�테로시클릴은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^5 는 C_1-C_6 알킬, C_5-C_6 시클로알킬, 5 내지 10원 헤�테로아릴 또는 4 내지 10원 헤�테로시클릴이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, C_5-C_6 시클로알킬, 5 내지 10원 헤�테로아릴 또는 4 내지 10원 헤테로시클릴은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다.

[0093] 화학식 I의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^6-NOR^7$ 이고, R^1 은 임의로 치환된 C_3-C_7 2급 또는 3급 알킬이고, R^2 는 임의로 치환된 메틸시클로헥실 또는 임의로 치환된 메틸시클로헥세닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 C_5-C_6 시클로알킬린 또는 4 내지 6원 헤�테로시클릴린이고, 여기서 각각의 C_5-C_6 시클로알킬린 또는 4 내지 6원 헤�테로시클릴린은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 시클로헥실린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 C_7-C_{11} 아릴알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 6 내지 11원 헤�테로시클릴알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 6 내지 11원 헤�테로시클릴알킬이다.

[0094] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 포함한다:

[0095] <화학식 II>



[0096]

[0097] 상기 식에서,

[0098] R^2 는 임의로 치환된 4-메틸시클로헥실 또는 임의로 치환된 메틸시클로헥세닐이고, 나머지 가변기는 화학식 I에 대한 것과 같이 정의된다.

[0099] 화학식 II의 한 실시양태에서, R^2 는

[0100] 화학식 II의 한 실시양태에서, R^2 는

[0101] 또 다른 실시양태에서, R^2 는

[0102] 또 다른 실시양태에서, R^2 는

[0103] 화학식 II의 한 실시양태에서, Y는 $-R^3-L-Het$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 C_{4-6} 시클로알킬렌 또는 치환된 C_{4-6} 시클로알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로시클릴렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^4)S(O)_2-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 또는 $-N(R^4)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)N(R^4)-\circ$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)S(O)_2-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)C(O)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, $-C(O)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, $-C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-OC(O)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, L은 $-N(R^4)N(R^4)-$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴은 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 포함하는 임의로 치환된 5 내지 10원 헤�테로아릴이다.

이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는

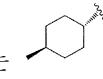
[0104] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는

[0105] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는

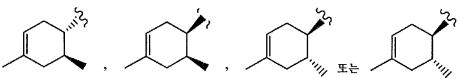
[0106] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는

[0107] 화학식 II의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^3-L-Het$ 이고, 여기서 Het는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴이고, 여기서 상기 임의로 치환된 3 내지 12원 헤�테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤�테로아릴은 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 피리디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 피리다지닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 테트라히드로-2H-피라닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 피페리디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 피롤리디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서,

Het는 임의로 치환된 테트라하이드로티오페닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 퍼라지닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1H-테트라졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 아제티디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 티아조일이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1H-이미다졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 4H-1,2,4-트리아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1H-피라졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1,3,4-티아디아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퍼리디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 티오페닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1,2,4-티아디아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 퍼리미디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1H-1,2,3-트리아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1,3,4-옥사디아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 이미다조

[1,2-b]퍼리다지닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 이다.

[0108] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 이다.

[0109] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

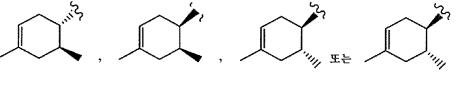
[0110] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

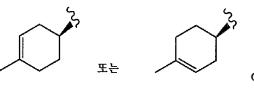
[0111] 화학식 II의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^3-N(R^4)C(O)O-Het$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^3 은 C_{4-6} 시클로알킬렌 또는 치환된 C_{4-6} 시클로알킬렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴은 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴이다. 이러한 실시양태의 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 퍼리다지닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 테트라하이드로-2H-퍼라닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 퍼리미디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 티아조일이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1H-이미다졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 4H-1,2,4-트리아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1H-피라졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1,3,4-티아디아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 퀴놀리닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퍼리디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 티오페닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1,2,4-티아디아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 퍼리미디닐이다.

된 1H-1,2,3-트리아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1,3,4-옥사디아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 이미다조[1,2-b]페리다지닐이다. 이러한 실

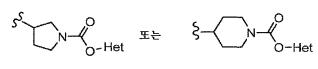
시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 이다.

[0112] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 이다.

[0113] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

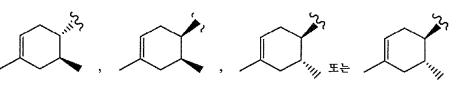
[0114] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

[0115] 화학식 II의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^3-C(0)O-Het$ 이고, R^3 은 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로시클릴렌이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 3 내지 14원 헤테로아릴은 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릴이다. 이러한 실시양태의 측면에서, Het는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 피리디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 피리다지닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 테트라하이드로-2H-페라닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 피페리디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 피롤리디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 테트라하이드로티오페닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 피라지닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 아제티디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1H-테트라졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 아제티디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 테트라하이드로-2H-푸로[2,3-b]푸라닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 티아조일이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1H-이미다졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 4H-1,2,4-트리아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1H-페라졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1,3,4-티아디아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 퀴놀리닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 티오페닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1,2,4-티아디아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 페리미디닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1H-1,2,3-트리아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 1,3,4-옥사디아졸릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Het는 임의로 치환된 이미다조[1,2-b]페리다지닐이다.

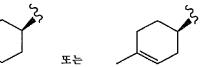
시양태의 또 다른 측면에서 $-R^3-C(0)O-Het$ 는  (식 중, 피롤리디닐 또는 피페리디닐

고리는 임의로 치환됨)이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 이다.

[0116] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 이다.

[0117] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는 이다.

[0118] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는



또는

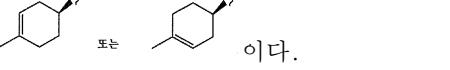
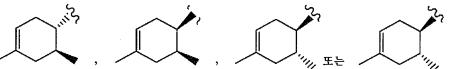
[0119] 화학식 II의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-N(R^4)(R^5)$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^4 는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^5 는 C_1-C_6 알킬, C_5-C_6 시클로알킬, 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 4 내지 10원 헤테로시클릴이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, C_5-C_6 시클로알킬, 5 내지 10원 헤�테로아릴 또는 4 내지 10원 헤�테로시클릴은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^4 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^5 는 C_1-C_6 알킬, C_5-C_6 시클로알킬, 5 내지 10원 헤�테로아릴 또는 4 내지 10원 헤�테로시클릴이고, 여기서 각각의 C_1-C_6 알킬, C_5-C_6 시클로알킬, 5 내지 10원 헤�테로아릴 또는 4 내지 10원 헤�테로시클릴은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는

이다.



[0120] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는

[0121] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는



이다.

[0122] 화학식 II의 또 다른 실시양태에서, Y는 $-R^6NOR^7$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 C_5-C_6 시클로알킬린 또는 4 내지 6원 헤�테로시클릴린이고, 여기서 각각의 C_5-C_6 시클로알킬린 또는 4 내지 6원 헤�테로시클릴린은 하나 이상의 Q^1 로 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 시클로헥실린이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 C_7-C_{11} 아릴알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 6 내지 11원 헤�테로아릴알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^7 은 임의로 치환된 6 내지 11원 헤�테로시클릴알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 시클로헥실린이고, R^7 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 시클로헥실린이고, R^7 은 임의로 치환된 C_7-C_{11} 아릴알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 시클로헥실린이고, R^7 은 임의로 치환된 6 내지 11원 헤�테로아릴알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^6 은 시클로헥실린이고, R^7 은 임의로 치환된 6 내지 11원 헤�테로시클릴알킬이다.

이다.



이다.

[0124] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는



[0125] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^2 는



이다.



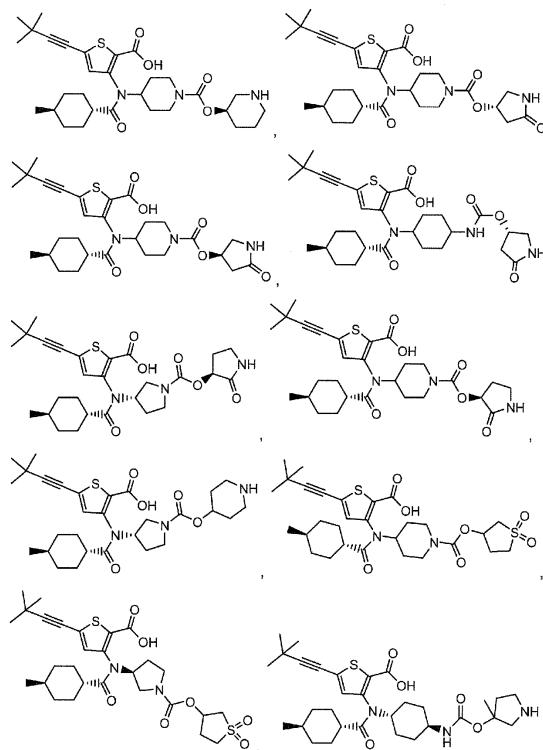
이다.



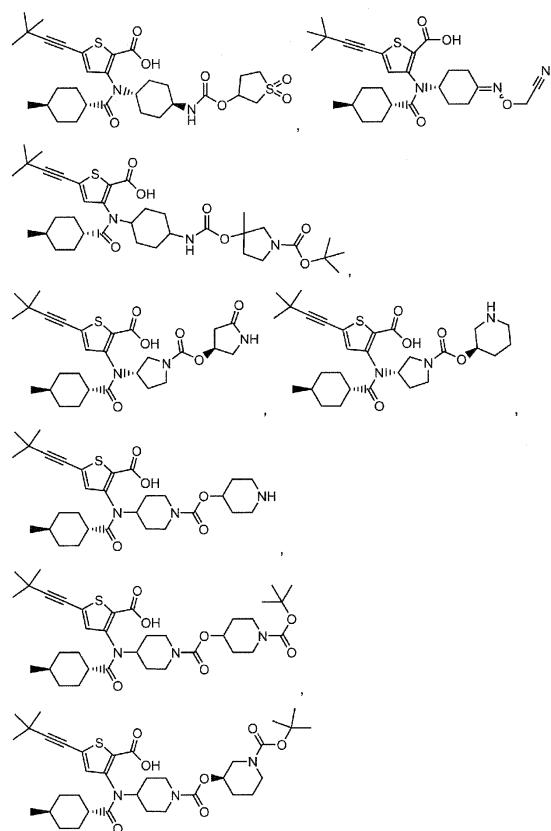
이다.

[0126] 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R²는  또는 이다.

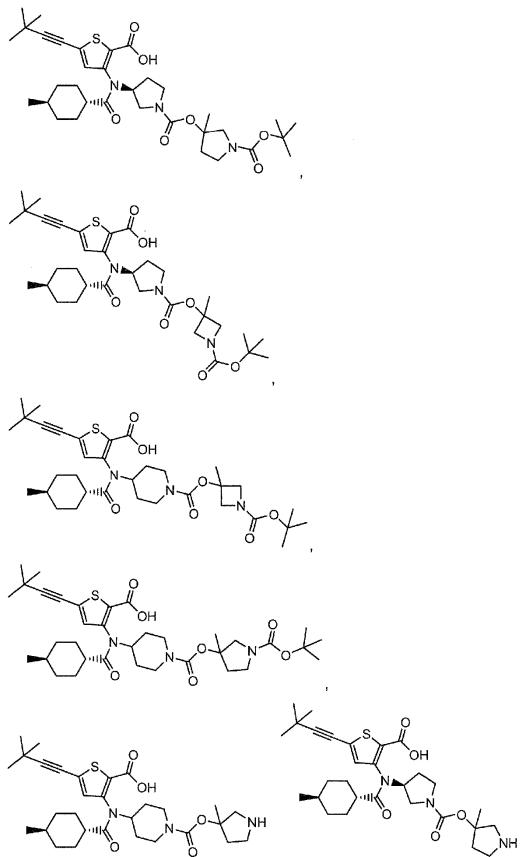
[0127] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은



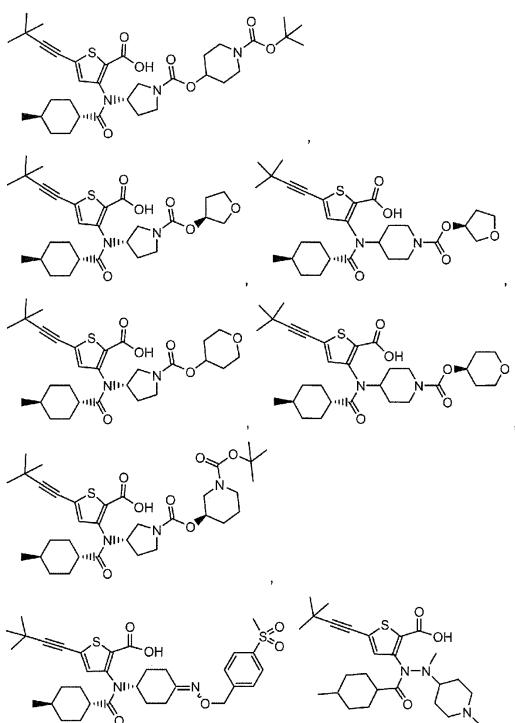
[0128]



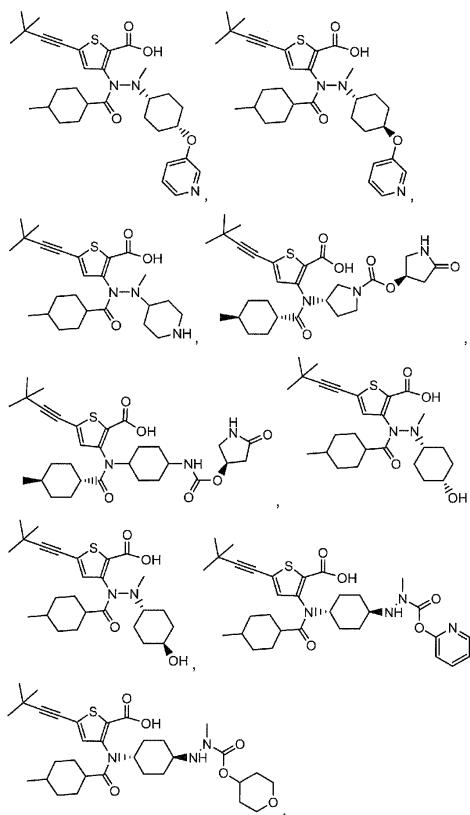
[0129]



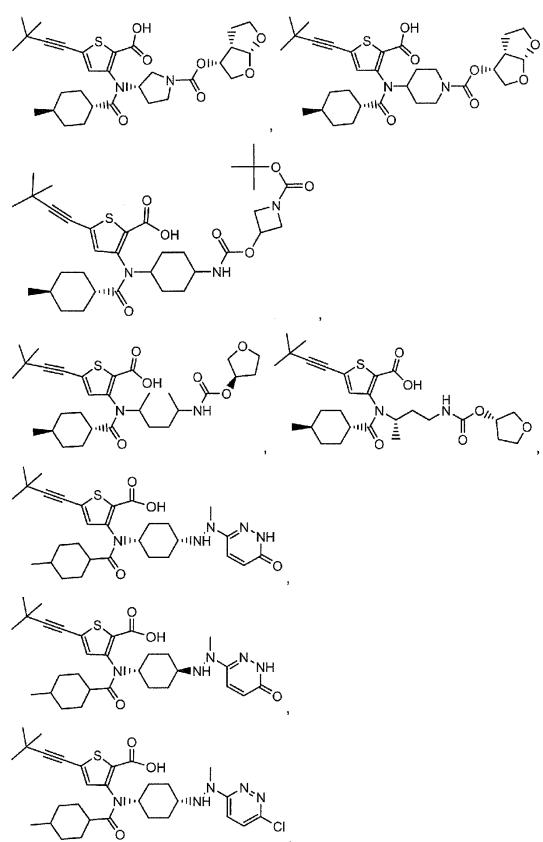
[0130]



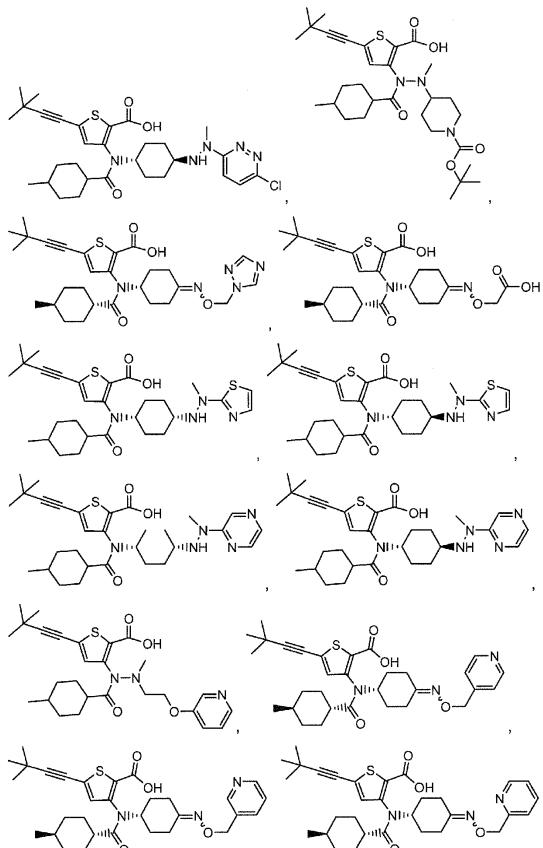
[0131]



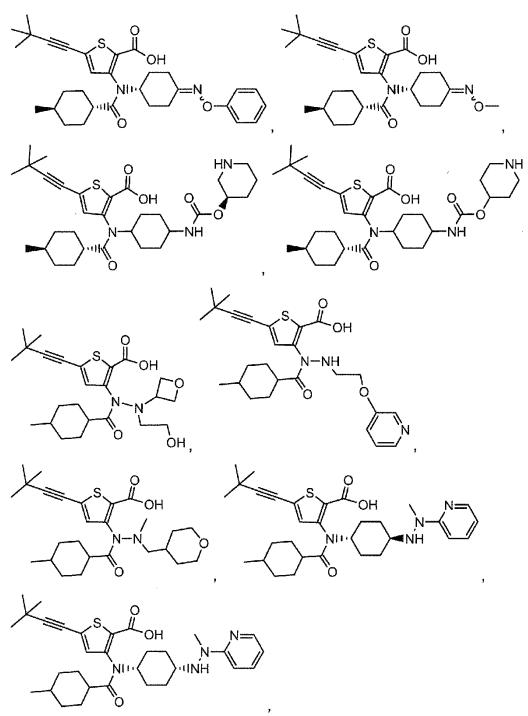
[0132]



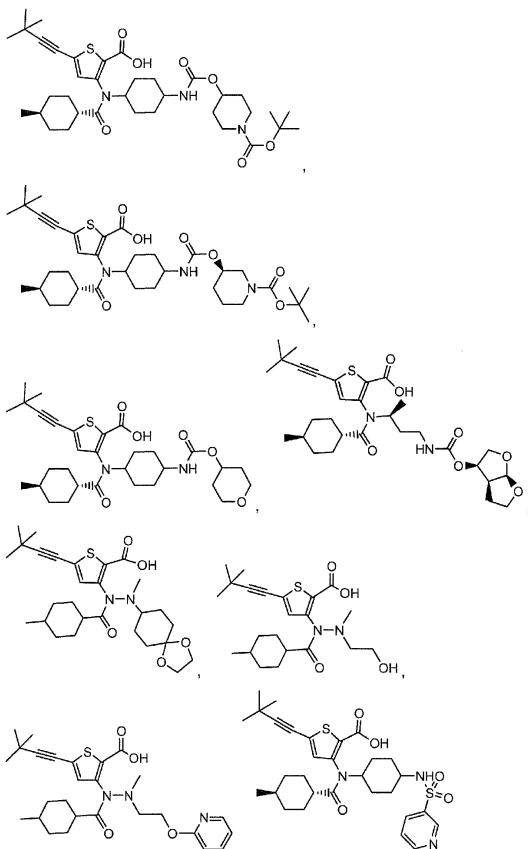
[0133]



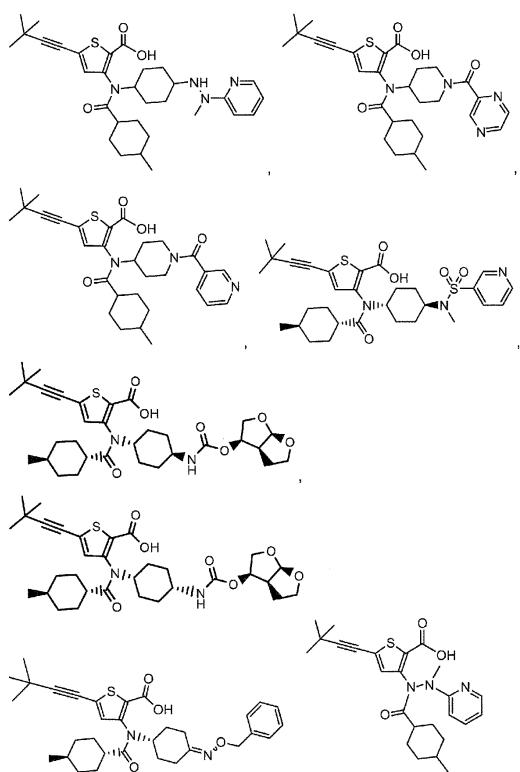
[0134]



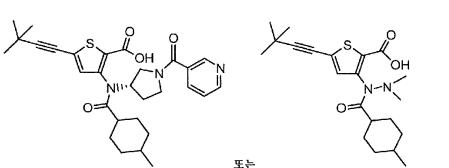
[0135]



[0136]



[0137]



또는

- [0139] 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르이다.
- [0140] 정의
- [0141] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 하기 용어 및 어구는 하기 의미를 갖는 것으로 의도된다. 특정 용어 또는 어구가 구체적으로 정의되지 않는다는 사실이 불확정성 또는 명확성 결여와 상호 관련되어서는 안 되고, 오히려 본원의 용어는 그의 통상적인 의미 내에서 사용된다. 본원에서 상표명이 사용될 경우에, 출원인은 상표명 제품 및 상표명 제품의 활성 성분(들)을 독립적으로 포함하는 것을 의도한다.
- [0142] 용어 "치료하는" 및 그의 문법적 등가물은, 질환의 치료와 관련하여 사용되는 경우에, 질환의 진행을 늦추거나 또는 정지시키거나, 또는 질환의 하나 이상의 증상을 개선시키고, 보다 바람직하게는 질환의 하나 초과의 증상을 개선시키는 것을 의미한다. 예를 들어, C형 간염 바이러스 감염의 치료는 HCV 감염된 인간에서 HCV 바이러스 로드를 감소시키고/거나, HCV 감염된 인간에서 존재하는 황달의 중증도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0143] "알킬"은 표준, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 알킬), 1 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₀ 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 알킬 기의 예는 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) 및 옥틸 (-(CH₂)₇CH₃)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0144] "알콕시"는 화학식 -O-알킬을 갖는 기를 의미하고, 여기서 상기 정의된 바와 같은 알킬 기는 산소 원자를 통해 모 분자에 부착된다. 알콕시 기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 알콕시), 1 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₂ 알콕시) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시 기의 예는 메톡시 (-O-CH₃ 또는 -OMe), 에톡시 (-OCH₂CH₃ 또는 -OEt), t-부톡시 (-O-C(CH₃)₃ 또는 -OtBu) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0145] "할로알킬"은 알킬 기의 1개 이상의 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 할로알킬 기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 할로알킬), 1 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₂ 할로알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 할로알킬)를 가질 수 있다. 적합한 할로알킬 기의 예는 -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0146] "알케닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉, 탄소-탄소 sp² 이중 결합을 갖는, 표준, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₂₀ 알케닐), 2 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₁₂ 알케닐) 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₆ 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐 기의 예는 비닐 (-CH=CH₂), 알릴 (-CH₂CH=CH₂), 시클로펜테닐 (-C₅H₇) 및 5-헥세닐 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0147] "알키닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉, 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 갖는, 표준, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₂₀ 알키닐), 2 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₁₂ 알키닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₆ 알키닐)를 가질 수 있다. 적합한 알키닐 기의 예는 아세틸렌 (-C≡CH), 프로파르길 (-CH₂C≡CH) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0148] "알킬렌"은 모 알칸의 동일하거나 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2

개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 포화, 분지형 또는 직쇄 라디칼 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알킬렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알킬렌 라디칼은 메틸렌 ($-\text{CH}_2-$), 1,1-에틸렌 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-에틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-프로필렌 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-부틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0149] "알케닐렌"은 모 알켄의 동일하거나 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 불포화, 분지형 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알케닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알케닐렌 라디칼은 1,2-에틸렌 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0150] "알키닐렌"은 모 알킨의 동일하거나 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 불포화, 분지형 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알키닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알키닐렌 라디칼은 아세틸렌 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 프로파르길 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) 및 4-펜티닐 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0151] "알킬린"은 모 알칸의 2개의 탄소 원자로부터 3개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 라디칼 중심을 갖는, 포화, 분지쇄 또는 직쇄 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알킬린 기는 2 내지 20개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알킬린 라디칼은 1,2-에틸린 ($-\text{CH}_2\text{CH}=$), 1,2-프로필린 ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=$), 1,3-프로필린 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=$), 1,4-부틸린 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=$) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0152] "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자 또는 6 내지 12개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 아릴 기는 벤젠 (예를 들어, 페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐 등으로부터 유도된 라디칼을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0153] "아릴렌"은 모 아릴의 동일하거나 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 아릴을 지칭한다. 전형적인 아릴렌 라디칼은 페닐렌을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

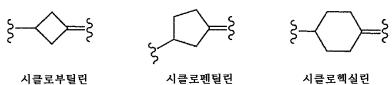
[0154] "아릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 아릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 아릴알킬 기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토벤질, 2-나프토페닐에탄-1-일 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아릴알킬 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0155] "시클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소 원자의 모노사이클, 7 내지 12개의 탄소 원자의 비사이클, 및 약 20개 이하의 탄소 원자의 폴리사이클로서의 포화 또는 부분 불포화 고리를 지칭한다. 모노시클릭 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 원자, 더욱 많게는 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 비시클릭 시클로알킬 기는, 예를 들어 비시클로 (4,5), (5,5), (5,6) 또는 (6,6) 시스템으로 배열된 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 비시클로 (5,6) 또는 (6,6) 시스템으로 배열된 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 시클로알킬 기는 융합된, 가교된 또는 스피로인, 탄화수소 모노-, 비- 및 폴리-시클릭 고리를 포함한다. 모노시클릭 카르보사이클의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 비시클로 [3.1.0]헥스-6-일 등을 포함한다.

[0156] "시클로알킬렌"은 모 시클로알킬의 동일하거나 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬을 지칭한다. 전형적인 시클로알킬렌 라디칼은 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌 및 시클로헥실렌을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0157] "시클로알킬린"은 모 시클로알킬의 2개의 탄소 원자로부터 3개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 라디칼 중심을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬을 지칭한다. 수소 원자 중 2개는 동일한 탄소 원자로부터 제

거되고, 1개의 수소 원자는 고리의 대안적 탄소 원자로부터 제거된다. 시클로알킬린 라디칼의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0158]

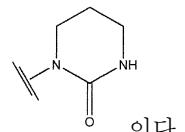
"할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0159] [0160] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 본원에 사용된 분지형 또는 직쇄 "할로알킬" 기의 예는 1개 이상의 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸 및 t-부틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "할로알킬"은 퍼플루오로알킬 기, 예컨대 $-CF_3$ 과 같은 치환기를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0161] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 기 $-OR^a$ (여기서, R^a 는 본원에 정의된 바와 같은 할로알킬 기임)를 지칭한다. 비제한적 예로서, 할로알콕시 기는 $-O(CH_2)F$, $-O(CH)F_2$ 및 $-OCF_3$ 을 포함한다.

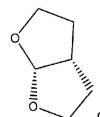
[0162] "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 1 내지 14개의 탄소 원자 및 N, S, P 또는 O로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 포화 시클릭 기를 지칭하고, 단일 고리 및 융합된, 가교된 및 스피로 고리계를 비롯한 각종 고리계를 포함한다. 본원에 사용된 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 문헌 [Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 제1, 3, 4, 6, 7 및 9장; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 특히 제13, 14, 16, 19 및 28권; 및 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재된 헤테로사이클을 예로서 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 상기 헤테로시클릭 기의 탄소, 질소, 인, 또는 황 원자(들)은 산화되어 C(=O), N-옥시드, 포스피난 옥시드, 술피닐, 또는 술포닐 모이어티를 제공할 수 있다.

[0163] 한 예로서, 치환된 헤테로시클릴은 예를 들어, 옥소 기를 비롯하여 본원에 개시된 치환기 중 어느 하나로 치환



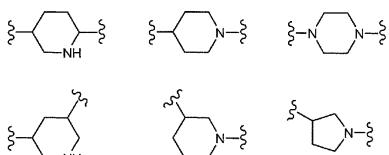
된 헤테로시클릭 고리를 포함한다. 카르보닐 치환된 헤테로시클릴의 비제한적인 예는

[0164] 헤테로사이클의 예는 디히드로페리딜, 테트라히드로페리딜 (페페리딜), 테트라히드로티오페닐, 황 산화 테트라히드로티오페닐, 페페리디닐, 4-페페리도닐, 페롤리디닐, 아제티디닐, 2-페롤리도닐, 테트라히드로푸라닐, 테카



히드로퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 피라닐, 모르폴리닐 및 비스-테트라히드로푸라닐: 을 예로서 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

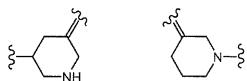
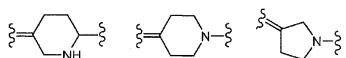
[0165] "헤테로시클렌" 또는 "헤테로시클릴렌"은 모 헤테로사이클의 동일하거나 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거, 모 헤테로사이클의 2개의 질소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거, 또는 모 헤테로사이클의 1개의 질소로부터 1개의 수소 원자의 제거 및 1개의 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"을 지칭한다. 헤테로시클렌 또는 헤테로시클릴렌의 비제한적 예는 하기와 같다:



[0166]

[0167] "헤테로시클렐린" 또는 "헤테로시클릴린"은 모 헤테로사이클의 2개의 탄소 원자로부터 3개의 수소 원자의 제거, 또는 모 헤테로사이클의 1개의 질소 원자로부터 1개의 수소 원자의 제거 및 동일한 탄소 원자로부터 2개의 수소

원자의 제거에 의해 유도된 2개의 라디칼 중심을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"을 지칭한다. 헤테로시클렐린 또는 "헤테로시클릴린" 라디칼의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0168]

"헤테로아릴"은 고리에서 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 1가 방향족 헤테로시클릴을 지칭한다. 따라서, "헤테로아릴"은 1 내지 14개의 탄소 원자 및 산소, 질소, 황, 또는 인으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자의 방향족 기를 지칭한다. 다중 고리계의 경우에, 예로서, 용어 "헤테로아릴"은 방향족 및 비-방향족 고리를 갖는 융합된, 가교된 및 스피로 고리계를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 헤테로아릴 기의 탄소, 질소 또는 황 고리 원자(들)는 산화되어 C(=O), N-옥시드, 술포닐 또는 술포닐 모이어티를 공급할 수 있다.

[0169]

헤테로아릴의 예는 피리딜, 티아졸릴, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크산데닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐 및 이사티노일을 예로서 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "헤테로시클릴렌"은 헤테로시클릴의 탄소 원자 또는 헤테로원자로부터의 수소 원자를 개방 원자가로 대체함으로써 유도된, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릴을 지칭한다. 유사하게는, "헤테로아릴렌"은 방향족 헤테로시클릴렌을 지칭한다.

[0171]

"헤테로시클릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 헤테로시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼 (즉, 헤테로시클릴-알킬렌-모이어티)을 지칭한다. 전형적인 헤테로시클릴 알킬 기는 헤테로시클릴- CH_2- , 2-(헤테로시클릴)에탄-1-일 등을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 여기서 "헤테로시클릴" 부분은 문헌 [Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기재된 것을 비롯하여 상기 기재된 임의의 헤테로시클릴 기를 포함한다. 당업자는 또한 생성되는 기가 화학적으로 안정한 한, 헤테로시클릴 기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의해 헤테로시클릴 알킬의 알킬 부분에 부착될 수 있음을 이해할 것이다. 헤테로시클릴알킬 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 및 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는데, 예를 들어 헤테로시클릴알킬 기의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릴 모이어티는 1 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다. 헤테로시클릴알킬의 예는 피롤리디일메틸, 2-테트라히드로푸라닐릴에탄-1-일 등과 같은 5-원 황, 산소, 인 및/또는 질소 함유 헤테로사이클, 피페리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피페리디닐에틸, 테트라히드로피라닐에틸 등과 같은 6-원 황, 산소 및/또는 질소 함유 헤테로사이클을 예로서 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0172]

"헤테로아릴알킬"은 수소 원자가 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 헤테로아릴 알킬의 비제한적 예는 $-CH_2$ -피리디닐, $-CH_2$ -피롤릴, $-CH_2$ -옥사졸릴, $-CH_2$ -인돌릴, $-CH_2$ -이소인돌릴, $-CH_2$ -퓨리닐, $-CH_2$ -푸라닐, $-CH_2$ -티에닐, $-CH_2$ -벤조푸라닐, $-CH_2$ -벤조티오페닐, $-CH_2$ -카르바졸릴, $-CH_2$ -이미다졸릴, $-CH_2$ -티아졸릴, $-CH_2$ -이속사졸릴, $-CH_2$ -피라졸릴, $-CH_2$ -이소티아졸릴, $-CH_2$ -퀴놀릴, $-CH_2$ -이소퀴놀릴, $-CH_2$ -피리다질, $-CH_2$ -피리미딜, $-CH_2$ -피라질, $-CH(CH_3)$ -피리디닐, $-CH(CH_3)$ -피롤릴, $-CH(CH_3)$ -옥사졸릴, $-CH(CH_3)$ -인돌릴, $-CH(CH_3)$ -이소인돌릴, $-CH(CH_3)$ -퓨리닐, $-CH(CH_3)$ -푸라닐, $-CH(CH_3)$ -티에닐, $-CH(CH_3)$ -벤조푸라닐, $-CH(CH_3)$ -벤조티오페닐, $-CH(CH_3)$ -카르바졸릴, $-CH(CH_3)$ -이미다졸릴, $-CH(CH_3)$ -티아졸릴, $-CH(CH_3)$ -이속사졸릴, $-CH(CH_3)$ -피라졸릴, $-CH(CH_3)$ -이소티아졸릴, $-CH(CH_3)$ -퀴놀릴, $-CH(CH_3)$ -이소퀴놀릴, $-CH(CH_3)$ -피리다질, $-CH(CH_3)$ -피리미딜, $-CH(CH_3)$ -피라질 등을 포함한다.

[0173]

용어 "헤테로시클릴옥시"는 산소에 의해 인접한 원자에 부착되어 있는 헤테로시클릴 기를 나타낸다.

- [0174] 황 원자가 존재하는 경우에, 황 원자는 다양한 산화 수준, 즉, S, SO, SO₂ 또는 SO₃에 있을 수 있다. 모든 이러한 산화 수준은 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0175] 인 원소가 존재하는 경우에, 인 원소는 상이한 산화 수준, 즉, POR^aR^bR^c, PO₂R^aR^b 또는 PO₃R^aR^b에 있을 수 있고, 여기서 R^a, R^b, 및 R^c는 각각 독립적으로 H, C₁₋₁₂ 알킬, C₂₋₁₂ 알케닐, C₂₋₁₂ 알키닐, C₆₋₁₄ 아릴, 3 내지 12원 헤테로사이클, 3 내지 18원 헤테로아릴알킬, C₆₋₁₈ 아릴알킬로부터 선택되고; 또는 둘은 함께 (산소의 존재 또는 부재 하에) 5 내지 10 원 헤테로사이클을 형성한다. 모든 이러한 산화 수준은 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0176] 본 발명의 화학식의 화합물의 특정한 모이어티에 관한 용어 "임의로 치환된", 예를 들어 "임의로 치환된 아릴기"는 0개, 1개 또는 그 초과의 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다.
- [0177] 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 알콕시, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴 등에 관한 용어 "치환된", 예를 들어 "치환된 알킬", "치환된 알킬렌", "치환된 아릴", "치환된 아릴알킬", "치환된 헤테로시클릴" 및 "치환된 카르보시클릴"은 각각 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비-수소 치환기로 대체된 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클릴, 카르보시클릴을 의미한다. 2가 기는 또한 유사하게 치환될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 전형적인 치환기는 -X, -R^b, -O⁻, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, -NR₂^b, -N⁺R₃^b, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)NR₂^b, -S(=O)₂⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR₂^b, -S(=O)R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OR^b)(O⁻), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O⁻, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)NR₂^b, -C(S)NR₂^b, -C(=NR^b)NR₂^b (여기서, 각각의 X는 독립적으로 할로겐: F, Cl, Br 또는 I이고; 및 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 보호기 또는 전구약물 모이어티임)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기는 또한 유사하게 치환될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "치환된"은 치환이 가능한 2개 이상의 모이어티를 갖는 아릴알킬과 같은 기와 함께 사용되고, 치환기는 아릴모이어티, 알킬 모이어티 또는 둘 다에 부착될 수 있다.
- [0178] 당업자는 "알킬", "아릴", "헤테로시클릴" 등과 같은 모이어티가 1개 이상의 치환기로 치환되는 경우에, 이들이 대안적으로 "알킬렌", "아릴렌", "헤테로시클릴렌" 등의 모이어티 (즉, 모 "알킬", "아릴", "헤테로시클릴" 모이어티의 수소 원자 중 1개 이상이 지정된 치환기(들)로 대체된 것을 나타냄)로 지칭될 수 있음을 인식할 것이다. "알킬", "아릴", "헤테로시클릴" 등과 같은 모이어티가 본원에서 "치환된" 것으로 지칭되거나 또는 도식에 의해 치환된 것으로 나타난 경우에 (또는, 예를 들어 치환기의 수가 0 내지 양의 정수인 경우에 임의로 치환된 경우에), 용어 "알킬", "아릴", "헤테로시클릴" 등은 "알킬렌", "아릴렌", "헤테로시클릴렌" 등과 상호교환 가능한 것으로 이해된다.
- [0179] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 용매화 또는 수화 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 범주는 이러한 형태를 포함한다. 다시 말해, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 상기 화합물은 에스테르화가 가능할 수 있다. 본 발명의 범주는 에스테르 및 다른 생리학상 기능적 유도체를 포함한다. 본 발명의 범주는 본원에 기재된 화합물의 전구약물 형태를 포함한다.
- [0180] "에스테르"는 분자의 임의의 -COOH 관능기가 -C(O)OR 관능기로 대체되거나, 또는 분자의 임의의 -OH 관능기가 -OC(O)R 관능기로 대체된 화합물의 임의의 에스테르를 의미하며, 여기서 에스테르의 R 모이어티는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬 및 그의 치환된 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 안정한 에스테르 모이어티를 형성하는 임의의 탄소-함유 기이다.
- [0181] 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 생물학적 시스템에 투여될 때, 자발적 화학 반응(들), 효소 촉매화 화학 반응(들), 광분해 및/또는 대사성 화학 반응(들)의 결과로서 약물 물질, 즉 활성 성분을 생성하는 임의의 화합물을 지칭한다. 따라서, 전구약물은 치료 활성 화합물의 공유적으로 개질된 유사체 또는 잠재적 형태이다. 전구약물의 비제한적 예는 에스테르 모이어티, 4급 암모늄 모이어티, 글리콜 모이어티 등을 포함한다.
- [0182] 당업자는 화학식 I의 화합물의 치환기 및 다른 모이어티가, 허용가능하게 안정한 제약 조성물로 제제화될 수 있

는 제약상 유용한 화합물을 제공하기에 충분히 안정한 화합물을 제공하도록 선택되어야 한다는 것을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 화학식 I의 화합물은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다.

[0183] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있다. 본 발명의 범주는 이러한 형태를 포함한다. 다시 말해, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 상기 화합물은 에스테르화가 가능하다. 본 발명의 범주는 에스테르 및 다른 생리학상 기능적 유도체를 포함한다. 또한, 본 발명의 범주는 본원에 기재된 화합물의 전구약물 형태를 포함한다.

[0184] 화학식 I-II의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 여러 다형체 또는 유사다형체로 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 결정질 다형성은 결정질 화합물이 여러 결정 구조로 존재하는 능력을 의미한다. 다형성은 일반적으로 온도, 압력 또는 이들 둘 다의 변화에 대한 응답으로서 발생할 수 있다. 다형성은 또한 결정화 공정에서의 변화로부터 생성될 수 있다. 다형체는 당업계에 공지된 다양한 물리적 특징, 예컨대 X선 회절 패턴, 용해도 및 용점에 의해 구별될 수 있다. 결정질 다형성은 결정 패킹의 차이 (패킹 다형성) 또는 동일 분자의 여러 이형태체 사이의 패킹의 차이 (입체형태적 다형성)로부터 유래할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 결정질 유사다형성은 화합물의 수화물 또는 용매화물이 여러 결정 구조로 존재하는 능력을 의미한다. 본 발명의 유사다형체는 결정 패킹의 차이 (패킹 유사다형성)로 인해 또는 동일 분자의 상이한 이형태체 사이의 패킹의 차이 (입체형태적 유사다형성)로 인해 생성될 수 있다. 본 발명은 화학식 I-II의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 다형체 및 유사다형체를 포함한다.

[0185] 화학식 I-II의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 무정형 고체로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 무정형 고체는 고체에서 원자의 위치의 장거리 질서가 존재하지 않는 고체이다. 이 정의는 결정 크기가 2 나노미터 이하일 때 또한 적용된다. 용매를 비롯한 첨가제가 본 발명의 무정형 형태를 생성하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 화학식 I-II의 화합물의 모든 무정형 형태 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0186] 본원에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유하거나, 또는 다른게는 다중 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 범주는 입체이성질체의 혼합물뿐만 아니라, 정제된 거울상이성질체 또는 거울상체적으로/부분입체이성질적으로 풍부한 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화학식으로 나타내어지는 화합물의 개별 이성질체뿐만 아니라, 임의의 전적으로 또는 부분적으로 평형화된 그의 혼합물이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명은 또한 하나 이상의 키랄 중심이 역위된 이성질체와의 혼합물로서의, 상기 화학식으로 나타내어지는 화합물의 개별 이성질체를 포함한다.

[0187] 용어 "키랄"은 거울상 파트너의 비-중첩가능성의 특성을 갖는 분자를 지칭하고, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너 상에 중첩가능한 분자를 지칭한다.

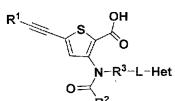
[0188] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만, 공간 내 원자 또는 기의 배열이 상이한 화합물을 지칭한다.

[0189] "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄성 중심을 가지며 분자들이 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어 용점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성을 갖는다. 부분입체이성질체의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고해상도 분석 절차 하에 분리될 수 있다.

[0190] "거울상이성질체"는 서로 중첩불가능한 거울상인 화합물의 입체이성질체를 지칭한다.

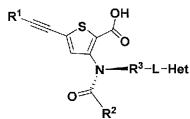
[0191] "회전장애이성질체"는 회전에 대한 입체적 스트레인 장벽이 높아서 개별 이형태체의 단리를 가능하게 하는, 단일 결합에 대한 장애 회전으로 인해 생성된 화합물의 입체이성질체를 지칭한다. 회전장애이성질체는 축방향 키랄성을 나타낸다. 회전장애이성질체는 열적 평형상태일 수 있으며, 상호전환 장벽이 역학적으로 측정될 수 있다. 회전장애이성질현상은 다른 형태의 키랄 이성질현상의 존재와는 별개로 나타날 수 있다. 따라서, 예시된 바와 같이, 도시된 질소 원자는 평면적이고 하기 화학식 I의 화합물은 회전장애이성질체로서 존재할 수 있다:

[0192] <화학식 I>



[0193] [0194] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 Ia의 이형태체 형태로 존재한다:

[0195] <화학식 Ia>



[0196]

[0197] 본원에서 사용된 입체화학적 정의 및 규정은 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York]에 따른다.

[0198]

많은 유기 화합물들은 광학 활성 형태로 존재하며, 즉, 이들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는 데 있어서, 접두어 D 및 L, 또는 R 및 S는 그의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배위를 나타내는 데 사용된다. 접두어 d 및 l, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광 회전의 표시를 나타내는 데 사용되며, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d의 접두어가 사용되는 화합물은 우선성이다.

[0199]

[0199] 특정 입체이성질체가 거울상이성질체로 지칭될 수 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상이성질체들의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로 지칭되며, 이는 화학 반응 또는 공정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 생성될 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 2개의 거울상이성질체 종의 등물 혼합물을 지칭한다.

[0200]

[0200] 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 염 또는 용매화물, 예컨대 그의 조합물, 예컨대 염의 용매화물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 용매화, 예를 들어 수화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 모든 이러한 형태를 포함한다.

[0201]

[0201] 전형적으로, 본 발명의 염은 제약상 허용되는 염이나, 이는 절대적인 것은 아니다. 용어 "제약상 허용되는 염" 내에 포함되는 염은 본 발명의 화합물의 비독성 염을 지칭한다.

[0202]

[0202] 적합한 제약상 허용되는 염의 예는 무기 산 부가염, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 술페이트, 포스페이트 및 니트레이트; 유기 산 부가염, 예컨대 아세테이트, 갈락타레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 락테이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말레이이트, 푸마레이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 아스코르베이트; 산성 아미노산과의 염, 예컨대 아스파르테이트 및 글루타메이트; 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 염 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 마그네슘 염 및 칼슘 염; 암모늄 염; 유기 염기성 염, 예컨대 트리메틸아민 염, 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 디시클로헥실아민 염 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민 염; 및 염기성 아미노산과의 염, 예컨대 리신 염 및 아르기닌 염을 포함한다. 염은 일부 경우에서 수화물 또는 에탄올 용매화물일 수 있다.

[0203]

[0203] 양과 관련하여 사용되는 수식어 "약"은 언급된 값을 포함하며, 문맥에 의해 명시된 의미를 갖는다 (예를 들어, 특정 양의 측정과 관련된 오차를 포함한다).

[0204]

[0204] 본원에 기재된 화합물이 하나 초과의 동일한 지정된 기, 예를 들어 "R" 또는 "R¹"로 치환될 때마다, 이는 동일하거나 상이할 수 있다 (즉, 각각의 기는 독립적으로 선택됨). 파선 $\frac{1}{3}$ 는 인접한 하위구조, 기, 모이어티 또는 원자에 대한 공유 결합 부착의 부위를 나타낸다.

[0205]

[0205] 본 발명의 화합물은 또한 특정 경우에서 호변이성질체 이성질체로서 존재할 수 있다. 단지 하나의 탈국부화된 공명 구조만이 도시될 수 있을지라도, 모든 이러한 형태가 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 예를 들어, 엔-아민 호변이성질체가 퓨린, 피리미딘, 이미다졸, 구아니딘, 아미딘 및 테트라졸 시스템에 대해 존재할 수 있고, 모든 그의 가능한 호변이성질체 형태가 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0206]

[0206] 화학식 I-II의 화합물을 포함하는 선택된 치환기는 재귀적 정도로 존재할 수 있다. 이와 관련하여, "재귀적 치환기"는 치환기가 그 자체의 또 다른 경우를 인용할 수 있다는 것을 의미한다. 다중 인용은 다른 치환기의 순서를 통해 직접 또는 간접적일 수 있다. 이러한 치환기의 재귀적 특성 때문에 이론상으로 수많은 화합물이 임의의 주어진 실시양태에 존재할 수 있다. 의약 화학의 당업자는 이러한 치환기의 전체 수가 의도된 화합물의 바람직한 특성에 의해 합리적으로 제한되는 것을 이해한다. 이러한 특성은 물리적 특성, 예컨대 분자량, 용해도 또는 로그 P, 응용 특성, 예컨대 의도된 표적에 대한 활성, 및 실용 특성, 예컨대 합성의 용이성을 예로서

포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 재귀적 치환기는 본 발명의 의도된 측면일 수 있다. 의약 화학의 당업자는 이러한 치환기의 다양성을 이해한다. 재귀적 치환기가 본 발명의 실시양태에 존재하는 정도로 그들은 그들 자체의 또 다른 경우를 0, 1, 2, 3 또는 4회 인용할 수 있다.

[0207] 화학식 I-II의 화합물은 또한 특정 분자에 명시된 원자의 동위원소를 혼입하는 분자를 포함한다. 이러한 동위원소의 비제한적 예는 D, T, ¹⁴C, ¹³C, ¹⁸O 및 ¹⁵N을 포함한다.

[0208] 보호기

[0209] 본 발명의 문맥에서, 보호기는 전구약물 모이어티 및 화학적 보호기를 포함한다.

[0210] 보호기가 이용가능하며, 이는 통상적으로 공지되어 사용되고, 이것은 합성 절차 동안, 즉, 본 발명의 화합물을 제조하는 경로 또는 방법을 수행하는 동안에 보호된 기와의 부반응을 방지하는 데 임의로 사용된다. 대부분의 경우에, 어떠한 기를 보호할 것인지의 여부, 언제 이러한 보호를 수행할 것인지의 여부, 및 화학적 보호기 "PG"의 성질을 결정하는 것은, 보호할 반응의 화학 (예를 들어, 산성, 염기성, 산화, 환원 또는 다른 조건) 및 의도된 합성 방향에 따라 달라질 것이다. 화합물이 다중 PG로 치환되는 경우에, 이러한 PG기는 동일할 필요가 없고 일반적으로 동일하지도 않다. 일반적으로, PG는 관능기, 예컨대 카르복실, 히드록실, 티오 또는 아미노 기를 보호하여 부반응을 방지하거나 또는 다른 방식으로 합성 효율을 용이하게 하는 데 사용될 것이다. 탈보호된 유리 기를 생성하는 탈보호의 순서는 의도된 합성 방향 및 이용되는 반응 조건에 따라 달라지고, 당업자에 의해 결정되는 바와 같은 임의의 순서로 일어날 수 있다.

[0211] 본 발명의 화합물의 다양한 관능기는 보호될 수 있다. 예를 들어, -OH 기 (히드록실, 카르복실산, 포스폰산 또는 다른 관능기)를 위한 보호기는 "에테르- 또는 에스테르-형성 기"를 포함한다. 에테르- 또는 에스테르-형성기는 본원에 기재된 합성 반응식에서 화학적 보호기로 기능할 수 있다. 그러나, 일부 히드록실 및 티오 보호기는 당업자가 이해하고 있는 바와 같이 에테르-형성 기도 아니고 에스테르-형성 기도 아니며, 하기 논의된 아미드를 포함한다.

[0212] 매우 다양한 히드록실 보호기 및 아미드-형성 기 및 상응하는 화학적 절단 반응이 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene")]에 기재되어 있다. 또한 문헌 [Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)]를 참조한다 (그 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨). 특히 1장, 보호기: 개괄, 1-20면, 2장, 히드록실 보호기, 21-94면, 3장, 디올 보호기, 95-117면, 4장, 카르복실 보호기, 118-154면, 5장, 카르보닐 보호기, 155-184면을 참조한다. 카르복실산, 포스폰산, 포스포네이트, 술폰산을 위한 보호기 및 산을 위한 다른 보호기에 대해서는 하기 기재된 바와 같이 문헌 [Greene]을 참조한다. 이러한 기는 에스테르, 아미드, 히드라지드 등을 예로서 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0213] 에테르- 및 에스테르-형성 보호기

[0214] 에스테르-형성기는 하기를 포함한다: (1) 포스포네이트 에스테르-형성 기, 예컨대 포스폰아미데이트 에스테르, 포스포로티오에이트 에스테르, 포스포네이트 에스테르 및 포스폰-비스-아미데이트; (2) 카르복실 에스테르-형성기, 및 (3) 황 에스테르-형성 기, 예컨대 술포네이트, 술페이트 및 술피네이트.

[0215] 본 발명의 화합물의 대사물

[0216] 본 발명의 범주 내에는 또한 본원에 기재된 화합물의 생체내 대사 산물이 포함된다. 이러한 생성물은, 예를 들어 주로 효소적 과정에 의한 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 그의 대사 산물이 생성되기에 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로 본 발명의 방사선표지된 (예를 들어, ¹⁴C 또는 ³H) 화합물을 제조하고 이를 검출가능한 용량 (예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이와 같은 동물, 또는 인간에게 비경구로 투여하여 충분한 시간 (전형적으로 약 30초 내지 30시간) 동안 대사가 일어나게 하고, 이것의 전환 생성물을 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 단리함으로써 확인된다. 이러한 생성물은 표지되었기 때문에 용이하게 단리된다 (다른 것들은 대사물 중에 유지되는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 단리됨). 대사물 구조는 통상적인 방식, 예를 들어 MS 또는 NMR 분석으로 측정된다. 일반적으로, 대사물의 분석은 당업자에게 널리 공지되어 있는 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행된다. 전환 생성물은, 이들이 생체내에서 달리 발견되지 않는 한, 심지어 이들이 고유의 항-감염성 활성이 없는 경우라 하더라도, 본 발명의 화합물의 치료 투여를 위한 진단 검

정에 유용하다.

- [0217] 본 발명의 화합물의 다양한 속 및 아속에 대한 정의 및 치환기는 본원에 기재되고 예시되어 있다. 당업자는, 상기 기재된 정의 및 치환기의 임의의 조합으로 인해 실시불가능한 종 또는 화합물이 생성되지 않아야 함을 이해해야 한다. "실시불가능한 종 또는 화합물"은 관련 과학 원리를 위배하는 화합물 구조 (예컨대 예를 들어, 4개 조과의 공유 결합으로 연결된 탄소 원자) 또는 지나치게 불안정하여 제약상 허용되는 투여 형태로의 단리 및 제제화를 허용하지 못하는 화합물을 의미한다.
- [0218] 제약 제제
- [0219] 본 발명의 화합물은 통상의 관행에 따라 선택되는 통상적인 담체 및 부형제와 함께 제제화된다. 정제는 부형제, 활액제, 충전제, 결합제 등을 함유할 것이다. 수성 제제는 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외의 경로로 전달하고자 하는 경우에는 일반적으로 등장성일 것이다. 모든 제제는 부형제, 예컨대 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)] (그 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것들을 임의로 함유할 것이다. 부형제는 아스코르브산 및 다른 항산화제, 퀼레이트화제, 예컨대 EDTA, 탄수화물, 예컨대 텍스트린, 히드록시알킬셀룰로스, 히드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함한다. 제제의 pH는 약 3 내지 약 11, 그러나 일반적으로는 약 7 내지 10의 범위이다.
- [0220] 활성 성분이 단독으로 투여될 수 있지만, 이를 제약 제제로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 수의학적 용도와 인간을 위한 용도 둘 다를 위한 본 발명의 제제는 하나의 활성 성분을 하나 이상의 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 포함한다. 담체(들)은 제제의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 "허용가능"하여야 하고, 그의 수용자에게 생리학상 무해하여야 한다.
- [0221] 제제는 상기 기재된 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며 제약 업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 기술 및 제제는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)] (그 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨)에서 확인된다. 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 치밀하게 회합시키고, 이어서 필요한 경우에는 생성물을 성형함으로써 제조된다.
- [0222] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 분리된 단위, 예컨대 각각 예정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카쉐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0223] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축시키거나 또는 성형하여 제조한다. 압축 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축시켜 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화시킨 분말형 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링될 수 있고, 임의로는 활성 성분의 저속 또는 제어 방출이 제공되도록 제제화된다.
- [0224] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 구강 및 피부로 투여하는 경우에, 제제는 바람직하게는 활성 성분(들)을 예를 들어 0.075 내지 20% w/w (0.1% 내지 20% 범위의 활성 성분(들)을 0.1% w/w, 예컨대 0.6% w/w, 0.7% w/w 등의 증가분으로 포함), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로 적용된다. 연고로 제제화되는 경우에, 활성 성분은 파라핀계 또는 수흔화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제제화될 수 있다.
- [0225] 원하는 경우에, 크림 베이스의 수성 상은, 예를 들어 30% w/w 이상의 다가 알콜, 즉, 2개 이상의 히드록실 기를 갖는 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 400 포함) 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 활성 성분이 피부 또는 다른 환부를 통해 흡수 또는 침투되는 것을 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증진제의 예는 디메틸 솔포시드 및 관련 유사체를 포함한다.
- [0226] 본 발명의 에멀젼의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 상기 상이 단지 유화제 (다르게는 에멀젼트로 공지됨)만을 포함할 수도 있지만, 바람직하게는 하나 이상의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 유화제가 안정화제로서 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 또한, 오일 및 지방을 둘 다 포함하는 것이 바람직하다. 동시에, 유화제(들)는 안정

화제(들)와 함께 또는 그 없이 소위 유화 왁스를 구성하고, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다.

[0227] 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 에멀젼트 및 에멀젼 안정화제는 트윈(Tween)® 60, 스팬(Span)® 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 나트륨 라우릴 술페이트를 포함한다.

[0228] 제제에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 원하는 화장품 특성의 달성을 기초로 한다. 크림은 바람직하게는 투브 또는 다른 용기로부터 누출되지 않을 만큼 적합한 점조도를 갖는, 미끈거리지 않고 착색되지 않으며 세척 가능한 생성물이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레아이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 또는 크로다몰 캡(Crodamol CAP)으로 공지된 분지쇄 에스테르의 블렌드를 사용할 수 있고, 마지막 3가지가 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 고용점 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액상 파라핀 또는 다른 미네랄 오일이 사용된다.

[0229] 본 발명에 따른 제약 제제는 본 발명의 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 및 임의로 다른 치료제와 함께 포함한다. 활성 성분을 함유하는 제약 제제는 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어, 경구용으로 사용되는 경우에, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 혼탁액, 분산가능한 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘리시르가 제조될 수 있다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물 제조 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 맛좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 비롯한 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 활성 성분을 정제 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유하는 정제가 허용된다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 락토스 1수화물, 크로스카르멜로스 나트륨, 포비돈, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 메이즈 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 위장관에서의 봉해 및 흡착을 지연시켜 더 오랜 기간에 걸쳐 지속적으로 작용하도록 하는 마이크로캡슐화를 비롯한 공지의 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 사용하거나 또는 왁스와 함께 사용할 수 있다.

[0230] 경구용 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0231] 본 발명의 수성 혼탁액은 활성 물질을 수성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 혼탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 겔 및 아카시아 겔, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연 발생 포스파티드(예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물(예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레인트)을 포함한다. 수성 혼탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0232] 오일 혼탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예컨대 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀 중에 혼탁시켜 제제화될 수 있다. 경구 혼탁액은 중점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 본원에 기재된 것들, 및 향미제를 첨가하여 맛좋은 경구 제제를 제공할 수 있다. 이러한 조성물은 항산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0233] 물 첨가에 의한 수성 혼탁액 제조에 적합한 본 발명의 분산가능한 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 혼탁화제, 및 하나 이상의 보존제와의 혼합물로 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제는 상기 개시된 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제도 또한 존재할 수 있다.

있다.

- [0234] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀 또는 그의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트라가칸트 검, 자연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 포함한다. 에멀젼은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 완화제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0235] 본 발명의 제약 조성물은 주사가능한 멸균 제제, 예컨대 주사가능한 수성 또는 유성 멸균 혼탁액의 형태일 수 있다. 이러한 혼탁액은 본원에 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 주사가능한 멸균 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 혼탁액, 예컨대 1,3-부탄-디올 중의 용액일 수 있거나, 또는 동결건조된 분말로서 제조될 수 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용되는 비허를 및 용매는 물, 렇거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균 고정 오일이 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 무자극성 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산을 마찬가지로 주사제의 제조에 사용할 수 있다.
- [0236] 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료할 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에게 경구 투여하고자 하는 지속 방출 제제는, 전체 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 달라질 수 있는 적절하고도 편리한 양의 담체 물질과 함께 배합된 활성 물질을 대략 1 내지 1000 mg 함유할 수 있다. 제약 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입을 위해 의도된 수용액은 약 30 mL/시간의 속도의 적합한 부피로 주입될 수 있도록, 용액의 밀리리터 당 활성 성분 약 3 내지 500 μg 을 함유할 수 있다.
- [0237] 안구 투여에 적합한 제제는 활성 성분이, 활성 성분에 대해 적합한 담체, 특히 수성 용매 중에 용해 또는 혼탁된 점안제를 포함한다. 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제제 중에 0.5 내지 20% w/w, 유리하게는 0.5 내지 10% w/w, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재한다.
- [0238] 구강으로의 국소 투여에 적합한 제제는 활성 성분을 향미 베이스, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 포함하는 로젠지; 활성 성분을 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함하는 파스틸; 및 활성 성분을 적합한 액체 담체 중에 포함하는 구강세척제를 포함한다.
- [0239] 직장 투여용 제제는 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스를 사용한 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0240] 폐내 또는 비측 투여에 적합한 제제는 예를 들어 0.1 내지 500 μm 범위의 입자 크기 (0.1 내지 500 μm 사이의 범위 내 0.5 μm , 1 μm , 30 μm , 35 μm 등과 같은 증가분의 입자 크기를 포함함)를 가지며, 이것은 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 투여되거나, 또는 구강을 통한 흡입에 의해 투여되어 폐포낭에 이르게 된다. 적합한 제제는 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 견조 분말 투여에 적합한 제제는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있고, 본원에 기재된 바와 같이 감염을 치료 또는 예방하기 위해서 기존에 사용되던 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.
- [0241] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분에 추가하여 당업계에 적절한 것으로 공지된 바와 같은 담체를 함유하는 폐사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 스프레이 제제로 제공될 수 있다.
- [0242] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액, 및 혼탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁액을 포함한다.
- [0243] 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공되며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만이 필요한 냉동-건조 (동결건조) 조건 하에 보관할 수 있다. 즉시투여용 주사 용액 및 혼탁액은 앞서 기재한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분을 본원에 상기 언급한 바와 같은 1일 용량 또는 단위 1일 분할-용량 또는 그의 적절한 분획으로 함유하는 것이다.

- [0244] 특히 상기 언급된 성분 이외에도 본 발명의 제제가 해당 제제의 유형과 관련하여 당업계에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있음을 이해해야 하고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제제는 향미제를 포함할 수 있다.
- [0245] 본 발명의 화합물은 활성 성분의 제어 방출을 제공하여 텔 빈번하게 투여되게 하거나 또는 활성 성분의 약동학 또는 독성 프로파일이 개선되도록 제제화될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 지속 또는 제어 방출용으로 제제화된 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0246] 활성 성분의 유효 용량은 적어도 치료 중인 상태의 성질, 독성, 화합물이 예방적으로 (더 낮은 용량) 사용되는지 또는 활성 바이러스 감염에 대항하여 사용되는지의 여부, 전달 방법, 및 제약 제제에 따라 좌우되며, 통상적인 용량 측정 연구를 이용하여 임상의에 의해 결정될 것이다. 유효 용량은 하루에 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg 체중; 전형적으로, 하루에 약 0.01 내지 약 10 mg/kg 체중; 더 전형적으로, 하루에 약 .01 내지 약 5 mg/kg 체중; 가장 전형적으로, 하루에 약 .05 내지 약 0.5 mg/kg 체중으로 예상 가능하다. 예를 들어, 대략 70 kg 체중의 성인 인간을 위한 1일 후보 용량은 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 5 mg 내지 500 mg의 범위일 것이고, 단일 또는 다중 용량의 형태일 수 있다.
- [0247] 또 다른 실시양태에서, 본원은 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 개시한다.
- [0248] 투여 경로
- [0249] 본 발명의 하나 이상의 화합물 (본원에서 활성 성분으로서 지칭됨)은 치료할 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여된다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비축, 국소 (협축 및 설하 포함), 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 경막내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 바람직한 경로는 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있음을 인지할 것이다. 본 발명의 화합물의 이점은 이들이 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다는 점이다.
- [0250] HCV 조합 요법을 포함하는 조합 요법
- [0251] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 활성제와 조합될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 조합물의 비제한적 예는 하나 이상의 본 발명의 화합물과, 하나 이상의 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인핸서 및 다른 HCV 치료용 약물의 조합물을 포함한다.
- [0252] 보다 구체적으로, 본 발명의 하나 이상의 화합물은,
- [0253] 1) 인터페론, 예를 들어 PEG화 rIFN-알파 2b (PEG-인트론), PEG화 rIFN-알파 2a (페가시스), rIFN-알파 2b (인트론 A), rIFN-알파 2a (로페론-A), 인터페론 알파 (MOR-22, OPC-18, 알파페론, 알파나티브, 멀티페론, 수발린), 인터페론 알파콘-1 (인페르겐), 인터페론 알파-n1 (웰페론), 인터페론 알파-n3 (알페론), 인터페론 베타 (아보넥스, DL-8234), 인터페론 오메가 (오메가 DUROS, 바이오메드 510), 알빈테르페론 알파-2b (알부페론), IFN 알파 XL, BLX-883 (록테론), DA-3021, 글리코실화 인터페론 알파-2b (AVI-005), PEG-인페르겐, PEG화 인터페론 람다 (PEG화 IL-29) 및 벨래로론,
- [0254] 2) 리바비린 및 그의 유사체, 예를 들어 리바비린 (레베톨, 코페구스) 및 타리바비린 (비라미딘),
- [0255] 3) HCV NS3 프로테아제 억제제, 예를 들어 보세프레비르 (SCH-503034, SCH-7), 텔라프레비르 (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 및 ITMN-191 (R-7227),
- [0256] 4) 알파-글루코시다제 1 억제제, 예를 들어 셀고시비르 (MX-3253), 미글리톨 및 UT-231B,
- [0257] 5) 간보호제, 예를 들어 에메리카산 (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), 실리릴린 및 미토큐,
- [0258] 6) HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 예를 들어 R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, 밸로피시타빈 (NM-283) 및 MK-0608,
- [0259] 7) HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어 필리부비르 (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728,

A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (네스부비르), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 및 GS-9190,

[0260] 8) HCV NS5A 억제제, 예를 들어 AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) 및 BMS-790052,

[0261] 9) TLR-7 효능제, 예를 들어 이미퀴모드, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 및 SM-360320,

[0262] 10) 시클로필린 억제제, 예를 들어 DEBIO-025, SCY-635 및 NIM811,

[0263] 11) HCV IRES 억제제, 예를 들어 MCI-067,

[0264] 12) 약동학적 인핸서, 예를 들어 BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 및 록시트로마이신,

[0265] 13) 다른 HCV 치료용 약물, 예를 들어 티모신 알파 1 (자닥신), 니타족사니드 (알리니아, NTZ), BIVN-401 (비로스타트), PYN-17 (알티렉스), KPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, 시바시르, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, 바비톡시맙, MDX-1106 (ONO-4538), 오글루파니드, FK-788 및 VX-497 (메리메포딥);

[0266] 14) 메발로네이트 데카르복실라제 길항제, 예를 들어 스타틴, HMGCoA 신타제 억제제 (예를 들어, 히메글루신), 스쿠알렌 합성 억제제 (예를 들어, 자라고즈산);

[0267] 15) 안지오텐신 II 수용체 길항제, 예를 들어 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄;

[0268] 16) 안지오텐신-전환 효소 억제제, 예를 들어 캡토프릴, 조페노프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 큐나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 포시노프릴;

[0269] 17) 다른 항섬유화제, 예를 들어 아밀로리드 및

[0270] 18) 엔도텔린 길항제, 예를 들어 보센탄 및 암브리센탄

[0271] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 조합될 수 있다.

[0272] 또 다른 실시양태에서, 본원은 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 추가의 활성제, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 개시한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 단위 투여 형태로 2종 이상의 치료제를 함유하는 조합 제약 작용제를 제공한다. 따라서, 본 발명의 임의의 화합물을 하나 이상의 다른 활성제와 단위 투여 형태로 조합하는 것이 또한 가능하다.

[0273] 조합 요법은 동시 또는 순차 요법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0274] 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 활성제의 공-투여는 일반적으로 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 활성제를 동시 투여 또는 순차적 투여하여 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 활성제가 둘다 환자의 신체 내에 존재하도록 하는 것을 지칭한다.

[0275] 공-투여는 단위 투여량의 본 발명의 화합물을 단위 투여량의 하나 이상의 다른 활성제의 투여 이전 또는 투여 이후에 투여하는 것, 예를 들어 하나 이상의 다른 활성제를 투여한지 수초, 수분 또는 수시간 이내에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 단위 용량의 본 발명의 화합물이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 이내에 단위 용량의 하나 이상의 다른 활성제가 투여될 수 있다. 대안적으로, 단위 용량의 하나 이상의 다른 활성제가 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 이내에 단위 용량의 본 발명의 화합물이 투여될 수 있다. 일부 경우에서, 단위 용량의 본 발명의 화합물을 먼저 투여한 후, 어느 정도 기간의 시간 (예를 들어, 1-12시간)이 지난 후, 단위 용량의 하나 이상의 다른 활성제를 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 다른 경우에, 단위 용량의 하나 이상의 다른 활성제를 먼저 투여한 후, 어느 정도 기간의 시간 (예를 들어, 1-12시간)이 지난 후, 단위 용량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

[0276] 조합 요법은 "상승작용" 및 "상승작용 효과"를 제공할 수 있고, 즉, 활성 성분이 함께 사용되는 경우에 달성되는 효과가 이들 화합물이 별개로 사용될 때 달성되는 효과의 합보다 더 크다. 상승작용 효과는 활성 성분이 하기와 같은 경우에 달성될 수 있다: (1) 동시-제제화되고, 조합 제제로 동시에 투여 또는 전달되는 경우; (2) 별개의 제제로서 교대로 전달되거나 동시에 전달되는 경우; 또는 (3) 일부 다른 요법에 의하는 경우. 대체 요법

으로 전달되는 경우의 상승작용 효과는 화합물이 예를 들어 별개의 정제, 환제 또는 캡슐로, 또는 별개의 시린지에서의 상이한 주사에 의해 순차적으로 투여 또는 전달되는 경우에 달성될 수 있다. 일반적으로, 대체 요법 동안에는 유효 투여량의 각 활성 성분이 순차적으로, 즉 연속적으로 투여되지만, 조합 요법에서는 유효 투여량의 2종 이상의 활성 성분이 함께 투여된다.

[0277] 당업자에 의해 이해될 것이지만, HCV와 같은 바이러스 감염을 치료하는 경우에, 이러한 치료는 다양한 방법을 그 특징으로 하며, 다양한 종점에 의해서 측정될 수 있다. 본 발명의 범주는 모든 이러한 특성화를 포함하도록 의도된다.

[0278] 합성 실시예

[0279] 특정 약어 및 두문자어를 실험 세부사항을 기재하는 데 사용하였다. 당업자는 이들 중 대부분을 이해하겠지만, 하기 표 1에 다수의 이들 약어 및 두문자어의 목록이 포함되어 있다.

[0280] <표 1>

약어 및 두문자어의 목록.

약어	의미
Ac	아세틸
ACN	아세토니트릴
AIBN	2,2'-아조비스(2-메틸프로페오니트릴)
BINAP	2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈
Bn	벤질
BnBr	벤질브로마이드
BSA	비스(트리메틸실릴)아세트아미드
BzCl	벤조일 클로라이드
CDI	카르보닐 디이미다졸
DABCO	1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄
dba	디벤질리멘아세톤
DBN	1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔
DDQ	2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논
DBU	1,5-디아자비시클로[5.4.0]운데스-5-엔
DCA	디클로로아세트아미드
DCC	디시클로헥실카르보디이미드
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
deg	도
DIAD	디-이소프로필아조디카르복실레이트
DIEA	N,N-디-이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노페리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMTCI	디메톡시트리틸클로라이드

[0281]

DMSO	디메틸су록시드
DMTr	4,4'-디메톡시트리틸
DMF	디메틸포름아미드
EtOAc	에틸 아세테이트
ES, ESI	전기분무 이온화
HMDS	헥사메틸디실라잔
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
LC	액체 크로마토그래피
LDA	리튬 디이소프로필아미드
LRMS	저해상도 질량 스펙트럼
MCPBA	메타-클로로퍼벤조산
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
MMTC	모노 메톡시트리틸 클로라이드
m/z 또는 m/e	질량 대 전하 비
MH ⁺	질량 + 1
MH ⁻	질량 - 1
MsOH	메탄술폰산
MS 또는 ms	질량 스펙트럼
NBS	N-브로모숙신이미드
NMP	N-메틸페롤리딘
Ph	페닐
rt 또는 r.t.	실온
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TES	트리에틸실릴
THF	테트라히드로푸란
THP	테트라히드로피란
TMSCI	클로로트리메틸실란
TMSBr	브로모트리메틸실란

[0282]

TMSI	아이오도트리메틸실란
TMSOTf	(트리메틸실릴)트리플루오로메틸су포네이트
TEA	트리에틸아민
TBA	트리부틸아민
TBAP	트리부틸암모늄 피로포스페이트
TBSCI	t-부틸디메틸실릴 클로라이드
TEAB	트리에틸암모늄 비카르보네이트
TFA	트리플루오로아세트산
TLC 또는 tlc	박층 크로마토그래피
Tr	트리페닐메틸
Tol	4-메틸벤조일
터보 그리나르 (Turbo Grignard)	이소프로필마그네슘 클로라이드 및 염화리튬의 1:1 혼합물
크산트포스	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
δ	테트라메틸실란으로부터 백만분율 다운필드

[0283]

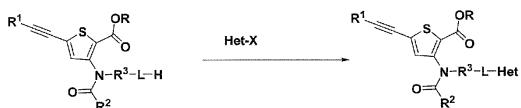
일반 반응식

[0285]

본 발명의 화합물은 반응식 A-C에 나타낸 바와 같은 주요 결합 형성 단계를 갖는 몇몇 경로에 의해 합성될 수 있으며, 상기 반응식에서 카르복실레이트 치환기 R은 알킬 에스테르(필요한 경우)와 같은 보호기 또는 유리산 그 자체를 나타낸다. 알킬 에스테르 보호기는 물 또는 알콜과 같은 양성자성 용매에서의 알칼리 금속 수산화물과의 비누화에 의해 통상적으로 제거되며, 에테르성 용매 혼합물의 사용 및/또는 가열에 의해 촉진될 수 있다. 대안적으로, 이들은 비양성자성 용매에서 알칼리 금속 할라이드와 함께 가열을 통한 탈알킬화에 의해 제거될 수 있다. 인식되는 바와 같이, Het 상의 치환기는, 예를 들어 메타클로로파산화벤조산과 같은 전형적인 산화제에 의한 디클로로메탄과 같은 용매에서의 N-산화, 디클로로메탄과 같은 용매에서 삼브로민화붕소와 같은 시약에 의한 처리를 통한 O-탈알킬화, 또는 가수분해에 의해 다른 결합 형성 단계 이후에 변형될 수 있다.

[0286]

<반응식 A>



[0287]

L과 Het 사이의 결합은 Het 상의 X의 변위에 의해 형성될 수 있으며, 여기서 X는 할라이드, 술피네이트, 술포네이트 또는 포스페이트 모이어티와 같은 이탈기이다. 상기 반응은 수소화나트륨 또는 칼륨 헥사메틸디실라자이드와 같은 염기에 의한 L-H 탈양성자화에 의해 편리하게 수행되거나, 3차 아민의 존재 하에 촉진되지만, 상기 반응은 THF, 디옥산, 디클로로메탄, NMP, DMF 또는 DMSO와 같은 다양한 용매에서 수행될 수 있으며, 가열에 의해 가속화될 수 있다.

[0289]

<반응식 B>

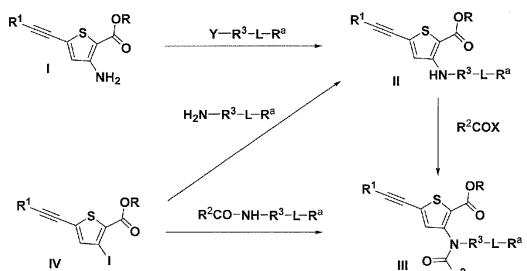


[0290]

R³과 L 사이의 결합은 R³ 상의 이탈기 X의 친핵성 변위에 의해 형성될 수 있다. 상기 이탈기는 광범위하게 달라질 수 있으며, 할라이드, 카르복실레이트, 술피네이트, 술포네이트 또는 포스페이트 모이어티를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않으며, 이는 디알킬 아조디카르복실레이트와 같은 시약에 의한 처리를 통해 상응하는 알콜로부터 계내에서 생성될 수 있다. 또한 상기 반응은 수소화나트륨 또는 칼륨 헥사메틸디실라자이드와 같은 염기에 의한 Het-L-H 탈양성자화에 의해 촉진될 수 있거나, 3급 아민의 존재 하에 촉진되지만, 상기 반응은 THF, 디옥산, 디클로로메탄, NMP, DMF 또는 DMSO와 같은 다양한 용매 중에서 수행될 수 있으며, 가열에 의해 가속화될 수 있다.

[0292]

<반응식 C>



[0293]

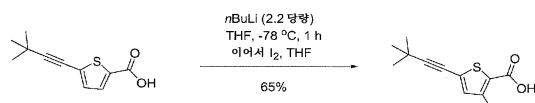
반응식 A에서의 출발 물질은 반응식 C에 도시된 바와 같이 합성될 수 있다. 치환된 3-아미노티오펜 II는 Y-R³-L-R (여기서, Y는 알데히드 또는 케톤을 나타내고, R 및 R^a는 임의의 보호기를 나타냄)의 환원성 아미노화에 의해 생성될 수 있거나, 3-아미노티오펜 I의 직접적인 알킬화 (여기서, Y는 할라이드, 술피네이트, 술포네이트 또는 포스페이트 모이어티와 같은 이탈기를 나타냄)에 의해 생성될 수 있다 (특허 출원 WO2008/58393 참조). 후자의 경우에, 상기 알킬화는 수소화나트륨 또는 칼륨 헥사메틸디실라자이드와 같은 염기에 의한 아민의 탈양성자화에 의해 촉진될 수 있고, THF, 디옥산, 디클로로메탄, NMP, DMF 또는 DMSO와 같은 다양한 용매에서 수행될 수 있으며, 가열에 의해 가속화될 수도 있다. R³이 방향족인 경우에, 상기 반응은 Pd에 의해 촉매될 수 있다 (문헌 [J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174]). 대안적으로, II는 Pd에 의해 촉매되는 아민과 3-아이오도티오

펜 IV의 커플링에 의해 생성될 수 있다 (문헌 [J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174]). 아민 II는 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 피리딘 또는 3차 아민과 같은 염기의 존재 하에 아실 클로라이드 또는 무수물과 같은 카르복실산 유도체에 의한 아실화에 의해 아미드 III으로 전환된다. 대안적으로, IV는 Cu에 의해 촉매된 아미드화에 의해 직접 III으로 전환될 수 있다 (문헌 [J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421-7428]).

[0295] 반응식 B를 위한 출발 물질은 유사한 방식으로 생성될 수 있으며, 이때 이탈기 X는 전구체 알콜로부터 표준 방법으로 최종 단계에서 생성된다.

[0296] 아이오도티오펜 IV의 합성은 $R^1 = t\text{Bu}$ 인 경우에 대해 하기 예시되어 있으며, 다른 변이체는 유사한 방식으로 합성될 수 있다:

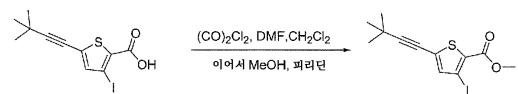
[0297] <반응식 D>



[0298]

[0299] THF (100 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 (6.2 g, 30 mmol; 특허 출원 US5861421 참조)의 용액에 $n\text{BuLi}$ 의 용액 (펜탄 중 2.0 M, 33 mL, 66 mmol)을 -78°C 에서 첨가 칼때기를 통해 첨가하였다. 첨가한 후, 반응물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반하였다. THF (100 mL) 중 I_2 (7.7 g, 30 mmol)의 용액을 플라스크에 천천히 (약 15분) 첨가하였다. 추가로 10분 후, 반응물을 1 N HCl (50 mL)로 켄칭하고, 실온으로 가온하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에테르 (500 mL) 중에 용해시켰다. 유기 용액을 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL x 2), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아이오도-티오펜-2-카르복실산 (5.9 g, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0300] <반응식 E>

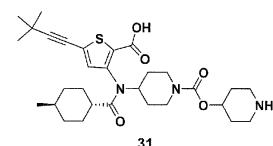


[0301]

[0302] 건조 디클로로메탄 (10 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아이오도-티오펜-2-카르복실산 (1.0 g, 3.0 mmol) 및 DMF (20 μL)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (508 μL , 6.0 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 실온에서 90분 동안 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 피리딘 (5 mL) 및 메탄올 (5 mL) 중에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에테르 (150 mL) 및 포화 NH_4Cl 용액 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 NH_4Cl 용액 (50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물 (835 mg, 80%)을 수득하였다.

[0303] 실험

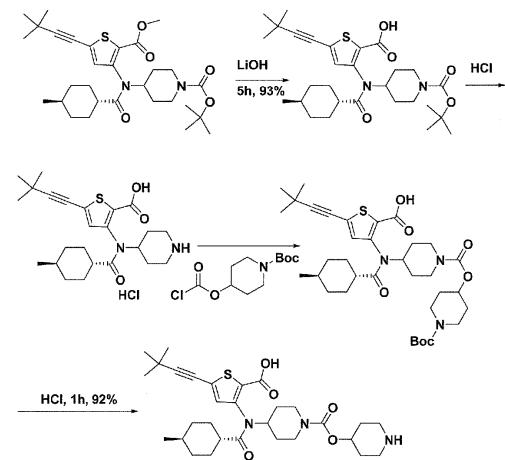
[0304] 실시예 31: 화합물 31 - 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산 카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르의 합성



[0305]

[0306]

<반응식 6>



[0307]

[0308]

4-[[5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-2-메톡시카르보닐-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.5 g, 2.73 mmol)를 ACN (10 mL) 중에 용해시켰다. 용액에 물 (10 mL) 중 수산화리튬 (253 mg, 11.01 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되었음을 LC/MS에 의해 측정하여 확인하였다. pH를 물 중 1N HCl을 사용하여 5로 조정하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.35 g, 93%)를 백색 고체로서 회수하였다.

[0309]

4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.35 g, 2.53 mmol)를 디옥산 중 4N HCl (6 mL, 24 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였고, LC/MS에 의해 측정시 완결된 것으로 나타났다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다.

[0310]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 (100 mg, 0.2 mmol)을 ACN (1 mL) 및 NaHCO₃의 포화 수용액 (1 mL) 중에 혼탁시켰다. 15분 후, 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 클로로포르메이트 (1.0 mmol)를 THF 중 용액 (1 mL)으로서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 LC/MS에 의해 완결된 것으로 나타났다. Boc 보호된 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르를 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체 (76 mg, 53%)를 수득하였다.

[0311]

LC/MS (m/z): 658 [M+1], 558 [M-99]

[0312]

체류 시간: 2.64분

[0313]

LC: 씨모 피니간(Thermo Finnigan) PDA 검출기

[0314]

MS: 씨모 사이언티픽 LCQ 플럿(Thermo Scientific LCQ Fleet)

[0315]

칼럼: 페노메넥스(Phenomenex) 제미니-nx(Gemini-nx) 3u C18 110A 30 x 3 mm

[0316]

용매: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물

[0317]

구배: 0분-3.1분 2%-100% ACN, 3.1분-3.75분 100% ACN

[0318]

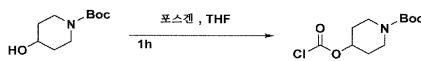
Boc 보호된 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르 (35 mg, 0.05 mmol)를 디옥산 중 4N HCl (2 mL, 8.0 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되었음을 LC/MS에 의해 측정하여 확인하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르의 HCl 염 (31 mg, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0319] LC/MS (m/z): 558 [M+1]

[0320] 체류 시간: 2.14분

[0321] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0322] 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 클로로포르메이트의 합성

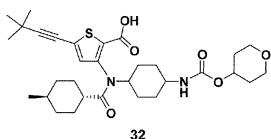


[0323]

[0324] THF (2 mL) 중 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (201 mg, 1.0 mmol)의 용액에 톨루엔 중 포스젠의 20% 용액 (358 μ L, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다.

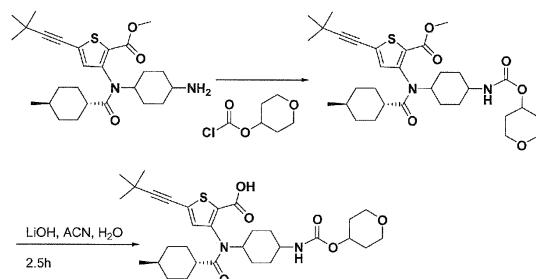
[0325] 방법 B

[0326] 실시예 32: 화합물 32 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(테트라하이드로-피란-4-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0327]

[0328] <반응식 7>



[0329]

[0330] 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (5.00 g, 10.93 mmol) 및 아세트산암모늄 (8.42 g, 109.30 mmol)을 MeOH (100 mL) 중에 질소 분위기 하에 용해시켰다. 반응물에 4 Å 분자체 분말 (500 mg)을 첨가하였다. 30분 후, 나트륨 트리아세토시보로하이드라이드 (3.46 g, 16.40 mmol)를 네 번에 나누어 첨가하였다. 반응물을 LC/MS에 의해 완결된 것으로 나타날 때까지 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이어서 MeOH로 세척하고, 농축시켰다. 3-{(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (3.35 g, 67%)를 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다.

[0331]

3-{(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (100 mg, 0.22 mmol)를 ACN (1 mL) 및 NaHCO3의 포화 수용액 (1 mL) 중에 혼탁시켰다. 15분 후, 히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 테트라하이드로-피란-4-올을 사용한 것을 제외하고는 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 클로로포르메이트와 유사한 방식으로 제조한 테트라하이드로-피란-4-올 클로로포르메이트 (0.65 mmol)를 THF 중 용액 (1 mL)으로서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되었음을 LC/MS에 의해 확인하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(테트라하이드로-피란-4-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 EtOAc (3x5 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[0332]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(테트라하이드로-피란-4-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 ACN (1 mL) 중에 용해시켰다. 반응물에 물

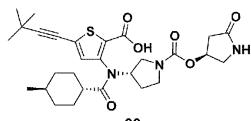
(1 mL) 중 수산화리튬 (25 mg, 1.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되었음을 LC/MS에 의해 확인하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(테트라하이드로-피란-4-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산 (두 단계에 걸쳐 50 mg, 40%)을 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다.

[0333] LC/MS (m/z): 448 [M-124]

[0334] 체류 시간: 2.46분

[0335] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0336] 실시예 33: 화합물 33 - 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]--(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 5-옥소-피롤리딘-3-(S)-일 에스테르의 합성



[0337] [0338] 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]--(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 5-옥소-피롤리딘-3-(S)-일 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 4-(S)-히드록시-피롤리딘-2-온을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]--(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0339] LC/MS (m/z): 544 [M+1]

[0340] 체류 시간: 1.98분

[0341] LC: 씨모 피니간 PDA 검출기

[0342] MS: 씨모 사이언티픽 LCQ 플릿

[0343] 칼럼: 폐노메넥스 제미니-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

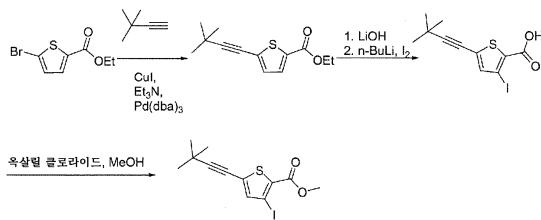
[0344] 용매: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물

[0345] 구배: 0분-3.1분 2%-100% ACN, 3.1분-3.75분 100% ACN

[0346] 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노}-티오펜-2-카르복실산을 하기와 같이 합성하였다:

[0347] a) 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 합성

[0348] <반응식 8>



[0349] [0350] DMF (100 mL) 중 5-브로모-티오펜-2-카르복실산 에틸 에스테르 (7 g, 30 mmol), 아이오딘화구리 (1.2 g, 6 mmol), 트리에틸아민 (20 mL)의 혼합물을 350 mL 압력 병에서 탈기하였다. 이어서, 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (2.1 g, 3 mmol) 및 3,3-디메틸-부트-1-인 (18.3 mL, 150 mmol)을 첨가하고, 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용액을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 물로 세척하였다. 건조 및 농축 후, 조잔

류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 에틸 에스테르 6.9 g (95%)을 황색 오일로서 수득하였다.

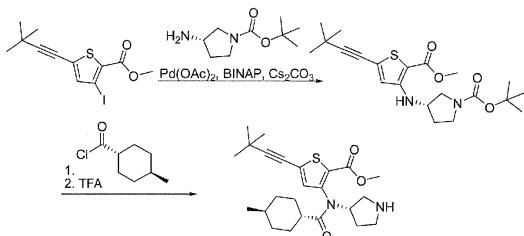
[0351] THF (100 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 에틸 에스테르 (6.9 g)의 용액에 LiOH (1.5N, 100 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. HCl과 반응시켜 pH =2로 산성화시킨 다음, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 베이지색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 다음, 밤새 건조시켜 생성물 6.2 g을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0352] THF (100 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 (6.2 g, 30 mmol; 특히 출원 US5861421 참조)의 용액에 nBuLi의 용액 (펜탄 중 2.0 M, 33 mL, 66 mmol)을 첨가 깔때기를 통해 -78°C에서 첨가하였다. 첨가한 후, 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (100 mL) 중 I₂ (7.7 g, 30 mmol)의 용액을 플라스크에 천천히 (약 15분) 첨가하였다. 추가로 10분 후, 반응물을 1 N HCl (50 mL)로 켄칭하고, 실온으로 가온하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에테르 (500 mL) 중에 용해시켰다. 유기 용액을 1 M Na₂S₂O₃ (100 mL x 2), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아이오도-티오펜-2-카르복실산 (5.9 g, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0353] 건조 디클로로메탄 (10 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아이오도-티오펜-2-카르복실산 (1.0 g, 3.0 mmol) 및 DMF (20 μL)의 용액에 실온에서 옥살릴 클로라이드 (508 μL, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 90분 동안 교반한 후, 반응물을 진공 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 피리딘 (5 mL) 및 메탄올 (5 mL) 중에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에테르 (150 mL)와 포화 NH₄Cl 용액 (50 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화 NH₄Cl 용액 (50 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물 (835 mg, 80%)을 수득하였다.

[0354] b) 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-파롤리딘-3S-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 합성

[0355] <반응식 9>



[0356]

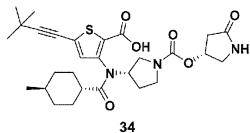
[0357] 톨루엔 (8 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.5 g, 1.5 mmol), 아세트산팔라듐 (0.015 g, 0.32 mmol), BINAP (0.009 g, 0.15 mmol), 탄산세슘 (1.2 g, 4.5 mmol) 및 (3S)-아미노-파롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.252 g, 1.01 mmol)의 혼합물을 110°C로 8시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-[5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-2-메톡시카르보닐-티오펜-3S-일아미노]-파롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 70% 수율로 수득하였다.

[0358] 3-[5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-2-메톡시카르보닐-티오펜-3S-일아미노]-파롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.0 mmol)의 냉각된 (0°C) THF 용액 (3 mL)에 먼저 KHMDS (1.0 mmol, 톨루엔 중 0.5 M)에 이어서 순수한 트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐 클로라이드 (0.2 mL, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온하고, 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 디옥산 중 4M HCl (0.5 mL)로 처리하고, 50°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 70% 수율로 수득하였다.

[0359] THF:MeOH:물의 3:2:1 혼합물 (5 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-파롤리딘-3S-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.3 g, 0.7 mmol)를 수산화리튬 1수화물 (0.69 g, 1.65

mmol)로 처리하고, 60°C로 1시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 60% 수율로 수득하였다.

[0360] 실시예 34: 화합물 34 - 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]--(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 5-옥소-피롤리딘-3-(R)-일 에스테르의 합성



[0361]

[0362] 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]--(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 5-옥소-피롤리딘-3-(R)-일 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 4-(R)-히드록시-피롤리딘-2-온을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]--(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0363]

LC/MS (m/z): 544 [M+1]

[0364]

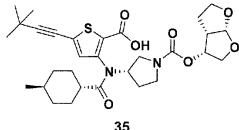
체류 시간: 2.18분

[0365]

구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0366]

실시예 35: 화합물 35 - 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]--(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 혼사히드로-푸로[2,3-b]푸란-3-(R)-일 에스테르의 합성



[0367]

[0368] 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]--(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 혼사히드로-푸로[2,3-b]푸란-3-(R)-일 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 클로로포르메이트 대신에 4-니트로-벤조산 혼사히드로-푸로[2,3-b]푸란-3-(R)-일 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]--(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0369]

LC/MS (m/z): 572.92 [M+1], 595.15 [M+Na⁺]

[0370]

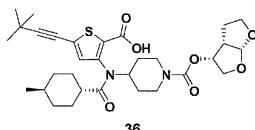
체류 시간: 2.48분

[0371]

구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0372]

실시예 36: 화합물 36 - 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]--(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 혼사히드로-푸로[2,3-b]푸란-3-(R)-일 에스테르의 합성



[0373]

4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 혼사히드로-푸로[2,3-b]푸란-3-(R)-일 에스테르를 3-[(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 대신에 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 HCl 염을 사용하고 테트라히드로-피란-4-올의 클로로포르메이트 대신에 4-니트로-벤조산 혼사히드로-푸로[2,3-b]푸란-3-(R)-일 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 방법 B를 이용하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-4-(테트라히드로-피란-4-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0375]

LC/MS (m/z): 587.01 [M+1], 609.20 [M+Na⁺]

[0376]

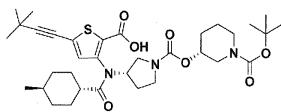
체류 시간: 2.40분

[0377]

구매: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0378]

실시예 37: 화합물 37 - 3-(R)-{3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피롤리딘-1-카르보닐옥시}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성



[0379]

3-(R)-{3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피롤리딘-1-카르보닐옥시}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-(R)-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0381]

LC/MS (m/z): 545 [M-98]

[0382]

체류 시간: 2.26분

[0383]

LC: 씨모 피니간 PDA 검출기

[0384]

MS: 씨모 사이언티픽 LCQ 플릿

[0385]

칼럼: 폐노메네스 제미니-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

[0386]

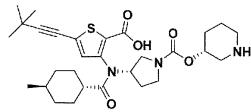
용매: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물

[0387]

구매: 0분-3.1분 2%-100% ACN, 3.1분-3.75분 100% ACN

[0388]

실시예 38: 화합물 38 - 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 피페리딘-3-(R)-일 에스테르의 합성



[0389]

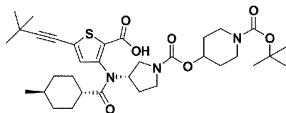
[0390] 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 피페리딘-3-(R)-일 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-(R)-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0391] LC/MS (m/z): 544 [M+1]

[0392] 체류 시간: 2.18분

[0393] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0394] 실시예 39: 화합물 39 - 4-(3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르보닐옥시)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성



39

[0395]

4-{{3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르보닐옥시}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0397] LC/MS (m/z): 644 [M+1], 544 [M-99]

[0398] 체류 시간: 2.56분

[0399] LC: 씨모 피니간 PDA 검출기

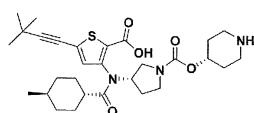
[0400] MS: 씨모 사이언티픽 LCQ 플럿

[0401] 칼럼: 페노메넥스 제미니-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

[0402] 용매: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물

[0403] 구배: 0분-3.1분 2%-100% ACN, 3.1분-3.75분 100% ACN

[0404] 실시예 40: 화합물 40 - 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르의 합성



40

[0405]

3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

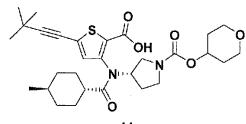
카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0407] LC/MS (m/z): 544 [M+1]

[0408] 체류 시간: 2.09분

[0409] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0410] 실시예 41: 화합물 41 - 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 테트라히드로-피란-4-일 에스테르의 합성



[0411]

[0412] 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 테트라히드로-피란-4-일 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 테트라히드로-피란-4-올을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0413]

LC/MS (m/z): 544 [M]

[0414]

체류 시간: 2.57분

[0415]

LC: 씨모 피니간 PDA 검출기

[0416]

MS: 씨모 사이언티픽 LCQ 플랫

[0417]

칼럼: 폐노메넥스 제미니-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

[0418]

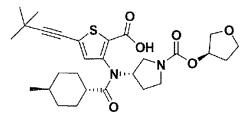
용매: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물

[0419]

구배: 0분-3.1분 2%-100% ACN, 3.1분-3.75분 100% CAN

[0420]

실시예 42: 화합물 42 - 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 테트라히드로-푸란-3-(R)-일 에스테르의 합성



[0421]

[0422] 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 테트라히드로-푸란-3-(R)-일 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 테트라히드로-푸란-3-(R)-올을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0423]

LC/MS (m/z): 531 [M+1]

[0424]

체류 시간: 2.21분

[0425]

LC: 씨모 피니간 PDA 검출기

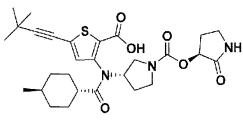
[0426] MS: 씨모 사이언티픽 LCQ 플릿

[0427] 칼럼: 폐노메넥스 제미니-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

[0428] 용매: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물

[0429] 구배: 0분-3.1분 2%-100% ACN, 3.1분-3.75분 100% ACN

[0430] 실시예 43: 화합물 43 - 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 2-옥소-피롤리딘-3-(R)-일 에스테르의 합성



[0431]

3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 2-옥소-피롤리딘-3-(R)-일 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-(R)-히드록시-피롤리딘-2-온을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0433]

LC/MS (m/z): 562 [M+19]

[0434]

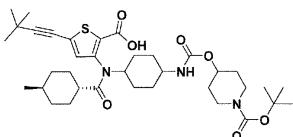
체류 시간: 2.18분

[0435]

구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0436]

실시예 44: 화합물 44 - 4-{{[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노}-시클로헥실카르바모일옥시}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성



[0437]

4-{{[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노}-시클로헥실카르바모일옥시}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 3-[(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0439]

LC/MS (m/z): 670 [M-1]

[0440]

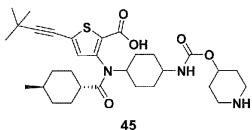
체류 시간: 2.54분

[0441]

구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0442]

실시예 45: 화합물 45 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(피페리딘-4-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0443]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(피페리딘-4-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산을 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 3-{(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0445]

LC/MS (m/z): 572 [M+1]

[0446]

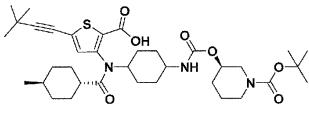
체류 시간: 2.07분

[0447]

구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0448]

실시예 46: 화합물 46 - 3-(R)-{4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-시클로헥실카르바모일옥시}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성



[0449]

3-(R)-{4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-시클로헥실카르바모일옥시}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 3-{(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-(R)-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0451]

LC/MS (m/z): 670 [M-1]

[0452]

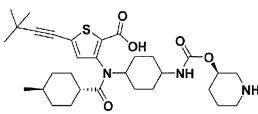
체류 시간: 2.58분

[0453]

구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0454]

실시예 47: 화합물 47 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(피페리딘-3-(R)-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0455]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(피페리딘-3-(R)-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산을 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 3-{(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-(R)-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

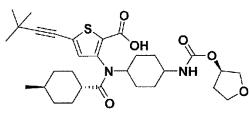
로 제조하였다.

[0457] LC/MS (m/z): 572 [M+1]

[0458] 체류 시간: 2.11분

[0459] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0460] 실시예 48: 화합물 48 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(테트라히드로-푸란-3-(R)-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0461]

[0462] 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(테트라히드로-푸란-3-(R)-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산을 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 3-{(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노}-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 테트라히드로-푸란-3-(R)-올을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0463]

LC/MS (m/z): 434 [M-124]

[0464]

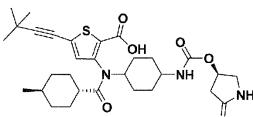
체류 시간: 2.42분

[0465]

구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0466]

실시예 49: 화합물 49 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(5-옥소-피롤리딘-3-(S)-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0467]

[0468] 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(5-옥소-피롤리딘-3-(S)-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산을 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 3-{(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노}-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 4-(S)-히드록시-피롤리딘-2-온을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0469]

LC/MS (m/z): 572 [M+1]

[0470]

체류 시간: 2.08분

[0471]

LC: 씨모 피니간 PDA 검출기

[0472]

MS: 씨모 사이언티픽 LCQ 플릿

[0473]

칼럼: 폐노메넥스 제미니-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

[0474]

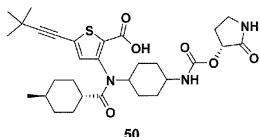
용매: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물

[0475]

구배: 0분-3.1분 2%-100% ACN, 3.1분-3.75분 100% ACN

[0476]

실시예 50: 화합물 50 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(2-옥소-피롤리딘-3-(R)-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0477]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(2-옥소-피롤리딘-3-(R)-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산을 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 3-{(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노}-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-(R)-히드록시-피롤리딘-2-온을 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0479]

LC/MS (*m/z*): 447 [M-124]

[0480]

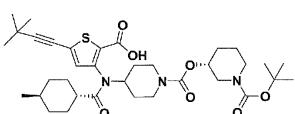
체류 시간: 2.52분

[0481]

구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0482]

실시예 51: 화합물 51 - Boc 보호된 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-3-(R)-일 에스테르의 합성



[0483]

Boc 보호된 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-3-(R)-일 에스테르를 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-(R)-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0485]

LC/MS (*m/z*): 558 [M-99]

[0486]

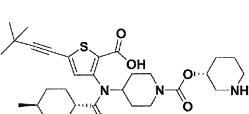
체류 시간: 2.64분

[0487]

구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0488]

실시예 52: 화합물 52 - 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-3-(R)-일 에스테르의 합성



[0489]

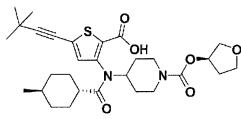
4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-3-(R)-일 에스테르를 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-(R)-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

LC/MS (m/z): 558 [M+1]

체류 시간: 2.15분

구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

실시예 53: 화합물 53 - 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 테트라하이드로-푸란-3-(R)-일 에스테르의 합성



53

4-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 테트라하이드로-푸란-3-(R)-일 에스테르를 4-히드록시-페페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 테트라하이드로-푸란-3-(R)-올을 사용한 것을 제외하고는 4-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 페페리딘-4-일과 유사한 방식으로 제조하였다.

LC/MS (m/z): 545 [M+1]

체류 시간: 2.28분

LC: 써모 피니간 PDA 검출기

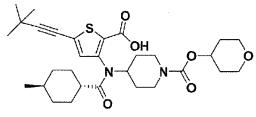
MS: 써모 사이언티픽 LCQ 플릿

칼럼: 폐노메넥스 제미니-nx 3u C18 110A 30 x 3 mm

용매: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물

구배: 0분-3.1분 2%-100% ACN, 3.1분-3.75분 100% ACN

실시예 54: 화합물 54 - 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 테트라히드로-피란-4-일 에스테르의 합성



54

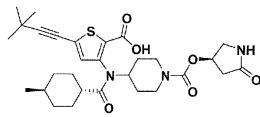
4-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 테트라하이드로-피란-4-일 에스테르를 4-히드록시-페페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 테트라하이드로-피란-4-올을 사용한 것을 제외하고는 4-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 페페리딘-4-일과 유사한 방식으로 제조하였다.

LC/MS (m/z): 559 [M+1]

체류 시간: 2.35분

구배: 0분-3.1분 2%-100% ACN, 3.1분-3.75분 100% ACN

실시예 55: 화합물 55 - 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(4-트랜스-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 5-옥소-피롤리딘-3-(R)-일 에스테르의 합성



55

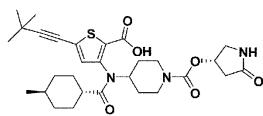
[0512] 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 5-옥소-피롤리딘-3-(R)-일 에스테르를 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 4-(R)-히드록시-피롤리딘-2-온을 사용한 것을 제외하고는 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0513] LC/MS (m/z): 433 [M-124]

[0514] 체류 시간: 2.54분

[0515] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0516] 실시예 56: 화합물 56 - 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 5-옥소-피롤리딘-3-(S)-일 에스테르의 합성



[0517]

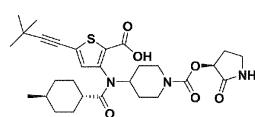
[0518] 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 5-옥소-피롤리딘-3-(R)-일 에스테르를 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 4-(S)-히드록시-피롤리딘-2-온을 사용한 것을 제외하고는 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0519] LC/MS (m/z): 433 [M-124]

[0520] 체류 시간: 2.54분

[0521] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN

[0522] 실시예 57: 화합물 57 - 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일 에스테르의 합성



[0523]

[0524] 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 2-옥소-피롤리딘-3-(S)-일 에스테르를 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-(S)-히드록시-피롤리딘-2-온을 사용한 것을 제외하고는 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0525] LC/MS (m/z): 576 [M+19]

[0526] 체류 시간: 2.16분

[0527] LC: 씨모 일렉트론 서베이어(Thermo Electron Surveyor) HPLC

[0528] MS: 피니간 LCQ 어드밴티지 맥스(Advantage MAX) 질량 분광측정계

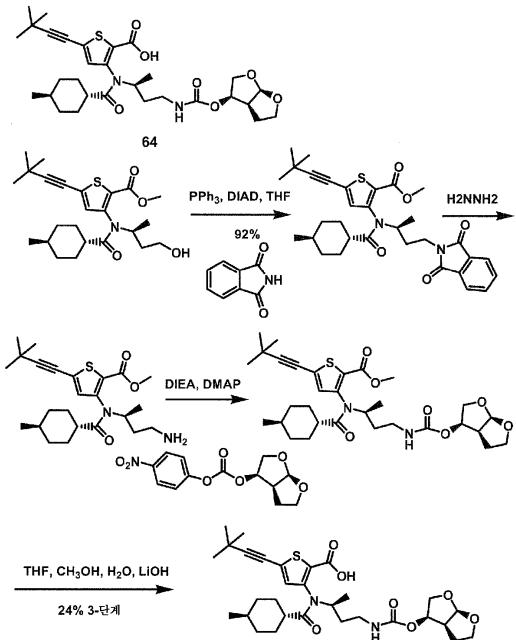
[0529] 칼럼: 폐노메넥스 폴라(Polar) RP 30 mm X 4.6 mm

[0530] 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물

[0531] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN

[0532] 방법 D

[0533] 실시예 64: 화합물 64 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[3-(헥사히드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-1-(S)-메틸-프로필]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0534]

[0535] THF (30 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(3-히드록시-1-(S)-메틸-프로필)-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 TFA 염 (1.40 g, 3.23 mmol)의 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 트리페닐포스핀 (2.53 g, 9.69 mmol)을 첨가하고, 이어서 프탈이미드 (0.713 g, 4.84 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 균질해질 때까지 교반한 다음, DIAD (1.06 mL, 5.49 mmol)를 첨가하였다. 실온으로 가온한 후, 반응은 1시간 내에 LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 반응물을 CH3OH (1.0 mL)로 켄칭하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-1-(S)-메틸-프로필]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1.67 g, 92%)를 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 회백색 고체로서 단리하였다.

[0536]

CH3OH (2 mL) 및 히드라진 (15 μL, 0.45 mmol) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-1-(S)-메틸-프로필]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (168 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 예열된 80°C 오일조에 두고, 2시간 동안 교반하였다. 반응은 LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 톨루엔과 공증발시켰다. 3-[[3-아미노-1-(S)-메틸-프로필]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 정제 없이 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0537]

ACN (3.0 mL) 중 조 3-[[3-아미노-1-(S)-메틸-프로필]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 혼합물을 탄산 헥사히드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르 4-나트로-페닐 에스테르 (0.11 g, 0.375 mmol)에 이어서 디이소프로필에틸 아민 (0.1 mL, 0.625 mmol) 및 DMAP (촉매량)로 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, CH3OH (1 mL)로 켄칭하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 EtOAc와 1/2 포화 NaHCO3(수성) 사이에 분배시켰다. 유기부를 Na2SO4 상에서 건조시키고, 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[3-(헥사히드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-1-(S)-메틸-프로필]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 역상 HPLC에 의해 단리하고, 후속 반응에 습윤 상태로 사용하였다.

[0538]

THF (2 mL) 및 CH3OH (1 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[3-(헥사히드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-1-(S)-메틸-프로필]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스

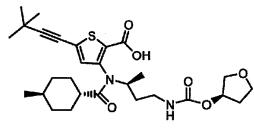
테르의 혼합물을 H_2O (2 mL) 중에 용해된 $LiOH \cdot H_2O$ (0.1 g, 2.38 mmol)로 처리하였다. 반응은 5시간 후에 완결된 것으로 측정되었다. pH를 2N HCl (수성)을 사용하여 2로 조정하였다. CH_3OH (3 mL)로 회석한 후, 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[3-(헥사히드로-포로[2,3-b]푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-1-(S)-메틸-프로필]-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 TFA 염 (0.41 g, 24% 3-단계)을 역상 HPLC에 의해 백색 고체로서 단리하였다.

[0539] LC/MS = 597.20 ($M^+ + Na$)

[0540] 체류 시간: 3.76분

[0541] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0542] 실시예 65: 화합물 65 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-[1-(S)-메틸-3-(테트라히드로푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-프로필]-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0543]

[0544] CH_3CN (1.5 mL) 중 3-[[3-아미노-1-(S)-메틸-프로필]-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.08 g, 0.146 mmol)의 용액을 제조하였다. 방법 G와 유사한 방식으로 제조한 3-(R)-히드록시-테트라히드로푸라닐-클로로포르메이트 (0.132 g, 0.88 mmol)를 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸 아민 (0.25 mL, 1.50 mmol) 및 DMAP (촉매량)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응은 LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 반응물을 H_2O (1 mL)로 켄칭하고, 유기부를 감압 하에 제거하고, 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-[1-(S)-메틸-3-(테트라히드로푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-프로필]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 정제 없이 사용하였다.

[0545]

THF (2 mL) 및 CH_3OH (1 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-[1-(S)-메틸-3-(테트라히드로푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-프로필]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 혼합물을 H_2O (2 mL) 중에 용해된 $LiOH \cdot H_2O$ (0.1 g, 2.38 mmol)로 처리하였다. 반응은 1시간 후에 완결된 것으로 측정되었다. pH를 2N HCl (수성)을 사용하여 2로 조정하고, 반응물을 CH_3OH (3 mL)로 회석하고, 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-[1-(S)-메틸-3-(테트라히드로푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-프로필]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 TFA 염 (0.046 g, 47%)을 역상 HPLC에 의해 백색 고체로서 단리하였다.

[0546]

LC/MS = 555.24 ($M^+ + Na$)

[0547] 체류 시간: 3.65분

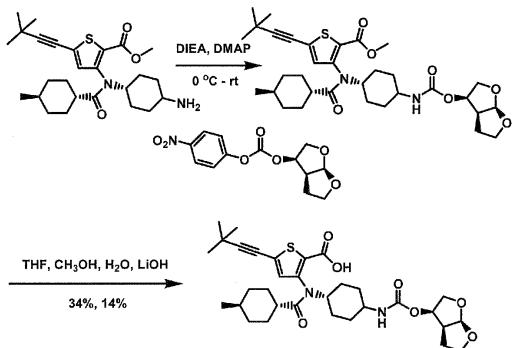
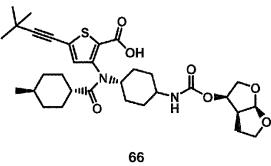
[0548] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0549]

방법 E

[0550]

실시예 66: 화합물 66 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[4-(헥사히드로-포로[2,3-b]푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-티오펜-2-카르복실산



[0551]

[0552]

ACN (5.0 mL) 중 3-[(4-아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1이닐)티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.40 g, 0.873 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 탄산 혼합액 (0.295 g, 1.0 mmol)을 첨가하고, 이어서 DIEA (391 μL, 2.18 mmol) 및 DMAP (촉매량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 반응 혼합물을 EtOAc와 2N K₂CO₃(수성) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기 부를 2N K₂CO₃(수성)으로 반복해서 세척하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-이닐)-3-[[4-(헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 두 에피머 모두를 역상 HPLC에 의해 단리하고, 후속 반응에 습윤 상태로 사용하였다.

[0553]

각각의 5-(3,3-디메틸-부트-이닐)-3-[[4-(헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 습윤 분획에 THF (0.5 mL), CH₃OH (0.2 mL) 및 LiOH (0.021 g, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응은 LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 반응물을 2N HCl(수성)로 pH = 약 2까지 켄칭하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-이닐)-3-[[4-(헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 TFA 염의 두 에피머 모두 (빠른 용리: 89 mg, 34%, 느린 용리 34 mg, 14%)를 역상 HPLC에 의해 회백색 고체로서 단리하였다.

[0554]

LC/MS = 623.20 (M⁺ + Na)

[0555]

체류 시간: 3.76분

[0556]

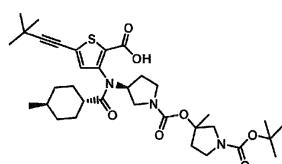
구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0557]

방법 F

[0558]

실시 예 67: 화합물 67 - 3-(S)-{3-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-페롤리딘-1-카르보닐옥시}-3-메틸-페롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



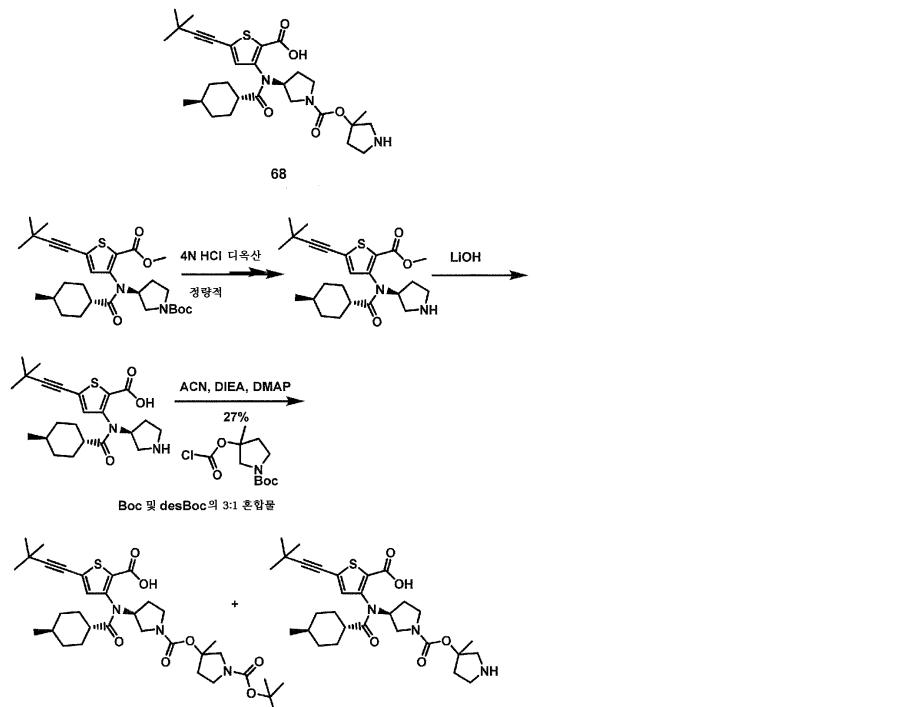
[0559]

및

[0561]

실시 예 68: 화합물 68 - 3-(S)-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸시클로헥

산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산-3-메틸-피롤리딘-3-일-에스테르



[0562]

[0563]

3-(S)-[5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-2-메톡시카르보닐-티오펜-3-(S)-일]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.10 g, 5.85 mmol)를 CH₂Cl₂ (50 mL)에 녹이고, 디옥산 중 4N HCl (25 mL, 100 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였고, LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 반응 혼합물을 25 mL 툴루엔과 3회 공증발시켰다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-카르복실산 메틸 에스테르를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0564]

THF (25 mL) 및 CH₃OH (10 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-카르복실산 메틸 에스테르의 혼합물을 H₂O (10 mL) 중 LiOH · H₂O (1.43 g, 34.2 mmol)로 처리하였다. 반응은 2시간 후에 LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. pH를 2N HCl(수성)을 사용하여 2로 조정하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. CH₃OH에 이어서 EtOAc, 및 최종적으로 툴루엔과 공증발시켜 모든 H₂O를 제거하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-카르복실산을 LiCl 염을 갖는 조 물질로서 후속 단계에 사용하였다.

[0565]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-카르복실산 (150 mg)을 ACN (2.0 mL)에 녹였다. 불균질 용액을 5분 동안 교반되도록 한 다음, DIEA (250 μL, 2.3 mmol) 및 DMAP (촉매량)를 용액에 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반되도록 한 다음, 방법 G와 유사한 방식으로 제조한 3-클로카르보닐옥시-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (약 200 mg)를 한번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 2N HCl(수성) 사이에 분배시켰다. 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 3-{3-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-3-(S)-아미노]-피롤리딘-1-카르보닐옥시}-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 TFA 염 (35 mg, 20%) 및 3-{3-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-3-(S)-아미노]-피롤리딘-1-카르보닐옥시}-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 TFA 염 (11 mg, 7%)을 역상 HPLC에 의해 백색 고체로서 단리하였다.

[0566]

3-{3-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-3-(S)-아미노]-피롤리딘-1-카르보닐옥시}-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 TFA 염

[0567] LC/MS = 544.14 (M^+ - Boc)

[0568] 체류 시간: 4.02분

[0569] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0570] 3-{3-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-3-(S)-아미노]-피롤리딘-1-카르보닐옥시}-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 TFA 염

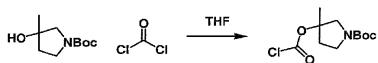
[0571] LC/MS = 544.10 (M^+ +1)

[0572] 체류 시간: 3.36분

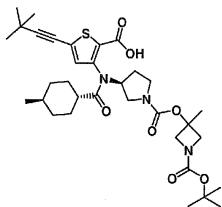
[0573] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0574] 방법 G

[0575] 3-클로로카르보닐옥시-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0576] [0577] THF (4 mL) 중 3-히드록시-3-메틸피롤리딘-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg, 1.00 mmol)의 용액을 틀루엔 중 포스겐 20% (0.954 mL)로 천천히 처리하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하고, CH_2Cl_2 와 공중발시켰다. 조 3-클로로카르보닐옥시-3-메틸피롤리딘-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0578] 실시예 69: 화합물 69 - 3-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-3-(S)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-아제티딘-3-일 에스테르의 합성



69

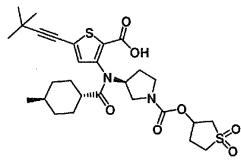
[0579] [0580] 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-피롤리딘-3-(S)-일-아미노]-티오펜-카르복실산 (150 mg)을 ACN (2.0 mL)에 녹였다. 불균질 용액을 5분 동안 교반되도록 한 다음, DIEA (250 μL , 2.3 mmol) 및 DMAP (촉매량)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반되도록 한 다음, 방법 G와 유사한 방식으로 제조한 3-클로로카르보닐옥시-3-메틸-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (약 200 mg)를 한번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 와 2N HCl (수성) 사이에 분배시켰다. 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 3-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-3-(S)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-아제티딘-3-일 에스테르 TFA 염 (46 mg, 26%)[0581] LC/MS = 630 (M^+ +1)

[0582] 체류 시간: 3.89분

[0583] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0584] 실시예 70: 화합물 70 - 3-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸시클로헥산카

르보닐)-3-(S)-아미노]-페롤리딘-1-카르복실산 1,1-디옥소-테트라하이드로-1 λ^6 -티오펜-3-일 에스테르의 합성



70

[0585]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-페롤리딘-3-(S)-아미노]-티오펜-카르복실산 (200 mg)을 ACN (4.0 mL)에 녹였다. 불균질 용액을 5분 동안 교반되도록 한 다음, DIEA (500 μ L, 4.6 mmol) 및 DMAP (촉매량)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반되도록 한 다음, 방법 G와 유사한 방식으로 제조한 3-클로로카르보닐옥시-1,1-디옥소-테트라하이드로-1 λ^6 -티오펜 (약 200 mg)을 한번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 2N HCl(수성) 사이에 분배시켰다. 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 3-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-
(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-3-(S)-아미노]-페롤리딘-1-카르복실산 1,1-디옥소-테트라하이드로-1 λ^6 -티오펜-3-일 에스테르 TFA 염 (37 mg, 19%)

[0587]

LC/MS = 454.97 (M^+ - 메틸시클로헥실카르보닐)

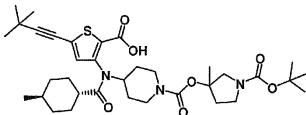
체류 시간: 3.56분

[0589]

구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0590]

실시예 71: 화합물 71 - 4-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-
(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-페롤리딘-3-일 에스테르



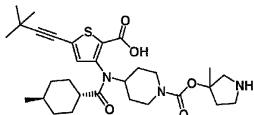
71

[0591]

및

[0593]

실시예 72: 화합물 72 - 4-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-
(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 3-메틸-페롤리딘-3-일 에스테르



72

[0594]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[
(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-페페리딘-4-일-아미노]-
티오펜-2-카르복실산 (150 mg)을 ACN (2.0 mL)에 녹였다. 불균질 용액을 5분 동안 교반되도록 한 다음, DIEA (250 μ L, 2.3 mmol) 및 DMAP (촉매량)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반되도록 한 다음, 방법 G와 유사한 방식으로 제조한 3-클로로카르보닐옥시-3-메틸페롤리딘-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (약 200 mg)를 한번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 2N HCl(수성) 사이에 분배시켰다. 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 4-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-
(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-페롤리딘-3-일 에스테르 TFA 염 (26 mg, 18%) 및 4-[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-
(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-페페리딘-1-카르복실산 3-메틸-페롤리딘-3-일 에스테르 TFA 염 (8 mg, 6%)

을 역상 HPLC에 의해 백색 고체로서 단리하였다.

[0596] 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-피롤리딘-3-일 에스테르

[0597] LC/MS = 558.19 ($M^+ - Boc$)

[0598] 체류 시간: 4.03분

[0599] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

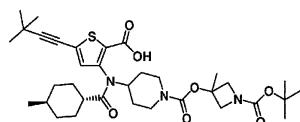
[0600] 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 3-메틸-피롤리딘-3-일 에스테르

[0601] LC/MS = 558.09 ($M^+ + 1$)

[0602] 체류 시간: 3.40분

[0603] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN

[0604] 실시예 73: 화합물 73 - 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-아제티딘-3-일 에스테르의 합성



73

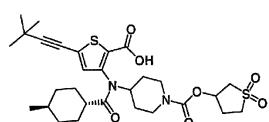
[0605] 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (150 mg)을 ACN (2.0 mL)에 녹였다. 불균질 용액을 5분 동안 교반되도록 한 다음, DIEA (250 μ L, 2.3 mmol) 및 DMAP (촉매량)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반되도록 한 다음, 방법 G와 유사한 방식으로 제조한 3-클로로카르보닐옥시-3-메틸피롤리딘-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (약 200 mg)를 한번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 2N HCl(수성) 사이에 분배시켰다. 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-아제티딘-3-일 에스테르 TFA 염 (38 mg, 22%)을 역상 HPLC에 의해 백색 고체로서 단리하였다.

[0606] LC/MS = 544.20 ($M^+ - Boc$)

[0608] 체류 시간: 4.01분

[0609] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0610] 실시예 74: 화합물 74 - 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]- (트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 1,1-디옥소-테트라하이드로-1 λ^6 -티오펜-3-일 에스테르의 합성



74

[0611] 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (200 mg)을 ACN (4.0 mL)에 녹였다. 불균질 용액을 5분 동안 교반되도록 한 다음, DIEA (350 μ L, 2.3 mmol) 및 DMAP (촉매량)를 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반되도록 한 다음, 방법 G와 유사한 방식으로 제

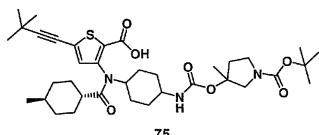
조한 3-클로로카르보닐옥시-1,1-디옥소-테트라하이드로-1 λ^6 -티오펜 (약 200 mg)을 한번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 2N HCl(수성) 사이에 분배시켰다. 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 1,1-디옥소-테트라하이드로-1 λ^6 -티오펜-3-일 에스테르 TFA 염 (2.0 mg, 1%)을 역상 HPLC에 의해 백색 고체로서 단리하였다.

[0613] LC/MS = 469.10 (M⁺ -메틸시클로헥시카르보닐)

[0614] 체류 시간: 3.70분

[0615] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0616] 실시예 75: 화합물 75 - 3-{4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-시클로헥실카르바모일옥시}-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성



[0617]

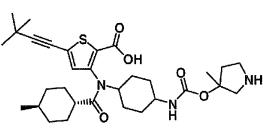
[0618] 3-[4-아미노-시클로헥실]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 (150 mg)을 ACN (2.5 mL)에 녹였다. 불균질 용액을 5분 동안 교반되도록 한 다음, DIEA (250 μ L, 2.3 mmol) 및 DMAP (촉매량)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반되도록 한 다음, 방법 G와 유사한 방식으로 제조한 3-클로로카르보닐옥시-3-메틸피롤리딘-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (약 200 mg)를 한번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 2N HCl(수성) 사이에 분배시켰다. 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 3-{4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-시클로헥실카르바모일옥시}-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 TFA 염 (84 mg, 47%)을 역상 HPLC에 의해 백색 고체로서 단리하였다.

[0619] LC/MS = 572.21 (M⁺ -Boc)

[0620] 체류 시간: 4.03분

[0621] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0622] 실시예 76: 화합물 76 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(트랜스-4-시클로헥산카르보닐)-[4-(3-메틸-피롤리딘-3-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산



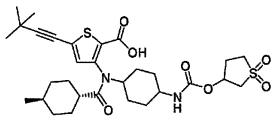
[0623]

[0624] 디옥산 중 CH₂Cl₂ (2.0 mL) 및 4N HCl (0.5 mL) 중 3-{4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐]-시클로헥실카르바모일옥시}-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 TFA 염 (50 mg)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응은 LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(트랜스-4-시클로헥산카르보닐)-[4-(3-메틸-피롤리딘-3-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산 TFA 염 (32 mg, 73%)을 역상 HPLC에 의해 백색 고체로서 단리하였다.

[0625] LC/MS = 572.19 (M⁺ +1)

[0626] 체류 시간: 3.17/3.24분

[0627] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0628] 실시예 77: 화합물 77 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[4-(1,1-디옥소-테트라하이드로-1 λ ⁶-티오펜-3-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐]-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 합성

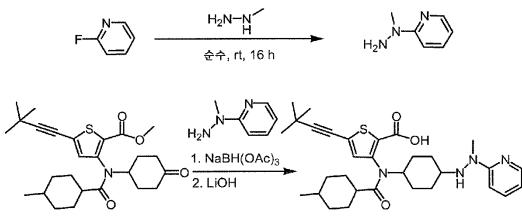
[0629]

[0630] 3-[4-아미노-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 (200 mg)을 ACN (4.0 mL)에 녹였다. 불균질 용액을 5분 동안 교반되도록 한 다음, DIEA (500 μ L, 4.6 mmol) 및 DMAP (촉매량)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반되도록 한 다음, 방법 G와 유사한 방식으로 제조한 3-클로로카르보닐옥시-1,1-디옥소-테트라하이드로-1 λ ⁶-티오펜 (약 200 mg)을 한번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, LC/MS에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 2N HCl(수성) 사이에 분배시켰다. 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[[4-(1,1-디옥소-테트라하이드로-1 λ ⁶-티오펜-3-일옥시카르보닐아미노)-시클로헥실]-트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 TFA 염 (36 mg, 19%)[0631] LC/MS = 606.86 ($\text{M}^+ + 1$)

[0632] 체류 시간: 3.61분

[0633] 구배: 0분-0.2분 5% ACN, 0.2분-3.95분 5%-100% ACN, 3.95분-5.20분 100% ACN, 5.20분-5.5분 100%-5% ACN, 5.5분-6분 5% ACN.

[0634] 실시예 79: 화합물 79 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(N'-메틸-N'-피리딘-2-일-히드라지노)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 합성

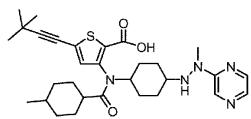


[0635]

[0636] 2-브로모피리딘 (5 mL, 52.4 mmol) 및 메틸히드라진 (20 mL, 360 mmol)을 물-응축기가 구비된 플라스크에서 함께 혼합하였다. 몇 분 후, 격렬한 발열 반응이 메틸히드라진의 환류와 함께 일어났다. 반응물이 가라앉았을 때, 혼합물을 16시간 동안 정치하고, 과량의 메틸히드라진을 감압 하에 제거하였다. 냉각된 잔류물을 수성 수산화나트륨 용액 (20% 30 mL)과 함께 교반하고, 생성된 용액을 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (K_2CO_3)시키고, 실리카겔 크로마토그래피 0-3% EtOH/CH₂Cl₂에 의해 정제하여 N-메틸-N-피리딘-2-일-히드라진 4.8 g을 수득하였다.[0637] DCE (6 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (412 mg, 0.90 mmol) 및 N-메틸-N-피리딘-2-일-히드라진 (222 mg, 1.8 mmol)의 혼합물을 AcOH (200 μ L, 3.0 mmol)로 처리하고, 이어서 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (300 mg, 4.08 mmol)으로 두 번 또는 세 번에 나누어 처리하였다. 30분 후, NaHCO_3 (포화 수용액, 4-8 mL)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 염수 (20 mL)를 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 THF:MeOH:물의 3:2:1 혼합물 (20 mL) 중에 용해시키고, 수산화리튬 (4.5 mmol, 188 mg)으로 처리하고, 60°C로

2시간 동안 가열하였다. 잔류물을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 그의 트랜스 이성질체 (TFA 염)로서의 표제 화합물 189 mg (37% 수율): MS (m/z): 551.3 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.39분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유) 및 그의 시스 이성질체 (TFA 염)로서의 표제 화합물 71 mg (14% 수율): MS (m/z): 551.3 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.52분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유)을 수득하였다.

[0638] 실시예 80: 화합물 80 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(N'-메틸-N'-피라진-2-일-히드라지노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0639]

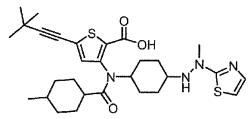
2-클로로피라진 (1 g, 8.3 mmol) 및 메틸히드라진 (1.31 mL, 25 mmol)을 물 응축기가 구비된 플라스크 중에서 함께 혼합하였다. 몇 분 후, 발열이 관찰되었다. 16시간 후, 과량의 메틸히드라진을 감압 하에 제거하였다. 냉각된 잔류물을 수성 수산화나트륨 용액 (20% 20 mL)과 함께 교반하고, 생성된 용액을 에테르 (6 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (K₂CO₃)시키고, 농축시켜 밝은 오렌지색 고체 N-메틸-N-피라진-2-일-히드라진 370 mg을 수득하였다.

[0640]

DCE (2 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노}-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (100 mg, 0.22 mmol) 및 N-메틸-N-피라진-2-일-히드라진 (41 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 AcOH (100 μL, 1.5 mmol)로 처리하고, 이어서 NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0.5 mmol)으로 두 번에 나누어 처리하였다. 5시간 후, NaHCO₃ (포화 수용액, 2 mL)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 염수 (20 mL)를 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 THF:MeOH:물의 3:2:1 혼합물 (20 mL) 중에 용해시키고, 수산화나트륨 (1.1 mmol, 46 mg)으로 처리하고, 60°C로 1시간 동안 가열하였다. 잔류물을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 그의 트랜스 이성질체 (TFA 염)로서의 표제 화합물 11 mg: MS (m/z): 552.2 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 26.05분 (페노메넥스 루나(Luna) C18, 2-98% 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유, 30분 구배) 및 그의 시스 이성질체 (TFA 염)로서의 표제 화합물 7 mg: MS (m/z): 552.2 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 24.38분 (페노메넥스 루나 C18, 2-98% 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유, 30분 구배)을 수득하였다.

[0641]

실시예 81: 화합물 81 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(N'-메틸-N'-티아졸-2-일-히드라지노)-시클로헥실]-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0642]

2-클로로로티아졸 (0.9 g, 7.52 mmol)을 물 응축기가 구비된 플라스크에 넣고, 메틸히드라진 (1.31 mL, 25 mmol)을 적가하였다. 즉각적 발열이 관찰되었으며, 메틸히드라진이 환류하기 시작하였다. 반응물이 가라앉았을 때, 혼합물을 16시간 동안 정지하고, 과량의 메틸히드라진을 감압 하에 제거하였다. 냉각된 잔류물을 수성 수산화나트륨 용액 (20% 20 mL)과 함께 교반하고, 생성된 용액을 에테르 (6 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (K₂CO₃)시키고, 농축시켜 N-메틸-N-티아졸-2-일-히드라진 485 mg을 수득하였다.

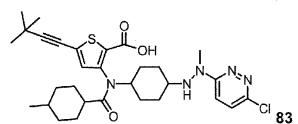
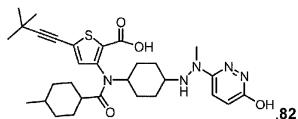
[0643]

DCE (4 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노}-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (200 mg, 0.44 mmol) 및 N-메틸-N-티아졸-2-일-히드라진 (112 mg, 0.87 mmol)의 혼합물을 AcOH (200 μL, 3.0 mmol)로 처리하고, 이어서 NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0.57 mmol)으로 두 번에 나누어 처리하였다. 5시간 후, NaHCO₃ (포화 수용액, 3 mL)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 염수 (20 mL)를

첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 THF:MeOH:물의 3:2:1 혼합물 (20 mL) 중에 용해시키고, 수산화리튬 (2.2 mmol, 92 mg)으로 처리하고, 60°C로 1시간 동안 가열하였다. 잔류물을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 그의 트랜스 이성질체 (TFA 염)로서의 표제 화합물 36 mg: MS (m/z): 557.2 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.43분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유) 및 그의 시스 이성질체 (TFA 염)로서의 표제 화합물 8 mg: MS (m/z): 557.2 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.41분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유)을 수득하였다.

[0646] 실시예 82: 화합물 82 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[{4-[N'-(6-히드록시-피리다진-3-일)-N'-메틸-히드라지노]-시클로헥실}-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 합성

[0647] 실시예 83: 화합물 83 - [{4-[N'-(6-클로로-피리다진-3-일)-N'-메틸-히드라지노]-시클로헥실}-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산



[0648] [0649] 3,6-디클로로-피리다진 (1 g, 6.75 mmol)을 물 용축기가 구비된 플라스크에 넣고, 메틸히드라진 (1.31 mL, 25 mmol)을 적가하였다. 즉각적 발열이 관찰되었으며, 메틸히드라진이 환류하기 시작하였다. 반응물이 가라앉았을 때, 혼합물을 16시간 동안 정지하고, 과량의 메틸히드라진을 감압 하에 제거하였다. 냉각된 잔류물을 수성 수산화나트륨 용액 (20% 20 mL)과 함께 교반하고, 생성된 용액을 에테르 (6 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (K₂CO₃)시키고, 농축시켜 N-(6-클로로-피리다진-3-일)-N-메틸-히드라진 427 mg을 수득하였다.

[0650] DCE (8 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[{(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (500 mg, 1.09 mmol) 및 N-(6-클로로-피리다진-3-일)-N-메틸-히드라진 (260 mg, 1.64 mmol)의 혼합물을 AcOH (0.5 mL, 8.4 mmol)로 처리하고, 이어서 NaBH(OAc)₃ (347 mg, 1.64 mmol)으로 두 번에 나누어 처리하였다. 5시간 후, NaHCO₃ (포화 수용액, 10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 염수 (20 mL)를 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 아세트산 4 mL 중에 용해시키고, NaOAc (893 mg, 10.9 mmol)로 처리하고, 밀봉된 투브에서 16시간 동안 100°C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, NaHCO₃ (포화 수용액)으로 중화시켰다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 THF:MeOH:물의 3:2:1 혼합물 (20 mL) 중에 용해시키고, 수산화리튬 (5.45 mmol, 228 mg)으로 처리하고, 60°C로 1시간 동안 가열하였다.

[0651] 조 물질을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 트랜스 이성질체 (TFA 염)로서의 3-[{4-[N'-(6-클로로-피리다진-3-일)-N'-메틸-히드라지노]-시클로헥실}-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 16 mg: MS (m/z): 587.2 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 26.39분 (페노메넥스 루나 C18, 2-98% 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유, 30분 구배); 시스 이성질체 (TFA 염)로서의 3-[{4-[N'-(6-클로로-피리다진-3-일)-N'-메틸-히드라지노]-시클로헥실}-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 4 mg: MS (m/z): 587.2 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 24.03분 (페노메넥스 루나 C18, 2-98% 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 30분 구배); 그의 트랜스 이성질체 (TFA 염)로서의 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[{4-[N'-(6-히드록시-피리다진-3-일)-N'-메틸-히드라지노]-시클로헥실}-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 44 mg: MS (m/z): 569.4 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 26.15분 (페노메넥스 루나 C18, 2-98% 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유, 30분 구배), 및 그의 시스 이성질체 (TFA 염)로서의 5-(3,3-

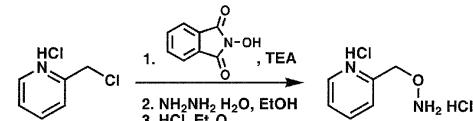
디메틸-부트-1-이닐)-3-[{4-[N'-(6-히드록시-피리다진-3-일)-N'-메틸-히드라지노]-시클로헥실}-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 71 mg: MS (m/z): 569.4 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 24.67분 (페노메넥스 루나 C18, 2-98% 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유, 30분 구배)을 수득하였다.

[0652]

히드록실아민 합성

[0653]

히드록실아민 1: 0-피리딘-2-일메틸히드록실아민 디히드로클로라이드의 합성



[0654]

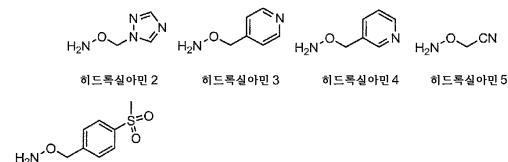
2-클로로메틸피리딘 히드로클로라이드 (514 mg, 3.13 mmol), N-히드록시프탈이미드 (515 mg, 3.18 mmol) 및 트리에틸아민 (1.3 mL, 9.3 mmol)을 아세토니트릴 (5 mL) 중에서 혼합하고, 80°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH(수성), 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정화하여 N-(피리딘-2-일메톡시)프탈이미드 (364 mg, 1.44 mmol)를 수득하였다.

[0656]

히드라진 1수화물 (53 μ L, 1.5 mmol)을 에탄올 (2 mL) 중 N-(피리딘-2-일메톡시)프탈이미드 (356 mg, 1.41 mmol)의 용액에 첨가하고, 밀봉된 투브에서 1시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 실리카 젤 상에 흡착시키고, SGC (0-20% [8:1 EtOH:NH₄OH(수성)]/DCM)에 의해 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, 잔류물을 디에틸 에테르에 녹이고, 4N HCl_(Et2O)로 처리하여 0-피리딘-2-일메틸히드록실아민 디히드로클로라이드 (152 mg, 0.77 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

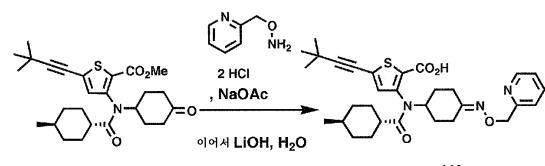
[0657]

0-피리딘-2-일메틸히드록실아민 디히드로클로라이드에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 하기 나타낸 히드로일아민을 합성하였다.



[0658]

실시예 112: 화합물 112 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(피리딘-2-일메톡시)아미노]-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 합성

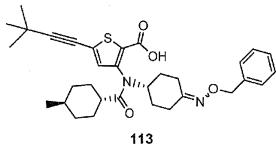


[0660]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (264 mg, 0.58 mmol), 0-피리딘-2-일메틸히드록실아민 디히드로클로라이드 (142 mg, 0.72 mmol) 및 아세트산나트륨 (177 mg, 2.2 mmol)을 2:1 MeOH:DCM (3 mL) 중에서 혼합하고, 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 수산화리튬 1수화물 (240 mg, 5.7 mmol) 및 물 (1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 계속해서 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 5% 시트르산(수성) 사이에 분배시켰다. 수성 상을 4N NaOH(수성)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (제미니 칼럼; 25% 아세토니트릴:물, 2분; 25-100% 아세토니트릴:물, 16분; 100% 아세토니트릴, 3분; 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 234 mg (두 단계에 걸쳐 19% 수율)을 백색 분말 (TFA 염)로서 수득하였다: MS (m/z): 550.2 [M+H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.55분 (2-98% 아세토니트릴:

물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

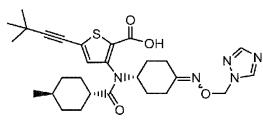
[0662] 실시예 113: 화합물 113 - 3-(N-(4-벤질옥시이미노)시클로헥실)-4-메틸시클로헥산카르복스아미도)-5-(3,3-디메틸부트-1-이닐)티오펜-2-카르복실산



[0663]

[0664] 0-벤질히드록실아민을 사용하여 실시예 112와 동일한 방식으로 제조하였다. MS (m/z): 549.1 $[M+H]^+$; HPLC 체류 시간: 5.23분.

[0665] 실시예 114: 화합물 114 - 3-(N-(4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메톡시이미노)시클로헥실)-4-메틸시클로헥산카르복스아미도)-5-(3,3-디메틸부트-1-이닐)티오펜-2-카르복실산

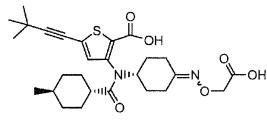


[0666]

[0667] 히드록실아민 2를 사용하여 실시예 112와 동일한 방식으로 제조하였다. MS (m/z): 540.1 $[M+H]^+$; HPLC 체류 시간: 4.29분.

[0668]

실시예 115: 화합물 115 - 3-(N-(4-(카르복시메톡시이미노)시클로헥실)-4-메틸시클로헥산카르복스아미도)-5-(3,3-디메틸부트-1-이닐)티오펜-2-카르복실산

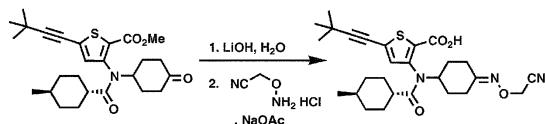
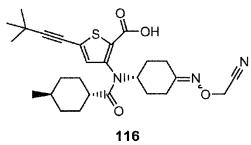


[0669]

[0670] 히드록실아민 5를 사용하여 실시예 112와 동일한 방식으로 제조하였다. MS (m/z): 517.0 $[M+H]^+$; HPLC 체류 시간: 4.28분.

[0671]

실시예 116: 화합물 116 - 3-(N-(4-(시아노메톡시이미노)시클로헥실)-4-메틸시클로헥산카르복스아미도)-5-(3,3-디메틸부트-1-이닐)티오펜-2-카르복실산



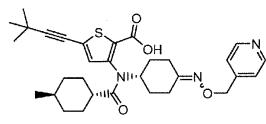
[0672]

[0673] 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (519 mg, 1.13 mmol)를 3:2:1 THF:MeOH:H₂O의 혼합물 (25 mL) 중에 용해시켰다. 수산화리튬 (5 mL, 1.0N 수용액)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 수성 상을 5% 시트르산(수성)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카

르복실산 505 mg을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0674] 5-(3,3-디메틸-부트-1-օ닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (505 mg, 1.02 mmol), 0-시아노메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (174 mg, 1.32 mmol), 및 아세트산나트륨 (212 mg, 2.6 mmol)을 2:1 MeOH:DCM (7.5 mL) 중에서 혼합하고, 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (제미니 칼럼; 25% 아세토니트릴:물, 2분; 25-100% 아세토니트릴:물, 16분; 100% 아세토니트릴, 3분; 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 159 mg (두 단계에 걸쳐 28% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다: MS (m/z): 495.7 [M-H]⁻; HPLC 체류 시간: 4.68분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

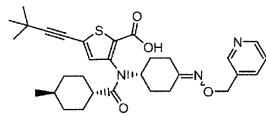
[0675] 실시예 117: 화합물 117 - 5-(3,3-디메틸부트-1-օ닐)-3-(4-메틸-N-(4-(파리딘-4-일메톡시이미노)시클로헥실)시클로헥산카르복스아미도)티오펜-2-카르복실산



[0676]

[0677] 히드록실아민 3을 사용하여 실시예 112와 동일한 방식으로 제조하였다. MS (m/z): 550.1 [M+H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.46분.

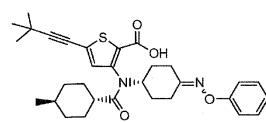
[0678] 실시예 118: 화합물 118 - 5-(3,3-디메틸부트-1-օ닐)-3-(4-메틸-N-(4-(파리딘-3-일메톡시이미노)시클로헥실)시클로헥산카르복스아미도)티오펜-2-카르복실산



[0679]

[0680] 히드록실아민 4를 사용하여 실시예 112와 동일한 방식으로 제조하였다. MS (m/z): 550.1 [M+H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.47분.

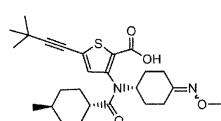
[0681] 실시예 119: 화합물 119 - 5-(3,3-디메틸부트-1-օ닐)-3-(4-메틸-N-(4-(페녹시이미노)시클로헥실)시클로헥산카르복스아미도)티오펜-2-카르복실산



[0682]

[0683] 0-페닐히드록실아민을 사용하여 실시예 112와 동일한 방식으로 제조하였다. MS (m/z): 535.0 [M+H]⁺; HPLC 체류 시간: 5.38분.

[0684] 실시예 120: 화합물 120 - 5-(3,3-디메틸부트-1-օ닐)-3-(N-(4-(메톡시이미노)시클로헥실)-4-메틸시클로헥산카르복스아미도)티오펜-2-카르복실산

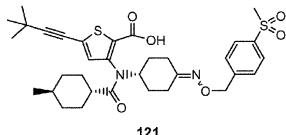


[0685]

[0686] 0-메틸히드록실아민을 사용하여 실시예 112와 동일한 방식으로 제조하였다. MS (m/z): 473.0 [M+H]⁺; HPLC 체류 시간: 4.79분.

[0687]

실시예 121: 화합물 121 - 3-(N-(4-(4-(메틸솔포닐)벤질옥시이미노)시클로헥실)-4-메틸시클로헥산카르복스아미도)-5-(3,3-디메틸부트-1-이닐)티오펜-2-카르복실산

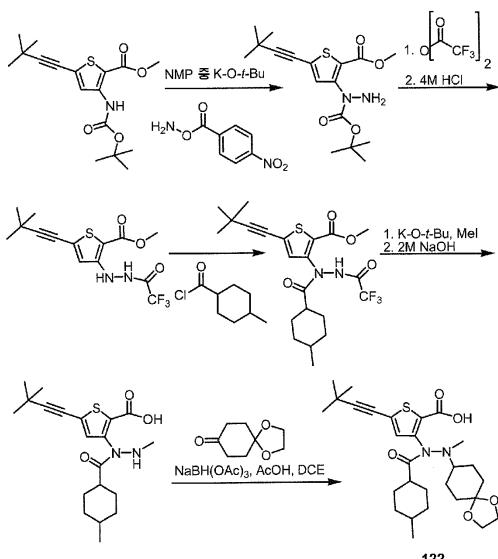


[0688]

히드록실아민 6을 사용하여 실시예 112와 동일한 방식으로 제조하였다. MS (m/z): 627.0 $[M+H]^+$; HPLC 체류 시간: 4.75분.

[0690]

실시예 122: 화합물 122 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-(1,4-디옥사-스페로[4.5]데크-8-일)-N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0691]

NMP (64 mL) 중 3-tert-부톡시카르보닐아미노-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (4.3 g, 12.8 mmol)의 용액에 K-OtBu (1.6 g, 14.1 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, NMP (16 mL) 중 0-4-니트로 벤조일히드록실아민 (3.0 g, 16.6 mmol)의 용액을 적가하고, 반응물을 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 LiCl 용액 (물 중 5%, 50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 희석하였다. 조 생성물을 5% LiCl 용액으로 세척 (3X 50 mL)하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 0-30% EtOAc/헥산에 의해 정제 하여 3-(N-tert-부톡시카르보닐-히드라지노)-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.6 g, 7.4 mmol)를 수득하였다.

[0693]

Et_2O (37 mL) 중 3-(N-tert-부톡시카르보닐-히드라지노)-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.6 g, 7.4 mmol)를 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물 (1.9 g, 8.9 mmol)로 1시간 동안 처리하였다. 반응물을 농축시키고, 순수한 TFA (4.3 g, 37 mmol)로 용해시키고, 60°C로 가열하였다. 15분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 톨루엔 (30 mL)으로 희석하고, 농축시키고, 이 단계를 3회 반복하여 결정질 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.1 g, 6.0 mmol)를 수득하였다.

[0694]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.1 g, 6.0 mmol), 4-메틸-시클로헥산카르보닐 클로라이드 (1.45 g, 9 mmol), DMAP (1.1 g, 9 mmol) 및 DCE (20 mL)의 혼합물을 40°C로 16시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 0-30% EtOAc/헥산에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.74 g, 5.8 mmol)를 수득하였다.

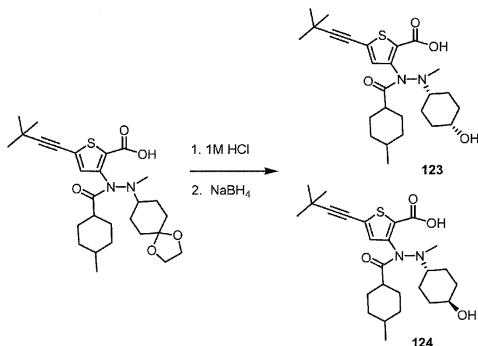
[0695]

THF (17 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1.6 g, 3.4 mmol)의 용액에 K-OtBu (4.1 mmol, THF 중

1.0 M)에 이어서 MeI (1.0 g, 6.8 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 EtOAc로 회석하고, 염수 20 mL로 1회 세척하고, 실리카 젤 크로마토그래피 0-20% EtOAc/헥산에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 수득하였다. 이어서, 이것을 EtOAc (20 mL)로 회석하고, NaOH (2M 수성 용액 6.8 mL)로 처리하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산을 수득하였다.

[0696] DCE (2 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 (300 mg, 0.8 mmol), 1,4-시클로헥사디온-모노-에틸렌 케탈 (149 mg, 1 mmol), AcOH (300 mg, 5 mmol)의 혼합물을 NaBH(OAc)₃ (430 mg, 2 mmol)으로 16시간 동안 처리하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 이어서, 이 물질의 일부를 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-(1,4-디옥사-스페로[4.5]데크-8-일)-N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산을 그의 TFA 염으로서 수득하였다: MS (m/z): 517.1 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 4.73분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0697] 실시예 123 (화합물 123) 및 124 (화합물 124) - 3-(2-(4-히드록시시클로헥실)-2-메틸-1-(4-메틸시클로헥산카르보닐)-히드라지노)-5-(3,3-디메틸부트-1-이닐)티오펜-2-카르복실산 (123) 및 3-(2-(4-히드록시시클로헥실)-2-메틸-1-(4-메틸시클로헥산카르보닐)-히드라지노)-5-(3,3-디메틸부트-1-이닐)티오펜-2-카르복실산 (124)의 합성

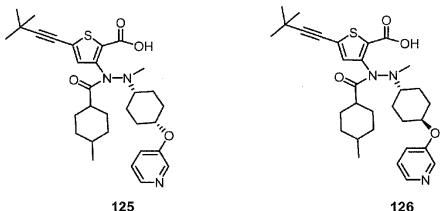


[0698]

[0699] THF 및 MeOH의 1:1 혼합물 (2.5 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-(1,4-디옥사-스페로[4.5]데크-8-일)-N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 (500 mg, 1 mmol)의 혼합물을 1 M HCl (2.5 mL)로 처리하고, 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 회석하고, 포화 NaHCO₃으로 중화시키고, 염수 (10 mL)로 1회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 습윤 THF (5 mL) 중에 용해시키고, NaBH₄ (38 mg, 1.1 mmol)로 0°C에서 30분 동안 처리하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-(4-히드록시-시클로헥실)-N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산의 일부를 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하여 20 mg을 그의 TFA 염으로서 수득하였다: MS (m/z): 475.7 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 4.33분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0700] 추가로 HPLC 정제하여 실시예 124 (체류 시간 27.89)로부터 실시예 123 (체류 시간: 27.89분)을 분리하였다.

[0701] 실시예 125 및 126 - 5-(3,3-디메틸부트-1-이닐)-3-(2-메틸-1-(4-메틸시클로헥산카르보닐)-2-(4-(페리딘-3-일옥시)시클로헥실)-히드라지노)-티오펜-2-카르복실산 (화합물 125) 및 5-(3,3-디메틸부트-1-이닐)-3-(2-메틸-1-(4-메틸시클로헥산카르보닐)-2-(4-(페리딘-3-일옥시)시클로헥실)-히드라지노)-티오펜-2-카르복실산 (화합물 126)의 합성



[0702]

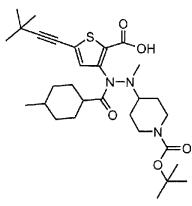
[0703] DMF (0.6 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-(4-히드록시-시클로헥실)-N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 (100 mg, 0.2 mmol) 및 3-플루오로-피리딘 (97 μ L, 1 mmol)의 혼합물을 수소화나트륨 (40 mg, 1 mmol, 60% 오일 분산액)으로 두 번 또는 세 번에 나누어 처리하였다. 혼합물을 베블링이 느려질 때까지 교반하고, 밀봉하고 100°C에서 8시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 (2-3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 시트르산 (10% 수용액, 2-3 mL)으로 조심스럽게 켄칭하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-95% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 37 mg을 백색 분말 (비스-TFA 염)로서 수득하였다: MS (m/z): 552.1 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.50분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0704]

추가로 HPLC 정제하여 실시예 126 (체류 시간 22.62)으로부터 실시예 125 (체류 시간: 22.46분)를 분리하였다.

[0705]

실시예 127: 화합물 127 - 4-[N'-(2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일)-N-메틸-N'-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성

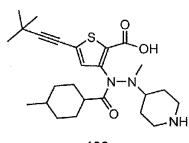


[0706]

표제 화합물을 실시예 122와 유사한 방식으로 1,4-시클로헥사디온-모노-에틸렌 케탈 대신에 1-N-Boc-4-피페리돈을 사용하여 합성하였다: MS (m/z): 560.1 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 5.10분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0708]

실시예 128: 화합물 128 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-피페리딘-4-일-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산의 합성

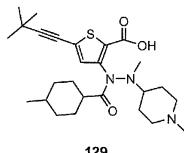


[0709]

조 4-[N'-(2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일)-N-메틸-N'-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (220 mg, 500 mmol) (실시예 127)를 TFA (3 mL, 4.6 mmol)로 60°C에서 10분 동안 처리하였다. 냉각시킨 후, 톨루엔 (2-3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시키고, 이것을 여러 번 반복하고, 이 조 물질의 일부를 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-95% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 20 mg을 백색 분말 (비스-TFA 염)로서 수득하였다: MS (m/z): 460.2 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.15분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0711]

실시예 129: 화합물 129 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



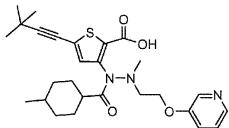
129

[0712]

DCE (3 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로-헥산카르보닐)-N'-피페리딘-4-일-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 (100 mg, 225 mmol) (실시예 128), 포름알데히드 (1.12 mmol), 아세트산 (0.5 mL, 8 mmol)의 혼합물을 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (36 mg, 168 mmol)으로 16시간 동안 처리하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc 로 추출하였다. 이어서, 조 물질을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-(1-메틸-피페리딘-4-일)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산을 그의 비스-TFA 염으로서 수득하였다: MS (m/z): 474.2 $[\text{M}-\text{H}]^+$; HPLC 체류 시간: 3.17분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0714]

실시예 130: 화합물 130 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-(2-(피페리딘-3-일옥시)-에틸]-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



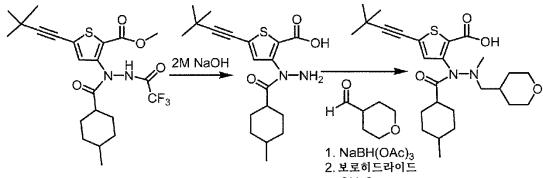
130

[0715]

표제 화합물을 실시예 122와 유사한 방식으로 1,4-시클로헥사디온-모노-에틸렌 케탈 대신에 (피페리딘-3-일옥시)-아세트알데히드를 사용하여 합성하였다: MS (m/z): 498.1 $[\text{M}-\text{H}]^+$; HPLC 체류 시간: 3.31분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0717]

실시예 131: 화합물 131 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



131

[0718]

EtOAc (20 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1.6 g, 3.4 mmol)의 용액에 NaOH (2M 수성 용액 6.8 mL)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 1M HCl (수성)로 중화시키고, EtOAc 로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜

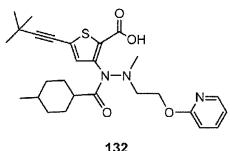
5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 (1.1 g, 3 mmol)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0720]

DCE (2 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 (50 mg, 0.132 mmol), 테트라히드로-피란-4-카르보알데히드 (19 mg, 0.172 mmol), AcOH (24 mg, 0.4 mmol)의 혼합물을 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (42 mg, 0.2 mmol)으로 16시간 동안 처리하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc 로 추출하고, 농축시켰다. iPrOH (3 mL) 중에 용해시킨 조 물질, AcOH (47 mg, 2.37 mmol)의 혼합물을 NaCNBH_3 (13 mg, 0.198 mmol)으로 처리한 다음, 50°C로 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성물을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산을 그의 TFA

염으로서 수득하였다: MS (m/z): 475.1 [$M-H$]⁺; HPLC 체류 시간: 4.62분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0721] 실시예 132: 화합물 132 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-[2-(파리딘-2-일옥시)-에틸]-히드라지노)-티오펜-2-카르복실산의 합성

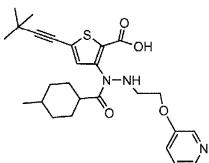


[0722]

표제 화합물을 실시예 131과 유사한 방식으로 테트라하이드로-파란-4-카르브알데히드 대신에 (파리딘-2-일옥시)-아세트알데히드를 사용하여 합성하였다: MS (m/z): 498.1 [$M-H$]⁺; HPLC 체류 시간: 29.8분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유) 30분 실행.

[0724]

실시예 133: 화합물 133 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-[2-(파리딘-3-일옥시)-에틸]-히드라지노)-티오펜-2-카르복실산의 합성

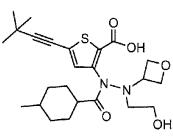


[0725]

표제 화합물을 실시예 131과 유사한 방식으로 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산 및 (파리딘-3-일옥시)-아세트알데히드로부터 합성하였다. MS (m/z): 484.0 [$M-H$]⁺; HPLC 체류 시간: 3.44분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0727]

실시예 134: 화합물 134 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-(2-히드록시-에틸)-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-(옥세탄-3-일-히드라지노)-티오펜-2-카르복실산의 합성

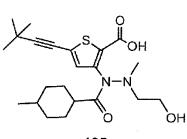


[0728]

표제 화합물을 실시예 131과 유사한 방식으로, 테트라하이드로-파란-4-카르브알데히드 대신에 3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-아세트알데히드를 사용하고, 포름알데히드가 옥세탄-3-온으로 대체되는 제2 환원성 아미노화 전에 조 물질을 TBAF (1 mmol, THF 중 0.1 M)로 처리하여 합성하였다: MS (m/z): 461.2 [$M-H$]⁻; HPLC 체류 시간: 4.38분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0730]

실시예 135: 화합물 135 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-(2-히드록시-에틸)-N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산의 합성

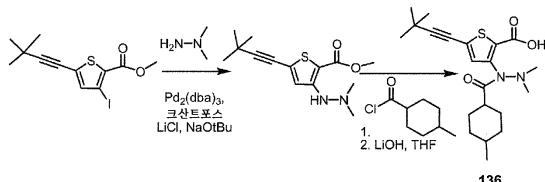


[0731]

표제 화합물을 실시예 131과 유사한 방식으로, 테트라하이드로-파란-4-카르브알데히드 대신에 3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-아세트알데히드를 사용하고, 포름알데히드와의 제2 환원성 아미노화 전에 조 물질을 TBAF (1 mmol, THF 중 0.1 M)로 처리하여 합성하였다: MS (m/z): 422.1 [$M-H$]⁺; HPLC 체류 시간: 4.06분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0733]

실시예 136: 화합물 136 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-디메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



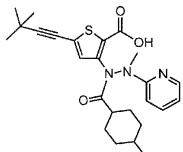
[0734]

[0735]

톨루엔 (3 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.200 g, 0.574 mmol), LiCl (0.048, 1.14 mmol), N,N-디메틸히드라진 (0.043 mL, 0.57 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.003 g, 0.005 mmol), 크산트포스 (0.008 g, 0.005 mmol) 및 NaOtBu (0.037 g, 0.394 mmol)의 혼합물을 80°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 회석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축시키고, 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (0-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(N'-디메틸-히드라지노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 63% 수율로 수득하였다. 이어서, 이것을 피리딘 (5 mL) 중에 용해시키고, 순수한 트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐 클로라이드 (0.132 g, 0.825 mmol)로 처리하였다. 반응물을 85°C에서 16시간 동안 가열하고, 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 THF:MeOH:물의 3:2:1 혼합물 (5 mL) 중에 용해시키고, 수산화리튬 1수화물 (0.69 g, 1.65 mmol)로 처리하고, 60°C로 1시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 456.0 [M+H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.91분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0736]

실시예 137: 화합물 137 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[N'-메틸-N-(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-N'-피리딘-2-일-히드라지노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



137

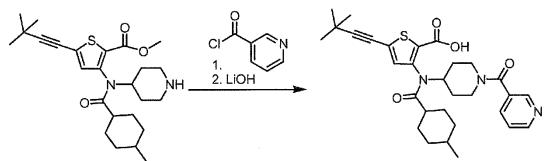
[0737]

[0738]

DMF (3 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.100 g, 0.28 mmol), N,N-디에틸렌디아민 (9 μL, 0.086 mmol), N-메틸-N-피리딘-2-일-히드라진 (0.105 g, 0.86 mmol), CuI (0.01 g, 0.057 mmol), 4Å ms (0.114 mg) 및 K₂CO₃ (0.118 g, 0.861 mmol)의 혼합물을 80°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 회석하고, 5% LiCl로 2회 세척하고, 농축시키고, 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-20% EtOH)에 의해 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(N'-메틸-N'-피리딘-2-일-히드라지노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 50% 수율로 수득하였다. 이어서, 이것을 피리딘 (5 mL) 중에 용해시키고, 순수한 트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐 클로라이드 (0.132 g, 0.825 mmol)로 처리하였다. 반응물을 85°C에서 16시간 동안 가열하고, 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 THF:MeOH:물의 3:2:1 혼합물 (5 mL) 중에 용해시키고, 수산화리튬 1수화물 (0.69 g, 1.65 mmol)로 처리하고, 60°C로 1시간 동안 가열하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 454.1 [M+H]⁺; HPLC 체류 시간: 3.95분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0739]

실시예 140: 화합물 140: 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[1-(피리딘-3-카르보닐)-피페리딘-4-일]-아미노}-티오펜-2-카르복실산의 합성



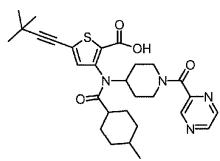
[0740]

[0741]

DCM (2 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (63 mg, 0.141 mmol) 및 피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl 염 (33 mg, 0.184 mmol)의 혼합물을 DIEA (124 μ L, 0.7 mmol)로 처리하였다. 30분 후, NaHCO_3 (포화 수용액, 4-8 mL)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 염수 (20 mL)를 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 THF:MeOH:물의 3:2:1 혼합물 (5 mL) 중에 용해시키고, 수산화리튬 (42 mg, 1 mmol)으로 처리하고, 60°C로 2시간 동안 가열하였다. 잔류물을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 40 mg을 그의 TFA 염으로서 수득하였다: MS (m/z): 536.9 $[\text{M}-\text{H}]^+$; HPLC 체류 시간: 4.17분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0742]

실시예 141: 화합물 141
 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[1-(피라진-2-카르보닐)-피페리딘-4-일]-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



141

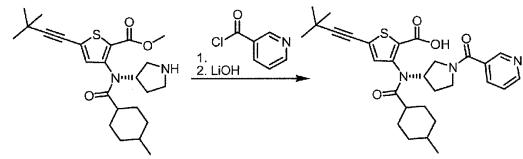
[0743]

[0744]

표제 화합물을 실시예 140과 유사한 방식으로 피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl 염 대신에 피라진-2-카르보닐 클로라이드를 사용하여 합성하였다: MS (m/z): 538.0 $[\text{M}-\text{H}]^+$; HPLC 체류 시간: 3.52분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유) 30분 실행.

[0745]

실시예 142: 화합물 142
 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[1-(피리딘-3-카르보닐)-피롤리딘-3-일]-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



142

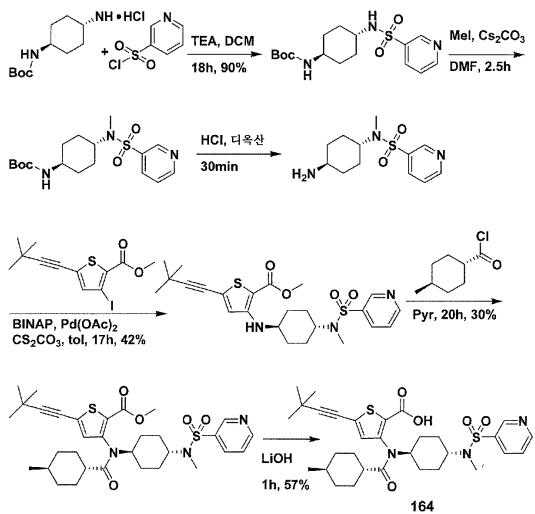
[0746]

[0747]

DCM (2 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-피롤리딘-3-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (74 mg, 0.158 mmol) 및 피리딘-2-카르보닐 클로라이드 HCl 염 (56 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 DIEA (124 μ L, 0.8 mmol)로 처리하였다. 30분 후, NaHCO_3 (포화 수용액, 4-8 mL)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 염수 (20 mL)를 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 THF:MeOH:물의 3:2:1 혼합물 (5 mL) 중에 용해시키고, 수산화리튬 (42 mg, 1 mmol)으로 처리하고, 60°C로 2시간 동안 가열하였다. 잔류물을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 37 mg을 그의 TFA 염으로서 수득하였다: MS (m/z): 522.0 $[\text{M}-\text{H}]^+$; HPLC 체류 시간: 3.58분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유).

[0748]

실시예 164: 화합물 164 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-{4-트랜스-[메틸-(피리딘-3-술포닐)-아미노]-시클로헥실}-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0749]

[0750]

(4-트랜스-아미노-시클로헥실)-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (705 mg, 2.8 mmol) 및 트리에틸아민을 질소 분위기 하에 DCM (30 mL) 중에 용해시켰다. 10분 후, 피리딘-3-솔포닐 클로라이드 (1.00 g, 5.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응이 LC/MS에 의해 완결된 것으로 나타났다. 반응물을 물 (2x 10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. [4-트랜스-(피리딘-3-솔포닐아미노)-시클로헥실]-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (927 mg, 90%)를 백색 고체로 침전시켜 정제하였다. LC/MS = 300 ($M^+ - 55$)

[0751]

[4-트랜스-(피리딘-3-솔포닐아미노)-시클로헥실]-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (1.08 g, 3.04 mmol)를 질소 분위기 하에 DMF (30 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 0°C로 냉각시키고, Cs_2CO_3 (2.97 g, 9.12 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 아이오도메탄 (947 μ L, 15.19 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응물을 LC/MS에 의해 완결된 것으로 나타날 때까지 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 중 5% LiCl 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. {4-트랜스-[메틸-(피리딘-3-솔포닐)-아미노]-시클로헥실}-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (741 mg, 66%)를 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다. LC/MS = 314 ($M^+ - 55$)

[0752]

{4-트랜스-[메틸-(피리딘-3-솔포닐)-아미노]-시클로헥실}-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (741 mg, 2.01 mmol)를 디옥산 (2.0 mL, 8.00 mmol) 중 HCl의 4N 용액 중에 용해시켰다. 반응물을 LC/MS에 의해 완결될 때까지 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 농축시키고, 정제 없이 사용하였다. LC/MS = 269 (M^+)

[0753]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (469 mg, 1.35 mmol), BINAP (126 mg, 0.2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (55 mg, 0.2 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.20 g, 6.75 mmol)을 아르곤의 분위기 하에 탈기된 톨루엔 (15 mL) 중에서 합하였다. 반응물에 피리딘-3-솔폰산 (4-트랜스-아미노-시클로헥실)-메틸-아미드의 HCl 염 (조 물질, 최대 2.01 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 반응물을 100°C로 가열하였다. 17시간 후, 반응이 완결되었음을 LC/MS에 의해 확인하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 반응물을 농축시켰다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{4-트랜스-[메틸-(피리딘-3-솔포닐)-아미노]-시클로헥실아미노}-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (281 mg, 42%)를 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다. LC/MS = 490 ($M^+ + 1$)

[0754]

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-{4-트랜스-[메틸-(피리딘-3-솔포닐)-아미노]-시클로헥실아미노}-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (281 mg, 0.57 mmol)를 질소 분위기 하에 피리딘 (5 mL) 중에 용해시켰다. 반응물에 4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐 클로라이드 (138 mg, 0.86 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 90°C로 20시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 반응물을 물 (2x5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-((4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-{4-트랜스-[메틸-(피리딘-3-솔포닐)-아미노]-시클로헥실}-아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (105 mg, 30%)를 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다. LC/MS = 613

(M^+)

[0755] 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-((4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-{4-트랜스-[메틸-(파리딘-3-술포닐)-아미노]-시클로헥실}-아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (105 mg, 0.18 mmol)를 THF (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 반응물에 물 (1 mL) 중 LiOH (20 mg, 0.88 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 중 1N HCl 0.88 mL로 중화시켰다. 용액을 농축시켰다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-((4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-{4-트랜스-[메틸-(파리딘-3-술포닐)-아미노]-시클로헥실}-아미노)-티오펜-2-카르복실산 (62 mg, 57%)을 HPLC에 의해 정제하여 백색 분말을 수득하였다.

[0756] LC/MS = 597 ($M^+ - 2$) 음성 이온화

[0757] 체류 시간: 2.62분

[0758] LC: 씨모 일렉트론 서베이어 HPLC

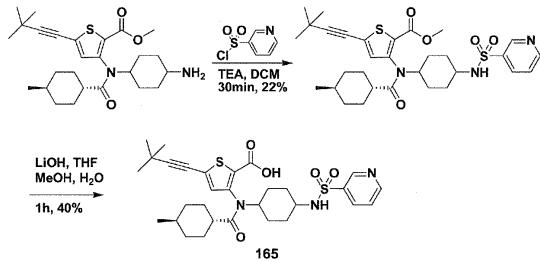
[0759] MS: 파니간 LCQ 어드밴티지 맥스 질량 분광측정계

[0760] 칼럼: 폐노메넥스 폴라 RP 30 mm X 4.6 mm

[0761] 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물

[0762] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.

[0763] 실시예 165: 화합물 165 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-((4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(파리딘-3-술포닐아미노)-시클로헥실]-아미노)-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0764]

[0765] 3-[(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (200 mg, 0.44 mmol) 및 TEA (245 μ L, 1.76 mmol)를 질소 분위기 하에 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 반응물에 파리딘-3-술포닐 클로라이드 (155 mg, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 30분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-((4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(파리딘-3-술포닐아미노)-시클로헥실]-아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (50 mg, 22%)를 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다. LC/MS = 600 ($M^+ + 1$)

[0766] 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-((4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(파리딘-3-술포닐아미노)-시클로헥실]-아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (50 mg, 0.1 mmol)를 THF (1 mL) 및 MeOH (1 mL) 중에 용해시켰다. 반응물에 물 (1 mL) 중 LiOH (12 mg, 0.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 중 1N HCl (0.5 mL)로 켄칭하였다. 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-((4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-[4-(파리딘-3-술포닐아미노)-시클로헥실]-아미노)-티오펜-2-카르복실산 (23 mg, 40%)을 HPLC에 의해 정제하여 백색 분말을 수득하였다.

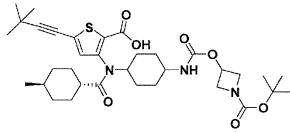
[0767] LC/MS = 584 ($M^+ - 1$) 음성 이온화

[0768] 체류 시간: 2.52분

[0769] LC: 씨모 일렉트론 서베이어 HPLC

[0770] MS: 파니간 LCQ 어드밴티지 맥스 질량 분광측정계

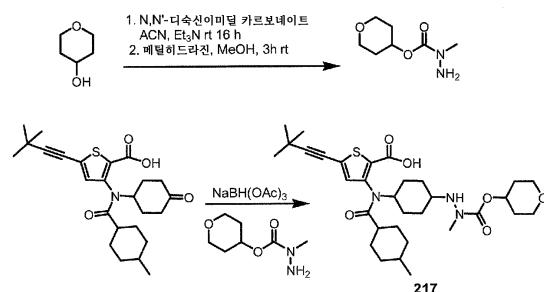
- [0771] 칼럼: 폐노메넥스 폴라 RP 30 mm X 4.6 mm
- [0772] 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물
- [0773] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.
- [0774] 실시예 186: 화합물 186 - 3-{4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-시클로헥실카르바모일옥시}-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성



186

- [0775]
- [0776] 3-{4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-시클로헥실카르바모일옥시}-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염 대신에 3-[(4-아미노-시클로헥실)-(4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산의 HCl 염을 사용하고 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신에 3-히드록시-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 방법 A를 이용하여 4-[[2-카르복시-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-3-일]-4-트랜스-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 피페리딘-4-일 에스테르와 유사한 방식으로 제조하였다.

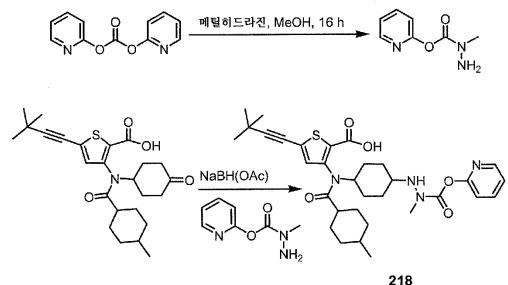
- [0777] LC/MS (m/z): 544 [M-99]
- [0778] 체류 시간: 2.52분
- [0779] LC: 씨모 일렉트론 서베이어 HPLC
- [0780] MS: 피니간 LCQ 어드밴티지 맥스 질량 분광측정계
- [0781] 칼럼: 폐노메넥스 폴라 RP 30 mm X 4.6 mm
- [0782] 용매: 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 함유하는 물
- [0783] 구배: 0분-0.1분 5% ACN, 0.1분-1.95분 5%-100% ACN, 1.95분-3.5분 100% ACN, 3.5분-3.55분 100%-5% ACN, 3.55분-4분 5% ACN.
- [0784] 실시예 217: 화합물 217 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-((4-메틸-시클로헥산카르보닐)-{4-[N'-메틸-N'-(테트라하이드로-피란-4-일옥시카르보닐)-히드라지노]-시클로헥실}-아미노)-티오펜-2-카르복실산의 합성



- [0785]
- [0786] ACN (7 mL) 중 테트라하이드로-피란-4-올 (0.215 mL, 2.27 mmol) 및 N,N'-디숙시미딜 카르보네이트 (0.87 g, 3.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1 mL, 6.81 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 LiCl 용액 (물 중 5%, 10 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (20 mL)로 희석하였다. 조 생성물을 5% LiCl 용액으로 세척 (2X 10 mL)하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 후속 단계에 그대로 사용하였다.
- [0787] DCE (3 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-4-옥소-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (100 mg, 0.23 mmol), N-메틸-히드라진카르복실산 테트라하이드로-피란-4-일 에스테르 (70 mg, ~0.4 mmol), 아세트산 (3 방울)의 혼합물을 NaBH(OAc)3 (12 mg, 56 mmol)으로 16시간 동안 처리하였다. 반응물

을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 이어서, 조 물질을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다: MS (m/z): 603.1 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 27.4분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유) 30분 실행.

[0788] 실시예 218: 화합물 218 - 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-((4-메틸-시클로헥산카르보닐)-{4-[N'-메틸-N'-(파리딘-2-일옥시카르보닐)-히드라지노]-시클로헥실}-아미노)-티오펜-2-카르복실산의 합성



[0789]

[0790] MeOH (10 mL) 중 탄산 디-2-파리딜 에스테르 (300 mg, 1.38 mmol)의 용액에 메틸히드라진 (94 uL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시키고, 조 물질을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0791]

DCE (3 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (100 mg, 0.23 mmol), N-메틸-히드라진카르복실산 파리딘-2-일 에스테르 (67 mg, ~0.4 mmol), 아세트산 (3 방울)의 혼합물을 NaBH(OAc)₃ (12 mg, 56 mmol)으로 16시간 동안 처리하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 이어서, 조 물질을 HPLC (제미니 칼럼, 35% 아세토니트릴:물, 2분, 35-50% 아세토니트릴:물, 2분, 50-100% 아세토니트릴:물 13분, 두 용매 모두는 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다: MS (m/z): 595.1 [M-H]⁺; HPLC 체류 시간: 28.9분 (2-98% 아세토니트릴:물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유) 30분 실행.

[0792]

생물학적 실시예

[0793]

항바이러스 활성

[0794]

본 발명의 또 다른 측면은 바이러스 감염의 억제를 필요로 하는 것으로 추정되는 샘플 또는 대상체를 본 발명의 조성물로 처리하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0795]

본 발명의 문맥 내에서, 바이러스를 함유하는 것으로 추정되는 샘플은 천연 또는 인공 물질, 예컨대 살아있는 유기체; 조직 또는 세포 배양물; 생물학적 샘플, 예컨대 생물학적 물질 샘플 (혈액, 혈청, 소변, 뇌척수액, 눈물, 객담, 타액, 조직 샘플 등); 실험실 샘플; 식품, 물 또는 공기 샘플; 생물학적 물질 샘플, 예컨대 세포의 추출물, 특히 목적 당단백질을 합성하는 재조합 세포의 추출물 등을 포함한다. 전형적으로 샘플은 바이러스 감염을 유도하는 유기체, 빈번하게는 병원성 유기체, 예컨대 종양 바이러스를 함유하는 것으로 추정될 것이다. 샘플은 물 및 유기 용매/물 혼합물을 비롯한 임의의 매질에 함유될 수 있다. 샘플은 인간과 같은 살아있는 유기체, 및 세포 배양물과 같은 인공 물질을 포함한다.

[0796]

원하는 경우에, 조성물의 적용 후 본 발명의 화합물의 항-바이러스 활성은 이러한 활성을 검출하는 직접 및 간접 방법을 비롯한 임의의 방법에 의해 관찰할 수 있다. 이러한 활성을 결정하는 정량적, 정성적 및 반-정량적 방법이 모두 고려된다. 전형적으로 상기 기재된 스크리닝 방법 중 하나가 적용되지만, 살아있는 유기체의 생리적 특성의 관찰과 같은 임의의 다른 방법이 또한 적용 가능하다.

[0797]

본 발명의 화합물의 항바이러스 활성은 공지된 표준 스크리닝 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 항바이러스 활성은 하기 일반적 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다.

[0798]

세포-기반 플라비바이러스 면역검출 검정

[0799]

BHK21 또는 A549 세포를 트립신처리하고, 계수하고, 2% 태아 소 혈청 (FBS) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 햄스(Hams) F-12 배지 (A549 세포) 또는 RPMI-1640 배지 (BHK21 세포)에서 2x10⁵개 세포/mL로 희석하였

다. 2×10^4 개의 세포를 투명한 96-웰 조직 배양 플레이트의 각 웰에 분배하고, 37°C, 5% CO₂에서 밤새 두었다. 다음날, 세포를 다양한 농도의 시험 화합물의 존재 하에 37°C에서 1시간 동안 및 5% CO₂에서 추가 48시간 동안 감염 다중도 (MOI) 0.3으로 바이러스에 감염시켰다. 세포를 PBS로 1회 세척하고, 차가운 메탄올로 10분 동안 고정하였다. PBS로 2회 세척한 후, 고정된 세포를 1% FBS 및 0.05% 트윈-20을 함유하는 PBS로 실온에서 1시간 동안 차단하였다. 이어서, 1차 항체 용액 (4G2)을 1% FBS 및 0.05% 트윈-20을 함유하는 PBS에 1:20 내지 1:100의 농도로 3시간 동안 첨가하였다. 이어서, 세포를 PBS로 3회 세척한 후, 양고추냉이 퍼옥시다제(HRP)-접합된 항-마우스 IgG (시그마(Sigma), 1:2000 희석)와 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. PBS로 3회 세척한 후, 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB) 기질 용액 (시그마) 50 마이크로리터를 2분 동안 각 웰에 첨가하였다. 0.5 M 황산을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 바이러스 로드 정량화를 위해 플레이트를 450 nm 흡광도에서 판독하였다. 측정 후, 세포를 PBS로 3회 세척한 후, 프로피듐 아이오다이드와 함께 5분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세포수 정량화를 위해 테칸 사파이어(Tecan Safire)TM 판독기 (여기 537 nm, 방출 617 nm)에서 판독하였다. 시험 화합물의 평균 흡광도 대 로그 농도로부터 용량 반응 곡선을 플롯하였다. 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀을 계산하였다. 양성 대조군, 예컨대 N-노닐-데옥시노지리마이신을 사용할 수 있다.

[0800] 세포-기반 플라비바이러스 세포변성 효과 검정

웨스트 나일 바이러스 또는 일본 뇌염 바이러스에 대한 시험을 위해, BHK21 세포를 트립신처리하고, 2% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI-1640 배지에 4×10^5 개 세포/mL 농도로 희석하였다. 뎅기 바이러스에 대한 시험을 위해, Huh7 세포를 트립신처리하고, 5% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 DMEM 배지에 4×10^5 개 세포/mL 농도로 희석하였다. 50 마이크로리터의 세포 혼탁액 (2×10^4 개의 세포)을 96-웰 광학 바닥 PIT 중합체-기재 플레이트 (현 시점)의 각 웰에 분배하였다. 세포를 배양 배지에서 37°C, 5% CO₂에서 밤새 배양하고, 이어서 다양한 농도의 시험 화합물의 존재 하에 MOI = 0.3으로 웨스트 나일 바이러스 (예를 들어, B956 균주) 또는 일본 뇌염 바이러스 (예를 들어, 나카야마 균주) 또는 MOI = 1로 뎅기 바이러스 (예를 들어, DEN-2 NGC 균주)로 감염시켰다. 바이러스 및 화합물을 함유하는 플레이트를 37°C, 5% CO₂에서 72시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 인큐베이션을 끝낸 후, 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)TM 시약 100 마이크로리터를 각 웰에 첨가하였다. 내용물을 케도 진탕기에서 2분 동안 혼합하여 세포 용해를 유도하였다. 플레이트를 10분 동안 실온에서 인큐베이션하여 발광 신호를 안정화시켰다. 플레이트 판독기를 사용하여 발광 판독을 기록하였다. 양성 대조군, 예컨대 N-노닐-데옥시노지리마이신을 사용할 수 있다.

[0802] 뎅기 감염의 마우스 모델에서의 항바이러스 활성

화합물을 뎅기 바이러스 감염의 마우스 모델에서 생체내 시험하였다 (문헌 [Schul et al. J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74]). 6 내지 10주령의 AG129 마우스 (B&K 유니버설 리미티드(B&K Universal Ltd), 영국 훌)를 개별적으로 환기된 케이지에서 사육하였다. 마우스에 TSV01 뎅기 바이러스 2 혼탁액 0.4 mL를 복강내로 주사하였다. 이소플루란 마취 하에 안와후 천공으로 혈액 샘플을 취하였다. 혈액 샘플을 시트로산나트륨을 함유한 튜브에 0.4%의 최종 농도로 수집하고, 즉시 6000 g에서 3분 동안 원심분리하여 혈장을 수득하였다. 혈장 (20 마이크로리터)을 780 마이크로리터의 RPMI-1640 배지에 희석시키고 플라크 검정 분석을 위해 액체 질소에서 급속 동결시켰다. 잔류 혈장을 시토카인 및 NS1 단백질 수준 측정을 위해 남겨두었다. 마우스에서 뎅기 바이러스 혈증이 발병하였고, 수일에 걸쳐 고조되어 감염 후 3일째 최고조에 달하였다.

항바이러스 활성을 시험하기 위해서, 본 발명의 화합물을 비히클 유체, 예를 들어 10% 에탄올, 30% PEG 300 및 60% D5W (물 중 5% 텍스트로스; 또는 6N HCl (1.5 당량):1N NaOH (pH 3.5로 조정):pH 3.5의 100 mM 시트레이트 완충제 (0.9% v/v:2.5% v/v:96.6% v/v) 중에 용해시켰다. 36마리의 6 내지 10주령 AG129 마우스를 각각 6마리씩 6개의 군으로 나누었다. 모든 마우스를 상기 기재된 뎅기 바이러스로 감염시켰다 (0일). 군 1은 본 발명의 화합물 0.2 mg/kg을 0일 (뎅기 감염 직전 최초 투여)에서 출발하여 연속 3일 동안 1일 2회 (아침 일찍 1회 및 저녁 늦게 1회)로 200 mL/마우스의 경구 위관영양으로 투여하였다. 군 2, 3 및 4는 본 발명의 화합물 1 mg/kg, 5 mg/kg 및 25 mg/kg을 각각 상기와 동일한 방식으로 투여하였다. 양성 대조군, 예컨대 (2R,3R,4R,5R)-2-(2-아미노-6-히드록시-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-3-메틸-테트라히드로-푸란-3,4-디올을 상기 군과 동일한 방식으로 200 마이크로리터/마우스의 경구 위관영양으로 투여하여 사용할 수 있다. 추가 군은 비히클 유체만으로 처리하였다.

[0805] 감염 후 3일째에, 이소플루란 마취 하에 안와후 천공으로 마우스로부터 대략 100 마이크로리터의 혈액 샘플 (시

트로산나트륨으로 항-응고화됨)을 취하였다. 원심분리하여 각각의 혈액 샘플로부터 혈장을 수득하고, 이를 플라크 검정 분석을 위해 액체 질소에서 급속 동결하였다. 수집된 혈장 샘플을 술(Schul) 등에 의해 기재된 바와 같이 플라크 검정으로 분석하였다. 시토카인을 또한 술에 의해 기재된 바와 같이 분석하였다. 플라텔리아(Platelia)TM 키트 (바이오라드 래보러토리즈(BioRad Laboratories))를 사용하여 NS1 단백질 수준을 분석하였다. 항바이러스 효과는 시토카인 수준 및/또는 NS1 단백질 수준 감소로 표시되었다.

[0806] 전형적으로 약 5-100배, 보다 전형적으로 10-60배, 가장 전형적으로 20-30배의 바이러스혈증의 감소가 본 발명의 화합물 1일 2회 5-50 mg/kg의 투여량으로 수득되었다.

[0807] HCV 검정 프로토콜

[0808] 본 발명의 화합물의 항-HCV 활성을 HCV 레플리콘을 보유하고 있는 인간 간세포암 Huh-7 세포주에서 시험하였다. 검정은 하기 단계를 포함하였다:

[0809] 단계 1: 화합물 제조 및 연속 희석.

[0810] 연속 희석을 384-웰 플레이트의 100% DMSO 중에서 수행하였다. 출발 최종 연속 희석 농도의 225배 농도의 화합물을 함유하는 용액을 100% DMSO 중에서 제조하고, 폴리프로필렌 384-웰 플레이트의 칼럼 3 또는 13 중 미리 지정한 웰에 15 μ L를 첨가하였다. 칼럼 23 및 24를 제외하고, 384-웰 플레이트의 나머지를 10 μ L 100% DMSO로 충전하였고, 여기에 100% DMSO 중의 500 μ M HCV 프로테아제 억제제 (ITMN-191) 10 μ L를 첨가하였다. HCV 프로테아제 억제제를 HCV 복제의 100% 억제의 대조군으로 사용하였다. 이어서, 플레이트를 바이오맥 FX 워크스테이션(Biomek FX Workstation) 상에 놓고 연속 희석을 시작하였다. 연속 희석을 칼럼 3에서 12까지 또는 칼럼 13에서 22까지 3배 희석의 10회 사이클로 수행하였다.

[0811] 단계 2: 세포 배양 플레이트 제조 및 화합물 첨가

[0812] 흑색 폴리프로필렌 384-웰 플레이트의 각 웰에, 1600개의 혼탁된 Huh-7 HCV 레플리콘 세포를 함유하는 세포 배지 90 μ L를 바이오텍 유플로우 워크스테이션(Biotek uFlow Workstation)을 이용하여 첨가하였다. 0.4 μ L 부피의 화합물 용액을 연속 희석 플레이트에서 바이오맥 FX 워크스테이션 상의 세포 배양 플레이트로 이동시켰다. 최종 검정 조건에서의 DMSO 농도는 0.44%였다. 플레이트를 5% CO_2 및 85% 습도로 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하였다.

[0813] 단계 3: 세포독성 및 바이러스 복제 억제의 검출

[0814] a) 세포독성의 평가: 384-웰 세포 배양 플레이트의 배지를 바이오텍 EL405 플레이트-세척기로 흡출하였다. 100% PBS 중 400 nM 칼세인(Calcein) AM을 함유하는 50 μ L 부피의 용액을 바이오텍 유플로우 워크스테이션을 이용하여 상기 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 형광 신호 (방출 490 nm, 여기 520 nm)를 퍼킨 엘머 엔비전 플레이트 판독기로 측정하였다.

[0815] b) 바이러스 복제 억제의 평가: 384-웰 세포 배양 플레이트의 칼세인-PBS 용액을 바이오텍 EL405 플레이트-세척기로 흡출하였다. 20 μ L 부피의 듀얼-글로(Dual Glo) 루시페라제 완충제 (프로메가(Promega), 듀얼-글로 루시페라제 검정 시약, cat. #E298B)를 바이오텍 유플로우 워크스테이션을 이용하여 상기 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 듀얼-글로 스톱(Stop) & 글로 기질 (프로메가, 듀얼-글로 루시페라제 검정 시약, cat. #E313B) 및 듀얼-글로 스톱 & 글로 완충제 (프로메가, 듀얼-글로 루시페라제 검정 시약, cat. #E314B)의 1:100 혼합물을 함유하는 20 μ L 부피의 용액을 바이오텍 유플로우 워크스테이션을 이용하여 상기 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후, 발광 신호를 퍼킨 엘머 엔비전 플레이트 판독기로 측정하였다.

[0816] 단계 4: 계산

[0817] 형광 생성물로의 칼세인 AM의 전환에 의해 세포독성 백분율을 측정하였다. DMSO 대조군 웰로부터의 평균 형광 신호는 100% 비독성으로 규정되었다. 시험 화합물로 처리된 웰로부터의 개개의 형광 신호를 DMSO 대조군 웰로부터의 평균 신호로 나눈 다음, 100%를 곱하여 생존율 백분율을 얻었다. DMSO 대조군 웰과 비교한 시험 웰로부터의 형광 신호로 나눈 다음, 100%를 곱하여 생존율 백분율을 얻었다. DMSO 대조군 웰과 비교한 시험 웰로부터의 형광 신호로 나눈 다음, 100%를 곱하여 생존율 백분율을 얻었다. HCV 프로테아제 억제제 처리된 웰로부터의 평균 형광 신호에 의해 백그라운드 신호를 측정하고, 이를 시험 웰 뿐만 아니라 DMSO 대조군 웰의 신호에서 뺀다. 3 배 연속 희석 후, 각각의 농도에서의 억제 %를 하기 식에 대입하여 EC₅₀ 및 CC₅₀ 값을 계산하였다:

$$\text{억제 \%} = 100\% / [(\text{EC}_{50}/[\text{I}])^b + 1]$$

[0818]

상기 식에서, b 는 힐 계수이다. 참조용으로, 문헌 [Hill, A. V., The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Haemoglobin on its Dissociation Curves, J. Physiol. 40: iv-vii. (1910)]을 참조한다.

[0819]

특정 농도, 예를 들어 $2 \mu\text{M}$ 에서의 억제 \% 값이 또한 상기 식으로부터 유도될 수 있다.

[0820]

시험하였을 때, 본 발명의 특정 화합물은 하기 표 1에 열거된 바와 같이 바이러스 복제를 억제하는 것으로 밝혀졌다:

[0821]

<표 1>

화합물	$2 \mu\text{M}$ 에서의 억제 %
31	93.1
32	100
33	96.2
34	97.8
35	99.8
36	100
37	99.6
38	99.6
39	98.8
40	98.6
41	99.9
42	99.9
43	96.2
44	100
45	100
46	97.0
47	99.9
48	100
49	99.2
50	99.9
51	85.5
52	93.5
53	99.9
54	99.8
55	87.9
56	92.8
57	78.2

[0822]

64	100
65	99.9
66	99.9
67	99.0
68	98.5
69	99.5
70	99.1
71	95.1
72	99.7
73	93.1
74	99.7
75	97.5
76	99.4
77	99.9
79	100
80	99.8
81	100
82	100
83	99.9
112	99.9
113	98.1
114	100
115	99.8
116	99.9
117	99.9
118	100
119	97.1
120	99.9
121	99.9
122	99.7
123	99.9
124	99.9
125	99.7

[0824]

126	98.9
127	98.3
128	99.8
129	100
130	98.7
131	99.9
132	77.4
133	96.7
134	99.0
135	99.8
136	98.9
137	100
140	99.9
141	99.9
142	99.6
164	98.9
165	95.7
186	98.9
217	100
218	100

[0825]

[0826] 표 1에 따른 바람직한 화합물은 실시예 32, 36, 38, 41, 48, 50, 64, 65, 66, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 112, 114, 118, 129, 217 및 218을 포함한다.

[0827]

관찰된 특이적 약리 반응은 선택된 특정한 활성 화합물 또는 존재하는 경우 제약 담체, 뿐만 아니라 제제의 유형 및 이용된 투여 방식에 따라 및 그에 좌우되어 달라질 수 있으며, 결과에서 예상된 이러한 변이 또는 차이는 본 발명의 실시에 따라 고려된다.

[0828]

본 발명의 구체적 실시양태가 본원에 예시되고 상세히 기재될지라도, 본 발명은 그에 제한되지는 않는다. 상기 상세한 설명은 본 발명의 예시로서 제공된 것이며, 어떻게든 본 발명을 제한하는 구성으로서 해석되어서는 안 된다. 변형은 당업자에게 명백할 것이며, 본 발명의 취지로부터 벗어나지 않는 모든 변형은 첨부된 특허청구범위의 범주에 포함되는 것으로 의도된다.