



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0088878
(43) 공개일자 2016년07월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/14 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) *C07D 471/22* (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01) *C07D 498/22* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/14 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7014492
(22) 출원일자(국제) 2014년11월20일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/066705
(87) 국제공개번호 WO 2015/077502
 국제공개일자 2015년05월28일
- (30) 우선권주장
 61/907,947 2013년11월22일 미국(US)
 62/038,093 2014년08월15일 미국(US)
- (71) 출원인
 파마케아, 임크.
 미국, 캘리포니아 92130, 샌디에고, 스위트 200,
 엘 카미노 리얼 12780
- (72) 별명자
 허친슨 존 하워드
 미국 92103 캘리포니아주 샌 디에고 유파스 스트리트 1262
 로너간 테이비드
 미국 92078 캘리포니아주 샌 마르코스 블랙 월넛 드라이브 1512
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 사환식 오토탁신 억제제

(57) 요 약

오토탁신 억제제인 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 약제, 및 오토탁신 활성과 관련한, 상태, 질병, 또는 질환의 치료에서 이러한 화합물의 사용 방법이 본원에서 기재된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4375 (2013.01)

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/10 (2013.01)

C07D 471/22 (2013.01)

C07D 498/14 (2013.01)

C07D 498/22 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

로우보텀 마틴

미국 92126 캘리포니아주 샌 디에고 레이건 글렌

8389

레 앤딜리 곡침

미국 92126 캘리포니아주 샌 디에고 유닛 112 칼레
크리스토발 7360

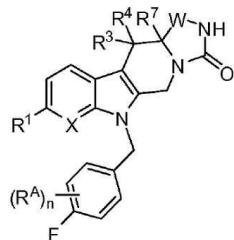
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 VI의 구조를 가진 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 VI]



상기 식에서,

R¹은 H, 할로겐, -CN, -OH, C₁-C₄알킬, C₁-C₄플루오로알킬, 또는 C₁-C₄중수소알킬(deuteroalkyl)이며;

R³은 H, F, C₁-C₄알킬, 또는 C₁-C₄플루오로알킬이고;

R⁴는 H, F, C₁-C₄알킬, 또는 C₁-C₄플루오로알킬이며;

R⁷은 H, 또는 F이고;

R^A 치환기는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, -O-C₁-C₄알킬, -CN, C₁-C₆알킬, C₁-C₆플루오로알킬, 또는 C₁-C₆중수소알킬이며;

n은 0, 또는 1이고;

X는 -CH=, -N=, 또는 -CF=이며;

W는 -C(=O)-, -C(=S)-, 또는 -CH₂-이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹은 H, F, Cl, -CN, -CH₃, -CF₃, 또는 -CD₃인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서, R¹은 H 또는 Cl인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 H 또는 -CH₃인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 H 또는 -CH₃인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-\text{CH=}$ 또는 $-\text{N=}$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, W는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{CH}_2-$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 9

제1항에 있어서,

6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(2H)-온(화합물 번호 1-13);

6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-15);

(S)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-130);

8-[p-플루오로페닐]메틸]-6.8.11.13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02, 7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-12,14-디온(화합물 번호 C109);

6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 A110);

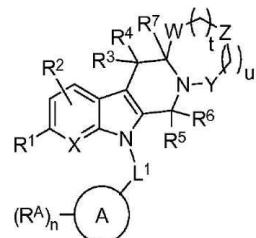
6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 A110 거울상 이성질체 A); 또는

6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 A110 거울상 이성질체 B)인 화합물, 또는 상기 화합물들 중 임의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 10

화학식 Ia의 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 Ia]



상기 식에서,

R^1 은 H, 할로겐, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{CF}_3$, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 중수소알킬이며;

R^2 는 H, 할로겐, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 플루오로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 중수소알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 플루오로알

록시이고;

R^3 은 H, F, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

R^4 는 H, F, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

R^5 는 H, F, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

R^6 은 H, F, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

R^7 은 H, 또는 F이며;

R^8 은 H, $-OH$, $-OR^9$, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

L^1 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬렌이며;

A는 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로사이클로알킬이고;

R^A 치환기는 각각 독립적으로 H, 할로젠, OH, $-OR^9$, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 헤�테로아릴, $-C(=O)R^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)R^9$, $-SR^9$, $-S(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, 또는 $-NHC(=O)OR^9$ 이거나;

2개의 R^A 기는 2개의 R^A 기를 연결하는 개재 원자와 함께 $-O-$, $-NR^{11}-$ 및 $-S-$ 로부터 선택되는 0-3개의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 비치환된 고리를 형성할 수 있으며;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

X는 $-CH=$, $-N=$, 또는 $-CF=$ 이며;

W는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, 또는 $-CH_2-$ 이고;

Y는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-CH_2-$ 또는 $-CF_2-$ 이며;

Z는 $-CH_2-$, $-O-$, $>N-(C_1-C_6$ 알킬), $-Z'-$, $-Z'-NH-$ 또는 $-NH-Z'-O]$ 고;

Z' 는 $>N-L^2-B-L^3-Q$ 이며;

L^2 는 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌이고;

B는 존재하지 않거나, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NR^{11}-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^{10}-$, 또는 $-NR^{10}C(=O)-$ 이며;

L^3 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌이고;

Q는 $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬), $-OH$, $-B(OH)_2$, $-C(=O)NHSO_2R^9$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-C(=O)NH-OH$, $-C(=O)NH-CN$,

$-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, 테트라졸일, 카르복실산 생물 동배체(bioisostere), 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OCO}_2\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$, 또는 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^9$ 이며;

R^9 는 각각 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 중수소알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴이고;

R^{10} 은 각각 독립적으로 H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 중수소알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴이거나;

동일한 N 원자에 결합한 2개의 R^{10} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클을 형성하며;

R^{11} 은 H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 중수소알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 이고;

t 는 0 또는 1이며;

u 는 0 또는 1이다.

청구항 11

제10항에 있어서,

Z 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $>\text{N}-$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), 또는 $-Z'$ -이며;

Z' 는 $>\text{N-L}^2\text{-B-L}^3\text{-Q}$ 이고;

L^2 는 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬렌이며;

B 는 존재하지 않거나, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}-$, 또는 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})-$ 이고;

L^3 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬렌이며;

Q 는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), $-\text{OH}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-CN}$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, 테트라졸일, 또는 카르복실산 생물 동배체인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, Z 는 $-Z'$ -인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

L^2 는 C_1-C_6 알킬렌, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬렌이며;

B는 존재하지 않고;

L^3 은 존재하지 않는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 14

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

L^2 는 C_1-C_6 알킬렌이며;

B는 존재하지 않고;

L^3 은 존재하지 않거나 C_3-C_6 사이클로알킬렌인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

L^2 는 C_1-C_6 알킬렌이며;

Q는 $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬), $-B(OH)_2$, $-C(=O)NHSO_2R^9$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, 테트라졸일, 또는 카르복실산 생물 동배체인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 16

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

L^2 는 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 이며;

Q는 $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬)인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 17

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, 또는 -CF₃이며;

R^4 는 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, 또는 -CF₃이거나,

R^3 및 R^4 는 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 $-C(=O)-$ 또는 사이클로프로필을 형성하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 18

제10항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 는 H, F, Cl, -CH₃, 또는 -CF₃이며;

R^6 은 H, F, Cl, -CH₃, 또는 -CF₃인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 19

제10항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7 은 H, F, Cl, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 20

제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

L^1 은 존재하지 않거나 C_{1-4} 알킬렌이며;

A는 폐닐, 나프틸, 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트리아진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 푸린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 21

제10항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 22

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 폐닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 23

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 24

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 피리딘일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 25

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 26

제10항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 H, 할로겐, $-CN$, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4 히드록시알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 27

제10항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, 또는 -CH₂OH인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 28

제10항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 는 H, 할로겐, -CN, -OH, C₁-C₄알킬, C₁-C₄플루오로알킬, C₁-C₄중수소알킬, C₁-C₄알콕시, 또는 C₁-C₄플루오로알콕시인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 29

제10항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, 또는 -OCH₂CF₃인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 30

제10항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

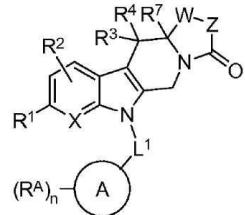
t는 0이며;

u는 0인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 31

제10항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 II의 구조를 가지는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

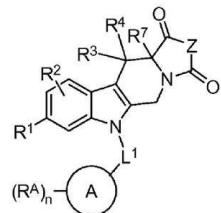
[화학식 II]



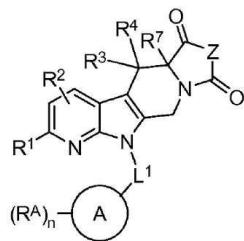
청구항 32

제10항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 III, 화학식 IV, 또는 화학식 V의 구조를 가지는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

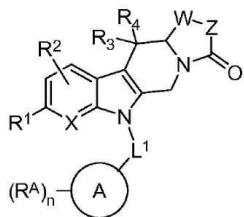
[화학식 III]



[화학식 IV]



[화학식 V]



청구항 33

제10항에 있어서,

4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(화합물 번호 1-1);

(S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(화합물 번호 1-2);

(R)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(화합물 번호 1-3);

3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-4);

3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-5; 거울상 이성질체 A);

3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-6; 거울상 이성질체 B);

4-(1,3-디옥소-6-(3-페닐프로필)-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(화합물 번호 1-7);

6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라히드로옥사졸로[3',4':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(1H)-온(화합물 번호 1-8);

(S)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라히드로옥사졸로[3',4':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(1H)-온(화합물 번호 1-9);

(R)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라히드로옥사졸로[3',4':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(1H)-온(화합물 번호 1-10);

(S)-4-(6-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(화합물 번호 1-11);

(S)-3-(6-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-12);

6-(4-플루오로벤질)-2-메틸-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(2H)-온(화

합물 번호 1-14);

6-(4-플루오로벤질)-2-메틸-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-129);

6-(4-플루오로벤질)-2-(2-히드록시에틸)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-121);

2-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)아세토니트릴(화합물 번호 1-139);

2-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)아세트산(화합물 번호 1-19);

7-(4-플루오로벤질)-2,3,6,7,12,12a-헥사하이드로페라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,4-디온(화합물 번호 1-16);

2-(7-(4-플루오로벤질)-1,4-디옥소-3,4,6,7,12,12a-헥사하이드로페라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(1H)-일)아세트산(화합물 번호 1-23);

3-(7-(4-플루오로벤질)-1,4-디옥소-3,4,6,7,12,12a-헥사하이드로페라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(1H)-일)프로판산(화합물 번호 1-24);

(S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-2,2-디메틸부탄산(화합물 번호 1-39);

(S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-3,3-디메틸부탄산(화합물 번호 1-42);

(S)-4-(8-클로로-6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)부탄산(화합물 번호 1-27);

(S)-8-클로로-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-26);

(S)-3-(6-((6-클로로페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(화합물 번호 1-84);

(S)-1-((6-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복실산(화합물 번호 1-18);

(S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-2,2-디메틸프로판산(화합물 번호 1-30);

(S)-1-((6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복실산(화합물 번호 1-34);

3-{8-[(4-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로피온산(화합물 번호 C114)

3-{8-[(4-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로피온산(화합물 번호 C114 거울상 이성질체 A);

3-{8-[(4-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일} 프로피온산(화합물 번호 C114 거울상 이성질체 B);

(S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1-옥소-3-티옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(화합물 번호 E1);

3-(6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(화합물 번호 A11);

2-(6-(4-플루오로벤질)-3-옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)아

세트산(화합물 번호 1-20);

3-(6-(4-플루오로벤질)-3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-21);

(S)-3-(1,3-디옥소-6-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-102);

(S)-3-(6-(4-메톡시벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-131);

(S)-3-(6-(2,4-디클로로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-132);

(S)-3-(6-(4-클로로-2-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-133);

(S)-3-(6-(2,4-디플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-134);

(S)-3-(6-((6-플루오로페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-135);

(S)-6-(4-플루오로벤질)-3-티옥소-2,3,5,6,11,11a-헥사히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1-온(화합물 번호 E2);

(S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-3-옥소-1-티옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(화합물 번호 1-141);

3-{8-[(p-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}-2,2-디메틸 프로페온산(화합물 번호 C111);

8-[p-플루오로페닐)메틸]-12-티옥소-6.8.11.13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-14-온(화합물 번호 E3);

3-{8-[(p-플루오로페닐)메틸]-16,16-디메틸-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로페온산(화합물 번호 C11);

(S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)-N-(메틸설폰일)프로판아미드(화합물 번호 1-142);

(S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)-N-(페닐설폰일)프로판아미드(화합물 번호 1-143);

3-(6-(4-플루오로벤질)-11a-메틸-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 A113);

2-((2H-테트라졸-5-일)메틸)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-140); 또는

3-{8-[(p-플루오로페닐)메틸]-16,16-디메틸-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}-2,2-디메틸프로페온산(화합물 번호 C13)인 화합물, 또는 상기 화합물들 중 어느 한 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 및 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효

량을 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 암의 치료 또는 예방 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 암은 오토팩신 억제제에 의한 치료에 적합한 것인 치료 또는 예방 방법.

청구항 37

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 섬유증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 섬유증의 치료 또는 예방 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 섬유증은 오토팩신 억제제에 의한 치료에 적합한 것인 치료 또는 예방 방법.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물에 더하여 포유동물에 제2 치료제를 투여하는 것을 더 포함하는 치료 또는 예방 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

본 출원은 2013. 11. 22자 출원된, 발명이 명칭이 "TETRACYCLIC AUTOTAXIN INHIBITORS"인 미국 가특허출원 제61/907,947호, 및 2014. 8. 15자 출원된, 발명의 명칭이 "TETRACYCLIC AUTOTAXIN INHIBITORS"인 미국 가특허출원 제62/038,093호의 우선권을 주장하며, 본원에서 각각 이의 전체를 참조로서 원용한다.

[0003] 발명의 분야

오토팩신 억제제인 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 약제, 및 오토팩신 활성과 관련한, 상태, 질병, 또는 질환의 치료에서 이러한 화합물의 사용 방법이 본원에서 기재된다.

배경 기술

[0005] 리소포스파티드산(LPA, lysophosphatidic acid)은 예를 들어 많은 세포형에 대한 미토겐, 화학 유인 물질, 및 생존 인자로서 역할을 하는 지질 매개체이다. LPA 신호 전달은 예를 들어 암 및 섬유증에 연루되어 있다.

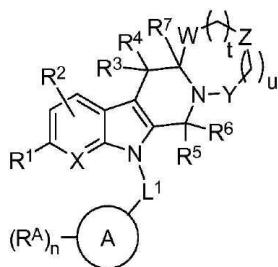
발명의 내용

[0006] 본원에서 기재한 화합물은 오토팩신(ATX) 억제제이다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 오토팩신 억제제는 ATX 및/또는 LPA가 참여하거나, 질병의 병인 또는 병리에 관련되거나, 그렇지 않으면 질병의 적어도 한 증상과 연관되는 질병 또는 상태의 치료제 또는 예방제로서 유용하다. ATX 및/또는 LPA의 생리 활성의 억제는 다양한 질병 또는 상태에 유용하다. ATX-LPA 신호 전달 경로는 섬유증과 암에 연루되었다.

[0007] 본원에서 기재한 화합물은 질병, 질환, 또는 상태의 증상 또는 진행에 오토팩신 활성이 한 원인으로 되는 질병 또는 상태의 치료에 사용된다. 일 양태에서, 본원에서 기재한, 방법, 화합물, 약학 조성물, 및 약제는 오토팩신 억제제를 포함한다.

[0008] 일 양태에서, 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:

[0009] [화학식 Ia]



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] R^1 은 H, 할로겐, $-CN$, C_1-C_4 알킬, $-CF_3$, 또는 C_1-C_4 중수소알킬(deuteroalkyl)이며;[0013] R^2 는 H, 할로겐, $-CN$, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시이고;[0014] R^3 은 H, F, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;[0015] R^4 는 H, F, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;[0016] R^5 는 H, F, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;[0017] R^6 은 H, F, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;[0018] R^7 은 H, 또는 F이며;[0019] R^8 은 H, $-OH$, $-OR^9$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;[0020] L^1 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬렌이며;

[0021] A는 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이고;

[0022] R^A 치환기는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, $-OR^9$, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 헤테로아릴, $-C(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)R^9$, $-SR^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)OR^9$ 이거나;[0023] 2개의 R^A 기는 2개의 R^A 기를 연결하는 개체 원자와 함께 취해 $-O-$, $-NR^{11}-$ 및 $-S-$ 로부터 선택되는 0-3개의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 비치환된 고리를 형성할 수 있으며;

[0024] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0025] X는 $-CH=$, $-N=$, 또는 $-CF=\circ$ 며;[0026] W는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, 또는 $-CH_2-\circ$ 고;[0027] Y는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-CH_2-$ 또는 $-CF_2-\circ$ 며;

- [0028] Z 는 $-\text{CH}_2-$, $-0-$, $>\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})$, $-Z'-$, $-Z'-\text{NH}-$ 또는 $-\text{NH}-Z'-\text{o}$ 이고;
- [0029] Z' 은 $>\text{N}-\text{L}^2-\text{B}-\text{L}^3-\text{Q}$ 이며;
- [0030] L^2 는 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬렌}$, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{플루오로알킬렌}$, 또는 치환되거나 비치환된 $\text{C}_3-\text{C}_6\text{사이클로알킬렌}$ 이고;
- [0031] B 는 존재하지 않거나, $-0-$, $-S-$, $-S(=0)-$, $-S(=0)_2-$, $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{C}(=0)-$, $-\text{C}(=0)\text{NR}^{10}-$, 또는 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=0)-\text{o}$ 이며;
- [0032] L^3 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬렌}$, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{플루오로알킬렌}$, 또는 치환되거나 비치환된 $\text{C}_3-\text{C}_6\text{사이클로알킬렌}$ 이고;
- [0033] Q 는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})$, -0H , $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=0)\text{NHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=0)\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(=0)\text{NH}-\text{OH}$, $-\text{C}(=0)\text{NH}-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(=0)\text{R}^9$, $-\text{OP}(=0)(\text{OH})_2$, $-\text{P}(=0)(\text{OH})_2$, 테트라졸일, 카르복실산 생물 동배체(bioisostere), 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, $-S(=0)\text{R}^9$, $-S(=0)\text{R}^9$, $-S(=0)\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(=0)\text{R}^9$, $-\text{OC}(=0)\text{R}^9$, $-\text{OCO}_2\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(=0)\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(=0)\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NHC}(=0)\text{R}^9$, $-\text{NHC}(=0)\text{OR}^9$ 이며;
- [0034] R^9 는 각각 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{플루오로알킬}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{중수소알킬}$, $\text{C}_3-\text{C}_6\text{사이클로알킬}$, 치환되거나 비치환된 페닐, $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴}$, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴}$, 또는 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴이고;
- [0035] R^{10} 은 각각 독립적으로 H , $\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{플루오로알킬}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{중수소알킬}$, $\text{C}_3-\text{C}_6\text{사이클로알킬}$, 치환되거나 비치환된 페닐, $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴}$, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴로부터 선택되거나}$;
- [0036] 동일한 N 원자에 결합한 2개의 R^{10} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클을 형성하고;
- [0037] R^{11} 은 H , $\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{플루오로알킬}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{중수소알킬}$, $\text{C}_3-\text{C}_6\text{사이클로알킬}$, 치환되거나 비치환된 페닐, $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴}$, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴}$, $-S(=0)\text{R}^9$, $-\text{C}(=0)\text{R}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, 또는 $-\text{C}(=0)\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 이며;
- [0038] t 는 0 또는 1이고;
- [0039] u 는 0 또는 1이다.
- [0040] 실시형태 중 어느 하나 및 모두에 대해, 치환기는 열거한 옵션의 서브셋 중에서 선택된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, t 는 0 또는 1이다. 다른 실시형태에서, t 는 0이다. 일부 실시형태에서, u 는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, u 는 0이다.
- [0041] 일부 실시형태에서, Z 는 $-\text{CH}_2-$, $-0-$, $>\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})$, 또는 $-Z'-$ 이며; Z' 은 $>\text{N}-\text{L}^2-\text{B}-\text{L}^3-\text{Q}$ 이고; L^2 는 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬렌}$, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{플루오로알킬렌}$, 또는 치환되거나 비치환된 $\text{C}_3-\text{C}_6\text{사이클로알킬렌}$ 이며; B 는 존재하지 않거나, $-0-$, $-S-$, $-S(=0)-$, $-S(=0)_2-$, $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{C}(=0)-$, $-\text{C}(=0)\text{NR}^{10}-$, 또는 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=0)-$ 이고; L^3 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬렌}$, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{플루오로알킬렌}$, 또는 치환되거나 비치환된 $\text{C}_3-\text{C}_6\text{사이클로알킬렌}$ 이며; Q 는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})$, -0H , $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=0)\text{NHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=0)\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(=0)\text{NH}-\text{OH}$, $-\text{C}(=0)\text{NH}-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(=0)\text{R}^9$, $-\text{OP}(=0)(\text{OH})_2$, $-\text{P}(=0)(\text{OH})_2$, 테트라졸

일, 또는 카르복실산 생물 동배체이다.

[0042] 일부 실시형태에서, Z는 $-Z'$ 이다.

[0043] 일부 실시형태에서, L²는 C₁-C₆알킬렌, 또는 C₃-C₆사이클로알킬렌이며; B는 존재하지 않고; L³은 존재하지 않는다.

[0044] 일부 실시형태에서, L²는 C₁-C₆알킬렌이며; B는 존재하지 않고; L³은 존재하지 않거나 C₃-C₆사이클로알킬렌이다.

[0045] 일부 실시형태에서, L²는 C₁-C₆알킬렌이며; Q는 -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆알킬), -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, 테트라졸일, 또는 카르복실산 생물 동배체이다.

[0046] 일부 실시형태에서, L²는 존재하지 않거나, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, 또는 -CH₂CH₂CH₂CH₂-이며; Q는 -CO₂H, 또는 -CO₂(C₁-C₆알킬)이다.

[0047] 일부 실시형태에서, R³은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, 또는 -CF₃이며; R⁴는 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, 또는 -CF₃이거나; R³ 및 R⁴는 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 취해 -C(=O)- 또는 사이클로프로필을 형성한다.

[0048] 일부 실시형태에서, R³은 H이다.

[0049] 일부 실시형태에서, R⁴는 H이다.

[0050] 일부 실시형태에서, R⁵는 H, F, Cl, -CH₃, 또는 -CF₃이며;

[0051] R⁶은 H, F, Cl, -CH₃, 또는 -CF₃이다.

[0052] 일부 실시형태에서, R⁵는 H이다.

[0053] 일부 실시형태에서, R⁶은 H이다.

[0054] 일부 실시형태에서, R⁷은 H, F, Cl, -CH₃, 또는 -CF₃이다.

[0055] 일부 실시형태에서, R⁷은 H이다.

[0056] 일부 실시형태에서, L¹은 존재하지 않거나 C₁₋₄알킬렌이며;

[0057] A는 페닐, 나프틸, 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트리아진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 푸린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.

[0058] 일부 실시형태에서, L¹은 존재하지 않거나, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, 또는 -CH₂CH₂CH₂CH₂-이다.

[0059] 일부 실시형태에서, L¹은 -CH₂-이다.

[0060] 일부 실시형태에서, A는 페닐이다.

[0061] 일부 실시형태에서, A는 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

[0062] 일부 실시형태에서, A는 피리딘일이다.

[0063] 일부 실시형태에서, A는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는

트리아진일이다.

[0064] 일부 실시형태에서, A는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 또는 티아디아졸일이다.

[0065] 일부 실시형태에서, A는 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 푸린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.

[0066] 일부 실시형태에서, R^1 은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4 히드록시알킬이다.

[0067] 일부 실시형태에서, R^1 은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, 또는 -CH₂OH이다.

[0068] 일부 실시형태에서, R^1 은 H, F 또는 Cl이다.

[0069] 일부 실시형태에서, R^2 는 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시이다.

[0070] 일부 실시형태에서, R^2 는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃이다.

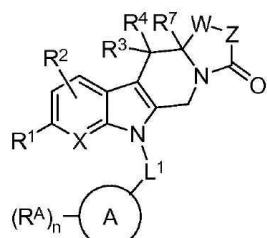
[0071] 일부 실시형태에서, R^2 는 H, F, 또는 Cl이다.

[0072] 일부 실시형태에서, t는 0이다.

[0073] 일부 실시형태에서, u는 0이다.

[0074] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 II의 구조를 가진다:

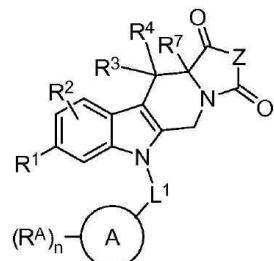
[화학식 II]



[0076]

[0077] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 III 또는 화학식 IV의 구조를 가진다:

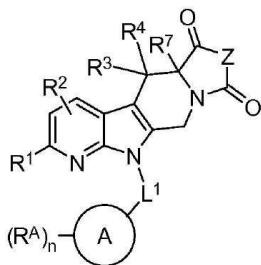
[화학식 III]



[0079]

[0080]

[화학식 IV]

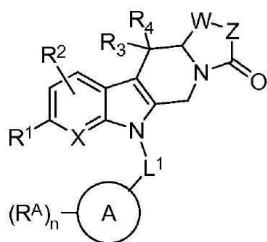


[0081]

일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 V의 구조를 가진다:

[0082]

[화학식 V]



[0083]

본원에서 다양한 변수에 대해 상기에 기재한 기의 임의 조합이 예상된다. 명세서 전체에서, 안정한 부분과 화합물을 제공하도록 통상의 기술자가 이의 기와 치환기를 선택한다.

[0084]

일부 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물은

[0085]

4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(화합물 번호 1-1);

[0086]

(S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(화합물 번호 1-2);

[0087]

(R)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(화합물 번호 1-3);

[0088]

3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-4);

[0089]

3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-5; 거울상 이성질체 A);

[0090]

3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-6; 거울상 이성질체 B);

[0091]

4-(1,3-디옥소-6-(3-페닐프로필)-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(화합물 번호 1-7);

[0092]

6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라히드로옥사졸로[3',4':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(1H)-온(화합물 번호 1-8);

[0093]

(S)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라히드로옥사졸로[3',4':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(1H)-온(화합물 번호 1-9);

[0094]

(R)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라히드로옥사졸로[3',4':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(1H)-온(화합물 번호 1-10);

[0095]

(S)-4-(6-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(화합물 번호 1-11);

[0096]

(S)-3-(6-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-

-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-12);

[0099] 6-(4-플루오로벤질)-2-메틸-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(2H)-온(화합물 번호 1-14);

[0100] 6-(4-플루오로벤질)-2-메틸-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-129);

[0101] 6-(4-플루오로벤질)-2-(2-히드록시에틸)-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-121);

[0102] 2-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)아세토니트릴(화합물 번호 1-139);

[0103] 2-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)아세트산(화합물 번호 1-19);

[0104] 7-(4-플루오로벤질)-2,3,6,7,12,12a-헥사히드로페라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,4-디온(화합물 번호 1-16);

[0105] 2-(7-(4-플루오로벤질)-1,4-디옥소-3,4,6,7,12,12a-헥사히드로페라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(1H)-일)아세트산(화합물 번호 1-23);

[0106] 3-(7-(4-플루오로벤질)-1,4-디옥소-3,4,6,7,12,12a-헥사히드로페라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(1H)-일)프로판산(화합물 번호 1-24);

[0107] (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-2,2-디메틸부탄산(화합물 번호 1-39);

[0108] (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-3,3-디메틸부탄산(화합물 번호 1-42);

[0109] (S)-4-(8-클로로-6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)부탄산(화합물 번호 1-27);

[0110] (S)-8-클로로-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-26);

[0111] (S)-3-(6-((6-클로로페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(화합물 번호 1-84);

[0112] (S)-1-((6-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복실산(화합물 번호 1-18);

[0113] (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-2,2-디메틸프로판산(화합물 번호 1-30);

[0114] (S)-1-((6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복실산(화합물 번호 1-34);

[0115] 3-{8-[(4-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로페온산(화합물 번호 C114);

[0116] 3-{8-[(4-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로페온산(화합물 번호 C114 거울상 이성질체 A);

[0117] 3-{8-[(4-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로페온산(화합물 번호 C114 거울상 이성질체 B);

[0118] (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1-옥소-3-티옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(화합물 번호 E1);

[0119] 3-(6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-

b]인돌-2(3H)-일)프로판산(화합물 번호 A11);

[0120] 2-(6-(4-플루오로벤질)-3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)아세트산(화합물 번호 1-20);

[0121] 3-(6-(4-플루오로벤질)-3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-21);

[0122] (S)-3-(1,3-디옥소-6-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-102);

[0123] (S)-3-(6-(4-메톡시벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-131);

[0124] (S)-3-(6-(2,4-디클로로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-132);

[0125] (S)-3-(6-(4-클로로-2-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-133);

[0126] (S)-3-(6-(2,4-디플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-134);

[0127] (S)-3-(6-((6-플루오로파리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 1-135);

[0128] (S)-6-(4-플루오로벤질)-3-티옥소-2,3,5,6,11,11a-헥사히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-1-온(화합물 번호 E2);

[0129] (S)-3(6-(4-플루오로벤질)-3-디옥소-1-티옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(화합물 번호 1-141);

[0130] 3-{8-[(p-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}-2,2-디메틸프로파온산(화합물 번호 C111);

[0131] 8-[p-플루오로페닐)메틸]-12-티옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-14-온(화합물 번호 E3);

[0132] 3-{8-[(p-플루오로페닐)메틸]-16,16-디메틸-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로파온산(화합물 번호 C11);

[0133] (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)-N-(메틸설폰일)프로판아미드(화합물 번호 1-142);

[0134] (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)-N-(페닐설폰일)프로판아미드(화합물 번호 1-143);

[0135] 3-(6-(4-플루오로벤질)-11a-메틸-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(화합물 번호 A113);

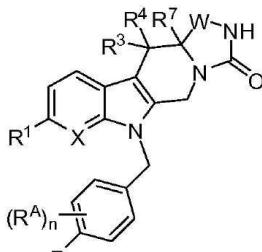
[0136] 2-((2H-테트라졸-5-일)메틸)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-140); 또는

[0137] 3-{8-[(p-플루오로페닐)메틸]-16,16-디메틸-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}-2,2-디메틸프로파온산(화합물 번호 C13)이다.

[0138] 일 양태에서, 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:

[0139]

[화학식 VI]



[0140]

상기 식에서,

[0142]

R^1 은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 중수소알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알콕시, 또는 C_1 - C_4 하드록시알킬이며;

[0143]

R^3 은 H, F, Cl, Br, CN, -OH, C_1 - C_4 알킬, -O- C_1 - C_4 알킬, -S- C_1 - C_4 알킬, -S(=O)- C_1 - C_4 알킬, -S(=O)₂- C_1 - C_4 알킬, 또는 C_1 - C_4 플루오로알킬이고;

[0144]

R^4 은 H, F, Cl, Br, CN, -OH, C_1 - C_4 알킬, -O- C_1 - C_4 알킬, -S- C_1 - C_4 알킬, -S(=O)- C_1 - C_4 알킬, -S(=O)₂- C_1 - C_4 알킬, 또는 C_1 - C_4 플루오로알킬이며;

[0145]

R^7 은 H, 또는 F이고;

[0146]

R^A 치환기는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, -O- C_1 - C_4 알킬, -CN, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬, 또는 C_1 - C_6 중수소알킬이며;

[0147]

n은 0, 또는 1이고;

[0148]

X는 -CH=, -N=, 또는 -CF=이며;

[0149]

W는 -C(=O)-, -C(=S)-, 또는 -CH₂-이다.

[0150]

일부 실시형태에서, R^1 은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, 또는 -CH₂OH이며.

[0151]

일부 실시형태에서, R^1 은 H 또는 Cl이다.

[0152]

일부 실시형태에서, R^3 은 H 또는 -CH₃이다.

[0153]

일부 실시형태에서, R^4 은 H 또는 -CH₃이다.

[0154]

일부 실시형태에서, n은 0이다.

[0155]

일부 실시형태에서, X는 -CH= 또는 -N=이다.

[0156]

일부 실시형태에서, W는 -C(=O)-, 또는 -CH₂-이다.

[0157]

일부 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물은

[0158]

6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(2H)-온(화합물 번호 1-13);

[0159]

6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-15);

- [0160] (S)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 1-130);
- [0161] 8-[p-플루오로페닐]메틸]-6,8,11,13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-12,14-디온(화합물 번호 C109);
- [0162] 6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 A110);
- [0163] 6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 A110 거울상 이성질체 A); 또는
- [0164] 6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(화합물 번호 A110 거울상 이성질체 B)이다.
- [0165] 일 양태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에서 기재된다. 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 포유동물에 대한 투여를 위해 정맥 내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 경비 투여, 경피 투여, 또는 안구 투여에 의해 제제화된다. 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 정제, 환약, 캡슐, 액체, 혼탁액, 젤, 분산액, 용액, 에멀션, 연고, 또는 로션의 형태이다.
- [0166] 일 양태에서, 본원에서 기재한 질병 또는 상태 중 어느 하나를 치료하거나 예방하는 방법으로서 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 기재된다.
- [0167] 또 다른 양태에서, 포유동물에서 암, 또는 섭유증을 치료하거나 예방하는 방법으로서 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 기재된다.
- [0168] 일 양태에서, 포유동물에서 암을 치료하거나 예방하는 방법으로서 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 기재된다. 일부 실시형태에서, 암은 고형암이다. 일부 실시형태에서, 암은 오토타신 억제제에 의한 치료에 적합하다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 추가로 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물 외에 포유동물에 제2 치료제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0169] 일 양태에서, 포유동물에서 섭유증을 치료하거나 예방하는 방법으로서 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 기재된다. 다른 실시형태에서, 섭유증은 오토타신 억제제에 의한 치료에 적합하다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 추가로 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물 외에 포유동물에 제2 치료제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0170] 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 (a) 포유동물에 전신으로 투여되고/되거나; (b) 포유동물에 경구로 투여되고/되거나; (c) 포유동물에 정맥 내로 투여되고/되거나; (d) 흡입에 의해 투여되고/되거나; (e) 경비 투여에 의해 투여되고/되거나; (f) 포유동물에 주사에 의해 투여되고/되거나; (g) 포유동물에 국소로 투여되고/되거나; (h) 안구 투여에 의해 투여되고/되거나; (i) 포유동물에 직장 내로 투여되고/되거나; (j) 포유동물에 비전신으로 또는 국소적으로 투여되는 추가 실시형태가 이전에 언급한 양태 중 어떤 양태에 있다.
- [0171] 화합물이 포유동물에 1일 1회 투여되거나 화합물이 1일의 기간에 걸쳐 포유동물에 다수 회 투여되는 추가 실시형태를 포함하여, 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가 실시형태가 이전에 언급한 양태 중 어떤 양태에 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 연속 1일 복약 스케줄로 투여된다.
- [0172] 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 외에 적어도 1종의 추가 작용제를 투여하는 것을 포함하는 추가 실시형태가 ATX 의존 질병 또는 상태의 치료를 포함하는 이전에 언급한 양태 중 어떤 양태에 있다. 다양한 실시형태에서, 작용제는 각각 동시에를 포함하여, 임의의 순서로 투여된다.
- [0173] 본원에서 개시한 임의의 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.

- [0174] 일부 실시형태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 인간에게 투여된다.
- [0175] 일부 실시형태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 경구로 투여된다.
- [0176] 포장재, 포장재 내에 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 N-산화물, 약학적으로 허용 가능한 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 전구 약물, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물이 오토타신의 활성을 억제하기 위해, 또는 오토타신의 활성의 억제로부터 이로울 질병 또는 상태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선을 위해 사용되는 것을 나타내는 라벨을 포함하는 제품이 제공된다.
- [0177] 본원에서 기재한, 화합물, 방법 및 조성물에 대한 다른 목적, 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나 본 개시 내용의 정신과 범위 내에서 다양한 변화와 변형이 이러한 상세한 설명으로부터 통상의 기술자에게 명백할 것이므로, 상세한 설명과 구체적인 실시예는 구체적인 실시형태를 나타내면서, 당연히 예시만으로 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0178] 오토타신과 LPA
- [0179] 대략 120 kDa 당단백질인, 오토타신(ATX, NPP2, 또는 ENPP2)은 세포 외 리소포스파티딜콜린(LPC) 및 다른 리소인지질을 리소포스파티드산(LPA)으로 전환하는 리소포스포리파아제 D 활성을 가진 분비된 뉴클레오티드 피로포스파타아제/포스포디에스테라아제(NPP)이다. ATX는 순환하는 LPA 생성의 대다수에 원인이 된다고 생각된다.
- [0180] LPA는 특이 G 단백질 공역 수용체(GPCR), 예컨대 LPA1, LPA2, LPA3, LPA4, LPA5, LPA6, LPA7, LPA8의 세트를 통해 자기 분비 및 측 분비 패션으로 작용하여 다양한 생물학적 반응을 생성한다. 예를 들어, 리소인지질, 예컨대 리소포스파티드산(LPA)은 세포 증식, 분화, 생존, 이동, 부착, 침입, 및 형태 발생으로서 이러한 생물학적 기능에 영향을 미친다고 알려져 있다. 또한, LPA는 혈소판 활성화, 평활근 수축, 액틴 스트레스 섬유 형성, 및 세포 이동으로서 이러한 과정에서 역할을 한다고 알려져 있다.
- [0181] ATX와 LPA는 동물 및 인간 둘 다에서 혈청, 혈장, 뇌척수액, 정액, 오줌, 및 침과 같은 다양한 생체액에서 검출되었고, 이들은 특정 질병을 예상하는 잠재적인 생체 지표라고 제시하였다. 예를 들어, 혈청 ATX 농도와 활성은 만성 간 질환이 있는 환자에서 그리고 임산부에서 상승한다. 또한, ATX 농도는 수술 후 손상 또는 열악한 영양 상태의 결과로서 수술 후 암 환자에서 더 낮다고 밝혀졌다. 또한, ATX는 정상 발현에 필수적이라고 알려져 있다. 예를 들어, ATX 결손 마우스는 난황낭과 배아 둘 다에서 심각한 혈관 결합으로 태령 9.5일에 죽는다. 또한, 태령 8.5일에 ATX 결손 배아는 기형 요막, 신경관 결손, 및 비대칭 머리 주름이 있다고 밝혀졌다.

앞

- [0183] ATX는 종양의 세포 운동성, 신혈관화, 증식 및 공격성을 증가시킨다고 입증되었다. 이것은 다양한 종양 계통, 예컨대 유방암, 신장암, 간암, 교아세포종, 난소암 및 전립선암에서 상방 제어된다.
- [0184] 일부 실시형태에서, 본원에서 개시되는 화합물에 의해 암을 치료하는 방법이 본원에서 개시된다.
- [0185] ATX는 인간 흑색종 세포의 순화 배지로부터 처음 분리된 전전이성 효소이다. 또한, ATX 과잉 발현은 유방암, 신장암, 호즈킨 림프종, 간세포암, 혀암 및 교아세포종과 같은 악성 종양 조직에서 흔히 관찰된다. LPA는 또한 세포의 운동성과 침습성을 증가시킴으로써 종양 형성의 원인이 된다.
- [0186] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 방치된 방식으로 증식하고, 일부 경우에 전이하는(퍼지는) 경향이 있는 세포의 이상 성장을 의미한다. 암의 형태는 전이가 있거나 없는 질병의 임의 단계에서 고형 종양(예컨대 방광, 장, 뇌, 유방, 자궁내막, 심장, 신장, 폐, 간, 자궁, 림프 조직(림프종), 난소, 혀암 또는 다른 내분비 기관(갑상선), 전립선, 피부(흑색종 또는 기저 세포 암)의 종양) 또는 혈액 종양(예컨대 백혈병 및 림프종)을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

섬유증

- [0188] 일부 실시형태에서, 본원에서 개시되는 화합물에 의해 섬유증을 치료하는 방법이 본원에서 개시된다.
- [0189] 본원에서 사용되는 바와 같이, "섬유증"은 외상, 염증, 조직 수복, 면역 반응, 세포 과형성, 및 신생 조직 형성 후 일어나는 세포 외 기질 성분의 축적을 의미한다.

- [0190] 일부 실시형태에서, 섬유성 세포 또는 조직을 본원에서 개시되는 화합물과 섬유증을 감소시키거나 억제하는데 충분한 양으로 접촉시키는 것을 포함하는 조직에서 섬유증을 감소시키는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시 형태에서, 섬유증은 섬유성 상태를 포함한다.
- [0191] 일부 실시형태에서, 섬유증 감소, 또는 섬유성 상태의 치료는 세포 외 기질 단백질의 형성 또는 침착; 전섬유성 세포 형태의 수(예를 들어, 섬유아세포 또는 면역 세포 수); 섬유성 병변 내 세포 콜라겐 또는 히드록시프롤린 함량; 섬유 형성 단백질의 발현 또는 활성 중 하나 이상을 감소시키거나 억제하는 것; 또는 염증 반응에 관련되는 섬유증을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0192] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 원발성 섬유증이다. 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 특발성이다. 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 질병; 특신; 손상(예를 들어, 환경 위험); 약물 치료, 또는 이들의 조합과 관련된다(예를 들어, 이들에 이차적이다).
- [0193] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 폐의 섬유성 상태(폐 섬유증), 간의 섬유성 상태(신장 섬유증), 심장 또는 혈관계의 섬유성 상태(심장 섬유증), 신장의 섬유성 상태(신장 섬유증), 피부의 섬유성 상태, 위장관의 섬유성 상태, 또는 이들의 조합이다.
- [0194] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 폐의 섬유성 상태이다. 일부 실시형태에서, 폐의 섬유성 상태는 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증(IPF), 통상형 간질성 폐염(UIP), 간질성 폐 질환, 특발성 섬유화성 폐포염(CFA), 폐쇄 세기관지염, 또는 기관지 확장증 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 의해 치료되는 폐의 섬유성 상태는 암 치료와 관련된다(예를 들어, 이에 이차적이다).
- [0195] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 간의 섬유성 상태이다.
- [0196] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 심장의 섬유성 상태이다.
- [0197] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 신장의 섬유성 상태이다.
- [0198] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 피부의 섬유성 상태이다.
- [0199] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 위장관의 섬유성 상태이다.
- [0200] **화합물**
- [0201] 본원에서 기재한 화합물은 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구 약물, 활성 대사산물 및 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하여 오토탁신 억제제이다.
- [0202] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:
-
- [0203]
- [0204] 상기 식에서,
- [0205] R^1 은 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)OR^9$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 히드록시알킬, C_1-C_4 헥테로알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;
- [0206] R^2 는 H, 할로겐, -CN, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시이고;
- [0207] R^3 은 H, F, Cl, Br, CN, $-OH$, C_1-C_4 알킬, $-O-C_1-C_4$ 알킬, $-S-C_1-C_4$ 알킬, $-S(=O)-C_1-C_4$ 알킬, $-S(=O)_2-C_1-C_4$ 알킬, 또

는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

[0208] R^4 는 H, F, Cl, Br, CN, -OH, C_1-C_4 알킬, -O- C_1-C_4 알킬, -S- C_1-C_4 알킬, -S(=O)- C_1-C_4 알킬, -S(=O)₂- C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이거나;

[0209] R^3 및 R^4 는 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 취해 -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 고리, 또는 -O-, -NR¹¹- 및 -S-로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클 고리를 형성하고;

[0210] R^5 는 H, F, C_1-C_4 알킬, -O- C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

[0211] R^6 은 H, F, C_1-C_4 알킬, -O- C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0212] R^7 은 H, F, C_1-C_4 알킬, -O- C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이거나;

[0213] R^3 및 R^7 은 R^3 및 R^7 기를 연결하는 개재 원자와 함께 취해 이중 결합을 형성하거나;

[0214] R^3 및 R^7 은 R^3 및 R^7 기를 연결하는 개재 원자와 함께 취해 사이클로프로필 고리를 형성하며;

[0215] R^8 은 독립적으로 H, -OH, -OR⁹, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬로부터 선택되고;

[0216] L^1 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬렌이며;

[0217] A는 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로사이클로알킬이고;

[0218] R^A 치환기는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, -OR⁹, -CN, -NO₂, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, -O- C_1-C_4 알킬-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴, -C(=O)- C_1-C_4 알킬렌-치환되거나 비치환된 헤�테로아릴, -C(=O)R⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)R⁹, -SR⁹, -S(=O)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹이거나;

[0219] 2개의 R^A 기는 2개의 R^A 기를 연결하는 개재 원자와 함께 취해 -O-, -NR¹¹- 및 -S-로부터 선택되는 0-3개의 헤테로원자를 함유하는, 치환되거나 비치환된 고리를 형성할 수 있고;

[0220] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이며;

[0221] X는 -CH=, -N=, 또는 -CF=O고;

[0222] W는 -C(=O)-, -C(=S)-, 또는 -CH₂-이며;

[0223] Y는 -C(=O)-, -C(=S)-, -CH₂- 또는 -CF₂-O고;

[0224] Z는 -CH₂- , -O-, -NH-, >N-(C_1-C_6 알킬), -Z'-, -Z'-NH- 또는 -NH-Z'-O고;

[0225] Z'은 >N-L²-B-L³-Q이고;

[0226] L²는 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌이며;

[0227] B는 존재하지 않거나, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NR^{11}-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^{10}-$, 또는 $-NR^{10}C(=O)-$ 이고;

[0228] L^3 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌이며;

[0229] Q는 $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬), $-OH$, $-B(OH)_2$, $-C(=O)NHSO_2R^9$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-C(=O)NH-OH$, $-C(=O)NH-CN$, $-SO_2NHC(=O)R^9$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, 테트라졸일, 카르복실산 생물 동배체, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, $-S(=O)_2R^9$, $-SR^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)OR^9$ 이고;

[0230] R^9 는 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴이며;

[0231] R^{10} 은 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴로부터 선택되거나;

[0232] 동일한 N 원자에 결합하는 2개의 R^{10} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클을 형성하고;

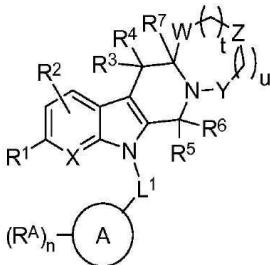
[0233] R^{11} 은 H , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, 또는 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 이며;

[0234] t는 0 또는 1이고;

[0235] u는 0 또는 1이다.

[0236] 일 양태에서, 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:

[0237] [화학식 Ia]



[0238]

[0239] 상기 식에서,

[0240] R^1 은 H , 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)OR^9$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 히드록시알킬, C_1-C_4 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

[0241] R^2 은 H , 할로겐, $-CN$, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알

록시이고;

[0242] R^3 은 H, F, Cl, Br, CN, -OH, C_1-C_4 알킬, $-O-C_1-C_4$ 알킬, $-S-C_1-C_4$ 알킬, $-S(=O)-C_1-C_4$ 알킬, $-S(=O)_2-C_1-C_4$ 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

[0243] R^4 는 H, F, Cl, Br, CN, -OH, C_1-C_4 알킬, $-O-C_1-C_4$ 알킬, $-S-C_1-C_4$ 알킬, $-S(=O)-C_1-C_4$ 알킬, $-S(=O)_2-C_1-C_4$ 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이거나;

[0244] R^3 및 R^4 는 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 취해 $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 고리, 또는 $-O-$, $-NR^{11}-$ 및 $-S-$ 로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 고리이고;

[0245] R^5 는 H, F, C_1-C_4 알킬, $-O-C_1-C_4$ 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

[0246] R^6 은 H, F, C_1-C_4 알킬, $-O-C_1-C_4$ 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0247] R^7 은 H, F, C_1-C_4 알킬, $-O-C_1-C_4$ 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이거나;

[0248] R^3 및 R^7 은 R^3 및 R^7 기를 연결하는 개체 원자와 함께 취해 이중 결합을 형성하거나;

[0249] R^3 및 R^7 은 R^3 및 R^7 기를 연결하는 개체 원자와 함께 취해 사이클로프로필 고리를 형성하며;

[0250] R^8 은 독립적으로 H, -OH, $-OR^9$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬로부터 선택되고;

[0251] L^1 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬렌이며;

[0252] A는 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로사이클로알킬이고;

[0253] R^A 치환기는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, $-OR^9$, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 헤�테로아릴, $-C(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)R^9$, $-SR^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)OR^9$ 이거나;

[0254] 2개의 R^A 기는 2개의 R^A 기를 연결하는 개체 원자와 함께 취해 $-O-$, $-NR^{11}-$ 및 $-S-$ 로부터 선택되는 0-3개의 헤테로원자를 함유하는, 치환되거나 비치환된 고리를 형성할 수 있으며;

[0255] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0256] X는 $-CH=$, $-N=$, 또는 $-CF=\circ$ 며;

[0257] W는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, 또는 $-CH_2-\circ$ 고;

[0258] Y는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-CH_2-$ 또는 $-CF_2-\circ$ 며;

[0259] Z는 $-CH_2-$, $-O-$, $>N-(C_1-C_6$ 알킬), $-Z'-$, $-Z'-NH-$ 또는 $-NH-Z'-\circ$ 고;

[0260] Z'은 $>N-L^2-B-L^3-Q$ 이며;

- [0261] L^2 는 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1 - C_6 알킬렌, 치환되거나 비치환된 C_1 - C_6 플루오로알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬렌이고;
- [0262] B는 존재하지 않거나, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NR^{11}-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^{10}-$, 또는 $-NR^{10}C(=O)-$ 이며;
- [0263] L^3 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1 - C_6 알킬렌, 치환되거나 비치환된 C_1 - C_6 플루오로알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬렌이고;
- [0264] Q는 $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6\text{알킬})$, $-OH$, $-B(OH)_2$, $-C(=O)NHSO_2R^9$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-C(=O)NH-OH$, $-C(=O)NH-CN$, $-SO_2NHC(=O)R^9$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, 테트라졸일, 카르복실산 생물 동배체, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, $-S(=O)_2R^9$, $-SR^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)OR^9$ 이며;
- [0265] R^9 는 각각 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬, C_1 - C_6 중수소알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴이고;
- [0266] R^{10} 은 각각 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴로부터 선택되거나;
- [0267] 동일 N 원자에 결합하는 2개의 R^{10} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해 치환되거나 비치환된 헤테로사이클을 형성하며;
- [0268] R^{11} 은 H , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, 또는 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 이고;
- [0269] t는 0 또는 1이며;
- [0270] u는 0 또는 1이다.
- [0271] 일 양태에서, 화학식 Ib의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:
- [0272] [화학식 Ib]
- [0273]
- [0274] 상기 식에서,
- [0275] R^1 은 H , 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)OR^9$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 히드록시알킬, C_1-C_4 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

- [0276] R^2 는 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시이고;
- [0277] R^3 은 H, F, Cl, Br, CN, -OH, C_1-C_4 알킬, -O- C_1-C_4 알킬, -S- C_1-C_4 알킬, -S(=O)- C_1-C_4 알킬, -S(=O)₂- C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;
- [0278] R^4 는 H, F, Cl, Br, CN, -OH, C_1-C_4 알킬, -O- C_1-C_4 알킬, -S- C_1-C_4 알킬, -S(=O)- C_1-C_4 알킬, -S(=O)₂- C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이거나;
- [0279] R^3 및 R^4 는 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 취해 -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 고리, 또는 -O-, -NR¹¹- 및 -S-로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;
- [0280] R^5 는 H, F, C_1-C_4 알킬, -O- C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;
- [0281] R^6 은 H, F, C_1-C_4 알킬, -O- C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;
- [0282] R^7 은 H, F, C_1-C_4 알킬, -O- C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이거나;
- [0283] R^3 및 R^7 은 R^3 및 R^7 기를 연결하는 개재 원자와 함께 취해 이중 결합을 형성하거나;
- [0284] R^3 및 R^7 은 R^3 및 R^7 기를 연결하는 개재 원자와 함께 취해 사이클로프로필 고리를 형성하며;
- [0285] R^8 은 독립적으로 H, -OH, -OR⁹, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬로부터 선택되고;
- [0286] L¹은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬렌이며;
- [0287] A는 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로사이클로알킬이고;
- [0288] R^A 치환기는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, -OR⁹, -CN, -NO₂, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, -C₁-C₄알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴, -C₁-C₄알킬렌-치환되거나 비치환된 헤�테로아릴, -C(=O)R⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -SR⁹, -S(=O)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹이거나;
- [0289] 2개의 R^A기는 2개의 R^A 기를 연결하는 개재 원자와 함께 취해 -O-, -NR¹¹- 및 -S-로부터 선택되는 0-3개의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 비치환된 고리를 형성할 수 있으며;
- [0290] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0291] X는 -CH=, -N=, 또는 -CF=이며;
- [0292] W는 -C(=O)-, -C(=S)-, 또는 -CH₂-이고;
- [0293] Y는 -C(=O)-, -C(=S)-, -CH₂- 또는 -CF₂-이며;
- [0294] R⁹는 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, -C₁-C₄알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, -C₁-C₄알킬렌-치환되거나 비

치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

[0295] R^{10} 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴로부터 선택되거나;

[0296] 동일 N 원자에 결합한 2개의 R^{10} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해 치환되거나 비치환된 헤테로사이클을 형성하며;

[0297] R^{11} 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 $-C_1-C_4$ 알킬렌-치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, 또는 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 이고;

[0298] t는 0 또는 1이며;

[0299] u는 0 또는 1이다.

[0300] 실시형태 중 어느 하나 및 모두에 대해, 치환기는 열거한 옵션의 서브셋 중에서 선택된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, t는 0 또는 1이다. 다른 실시형태에서, t는 0이다. 일부 실시형태에서, u는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, u는 0이다.

[0301] 일부 실시형태에서, Z는 $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $>N-(C_1-C_6$ 알킬), 또는 $-Z'-$ 이며; Z' 은 $>N-L^2-B-L^3-Q$ 이고; L^2 는 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌이며; B는 존재하지 않거나, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NR^{11}-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^{10}-$, 또는 $-NR^{10}C(=O)-$ 이고; L^3 은 존재하지 않거나, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬렌, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬렌, 또는 치환되거나 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬렌이며; Q는 $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬), $-OH$, $-B(OH)_2$, $-C(=O)NHSO_2R^9$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-C(=O)NH-OH$, $-C(=O)NH-CN$, $-SO_2NHC(=O)R^9$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, 테트라졸일, 또는 카르복실산 생물 동배체이다.

[0302] 일부 실시형태에서, Z는 $-CH_2-$, $-O-$, $>N-(C_1-C_6$ 알킬), 또는 $-Z'-$ 이다. 일부 실시형태에서, Z는 $-Z'-$ 이다. 일부 실시형태에서, Z는 $-NH-$ 이다.

[0303] 일부 실시형태에서, L^2 는 C_1-C_6 알킬렌, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬렌이며; B는 존재하지 않고; L^3 은 존재하지 않는다.

[0304] 일부 실시형태에서, L^2 는 C_1-C_6 알킬렌이며; B는 존재하지 않고; L^3 은 존재하지 않거나 C_3-C_6 사이클로알킬렌이다.

[0305] 일부 실시형태에서, L^2 는 C_1-C_6 알킬렌이며; Q는 $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬), $-B(OH)_2$, $-C(=O)NHSO_2R^9$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, 테트라졸일, 또는 카르복실산 생물 동배체이다.

[0306] 일부 실시형태에서, L^2 는 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 이며; Q는 $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬)이다.

[0307] 일부 실시형태에서, R^3 은 H, F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이며; R^4 는 H, F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이거나; R^3 및 R^4 는 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 취해 $-C(=O)-$ 또는 사이클로프로필을 형성한다.

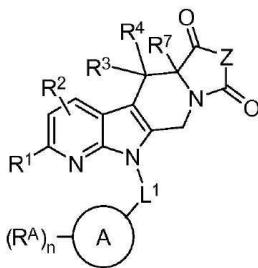
[0308] 일부 실시형태에서, R^3 은 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 H 또는 $-CH_3$ 이다.

- [0309] 일부 실시형태에서, R^3 은 H이다.
- [0310] 일부 실시형태에서, R^4 는 H이다.
- [0311] 일부 실시형태에서, R^5 는 H, F, Cl, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이다.
- [0312] 일부 실시형태에서, R^6 은 H, F, Cl, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이다.
- [0313] 일부 실시형태에서, R^5 은 H이다.
- [0314] 일부 실시형태에서, R^6 은 H이다.
- [0315] 일부 실시형태에서, R^3 은 H이며; R^4 는 H이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 H이며; R^6 은 H이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 H이며; R^4 는 H이고; R^5 는 H이며; R^6 은 H이다.
- [0316] 일부 실시형태에서, R^7 은 H, F, Cl, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이다.
- [0317] 일부 실시형태에서, R^7 은 H이다.
- [0318] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나 C_{1-4} 알킬렌이다.
- [0319] 일부 실시형태에서, A는 페닐, 나프틸, 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트리아진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 푸린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.
- [0320] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 이다.
- [0321] 일부 실시형태에서, L^1 은 $-CH_2-$ 이다.
- [0322] 일부 실시형태에서, A는 페닐이다.
- [0323] 일부 실시형태에서, A는 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.
- [0324] 일부 실시형태에서, A는 피리딘일이다.
- [0325] 일부 실시형태에서, A는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.
- [0326] 일부 실시형태에서, A는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 또는 티아디아졸일이다.
- [0327] 일부 실시형태에서, A는 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 푸린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.
- [0328] 일부 실시형태에서, R^1 은 H, 할로겐, $-CN$, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4 히드록시알킬이다.
- [0329] 일부 실시형태에서, R^1 은 H, F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CD_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, 또는 $-CH_2OH$ 이다.

- [0330] 일부 실시형태에서, R^1 은 H, F 또는 Cl이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 H 또는 Cl이다.
- [0331] 일부 실시형태에서, R^2 는 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 중수소알킬, C_1 - C_4 알콕시, 또는 C_1 - C_4 플루오로알콕시이다.
- [0332] 일부 실시형태에서, R^2 는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, 또는 -OCH₂CF₃이다.
- [0333] 일부 실시형태에서, R^2 는 H, F, 또는 Cl이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 H이다.
- [0334] 일부 실시형태에서, t는 0이다.
- [0335] 일부 실시형태에서, u는 0이다.
- [0336] 일부 실시형태에서, t는 0이며; u는 0이다.
- [0337] 일부 실시형태에서, n은 0이다.
- [0338] 일부 실시형태에서, X는 -CH= 또는 -N=이다. 일부 실시형태에서, X는 -CH=이다. 일부 실시형태에서, X는 -N=O이다.
- [0339] 일부 실시형태에서, W는 -C(=O)- 또는 -CH₂-이다. 일부 실시형태에서, W는 -C(=O)-이다. 일부 실시형태에서, W는 -CH₂-이다. 일부 실시형태에서, W는 -C(=S)-이다.
- [0340] 일부 실시형태에서, Y는 -C(=O)-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -C(=S)-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -CH₂-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -CF₂-이다.
- [0341] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 II의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:
- [0342] [화학식 II]
- [0343]
-
- [0344] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 III 또는 화학식 IV의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:
- [0345] [화학식 III]
- [0346]
-

[0347]

[화학식 IV]

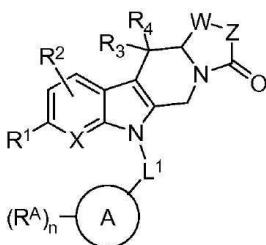


[0348]

일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 V의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:

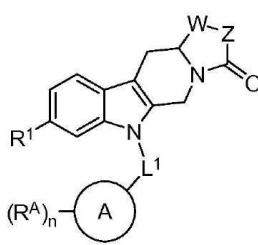
[0350]

[화학식 V]



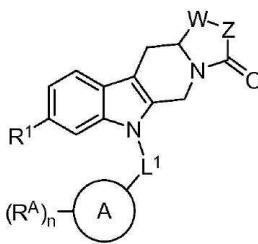
[0351]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 하기 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 포함한다:



[0353]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 하기 구조를 가진 화합물을 포함한다:



[0355]

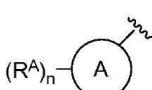
(상기 식에서,

[0357]

R^1 은 표 1에 기재한 바와 같으며;

[0358]

L^1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 고;



[0359]

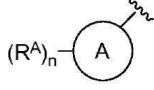
는 페닐; 3-플루오로페닐; 4-플루오로페닐; 3-클로로페닐; 4-클로로페닐; 3,5-디플루오로페닐; 2,4-디플루오로페닐; 3,5-디클로로페닐; 2,4-디클로로페닐; 2-메톡시페리딘-5-일; 2-에톡시페리딘-5-일; 2-클로로페리딘-5-일; 2-트리플루오로메틸티아졸-5-일; 티엔-2-일; 또는 5-클로로티엔-2-일이며;

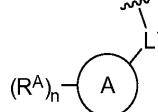
[0360]

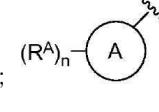
W 는 표 1에 기재한 바와 같고;

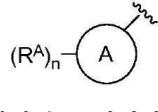
[0361] Z는 표 1에 기재한 바와 같다)

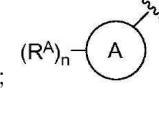
[0362] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

[0363] 일부 실시형태에서,  는 표 1, 및/또는 표 2에 기재한 바와 같다. 일부 실시형태에서, L¹은 표 1,

및/또는 표 2에 기재한 바와 같다. 일부 실시형태에서,  는 표 1, 및/또는 표 2에 기재한 바와 같다.

[0364] 일부 실시형태에서, L¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂- 또는 -CH₂CH₂CH₂-이며;  는 페닐; 3-플루오로페닐; 4-플루오로페닐; 3-클로로페닐; 4-클로로페닐; 3,5-디플루오로페닐; 2,4-디플루오로페닐; 3,5-디클로로페닐; 2,4-디클로로페닐; 2-메톡시페리딘-5-일; 2-에톡시페리딘-5-일; 2-클로로페리딘-5-일; 2-트리플루오로메틸티아졸-5-일; 티엔-2-일; 또는 5-클로로티엔-2-일이다.

[0365] 일부 실시형태에서,  는 페닐; 4-플루오로페닐; 4-클로로페닐; 2-메톡시페리딘-5-일; 2-에톡시페리딘-5-일; 2-클로로페리딘-5-일; 2-클로로페리딘-5-일이다.

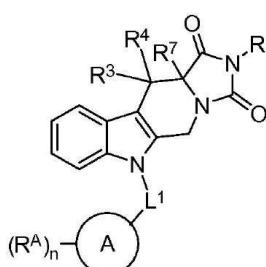
[0366] 일부 실시형태에서, L¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂- 또는 -CH₂CH₂CH₂-이며;  는 페닐; 4-플루오로페닐; 4-클로로페닐; 2-메톡시페리딘-5-일; 2-에톡시페리딘-5-일; 2-클로로페리딘-5-일이다.

[0367] 일부 실시형태에서, W는 표 1에 기재한 바와 같다.

[0368] 일부 실시형태에서, Z는 표 1에 기재한 바와 같다.

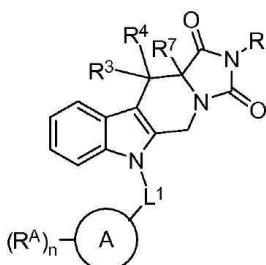
[0369] 일부 실시형태에서, R¹은 표 1에 기재한 바와 같다.

[0370] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0371]

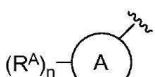
[0372] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0373]

(상기 식에서,

[0375]

 L^1 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 며;

[0376]

(R^A)_n-A는 페닐; 3-플루오로페닐; 4-플루오로페닐; 3-클로로페닐; 4-클로로페닐; 3,5-디플루오로페닐; 2,4-디플루오로페닐; 3,5-디클로로페닐; 2,4-디클로로페닐; 2-메톡시페리딘-5-일; 2-에톡시페리딘-5-일; 2-클로로페리딘-5-일; 2-트리플루오로메틸티아졸-5-일; 티엔-2-일; 또는 5-클로로티엔-2-일이고;

[0377]

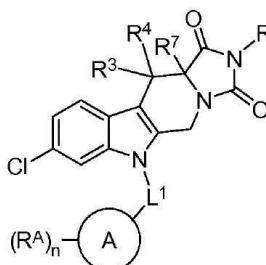
 R^3 , R^4 , R^7 은 표 2에 기재한 바와 같다)

[0378]

일부 실시형태에서, R은 본원에서 기재한 바와 같이 $-L^2-B-L^3-Q$ 이다. 일부 실시형태에서, R은 표 2에 기재한 바와 같다.

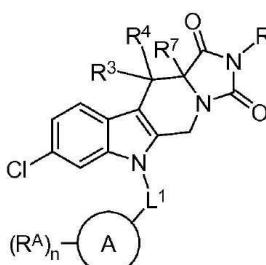
[0379]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0380]

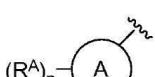
일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0382]

(상기 식에서,

[0384]

 L^1 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 며;

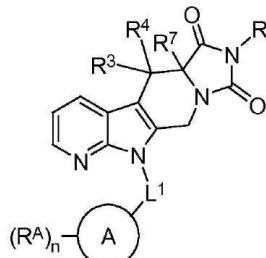
[0385]

(R^A)_n-A는 페닐; 3-플루오로페닐; 4-플루오로페닐; 3-클로로페닐; 4-클로로페닐; 3,5-디플루오로페닐; 2,4-디플루오로페닐; 3,5-디클로로페닐; 2,4-디클로로페닐; 2-메톡시페리딘-5-일; 2-에톡시페리딘-5-일; 2-클로로페리딘-5-일; 2-트리플루오로메틸티아졸-5-일; 티엔-2-일; 또는 5-클로로티엔-2-일이고;

[0386] R^3, R^4, R^7 은 표 2에 기재한 바와 같다)

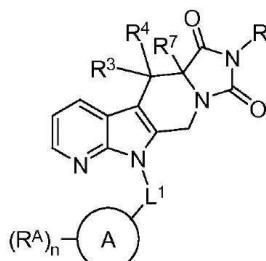
[0387] 일부 실시형태에서, R 은 본원에서 기재한 바와 같이 $-L^2-B-L^3-Q$ 이다. 일부 실시형태에서, R 은 표 2에 기재한 바와 같다.

[0388] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0389]

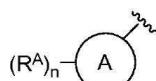
[0390] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0391]

[0392] (상기 식에서,

[0393] L^1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 며;



[0394]

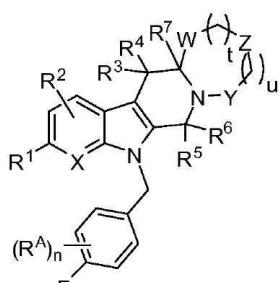
는 페닐; 3-플루오로페닐; 4-플루오로페닐; 3-클로로페닐; 4-클로로페닐; 3,5-디플루오로페닐; 2,4-디플루오로페닐; 3,5-디클로로페닐; 2,4-디클로로페닐; 2-메톡시페리딘-5-일; 2-에톡시페리딘-5-일; 2-클로로페리딘-5-일; 2-트리플루오로메틸티아졸-5-일; 티엔-2-일; 또는 5-클로로티엔-2-일이고;

[0395] R^3, R^4, R^7 은 표 2에 기재한 바와 같다)

[0396] 일부 실시형태에서, R 은 본원에서 기재한 바와 같이 $-L^2-B-L^3-Q$ 이다. 일부 실시형태에서, R 은 표 2에 기재한 바와 같다.

[0397]

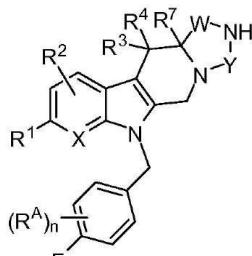
일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



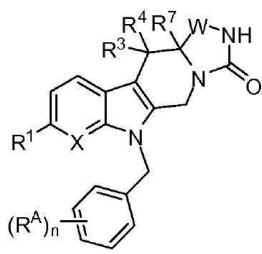
[0398]

[0399] (상기 식에서 n 은 0, 1, 2, 또는 3이다)

[0400] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용-매화물을 가진다:



[0401] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조를 가진다:



[0402] 상기 식에서,

[0403] R^1 은 H, 할로겐, $-CN$, C_1-C_4 알킬, $-CF_3$, 또는 C_1-C_4 중수소알킬이며;

[0404] R^3 은 H, F, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이고;

[0405] R^4 는 H, F, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이며;

[0406] R^7 은 H, 또는 F이고;

[0407] R^A 치환기는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, $-O-C_1-C_4$ 알킬, $-CN$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 또는 C_1-C_6 중수소알킬이며;

[0408] n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0409] L^1 은 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알킬렌이며;

[0410] X는 $-CH=$, $-N=$, 또는 $-CF=\circ$ 고;

[0411] W는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, 또는 $-CH_2-\circ$ 이다.

[0412] 일부 실시형태에서, L^1 은 $-CH_2-\circ$ 이다.

[0413] 일부 실시형태에서, R^1 은 H, F, Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CD_3$, $-OCH_3$, 또는 $-OCF_3$ 이다.

[0414] 일부 실시형태에서, R^3 은 H 또는 $-CH_3$ 이다.

[0415] 일부 실시형태에서, R^4 는 H 또는 $-CH_3$ 이다.

[0416] 일부 실시형태에서, R^7 은 1이고, R^A 는 4-F이며, L^1 은 $-CH_2-\circ$ 이다.

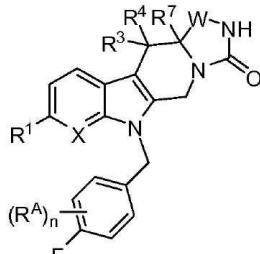
[0420] 일부 실시형태에서, X는 $-\text{CH=}$ 또는 $-\text{N=}$ 이다.

[0421] 일부 실시형태에서, W는 $-\text{C}(=\text{O})-$, 또는 $-\text{CH}_2-$ 이다.

[0422] 일부 실시형태에서, R^1 은 H 또는 Cl이며; R^3 은 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; R^4 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이며; R^7 은 H, 또는 F이고; n은 1이며; R^A 는 4-F이고; L^1 은 $-\text{CH}_2-$ 이며; X는 $-\text{CH=}$ 또는 $-\text{N=}$ 이고; W는 $-\text{C}(=\text{O})-$, 또는 $-\text{CH}_2-$ 이다.

[0423] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 화학식 VI의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:

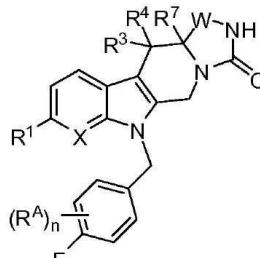
[0424] [화학식 VI]



[0425]

[0426] 일 양태에서, 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:

[0427] [화학식 VI]



[0428]

[0429] 상기 식에서,

[0430] R^1 은 H, 할로겐, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 플루오로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 중수소알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 플루오로알콕시, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 하이드록시알킬이며;

[0431] R^3 은 H, F, Cl, Br, CN, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{S-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{S(=O)-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{S(=O)}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 플루오로알킬이고;

[0432] R^4 는 H, F, Cl, Br, CN, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{S-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{S(=O)-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{S(=O)}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 플루오로알킬이며;

[0433] R^7 은 H, 또는 F이고;

[0434] R^A 치환기는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, $-\text{O-C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 중수소알킬이며;

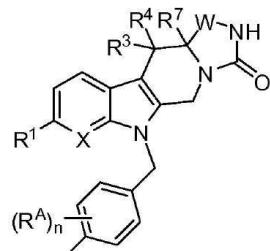
[0435] n은 0, 또는 1이고;

[0436] X는 $-\text{CH=}$, $-\text{N=}$, 또는 $-\text{CF=}$ 이다;

[0437] W는 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, 또는 $-\text{CH}_2-$ 이다.

[0438] 일 양태에서, 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:

[0439] [화학식 VI]



[0440]

[0441] 상기 식에서,

[0442]

R^1 은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, 또는 C_1 - C_4 중수소알킬이며;

[0443]

R^3 은 H, F, C_1 - C_4 알킬, 또는 C_1 - C_4 플루오로알킬이고;

[0444]

R^4 은 H, F, C_1 - C_4 알킬, 또는 C_1 - C_4 플루오로알킬이며;

[0445]

R^7 은 H, 또는 F이고;

[0446]

R^A 치환기는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, -O- C_1 - C_4 알킬, -CN, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬, 또는 C_1 - C_6 중수소알킬이며;

[0447]

n은 0, 또는 1이고;

[0448]

X는 -CH=, -N=, 또는 -CF=○며;

[0449]

W는 -C(=O)-, -C(=S)-, 또는 -CH₂-이다.

[0450]

일부 실시형태에서, R^1 은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, 또는 -CH₂OH이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 H 또는 Cl이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 H이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 Cl이다.

[0451]

일부 실시형태에서, R^3 은 H 또는 -CH₃이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 H이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 -CH₃이다.

[0452]

일부 실시형태에서, R^4 은 H 또는 -CH₃이다. 일부 실시형태에서, R^4 은 H이다. 일부 실시형태에서, R^4 은 -CH₃이다.

[0453]

일부 실시형태에서, n은 0이다.

[0454]

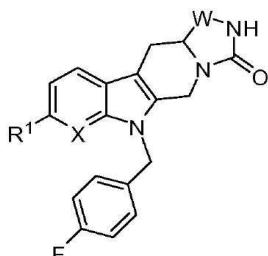
일부 실시형태에서, X는 -CH= 또는 -N=이다. 일부 실시형태에서, X는 -CH=이다. 일부 실시형태에서, X는 -N=○이다. 일부 실시형태에서, X는 -CF=이다.

[0455]

일부 실시형태에서, W는 -C(=O)-, 또는 -CH₂-이다. 일부 실시형태에서, W는 -C(=O)-이다. 일부 실시형태에서, W는 -CH₂-이다.

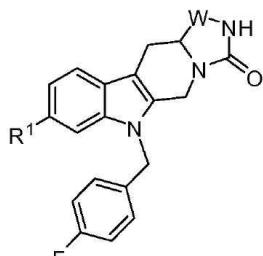
[0456]

일부 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



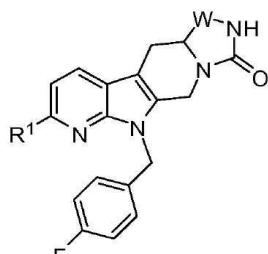
[0457]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



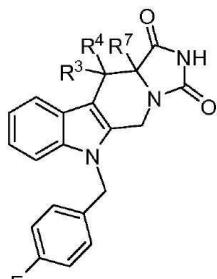
[0459]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0461]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0463]

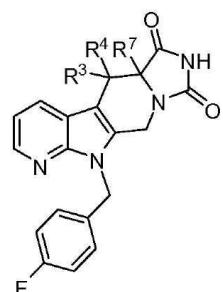
일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0465]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화

물을 가진다:



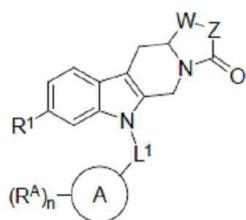
[0467]

[0468] 본원에서 다양한 변수에 대해 상기에 기재한 기의 임의 조합이 예상된다. 명세서 전체에서, 안정한 부분과 화합물을 제공하도록 통상의 기술자가 이의 기와 치환기를 선택한다.

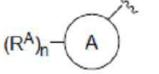
[0469]

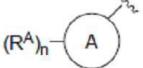
전형적인 화합물은 하기 표 1, 표 2, 및 표 3의 화합물을 포함한다:

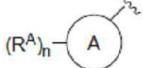
표 1

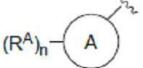


화합물 번호		R^1	L^1	$(R^A)_n - A$	W	Z
1-1	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-2	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-3	R-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-4	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-5	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-6	R-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-7	Rac	H	-CH ₂ CH ₂ -	페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-8		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ -	O
1-9	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ -	O
1-10	R-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ -	O
1-11	S-Ent	H	-CH ₂ -	2-메톡시페리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-12	S-Ent	H	-CH ₂ -	2-메톡시페리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-13	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ -	>NH
1-14	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NMe
1-15	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NH
1-16	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	-NHCH ₂ -
1-17		H	-CH ₂ -	2-메톡시페리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-18	S-Ent	H	-CH ₂ -	2-메톡시페리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H
1-19		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CO ₂ H
1-20	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ -	>NCH ₂ CO ₂ H
1-21		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ -	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-22		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ -	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-23	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	-N(CH ₂ CO ₂ H)CH ₂ -
1-24		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	-N(CH ₂ CH ₂ CO ₂ H)CH ₂ -
1-25		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	-N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H)CH ₂ -
1-26		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ -	O

화합 물 번호		R ¹	L ¹	(R ^A) _n — 	W	Z
1-27		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-28		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-29		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CO ₂ H
1-30		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-31		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C O ₂ H
1-32		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-33		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-34	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-35		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(Et)CO ₂ H
1-36		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(Et) ₂ CO ₂ H
1-37		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -) CO ₂ H
1-38		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)C O ₂ H
1-39		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C O ₂ H
1-40		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(- CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H
1-41		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ C O ₂ H
1-42		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-43		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-44		H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -) CH ₂ CO ₂ H
1-45		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-46		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-47		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-48		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(Et)CO ₂ H
1-49		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(Et) ₂ CO ₂ H
1-50		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -) CO ₂ H
1-51		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)C O ₂ H
1-52		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C O ₂ H

화합 물 번호		R ¹	L ¹	(R ^A) _n — 	W	Z
1-53		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H
1-54		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ C(O ₂ H
1-55		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-56		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H
1-57		Cl	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -)CH ₂ CO ₂ H
1-58		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-59		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-60		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H
1-61		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(Et)CO ₂ H
1-62		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(Et) ₂ CO ₂ H
1-63		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -)CO ₂ H
1-64		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-65		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-66		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H
1-67		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H
1-68		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-69		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H
1-70		H	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -)CH ₂ CO ₂ H
1-71		Cl	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-72		Cl	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-73		Cl	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H
1-74		Cl	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(Et)CO ₂ H
1-75		Cl	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(Et) ₂ CO ₂ H
1-76		Cl	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -)CO ₂ H
1-77		Cl	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H

화합 물 번호		R ¹	L ¹	(R ^A) _n — 	W	Z
1-78		C1	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C O ₂ H
1-79		C1	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(- CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H
1-80		C1	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ C O ₂ H
1-81		C1	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-82		C1	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-83		C1	-CH ₂ -	4-클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -) CH ₂ CO ₂ H
1-84	S-Ent	H	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-85		H	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-86		H	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-87		H	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-88		H	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-89		H	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C O ₂ H
1-90		H	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(- CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H
1-91		H	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-92		H	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-93		C1	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-94		C1	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-95		C1	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-96		C1	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-97		C1	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-98		C1	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C O ₂ H
1-99		C1	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(- CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H
1-100		C1	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-101		C1	-CH ₂ -	2-클로로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-102		H	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H

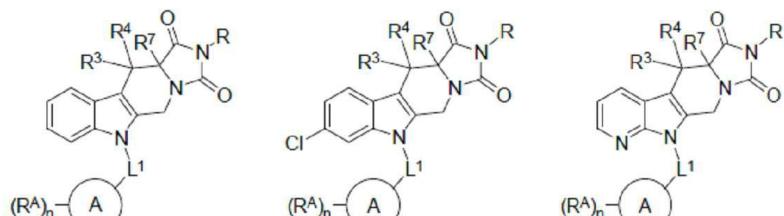
화합 물 번호		R ¹	L ¹	(R ^A) _n — 	W	Z
1-103		H	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-104		H	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-105		H	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-106		H	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-107		H	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C O ₂ H
1-108		H	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(- CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-109		H	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-110		H	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-111		Cl	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-112		Cl	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-113		Cl	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-114		Cl	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-115		Cl	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-116		Cl	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C O ₂ H
1-117		Cl	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(- CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-118		Cl	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-119		Cl	-CH ₂ -	2-트리플루오로메틸 티아졸-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-120	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CN
1-121	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ OH
1-122	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CONH ₂
1-123	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ Ph
1-124	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO-[3- 히드록시-3- 트리플루오로메틸

화합 물 번호		R^1	L^1	$(R^A)_n - \begin{array}{c} \text{A} \\ \text{L}^1 \end{array}$	W	Z
						파롤리딘-1-일)
1-125	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO-(3-시아노아제티딘-1-일)
1-126	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ (4-(테트라졸-5-일)페닐)
1-127	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO NHCH ₂ CH ₂ -(파리딘-4-일)
1-128	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO NHCH ₂ -(파라진-2-일)
1-129	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₃
1-130	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NH
1-131	Rac	H	-CH ₂ -	4-메톡시페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-132	S-Ent	H	-CH ₂ -	2,4-디클로로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-133	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-클로로-2-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-134	S-Ent	H	-CH ₂ -	2,4-디플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-135	S-Ent	H	-CH ₂ -	2-플루오로파리딘-5-일	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-136	Rac	H	-CH ₂ -	2-플루오로파리딘-5-일	-CH ₂ -	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-137	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO NHCH ₂ CH ₂ SO ₃ H
1-138	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ -아실글루루쿠로나이드
1-139	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CN
1-140	Rac	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CN ₄ H
1-141	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=S)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-142	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CONHSO ₂ CH ₃
1-143	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CONHSO ₂ Ph

Rac=라세믹; S-Ent=S-거울상 이성질체; R-Ent=거울상 이성질체

[0476] 일부 실시형태에서, 표 1에 기재한 화합물 상에 임의의 $(R^A)_n - \begin{array}{c} \text{A} \\ \text{L}^1 \end{array}$ 기는 4-클로로벤질; 3-클로로벤질; 3-플루오로벤질; 3,5-디플루오로벤질; 2,4-디플루오로벤질; 3,5-디클로로벤질; 페닐프로프-3-일; 티엔-2-일메틸; 또는 5-클로로티엔-2-일메틸에 의해 치환된다.

표 2



코어 A

코어 B

코어 C

코어 A	코어 B	코어 C	L ¹	(R ^A) _n -	R	R ³ , R ⁴	R ⁷
A1	B1	C1	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	F, F	H
A2	B2	C2	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	H
A3	B3	C3	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	H
A4	B4	C4	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	F, F	H
A5	B5	C5	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	F, F	H
A6	B6	C6	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	F, F	H
A7	B7	C7	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	F, F	H
A8	B8	C8	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	H
A9	B9	C9	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H	F, F	H
A10	B10	C10	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A11	B11	C11	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A12	B12	C12	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A13	B13	C13	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A14	B14	C14	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A15	B15	C15	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A16	B16	C16	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A17	B17	C17	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A18	B18	C18	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A19	B19	C19	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A20	B20	C20	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H

코어 A	코어 B	코어 C	L^1	$(R^A)_n - \text{A}$	R	R^3, R^4	R^7
A21	B21	C21	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A22	B22	C22	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A23	B23	C23	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	H, CH ₃	H
A24	B24	C24	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A25	B25	C25	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	H, CH ₃	H
A26	B26	C26	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A27	B27	C27	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A28	B28	C28	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A29	B29	C29	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A30	B30	C30	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A31	B31	C31	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A32	B32	C32	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A33	B33	C33	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A34	B34	C34	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A35	B35	C35	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A36	B36	C36	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A37	B37	C37	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	=O	H
A38	B38	C38	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	H
A39	B39	C39	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	H
A40	B40	C40	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	=O	H
A41	B41	C41	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	=O	H
A42	B42	C42	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	=O	H
A43	B43	C43	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	=O	H
A44	B44	C44	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	H
A45	B45	C45	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H	=O	H
A46	B46	C46	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	H, OH	H

코어 A	코어 B	코어 C	L^1	$(R^A)_n - \text{A}$	R	R^3, R^4	R^7
A47	B47	C47	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A48	B48	C48	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A49	B49	C49	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A50	B50	C50	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	H, OH	H
A51	B51	C51	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A52	B52	C52	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	H, OH	H
A53	B53	C53	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A54	B54	C54	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A55	B55	C55	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A56	B56	C56	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A57	B57	C57	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A58	B58	C58	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A59	B59	C59	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	F, F	CH ₃
A60	B60	C60	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A61	B61	C61	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	F, F	CH ₃
A62	B62	C62	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A63	B63	C63	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A64	B64	C64	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A65	B65	C65	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A66	B66	C66	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A67	B67	C67	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A68	B68	C68	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A69	B69	C69	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A70	B70	C70	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A71	B71	C71	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A72	B72	C72	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃

코어 A	코어 B	코어 C	L^1	$(R^A)_n - \text{A}$	R	R^3, R^4	R^7
A73	B73	C73	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A74	B74	C74	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A75	B75	C75	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A76	B76	C76	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A77	B77	C77	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A78	B78	C78	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A79	B79	C79	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A80	B80	C80	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A81	B81	C81	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A82	B82	C82	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A83	B83	C83	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A84	B84	C84	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A85	B85	C85	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A86	B86	C86	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A87	B87	C87	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A88	B88	C88	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A89	B89	C89	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A90	B90	C90	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A91	B91	C91	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A92	B92	C92	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A93	B93	C93	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A94	B94	C94	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A95	B95	C95	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	=O	CH ₃
A96	B96	C96	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A97	B97	C97	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	=O	CH ₃
A98	B98	C98	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃

코어 A	코어 B	코어 C	L ¹	$(R^A)_n - \text{A}$	R	R ³ , R ⁴	R ⁷
A99	B99	C99	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A100	B100	C100	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A101	B101	C101	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A102	B102	C102	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A103	B103	C103	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A104	B104	C104	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A105	B105	C105	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A106	B106	C106	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A107	B107	C107	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A108	B108	C108	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A109	B109	C109	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	H	H, H	H
A110	B110	C110	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	H	CH ₃ , CH ₃	H
A111	B111	C111	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, H	H
A112	B112	C112	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A113	B113	C113	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, H	CH ₃
A114	B114	C114	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, H	H Rac
A115	B115	C115	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, H	H S- Ent
A116	B116	C116	-CH ₂ -	4-플루오로페닐	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, H	H R- Ent

[0481]

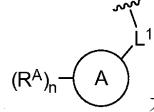
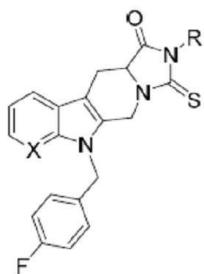
[0482] 일부 실시형태에서, 코어 A와 코어 B에 대해 표 2에 기재한 화합물 상에 임의의  기는 4-클로로벤질; 3-클로로벤질; 3-플루오로벤질; 3,5-디플루오로벤질; 2,4-디플루오로벤질; 3,5-디클로로벤질; 2-클로로페리딘-5-일메틸; 2-메톡시페리딘-5-일메틸; 2-트리플루오로메틸티아졸-5-일메틸; 페닐프로프-3-일; 티엔-2-일메틸; 또는 5-클로로티엔-2-일메틸에 의해 치환된다.

표 3



코어 E

화합물	X	R
E1	CH	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
E2	CH	H
E3	N	H

[0483]

[0484] 일 양태에서, 본원에서 기재한 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태이다. 또한, 동일한 형태의 활성을 가진 이들 화합물의 활성 대사산물은 본 개시 내용의 범위에 포함된다. 추가로, 본원에서 개시한 화합물은 물, 에탄올, 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매와 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 나타낸 화합물의 용매화 형태가 또한 본원에서 개시되는 것으로 고려된다.

[0485]

본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 폐기하지 않고, 비교적 비독성인, 캐리어 또는 희석제와 같은, 물질을 나타내며, 즉 물질은 바람직하지 못한 생물학적 작용을 야기하지 않거나 이것이 함유되는 조성물의 성분 중 임의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에 투여된다.

[0486]

용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 적합한 음이온과 조합하여 치료 활성제의 양이온 형태, 또는 대체 실시형태에서, 적합한 양이온과 조합하여 치료 활성제의 음이온 형태로 이루어지는 치료 활성제의 형태를 의미한다 [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zuerich:Wiley-VCH/VHCA, 2002]. 약학 염은 전형적으로 위장액에서 비이온성 종보다 더 가용성이고, 더 신속히 녹으며, 따라서 고체 제형에 유용하다. 또한, 이들의 용해도는 흔히 pH의 함수이므로, 소화관의 한 부분 또는 또 다른 부분에서 선택적 용해가 가능하며, 이러한 능력은 자연 및 지속 방출 거동의 한 양태로서 다루어질 수 있다. 또한, 염 형성 분자가 중성 형태와 평형 상태에 있을 수 있으므로, 생체막의 통과가 조정될 수 있다.

[0487]

일부 실시형태에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에서 기재한 화합물을 산과 반응시킴으로써 얻어진다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물(즉, 유리 염기 형태)이 염기성이며, 이를 유기산 또는 무기산과 반응시킨다. 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 및 메타인산을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 유기산은 1-히드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-히드록시에탄설폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠설폰산; 벤조산; 캄포르산(+); 캄포르-10-설폰산(+); 카프로산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 카르본산; 신남산; 시트르산; 사이클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디설폰산; 에탄설폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 젠티스산; 글루코헵تون산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄설폰산; 나프탈렌-1,5-디설폰산; 나프탈렌-2-설폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산; 인산; 프로피온산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세바스산; 스테아르산; 속신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 툴루엔설폰산(p); 및 운데실렌산을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0488]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 염화물염, 황산염, 브롬화물염, 메실산염, 말레산염, 시트르산염 또는 인산염으로서 제조된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 염산염으로서 제조된다.

[0489]

일부 실시형태에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에서 기재한 화합물을 염기와 반응시킴으로써 얻어진다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 산성이며, 이를 염기와 반응시킨다. 이러한 상황에서, 본원에서 기재한 화합물의 산성 양성자는 금속 이온, 예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 또는 알루미늄 이온에 의해 치환된다. 일부 경우에, 본원에서 기재한 화합물은 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메글루민, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민과 같으나, 이들에 한정되지 않는 유기 염기와 배위 결합한다. 다른 경우에, 본원에서 기재한 화합물은 아르기닌, 리신, 등과 같으나, 이들에 한정되지 않는 아미노산과 염을 형성한다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하는데 사용되는 허용 가능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산하나트륨, 수산화리튬, 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 나트륨염, 칼슘염, 칼륨염, 마그네슘염, 메글루민염, N-메틸글루카민염 또는 암모늄염으로서 제조된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 나트륨염으로서 제조된다.

[0490]

약학적으로 허용 가능한 염에 대한 참조는 당연히 용매 부가 형태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매화물은 화학양론적 양 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하며, 물, 에탄올, 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매와 결정화의 과정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나, 알코올레이트는 용매가 알코올일 때 형성된다. 본원에서 기재한 화합물의 용매화물은 편리하게도 본원에서 기재한 과정 중에 제조되거나 형성된다. 추가로, 본원에서 제공되는 화합물은 임의로 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재한다.

[0491]

본원에서 기재한 방법 및 제제화는 동일한 형태의 활성을 가진 이들 화합물의 활성 대사산물뿐만 아니라, 본원에서 기재한 화합물의 N-산화물(적합한 경우), 결정형(또한 다형체로서 알려짐), 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 사용을 포함한다.

[0492]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물의 유기 라디칼(예를 들어 알킬기, 방향족 고리) 위 부위는 다양한 대사 반응의 영향을 받기 쉽다. 유기 라디칼 위에 적합한 치환기의 혼입으로 이러한 대사 경로를 감소시키거나, 최소화하거나 제거할 것이다. 구체적인 실시형태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 감수성을 감소시키거나 제거하는 적합한 치환기는 단지 예로서 할로겐, 중수소, 알킬기, 할로알킬기, 또는 중수소알킬기이다.

[0493]

또 다른 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 동위체로(예를 들어 방사성 동위원소로) 또는 발색단 또는 형광 부분, 생물 발광 표지, 또는 화학 발광 표지의 사용을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 또 다른 수단에 의해 표지된다.

[0494]

본원에서 기재한 화합물은 동위체로 표지된 화합물을 포함하며, 이들은 1개 이상의 원자가 통상 자연에서 발견된 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자에 의해 치환되는 사실을 제외하고, 본원에서 나타낸 다양한 포뮬러와 구조에서 인용한 화합물과 동일하다. 본 발명 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 예를 들어, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 와 같이 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다. 일 양태에서, 본원에서 기재한 동위체로 표지된 화합물, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입되는 화합물이 약물 및/또는 기질 조직 분포 시험에서 유용하다. 일 양태에서, 중수소와 같은 동위원소에 의한 치환으로 예를 들어 증가한 생체 내 반감기 또는 감소한 투여량 조건과 같은, 더 큰 대사 안정성으로부터 얻어지는 특정 치료적 장점을 제공한다.

[0495]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 1개 이상의 입체 중심을 지니며, 각 입체 중심은 독립적으로 R 또는 S 배열로 존재한다. 본원에서 나타낸 화합물은 모든 부분입체 이성질 형태, 거울상 이성질 형태, 배좌 이성질체, 및 에피머(epimeric) 형태 그 외에 이들의 적합한 혼합물을 포함한다. 본원에서 제공되는 화합물 및 방법은 모든 시스, 트란스, 신, 안티, 엔트게겐(E, entgegen), 및 주잠멘(Z, zusammen) 이성질체 그 외에 이들의 적합한 혼합물을 포함한다.

[0496]

개별 입체 이성질체는 필요하다면 입체 선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 칼럼에 의한 입체 이성질체의 분리와 같은 방법에 의해 얻어진다. 특정 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 화합물의 라세믹 혼합물을 광활성 분해제와 반응시켜 부분입체 이성질 화합물/염의 쌍을 형성하고, 부분입체 이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체를 회수함으로써 이들의 개별 입체 이성질체로서 제조된다. 일부 실시형태에서, 거울상 이성질체의 분해는 본원에서 기재한 화합물의 공유결합 부분입체 이성질 유도체를 사용하여 수행된다. 또 다른 실시형태에서, 부분입체 이성질체는 용해도의 차이를 기준으로 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 다른 실시형태에서, 입체 이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분입체 이성질 염 형성 및 재결정화, 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의 조합에 의한 분리에 의해 수행된다[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H.

Wilens, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]. 일부 실시형태에서, 입체 이성질체는 입체 선택적 합성에 의해 얻어진다.

[0497] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 전구 약물로서 제조된다. "전구 약물"은 생체 내에서 모 약물로 전환되는 약품을 의미한다. 전구 약물은 흔히 유용하며, 그 이유는 일부 상황에서, 이들은 모 약물보다 더 쉽게 투여되기 때문이다. 이들은 예를 들어 경구 투여에 의해 생체 이용 가능하지만, 모 약물은 아니다. 추가로 또는 대안으로, 전구 약물은 또한 모 약물에 비해 약학 조성물에서 개선된 용해도를 가진다. 일부 실시형태에서, 전구 약물의 디자인으로 유효 수 용해도를 증가시킨다. 전구 약물의 제한 없는 예는 본원에서 기재한 화합물이며, 이는 에스테르("전구 약물")로서 투여되지만, 그 후 대사적으로 가수분해되어 활성 실체를 제공한다. 전구 약물의 추가 예는 산기에 결합한 짧은 펩티드(폴리아미노산)이며, 펩티드는 대사되어 활성 부분을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 생체 내 투여 시, 전구 약물은 화합물의 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료학적으로 활성인 형태로 화학적으로 전환된다. 특정 실시형태에서, 전구 약물은 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 화합물의 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료학적으로 활성인 형태로 효소적으로 대사된다.

[0498] 본원에서 기재한 화합물의 전구 약물은 에스테르, 에테르, 탄산염, 티오탄산염, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 삼차 아민의 사차 유도체, N-만니히 염기, 쉬프 염기, 아미노산 콘주게이트, 인산염 에스테르, 및 셀론 산염 에스테르를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 예를 들어 문헌[Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; 및 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38]을 참조하며, 이들 각각을 본원에서 참조로서 원용한다. 일부 실시형태에서, 본원에서 개시한 화합물 중 히드록실기는 전구 약물을 형성하는데 사용되며, 여기서 히드록실기는 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 인산염 에스테르, 당 에스테르, 등에 혼입된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 개시한 화합물 중 히드록실기는 게다가 히드록실이 생체 내에서 대사되어 카르복실산기를 제공하는 전구 약물이다. 일부 실시형태에서, 카르복실기는 에스테르 또는 아미드(즉 전구 약물)를 제공하는데 사용되며, 이는 그 후 생체 내에서 대사되어 카르복실산기를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 알킬 에스테르 전구 약물로서 제조된다.

[0499] 본원에서 기재한 화합물의 전구 약물 형태로서, 전구 약물은 생체 내에서 대사되어 본원에서 제시한 바와 같이 본원에서 기재한 화합물을 생성하는 전구 약물 형태는 특허청구범위 내에 포함된다. 일부 경우에, 본원에서 기재한 화합물 중 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물용 전구 약물이다.

[0500] 부가 또는 추가 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 이후 원하는 치료 효과를 포함하여, 원하는 효과를 나타내는데 사용되는 대사산물을 생성하는 것을 필요로 하는 유기체에 투여 시 대사된다.

[0501] 본원에서 개시한 화합물의 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적으로 활성인 유도체를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대사되는"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 과정의 합(가수분해 반응 및 효소가 촉매 작용하는 반응을 포함하나, 이들에 한정되지 않음)을 의미한다. 따라서 효소는 화합물에 특정 구조 변화를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 사이토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응에 촉매 작용하며, 반면에 우리دين 이인산염 글루 쿠론일 전이 효소는 활성화 글루쿠론산 분자의 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카르복실산, 아민 및 유리 실피 드릴기로 전이에 촉매 작용한다. 본원에서 개시한 화합물의 대사산물은 호스트에 화합물의 투여 및 호스트로부터 조직 샘플의 분석에 의해, 또는 시험관 내 간 세포에 의한 화합물의 배양 및 생성된 화합물의 분석에 의해 임의로 확인된다.

화합물의 합성

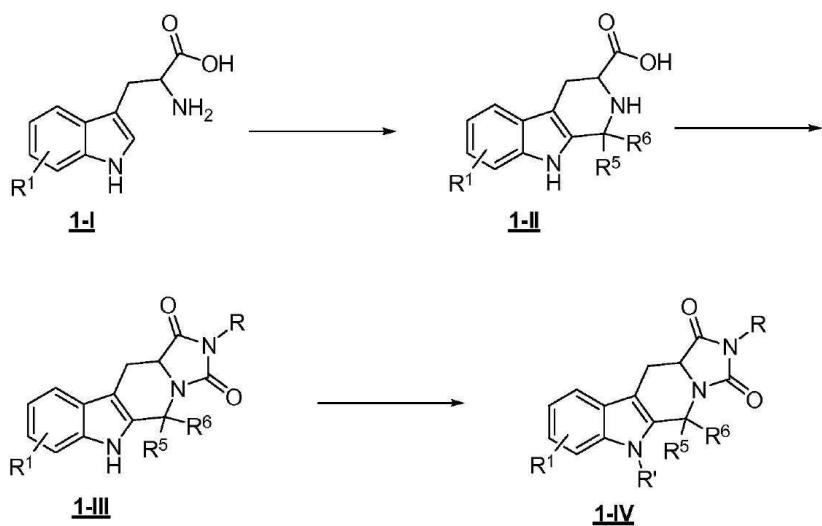
[0503] 본원에서 기재한 화합물은 표준 합성 기술을 사용하여 또는 본원에서 기재한 방법과 조합하여 본 기술에서 알려진 방법을 사용하여 합성된다. 용매, 반응 온도, 반응 시간의 변화, 그 외에 상이한 화학 시약 및 다른 반응 조건과 같이 본원에서 기재한 합성 변환에 대한 대체 반응 조건이 사용될 수 있다. 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 이용 가능하거나 쉽게 제조된다.

[0504] 트립토판과 치환된 트립토판은 상업적으로 이용 가능하다. 일부 실시형태에서, 치환된 트립토판은 라세믹 형태로 합성된다. 일부 실시형태에서, 트립토판과 치환된 트립토판의 개별 거울상 이성질체는 라세믹 트립토판과 치환된 트립토판의 분해(Coker et al., J. Org. Chem., 1962, 27, p850 참조)에 의해 얻어진다. 다른 실시형태에

서, 트립토판과 치환된 트립토판의 개별 거울상 이성질체는 거울상 선택적으로 제조된다(Ma et al, J. Med. Chem., 2001, 44, p4525 및 Pavlov et al, J. Org. Chem., 2011, 76, p6116 및 본원에서 인용한 문헌 참조). 화합물은 예를 들어 문헌[March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc.]에 기재된 기술과 같은 표준 유기 화학 기술을 사용하여 제조된다. 용매, 반응 온도, 반응 시간의 변화, 그 외에 상이한 화학 시약 및 다른 반응 조건과 같이 본원에서 기재한 합성 변환에 대한 대체 반응 조건이 사용될 수 있다. 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 이용 가능하다.

[0505] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 반응식 1에 요약한 바와 같이 제조된다.

[0506] 반응식 1



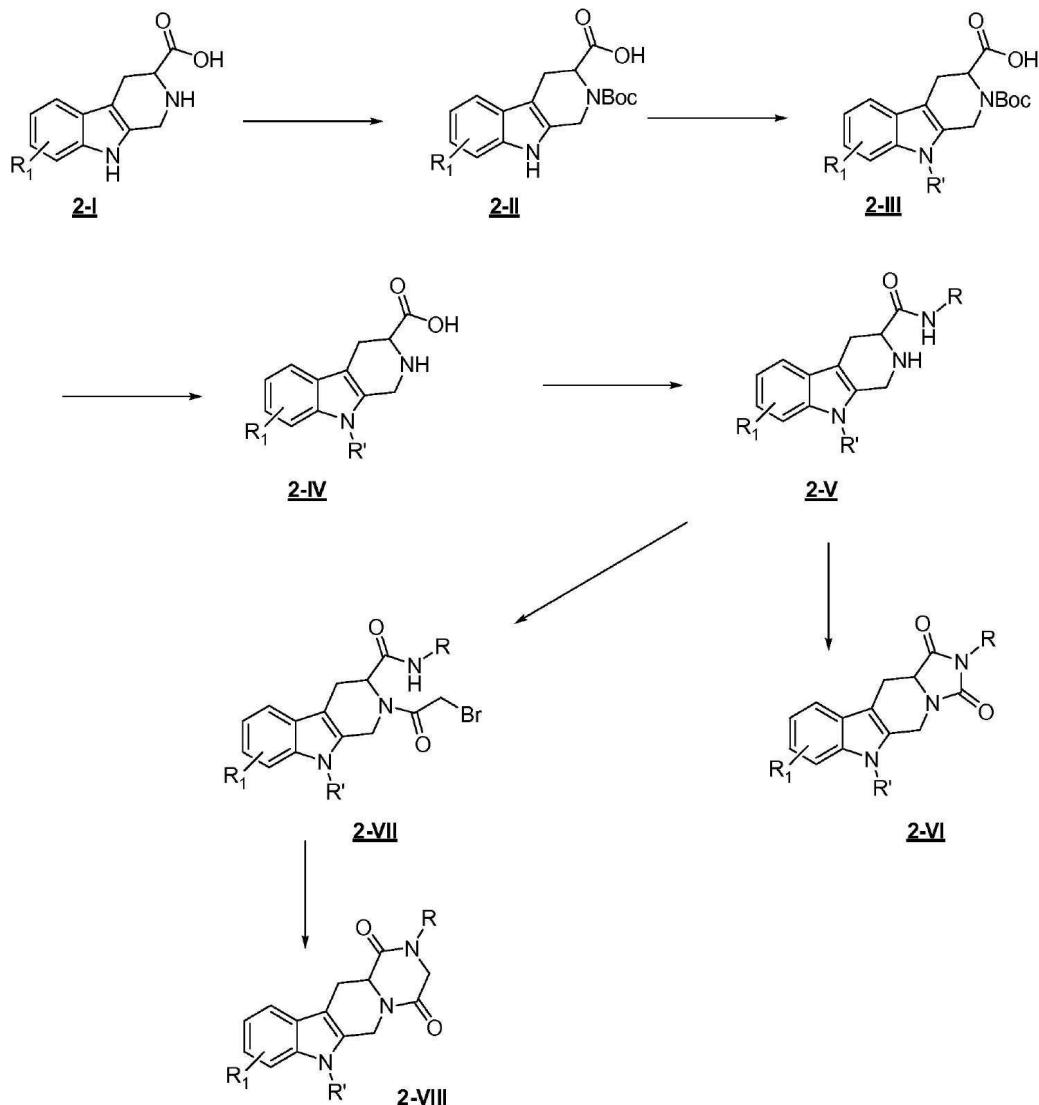
[0507]

[0508] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물의 제조는 적절히 치환된 트립토판 1-I로서 시작한다. 일부 실시형태에서, 트립톨린 유사체 1-II는 포름알데히드와 1-I의 피크테 스펜글러(Pictet-Spengler) 반응에 의해 제조된다($R^5 = R^6 = H$; 반응식 1). 알데히드 또는 케톤을 사용하여, 치환된 트립톨린 유도체(R^5 및 R^6 은 H 및/또는 알킬이다)가 제조된다. 일부 실시형태에서, 1-II의 아미노산은 트리포스겐의 존재 하에 아민 $R-NH_2$ (여기서 R 은 본원에서 기재한 바와 같이 $-L^2-B-L^3-Q$ 이다)와 결합한 후 DMSO와 같은 용매에서 가열하여 1-III을 수득한다. 일부 실시형태에서, 인돌 NH는 DMF와 같은 용매에서 예를 들어 Cs_2CO_3 및 알킬화제와 1-III의 처리에 의해 알킬화된다. 일부 추가 실시형태에서, 생성된 N-알킬화 유사체(1-IV)는 표준 화학 변형을 사용하여 추가로 변형된다. 이러한 경로를 사용하여 합성된 라세믹 화합물은 표준 과정을 사용하여, 예를 들어 키랄 페이스 HPLC를 사용하여 상응하는 거울상 이성질체로 분해될 수 있다.

[0509] 본원에서 기재한 화합물을 제조하는 대체 경로를 반응식 2에 제시한다.

[0510]

반응식 2



[0511]

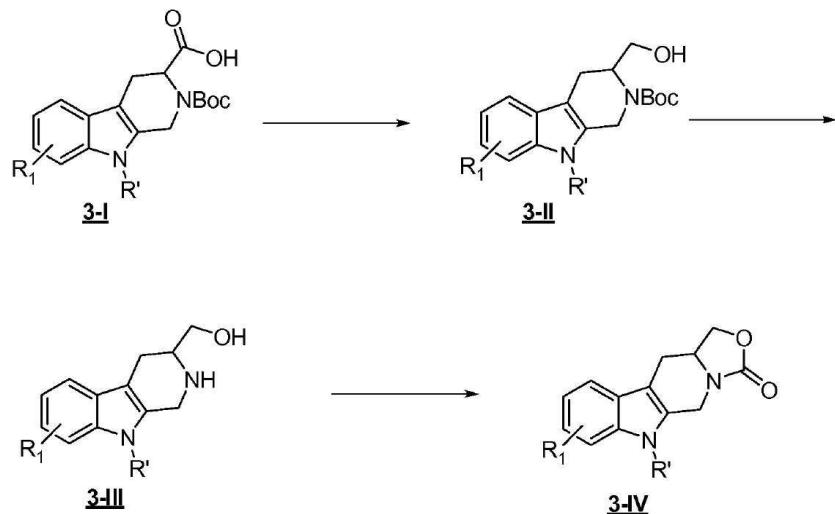
일부 실시형태에서, 삼환식 트립톨린 2-I의 염기성 질소는 표준 조건 하에 Boc_2O 를 사용하여 N-Boc 유도체 2-II로서 보호된다. 일부 실시형태에서, 2-III을 제공하는 2-II의 인돌 N-H의 알킬화는 반응식 1에 대해 기재된 과정을 사용하여 달성된다. 산성 조건(예를 들어 TFA로서) 하에 탈보호로 2-IV를 수득한다. 이러한 순서는 키랄 중심의 라세미화가 실질적으로 감소된 광활성 트립토판으로부터 출발하는 치환된 트립토판 유도체 2-IV의 비대칭 제조를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 2-IV는 반응식 1에 대해 기재한 바와 같이 한 단계에서 2-VI로 전환된다. 일부 다른 실시형태에서, 화합물 2-IV는 아민 R-NH_2 와 아미드 결합 형성(2-V 제공) 이후 2-VI을 제공하는 트리포스겐의 존재 하에 고리화로 이루어진 2 단계에서 2-VI로 전환된다. 일부 실시형태에서, 일반 구조 2-VIII의 6 원 고리 유사체는 THF와 같은 용매에서 Et_3N 과 같은 염기의 존재 하에 브롬화브로모아세틸과 처리에 의해 2-V로부터 합성된다. 일부 실시형태에서, 생성된 브로모 함유 화합물 2-VII은 2-VIII을 제공하는 분자 내 고리화를 수행한다.

[0512]

반응식 3에서는 3-IV와 같은 옥사졸리디논 고리를 함유하는 사환식 유사체를 기재한다.

[0514]

반응식 3



[0515]

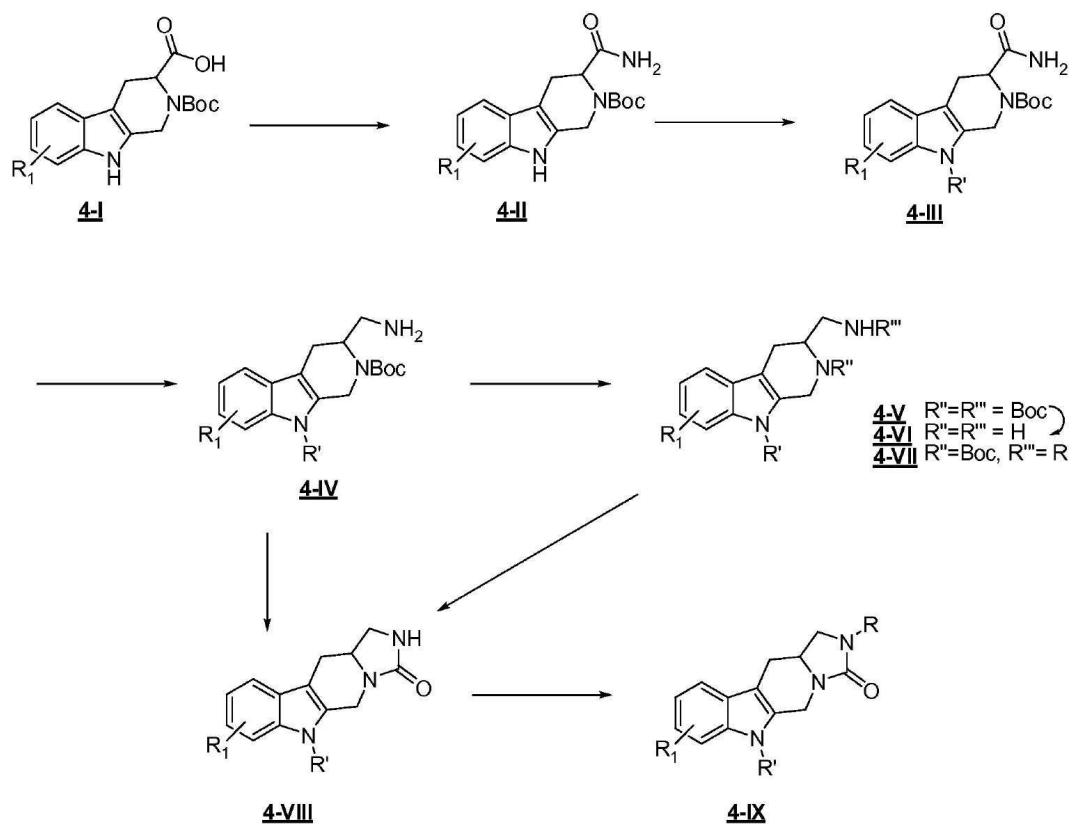
[0516] 일부 실시형태에서, 예를 들어 THF 중 BH_3 을 사용한 트립톨린 3-I의 산기의 화학 선택적 환원으로 시작하여 알코올 3-II를 얻는다. 예를 들어 TFA를 사용한 Boc-아민의 탈보호로 3-III를 제공하며, 이후 CDI 및 Et_3N 과 같은 염기의 존재 하에 고리화하여 3-IV를 제공할 수 있다.

[0517]

4-VIII 및 4-IX와 같은 환식 우레아 고리를 함유하는 사환식 유사체를 제조하는 경로가 반응식 4에 기재된다.

[0518]

반응식 4



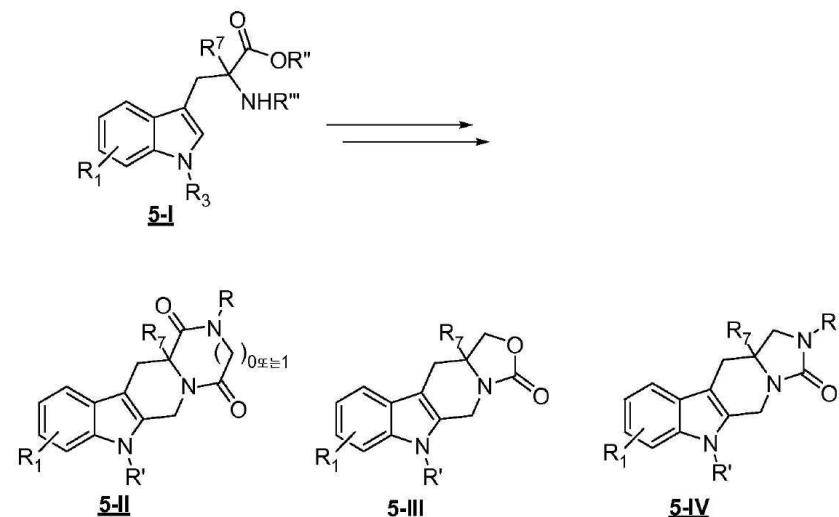
[0519]

[0520] 일부 실시형태에서, N-Boc 유도체 4-I의 산은 THF와 같은 적합한 용매 중 예를 들어 EDCI, HOBT 및 NH_4Cl 을 사용하여 일차 아미드 4-II로 전환된다. 그 후 반응식 1에 대해 기재한 바와 같이 N-알킬화로 4-III를 제공한다. 일부 실시형태에서, 반응의 순서는 N-알킬화가 일차 아미드 형성에 선행되도록 역전된다. THF 중 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ 를 사용한 일차 아미드의 환원으로 일차 아민 4-IV를 수득한 다음 고리화로 치환된 옥사졸리디논 4-VIII을 수득한다. 대안으로, 4-IV의 Boc 기를 산성 조건 하에 제거하여 4-VI를 제공하거나 4-IV의 일차 아민을 Boc 보호한 다음

(4-V를 수득하도록) 양쪽 Boc 기를 제거하여 4-VI을 제공한다. 일부 실시형태에서, 4-IV에 의한 알데히드의 환원 아미노화는 일차 아민 위에 치환기를 도입하는데(4-VII을 제공하도록) 사용된다. 예를 들어 THF 중 CDI 및 Et₃N을 사용하는 4-VI의 고리화로 사환식 4-VIII을 수득하고, 게다가 THF 중 NaH와 같은 염기를 사용하는 N-알킬화 이어서 친전자체에 의한 반응으로 일반 구조 4-IX의 화합물을 제공한다. 대체 과정은 산성 조건 하에 탈보호되어 Boc 기를 제거할 수 있고, 상기와 같이 CDI에 의해 디아민을 고리화하여 4-IX를 생성할 수 있는 중간체 4-VII을 포함한다.

[0521] 일부 실시형태에서, 화합물 5-I과 같은 치환된 트립토판은 본원에서 기재한 화합물을 제조하는데 사용된다.

[0522] 반응식 5



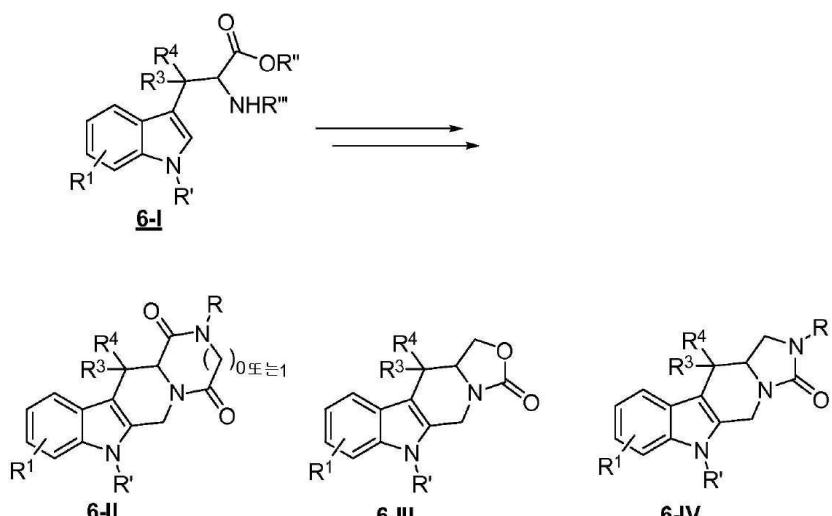
[0523]

[0524] 아미노산에 치환기 α -L을 도입하여 5-I과 같은 화합물을 제공하는 과정이 기재되었다(반응식 5; 예를 들어 "Schirlin et al, J. Med. Chem., 1988, 31, p30 and Zembower et al J. Med. Chem., 1993, 36, p305" 참조). 상기 반응식 1-4에 기재한 화학을 사용하여, 5-II, 5-III 및 5-IV와 같은 화합물을 합성할 수 있다.

[0525]

일부 실시형태에서, 화합물 6-I과 같은 치환된 트립토판은 본원에서 기재한 화합물을 제조하는데 사용된다.

[0526] 반응식 6



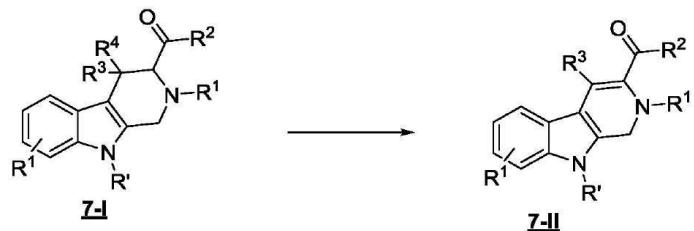
[0527]

[0528] 벤질 위치에서 치환기를 함유하는 트립토판 유도체(예를 들어 반응식 6, 6-I)는 3-인돌 아세트산 에스테르 또는 니트릴 유도체의 알킬화에 의해 제조될 수 있거나(Anderson et al, Tet Lett., 1997, 38, 317) 이들은 3-H 인돌로부터 직접 제조될 수 있다(Reddy et al, org. Letts., 2002, 4, 695). 아미노산 측쇄의 벤질 위치에 치환기를 도입하여 6-I과 같은 화합물을 제공하는 과정이 기재되었다(X = OH; 예를 들어 "Crich and Banerjee, J. Org. Chem., 2006, 71, p7106" 참조). 상기 반응식 1-4에 기재한 화학을 사용하여, 6-II, 6-III 및 6-IV와 같

은 화합물을 합성할 수 있다. 치환기 R^3 이 OH일 때, 화합물을 산화시켜 카르보닐을 생성한 다음 추가로 예를 들어 알킬 리튬 또는 그리냐르 시약과 반응시켜 삼차 알코올($R^3 = OH$; $R^4 = 알킬$)을 도입할 수 있다.

[0529] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물의 합성은 반응식 7에 요약한 단계를 포함한다.

[0530] 반응식 7



[0531]

[0532] 일부 실시형태에서, 테트라히드로-*b*-카르볼린 유도체 7-I에 이중 결합의 도입은 일반 구조 7-II의 화합물을 제공하도록 예를 들어 이산화셀레늄을 사용한 산화에 의해 달성된다(반응식 7; "Gatta, J. Heterocyclic Chem., 1987, 24, p1183" 참조). 이러한 변환을 달성하는 대체 방법은 히드록실 유도체($R^3 = OH$)의 탈수, 또는 벤질 브롬화($R^3 = Br$ 을 제공하도록) 이어서 DBU와 같은 염기를 사용한 제거를 포함한다.

[0533] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 실시예에 요약한 바와 같이 합성된다.

특정 전문 용어

[0535] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 하기 용어는 하기에 제공되는 정의를 가진다. 용어 "포함하는" 그 외에 다른 형태, 예컨대 "포함한다"(include, includes), 및 "포함되는"은 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 섹션 제목은 유기적인 목적만을 위한 것이며, 기재한 주제를 한정하는 것으로서 해석되지 않을 것이다.

[0536] 본원에서 사용되는 바와 같이, C_1-C_x 는 C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x 를 포함한다. 단지 예로서, " C_1-C_4 "로서 지정된 기는 부분에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있다는 것을 나타내며, 즉 기는 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자 또는 4개 탄소 원자를 함유한다. 따라서 단지 예로서, " C_1-C_4 알킬"은 알킬기의 1 내지 4개의 탄소 원자가 있다는 것을 나타내며, 즉 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸 중에서 선택된다.

[0537] "알킬"기는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 알킬기는 분자체 또는 직쇄이다. 일부 실시형태에서, "알킬"기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 즉 C_1-C_{10} 알킬이다. 이것이 본원에서 나타날 때는 언제나, "1 내지 10"과 같은 수치 범위는 제공된 범위에서 각 정수를 의미하며; 예를 들어, 본 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않는 용어 "알킬"의 발생을 커버하지만, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자, 등 10개를 포함하여 그 이하의 탄소 원자로 이루어지는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 알킬은 C_1-C_6 알킬이다. 일 양태에서 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸이다. 전형적인 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 삼차 부틸, 펜틸, 네오펜틸, 또는 헥실을 포함하나, 결코 이들에 한정되지 않는다.

[0538] "알킬렌"기는 2가 알킬 라디칼을 의미한다. 상기에 언급된 1가 알킬기 중 어느 것은 알킬로부터 제2 수소 원자의 제거에 의한 알킬렌일 수 있다. 일부 실시형태에서, 알킬렌은 C_1-C_6 알킬렌이다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 C_1-C_4 알킬렌이다. 전형적인 알킬렌기는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0539] "중수소알킬"은 알킬의 1개 이상의 수소 원자가 중수소로 대체되는 알킬기를 의미한다.

[0540] 용어 "알켄일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 알킬기의 형태를 의미한다. 일 실시형태에서, 알켄일기는 식 $-C(R)=CR_2$ 를 가지며, 여기서 R은 알켄일기의 나머지 부분을 의미하며, 같거나 다를 수 있다. 일부 실시형태에서, R은 H 또는 알킬이다. 알켄일기의 비제한적인 예는 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$, 및 $-CH_2CH=CH_2$ 를 포함한다.

- [0541] 용어 "알킨일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는 알킬기의 형태를 의미한다. 일 실시형태에서, 알킨일기는 식 $-C\equiv C-R$ 을 가지며, 여기서 R은 알킨일기의 나머지 부분을 의미한다. 일부 실시형태에서, R은 H 또는 알킬이다. 알킨일기의 비제한적인 예는 $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$ 를 포함한다.
- [0542] "알록시"기는 (알킬) $0-$ 기를 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 한정한 바와 같다.
- [0543] 용어 "알킬아민"은 $-N(\text{알킬})_xH_y$ 기를 의미하며, 여기서 x는 0이고, y는 2이거나, x는 1이고, y는 1이거나, x는 2이고, y는 0이다.
- [0544] 용어 "방향족"은 $4n+2\pi$ 전자를 함유하는 비편제화된 π 전자 시스템을 가진 평면 고리를 의미하며, 여기서 n은 정수이다. 용어 "방향족"은 카르보사이클릭 아릴("아릴", 예를 들어, 페닐) 기 및 헤테로사이클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예를 들어, 페리딘)를 둘 다 포함한다. 용어는 단환식 또는 융합된 고리 다환식(즉, 탄소 원자의 인접 쌍을 공유하는 고리) 기를 포함한다.
- [0545] 용어 "카르보사이클릭" 또는 "카르보사이클"은 고리의 골격을 형성하는 원자가 모두 탄소 원자인 고리 또는 고리계를 의미한다. 따라서 용어는 고리 골격이 탄소가 아닌 적어도 1개의 원자를 함유하는 "헤테로사이클릭" 고리 또는 "헤테로사이클"로부터 카르보사이클릭을 구분한다. 일부 실시형태에서, 이환식 카르보사이클의 2개 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시형태에서, 이환식 카르보사이클의 고리는 둘 다 방향족이다.
- [0546] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 원자가 각각 탄소 원자인 방향족 고리이다. 일 양태에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 일부 실시형태에서, 아릴은 페닐이다. 일부 실시형태에서, 아릴은 C_6-C_{10} 아릴이다. 구조에 따라, 아릴기는 일 라디칼 또는 이 라디칼(즉, 아릴렌기)이다.
- [0547] 용어 "사이클로알킬"은 단환식 또는 다환식 지방족, 비방향족 라디칼을 의미하며, 여기서 고리를 형성하는 원자(즉 골격 원자)는 각각 탄소 원자이다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 스피로사이클릭 또는 다리 결합 화합물이다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 임의로 방향족 고리와 융합되며, 부착 점은 방향족 고리 탄소 원자가 아닌 탄소에 있다. 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 가진 기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 스피로[2,2]펜틸, 노르보르닐 및 바이사이클[1.1.1]펜틸 중에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 C_3-C_6 사이클로알킬이다.
- [0548] 용어 "할로" 또는 대안으로 "할로겐" 또는 할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 일부 실시형태에서, 할로는 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다.
- [0549] 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 불소 원자에 의해 치환되는 알킬을 의미한다. 일 양태에서, 플루오로알킬은 C_1-C_6 플루오로알킬이다.
- [0550] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 1개 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소(예를 들어, $-NH-$, $-N(\text{알킬})-$, 황, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 알킬기를 의미한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 결합한다. 일 양태에서, 헤�테로알킬은 C_1-C_6 헤테로알킬이다.
- [0551] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 고리(들)에 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는, 헤테로방향족 고리(또한 헤테로아릴로서 알려짐) 및 헤테로사이클로알킬 고리(또한 헤테로알리사이클릭기로서 알려짐)를 의미하며, 여기서 고리(들) 중 헤테로원자는 각각 O, S 및 N으로부터 선택되고, 헤테로사이클릭기는 각각 이의 고리계에 3 내지 10개의 원자를 가지며, 단 임의의 고리는 2개의 인접 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 비방향족 헤테로사이클릭기(또한 헤테로사이클로알킬로서 알려짐)는 이의 고리계에 3 내지 10개의 원자를 가진 고리를 포함하며, 방향족 헤�테로사이클릭기는 이의 고리계에 5 내지 10개의 원자를 가진 고리를 포함한다. 헤테로사이클릭기는 벤조 융합 고리계를 포함한다. 비방향족 헤�테로사이클릭기의 예는 피롤리딘일, 테트라하이드로푸란일, 디히드로푸란일, 테트라하이드로티엔일, 옥사졸리디논일, 테트라하이드로피란일, 디히드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 피페리딘일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 티옥산일, 피페라진일, 아지리딘일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 호모피페리딘일, 옥세판일, 티에판일, 옥사제핀일, 디아제핀일, 티아제핀일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일, 피롤린-2-일, 피롤린-3-일, 인돌린일, 2H-피란일, 4H-피란일, 디옥산일, 1,3-디옥솔란일, 피라졸린일, 디티안일, 디티올란일, 디히드로피란일, 디히드로티엔일, 디히드로푸란일, 피라졸리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵탄일, 3H-인돌일, 인돌린-2-온일, 이소인돌린-1-온일, 이소인돌린-1,3-디온일, 3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온일, 3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온일, 이소

인돌린-1,3-디티온일, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온일, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온일, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온일, 및 퀴놀리진일이다. 방향족 헤테로사이클릭기의 예는 피리딘일, 이미다졸일, 피리미딘일, 피라졸일, 트리아졸일, 피라진일, 테트라졸일, 푸릴, 티엔일, 이속사졸일, 티아졸일, 옥사졸일, 이소티아졸일, 피롤일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조푸란일, 신놀린일, 인다졸일, 인돌리진일, 프탈라진일, 피리다진일, 트리아진일, 이소인돌일, 프테리딘일, 푸린일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 푸라잔일, 벤조푸라잔일, 벤조티오페닐, 벤조티아졸일, 벤족사졸일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 및 푸로피리딘일이다. 상기 기는 이러한 것이 가능한 C-결합(또는 C-연결) 또는 N-결합한다. 예를 들어, 피롤로부터 유도되는 기는 피롤-1-일(N-결합) 또는 피롤-3-일(C-결합)을 둘 다 포함한다. 또한, 이미다졸로부터 유도되는 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘 다 N-결합) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-결합)을 포함한다. 헤테로사이클릭기는 벤조 융합 고리계를 포함한다. 비방향족 헤테로사이클은 임의로 1개 또는 2개의 옥소(=0) 부분, 예컨대 피롤리딘-2-온에 의해 치환된다. 일부 실시형태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클의 2개 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시형태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클의 고리는 둘 다 방향족이다.

[0552]

용어 "헤테로아릴" 또는 대안으로 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1개 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴기를 의미한다. 헤테로아릴기의 실례는 모노사이클릭 헤테로아릴 및 바이사이클릭 헤테로아릴을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 피리딘일, 이미다졸일, 피리미딘일, 피라졸일, 트리아졸일, 피라진일, 테트라졸일, 푸릴, 티엔일, 이속사졸일, 티아졸일, 옥사졸일, 이소티아졸일, 피롤일, 피리다진일, 트리아진일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 및 푸라잔일을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오페닐, 인다졸, 벤즈이미다졸, 푸린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 및 프테리딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-4개 N 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 1-4개 N 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-4개 N 원자, 0-10개 원자, 및 0-1개 S 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 1-4개 N 원자, 0-1개 O 원자, 및 0-1개 S 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 C₁-C₉헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 C₁-C₅헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 5 원 또는 6 원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 바이사이클릭 헤테로아릴은 C₆-C₉헤테로아릴이다.

[0553]

"헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로알리사이클릭" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬기이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합된다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 옥사졸리디논일, 피롤리딘일, 테트라히드로푸란일, 테트라히드로티엔일, 테트라히드로피란일, 테트라히드로티오피란일, 피페리딘일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 피페리딘-2-온일, 피롤리딘-2,5-디티온일, 피롤리딘-2,5-디온일, 피롤리딘온일, 이미다졸리딘일, 이미다졸리딘-2-온일, 또는 티아졸리딘-2-온일이다. 용어 헤테로알리사이클릭은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하나, 이들에 한정되지 않는, 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 일 양태에서, 헤테로사이클로알킬은 C₂-C₁₀헤테로사이클로알킬이다. 또 다른 양태에서, 헤테로사이클로알킬은 C₄-C₁₀헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 0-2개 N 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 0-2개 N 원자, 0-2개 O 원자 및 0-1개 S 원자를 함유한다.

[0554]

용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 2개의 원자, 또는 결합이 연결하는 원자가 더 큰 구조의 일부인 것으로 생각될 때 2개의 부분 사이의 화학 결합을 의미한다. 일 양태에서, 본원에서 기재한 기가 결합일 때, 참조된 기는 존재하지 않으며, 이에 의해 결합이 나머지 확인된 기 사이에 형성되게 한다.

[0555]

용어 "부분"은 문자의 특정 세그먼트 또는 작용기를 의미한다. 화학적 부분은 흔히 문자에 매립되거나 매달린 화학적 실체로 인정된다.

[0556]

용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 참조된 기가 할로겐, -CN, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(알킬), -S(=O)₂N(알킬)₂, 알킬, 사이클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폐시드, 아릴설폐시드, 알킬설폐폰, 및 아릴설폐폰으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되는 1개 이상의 추가 기(들)에 의해 임의로 치환되는 것을 의미한다. 일부 다른 실시형태에서, 임의 치환기는 할로겐, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄

알킬), $-C(=O)N(C_1-C_4\text{알킬})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1-C_4\text{알킬})$, $-S(=O)_2N(C_1-C_4\text{알킬})_2$, $C_1-C_4\text{알킬}$, $C_3-C_6\text{사이클로알킬}$, $C_1-C_4\text{플루오로알킬}$, $C_1-C_4\text{헵테로알킬}$, $C_1-C_4\text{알콕시}$, $C_1-C_4\text{플루오로알콕시}$, $-SC_1-C_4\text{알킬}$, $-S(=O)C_1-C_4\text{알킬}$, 및 $-S(=O)_2C_1-C_4\text{알킬}$ 로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, 임의 치환기는 할로겐, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$ 로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, 치환된 기는 이전 기 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다. 일부 실시형태에서, 지방족 탄소 원자(비환식 또는 환식) 위 임의 치환기는 옥소($=O$)를 포함한다.

- [0557] 본원에서 사용되는 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분에 관해 용어 "허용 가능한"은 치료되는 대상의 종합적인 건강에 대한 지속적인 유해 작용이 없다는 것을 의미한다.
- [0558] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절하다"는 단지 예로서, 타깃의 활성을 향상시키는 것, 타깃의 활성을 억제하는 것, 타깃의 활성을 제한하는 것, 또는 타깃의 활성을 연장하는 것을 포함하여, 타깃의 활성을 변경하도록 타깃과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 것을 의미한다.
- [0559] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절 물질"은 타깃과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 의미한다. 상호작용은 작용제, 부분 작용제, 역 작용제, 길항제, 분해제(degrader), 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 조절 물질은 길항제이다. 일부 실시형태에서, 조절 물질은 분해제이다.
- [0560] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하다", "투여하는", "투여", 등은 생물학적 작용의 원하는 부위에 화합물 또는 조성물의 전달을 가능하게 하는데 사용될 수 있는 방법을 의미한다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장 내 경로, 비경구 주사(정맥 내, 피하, 복강 내, 근육 내, 혈관 내 또는 주입을 포함), 국소 및 직장 투여를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 통상의 기술자는 본원에서 기재한 화합물 및 방법으로서 사용될 수 있는 투여 기술에 친숙하다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물 및 조성물은 경구로 투여된다.
- [0561] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "동시 투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제의 투여를 포함하는 것으로 여겨지고, 약품이 같거나 다른 투여 경로에 의해 또는 같거나 다른 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0562] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 투여되는 약품 또는 화합물의 충분한 양을 의미하며, 이는 치료되는 질병 또는 상태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화할 것이다. 결과는 질병의 정후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물계의 임의의 다른 원하는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질병 증상에서 임상적으로 유의한 감소를 제공하는데 필요한, 본원에서 개시한 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에 적합한 "유효"량은 기술, 예컨대 용량 증가 연구를 사용하여 임의로 결정된다.
- [0563] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "강화하다" 또는 "강화하는"은 효능 또는 기간에서 원하는 효과를 증가시키거나 지속하는 것을 의미한다. 따라서 치료제의 효과를 강화하는 것에 관해, 용어 "강화하는"은 효능 또는 기간에서 계에 대한 다른 치료제의 효과를 증가시키거나 지속하는 능력을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "강화 유효량"은 원하는 계에서 또 다른 치료제의 효과를 강화하는데 적합한 양을 의미한다.
- [0564] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학 배합물"은 1종 초과의 활성 성분의 혼합 또는 배합으로부터 얻어지고, 활성 성분의 고정(fixed) 배합물 및 비고정 배합물을 둘 다 포함하는 제품을 의미한다. 용어 "고정 배합물"은 활성 성분, 예를 들어 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 보조 약품(co-agent)이 환자에게 동시에 단일 실체 또는 투여량의 형태로 둘 다 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정 배합물"은 활성 성분, 예를 들어 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 보조 약품이 환자에게 별도 실체로서 동시에, 함께 또는 특정의 개재하는 제한 시간 없이 순차로 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여로 환자의 신체에 2종의 화합물의 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 칙테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.
- [0565] 용어 "키트" 및 "제품"은 동의어로서 사용된다.
- [0566] 용어 "대상" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유동물 강: 인간, 침팬지와 같은 비인간 영장류, 및 다른 유인원과 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개, 및 고양이와 같은 가축; 설치류, 예컨대 래트, 마우스 및 기니아 피그, 등을 포함하는 실험 동물의 임의 구성원을 포함하나, 이들

에 한정되지 않는다. 일 양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0567] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적으로 및/또는 치료적으로, 질병 또는 상태의 적어도 한 증상을 경감하거나, 약화시키거나 개선하거나, 추가 증상을 방지하거나, 질병 또는 상태를 억제하거나, 예를 들어 질병 또는 상태의 발현을 저지하거나, 질병 또는 상태를 완화시키거나, 질병 또는 상태의 퇴행을 야기하거나, 질병 또는 상태가 원인이 된 상태를 완화시키거나, 질병 또는 상태의 증상을 중단하는 것을 포함한다.

약학 조성물

[0569] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 약학 조성물로 제제화된다. 약학 조성물은 약학적으로 사용되는 제제로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 비활성 성분을 사용하여 종래의 방식으로 제제화된다. 적합한 제제는 선택된 투여의 경로에 좌우된다. 본원에서 기재한 약학 조성물의 요약은 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 발견되며, 본원에서 이러한 개시 내용에 대해 참조로서 원용한다.

[0570] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 단독으로 또는 약학적으로 허용 가능한 캐리어, 부형제 또는 희석제와 조합하여, 약학 조성물로 투여된다. 본원에서 기재한 화합물 및 조성물의 투여는 작용 부위에 화합물의 전달을 가능하게 하는 임의 방법에 의해 수행될 수 있다. 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 상태와 질환에 좌우될 수 있지만, 이들 방법은 경장 경로(구강, 위 또는 십이지장 공급관, 직장 콤비 및 직장 관장제를 포함), 비경구 경로(동맥 내, 심장 내, 피 내, 십이지장 내, 골수 내, 근육 내, 골 내, 복강 내, 경막 내, 혈관 내, 정맥 내, 유리체 내, 경막 외 및 피하를 포함하여, 주사 또는 주입), 흡입, 경피, 경점막, 설하, 협측 및 국소(경피, 피부, 관장제, 안약, 귀약, 비강 내, 질 내) 투여를 통한 전달을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 단지 예로서, 본원에서 기재한 화합물은 예를 들어 수술 중 국소 주입, 크림 또는 연고와 같은 국소 도포, 주사, 카테테르, 또는 이식재에 의해 치료가 필요한 영역에 국소로 투여될 수 있다. 투여는 또한 이병 조작 또는 기관의 부위에 직접 주사에 의한 것일 수 있다.

[0571] 일부 실시형태에서, 경구투여에 적합한 약학 조성물은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카시에(cachet) 또는 정제와 같은 분리 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체에 용액 또는 혼탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션으로서 제시된다. 일부 실시형태에서, 활성 성분은 볼러스(bolus), 연질약 또는 페이스트로서 제시된다.

[0572] 경구로 사용될 수 있는 약학 조성물은 정제, 젤라틴으로 제조된 압입형 캡슐, 그 외에 젤라틴과 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의, 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의로 결합제, 불활성 희석제, 또는 윤활, 표면활성제 또는 분산제와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로 활성 성분을 적합한 장치에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 적합한 장치에서 불활성 액체 희석제로 축축해진 분말화 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제는 코팅되거나 금을 내고, 내부에 활성 성분의 지속 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화된다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 투여량으로 있어야 한다. 압입형 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제 및 임의로 안정화제와 혼화하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 유동 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 혼탁될 수 있다. 일부 실시형태에서, 안정화제가 첨가된다. 당의정 코어에 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적으로, 농축된 당 용액이 사용될 수 있으며, 이는 임의로 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보풀 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 확인을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 안료가 첨가될 수 있다.

[0573] 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 주사에 의해, 예를 들어 볼러스 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구 투여용으로 제제화된다. 주사용 제제는 첨가된 보존제와 함께, 단위 제형으로, 예를 들어 앰플로 또는 다용량 컨테이너로 제시될 수 있다. 조성물은 이러한 형태를 유성 또는 수성 비이를 중 혼탁액, 용액 또는 에멀션으로서 취할 수 있으며, 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 배합제를 함유할 수 있다. 조성물은 단위 용량 또는 다용량 컨테이너, 예를 들어 밀봉 앰플과 바이알로 제시될 수 있으며, 분말 형태로 또는 사용 전 즉시 멸균 액 캐리

어, 예를 들어 식염수 또는 멸균 주사용 증류수의 첨가만을 필요로 하는 동결 건조된(친액화) 상태로 보관될 수 있다. 즉시 주사액 및 혼탁액이 이전에 기재한 종류의 멸균 분말, 파립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0574] 비경구 투여용 약학 조성물은 항산화제, 완충제, 정균제 및 제제에 대상 수용자의 혈액과 등장성을 부여하는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비이클은 참깨 유와 같은 지방 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 혼탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 고 농축 용액의 제조를 가능하게 하는 약품을 함유할 수 있다.

[0575] 약학 조성물은 또한 데포제로서 제제화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제제는 이식에 의해(예를 들어 피하로 또는 근육 내로) 또는 근육 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서 예를 들어 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일에서 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지와 제제화될 수 있거나, 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.

[0576] 구강 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 정제, 로젠지, 향정, 또는 종래의 방식으로 제제화된 겔의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 향미 기초 원료에 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0577] 약학 조성물은 또한 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 다른 글리세라이드와 같은 종래의 좌제 베이스를 함유하는, 좌제 또는 정체 관장제와 같은 직장 조성물로 제제화될 수 있다.

[0578] 약학 조성물은 국소로, 즉 비전신 투여에 의해 투여될 수 있다. 이는 표피 또는 구강 외부에 본 발명의 화합물의 도포 및 화합물이 혈류에 상당량 진입하지 않도록 귀, 눈 및 코에 이러한 화합물의 적절 주입을 포함한다. 비교하여, 전신 투여는 경구, 정맥 내, 복강 내 및 근육 내 투여를 의미한다.

[0579] 국소 투여에 적합한 약학 조성물은 겔, 도포제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트와 같은, 피부를 통해 염증 부위로 침투에 적합한 액체 또는 반액체 제제, 및 눈, 귀 또는 코에 투여하는데 적합한 점적제를 포함한다. 활성 성분은 국소 투여에 대해 0.001% 내지 10% w/w, 예를 들어 제제의 1 중량% 내지 2 중량%를 포함한다.

[0580] 흡입에 의한 투여를 위한 약학 조성물은 편리하게도 취입기, 분무기 가압 팩 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 다른 편리한 수단으로부터 전달된다. 가압 팩은 적합한 추진제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 구비함으로써 결정될 수 있다. 대안으로, 흡입 또는 취입에 의한 투여를 위해, 약학 제제는 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물과 적합한 분말 베이스 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은 단위 제형으로, 예를 들어 분말이 흡입기 또는 취입기를 써서 투여될 수 있는, 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 제시될 수 있다.

[0581] 본원에서 기재한 화합물 및 조성물은 특히 상기에 언급한 성분 외에 제제의 형태에 관해 논의가 되고 있는 종래의 다른 약품을 당연히 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 약품은 향미제를 포함할 수 있다.

투여 방법 및 치료 계획

[0583] 일 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 오토탁신 활성의 억제 또는 감소로부터 이익을 얻는 포유동물에서 질병 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에서 본원에서 기재한 질병 또는 상태 중 어느 하나를 치료하는 방법은 본원에서 기재한 1 종 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 활성 대사 상물, 전구 약물, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하는 약학 조성물을 상기 포유동물에 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0584] 특정 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해 투여된다. 특정 치료적 응용 분야에서, 조성물은 이미 질병 또는 상태를 겪고 있는 환자에게 질병 또는 상태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하는데 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도를 위한 유효량은 질병 또는 상태의 중증도와 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우된다. 치료 유효량은 용량 증가 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.

[0585] 예방 응용 분야에서, 본원에서 기재한 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질병, 질환 또는 상태에 걸리기 쉽거나 그렇지 않으면 이들의 위험에 처한 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이

러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중, 등에 좌우된다. 환자에 사용될 때, 이러한 용도를 위한 양은 질병, 질환 또는 상태의 중증도와 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우될 것이다. 일 양태에서, 예방 처치는 이전에 치료되는 질병의 적어도 한 증상을 경험하였고, 현재 차도가 있는 포유동물에게 질병 또는 상태의 복귀를 방지하기 위해, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0586] 환자의 상태가 개선되지 않는 특정 실시형태에서, 의사의 재량으로 환자의 질병 또는 상태의 증상을 경감하거나 그렇지 않으면 제어하거나 제한하기 위해 화합물의 투여는 장기로, 즉 환자의 수명 전체를 포함하여, 연장된 기간 동안 투여된다.

[0587] 환자의 상태가 개선되는 특정 실시형태에서, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소하거나 일시적으로 중단된다(즉, "휴약"). 구체적인 실시형태에서, 휴약의 기간은 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 또는 28일 초과를 포함하여, 2일 내지 1년이다. 휴약 중 용량 감소는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 포함하여, 단지 예로서 10%-100%이다.

[0588] 일단 환자 상태의 개선이 일어났으면, 유지 용량이 필요한 경우 투여된다. 이어서, 구체적인 실시형태에서, 투여량 또는 투여의 빈도, 또는 둘 다는 증상의 함수로서 개선된 질병, 질환 또는 상태가 유지되는 수준으로 감소한다. 그러나 특정 실시형태에서, 환자는 증상의 재발 시 장기적으로 간헐적 처치를 필요로 한다.

[0589] 이러한 양에 상응하는 제공된 약품의 양은 특정 화합물, 질병 상태와 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상 또는 호스트의 신원(예를 들어, 체중, 성별)과 같은 요인에 따라 달라지지만, 그럼에도 예를 들어 투여되는 구체적인 약품, 투여 경로, 치료되는 상태, 및 치료되는 대상 또는 호스트를 포함하여, 케이스를 둘러싸는 특정 상황에 따라 결정된다.

[0590] 그러나 일반적으로 성인 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 1일당 0.01 mg-5000 mg의 범위이다. 일 양태에서, 성인 치료에 사용되는 용량은 1일당 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다. 일 실시형태에서, 바람직한 용량은 편리하게도 단일 용량으로 또는 동시에 또는 적절한 간격에서 투여되는 분할 용량, 예를 들어 1일당 2, 3, 4 이상의 서브 용량으로 제시된다.

[0591] 일 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 적합한 1일 투여량은 체중 당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 1일 투여량 또는 제형에서 활성의 양은 개별 치료 계획에 관해 여러 변수를 기준으로 본원에서 제시한 범위보다 더 낮거나 더 높다. 다양한 실시형태에서, 1일 및 단위 투여량은 사용된 화합물의 활성, 치료될 질병 또는 상태, 투여의 모드, 개별 대상의 조건, 치료되는 질병 또는 상태의 중증도, 및 의사의 판단을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 여러 변수에 따라 변경된다.

[0592] 이러한 치료 계획의 독성과 치료 효능은 LD₅₀ 및 ED₅₀의 결정을 포함하나, 이들에 한정되지 않는, 세포 배양체 또는 실험 동물에서 표준 약학 과정에 의해 결정된다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이며, 이것은 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비로서 표시된다. 특정 실시형태에서, 세포 배양 시험과 동물 연구로부터 얻어지는 데 이터는 인간을 포함하여, 포유동물에서 사용하기 위한 치료 유효 1일 투여량 범위 및/또는 치료 유효 단위 투여량을 제제화하는데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물의 1일 투여량은 최소 독성을 가진 ED₅₀을 포함하는 혈중 농도의 범위 내에 있다. 특정 실시형태에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 사용되는 제형 및 사용되는 투여의 경로에 따른 이러한 범위 내에서 달라진다.

[0593] 일부 실시형태에서, 적합한 생체 내 모델에서 수컷 생식 조직 독성을 평가할 수 있다. 일부 실시형태에서, 수컷 생식 조직 독성은 고환 중량 및/또는 부고환 중량의 감소를 관측함으로써 평가된다. 예를 들어, 적합한 래트 수컷 생식 조직 독성 연구에서, 화합물 (1-5), 라세믹 (1-30) 및 라세믹 (1-33)은 고환 중량에서 바람직하지 못한 감소를 나타냈으며, 반면에 화합물 (1-1) 및 (1-15)는 동일한 효과를 나타내지 않았다. 일부 실시형태에서, 고환 중량에서 감소(체중의 퍼센트로서)가 화합물 (1-1) 및 (1-15)에 대해 300 mpK PO에서 5일간 투여될 때 관찰되지 않았다.

[0594] 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 (a) 포유동물에 전신으로 투여하고/하거나; (b) 포유동물에 경구로 투여하고/하거나; (c) 포유동물에 정맥 내로 투여하고/하거나; (d) 포유동물에 주사에 의해 투여하고/하거나; (e) 포유동물에 국소로 투여하고/하거나; (f) 포유동물에 비전신으로 또는 국소로 투여하는 추가 실시형태가 이전에 언급한 양태 중 어느 하나에 있다.

- [0595] (i) 화합물을 1일 1회 투여하거나; (ii) 화합물을 1일의 기간에 걸쳐 포유동물에 다수 회 투여하는 추가 실시형태를 포함하여, 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가 실시형태가 이전에 언급한 양태 중 어느 하나에 있다.
- [0596] (i) 화합물을 단일 용량으로서 연속으로 또는 간헐적으로 투여하며; (ii) 다중 투여 사이의 시간이 매 6 시간이고; (iii) 화합물을 포유동물에 8 시간마다 투여하며; (iv) 화합물을 포유동물에 12 시간마다 투여하고; (v) 화합물을 포유동물에 4 시간마다 투여하는 추가 실시형태를 포함하여, 화합물의 유효량의 다중 투여를 포함하는 추가 실시형태가 이전에 언급한 양태 중 어느 하나에 있다. 추가 또는 대체 실시형태에서, 방법은 휴약을 포함하며, 여기서 화합물의 투여가 일시적으로 중단되거나 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소하며; 휴약의 종료에, 화합물의 투여가 재개된다. 일 실시형태에서, 휴약의 기간은 2일 내지 1년으로 달라진다.
- [0597] 경우에 따라서는, 본원에서 기재한 1종 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 1종 이상의 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적합하다. 특정 실시형태에서, 약학 조성물은 추가로 1종 이상의 항암제를 포함한다.
- [0598] 일 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물 중 하나의 치료 유효성은 보조제의 투여에 의해 향상된다(즉, 보조제는 홀로 최소 치료 유용성을 가지지만, 또 다른 치료제와 조합하여, 환자에 대한 전체 치료 유용성이 향상된다). 또는, 일부 실시형태에서, 환자가 경험하는 유용성은 본원에서 기재한 화합물 중 하나를 또한 치료 유용성을 가지는 또 다른 약품(또한 치료 계획을 포함하는)과 함께 투여함으로써 증가한다.
- [0599] 구체적인 일 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 제2 치료제와 동시에 투여되며, 여기서 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 제2 치료제는 치료되는 질병, 질환 또는 상태의 상이한 양상을 조절하며, 이로써 치료제 단독 투여보다 더 큰 전체 유용성을 제공한다.
- [0600] 어쨌든, 치료되는 질병, 질환 또는 상태와 관계없이, 환자가 경험하는 전체 유용성은 단순히 2종의 치료제의 상가이거나 환자는 상승 유용성을 경험한다.
- [0601] 특정 실시형태에서, 본원에서 개시한 화합물의 상이한 치료 유효 투여량은 본원에서 개시한 화합물이 1종 이상의 추가 약품, 예컨대 추가 치료 유효 약물, 보조제 등과 조합하여 투여될 때 약학 조성물을 제제화하는데 및/ 또는 치료 계획에 이용될 것이다. 병용 치료 계획에서 사용하기 위한 약물 및 다른 약품의 치료 유효 투여량은 임의로 활성제 자체에 대해 상기에 제시된 수단과 유사한 수단에 의해 결정된다. 또한, 본원에서 기재한 예방/ 치료의 방법은 메트로놈식 투여의 사용을 포함하며, 즉 독성 부작용을 최소화하기 위해 더 빈번한, 더 낮은 용량을 제공한다. 일부 실시형태에서, 병용 치료 계획은 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여가 본원에서 기재한 제2 약품에 의한 치료 전, 동안, 또는 후에 개시되며, 제 약품에 의한 치료 중 어느 때까지 또는 제2 약품에 의한 치료의 종료 후까지 계속되는 치료 계획을 포함한다. 이것은 또한 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 조합하여 사용되는 제2 약품이 동시에 또는 상이한 시기에 및/또는 치료 기간 중 줄어들거나 늘어나는 간격으로 투여되는 치료를 포함한다. 병용 치료는 추가로 환자의 임상 관리를 돋기 위해 몇 번이나 시작하고 중단하는 정기적 치료를 포함한다.
- [0602] 구제를 구하는 상태(들)를 치료하거나, 예방하거나, 경감하는 투여 계획은 다양한 요인(예를 들어, 대상이 겪고 있는 질병, 질환 또는 상태; 대상의 연령, 체중, 성별, 식이법, 및 병상)에 따라 수정된다는 사실이 이해된다. 따라서 어떤 경우에, 실제로 사용되는 투여 계획은 달라지며, 일부 실시형태에서, 본원에서 제시한 투여 계획에서 벗어난다.
- [0603] 본원에서 기재한 병용 요법에 대해, 동시 투여된 화합물의 투여량은 사용된 보조 약물의 형태, 사용된 특정 약물, 치료되는 질병 또는 상태 등에 따라 달라진다. 추가 실시형태에서, 1종 이상의 다른 치료제와 동시에 투여될 때, 본원에서 제공되는 화합물은 1종 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 순차로 투여된다.
- [0604] 병용 요법에서, 다중 치료제(이들 중 하나는 본원에서 기재한 화합물 중 하나이다)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 투여가 동시에이면, 다중 치료제는 단지 예로서 단일의, 통일된 형태로, 또는 다중 형태로(예를 들어, 단일 환제로서 또는 2개의 별도 환제로서) 제공된다.
- [0605] 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 그 외에 병용 요법은 질병 또는 상태의 발생 전, 동안 또는 후에 투여되며, 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 시기는 달라진다. 따라서 일 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 예방약으로서 사용되며, 질병 또는 상태의 발생을 방지하기 위해 상태

또는 질병을 발생하는 성향이 있는 대상에게 연속으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화합물 및 조성물은 증상의 발현 중에 또는 이의 발현 후 가능한 한 빨리 대상에게 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 질병 또는 상태의 발현이 검증되거나 의심된 후 실현 가능한 한 빨리, 그리고 질병의 치료에 필요한 시간 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료에 필요한 기간은 달라지며, 치료 기간은 각 대상의 구체적인 필요성에 맞춰 조정된다. 예를 들어, 구체적인 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물 또는 화합물을 함유하는 제제는 적어도 2주, 약 1 개월 내지 약 5 년간 투여된다.

[0606] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 화학 요법, 호르몬 차단 요법, 방사선 요법, 일클론 항체, 또는 이들의 조합과 병용하여 투여된다.

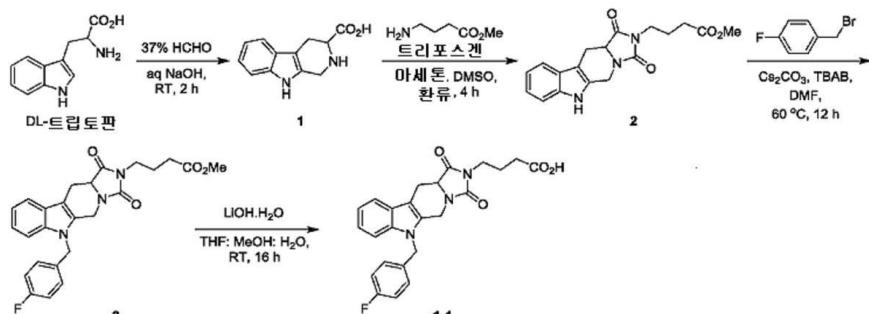
[0607] 화학 요법은 항암제의 사용을 포함한다.

[0608] 일 양태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1종 이상의 항암제와 조합하여 투여되거나 제제화된다.

[0609] 실시예

[0610] 하기 실시예는 예시 목적으로 제공되며, 본원에서 제공되는 특허청구범위를 한정하지 않는다.

[0611] 실시예 1: 4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(1-1)의 합성



[0612]

[0613] 단계 1. 2,3,4,9-테트라히드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(1)의 합성:

[0614] 불활성 분위기 하에 NaOH 수용액(10 mL의 H₂O에서 0.98 g) 내 DL-트립토판 1(5.0 g, 24.5 mmol)의 교반 용액에 37% 포르말린(735 mg, 24.5 mmol)을 실온에서 첨가하여 2 시간 교반하였으며; 가열 환류하여 3 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 6N HCl 수용액(4 mL)에 의해 pH ~5로 중화하였다. 얻어진 침전물을 여과하였고, 물로 세척하였으며, MeOH(2 x 10 mL), CH₂Cl₂(2 x 10 mL)로 분말화하였고, 감압 하에 건조시켜 담황색 고체로서 화합물 1(2.72 g, 51%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.96 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H).

[0615] 단계 2: 메틸 4-(1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)부타노에이트(2)의 합성:

[0616] CH₂Cl₂ 및 포화 NaHCO₃ 수용액(1:1; 20 mL) 중 메틸 4-아미노부타노에이트(300 mg, 1.95 mmol)의 교반 용액에 트리포스Ken(231 mg, 0.78 mmol)을 0°C에서 첨가하였고, 30분간 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 가온하여 30분간 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액(10 mL)로 희석하였고, CH₂Cl₂(3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하였고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켜, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제 이소시아네이트를 얻었다.

[0617] 미정제 이소시아네이트(225 mg)를 불활성 분위기 하에 아세톤 및 DMSO(2.5:1, 14 mL)에 용해시켰고, 실온에서 화합물 1(340 mg, 1.57 mmol)을 첨가하였으며; 가열 환류하여 4 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(2 x 20 mL)로서 추출하였다. 모은 유기 추출

물을 염수(20 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 3-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 담황색 고체로서 화합물 2(314 mg, 58%)를 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.01 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H); LC-MS (ESI): 97.8%; m/z 340.4 ($\text{M} - \text{H}^-$); (칼럼: X 셀렉트(Select) C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 3.25 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0618]

단계 3: 메틸 4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)부타노에이트(3)의 합성:

[0619]

불활성 분위기 하에 DMF (10 mL) 중 화합물 2(150 mg, 0.44 mmol)의 교반 용액에 실온에서 브롬화 4-플루오로벤질(0.08 mL, 0.66 mmol), Cs_2CO_3 (286 mg, 0.88 mmol), TBAB(7 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였고; 60°C로 가열하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 30-40% EtOAc /헥산을 사용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정하여 담황색 고체로서 화합물 3(151 mg)을 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 6H), 5.42 (q, J = 17.2 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H); LC-MS (ESI): 67.5%; m/z 450.5 ($\text{M} + \text{H}^+$); (column: X Select C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 3.71 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min)

[0620]

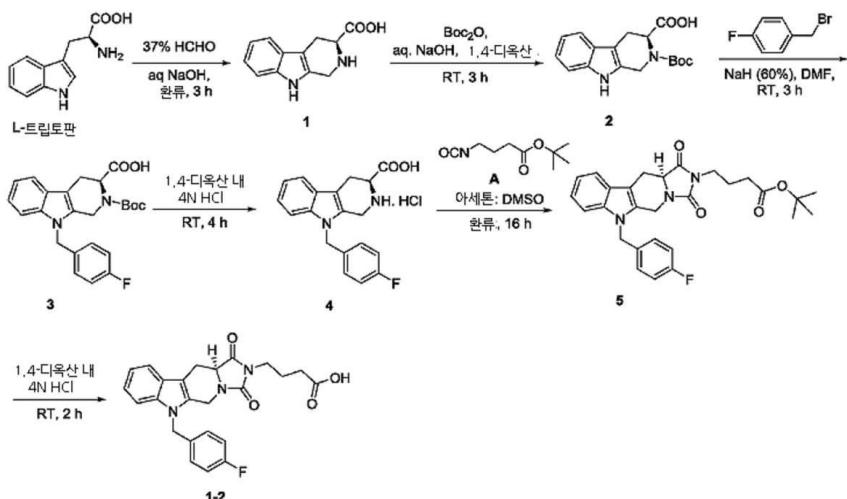
단계 4: 4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산의 합성:

[0621]

불활성 분위기 하에 $\text{THF}:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (3:1:1, 5 mL) 중 화합물 3(35 mg, 0.077 mmol)의 교반 용액에 실온에서 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (9 mg, 0.22 mmol)를 첨가하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하였고, 1N HCl 수용액으로 pH~3으로 산성화한 다음 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 50-60% EtOAc /헥산을 사용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 표제 화합물 1-1(8 mg, 23%)을 담황색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.06 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 6H), 5.42 (q, J = 16.8 Hz, 2H; ABX 패턴), 4.91 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H); MS (ESI): m/z 436.8 ($\text{M} + \text{H}^+$); UPLC: 85.6%; (칼럼: 액큐티(Acquity) BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μm); RT 2.42 min; ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min).

[0622]

실시예 2: (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(1-2)의 합성



[0623]

단계 1: (S)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(1)의 합성:

[0624]

출발 물질로서 DL-트립토판 대신에 L-트립토판을 사용한 것을 제외하고, 실시예 1, 단계 1의 과정 후, 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.90 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 16.0 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H); LC-MS (ESI): 95.3%; m/z 217.2 (M + H^+); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 1.68 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0625]

단계 2: (S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(2)의 합성:

[0626]

불활성 분위기 하에 1,4-디옥산(150 mL) 중 화합물 1(9.0 g, 41.6 mmol)의 교반 용액에 실온에서 수(75 mL) 중 NaOH 용액(3.4 g, 83.3 mmol), Boc-무수물(11.0 g, 49.99 mmol)을 첨가하여 3 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(40 mL)로서 회석하고, 시트르산 용액으로 산성화하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 물(2 x 15 mL)로 세척하고, *n*-펜탄(2 x 10 mL)으로 분말화한 다음 감압 하에 건조시켜 화합물 2(8.0 g, 61%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.75 (br s, 1H), 10.87 (s, 1/2H), 10.82 (s, 1/2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.15-5.03 (m, 1H), 4.71 (t, J = 16.5 Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 1.47 (s, 9 X 1/2H), 1.44 (s, 9 X 1/2H); LC-MS (ESI): 99.4%; m/z 315.3 (M - H^+); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 2.56 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0627]

단계 3: (S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(3)의 합성:

[0628]

불활성 분위기 하에 DMF(150 mL) 중 화합물 2(4.0 g, 12.65 mmol)의 교반 용액에 NaH(광유 중 60%; 1.1 g, 27.84 mmol)를 30 분간 천천히 첨가한 후, 브롬화 4-플루오로벤질(2.9 g, 15.34 mmol)을 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 3 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(40 mL)로서 회석하고, 시트르산으로 산성화한 다음 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 15-20% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 화합물 3(2.3 g, 43%)을 얇은 갈색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.80 (br s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.13-7.00 (m, 6H), 5.41-5.28 (m, 2H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.44-4.29 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 1.43 (s, 9 X 1/2H), 1.41 (s, 9 X 1/2H); LC-MS (ESI): 95.7%; m/z 423.5 (M - H^+); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 2.1 mm, 1.7 μm); RT 3.10 min; 5 mM NH_4OAc (aq.): ACN; 0.8 mL/min); UPLC: 96.5%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μm); RT 2.80 min; ACN: 0.025% TFA (aq.); 0.5 mL/min; 키랄 HPLC: 98.6%, R_t = 4.35 min (키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA, (B)

THF:MeOH (80:20), (A:B = 75:25); 유량: 1.0 mL/min); **ee:** 100%

[0630] **단계 4:** (S)-9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-3-카르복실산 염산염(4)의 합성:

불활성 분위기 하에 실온에서 화합물 3(1.0 g, 2.35 mmol)을 1,4-디옥산 용액(20 mL) 중 4*M* HCl에 첨가하여 4시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 트리에틸 아민으로 염기화한 다음 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 *n*-펜тан(2 x 5 mL)으로 분말화하여 화합물 4(500 mg, 59%)를 얇은 갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 6H), 5.33 (s, 2H), 4.25 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H); LC-MS (ESI): 94.0%; *m/z* 325.4 (M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 2.68 min; 5 mM NH₄OAc (aq.): ACN; 0.8 mL/min).

[0632] **단계 5:** *tert*-부틸 4-이소시아네이토부타노에이트(A)의 합성:

불활성 분위기 하에 CH₂Cl₂(10 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-아미노부타노에이트(300 mg, 1.53 mmol)의 교반 용액에 트리포스젠(182 mg, 0.61 mmol)을 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 1시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(25 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물 A(250 mg)를 얇은 녹색 액체로서 얻었다. 이 미정제 물질을 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0634] **단계 6:** *tert*-부틸 (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)부타노에이트(5)의 합성:

불활성 분위기 하에 아세톤: DMSO(2:1, 24 mL) 중 화합물 4(300 mg, 0.92 mmol)의 교반 용액에 실온에서 A(171 mg)를 첨가하였고; 가열 환류하여 16시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(25 mL)로 세척하여 EtOAc(2 x 30 mL)로서 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 10% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 화합물 5(110 mg, 24%)를 얇은 녹색 결죽한 시럽으로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 6H), 5.43 (q, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.99 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); LC-MS (ESI): 98.4%; *m/z* 435.9 (M⁺ - (-CMe₃)); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.41 min; 0.05% TFA (aq.): ACN; 0.8 mL/min).

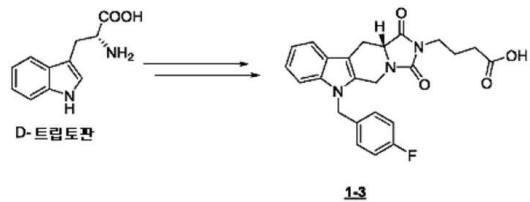
[0636] **단계 7:** (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*,5*H*,6*H*)-일)부탄산의 합성:

불활성 분위기 하에 실온에서 화합물 5(90 mg, 0.18 mmol)를 1,4-디옥산(4 mL) 중 4*N* HCl의 용액에 첨가하여 2시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(15 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(15 mL), 염수(15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 *n*-헥산(2 x 5 mL)으로 분말화하여 표제 화합물 1-2(60 mg, 75%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16-6.98 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 4.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 434.2 (M - H⁻); UPLC: 95.8%; (칼럼: 액큐티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.40 min; ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min; 키랄 HPLC: 93.9%, R_t = 14.21 min (키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA, (B) THF:MeOH (80:20), (A:B = 75:25); 유량: 1.0 mL/min);

ee: 94.2%

[0638]

실시예 3: *(R)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일*부탄산(1-3)의 합성



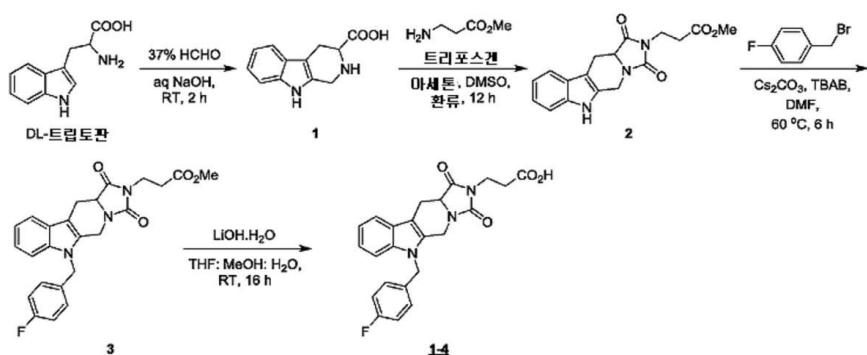
[0639]

[0640]

L-트립토판 대신에 D-트립토판을 사용한 것을 제외하고 실시예 2의 과정 후, 표제 화합물 **1-3**을 회백색 고체로서 제조하였다. ^1H NMR 데이터는 **1-2** 데이터와 동일하며; MS (ESI): m/z 436.3 ($\text{M} + \text{H}^+$); UPLC: 95.7%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.39 min; ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min; 키랄 HPLC: 96.5%, R_t = 12.81 min (키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) n-헥산 내 0.1% TFA, (B) THF:MeOH (80:20), (A:B = 75:25); 유량: 1.0 mL/min); ee: 100%

[0641]

실시예 4: *3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일*프로판산(1-4)의 합성



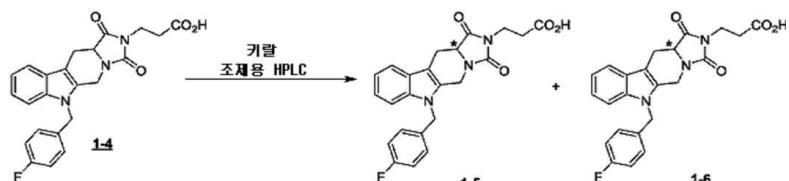
[0642]

[0643]

단계 2에서 메틸 4-아미노부타노에이트 대신에 메틸 3-아미노프로파노에이트를 사용하는 것을 제외한 실시예 1에 대한 과정 후, 표제 화합물 **1-4**를 담황색 고체로서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.01 (m, 6H), 5.34 (s, 2H), 4.95 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 3.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.67 (d, J = 7.2 Hz, 2H); MS (ESI): m/z 422.6 ($\text{M} + \text{H}^+$); HPLC: 85.5%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.37 min; ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min).

[0644]

실시예 5: *3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일*프로판산(1-5; 거울상 이성질체 A) 및 *3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일*프로판산(1-6; 거울상 이성질체 B)의 합성



[0645]

라세미체 1-4로부터 2개 거울상 이성질체의 분리

[0646]

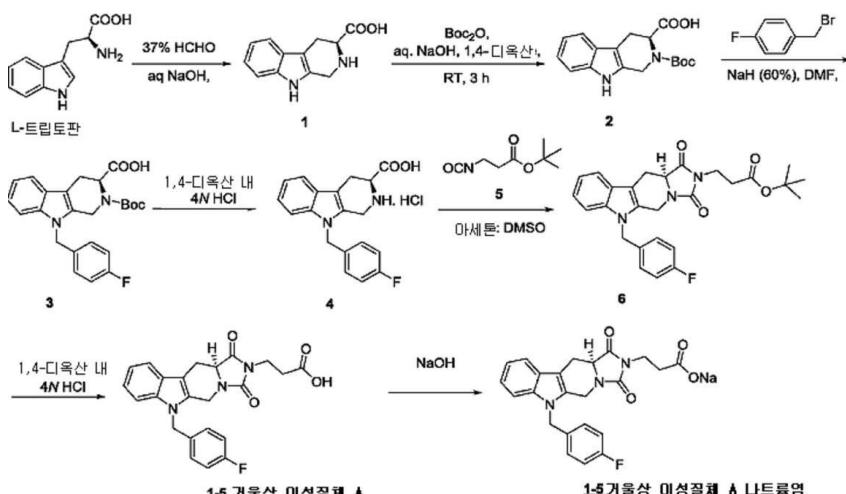
120 mg의 97% HPLC 순도를 가진 화합물 **1-4**(실시예 4)을 키랄 조제용 HPLC 정제(칼럼: 키랄파 IB, 250 x 20 mm; 이동상 (A): n-헥산 내 0.1% TFA; 이동상 (B): CH_2Cl_2 : MeOH (50: 50); 용리제 (A:B) = 80:20; 유량: 15 mL/min) 처리하여 거울상 이성질체 A **1-5**(15 mg) 및 거울상 이성질체 B **1-6**(13 mg)을 제공하였다.

[0648] 거울상 이성질체 A **1-5**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 테이터는 라세미체 **1-4**와 동일하며; MS (ESI): *m/z* 422.3 (M + H⁺); HPLC: 80.1%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.37 min; ACN: 0.025% TFA (Aq); 0.5 mL/min; 키랄 HPLC: 83.0%; R_t = 14.18 min (키랄팍 IB, 250 x 4.6 mm, 5 μ m); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA (B) CH₂Cl₂: MeOH (50: 50) (A:B = 80:20); 유량: 1.0 mL/min); ee: 100%.

[0649] 이 물질은 단계 5에서 *tert*-부틸 4-아미노부타노에이트 염산염 대신에 *tert*-부틸 β -알라닌 에스테르 · HCl을 사용한 것을 제외한 실시예 2에 기재한 과정 후 L-트립토판으로부터 제조된 화합물과 동일하다.

[0650] 거울상 이성질체 B **1-6**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 테이터는 라세미체 **1-4**와 동일하며; MS (ESI): *m/z* 422.3 (M + H⁺); UPLC: 98.8%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.38 min; ACN: 0.025% TFA (Aq); 0.5 mL/min; 키랄 HPLC: 98.9%, R_t = 16.74 min (키랄팍 IB, 250 x 4.6 mm, 5 μ m); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA (B) CH₂Cl₂: MeOH (50:50) (A:B = 80:20); 유량: 1.0 mL/min); ee: 97.9%.

[0651] (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(1-5; 거울상 이성질체 A)의 대체 제조:



[0652]

[0653] 단계 1: (S)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(1)의 합성:

[0654] 포름알데히드(37% 수용액, 39.7 mL, 490 mmol)를 수성 NaOH(200 mL의 H₂O 중 19.6 g, 490 mmol) 내 L-트립토판의 교반 용액에 첨가하여 2 시간 교반하였다. 혼합물을 가열 환류하여 3.5 시간 교반하였다. 혼합물을 50°C로 냉각시켰고, 6.0 M HCl_(aq) 용액으로 pH 5-6으로 조심스럽게 산성화하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하였다. 플라스크를 열로부터 꺼내 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과하였고, 물로 세척하였다. 고체를 THF(800 mL)에 재현탁시켰고, 실온에서 1 시간 교반한 다음, 여과하여 화합물 **1**(101.3 g, 95%)을 베이지색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.93 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H); LC-MS [M + H⁺] 217].

[0655] 단계 2: (S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(2)의 합성:

[0656] 물(470 mL)에 용해된 K₂CO₃(129.5 g, 937 mmol)을 0°C에서 THF(470 mL) 중 (S)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(**1**; 101.3 g, 468 mmol) 및 디-*tert*-부틸 디카르보네이트(122.7 g, 562 mmol)의 교반 용액에 부었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날 THF를 감압 하에 제거하였고, 남은 잔류물을 포화 시트르산 용액으로 pH 3-4로 조심스럽게 산성화하였다. 침전체를 여과하고, 물로 세척하여 화합물 **2**(143.5 g, 97 %)를 베이지색 분말로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.75 (br s, 1H), 10.88 (s, 1/2H), 10.83 (s, 1/2H), 7.40 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.69

(t, 1H), 4.45–4.29 (m, 1H), 3.30–3.23 (m, 1H), 2.98–2.88 (m, 1H), 1.46 (s, 9 X 1/2H), 1.42 (s, 9 X 1/2H); **LC-MS** [M + H⁺ 317].

[0657] **단계 3:** (S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-파리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(3)의 합성:

[0658] DMF(630 mL) 내 산 2(20.0 g, 63.2 mmol)를 탈기하였고, 플라스크를 냉수조에서 냉각시켰다. NaH(광유 중 60%; 7.8 g, 196.0 mmol)를 0°C에서 45 분간에 걸쳐 일부분씩 천천히 첨가하여 1 시간 교반하였다. 브롬화 4-플루오로벤질(8.7 mL, 69.5 mmol)을 0°C에서 45 분간에 걸쳐 적가하여 1.5 시간 교반하였다. 반응물을 물로 급랭하였다. 혼합물을 물(1.8 L)로 희석하여 EtOAc(1 L)로 세척하였다. 수성 층을 고체 시트르산으로 pH 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 물(900 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하였다. 0–30 % EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 미정제물을 정제하여 고체를 제공하였다. 고체를 10 % CH₂Cl₂/헥산으로 세척하여 산 3(19.5 g, 72 %)을 백색 분말로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.81 (br s, 1H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.13–6.97 (m, 6H), 5.41–5.28 (m, 2H), 5.14–5.03 (m, 1H), 4.66–4.58 (m, 1H), 4.42–4.27 (m, 1H), 3.32–3.28 (m, 1H), 3.06–2.96 (m, 1H), 1.40 (s, 9 X 1/2H), 1.39 (s, 9 X 1/2H); **LC-MS** [M + H⁺ 425].

[0659] **단계 4:** (S)-9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-파리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(4)의 합성:

[0660] 산 3(18.9 g, 44.5 mmol), 1,4-디옥산 용액(56 mL, 222.7 mmol) 내 4M HCl, 및 1,4-디옥산(85 mL)을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물(200 mL)로 희석하였고, Et₃N에 의해 pH 7로 중화하였다. 물(400 mL)을 첨가하여, 혼합물을 30 분간 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물(300 mL)로 세척하여 아미노산 4(13.0 g, 90 %)를 담황색 분말로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.95 (br s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.14–6.99 (m, 6H), 5.33 (s, 2H), 4.24 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.63–3.58 (m, 1H), 3.17–3.10 (m, 1H), 2.86–2.81 (m, 1H); **LC-MS** [M + H⁺ 325].

[0661] **단계 5:** tert-부틸 3-이소시아네이토프로파이트(5)의 합성:

[0662] CH₂Cl₂(240 mL) and 포화 NaHCO_{3(aq)} 용액(240 mL) 중 β-알라닌 tert-부틸 에스테르 염산염(13.0, 71.6 mmol)을 탈기하였고, 플라스크를 냉수조에서 냉각시켰다. 트리포스센(21.2 g, 71.6 mmol)을 불활성 분위기 하에 0°C에서 한 부분으로 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 실온으로 2.5 시간에 걸쳐 교반하였다. 반응물을 물(500 mL)로 희석하였고, 분리 칼때기로 부었다. 층을 분리하여 수성 층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물 5(11.5 g)를 황색 액체로서 얻었다. 이 미정제 물질을 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.53 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0663] **단계 6:** tert-부틸 (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로파노에이트(6)의 합성:

[0664] 응축기가 구비된 1 L 등근 바닥 플라스크 내 아미노산 4(21.0 g, 64.7 mmol) 및 무수 DMA(260 mL)를 탈기하였다. tert-부틸 3-이소시아네이토프로파이트(5)(11.1 g, 64.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100°C로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하였고, 물(1.25 L) 및 염수(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 물(900 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켰다. 10 % EtOAc/CH₂Cl₂에 의한 실리카 젤 칼럼을 통해 미정제 물질을 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축하여 고체를 제공하였다. 고체를 10 % CH₂Cl₂/헥산으로 세척하여 에스테르 6(25.9 g, 84 %)을 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.16–7.02 (m, 6H), 5.42 (q, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.41–4.30 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.31–3.23 (m, 1H), 2.77–2.68 (m, 1H), 1.34 (s, 9H); **LC-MS** [M + H⁺ 478].

[0665] **단계 7:** (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-

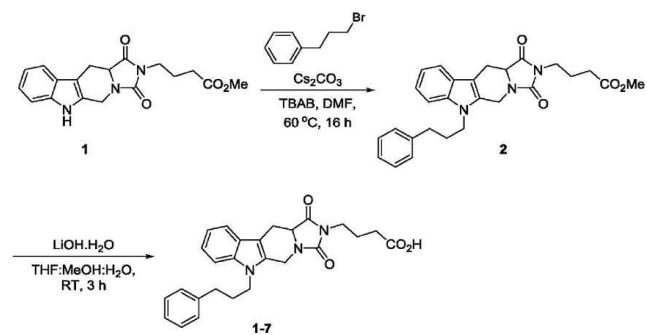
b]인돌-2(3H)-일)프로판산(1-5; 거울상 이성질체 A)의 합성:

[0666] **tert-부틸 에스테르 6(20.0 g, 41.9 mmol)**을 실온에서 1,4-디옥산(100 mL) 내 4N HCl의 용액에 첨가하여 6 시간 교반하였다. 반응물을 빙냉수(1 L)로 희석하였고, EtOAc(2 x 150 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 세척하고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 0~70 % EtOAc/헥산을 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 미정제물을 정제하였다. 모은 분획을 감압 하에 농축하여 담황색 발포체(16.4 g)를 제공하였다. 발포체를 이소프로필 아세테이트(75 mL)에 용해시킨 다음 에테르(75 mL)를 첨가하였다. 펜탄(10 mL)을 용액에 첨가하였고, 침전물이 형성될 때까지 초음파 분해하였다. 펜탄(100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 교반하였다. 고체를 여과하고, 이소프로필 아세테이트:에테르:펜탄(150 mL, 1:1:1.5)으로 세척하여 (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(1-5)(12.8 g, 72 %)을 백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.37 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.15~7.02 (m, 6H), 5.42 (q, 2H), 4.89 (d, 1H), 4.40~4.30 (m, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.32~3.22 (m, 1H), 2.79~2.70 (m, 1H), 2.56~2.54 (m, 2H); LC-MS [$\text{M} + \text{H}^+$ 422].

[0667] **단계 8: (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산 나트륨염(1-5 나트륨염)의 합성:**

[0668] 첨가 칼때기가 구비된 2 L 둑근 바닥 플라스크에서 테트라하이드로푸란(960 mL)에 용해된 (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(1-5)(40.35 g, 95.7 mmol)을 탈기하였고, 빙수조에서 냉각시켰다. 1M NaOH(86.2 mL, 86.2 mmol)를 0°C에서 3 시간에 걸쳐 적가하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산 나트륨염(1-5 나트륨염; 42.4 g, 100 %)을 담황색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.16~7.02 (m, 6H), 5.40 (q, 2H), 4.89 (d, 1H), 4.36~4.28 (m, 2H), 3.56~3.49 (m, 2H), 3.27~3.20 (m, 1H), 2.76~2.67 (m, 1H), 2.17~2.11 (m, 2H); LC-MS [$\text{M} + \text{H}^+$ 422].

[0669] **실시예 6: 4-(1,3-디옥소-6-(3-페닐프로필)-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(1-7)의 합성**



[0670]

[0671] **단계 1: 메틸 4-(1,3-디옥소-6-(3-페닐프로필)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)부타노에이트(2)의 합성:**

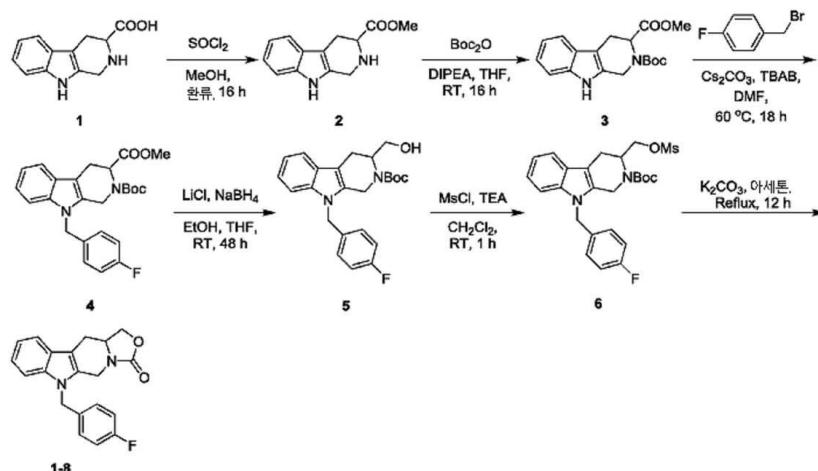
[0672] 불활성 분위기 하에 DMF(1 mL) 중 메틸 4-(1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)부타노에이트 1(실시예 1, 단계 2; 100 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (190 mg, 0.58 mmol), TBAB(4 mg, 0.014 mmol) 및 (3-브로모프로필)벤젠(0.05 mL, 0.35 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 60°C로 가열하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL)로 희석한 다음 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 7~10% EtOAc/헥산을 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 화합물 2(22 mg, 16%)를 황색 결각한 시럽으로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29~7.26 (m, 2H), 7.20~7.17 (m, 3H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.44~4.37

(m, 2H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H); LC-MS (ESI): 89.2%; m/z 460.6 ($M + H^+$); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.04 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0673] 단계 2: 4-(1,3-디옥소-6-(3-페닐프로필)-11,11a-디하드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산의 합성:

불활성 분위기 하에 THF:MeOH:H₂O(3:1:1, 2.5 mL) 중 화합물 2(21 mg, 0.045 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O(6 mg, 0.14 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 3 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, 1N HCl 수용액에 의해 pH~2로 산성화한 다음 CH₂Cl₂(2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 *n*-펜тан(2 x 5 mL)으로 분말화하여 표제 화합물 1-7(8 mg, 40%)을 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.05 (br s, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 4H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.44-4.36 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H); LC-MS (ESI): 85.71%; m/z 446.5 ($M + H^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 3.00 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min); UPLC: 88.2%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.59 min; ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min.

[0675] 실시예 7: 6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하드로옥사졸로[3',4':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(1H)-온(1-8)의 합성



[0676]

[0677] 단계 1: 메틸 2,3,4,9-테트라하드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-카르복실레이트(2)의 합성:

불활성 분위기 하에 MeOH(50 mL) 중 2,3,4,9-테트라하드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산 1(실시예 1, 단계 1; 4.0 g, 18.5 mmol)의 교반 용액에 염화티온일(10 mL)을 실온에서 첨가하였고; 가열 환류하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(40 mL)로 희석하였고, 포화 NaHCO₃ 수용액을 사용하여 pH를 ~9로 조정하였으며, EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(35 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 화합물 2(4.2 g, 99%)를 무색 시럽으로서 얻었다.

[0679] 단계 2; 2-(tert-부틸) 3-메틸 1,3,4,9-테트라하드로-2H-페리도[3,4-b]인돌-2,3-디카르복실레이트(3)의 합성:

[0680] 불활성 분위기 하에 THF(30 mL) 중 화합물 2(4.2 g, 18.3 mmol)의 교반 용액에 디이소프로필에틸아민(3.18 mL, 18.3 mmol) 및 Boc-무수물(3.58 mg, 16.4 mmol)을 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 35 mL)로 추출하였다. 모은 유기

추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 10–15% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 화합물 **3**(3.7 g, 61%)을 담황색 오일로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.89 (s, 1/2H), 10.84 (s, 1/2H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.27–5.14 (m, 1H), 4.77–4.70 (m, 1H), 4.44–4.30 (m, 1H), 3.57 (s, 3/2H), 3.56 (m, 3/2H), 3.28–3.26 (m, 1H), 3.03–2.97 (m, 1H), 1.48–1.43 (m, 9H); LC-MS (ESI): 94.6%; m/z 329.3 ($\text{M} - \text{H}^-$); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 3.80 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0681]

단계 3: 2-(*tert*-부틸) 3-메틸 9-(4-플루오로벤질)-1,3,4,9-테트라하이드로-2*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-2,3-디카르복실레이트(4)의 합성:

[0682]

불활성 분위기 하에 DMF(25 mL) 중 화합물 **3**(3.7 g, 11.2 mmol)의 교반 용액에 브롬화 4-플루오로벤질(2.1 mL, 16.8 mmol), Cs_2CO_3 (7.28 g, 22.4 mmol) 및 TBAB(181 mg, 0.56 mmol)를 실온에서 첨가하였고; 60°C로 가열하여 18 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 냉수(40 mL)로 희석한 다음 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 10–15% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 3.65 g의 화합물 **4**를 63%의 순도로서 제공하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 취했다.

[0683]

단계 4: *tert*-부틸 9-(4-플루오로벤질)-3-(히드록시메틸)-1,3,4,9-테트라하이드로-2*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-2-카르복실레이트(5)의 합성:

[0684]

불활성 분위기 하에 DMF(25 mL) 중 무수 LiCl(767 mg, 18.26 mmol)의 교반 용액에 NaBH_4 (694 mg, 18.26 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 1 시간 교반하였다. 여기에, 무수 THF(20 mL) 내 화합물 **4**(1.6 g)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 48 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(30 mL)로 희석하여 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 15–20% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 화합물 **5**(997 mg)를 무색 점성 오일로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.14–7.01 (m, 6H), 5.36–5.29 (m, 2H), 4.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.56–4.51 (m, 1H), 4.04–4.01 (m, 2H), 2.85–2.81 (m, 2H), 1.43–1.36 (m, 9H); LC-MS (ESI): 97.02%; m/z 411.5 ($\text{M} + \text{H}^+$); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.33 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0685]

단계 5: *tert*-부틸 9-(4-플루오로벤질)-3-(((메틸설폰일)옥시)메틸)-1,3,4,9-테트라하이드로-2*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-2-카르복실레이트(6)의 합성:

[0686]

불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (8 mL) 중 화합물 **5**(150 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.13 mL, 0.91 mmol), 염화메탄설폰일(0.03 mL, 0.36 mmol)을 2분간 실온에서 적가하여 1 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제 화합물 **6**(130 mg, 미정제물)을 담황색 반고체로서 얻었다. 미정제물을 추가 정제 없이 다음 단계에 전달하였다.

[0687]

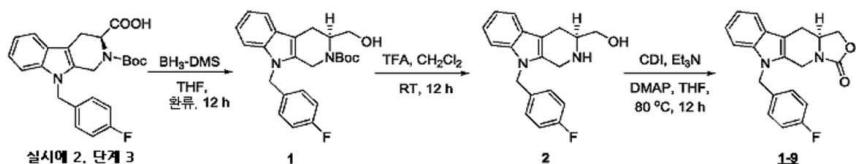
단계 6: 6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로옥사졸로[3',4':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-3(1H)-온의 합성:

[0688]

불활성 분위기 하에 아세톤(10 mL) 중 화합물 **6**(130 mg, 0.26 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(220 mg, 1.59 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 가열 환류하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 20–30% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 표제 화합물 **1-8**(40 mg, 45

%)을 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 4.74-4.64 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H); MS (ESI): m/z 336.9 (M^+); UPLC : 99.2%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.53 min; ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min).

[0689] 실시예 8: (S)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로옥사졸로[3',4':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(1H)-온(1-9)의 합성



[0690] 실시예 2. 단계 3

[0691] 단계 1: tert-부틸 (S)-9-(4-플루오로벤질)-3-(하드록시메틸)-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-페리도[3,4-b]인돌-2-카르복실레이트(1)의 합성:

불활성 분위기 하에 건조 THF(20 mL) 중 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(실시예 2, 단계 3; 500 mg, 1.17 mmol)의 교반 용액에 $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (에테르에서 5M, 0.75 mL, 3.53 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 80°C로 가열하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(20 mL)로 급랭시켜 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 10-15% EtOAc /헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 1(370 mg, 77%)을 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 4H), 5.20 (br s, 2H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 1.47 (s, 9H); LC-MS (ESI): 95.8%; m/z 411.3 ($M + H^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 x 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.10 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min); UPLC : 93.4%; (칼럼: 이클립스(Eclipse)-XDB-C18 (150 x 4.6 mm, 5 μ m); RT 11.69 min; ACN: 5 mM NH_4OAc ; 1.0 mL/min); 키랄 HPLC: 95.6%, R_t = 5.13 min (키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μ m); 이동상 (A) n -헥산 내 0.1% DEA (B) CH_2Cl_2 :MeOH (50:50); (A:B = 80:20); 유량: 1.0 mL/min).

[0693] 단계 2: (S)-(9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-일) 메탄올(2)의 합성:

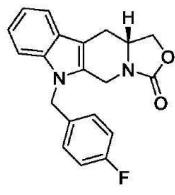
[0694] 불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 1(130 mg, 0.31 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.5 mL)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 화합물 1(150 mg)을 황색 오일로서 제공하였다. 얻어진 물질을 정제 없이 다음 반응을 위해 취했다.

[0695] 단계 3: (S)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로옥사졸로[3',4':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(1H)-온(1-9)의 합성:

[0696] 건조 THF(20 mL) 중 화합물 2(75 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 CDI(39 mg, 0.24 mmol), Et_3N (73 mg, 0.72 mmol) 및 DMAP(5.9 mg, 0.04 mmol)를 불활성 분위기 하 0°C에서 첨가하였고; 80°C로 가열하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(15 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 15-20% EtOAc /헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 표제 화합물 1-9(12 mg, 15%)를 무색 오일로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 4H), 5.26 (q, $J = 16.8$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H); LC-MS (ESI): 99.0%; m/z 337.3 ($M + H^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 x 3.0 mm, 3.5 μ m);

RT 4.47 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min); UPLC: 94.2%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.53 min; ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min; 키랄 HPLC: 85.1%, R_t = 10.47 min (키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μ); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% DEA, (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50); (A:B = 80:20); 유량: 1.0 mL/min); ee = 100%.

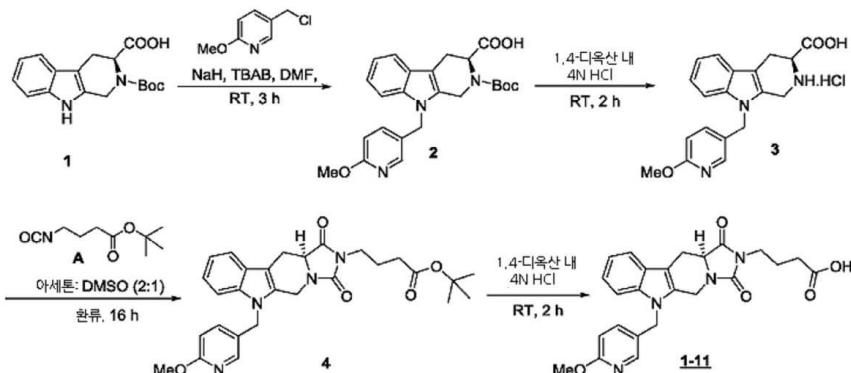
[0697] 실시예 9: (R)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로옥사졸로[3',4':1,6]파리도[3,4-b]인돌-3(1H)-온(1-10)의 합성



1-10

단계 1에서 (R)-2-(tert-부톡시카르보닐)-9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-파리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산을 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-파리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산 대신에 사용한 것을 제외하고, 실시예 8의 과정 후, 표제 화합물 1-10을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.73-4.63 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H); LC-MS (ESI): 95.0%; m/z 337.3 (M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.47 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min); HPLC: 97.4%; (칼럼: 이클립스-XDB-C18 (150x4.6 mm, 5 μ m); RT 10.83 min; ACN: 5 mM NH₄OAc (aq); 1.0 mL/min); 키랄 HPLC: 96.3%, R_t = 11.17 min (키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μ m); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% DEA (B) CH₂Cl₂:MeOH (50:50); (A:B = 80:20); 유량: 1.0 mL/min); ee = 100%.

[0700] 실시예 10: (S)-4-(6-((6-메톡시파리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)부탄산(1-11)의 합성



[0701]

단계 1: (S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-9-((6-메톡시파리딘-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-파리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(2)의 합성:

[0703] DMF(5 mL) 중 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-파리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(1)(실시예 2, 단계 2; 1.0 g, 3.16 mmol)을 DMF(15 mL) 내 NaH(광유에서 60%; 278 mg, 6.95 mmol)에 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하여 30 분간 교반하였다. 여기에, 5-(클로로메틸)-2-메톡시파리딘(596 mg, 3.79 mmol)을 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하고, TBAB(25 mg)를 첨가하여 3 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 냉수(20 mL)로 급랭시켜 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 30-40% EtOAc/헥산을 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 화합물 2(1.2 g, 86%)를 얇은 각색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.83 (br s, 1H), 7.95 (s, 1/2H), 7.91 (s, 1/2H), 7.52-7.47 (m,

2H), 7.34–7.30 (m, 1H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37–5.25 (m, 2H), 5.14–5.05 (m, 1H), 4.75–6.68 (m, 1H), 4.49–4.36 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.00–2.94 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); **MS (ESI):** m/z 436.2 ($M - H^-$); **HPLC:** 99.0%; (칼럼: 이클립스-XDB-C18 (150 x 4.6 mm, 5 μ m); RT 7.95 min; ACN: 5 mM NH₄OAc (aq); 1.0 mL/min).

[0704] **단계 2:** (*S*)-9-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-3-카르복실산 염산염 (3)의 합성:

화합물 2(150 mg, 0.34 mmol)를 1,4-디옥산 용액(4 mL) 내 4*N* HCl에 불활성 분위기 하에 용해시켜 실온에서 2시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하였다. 얻어진 고체를 여과하고, EtOAc(2 x 10 mL)로 세척한 다음 감압 하에 건조시켜 화합물 2(100 mg, 78%)를 얇은 갈색 고체로서 제공하였다. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 14.20 (br s, 1H), 10.03 (br s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.57–7.54 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.56–4.51 (m, 2H), 4.38–4.34 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.37–3.32 (m, 1H), 3.08–3.05 (m, 1H); **LC-MS (ESI):** 95.8%; m/z 338.3 ($M + H^+$); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 x 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 3.02 min; 5 mM Aq. NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0706] **단계 3:** *tert*-부틸 (*S*)-4-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)부타노에이트(4)의 합성:

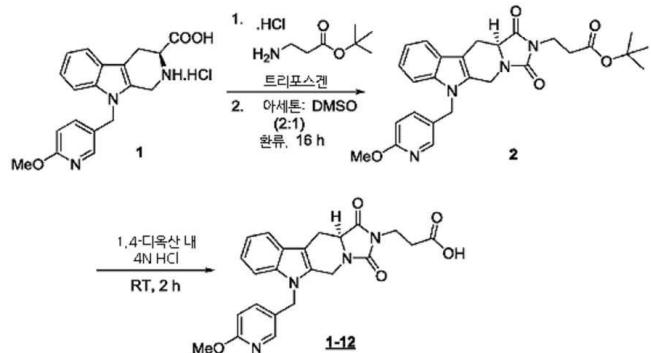
불활성 분위기 하에 아세톤:DMSO(2:1, 7.5 mL) 중 화합물 3(100 mg, 0.26 mmol)의 교반 용액에 *tert*-부틸 4-아시아네이토부타노에이트(A)(100 mg)를 실온에서 첨가하였고; 가열 환류하여 16시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 포화 중탄산염 용액(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 20–30% EtOAc/헥산을 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 화합물 4(50 mg, 38%)를 얇은 갈색 고체로서 제공하였다. **¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 8.02 (s, 1H), 7.58–7.56 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 14.5 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.39–4.37 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.26–3.21 (m, 1H), 2.78–2.76 (m, 1H), 2.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.77–1.73 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); **LC-MS (ESI):** 97.2%; m/z 505.6 ($M + H^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 x 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.13 min; 5 mM Aq. NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min); **키랄 HPLC:** 89.9%, (키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μ m); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA, (B) THF:MeOH (80:20), (A:B = 75:25); 유량: 1.0 mL/min).

[0708] **단계 4:** (*S*)-4-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*,5*H*,6*H*)-일)부탄산(1-11)의 합성:

화합물 3(50 mg, 0.09 mmol)을 불활성 분위기 하에 1,4-디옥산(2 mL) 중 4*N* HCl의 용액에 용해시켜 실온에서 2시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(15 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 15 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 *n*-헥산(2 x 5 mL)으로 분말화하여 표제 화합물 **1-11**(30 mg, 74%)을 얇은 갈색 고체로서 제공하였다. **¹H NMR (500 MHz, CD₃OD):** δ 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.46–5.43 (m, 2H), 5.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.46–4.37 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.64–3.62 (m, 2H), 3.39–3.36 (m, 1H), 2.86–2.82 (m, 1H), 2.40–2.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.97–1.95 (m, 2H); **MS (ESI):** m/z 449.4 ($M + H^+$); **UPLC:** 88.3%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.18 min; ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min; **키랄 HPLC:** 80.6%, R_t = 15.68 min (키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μ m); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA, (B) THF:MeOH (80:20), (A:B = 75:25); 유량: 1.0 mL/min).

[0710] **실시예 11:** (*S*)-3-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도

[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(1-12)의 합성



[0711]

단계 1: *tert*-부틸 (*S*)-3-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3*H*)-일)프로파노에이트(2)의 합성:

[0713]

불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (10 mL), 포화 NaHCO_3 용액(10 mL) 중 *tert*-부틸 3-아미노프로파노에이트 염산염(200 mg, 1.10 mmol)의 교반 용액에 트리포스젠(130 mg, 0.44 mmol)을 0°C에서 첨가하여 1 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(25 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 150 mg의 이소시아네이트 화합물을 얇은 갈색 시럽으로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.48 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0714]

불활성 분위기 하에 아세톤:DMSO(2:1, 10.5 mL) 중 화합물 **1**(실시예 11, 단계 2; 150 mg, 0.40 mmol)의 교반 용액에 이소시아네이트(150 mg)를 실온에서 첨가하였고; 가열 환류하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(25 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 20% EtOAc /헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 화합물 **2**(40 mg, 20%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.00 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.38 (q, J = 14.5 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 2H), 1.36 (m, 9H); LC-MS (ESI): 98.2%; m/z 491.6 ($\text{M} + \text{H}^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 x 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.02 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0715]

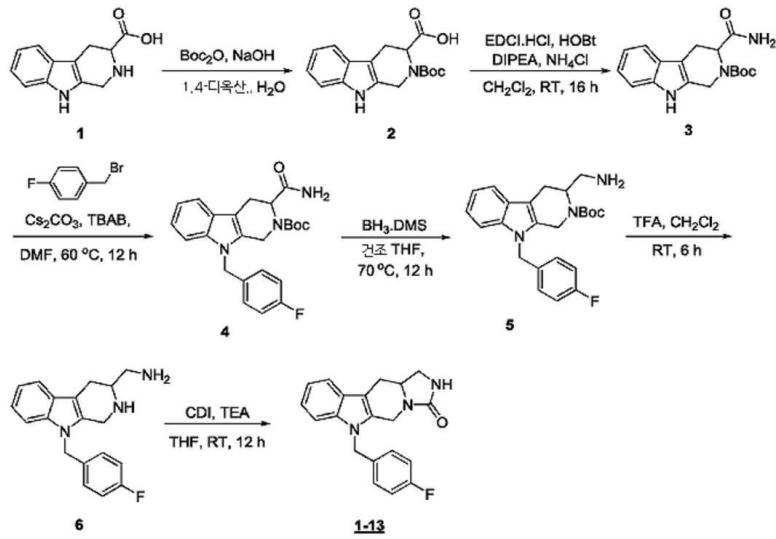
단계 2: (*S*)-3-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3*H*,5*H*,6*H*)-일)프로판산(1-12)의 합성:

[0716]

1,4-디옥산(2 mL) 내 4*N* HCl 중 화합물 **2**(40 mg, 0.08 mmol)의 용액을 불활성 분위기 하에 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(10 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 물(10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 *n*-펜탄(2 x 5 mL)으로 분말화하여 표제 화합물 **1-12**(20 mg, 57%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H); MS (ESI): m/z 435.3 ($\text{M} + \text{H}^+$); UPLC: 97.7%; (칼럼: 액큐티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.15 min; ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min; 키랄 HPLC: 94.7%, R_t = 15.84 min (키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA, (B) THF:MeOH (80:20), (A:B = 75:25); 유량: 1.0 mL/min).

[0717]

실시예 12: 6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(2*H*)-온(1-13)의 합성



단계 1: 2-(*tert*-부톡시카르보닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-페리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(2)의 합성:

[0720]

불활성 분위기 하에 1,4-디옥сан(350 mL) 중 2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-페리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산 1(15.0 g, 69.44 mmol)의 교반 용액에 수성 NaOH 용액(180 mL의 H₂O 중 5.7 g) 및 Boc-무수물(15.5 g, 71.42 mmol)을 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 4 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 시트르산으로 산성화하였다. 얻어진 고체를 물(100 mL)로 희석하여 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(70 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 화합물 2(17.0 g, 77%)를 회백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 데이터는 1:1 회전 이성질체 혼합물로서 제시되며; δ 12.72 (br s, 1H), 10.87 (s, 1/2H), 10.82 (s, 1/2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.47-4.32 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 1.47 (s, 9/2H), 1.44 (s, 9/2H); LC-MS (ESI): 99.06%; m/z 315.3 (M - H⁻); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 2.53 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0721]

단계 2: *tert*-부틸 3-카르바모일-1,3,4,9-테트라하이드로-2*H*-페리도[3,4-b]인돌-2-카르복실레이트(3)의 합성:

[0722]

불활성 분위기 하에 CH₂Cl₂(500 mL) 중 화합물 2(15.0 g, 47.40 mmol)의 교반 용액에 EDCI.HCl(55.45 g, 290.32 mmol), HOEt(39.19 g, 290.32 mmol), DIEA(37.45 g, 290.32 mmol), NH₄Cl(2.56 g, 48.38 mmol)을 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하여 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(2 x 70 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 20-25% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 화합물 3(10.0 g, 67%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.82 (s, 1/2H), 10.77 (s, 1/2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1/2H), 4.47-4.43 (m, 1/2H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 1.46 (s, 9/2H), 1.43 (m, 9/2H); LC-MS (ESI): 84.4%; m/z 314.3 (M - H⁻); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 3.16 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0723]

단계 3: *tert*-부틸 3-카르바모일-9-(4-플루오로벤질)-1,3,4,9-테트라하이드로-2*H*-페리도[3,4-b]인돌-2-카르복실레이트(4)의 합성:

[0724]

불활성 분위기 하에 DMF(20 mL) 중 화합물 3(1.0 g, 3.17 mmol)의 교반 용액에 Cs₂CO₃(2.06 g, 6.34 mmol),

TBAB(51 mg, 0.15 mmol), 브롬화 4-플루오로벤질(0.89 g, 4.76 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 60°C로 가열하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 15-20% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 미정제물을 정제하여 화합물 4(430 mg, 32%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.14-7.00 (m, 6H), 6.95 (br s, 1H), 5.46-5.22 (m, 2H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.69-4.43 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H), 1.42-1.39 (s, 9/2H), 1.39 (s, 9/2H); LC-MS (ESI): 86.3%; m/z 424.2 (M + H^+); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 3.97 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min); HPLC : 85.4%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.62 min. ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min.

[0725] **단계 4: *tert*-부틸 3-(아미노메틸)-9-(4-플루오로벤질)-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-페리도[3,4-b]인돌-2-카르복실레이트(5)의 합성:**

[0726] 불활성 분위기 하에 건조 THF(150 mL) 중 화합물 4(5.0 g, 11.82 mmol)의 교반 용액에 $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (에테르에서 5M; 5.39 g, 70.92 mmol)를 0°C에서 10 분간 적가하였고; 70°C로 가열하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 급랭시켜 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 *n*-펜탄(2 x 10 mL), 에테르(2 x 10 mL)로 분말화하여 화합물 5(3.0 g, 62%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.14-6.98 (m, 6H), 5.33-5.29 (m, 2H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.47 (br s, 9H); LC-MS (ESI): 85.5%; m/z 410.5 (M + H^+); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.01 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min); HPLC : 80.6%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.21 min; ACN: 0.025% TFA (aq); 0.5 mL/min.

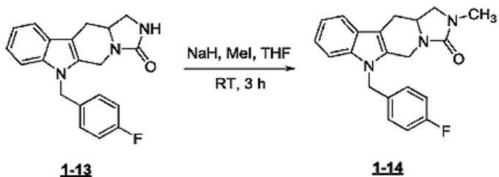
[0727] **단계 5: (9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-일) 메탄아민(6)의 합성:**

[0728] 불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 화합물 5(250 mg, 0.61 mmol)의 교반 용액에 TFA(1 mL)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 6 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 화합물 6(270 mg)을 회백색 고체로서 제공하였다. 미정제 물질을 다음 반응을 위해 바로 취했다.

[0729] **단계 6: 6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(2H)-온(1-13)의 합성:**

[0730] 불활성 분위기 하에 건조 THF(20 mL) 중 화합물 6(270 mg, 미정제물)의 교반 용액에 CDI(141.5 mg, 0.87 mmol), Et_3N (529.5 mg, 5.24 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 , 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 조제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 1-13(40 mg, 19% 2 단계에서)을 얇은 갈색 시럽으로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.72 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H); LC-MS (MS): 99.7%; m/z 336.1 (M + H^+); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 3.61 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min); HPLC : 97.1%; (칼럼: 이클립스-XDB-C18 (150 x 4.6 mm, 5 μm); RT 10.29 min; ACN: 5 mM aq. NH_4OAc ; 1.0 mL/min).

[0731] **실시예 13: 6-(4-플루오로벤질)-2-페닐-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-3(2H)-온(1-14)의 합성**



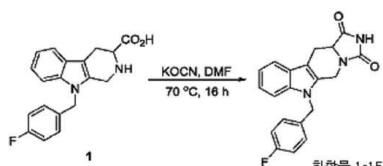
[0732]

[0733]

불활성 분위기 하에 건조 THF(10 mL) 중 **1-13**(실시예 12; 20 mg, 0.06 mmol)의 교반 용액에 NaH(광유에서 60%; 3.6 mg, 0.089 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 30 분간 교반하였다. 여기에, 요오드화메틸(8.47 mg, 0.06 mmol)을 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 3 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 **1-14**(8 mg, 38%)을 무색 반고체로서 제공하였다. **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD):** δ 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07–6.97 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.90–3.82 (m, 1H), 3.69 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.28–3.26 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.74–2.68 (m, 1H); **LC-MS (MS):** 90.5%; m/z 350.3 ($\text{M} + \text{H}^+$); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 x 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.50 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min); **HPLC:** 90.1%; (칼럼: 이클립스-XDB-C18 (150 x 4.6 mm, 5 μm); RT 10.96 min; ACN: 5 mM NH_4OAc ; 1.0 mL/min.

[0734]

실시예 14: 화합물 6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-1,3(2*H*)-디온(1-15)의 합성



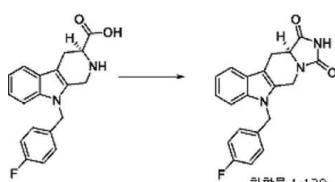
[0735]

[0736]

DMF(10 mL) 중 화합물 1(실시예 2, 단계 4, 단계 1에서 라세믹 출발 물질을 사용한 것을 제외; 1.0 g, 88% 순도)의 교반 용액에 KOCN(750 mg, 9.25 mmol)을 불활성 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C로 16 시간 가열하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 깁암 하에 건조시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔 크로마토그래피; 40–50% EtOAc/헥산) 표제 화합물 **1-15**(178 mg, ~19% 2 단계에 대해)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): *δ* 10.93 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16–7.05 (m, 6H), 5.44 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.36–4.33 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.25–3.21 (m, 1H), 2.79–2.74 (m, 1H); LC-MS (ESI): 97.0%; *m/z* 347.9 (M-H⁺).

[0737]

실시예 15: (S)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(1-130)의 합성



[0738]

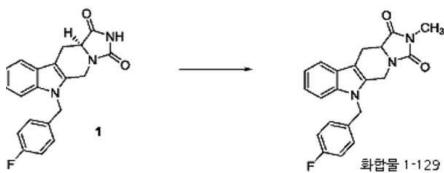
507301

출발 물질로서 (*S*)-9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-3-카르복실산(실시예 2, 단계 4)를 사용한 것을 제외하고, 실시예 14의 과정 후, 표제 화합물 **1-130**을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.93 (s, 1H), 7.46 – 7.54 (m, 2H), 7.01 – 7.16 (m, 6H), 5.43 (d, 1H), 5.36 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.75 (m, 1H); LC-MS (ESI): *m/z* 350

(M+H⁺).

[0740]

실시예 16: 6-(4-플루오로벤질)-2-메틸-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(1-129)의 합성

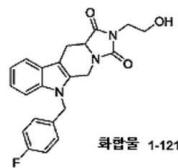


[0741]

디온 1(실시예 15; 50 mg, 0.143 mmol), K₂CO₃(30 mg, 0.22 mmol), 및 DMF(1 mL)의 혼합물을 실온에서 10 분간 교반하였다. 요오드화메틸(41 mg, 0.29 mmol)을 첨가하여 혼합물을 실온에서 15 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 10:1 EtOAc:MeOH 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산 내 0-60% EtOAc로 용출)에 의해 정제하여 표제 화합물 1-129(33 mg, 63%)를 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.40 - 7.60 (m, 2H), 7.02 - 7.13 (m, 6H), 5.45 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.30 - 4.40 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.76 (m, 1H); LC-MS (ESI): m/z 364 (M+H⁺).

[0743]

실시예 17: 6-(4-플루오로벤질)-2-(2-히드록시에틸)-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(1-121)의 합성

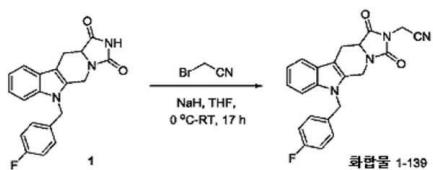


[0744]

요오드화메틸 대신에 2-브로모에탄올을 사용한 것을 제외하고, 실시예 16의 과정 후, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.47 - 7.55 (m, 2H), 7.02 - 7.14 (m, 6H), 5.46 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.79 - 4.91 (m, 2H), 4.30 - 4.40 (m, 2H), 3.47 - 3.53 (m, 4H), 3.25 (dd, 1H), 2.77 (m, 1H); LC-MS (ESI): m/z 394 (M+H⁺).

[0746]

실시예 18: 2-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)아세토니트릴(1-139)의 합성

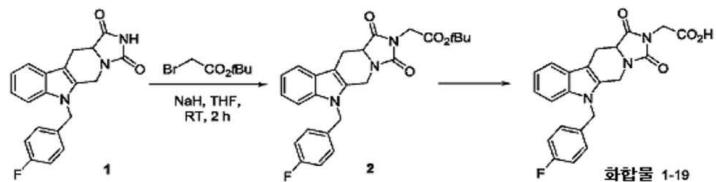


[0747]

무수 THF(30 mL) 중 디온 1(실시예 14; 400 mg, 1.04 mmol)의 교반 용액에 NaH(광유에서 60%, 98 mg, 2.07 mmol)를 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하여 45 분간 교반하였다. 여기에 THF(10 mL) 내 2-브로모아세토니트릴(247 mg, 2.07 mmol)을 0°C에서 적가하였고; 실온으로 가온하여 16 시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 급랭시켜 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 건조시켰다. 미정제물을 정제하여(실리카 겔 크로마토그래피; 25% EtOAc/ 헥산) 표제 화합물 1-139(270 mg, 66%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 6H), 5.43 (q, 2H), 4.92 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.38 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.28-3.27 (m, 1H), 2.84 (t, J = 12.5 Hz, 1H); LC-MS (ESI): 99.6%; m/z 387.9 (M-H⁺).

[0749]

실시예 19: 2-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-

b]인돌-2(3H)-일)아세트산(1-19)의 합성

[0750]

단계 1: *tert*-부틸 2-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)아세테이트의 합성:

[0752]

2-브로모아세토니트릴 대신에 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 18의 과정 후, 에스테르 2를 담황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16–7.05 (m, 6H), 5.42 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.56–4.52 (m, 1H), 4.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.36–3.34 (m, 1H), 2.77–2.73 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); LC-MS (ESI): 93.8%; m/z 408.4 ([M-*t*Bu] $+H$ ⁺).

[0753]

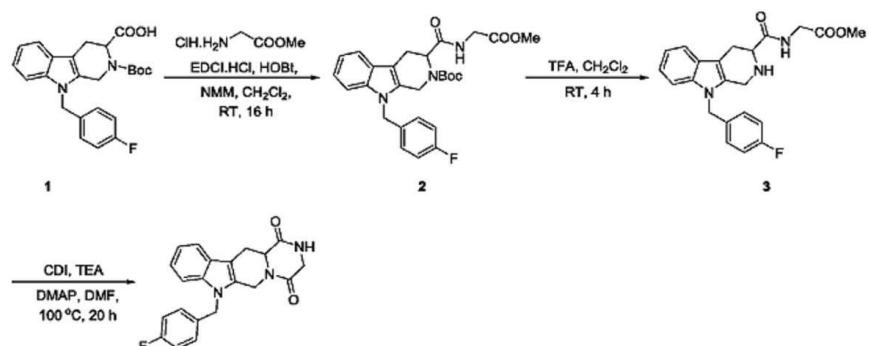
단계 2: 2-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)아세트산(1-19)의 합성:

[0754]

tert-부틸 (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)프로파노에이트 대신에 에스테르 2를 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 7의 과정 후, 표제 화합물 1-19를 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z 408 ($M+H$ ⁺).

[0755]

실시예 20: 7-(4-플루오로벤질)-2,3,6,7,12,12*a*-헥사히드로피라지노[1',2':1,6]피리도[3,4-*b*]인돌-1,4-디온(1-16)의 합성



[0756]

화합물 1-16

단계 1: *tert*-부틸 9-(4-플루오로벤질)-3-((2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)-1,3,4,9-테트라히드로-2*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-2-카르복실레이트(2)의 합성:

[0758]

불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (15 mL) 중 산 1(실시예 2, 단계 3, 단계 1에서 라세믹 출발 물질을 사용한 것을 제외; 800 mg, 1.88 mmol)의 교반 용액에 EDCI.HCl(540 mg, 2.83 mmol), HOBr(382 mg, 2.83 mmol), NMM(0.62 mL, 5.66 mmol)을 실온에서 첨가하여 10 분간 교반하였다. 여기에, 글리신 메틸 에스테르.HCl(353 mg, 2.83 mmol)을 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 건조시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 겔 크로마토그래피; 30–40% EtOAc /헥산) 화합물 2(578 mg, 62%)를 점성 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 데이터는 1:1 화전 이성질체로서 제시되었고; δ 8.41–8.38 (m, 1H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.11–7.01 (m, 6H), 5.42–5.06 (m, 3H), 4.77–4.69 (m, 1H), 4.56–4.46 (m, 1H), 3.81–3.70 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.34–3.30 (m, 1H), 3.01–2.92 (m, 1H), 1.43–1.39 (m, 9H); LC-MS (ESI): 97.6%; m/z 396.4 ([M-Boc] $+H$ ⁺).

[0759]

단계 2: 메틸 (9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라히드로-1*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-3-카르보닐)글리시네이트(3)의

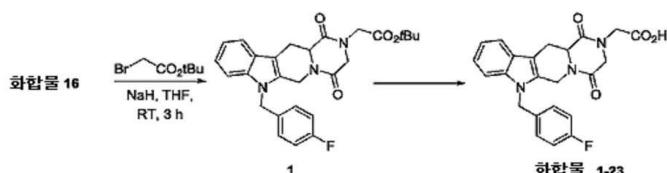
합성:

[0760] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 화합물 2(570 mg, 1.14 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.5 mL)를 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하여 동일 온도에서 4 시간 유지하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 포화 NaHCO_3 (20 mL)으로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 건조시켜 450 mg의 화합물 3을 걸쭉한 시럽으로서 얻었고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0761] 단계 3: 7-(4-플루오로벤질)-2,3,6,7,12,12a-헥사하이드로파라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,4-디온(화합물 1-16)의 합성:

[0762] DMF(10 mL) 중 미정제 화합물 3(450 mg)의 교반 용액에 CDI(185 mg, 1.13 mmol), $\text{Et}_3\text{N}(0.15 \text{ mL})$ 및 DMAP(27 mg, 0.22 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 가열하여 20 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 희석하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 건조시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 70-80% EtOAc /헥산) 표제 화합물 1-16(160 mg, ~ 39% 2 단계에 대해)을 담황색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.03 (m, 6H), 5.45-5.36 (m, 3H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.13 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H); MS(ESI) : m/z 364.3 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC : 96.9%.

[0763] 실시예 21: 2-(7-(4-플루오로벤질)-1,4-디옥소-3,4,6,7,12,12a-헥사하이드로파라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(1H)-일)아세트산(1-23)의 합성



[0764]

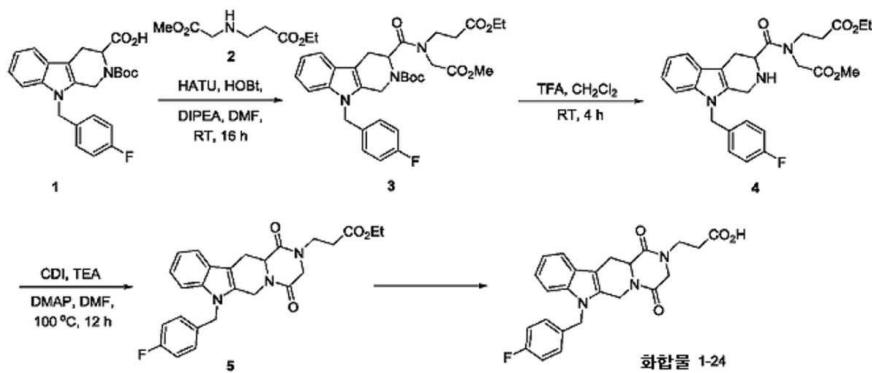
[0765] 단계 1: *tert*-부틸 2-(7-(4-플루오로벤질)-1,4-디옥소-3,4,6,7,12,12a-헥사하이드로파라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(1H)-일)아세테이트의 합성:

[0766] 불활성 분위기 하에 THF (10 mL) 중 화합물 1-16(실시예 20; 100 mg, 0.27 mmol)의 교반 용액에 NaH (13 mg, 0.55 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 45 분간 교반하였다. 여기에, *tert*-부틸 2-브로모아세테이트(0.04 mL, 0.27 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 건조시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 40-50% EtOAc /헥산) 에스테르 1(90 mg, 69%)을 담황색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 5H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.46-5.35 (m, 3H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.22-4.01 (m, 5H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); LC-MS (ESI) : 98.2%; m/z 478.5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0767] 단계 2: 2-(7-(4-플루오로벤질)-1,4-디옥소-3,4,6,7,12,12a-헥사하이드로파라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(1H)-일)아세트산(1-23)의 합성

[0768] *tert*-부틸 (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로파노에이트 대신에 에스테르 1을 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 7의 과정 후, 표제 화합물 1-23을 얻었다. LC-MS (ESI) : m/z 422 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0769] 실시예 22: 3-(7-(4-플루오로벤질)-1,4-디옥소-3,4,6,7,12,12a-헥사하이드로파라지노[1',2':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(1H)-일)프로판산(1-24)의 합성



[0770]

단계 1: 에틸 3-((2-메톡시-2-옥소에틸)아미노)프로파노에이트(2)의 합성:

[0772]

2-프로판올:H₂O(3:1, 40 mL) 중 메틸 글리시네이트.HCl(5.0 g, 39.8 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(5.69 mL, 42.2 mmol)을 60°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 여기에, 에틸 아크릴레이트(2.8 mL, 26.2 mmol)를 2 시간의 간격에 2 부분으로 첨가하여 5 시간 교반하였고; 이후 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 3% aq. NaHCO₃(30 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 진공 건조시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 30-50% EtOAc/헥산) 화합물 2(720 mg, 10%)를 무색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.33-3.32 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.09 (br s, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0773]

단계 2: *tert*-부틸 3-((3-에톡시-3-옥소프로필)(2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)-9-(4-플루오로벤질)-1,3,4,9-테트라하이드로-2*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-2-카르복실레이트(3)의 합성:

[0774]

DMF(10 mL) 중 산 1(실시예 2, 단계 3, 단계 1에서 라세믹 출발 물질을 사용하는 것을 제외; 400 mg, 0.94 mmol)의 교반 용액에 디이소프로필에틸아민(0.41 mL, 2.35 mmol), HATU(537 mg, 1.40 mmol), HOEt(191 mg, 1.40 mmol)를 첨가하여 불활성 분위기 하에 15 분간 교반하였다. 여기에, 화합물 2(178 mg, 0.94 mmol)를 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 진공 건조시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 15-20% EtOAc/헥산) 화합물 3(350 mg, 62%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): (1:1 회전 이성질체) δ 7.47-7.39 (m, 2H), 7.11-7.00 (m, 6H), 5.46-5.26 (m, 3H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 2H), 4.18-3.92 (m, 5H), 3.69 (s, 3/2H), 3.47 (s, 3/2 H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3/2H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3/2H); LC-MS (ESI): 97.9%; *m/z* 496.6 ([M-Boc]+H⁺).

[0775]

단계 3: 에틸 3-(9-(4-플루오로벤질)-*N*-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-3-카르복스아미도)프로파노에이트(4)의 합성:

[0776]

CH₂Cl₂(3 mL) 중 디에스테르 3(350 mg, 0.71 mmol)의 교반 용액에 TFA(3 mL)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하여 4 시간 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 포화 NaHCO₃(30 mL)으로 희석하여 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 진공 건조시켜 250 mg의 화합물 4를 담황색 고체로서 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0777]

단계 4: 에틸 3-(7-(4-플루오로벤질)-1,4-디옥소-3,4,6,7,12,12*a*-헥사하이드로페라지노 [1',2':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-2(1*H*)-일)프로파노에이트(5)의 합성:

[0778]

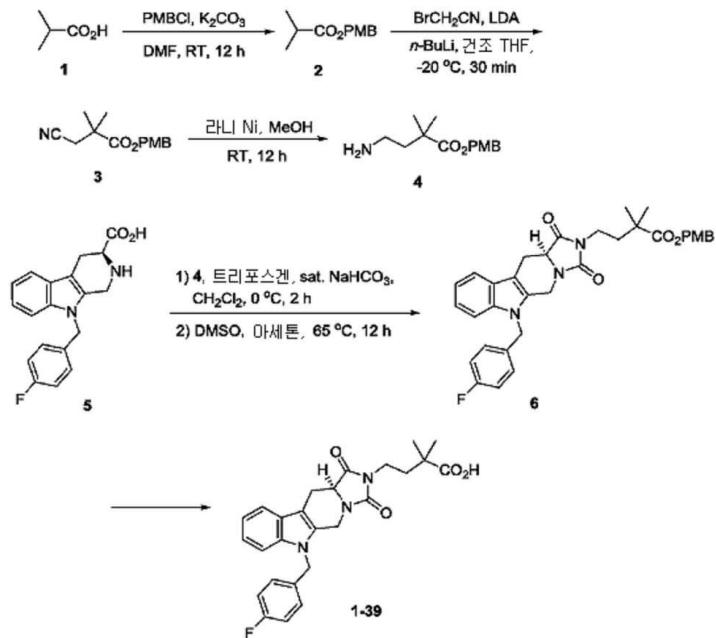
DMF(5 mL) 중 미정제 아민 4(250 mg)의 교반 용액에 CDI(82 mg, 0.51 mmol), Et₃N(0.14 mL, 1.04 mmol) 및 DMAP(12 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 투브에서 100°C로 12 시간 가열하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염

수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 건조시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 40–60% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$) 5(95 mg, 41%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15–7.02 (m, 6H), 5.45–5.35 (m, 3H), 4.33 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 4.31–4.05 (m, 5H), 3.63–3.50 (m, 2H), 3.25–3.20 (m, 1H), 2.92–2.86 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 99.9%; m/z 464.5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0779] 단계 5: 3-(7-(4-플루오로벤질)-1,4-디옥소-3,4,6,7,12,12 α -헥사하이드로파라지노 [1',2':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-2(1H)-일)프로판산(1-24)의 합성:

[0780] 2 mL의 THF, 1 mL의 MeOH , 및 1 mL의 물의 혼합물을 중 5의 교반 용액에 1 eq의 0.1 N NaOH 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5–7 시간 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 증발 건조시켜 표제 화합물 1-24를 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z 436 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0781] 실시예 23: (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11 α -테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-2(3H)-일)-2,2-디메틸부탄산(1-39)의 합성



[0782]

[0783] 단계 1: 4-메톡시벤질 이소부티레이트(2)의 합성:

[0784] DMF(100 mL) 중 이소부티르산 1(5.0 g, 56.8 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (23.5 g, 170.4 mmol), PMB-염화물(8.86 g, 56.8 mmol)을 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하여 12 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물(120 mL)로 회석하여 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 이를 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 3–5% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$) 화합물 2(7.5 g, 63%)를 무색 액체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.58–2.55 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

[0785] 단계 2: 4-메톡시벤질 3-시아노-2,2-디메틸프로파노에이트(3)의 합성:

[0786] 불활성 분위기 하에 건조 THF(200 mL) 중 디이소프로필아민(13.26 g, 131.31 mmol)의 교반 용액에 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 4.61 g, 72.11 mmol)를 -78°C 에서 첨가하였고; -20°C 로 가온하여 30 분간 교반하였다. 여기에, 화합물 2(7.5 g, 36.05 mmol)를 -78°C 에서 첨가하였고; -20°C 로 가온하여 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 -78°C 로 냉각시켜 브로모아세토니트릴(5.19 g, 43.2 mmol)을 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 -20°C 로 가온하여 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 급랭시켜 EtOAc (3 x 70 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물

을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 이를 정제하여(실리카겔 크로마토그래피; 5-7% EtOAc/헥산) 화합물 3(4.5 g, 50%)을 황색 오일로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

[0787] **단계 3: 4-메톡시벤질 4-아미노-2,2-디메틸부타노에이트(4)의 합성:**

불활성 분위기 하에 MeOH (20 mL) 중 화합물 3(1.5 g, 6.07 mmol)의 교반 용액에 라니 Ni(3.0 g)를 실온에서 첨가하여 H_2 분위기(발룬 압력) 하에 12 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과시켰고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 미정제 화합물 4(1.7 g)를 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0789] **단계 4: 4-메톡시벤질 (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-2,2-디메틸부타노에이트(6)의 합성:**

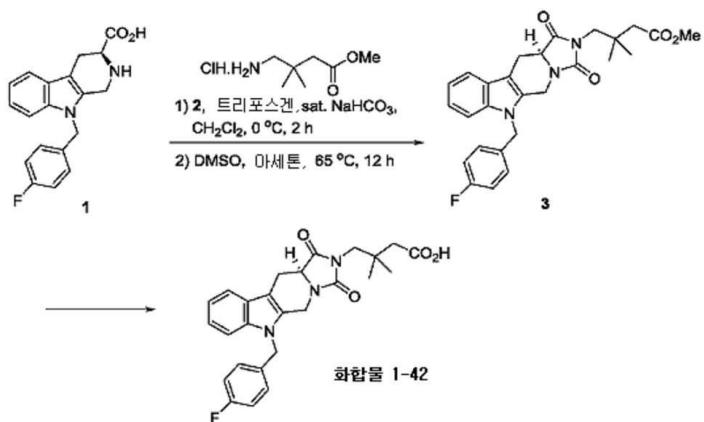
불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 화합물 4(500 mg)의 교반 용액에 포화 NaHCO_3 (20 mL), 트리포스겐(236.4 mg, 0.79 mmol)을 0°C에서 첨가하여 2 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제 이소시아네이트(400 mg)를 무색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

불활성 분위기 하에 아세톤(20 mL) 중 미정제 이소시아네이트(400 mg)의 교반 용액에 산 5(실시예 2, 단계 4; 185 mg, 0.57 mmol) 및 DMSO(5 mL)를 실온에서 첨가하였고; 65°C에서 12 시간 가열하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하고(실리카겔 크로마토그래피; 20% EtOAc/헥산), 추가로 조제용 HPLC에 의해 정제하여 6(50 mg)을 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.96-4.91 (m, 3H), 4.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H); LC-MS (ESI): 99.0%; m/z 584.6 ($\text{M}+\text{H}^+$); 키랄 HPLC: 95.4%, R_t = 9.56 min(키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) n -헥산 내 0.1% DEA (B) CH_2Cl_2 : MeOH (50: 50) (A : B : 75 : 25); 유량: 1.0 mL/min).

[0792] **단계 5: (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-2,2-디메틸부탄산(1-39)의 합성:**

메탄올(5 mL) 중 6의 교반 용액에 포름산암모늄(500 mg)을 N_2 하에 첨가하였다. 그 후 혼합물에 10% Pd/C(10 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 세게 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 셀라이트로 여과시켰다. 여과액을 중발 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(10 mL) 및 탈이온수(10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 중발 건조시켜 표제 화합물 1-39를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z 464 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0794] **실시예 24: (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-3,3-디메틸부탄산(1-42)의 합성**



[0795]

단계 1: 메틸 4-아미노-3,3-디메틸부타노에이트 염산염(2)의 합성:

[0797]

불활성 분위기 하에 MeOH(15 mL) 중 4-아미노-3,3-디메틸부탄산 염산염(50 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 SOCl_2 (42.2 mg, 0.35 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 반응 혼합물을 80°C로 12 시간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 제거하여 미정제물 화합물 2(70 mg)을 회백색 고체로서 제공하였고, 이를 그대로 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.99–7.89 (br s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.01 (s, 6H); LC-MS (ESI): 100%; m/z 146.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0798]

단계 2: 메틸 (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)-3,3-디메틸부타노에이트(3)의 합성:

[0799]

불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 화합물 2(70 mg)의 교반 용액에 포화 NaHCO_3 (10 mL), 트리포스겐(57.2 mg, 0.19 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0–20°C에서 2 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제 이소시아네이트(80 mg)을 무색 오일로서 얻었다.

[0800]

불활성 분위기 하에 아세톤(2 mL) 중 미정제 이소시아네이트(80 mg)의 교반 용액에 산 1(실시에 2, 단계 4; 151 mg, 0.46 mmol) 및 DMSO(2 mL)를 실온에서 첨가하였고; 65°C로 12 시간 가열하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔 크로마토그래피; 20% EtOAc /헥산) 3(15 mg, 10% 3 단계에 대해)을 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11–6.98 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.96 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.39–4.34 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.41–3.36 (m, 1H), 2.86–2.81 (m, 1H), 2.32 (s, 2H), 1.05 (s, 6H); LC-MS (ESI): 97.5%; m/z 476.8 ($\text{M}+\text{H}^+$); 키랄 HPLC: 95.2%, R_t = 10.73 min(키랄파 IB, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% DEA (B) CH_2Cl_2 : MeOH (50: 50) (A : B : 80 : 20); 1.0 mL/min에서).

[0801]

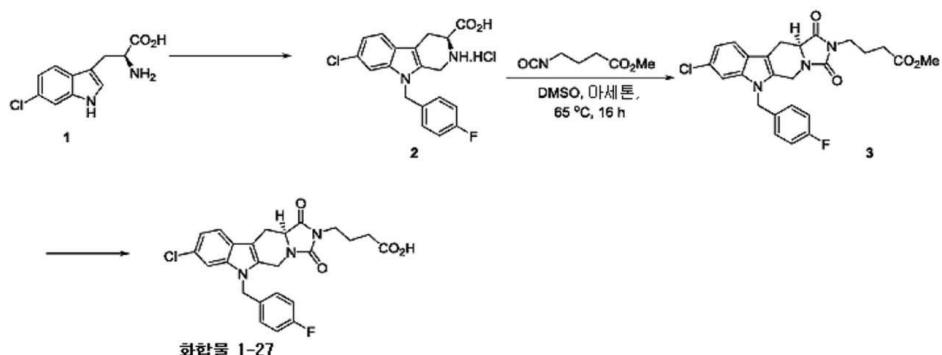
단계 3: (S)-4-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)-3,3-디메틸부탄산(1-42)의 합성:

[0802]

2 mL의 THF, 1 mL의 MeOH, 및 1 mL의 물의 혼합물 중 3의 교반 용액에 1 eq의 0.1 N NaOH를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 교반한 다음, 증발 건조시켜 표제 화합물 1-42를 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z 486 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[0803]

실시예 25: (S)-4-(8-클로로-6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)부탄산(1-27)의 합성



[0804]

단계 1: (S)-7-클로로-9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산 염산염 (2)의 합성:

[0806]

L-트립토판 대신에 출발 물질로서 6-클로로-L-트립토판을 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 1-4의 과정 후, 화합물 2를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14.20 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 5H), 5.48-5.40 (m, 2H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.47 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H).

[0807]

단계 2: 메틸 4-이소시아노부타노에이트의 합성:

[0808]

CH_2Cl_2 및 포화 NaHCO_3 수용액(1:1; 20 mL) 중 메틸 4-아미노부타노에이트.HCl(550 mg, 3.58 mmol)의 교반 용액에 트리포스겐(425 mg, 1.43 mmol)을 0°C에서 첨가하여 30 분간 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 가온하여 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 수용액(10 mL)으로 희석하여 CH_2Cl_2 (3 X 15 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제 이소시아네이트(466 mg)를 얻었다.

[0809]

단계 3: 메틸 (S)-4-(8-클로로-6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)부타노에이트(3)의 합성:

[0810]

불활성 분위기 하에 아세톤(12 mL) 중 메틸 4-이소시아노부타노에이트(466 mg)의 교반 용액에 화합물 5(100 mg, 0.27 mmol) 및 DMSO(6 mL)을 실온에서 첨가하였고; 65°C로 16 시간 가열하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 물(2 x 30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 20-30% EtOAc /헥산) 3(13 mg, 10%)을 백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.09-7.01 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 4.94 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H); MS (ESI): m/z 484.5 ($\text{M}+\text{H}^+$); 키랄 HPLC: 80.3%, R_t = 24.09 min(키랄파 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) n -헥산 내 0.1% DEA (B) CH_2Cl_2 : MeOH (50: 50) (A : B :: 80 : 20); 1.0 mL/min에서).

[0811]

단계 4: (S)-4-(8-클로로-6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)부탄산(1-27)의 합성:

[0812]

tert-부틸 (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로파노에이트 대신에 에스테르 1을 사용한 것을 제외하고, 실시예 22, 단계 5의 과정 후, 표제 화합물 1-27을 얻었다. LC-MS (ESI): m/z 492 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[0813]

실시예 26: (S)-8-클로로-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(1-26)의 합성

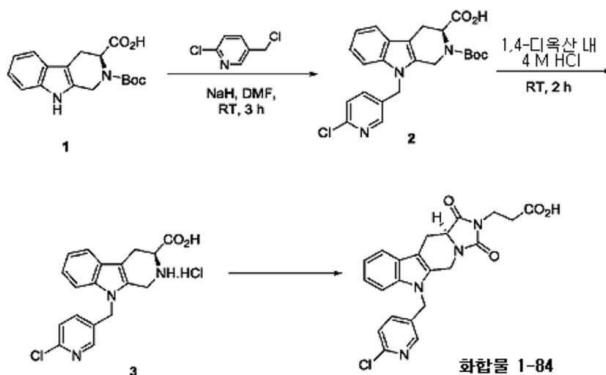


[0814]

[0815] THF:H₂O(1:1, 4 mL) 중 산 **1**(실시예 25, 단계 1; 100 mg, 0.27 mmol)의 교반 용액에 KOCN(45 mg, 0.55 mmol)을 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 가열 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜 2.0M HCl(4 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 7 시간 다시 가열 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물(2 x 5 mL), *n*-펜탄(2 x 5 mL)으로 세척하였다. 얻어진 고체를 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 2-3% MeOH/CH₂Cl₂) 표제 화합물 **1-26**(50 mg, 51%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.06 (m, 5H), 5.46 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H); LC-MS (ESI): 99.6%; *m/z* 383.2 (M-H⁺); 키랄 HPLC: 100%, *R*_t = 23.40 min(키랄팍 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μ m); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% DEA (B) CH₂Cl₂: MeOH (50: 50) (A : B : 80 : 20; 1.0 mL/min에서).

[0816]

실시예 27: (S)-3-((6-클로로페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1*H*-이미다조 [1',5':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)프로판산(1-84)의 합성



[0817]

[0818] 단계 1: (S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)-9-((6-클로로페리딘-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-3-카르복실산(2)의 합성:

[0819]

불활성 분위기 하에 DMF(50 mL) 중 산 **1**(실시예 5, 단계2; 1.0 g, 3.16 mmol)의 교반 용액에 NaH(278 mg, 6.96 mmol)를 0°C에서 첨가한 다음; 실온으로 30 분간 가열하였다. 여기에, 2-클로로-5-(클로로메틸)페리딘(622 mg, 3.79 mmol)을 실온에서 첨가하여 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시키고, 시트르산에 의해 pH ~5로 산성화하여 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 20% EtOAc/헥산) 화합물 **2**(1.0 g, 72%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): ~1:1 회전 이성질체; δ 12.85 (br s, 1H), 8.12 (s, 1/2 H), 8.08 (s, 1/2 H), 7.51-7.34 (m, 4H), 7.13-7.04 (m, 2H), 5.48-5.39 (m, 2H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 16.5 Hz, 1/2 H), 4.31 (d, *J* = 16.5 Hz, 1/2 H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0820]

단계 2: (S)-9-((6-클로로페리딘-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-3-카르복실산(3)의 합성:

[0821]

1,4-디옥산(5 mL) 내 4.0 M HCl 중 화합물 **2**(300 mg, 0.68 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(25 mL)로 희석하고, 침전된 고체를 여과하고, EtOAc(5 mL)로 세척한 다음, 감압 하에 농축시켜 화합물 **3**(150 mg, 49%)을 엷은 갈색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.70 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (t,

$J = 7.5$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.29 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H).

[0822] 단계 3: (S)-3-((6-클로로페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-5,6,11,11 α -테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(1-84)의 합성:

[0823] 출발 물질로서 산 3을 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 6 및 7의 과정 후, 표제 화합물 1-84를 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.03 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); MS (ESI): m/z 437.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 키랄 HPLC: 90.4%, $R_t = 29.5$ min(키랄파크 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA (B) THF: MeOH (80: 20) (A : B :: 75 : 25); 1.0 mL/min에서).

[0824] 실시예 28: (S)-1-((6-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-5,6,11,11 α -테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복실산(1-18)의 합성



[0825]

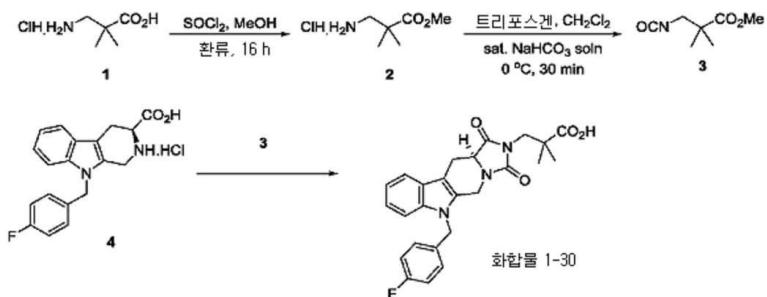
[0826] 단계 1: *tert*-부틸 1-(이소시아네이토메틸)사이클로프로판-1-카르복실레이트(2)의 합성:

[0827] 불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 *tert*-부틸 1-(아미노메틸)사이클로프로판-1-카르복실레이트(150 mg, 0.87 mmol)의 교반 용액에 포화 수성 NaHCO_3 (20 mL) 및 트리포스겐(103 mg, 0.35 mmol)을 0°C에서 첨가하여 30 분간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제 이소시아네이트 2(100 mg)를 무색 액체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.39 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.11-1.09 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 2H).

[0828] 단계 2: (S)-1-((6-((6-메톡시페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-5,6,11,11 α -테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복실산(1-18)의 합성:

[0829] 출발 물질로서 산 1(실시예 27, 단계 2) 및 이소시아네이트 2를 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 6 및 7의 과정 후, 표제 화합물 1-18을 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.02 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40-3.39 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 2H); MS (ESI): m/z 461.4 ($\text{M}+\text{H}^+$); 키랄 HPLC: 83.8%, $R_t = 22.59$ min(키랄파크 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA (B) THF: MeOH (80: 20) (A : B : 75 : 25); 1.0 mL/min에서).

[0830] 실시예 29: (S)-3-((6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11 α -테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-2,2-디메틸프로판산(1-30)의 합성



[0831]

[0832] 단계 1: 메틸 3-아미노-2,2-디메틸프로파노에이트 염산염(2)의 합성:

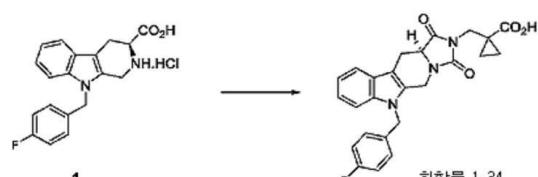
MeOH(10 mL) 중 3-아미노-2,2-디메틸프로판산 HCl 1(300 mg, 1.97 mmol)의 교반 용액에 SOCl_2 (1.5 mL)를 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 가열 환류한 다음, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, EtOAc (2 x 5 mL), n -펜tan(2 x 5 mL)으로 분말화하고, 감압 하에 건조시켜 화합물 2(310 mg, 94%)를 회백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (br s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 1.20 (s, 6H).

[0834] 단계 2: 메틸 3-이소시아네이트-2,2-디메틸프로파노에이트(3)의 합성:

불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (25 mL) 중 화합물 2(300 mg, 1.79 mmol)의 교반 용액에 포화 NaHCO_3 용액(25 mL) 및 트리포스겐(241 mg, 0.81 mmol)을 0°C에서 첨가하여 2 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제 이소시아네이트 3(250 mg)을 엷은 갈색 액체로서 얻었고, 이를 정제 없이 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.65 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 1.16 (s, 6H).

[0836] 단계 3: (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11 α -테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)-2,2-디메틸프로판산(1-30)의 합성:

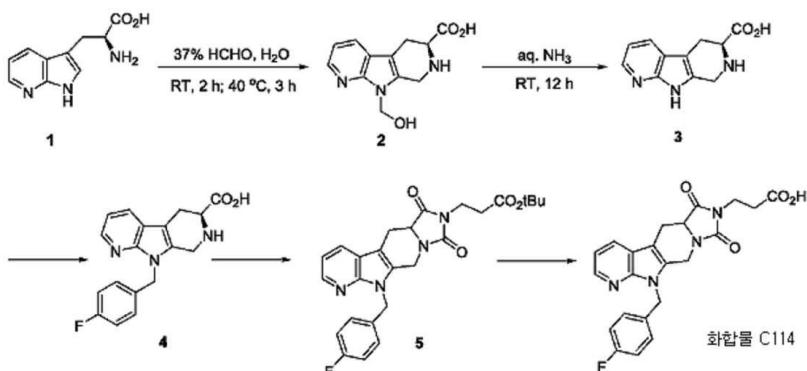
출발 물질로서 이소시아네이트 3을 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 6 및 7의 과정 후, 표제 화합물 1-30을 얻었다. LC-MS (ESI): m/z 472 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[0838] 실시예 30: (S)-1-((6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11 α -테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)메틸)사이클로프로판-1-카르복실산(1-34)의 합성

[0839]

출발 물질로서 *tert*-부틸 1-(이소시아네이트메틸) 사이클로프로판-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 6 및 7의 과정 후, 표제 화합물 1-34를 얻었다. LC-MS (ESI): m/z 470 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0841] 실시예 31: 3-{8-[(4-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6,8,11,13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로페온산(C114)의 합성



[0842]

[0843] 단계 1: (S)-9-(히드록시메틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피롤로[2,3-b:5,4-c'] 디페리딘-6-카르복실산(2)의 합성:

수(1 mL) 중 (S)-2-아미노-3-(1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)프로판산 1(500 mg, 2.43 mmol)의 교반 용액에 37% aq. 포름알데히드(73.2 mg, 2.43 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하여 2 시간 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 40°C로 3 시간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과한 다음 얻어진 고체를 감압 하에 건조시켜 화합물 2(220 mg, 36%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.23-8.21 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.59-5.52 (m, 2H), 4.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H).

[0845]

[0845] 단계 2: (S)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피롤로[2,3-b:5,4-c']디페리딘-6-카르복실산(3)의 합성:

암모니아 수용액(2 mL) 중 화합물 2(220 mg, 0.89 mmol)의 용액을 실온에서 불활성 분위기 하에 12 시간 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 3(190 mg)을 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.40 (br s, 1H), 8.14 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.21 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H); LC-MS (ESI): 96.9%; m/z 218.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0847]

[0847] 단계 3: (S)-9-(4-플루오로벤질)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피롤로[2,3-b:5,4-c']디페리딘-6-카르복실산(4)의 합성:

출발 물질로서 산 3을 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 3-5의 과정 후, 산 4를 제조하여 정제 없이 사용하였다.

[0849]

[0849] 단계 4: tert-부틸 3-{8-[(4-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로페오네이트(5)의 합성:

[0850]

출발 물질로서 산 4를 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 6의 과정 후, 표제 화합물 5를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.56-5.46 (m, 2H), 4.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); LC-MS (ESI): 98.7%; m/z 479.5 ($\text{M}+\text{H}^+$); 키랄 HPLC: R_t = 23.22 min(51.65%); 24.66 min(48.35%) (키랄팍 IA, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA (B) THF: MeOH (80: 20) (A : B :: 85 : 15); 1.0 mL/min에서).

[0851]

[0851] 단계 5: 3-{8-[(4-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로페온산(C114)의 합성:

[0852]

tert-부틸 (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로파노에이트 대신에 에스테르 5를 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 7의 과정 후, 표제 화합물 C114를 얻었다. LC-MS (ESI): m/z 423 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0853]

[0853] 실시예 32: 3-{8-[(4-플루오로페닐)메틸]-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라아자테트라사이클로

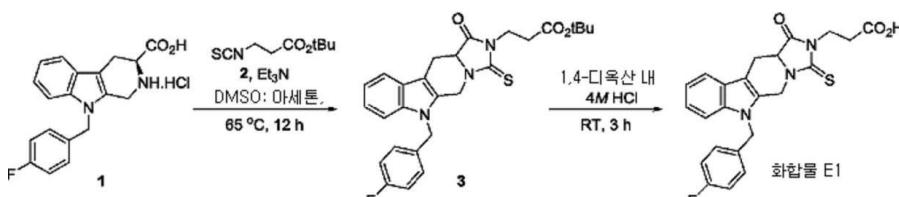
[7.7.0.02, 7.011, 15]헥사데카-1(9), 2(7), 3, 5-테트라엔-13-일}프로피온산(C114 거울상 이성질체 A) 및 3-{8-[4-플루오로페닐]메틸]-12, 14-디옥소-6, 8, 11, 13-테트라아자테트라사이클로[7.7.0.02, 7.011, 15]헥사데카-1(9), 2(7), 3, 5-테트라엔-13-일}프로피온산(C114 거울상 이성질체 B)의 합성

[0854] 실시예 31(라세미체)로부터 화합물 5를 키랄 HPLC(키랄팍 IC, 250 x 4.6 mm, 5 μ m; 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% DEA (B) EtOH (A : B :: 80 : 20; 1.0 mL/min에서)에 의해 분리하였다.

[0855] 화합물 5 거울상 이성질체 A를 처음에 용출하였다: 1 H-NMR은 라세미체 5 데이터와 동일하다; MS (ESI): m/z 479.6 ($M+H^+$); 키랄 HPLC: 98.4%; R_t = 25.14 min. 이 물질을 실시예 31, 단계 4에 따라 탈보호하여 C114 거울상 이성질체 A를 제공하였다.

[0856] 화합물 5 거울상 이성질체 B를 두 번째 용출하였다: 1 H-NMR은 라세미체 5 데이터와 동일하다; MS (ESI): m/z 479.6 ($M+H^+$); 키랄 HPLC: 97.4%; R_t = 31.72 min. 이 물질을 실시예 31, 단계 4에 따라 탈보호하여 C114 거울상 이성질체 B를 제공하였다.

[0857] 실시예 33: (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1-옥소-3-티옥소-5, 6, 11, 11 α -테트라하이드로-1*H*-이미다조[1', 5':1, 6]파리도[3, 4-*b*]인돌-2(3*H*)-일}프로파판(E1)의 합성



[0858]

단계 1: *tert*-부틸 3-이소티오시아네이토프로파노에이트(2)의 합성:

[0860] 불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 β -알라닌 *tert*-부틸 에스테르.HCl(200 mg, 1.10 mmol)의 교반 용액에 티오포스Ken(38.11 mg, 0.33 mmol) 및 aq. $NaHCO_3$ (20 mL)을 0°C에서 첨가하여 2 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 혼합물을 물(25 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물 티오이소시아네이트 2(200 mg)를 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0861] 단계 2: *tert*-부틸 (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1-옥소-3-티옥소-5, 6, 11, 11 α -테트라하이드로-1*H*-이미다조[1', 5':1, 6]파리도[3, 4-*b*]인돌-2(3*H*)-일}프로파노에이트(3)의 합성:

[0862] 불활성 분위기 하에 아세톤(20 mL) 중 산 1(실시예 2, 단계 4; 346.5 mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 미정제 티오이소시아네이트 2(200 mg), Et_3N (108 mg, 1.06 mmol) 및 DMSO(5 mL)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응물을 65°C로 가열하여 12 시간 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 $EtOAc$ (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 10-15% $EtOAc$ /헥산) 화합물 3(250 mg, 47%)을 황색 고체로서 제공하였다. 1 H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 4H), 5.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); LC-MS (ESI): 89.9%; m/z 492.6 ($M-H^+$).

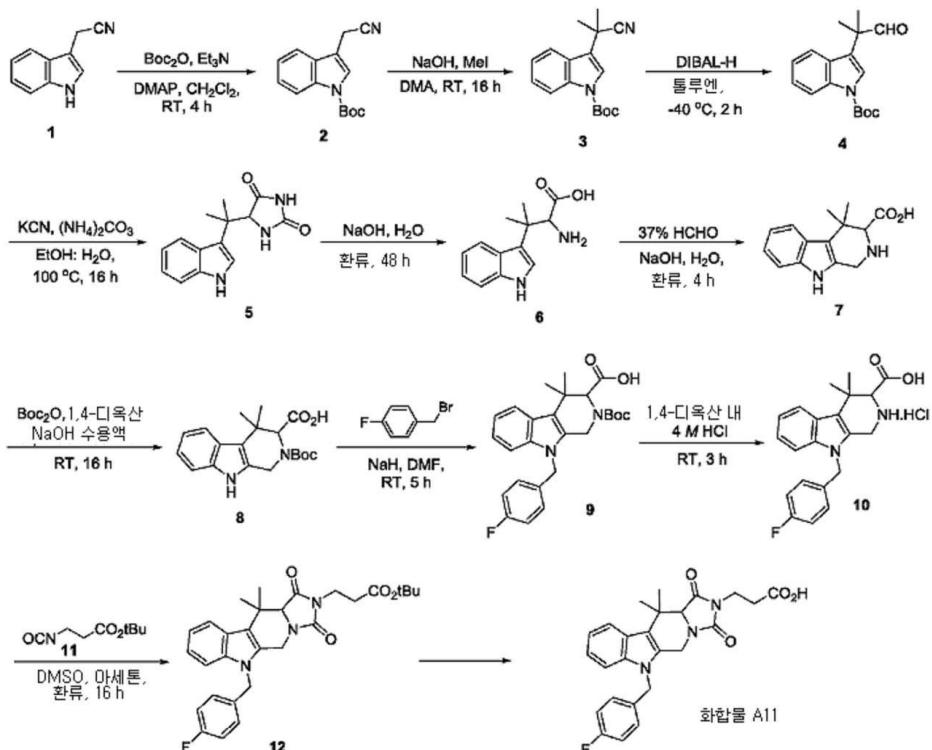
[0863] 단계 3: (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1-옥소-3-티옥소-5, 6, 11, 11 α -테트라하이드로-1*H*-이미다조[1', 5':1, 6]파리도[3, 4-*b*]인돌-2(3*H*)-일}프로파판(E1)의 합성:

[0864] 1,4-디옥산(2 mL) 내 4.0 M HCl 중 화합물 3(100 mg, 0.20 mmol)의 용액을 0°C-실온에서 3 시간 동안 불활성 분위기 하에 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하여 $EtOAc$ (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 *n*-펜탄(8 mL)으로 분말화하여 50 mg의, 90% HPLC 순도를 가진 표제 화합물 E1(57%)을 갈색 고체로서

제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12–7.01 (m, 5H), 5.49 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.52–4.49 (m, 2H), 4.16–4.12 (m, 2H), 3.44–3.40 (m, 1H), 2.90–2.85 (m, 1H), 2.76–2.71 (m, 2H); MS (ESI): m/z 436.2 ($\text{M}-\text{H}^+$); 키랄 HPLC: $R_t = 11.70$ min(42.2%); 14.52 min(40.7%) (키랄파 IB, 250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% TFA (B) CH_2Cl_2 : MeOH (50: 50) (A : B : 80 : 20); 1.0 mL/min에서).

[0865]

실시예 34: 3-(6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-1,3-디옥소-5,6,11,11 α -테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)프로판산(A11)의 합성



[0866]

단계 1: *tert*-부틸 3-(시아노메틸)-1*H*-인돌-1-카르복실레이트(2)의 합성:

[0868]

CH_2Cl_2 (100 mL) 중 2-(1*H*-인돌-3-일)아세토니트릴 1(5.0 g, 32.0 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (5.8 g, 57.6 mmol), DMAP(234 mg, 1.92 mmol) 및 Boc-무수물(8.3 g, 38.4 mmol)을 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응물을 4 시간 교반하여 TLC에 의해 검증하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (3 x 75 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제 생성물을 *n*-펜탄(2 x 20 mL)으로 분말화하고, 감압 하에 건조시켜 화합물 2(7.0 g, 85%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70–7.67 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.63 (s, 9H).

[0869]

단계 2: *tert*-부틸 3-(2-시아노프로판-2-일)-1*H*-인돌-1-카르복실레이트(3)의 합성:

[0870]

N,N-디메틸아세트아미드(75 mL) 중 화합물 2(7.0 g, 27.31 mmol)의 교반 용액에 NaOH (3.2 g, 80.0 mmol)를 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하여 30 분간 교반하였다. 여기에, MeI (11.5 g, 81.56 mmol)를 0°C에서 첨가하였고, 반응물을 실온으로 가온하여 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(40 mL), 염수(40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제 생성물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 5% EtOAc /헥산) 화합물 3(4.5 g, 58%)을 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42–7.39 (m, 1H), 7.36–7.33 (m, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.64 (s, 9H).

[0871] 단계 3: *tert*-부틸 3-(2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-1*H*-인돌-1-카르복실레이트(4)의 합성:

불활성 분위기 하에 톨루엔(150 mL) 중 화합물 3(4.5 g, 15.82 mmol)의 교반 용액에 DIBAL-H(2.3 g, 16.17 mmol)를 -40°C에서 10 분간 적가하였다. 반응물을 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르(40 mL), NH₄Cl 수용액(40 mL)의 혼합물로 급랭시켜 에테르(3 x 75 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 3% EtOAc/헥산) 화합물 4(2.5 g, 55%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.52 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.49 (s, 6H).

[0873] 단계 4: 5-(2-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-일)이미다졸리딘-2,4-디온(5)의 합성:

불활성 분위기 하에 EtOH: H₂O(1:1, 40 mL) 중 화합물 4(2.0 g, 6.96 mmol)의 교반 용액에 KCN(779 mg, 11.98 mmol), (NH₄)₂CO₃(2.67 g, 27.81 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 100°C로 가열하여 밀봉 투브에서 16 시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(60 mL)로 희석하여 EtOAc(3 x 70 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(60 mL), 염수(60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물 화합물 5(1.6 g)를 회백색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.87 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 1.48 (s, 6H); LC-MS (ESI): 92.6%; *m/z* 258.0 (M+H⁺).

[0875] 단계 5: 2-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-3-메틸부탄산(6)의 합성:

불활성 분위기 하에 H₂O(3.6 mL) 중 화합물 5(1.6 g, 6.22 mmol)의 교반 용액에 NaOH(2.76 g, 68.48 mmol)를 실온에서 첨가하였고; 48 시간 가열 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용액을 여과하고, 물(2 x 20 mL)로 세척한 다음 여과액을 감압 하에 농축시켜 미정제물 화합물 6(2.1 g)을 회백색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

[0877] 단계 6: 4,4-디메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-3-카르복실산(7)의 합성:

불활성 분위기 하에 H₂O(3.3 mL) 중 미정제 화합물 6(1.3 g)의 교반 용액에 NaOH(224 mg, 5.60 mmol), 37% 포르말린(0.45 mL, 5.60 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 가열 환류하여 4 시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 10% HCl 수용액으로 산성화하였다(pH ~4로). 침전된 고체를 여과하였고, 물(2 x 10 mL) 및 *n*-펜тан(2 x 10 mL)으로 세척하였다. 얻어진 고체를 CH₂Cl₂(2 x 5 mL), *n*-펜тан(2 x 5 mL)으로 분말화하고, 감압 하에 건조시켜 7(750 mg, ~ 58%)을 담황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.05 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); LC-MS (ESI): 85.7%; *m/z* 245.2 (M+H⁺).

[0879] 단계 7: 2-(*tert*-부톡시카르보닐)-4,4-디메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-페리도[3,4-*b*]인돌-3-카르복실산(8)의 합성:

불활성 분위기 하에 1,4-디옥산:H₂O(2:1, 19.8 mL) 중 화합물 7(700 mg, 2.86 mmol)의 교반 용액에 NaOH(229 mg, 5.73 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 여기에 Boc-무수물(938 mg, 4.30 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 16 시간 교반하였다. 혼합물을 포화 시트르산 용액으로 산성화하였고(pH ~4 이하), EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 1-2% MeOH/ CH₂Cl₂) 화합물 8(350 mg, 35%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): (1:1 회전 이성질 혼합물) δ 12.53 (br s, 1H), 10.86 (br

s, ½ H), 10.83 (br s, ½ H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28–7.27 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.64–4.52 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.46 (s, 9/2H), 1.44 (s, 9/2 H), 1.28 (s, 3H).

[0881] 단계 8: 2-(*tert*-부록시카르보닐)-9-(4-플루오로벤질)-4,4-디메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-파리도[3,4-*b*]인돌-3-카르복실산(9)의 합성:

[0882] 불활성 분위기 하에 DMF(5 mL) 중 화합물 **8**(350 mg, 1.01 mmol)의 교반 용액에 NaH(107 mg, 광유에서 60%; 2.67 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 1 시간 교반하였다. 여기에, DMF(1 mL) 중 브롬화 4-플루오로벤질(230 mg, 1.22 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하여 5 시간 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 급랭시키고, 포화 시트르산 용액으로 산성화하여(pH ~5–6까지) EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 물(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 1% MeOH/CH₂Cl₂) 화합물 **9**(360 mg, 78%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12–7.04 (m, 2H), 6.91–6.89 (m, 4H), 5.26–5.13 (m, 2H), 4.90–4.81 (m, 1H), 4.69–4.66 (m, 1H), 4.57–4.44 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (s, 3H).

[0883] 단계 9: 9-(4-플루오로벤질)-4,4-디메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-파리도[3,4-*b*]인돌-3-카르복실산 염산염(10)의 합성:

[0884] 1,4-디옥산(6 mL) 내 4.0 M HCl 중 화합물 **9**(360 mg, 0.79 mmol)의 용액을 0°C-실온에서 불활성 분위기 하에 3 시간 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 얻어진 고체를 에테르(2 x 8 mL)로 세척하여 화합물 **10**(250 mg, 81%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.21 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15–7.04 (m, 6H), 5.40 (s, 2H), 4.41–4.33 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

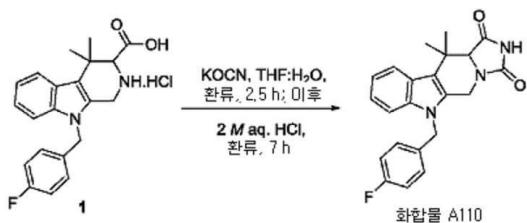
[0885] 단계 10: *tert*-부틸 3-(6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-1,3-디옥소-5,6,11,11*a*-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*-일)프로파노에이트(12)의 합성:

[0886] 불활성 분위기 하에 아세톤(20 mL) 중 화합물 **10**(100 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 미정제 이소시아네이트 **11**(228 mg) 및 DMSO(3 mL)를 실온에서 첨가하였고; 가열 환류하여 16 시간 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하였고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 물(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 15% EtOAc/헥산) **12**(22 mg, 15%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01–6.96 (m, 4H), 5.28 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.84–3.82 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 3H); LC-MS (ESI): 98.9%; *m/z* 504.7 (M-H⁺).

[0887] 단계 11: 3-(6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-1,3-디옥소-5,6,11,11*a*-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*-일)프로판산(A11)의 합성:

[0888] *tert*-부틸 (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-5,6,11,11*a*-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*-일)프로파노에이트 대신에 에스테르 **12**를 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 7의 과정 후, 표제 화합물 A11을 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* 450 (M+H⁺).

[0889] 실시예 35: 6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-5,6,11,11*a*-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-*b*]인돌-1,3(2*H*)-디온(A110)의 합성

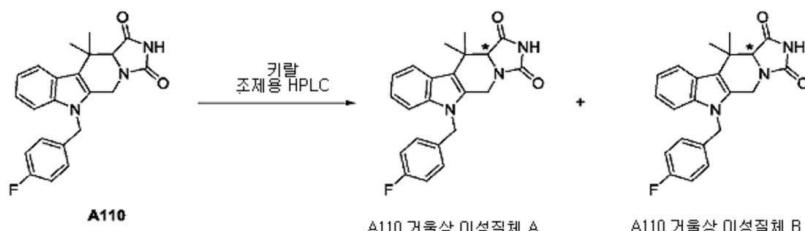


[0890]

[0891] 불활성 분위기 하에 THF:H₂O(1:1, 4 mL) 중 화합물 1(실시예 34, 단계 9; 100 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 KOCN(45.8 mg, 0.56 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 가열 환류하여 2.5 시간 교반하였다. 반응 혼합물 실온으로 냉각시켜 2.0 M 수성 HCl(4 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열 환류하여 7 시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물(2 x 10 mL), *n*-펜탄(2 x 5 mL)으로 세척하고, 10% MeOH/CH₂Cl₂(20 mL)에 용해시킨 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 1-2% MeOH/CH₂Cl₂) 표제 화합물 A110(40 mg, 42%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.95 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.84 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.17 (s, 3H); LC-MS (ESI): 99.4%; *m/z* 376.4 (M-H⁺).

[0892]

실시예 36: 6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(A110 거울상 이성질체 A) & 6-(4-플루오로벤질)-11,11-디메틸-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(A110 거울상 이성질체 B)의 합성



[0893]

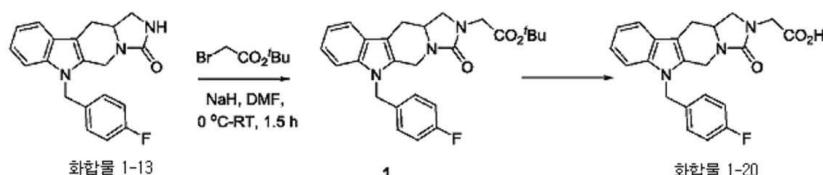
[0894] 라세미 히단토인 A110(실시예 35)을 키랄 조제용 HPLC(키랄파-IC, 250 x 4.6 mm, 5 μ ; (A): *n*-헥산 내 0.1% DEA; (B): CH₂Cl₂: CH₃OH(50: 50); 용리제(A : B) = 85 : 15; 유량: 1.0 mL/min.)에 의해 분리하여 A110 거울상 이성질체 A를 제1 용출 화합물로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 데이터는 라세미체와 동일하며; 키랄 HPLC: 100%; R_t = 16.91 min(키랄파-IC, 250 x 4.6 mm, 5 μ); 이동상 (A) *n*-헥산 내 0.1% DEA (B) CH₂Cl₂: CH₃OH(50 : 50) (A : B = 85 : 15); 1.0 mL/min에서).

[0895]

A110 거울상 이성질체 B를 제2 용출 화합물로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 데이터는 라세미체와 동일하며; 키랄 HPLC: 100%; R_t = 24.50 min.

[0896]

실시예 37: 2-(6-(4-플루오로벤질)-3-옥소-11,11a-디하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)아세트산(1-20)의 합성

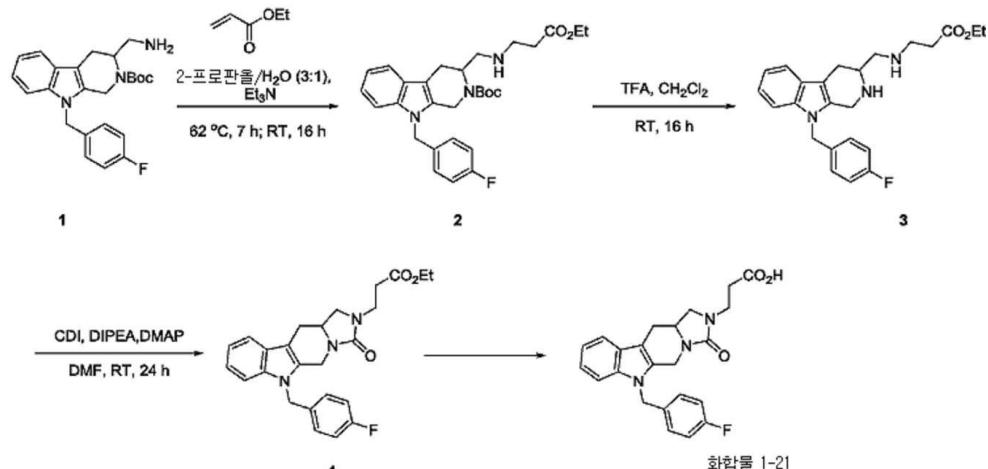


[0897]

[0898] 출발 물질로서 화합물 1-13을 사용한 것을 제외하고, 실시예 21, 단계 1 및 2의 과정 후, 표제 화합물 1-20을 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* 394 (M+H⁺).

[0899]

실시예 38: 3-(6-(4-플루오로벤질)-3-옥소-11,11a-디하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-

2(3H,5H,6H)-일)프로판산(1-21)의 합성

[0900]

단계 1: tert-부틸 3-(((3-에톡시-3-옥소프로필)아미노)메틸)-9-(4-플루오로벤질)-3,4-디히드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-2(9H)-카르복실레이트(2)의 합성:

[0902]

2-프로판올/H₂O(3:1, 20 mL) 중 아민 1(실시예 12, 단계 4; 3.0 g, 7.33 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(1.05 mL, 7.77 mmol)을 60°C에서 첨가하였다. 여기에 에틸 아크릴레이트(0.26 mL, 2.42 mmol)를 62-63°C의 내부 온도에서 첨가하여 2 시간 교반하였다. 추가 에틸 아크릴레이트(0.26 mL, 2.42 mmol)를 62°C에서 첨가하여 5 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 방치시켰다. 혼합물을 3% NaHCO₃ 수용액(80 mL)으로 희석하여 EtOAc(3 x 40 mL)를 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 40-50% EtOAc/ 헥산) 화합물 2(425 mg, 11%)를 무색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.44-7.40 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 6H), 5.36-5.31 (m, 2H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.77-4.48 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.23-1.12 (m, 3H); LC-MS (ESI): 59.8%; m/z 510.7 (M+H⁺).

[0903]

단계 2: 에틸 3-(((9-(4-플루오로벤질)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-일)메틸)아미노)프로파노에이트(3)의 합성:

[0904]

CH₂Cl₂(3 mL) 중 화합물 2(700 mg, 1.37 mmol)의 교반 용액에 TFA(4 mL)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하여 16 시간 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 NaHCO₃ 수용액(30 mL)으로 급랭시켜 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 건조시켜 미정제 화합물 3(708 mg)을 회백색 고체로서 얻었고, 이를 그대로 사용하였다. LC-MS (ESI): 46.4%; m/z 410.5 (M+H⁺).

[0905]

단계 3: 에틸 3-(6-(4-플루오로벤질)-3-옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로파노에이트(4)의 합성:

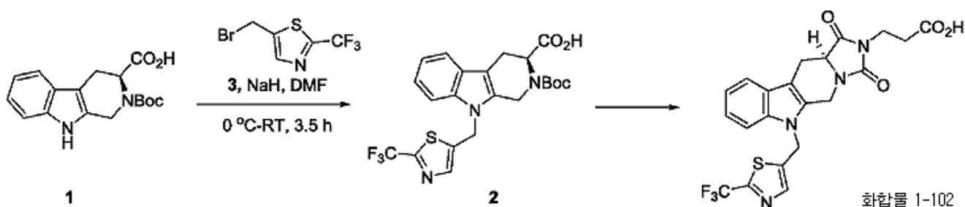
[0906]

DMF(10 mL) 중 화합물 3(320 mg, 미정제물)의 교반 용액에 CDI(127 mg, 0.78 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.29 mL, 1.56 mmol) 이후 DMAP(19 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하여 24 시간 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 60%-70% EtOAc/ 헥산) 4(26 mg, 8%)를 회백색 점착 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 4H), 5.21 (q, 2H), 4.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 97.5%; m/z 436.4 (M+H⁺).

[0907] 단계 4: 3-(6-(4-플루오로벤질)-3-옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(1-21)의 합성

[0908] 0.750 mL의 THF 및 0.250 mL의 MeOH의 혼합물 중 4의 교반된 얼음 냉각 용액에 1 eq의 0.1 N NaOH를 10 분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 교반한 다음 혼합물을 증발 건조시켜 표제 화합물 1-21을 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z 408 ($M+H^+$)

[0909] 실시예 39: (S)-3-(1,3-디옥소-6-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(1-102)의 합성



[0910]

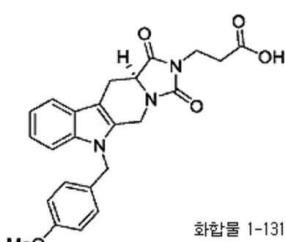
[0911] 단계 1: (S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-9-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-페리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(2)의 합성:

[0912] DMF(20 mL) 중 산 1(실시예 5, 단계 2; 600 mg, 1.86 mmol)의 교반 용액에 NaH(광유에서 60%, 89.4 mg, 3.73 mmol)을 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였고; 실온으로 가온하여 30 분간 교반하였다. 여기에 DMF(5 mL) 중 5-(브로모메틸)-2-(트리플루오로메틸)티아졸 3(458 mg, 1.86 mmol)을 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 3 시간 교반하였다. 혼합물을 빙냉수(40 mL)로 급랭시켜 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 미정제물을 정제하여 (실리카겔 크로마토그래피; 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 화합물 2(300 mg, 33%)를 갈색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.69–7.63 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25–7.14 (m, 3H), 5.39 (s, 2H), 5.29–5.24 (m, 1H), 4.88–4.74 (m, 1H), 4.59–4.49 (m, 1H), 3.44–3.41 (m, 1H), 3.14–3.11 (m, 1H), 1.51 (s, 9H); LC-MS (ESI): 72.0%; m/z 480.8 ($M+H^+$).

[0913] 단계 2: (S)-3-(1,3-디옥소-6-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(1-102)의 합성

[0914] 출발 물질로서 산 2를 사용한 것을 제외하고, 실시예 5, 단계 4-6의 과정 후, 표제 화합물 1-102를 얻었다. LC-MS (ESI): m/z 479 ($M+H^+$).

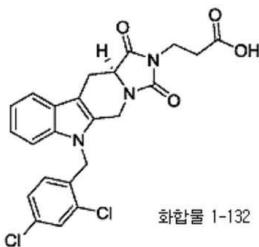
[0915] 실시예 40: (S)-3-(6-(4-메톡시벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(1-131)의 합성



[0916]

[0917] 단계 1에서 알킬화제로서 염화 4-메톡시벤질을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 과정 후, 표제 화합물 1-131을 황갈색 고체로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.36 (br s, 1H), 7.48 – 7.53 (m, 2H), 7.00 – 7.15 (m, 4H), 6.84 – 6.86 (m, 2H), 5.38 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.30 – 4.39 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 – 3.68 (m, 2H), 3.20 – 3.38 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.53 (m, 1H); LC-MS (ESI): m/z 432 ($M-H^-$; 음성 이온화).

[0918] 실시예 41: (S)-3-(6-(2,4-디클로로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인

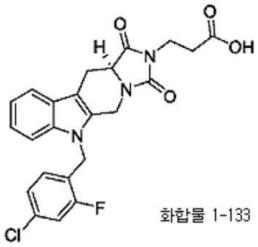
돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(1-132)의 합성

화합물 1-132

[0919]

[0920] 단계 1에서 알킬화제로서 염화 2,4-디클로로벤질을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 과정 후, 표제 화합물 1-132를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.37 (br s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.04 – 7.14 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.54 (t, 2H); LC-MS (ESI): m/z 472 (M-H; 음성 이온화).

[0921]

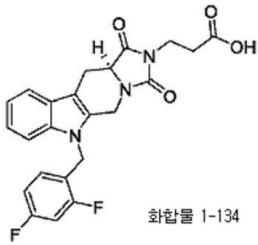
실시예 42: (S)-3-(6-(4-클로로-2-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(1-133)의 합성

화합물 1-133

[0922]

[0923] 단계 1에서 알킬화제로서 브롬화 4-클로로-2-플루오로벤질을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 과정 후, 표제 화합물 1-133을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.36 (br s, 1H), 7.42 – 7.55 (m, 3H), 7.03 – 7.21 (m, 3H), 6.78 (t, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.94 (d, 1H), 4.31 – 4.40 (m, 2H), 3.59 – 3.69 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.54 (t, 2H); LC-MS (ESI): m/z 456 (M+H $^+$).

[0924]

실시예 43: (S)-3-(6-(2,4-디플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(1-134)의 합성

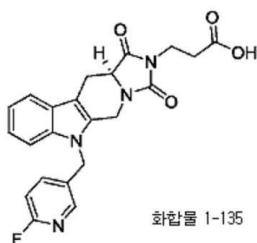
화합물 1-134

[0925]

[0926] 단계 1에서 알킬화제로서 브롬화 2,4-디플루오로벤질을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 과정 후, 표제 화합물 1-134를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.37 (br s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.96 – 7.14 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.32 – 4.40 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.54 (t, 2H); LC-MS (ESI): m/z 440 (M+H $^+$).

[0927]

실시예 44: (S)-3-(6-(6-플루오로페리딘-3-일)메틸)-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(1-135)의 합성

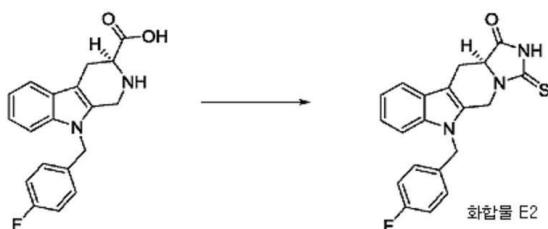


[0928]

[0929] 단계 1에서 알킬화제로서 5-(클로로메틸)-2-플루오로페리딘을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 과정 후, 표제 화합물 1-135를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.36 (br s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.43 – 7.63 (m, 3H), 7.06 – 7.16 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 4.98 (d, 1H), 4.34 – 4.41 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.24 (dd, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.54 (t, 2H); LC-MS (ESI): m/z 421 ($M-H$, 음성 이온화).

[0930]

실시예 45: (S)-6-(4-플루오로벤질)-3-티옥소-2,3,5,6,11,11a-헥사하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-1-온(E2)의 합성

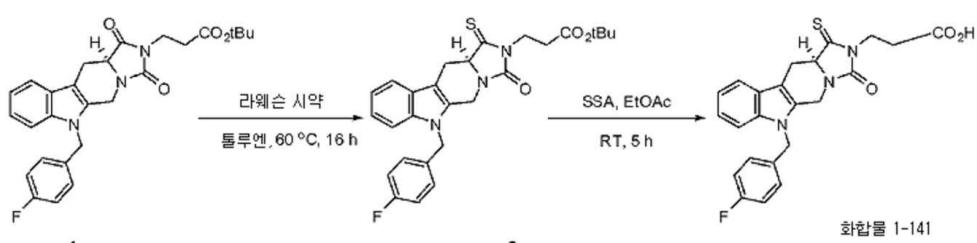


[0931]

[0932] 산 1(실시예 2, 단계 4; 200 mg, 0.62 mmol), KSCN(598 mg, 6.17 mmol), THF(2 mL), 및 물(2 mL)의 혼합물을 바이오테이지 마이크로파 신시사이저(Biotage Microwave Synthesizer)에서 160°C에 2 시간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 aq. 2M HCl 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피(헥산 내 0-100% EtOAc로 용출)를 통해 정제하여 표제 화합물 E2(41 mg, 18%)를 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.01 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.03 – 7.17 (m, 6H), 5.50 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.29 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H); LC-MS (ESI): m/z 366 ($M+H^+$).

[0933]

실시예 46: (S)-3(6-(4-플루오로벤질)-3-옥소-1-티옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로판산(1-141)의 합성



[0934]

[0935] 단계 1: *tert*-부틸 (S)-3(6-(4-플루오로벤질)-3-옥소-1-티옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1H-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-b]인돌-2(3H)-일)프로파노에이트(2)의 합성:

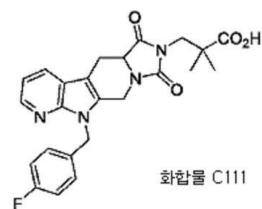
[0936]

톨루엔(5 mL) 중 에스테르 1(실시예 5, 단계 5; 50 mg, 0.1 mmol)의 교반 용액에 라웨슨 시약(Lawesson's reagent)(42 mg, 0.1 mmol)을 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였고; 60°C 아래로 가열하여 16 시간 교반하였다. 반응의 완료 후 (TLC), 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 10% EtOAc/ 헥산) 화합물 2(16 mg, 31%)를 적색 점착 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 5.24 (q, 2H), 4.99 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 3H), 1.43 (s, 9H); LC-MS (ESI): 95.1%; m/z 492.5 ($M-H^+$).

[0937] 단계 2: (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-3-옥소-1-티옥소-5,6,11,11a-테트라하이드로-1*H*-이미다조[1',5':1,6]페리도[3,4-*b*]인돌-2(3*H*)-일)프로판산(1-141)의 합성:

[0938] 에틸아세테이트(20 mL) 중 화합물 2(50 mg, 0.1 mmol)의 교반 용액에 실리카 황산(500 mg)을 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하여 5 시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 혼합물을 여과하여 EtOAc(20 mL)로 세척하였다. 여과액을 물(10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 50% EtOAc/ 헥산) 표제 화합물 1-141(15 mg, 34 %)을 적색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.40 (br s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 6H), 5.43(q, 2H), 4.92 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H); LC-MS (ESI): 93.3%; *m/z* 436.4 (M+H⁺).

[0939] 실시예 47: 3-{8-[*p*-플루오로페닐]메틸}-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일)-2,2-디메틸 프로파온산(C111)의 합성



화합물 C111

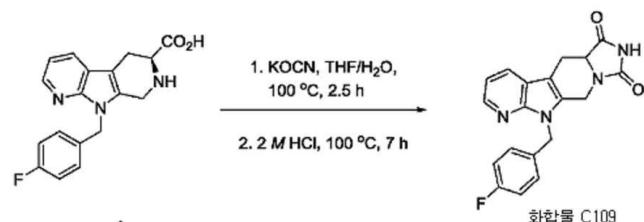
[0940] 단계 1: *tert* 부틸 3-이소시아네이토-2,2-디메틸프로파노에이트의 합성:

[0942] CH₂Cl₂(20 mL) 중 *tert*-부틸 3-아미노-2,2-디메틸프로파노에이트 염산염(100 mg, 0.48 mmol)의 교반 용액에 NaHCO₃ 수용액(20 mL) 및 트리포스겐(42 mg, 0.14 mmol)을 0°C에서 첨가하여 0°C에서 2 시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(3 X 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켜 미정제 이소시아네이트(30 mg)를 무색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0943] 단계 2: 3-{8-[*p*-플루오로페닐]메틸}-12,14-디옥소-6.8.11.13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일)-2,2-디메틸 프로파온산(C111)의 합성

[0944] *tert* 부틸 3-이소시아네이토프로파노에이트 대신에 상기 단계 1로부터 이소시아네이트로서 *tert* 부틸 3-이소시아네이토-2,2-디메틸프로파노에이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 31의 과정 후, 표제 화합물 C111을 얻었다. LC-MS [M + H⁺ 451].

[0945] 실시예 48: 8-[*p*-플루오로페닐]메틸]-6.8.11.13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-12,14-디온(C109)의 합성

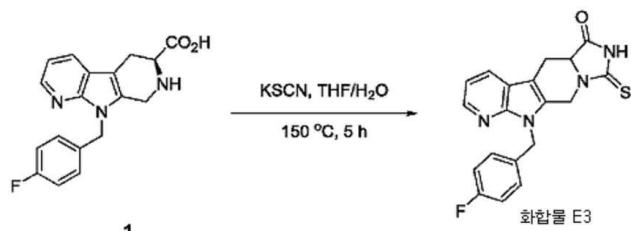


1

[0946] 출발 물질로서 산 1(실시예 31, 단계 3)을 사용한 것을 제외하고, 실시예 14의 과정 후, 표제 화합물 C109를 회백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26-8.25 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H); LC-MS (ESI): 96.2%; *m/z* 351.3 (M+H⁺).

[0948] 실시예 49: 8-[*p*-플루오로페닐]메틸]-12-티옥소-6.8.11.13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데

카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-14-온(E3)의 합성

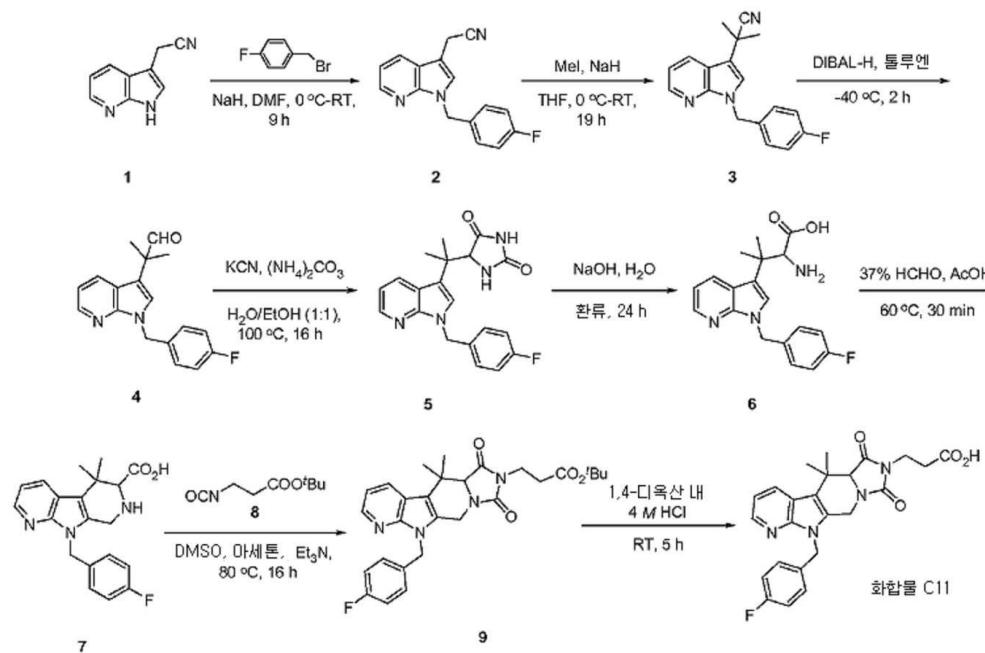


[0949]

[0950] 출발 물질로서 산 1(실시예 31, 단계 3)을 사용한 것을 제외하고, 실시예 45의 과정 후, 표제 화합물 E3을 황색 점착 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20–7.14 (m, 3H), 7.06–7.00 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.51–4.47 (m, 1H), 4.44–4.40 (m, 1H), 3.44–3.38 (m, 1H), 2.92–2.84 (m, 1H); MS (아질런트(Agilent) 6310 이온 트랩): m/z 365.1 ($\text{M}-\text{H}^+$).

[0951]

실시예 50: 3-{8-[*(p*-플루오로페닐)메틸]-16,16-디메틸-12,14-디옥소-6,8,11,13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로피온산(C11)의 합성



[0952]

단계 1: 2-(1-(4-플루오로벤질)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)아세토니트릴(2)의 합성:

[0954]

DMF(15 mL) 중 NaH(광유에서 60%, 1.34 g, 28.02 mmol)의 교반 용액에 2-(1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)아세토니트릴 1(2.0 g, 12.73 mmol)을 0°C에서 불활성 분위기 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하여 1시간 교반하였다. 여기에 DMF(10 mL) 중 1-(브로모메틸)-4-플루오로벤젠(2.05 g, 10.83 mmol)을 0°C에서 적가하였고; 실온으로 가온하여 8시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 혼합물을 냉수(100 mL)로 급랭시켜 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 10–15% EtOAc/ 헥산) 화합물 2(1.2 g, 36%)를 얇은 갈색 반고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.33–8.32 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33–7.31 (m, 2H), 7.19–7.11 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 4.09 (s, 2H); LC-MS (ESI): 80.6%; m/z 266.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0955]

단계 2: 2-(1-(4-플루오로벤질)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-2-메틸 프로판니트릴(3)의 합성:

[0956]

무수 THF(15 mL) 중 NaH(광유에서 60%, 652 mg, 13.5 mmol)의 교반 용액에 THF(5 mL) 중 화합물 2(1.2 g, 4.53 mmol)를 0°C에서 불활성 분위기 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하여 1시간 교반하였다. 여기에

THF(5 mL) 중 MeI(1.16 mL, 18.11 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 0°C에서 2 시간 및 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 혼합물을 빙냉수(100 mL)로 급랭시켜 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 10% EtOAc/ 헥산) 화합물 3(800 mg, 61%)을 담황색 반고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34–8.32 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.20–7.11 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 1.77 (s, 6H); LC-MS (ESI) : 89.0%; m/z 294.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0957] 단계 3: 2-(1-(4-플루오로벤질)-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-2-메틸프로판알(4)의 합성:

톨루엔(15 mL) 중 화합물 3(1.06 g, 3.62 mmol)의 교반 용액에 DIBAL-H(톨루엔에서 1 M, 4.3 mL, 4.34 mmol)을 -40°C에서 불활성 분위기 하에 적가하였고; -40도에서 2 시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(40 mL)으로 급랭시켰다. 디에틸에테르(20 mL)를 첨가하고, 생성된 혼탁액을 셀라이트의 패드로 여과시켜 에테르(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에테르(3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 2%–7% EtOAc/ 헥산) 화합물 4(600 mg, 56%)를 반고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 8.28–8.26 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36–7.33 (m, 2H), 7.16–7.07 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 1.47 (s, 6H); LC-MS (ESI) : 95.0%; m/z 297.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0959] 단계 4: 5-(2-(1-(4-플루오로벤질)-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)프로판-2-일)이미다졸리딘-2,4-디온(5)의 합성:

[0960] EtOH/ H_2O (1:1, 20 mL) 중 화합물 4(500 mg, 1.68 mmol)의 교반 용액에 밀봉 튜브 내 KCN (164 mg, 2.53 mmol) 및 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (648 mg, 6.75 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 100°C로 가열하여 16 시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(40 mL)로 회석하고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 *n*-펜탄(2 x 5 mL)으로 분말화하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 5(400 mg, 65%)를 무색 고체로서 제공하였다. 이를 추가 정제 없이 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.19–8.17 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H), 7.11–7.02 (m, 3H), 5.44 (q, 2H), 4.25 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); LC-MS (ESI) : 90.6%; m/z 367.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0961] 단계 5: 2-아미노-3-(1-(4-플루오로벤질)-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-3-메틸부탄산(6)의 합성:

[0962] H_2O (10 mL) 중 화합물 5(400 mg, 미정제물)의 교반 용액에 NaOH (568 mg, 14.21 mmol)를 실온에서 첨가하였고; 가열 환류하여 24 시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl (20 mL)에 의해 pH ~ 7로 중화하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 화합물 6(1.1 g)을 백색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI) : 92.9%; m/z 342.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0963] 단계 6: 9-(4-플루오로벤질)-5,5-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피롤로[2,3-b:5,4-c'] 디페리딘-6-카르복실산(7)의 합성:

[0964] 아세트산(6 mL) 중 화합물 6(510 mg, 미정제물)의 교반 용액에 37% 포르말린(181 mg, 6.11 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 60°C로 가열하여 30 분간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 혼합물을 여과하고, 아세트산(10 mL)으로 세척한 다음 여과액을 감압 하에 농축시켜 미정제물을 얻었다. 이를 *n*-펜탄(2 x 5 mL)으로 분말화하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 7(250 mg, 47%)을 담황색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23–8.00 (m, 2H), 7.21–7.02 (m, 5H), 6.28 (br s, 1H), 5.50–5.36 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); LC-MS (ESI) : 93.2%; m/z 354.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0965] 단계 7: tert-부틸 3-{8-[(*p*-플루오로페닐)메틸]-16,16-디메틸-12,14-디옥소-6,8,11,13-테트라자테트라사이클

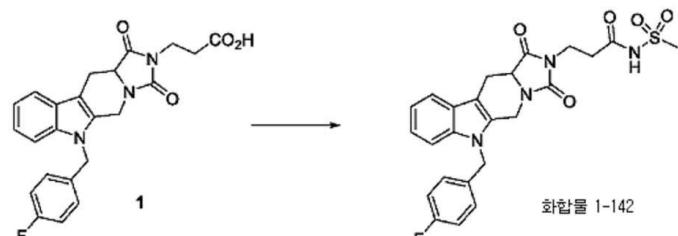
로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로피오네이트(9)의 합성:

[0966] 불활성 분위기 하에 아세톤(25 mL) 및 DMSO(6 mL) 중 화합물 7(250 mg, 0.71 mmol)의 교반 용액에 *tert*-부틸 3-이소시아네이토프로파노에이트 8(1 g, 미정제물) 및 Et₃N(0.11 mL, 0.85 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 80°C로 가열하여 16 시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 정제하여(실리카겔 크로마토그래피; 10%-15% EtOAc/헥산) 화합물 9(90 mg, 21%)를 담황색 반고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33-8.32 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 5.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), (1.19 (s, 3H); LC-MS: 97.9%; *m/z* 507.5 (M+H⁺).

단계 8: 3-[8-[(*p*-플루오로페닐)메틸]-16,16-디메틸-12,14-디옥소-6,8,11,13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}프로피온산(C11)의 합성:

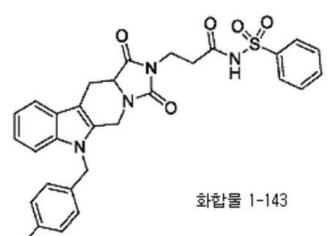
[0968] 1,4-디옥산(5 mL) 내 4 M HCl 중 화합물 9(50 mg, 0.1 mmol)의 용액을 실온에서 불활성 분위기 하에 5 시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC), 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 얻어진 고체를 디에틸에테르(2 x 5 mL) 및 *n*-펜тан(2 x 5 mL)으로 분말화한 다음 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 C11(25 mg, 40%)을 얇은 핑크색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.27-8.26 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 5H), 5.48(q, 2H), 4.94 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.69-3.59 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); LC-MS (ESI): 97.7%; *m/z* 451.5 (M+H⁺).

실시예 51: (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디하드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)-N-(메틸설폰일)프로판아미드(1-142)의 합성



[0970] [0971] 산 1(실시예 5; 200 mg, 0.47 mmol), HATU(271 mg, 0.71 mmol), 메틸설폰아미드(54 mg, 0.57 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(289 μ L, 1.66 mmol), 및 DCM (2.0 mL)을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 0-5 % MeOH/DCM을 사용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 1-142(36 mg, 15 %)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS [M + H⁺ 499].

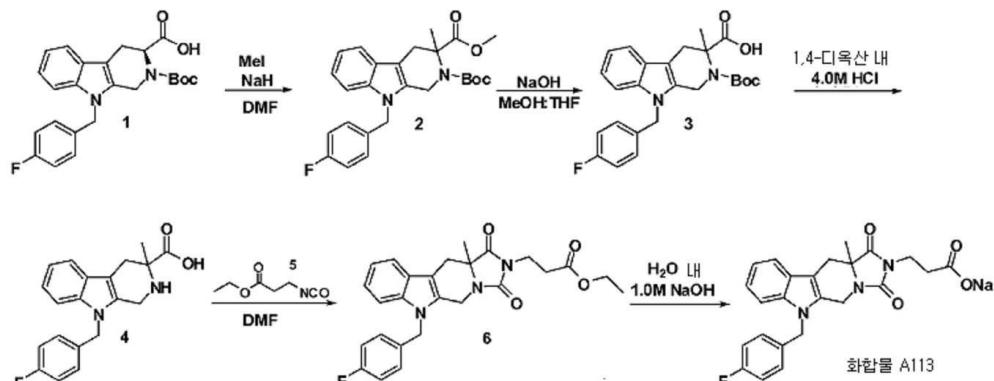
실시예 52: (S)-3-(6-(4-플루오로벤질)-1,3-디옥소-11,11a-디하드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)-N-(페닐설폰일)프로판아미드(1-143)의 합성



[0973] [0974] 메탄설폰아미드 대신에 벤젠설폰아미드를 사용한 것을 제외하고, 실시예 51의 과정 후, 표제 화합물 1-143을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS [M + H⁺ 561].

[0975]

실시예 53: 3-(6-(4-플루오로벤질)-11a-메틸-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]파리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산(A113)의 합성



[0976]

단계 1: 2-tert-부틸 3-메틸 9-(4-플루오로벤질)-3-메틸-3,4-디히드로-1H-파리도[3,4-b]인돌-2,3(9H)-디카르복실레이트(2)

[0977]

DMF(14 mL)에 용해된 산 1(실시예 5, 단계 3; 1.5 g, 3.53 mmol)을 탈기하여 냉수조에서 냉각시켰다. 광유 중 60% NaH(580 mg, 14.49 mmol)를 부분 첨가하였고, 혼합물을 0°C에서 30 분간 교반하였다. 그 후 요오도메탄(154 μL, 2.47 mmol)을 적가하였고, 반응물을 0°C에서 실온으로 밤새 교반하였다. 혼합물을 냉수조에서 냉각시켜 물로 급랭시켰다. 그 후 이를 물로 희석하여 EtOAc(2x)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하였다. 미정제 물질을 0-20 % EtOAc/Hx를 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2(441 mg, 28%)를 백색 밸포체로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.50-7.42 (m, 2H), 7.14-6.98 (m, 6H), 5.37 (q, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.19 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LC-MS [M + H⁺ 453].

[0979]

단계 2: 2-(tert-부톡시카르보닐)-9-(4-플루오로벤질)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-파리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(3)

[0980]

수(4 mL) 중 NaOH(780 mg, 19.49 mmol)를 MeOH:THF(2:1)(6 mL) 중 2(441 mg, 0.97 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 밤새 가열하였다. 다음날 혼합물을 농축하여 물(20 mL)로 희석하였다. 용액을 6.0 M aq HCl에 의해 산성화하였다. 고체를 여과하여 산 3(439 mg, 98%)을 백색 분말로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.13-6.98 (m, 6H), 5.33 (m, 2H), 4.69 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS [M + H⁺ 439].

[0981]

단계 3: 9-(4-플루오로벤질)-3-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-파리도[3,4-b]인돌-3-카르복실산(4)

[0982]

1,4-디옥산 용액(2 mL) 내 4M HCl 및 산 3(438 mg, 0.95 mmol)을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물(200 mL)로 희석하여 트리에틸아민에 의해 pH 7로 중화하였다. 침전제를 여과한 다음 물로 세척하여 4(275 mg, 85 %)를 베이지색 분말로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.95 (br s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.14-6.99 (m, 6H), 5.33 (m, 2H), 4.33 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 1.34 (s, 3H); LC-MS [M + H⁺ 339].

[0983]

단계 4: 에틸 3-이소시아네이토프로파노에이트(5)

[0984]

CH₂Cl₂(8 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(8 mL) 중 β -알라닌 에틸 에스테르 HCl(263 mg, 1.71 mmol)을 탈기하여 바이알을 냉수조에서 냉각시켰다. 트리포스젠(508 mg, 1.71 mmol)을 불활성 분위기 하에 0°C에서 한 부분 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 실온으로 3 시간에 걸쳐 교반하였다. 반응물을 물(15 mL)로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음, 및 감압 하에 농축하여 미정제물 5(216 mg)를 백색 결정 고체로서 얻었다. 이 미정제 물질을 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.20 (q, 2H), 3.59 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.28 (t,

3H).

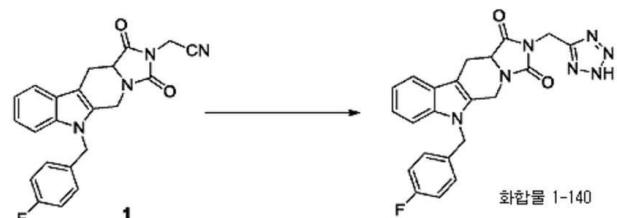
[0985] 단계 5: 에틸 3-(6-(4-플루오로벤질)-11a-메틸-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로파노에이트(6)

[0986] 무수 DMF(2 mL) 중 산 4(100 mg, 0.30 mmol)를 탈기하였다. 여기에 이소시아네이트 5(43 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 100°C로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하여 물로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 0-50 % EtOAc/Hx을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에스테르 6(69 mg, 51 %)을 백색 발포체로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.52-7.44 (m, 2H), 7.16-7.01 (m, 6H), 5.43 (q, 2H), 4.96 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.03 (d, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.60 (t, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.10 (t, 3H); LC-MS [M + H]⁺ 464.

[0987] 단계 6: 3-(6-(4-플루오로벤질)-11a-메틸-1,3-디옥소-11,11a-디히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-b]인돌-2(3H,5H,6H)-일)프로판산:

[0988] 1M NaOH(142 μL, 0.14 mmol)를 THF:MeOH(3:1)(4 mL) 중 에스테르 6(66 mg, 0.14 mmol)에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 실온으로 6 시간에 걸쳐 교반하였다. 추가 1M NaOH(14 μL, 0.014 mmol)를 0°C에서 첨가하였고, 혼합물을 0°C에서 실온으로 2 시간에 걸쳐 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물 A113(53 mg, 81 %)을 회백색 분말로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.51-7.43 (m, 2H), 7.16-7.03 (m, 6H), 5.42 (q, 2H), 4.97 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.00 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.31 (s, 3H); LC-MS [M + H]⁺ 436.

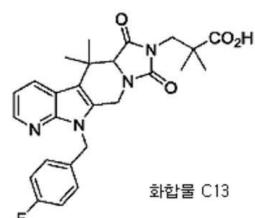
[0989] 실시예 53: 2-((2H-테트라졸-5-일)메틸)-6-(4-플루오로벤질)-5,6,11,11a-테트라히드로-1H-이미다조[1',5':1,6]피리도[3,4-b]인돌-1,3(2H)-디온(1-140)의 합성



[0990]

[0991] 무수 DMF(3 mL) 중 니트릴 1(실시예 18; 100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 Na₃(83 mg, 1.27 mmol) 및 NH₄Cl(68 mg, 1.27 mmol)을 실온에서 첨가하여 130°C로 6 시간 가열하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(30 mL)로 급랭시켜 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 건조시켜 미정제물을 얻었다. 미정제물을 조제용 HPLC 정제에 의해 정제하여 표제 화합물 1-140(12 mg, 11%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11-6.98 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.45-4.41 (m, 2H), 3.37-3.36 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H); LC-MS (ESI): 99.2%; m/z 432.4 (M+H)⁺.

[0992] 실시예 51: 3-{8-[(p-플루오로페닐)메틸]-16,16-디메틸-12,14-디옥소-6,8,11,13-테트라자테트라사이클로[7.7.0.02,7.011,15]헥사데카-1(9),2(7),3,5-테트라엔-13-일}-2,2-디메틸프로파온산(C13)의 합성



[0993]

[0994] 단계 7에서 *tert* 부틸 3-이소시아네이토-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 47, 단계 1로부터)를 사용한 것을 제외하고, 실시예 50의 과정 후, 표제 화합물 C13을 얻었다. LCMS m/z 479 ($M+H^+$).

실시예 54: 비경구 약학 조성물

[0996] 주사(피하, 정맥 내)에 의한 투여에 적합한 비경구 약학 조성물을 제조하기 위해, 본원에서 기재한 화합물의 수용성 염, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 1-100 mg을 무균수에 용해시킨 다음 10 mL의 0.9% 무균 식염수와 혼합한다. 적합한 완충제 그 외에 임의의 산 또는 염기를 임의로 첨가하여 pH를 조정한다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적합한 단위 제형에 혼입한다.

실시예 55: 경구 용액

[0998] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 충분한 양을 물(임의의 가용화제(들), 임의의 완충제(들) 및 맛 차폐 부형제와 함께)에 첨가하여 20 mg/mL 용액을 제공한다.

실시예 56: 경구 정제

[1000] 20-50 중량%의 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 20-50 중량%의 미결정 셀룰로오스, 1-10 중량%의 저 치환 히드록시프로필 셀룰로오스, 및 1-10 중량%의 스테아르산마그네슘 또는 다른 적합한 부형제를 혼합함으로써 정제를 제조한다. 압축된 정제의 총 중량은 100-500 mg에서 유지된다.

실시예 57: 경구 캡슐

[1002] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 10-500 mg의 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 전분 또는 다른 적합한 분말 블렌드와 혼합한다. 혼합물을 경구 투여에 적합한, 경질 젤라틴 캡슐과 같은 경구 투여량 단위에 혼입한다.

[1003] 또 다른 실시형태에서, 10-500 mg의 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사이즈 4 캡슐, 또는 사이즈 1 캡슐(하이프로멜로스 또는 경질 젤라틴)에 넣어 캡슐을 폐쇄한다.

실시예 58: 국소 젤 조성물

[1005] 국소용 약학 젤 조성물을 제조하기 위해, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 히드록시프로필 셀룰로오스, 프로필렌글리콜, 이소프로필 미리스테이트 및 정제 알코올 USP와 혼합한다. 그 후 생성된 젤 혼합물을 국소 투여에 적합한 용기, 예컨대 튜브에 혼입한다.

실시예 59: 인간 오토팩신 시험

[1006] 기질, 리소포스파티딜콜린(LPC)이 LPA로 분해될 때 이로부터 방출되는 콜린의 양을 측정함으로써 Hep3B 인간 간세포 암종 세포로부터 진한 조정 배지에서 ATX 활성을 시험한다. 조정 배지를 융합성 Hep3B 세포로부터 모아 센트리프리프(Centrifiprep)-30 여과 장치(밀리포어(Millipore))를 사용하여 20 배 농축한다. 오토팩신 억제에 대해 시험하기 위해, 10-20 μ L의 진한 조정 배지를 2.5 μ L의 DMSO 내 시험 화합물 및 72.5-82.5 μ L의 리소-PLD 완충제(0.2% 무지방산 인간 혈청 알부민의 존재 또는 부존재 하에 100 mM 트리스(Tris) pH 9, 500 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 5 mM CaCl₂, 0.05% 트리톤(Triton) X-100)과 함께 37°C에서 15 분간 배양한다. 15 분 배양 후, 리소-PLD 완충제에 희석된 5 μ L의 2 mM LPC(14:0; 아반티 폴라 리피즈(Avantipolar Lipids) Cat# 855575C)를 100 μ M의 최종 농도를 위해 첨가하여 배양을 37°C에서 1.5-3 시간 계속한다. 50 mM 트리스, pH 8, 4.5 mM MgCl₂에서 4.5 mM 4-아미노안티피린, 2.7 mM N-에틸-N-(2-히드록시-3-설포프로필)-m-톨루이딘, 21 단위/mL 호스래디시(horseradish) 퍼옥시다아제 및 3 단위/mL 콜린 옥시다아제를 함유하는 착색 믹스 100 μ L를 첨가하고, 555 nm에서 흡광도를 관찰하기 전에 배양을 실온에서 15 분간 계속한다.

[1008]

본원에서 기재한 인간 오토타신 시험에서 대표적인 화합물의 예시 생물 활성을 하기 표에 제시한다:

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
1-1	A
1-2	A
1-3	A
1-4	A
1-5	A
1-6	A
1-7	A
1-8	A
1-9	A
1-10	C
1-11	A
1-12	A
1-13	A
1-14	A
1-15	A
1-16	A
1-18	A
1-19	A
1-20	B
1-21	A
1-23	A
1-24	A
1-26	C
1-27	C
1-30	A
1-34	A
1-39	A
1-42	A
1-84	A
1-102	A
1-121	A
1-129	A
1-130	A
1-131	A
1-132	A
1-133	A
1-134	A
1-135	A
1-139	A
1-140	A
1-141	C
1-142	A
1-143	A
A11	A
A110	A
A110 ent A	A
A110 ent B	A

[1009]

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
A113	C
C11	A
C13	A
C109	A
C111	A
C114	A
C114 entA	A
C114 entB	A
E1	C
E2	A
E3	A

[1010]

A는 $\leq 0.5 \mu\text{M}$ 이고; B는 $>0.5 \mu\text{M}$ 이지만 $\leq 1 \mu\text{M}$ 이며; C $>1 \mu\text{M}$ 이다. Ent = 거울상 이성질체

[1012] 실시예 60: 인간 전혈 오토타신 시험

37°C에서 장시간 배양 후 혈장 내 20:4 LPA의 농도를 측정함으로써 인간 전혈에서 ATX 활성의 억제를 시험한다. 동의 지원자로부터 혈액을 헤파린 배큐테이너(vacutainer) 튜브로 뽑아 200 μ L의 분취량을 2 μ L의 DMSO 내 시험 화합물 또는 DMSO 단독에 첨가한다. 몇몇 비이클 튜브를 800 x g에서 4°C에 10 분간 즉시 원심분리하고, 20:4 LPA의 베이스라인 농도를 측정하는 처리를 위해 혈장을 빼낸다. 비이클 또는 시험 화합물을 함유하는 잔류 혈액 샘플을 37°C에서 4 시간 배양한 후 800 x g에서 4°C에 10 분간 원심분리하여 혈장을 얻는다. LCMS를 위해 혈장을 다음과 같이 처리한다: 40 μ L의 혈장을 빼내고, 내부 표준으로서 125 mg/ml 17:0 LPA를 함유하는 메탄 올 5 부피를 첨가하며, 혼합물을 -20°C에서 10 분간 배양한 후 4000 x g에서 4°C에 10 분간 원심분리한다. 150 μ L의 상등액을 96 웰 플레이트에 옮기고, LCMS에 의한 20:4 LPA 농도의 분석을 위해 100 μ L의 유기 용액(물/아세토니트릴/수산화암모늄 90:10:0.1)으로 희석한다. LPA 20:4 및 내부 표준(LPA 17:0)을 다중 반응 관찰(MRM)에 의한 음이온 모드(ESI)에서 사중극자 질량 분석계(ABI 사이엑스(Sciex) 4000QTrap) 상에서 분석하였다. 이동상은 90% 물/10% 아세토니트릴 내 0.1% 수산화암모늄(용매 A) 및 90% 아세토니트릴/10% 물 내 0.1% 수산화암모늄(용매 B)을 함유한다. 유량을 0.8 mL/min에 유지하였고, 총 가동 시간은 3 분이었다. 다음과 같이 선형 기울기를 사용하여 검체를 분리하였다: 1) 이동상을 10% B에서 0.5 분간 보유하였고; 2) B를 다음 1 분에 걸쳐 10%에서 90%로 증가시켰으며; 3) B를 90%에서 0.5 분간 일정하게 보유하였고; 4) B를 처음 기울기 조건으로 복귀시켰다.

[1014] 본원에서 기재한 실시예와 실시형태는 예시 목적만을 위한 것이며, 통상의 기술자에게 제시되는 다양한 변화 또는 변경은 본원의 정신과 영역 및 특허청구범위 내에 포함될 것이다.