



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0107952
(43) 공개일자 2025년07월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/34 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 207/34 (2022.08)
A61K 31/40 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7021884(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2019년10월04일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2021-7012512
원출원일자(국제) 2019년10월04일
심사청구일자 2022년10월04일
- (85) 번역문제출일자 2025년06월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/054790
- (87) 국제공개번호 WO 2020/072955
국제공개일자 2020년04월09일
- (30) 우선권주장
62/741,822 2018년10월05일 미국(US)
- (71) 출원인
에모리 유니버시티
미국 조지아주 30322 아틀란타 포스트 플로어 엔이
클리프턴 로드 1599
- (72) 발명자
쉬나지, 레이몬드, 에프.
미국 33132 플로리다 마이애미 에이퍼티. 4001 비
스케인 블러바드 1000
앰블라드, 프랑크
미국 30084 조지아 터커 윈드필드 서클 2975
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 단량체 및 다량체 항-HBV 제제

(57) 요약

본 발명은 인간 대상체 또는 다른 동물 숙주에서 B형 간염(HBV) 감염을 예방, 치료, 또는 치유하기 위한 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다. 또한 본 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 다른 유도체는 HBV 감염의 치료, 예방 및 박멸을 위한 약제학적 조성물 및 방법에 사용된다.

(52) CPC특허분류

A61P 31/20 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07F 5/025 (2013.01)
C07F 9/65583 (2013.01)

(72) 발명자

콕스, 브라이언

미국 30024 조지아 수와니 모닝 글렌 드라이브 301

첸, 저

미국 30033 조지아 디케이터 에이퍼티. 2 파웰 레
인 2094

배릿, 리다

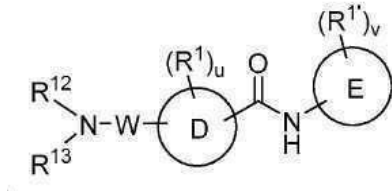
미국 30080 조지아 스미르나 씨더 릿지 드라이브
에스이 3691

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



식 10

상기 식에서:

R^1 및 $R^{1'}$ 가 탄소에 부착될 때, 이들은 독립적으로, 수소, 할로젠, CF_3 , 하이드록시, SF_5 , $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, C_{1-6} 알킬, 아릴알콕시카보닐, 카복시, 헤테로사이클릴알킬, 또는 C_{1-6} 하이드록시알킬이고;

R^1 이 질소에 부착될 때, 이는 수소, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 카보닐알킬, 카보닐 아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{2-6} 알케닐, 헤테로사이클릴알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 또는 $S(O)_2R'$ 이고;

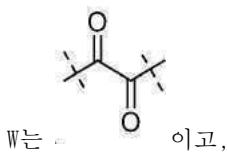
각각의 R' 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이고;

u 는 1, 2, 또는 3이고;

v 는 5이고;

E 는 페닐이고;

D 는 피롤릴이고;



W 는 이고,

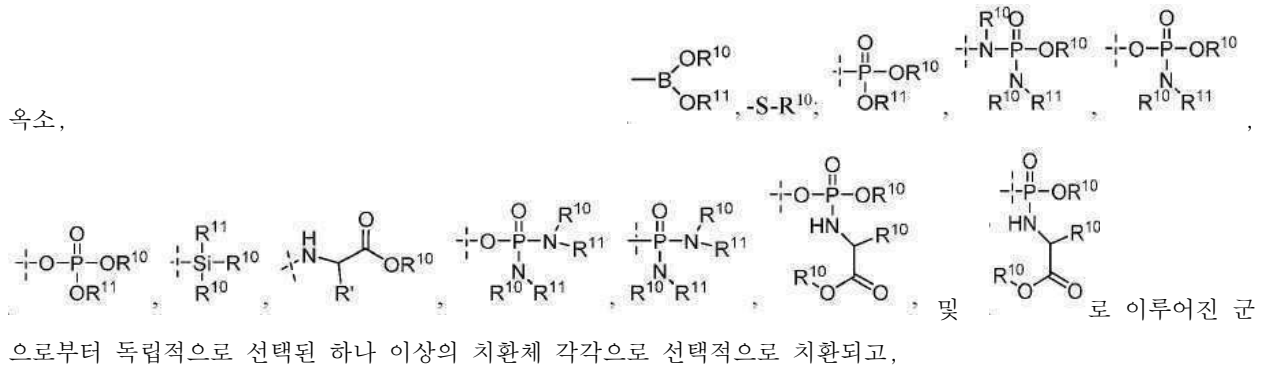
R^{12} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고, R^{12} 가 알킬일 때, 이는 할로, 할로알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고;

R^{13} 은 C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴 또는 아릴알킬이고,



R^{13} 은 옥세타닐(), -NH-C(O)-N(R^{10})₂, -N(R^{10})₂, -OR¹¹, -C(O)OR¹⁰, -C(O)-N(R^{10})₂, -C(O)-NHOH,

옥소,



상기 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴 상의 치환체는 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---N---R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$, $\text{---NH---C(O)---N(R}^{10})_2$, $\text{---N(R}^{10})_2$, ---OR^{11} ,

---C(O)OR^{10} , $\text{---C(O)---N(R}^{10})_2$, ---C(O)---NHOH , 옥소, $\begin{array}{c} \text{---B---OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{array}$, ---S---R^{10} , $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^{10} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---N---P---OR}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---OR}^{10} \\ \text{N---R}^{11} \end{array}$,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ | \\ \text{---Si---R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \end{array}, \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---NH---CH---C(=O)OR}^{10} \\ | \\ \text{R}' \end{array}, \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---N---R}^{11} \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}, \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---N---R}^{11} \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}, \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---OR}^{10} \\ \text{HN---R}^{10} \end{array}, \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---OR}^{10} \\ \text{HN---R}^{10} \end{array}$$
 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고; 그리고

R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스폰산, 포스포르아미데이트 또는 포스포네이트이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, R^{12} 는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬 포스포네이트인, 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, R^{13} 은 C_{2-6} 알키닐인, 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, R^1 이 질소에 부착될 때, 이는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 또는 C_{2-6} 알케닐인, 화합물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, R¹은  또는  인, 화합물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, HBV 감염 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 7

HBV 감염을 치료하는 약제의 제조에 사용하기 위한, 청구항 1 내지 5 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 약제는 다른 항-HBV 제제를 추가로 포함하는, 용도.

청구항 9

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염을 예방, 치료 및/또는 치유하기 위한 화합물, 방법 및 조성물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 구체적으로 치환된 방향족/헤테로방향족 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 다른 유도체, 및 단량체로서 또는 연결된 다량체 체제로서 HBV 감염의 치료 또는 치유에서의 이의 용도를 기재한다.

배경 기술

[0002] B형 간염 바이러스 (HBV)는 심각한 인간 건강 문제를 야기하고 인간 암의 원인으로 담배에 이어 두번째로 많다. HBV가 암을 유발하는 메커니즘은 알려지지 않았다. 그것은 중앙 전개를 직접적으로 유발할 수 있거나 또는 만성 염증, 간경변, 및 감염과 관련된 세포 재생을 통해 간접적으로 중앙 발생을 유발할 수 있다고 가정한다.

[0003] 숙주가 일반적으로 감염을 인식하지 못하는 2- 내지 6-개월의 잠복기 후, HBV 감염은 급성 간염 및 간 손상을 유발하여, 보통, 황달 및 특정 효소의 혈중 수치 상승을 초래한다. HBV는 급속히 진행되며, 간의 큰 부분이 파괴되는 종종 치명적 형태의 질환인 전격성 간염을 야기할 수 있다.

[0004] 대상체는 일반적으로 HBV 감염의 급성기로부터 회복한다. 그러나, 일부 사람들에서 바이러스가 장기간 또는 무기한 복제를 계속하여 만성 감염을 야기한다. 만성 감염은 만성 지속적 감염으로 이어질 수 있다. 만성 지속적 HBV에 감염된 대상체는 개발도상국가에서 가장 흔하다. 1991년 중반까지, 아시아에만 대략 2억2천5백만 HBV 만성 보균자가 있었고 전 세계적으로 거의 3억 명의 보균자가 있었다. 만성 지속적 감염은 피로, 간의 간경변, 및 원발성 간 암인 간세포 암종을 유발할 수 있다.

[0005] 산업화된 국가에서, HBV 감염에 대한 고위험 그룹은 HBV 보균자 또는 그것의 혈액 샘플과 접촉한 사람들을 포함한다. HBV의 역학은 HIV/AIDS의 것에 매우 유사하며, 이는 HBV 감염이 왜 HIV에 감염되거나 AIDS를 앓고 있는 사람들 중에서 일반적인지의 이유이다. 그러나, HBV는 HIV보다 훨씬 더 전염성이 있다. 3TC (라미부딘), 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2a, 헵세라 (아테포비르 디피복실), 바라크루드 (엔테카비르), 티제카 (텔비부딘), 및 비리어드 (테노포비르 디소프록실 푸마레이트)는 HBV 감염을 치료하기 위해 현재 FDA-승인된 의약품이다. 또 다른 뉴클레오사이드인, 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트 (TAF) (예전의 GS-7340)가 또한 최근에 승인되었다. 이들 모든 약물은 바이러스 부하를 감소시키는데 매우 효과적이지만, 이들 중 어느 것도 높은 완화율 (remission rate)을 제공할 수 없다. 또한, 약물 내성, 낮은 효능 및 내약성 문제로 인해 그 영향이 제한될 수 있다. HBV의 낮은 치료율은 주로 감염된 간세포의 핵에 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA (cccDNA)의 존재 및 지속성에 기인한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 따라서, 뉴클레오사이드 유사체와는 상이한 메커니즘에 의해 작용하고 cccDNA로 알려진 HBV의 잠재적 형태를 감소시킬 수 있는 강력하고, 안전하며, 새로운 HBV 약물에 대한 긴급한 요구가 있다.
- [0007] HBV를 치료하고 약물 내성 HBV의 출현을 예방하기 위해 새로운 항바이러스제, 이들 제제들을 포함하는 조성물, 및 이들 제제들을 사용하는 치료 방법을 제공하는 것이 유리할 것이다. 본 발명은 이러한 제제, 조성물 및 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0008] 본 발명은 HBV 감염을 예방, 치료 및/또는 치유하거나, 숙주에서 HBV의 활성을 감소시키기 위한 화합물, 방법 및 조성물을 제공한다. 방법은 HBV 감염에 의한 감염을 치료, 치유 또는 예방하기 위해 또는 HBV 감염의 생물학적 활성을 감소시키기에 충분한 양의 치료적 또는 예방적 유효량의, 본원에서 기재된 바와 같은 적어도 하나의 화합물을 투여하는 것을 수반한다.
- [0009] 약제학적 조성물은 HBV에 감염된 숙주를 치료하기 위해 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 조합한, 본원에 기재된 화합물 중 하나 이상을 포함한다. 이들 화합물은 HBV의 뉴클레오사이드 및 비-뉴클레오사이드 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 제형은 추가로 적어도 하나의 다른 치료제를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명은 이와 같은 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.
- [0010] 또한 화학식 1 내지 10의 화합물 중 하나 이상, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다. 담체는 예를 들어, 경구 조성물, 주사가능한 조성물, 경피 조성물, 또는 나노입자형 조성물일 수 있다. 조성물은 제2 항바이러스제를 추가로 포함할 수 있고, 특히 상기 제제는 HBV 감염에 대해 활성이고, 더욱 특히 제2 항바이러스제는 즉시 기재된 화합물과 상이한 메커니즘을 통해 HBV 감염에 대해 활성이다.
- [0011] 제2 항바이러스제의 대표적인 유형은 중합효소 억제제, 바이러스 유입 억제제, 바이러스 성숙 억제제, 캡시드 어셈블리 조절제, IMPDH 억제제, 프로테아제 억제제, 면역계 치료제, 역전사효소 억제제, TLR-효능제, 및 구별되거나 알려지지 않은 메커니즘의 제제를 포함한다. 이들 제제의 조합이 사용될 수 있다.
- [0012] 본원에 기재된 화합물은 HBV 감염을 치료하거나, HBV 감염을 예방하거나, 또는 HBV에 의한 감염의 생물학적 활성을 감소시키기 위한 약제를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 약제는 추가로 또 다른 항-HBV 제제를 포함할 수 있다.
- [0013] 화합물 및 조성물은 HBV에 감염된 숙주를 치료하고, HBV로부터의 감염을 예방하고, 그리고 숙주에서 HBV에 의한 감염의 생물학적 활성을 감소시키는 방법에 사용될 수 있다. 방법은 또한 또 다른 항-HBV 제제의 공동 투여를 수반할 수 있고, 상기 공동 투여는 동시 또는 순차적일 수 있다.
- [0014] 본 발명의 이들 및 다른 측면은 다음의 상세한 설명에서 추가로 설명된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] HBV 감염을 치료, 예방 또는 치유하는데 유용한 화합물 및 조성물이 개시된다. HBV 감염을 치료, 예방 또는 치유하는 방법이 또한 개시된다.
- [0016] 본원에서 기재된 화합물은 세포 기반 검정에서 HBV에 대해 억제 활성을 나타낸다. 따라서, 화합물은 숙주에서 HBV를 치료 또는 예방하거나, 또는 바이러스의 생물학적 활성을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 숙주는 HBV 감염된 포유동물, 그리고 특히, 인간일 수 있다. 방법은 본원에서 기재된 화합물 중 하나 이상의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0017] 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 조합하여, 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 제형이 또한 개시된다. 일 구현예에서, 제형은 본원에서 기재된 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 추가의 치료제를 포함한다.
- [0018] 본 발명은 다음의 정의와 관련하여 더 잘 이해될 것이다:
- [0019] I. 정의

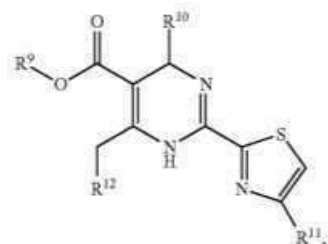
[0020] B형 간염 바이러스 (HBV) 캡시드 어셈블리는 바이러스 생산에서 중요한 단계이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "HBV 캡시드 어셈블리 효과기"는 HBV 캡시드의 어셈블리를 억제하는 화합물이다. 일부 구현예에서, 이들 화합물은 캡시드 어셈블리를 표적화하고 잘못된 방향으로 행하게 하고/하거나 사전-형성된 캡시드를 파괴하여, HBV 복제 및 비리온 생산의 억제를 초래한다.

[0021] 본원에서 사용된 바와 같이, HBV 캡시드 어셈블리 효과기의 어구 "어셈블리의 억제"는, 비제한적으로, 캡시드 어셈블리의 속도 조절, 어셈블리 안정화 또는 불안정화, 및 사전-형성된 캡시드 파괴를 포함한다.

[0022] HBV 코어를 표적화하는 소분자 화합물, 또는 캡시드 어셈블리 효과기는 어셈블리에 대한 그것의 효과에 따라 2개의 주요 부류로 그룹화될 수 있다: 페닐프로펜아미드 및 설파모일벤즈아미드 화학적 시리즈는 캡시드-유사 입자의 형성을 가속하고 (Campagna 등, "Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids," J Virol 87:6931-6942 (2013); Katen 등, "Trapping of hepatitis B virus capsid assembly intermediates by phenylpropenamide assembly accelerators. ACS Chem Biol 5:1125-1136 (2010), 반면에 화합물의 헤테로아릴디하이드로피리미딘 (HAP) 계열의 구성원은 응집된 및 비정상적인 캡시드 구조의 형성을 유발한다 (Stray and Zlotnick, "BAY 41-4109 has multiple effects on hepatitis B virus capsid assembly," J Mol Recognit 19:542-548 (2006), Wang 등, "In vitro inhibition of HBV replication by a novel compound, GLS4, and its efficacy against adefovir-dipivoxil-resistant HBV mutations. Antivir Ther 17:793-803 (2012).

[0023] 대표적인 예는 AB-506 (Arbutus Biopharma), JNJ-379 (HBV 코어 단백질에 결합하고, 바이러스 수명 주기에서 초기 및 후기-단계 과정을 방해하고, RNA의 캡시드화를 예방하고 B형 간염 바이러스 복제를 차단하는 화합물인, JNJ-56136379로도 또한 알려져 있음), AT-61, AT-130, Bay 41-4109, NVR 3-778, GLS4, HAP-12, 비스-ANS, 및 R07049389 (코어 알로스테릭 조절제 (Roche))를 포함한다.

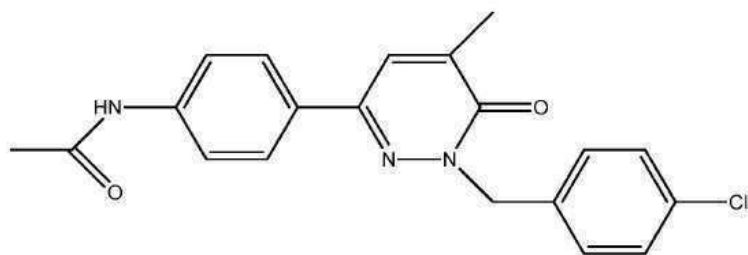
[0024] 추가의 HBV 캡시드 어셈블리 억제제는, 예를 들어, 다음의 HBV 캡시드 어셈블리 억제제를 식별하는 미국 공개 번호 20180000824에 기재되어 있다: 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-클로로-3-플루오로-페닐)-5-에톡시카보닐-2-티아졸-2-일-1,4-디하이드로피리미딘-6-일]메틸]-3-옥소-5,6,8,8a-테트라하이드로-1H-이미다조[1,5-a]피라진-2-일]-2,2-디메틸-프로판산; 3-[(8aS)-7-[(4S)-5-에톡시카보닐-4-(3-플루오로-2-메틸-페닐)-2-티아졸-2-일-1,4-디하이드로피리미딘-6-일]메틸]-3-옥소-5,6,8,8a-테트라하이드로-1H-이미다조[1,5-a]피라진-2-일]-2,2-디메틸-프로판산; 2-[(1R,3S,5S)-8-[(4R)-4-(2-클로로-3-플루오로-페닐)-5-메톡시카보닐-2-티아졸-2-일-1,4-디하이드로피리미딘-6-일]메틸]-6,6-디플루오로-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]-아세트산, 2-[(1S,3R,5R)-8-[(4R)-4-(2-클로로-3-플루오로-페닐)-5-메톡시카보닐-2-티아졸-2-일-1,4-디하이드로피리미딘-6-일]메틸]-6,6-디플루오로-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]-아세트산; 또는 (S)-4-[(R)-6-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메톡시카보닐-2-티아졸-2-일-3,6-디하이드로-피리미딘-4-일메틸]-모폴린-3-카복실산; 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체. 그것은 또한 다음의 화학식을 사용하여 화합물을 식별한다:



[0025]

[0026] 상기 식에서 R⁹는 C₁₋₆알킬이고; R¹⁰은 페닐이며, 그것은 할로젠 또는 C₁₋₆알킬에 의해 1회 또는 2회 또는 3회 치환되고; R¹¹은 수소 또는 C₁₋₆알킬이고; R¹²는 단환형, 이환형 융합된 또는 이환형 브릿징된 헤테로사이클릴; 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다.

[0027] 문헌 [Wang 등, Antimicrob. Agents Chemother. November 2015 vol. 59, no. 11, 7061-7072]에 개시된 또 다른 대표적인 HBV 캡시드 억제제는 다음의 구조를 갖는다:



[0028]

[0029]

용어 "독립적으로"는 독립적으로 적용되는 가변수가 적용에서 적용으로 독립적으로 변하는 것을 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 따라서, R"이 "독립적으로 탄소 또는 질소"인 R"XYR"와 같은 화합물에서, R" 둘 모두는 탄소일 수 있거나, R" 둘 모두는 질소일 수 있거나, 또는 하나의 R"는 탄소일 수 있고 다른 R"는 질소일 수 있다.

[0030]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "거울상이성질체로 순수한"은 그 화합물 중 적어도 대략 95%, 및, 바람직하게는, 대략 97%, 98%, 99% 또는 100%의 단일 거울상이성질체를 포함하는 화합물 조성을 지칭한다.

[0031]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 없는" 또는 "실질적으로 부재하는"은 그 화합물 중 적어도 85 내지 90중량%, 바람직하게는 95 중량% 내지 98 중량%, 그리고, 더욱 더 바람직하게는, 99 중량% 내지 100중량%의 지정된 거울상이성질체를 포함하는 화합물 조성을 지칭한다. 바람직한 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물은 거울상이성질체가 실질적으로 없다.

[0032]

유사하게, 용어 "단리된"은 적어도 85 내지 90중량%, 바람직하게는 95 중량% 내지 98중량%, 그리고, 더욱 더 바람직하게는, 99 중량% 내지 100중량%의 화합물을 포함하고, 나머지는 다른 화학 종 또는 거울상이성질체를 포함하는 화합물 조성을 지칭한다.

[0033]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 치환된 및 비치환된 알킬기 둘 모두를 포함한다, 포화된 직쇄형, 분지형, 또는 환형, 1차, 2차, 또는 3차 탄화수소를 지칭한다. 알킬기는 달리 반응을 방해하지 않거나 과정에서 개선을 제공하는 임의의 모이어티로 선택적으로 치환될 수 있으며, 이는 비제한적으로 할로, 할로알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 포스포네이트로, 비보호되거나, 또는 당업자에게 알려진 바와 같이, 예를 들어, 참조로 본 명세서에 포함된 문헌 [Greene, 등, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 필요에 따라 보호된 것을 포함한다. 구체적으로 포함된 것은 CF₃ 및 CH₂CF₃이다.

[0034]

본문에서, 용어 C(알킬 범위)가 사용될 때마다, 본 용어는 구체적으로 그리고 별도로 제시된 것처럼 그 부류의 각 구성원을 독립적으로 포함한다. 용어 "알킬"은 C₁₋₂₂ 알킬 모이어티를 포함하고, 용어 "저급 알킬"은 C₁₋₆ 알킬 모이어티를 포함한다. 관련된 알킬 라디칼은 접미사 "-안"를 접미사 "-일"로 대체함에 의해 명명된다는 것이 당업자에게 이해된다.

[0035]

본원에서 사용된 바와 같이, "브릿징된 알킬"은 바이사이클로- 또는 트리사이클로 알칸, 예를 들어, 2:1:1 바이사이클로헥산을 지칭한다.

[0036]

본원에서 사용된 바와 같이, "스피로 알킬"은 단일 (사차) 탄소 원자에 부착된 2개 고리를 지칭한다.

[0037]

용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 한, 선형 또는 분지형인 불포화된 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 본원에서 개시된 알케닐기는, 비제한적으로 알킬 모이어티 상의 치환체에 대해 기재된 것들을 포함한, 반응 과정에 부정적으로 영향을 미치지 않는 임의의 모이어티로 선택적으로 치환될 수 있다. 알케닐기의 비-제한적인 예는 에틸렌, 메틸에틸렌, 이소프로필렌, 1,2-에탄-디일, 1,1-에탄-디일, 1,3-프로판-디일, 1,2-프로판-디일, 1,3-부탄-디일, 및 1,4-부탄-디일을 포함한다.

[0038]

용어 "알킬닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 한, 선형 또는 분지형인 불포화된 비환형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬닐기는 비제한적으로 알킬 모이어티에 대해 상기에 기재된 것들을 포함한, 반응 과정에 부정적으로 영향을 미치지 않는 임의의 모이어티로 선택적으로 치환될 수 있다. 적합한 알킬닐기의 비-제한적인 예는 에티닐, 프로피닐, 하이드록시프로피닐, 부틴-1-일, 부틴-2-일, 펜틴-1-일, 펜틴-2-일, 4-메톡시펜틴-2-일,

3-메틸부틴-1-일, 헥신-1-일, 헥신-2-일, 및 헥신-3-일, 3,3-디메틸부틴-1-일 라디칼을 포함한다.

- [0039] 용어 "알킬아미노" 또는 "아릴아미노"는 각각 1 또는 2 알킬 또는 아릴 치환체를 갖는 아미노 기를 지칭한다.
- [0040] 본원에서 사용된 바와 같이 및 달리 정의되지 않는 한 용어 "보호된"은 그것의 추가의 반응을 방지하거나 또는 다른 목적을 위해 산소, 질소, 또는 인 원자에 첨가된 기를 지칭한다. 다양한 산소 및 질소 보호기가 유기 합성의 당업자에게 알려져 있고, 예를 들어, 문헌 [Greene 등, Protective Groups in Organic Synthesis] (상동)에 기재되어 있다.
- [0041] 용어 "아릴"은, 단독으로 또는 조합하여, 1, 2 또는 3개 고리를 함유하는 탄소환형 방향족 시스템을 의미하며 여기서 이러한 고리는 매달린 방식으로 함께 부착될 수 있거나 또는 융합될 수 있다. 아릴의 비-제한적인 예는 페닐, 바이페닐, 또는 나프틸, 또는 방향족 고리로부터 수소의 제거 후 잔존하는 다른 방향족기를 포함한다. 용어 아릴은 치환된 및 비치환된 모이어티 둘 모두를 포함한다. 아릴기는 비제한적으로 알킬 모이어티에 대해 상기에 기재된 것들을 포함한, 반응 과정에 부정적으로 영향을 미치지 않는 임의의 모이어티로 선택적으로 치환될 수 있다. 치환된 아릴의 비-제한적인 예는 헤테로아릴아미노, N-아릴-N-알킬아미노, N-헤테로아릴아미노-N-알킬아미노, 헤테로아르알콕시, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 아릴티오, 모노아릴아미도설폰일, 아릴설폰아미도, 디아릴아미도설폰일, 모노아릴 아미도설폰일, 아릴설폰일, 아릴설폰일, 헤테로아릴티오, 헤테로아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 아로일, 헤테로아로일, 아르알카노일, 헤테로아르알카노일, 하이드록시아르알킬, 하이드록시헤테로아르알킬, 할로알콕시알킬, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 아르알콕시, 아릴옥시알킬, 포화된 헤테로사이클릴, 부분적으로 포화된 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 및 헤테로아릴알케닐, 카르보아르알콕시를 포함한다.
- [0042] 용어들 "알크아릴" 또는 "알킬아릴"은 아릴 치환체를 갖는 알킬기를 지칭한다. 용어들 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 알킬 치환체를 갖는 아릴기를 지칭한다.
- [0043] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로"는 클로로, 브로모, 아이오도 및 플루오로를 포함한다.
- [0044] 용어 "아실"은 에스테르기의 비-카보닐 모이어티가, 비제한적으로 메톡시메틸, 아르알킬을 포함하고, 비제한적으로, 벤질, 아릴옥시알킬, 예컨대 페녹시메틸, 아릴을 포함하고, 비제한적으로, 선택적으로 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I), 알킬 (비제한적으로 C₁, C₂, C₃, 및 C₄를 포함함) 또는 알콕시 (비제한적으로 C₁, C₂, C₃, 및 C₄를 포함함)로 치환된 페닐, 설포네이트 에스테르 예컨대 알킬 또는 비제한적으로 메탄설폰일을 포함한 아르알킬 설폰일, 모노, 디 또는 트리프로페이트 에스테르, 트리틸 또는 모노메톡시트리틸, 치환된 벤질, 트리알킬실릴 (예를 들어, 디메틸-t-부틸실릴) 또는 디페닐메틸실릴을 포함한, 직쇄형, 분지형, 또는 환형 알킬 또는 저급 알킬, 알콕시알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 카복실산 에스테르를 지칭한다. 에스테르에서 아릴기는 최적으로 페닐기를 포함한다. 용어 "저급 아실"은 비-카보닐 모이어티가 저급 알킬인 아실기를 지칭한다.
- [0045] 용어 "지방족"은 개방 사슬 구조를 갖는 것들, 예컨대 알칸, 알켄, 및 알킨, 이상적으로 1 내지 10개의 탄소를 갖는 것들, 및 환형 탄화수소, 이상적으로 3 내지 10개의 탄소를 갖는 것들을 포함한, 방향족이 아닌 탄화수소를 지칭한다.
- [0046] 용어들 "알콕시" 및 "알콕시알킬"은 메톡시 라디칼과 같이, 알킬 모이어티를 갖는 선형 또는 분지형 옥시-함유 라디칼을 포용한다. 용어 "알콕시알킬"은 또한, 즉 모노알콕시알킬 및 디알콕시알킬 라디칼을 형성하기 위해 알킬 라디칼에 부착된 하나 이상의 알콕시 라디칼을 갖는 알킬 라디칼을 포용한다. "알콕시" 라디칼은 "할로알콕시" 라디칼을 제공하기 위해 하나 이상의 할로 원자, 예컨대 플루오로, 클로로 또는 브로모로 추가로 치환될 수 있다. 이러한 라디칼의 예는 플루오로메톡시, 클로로메톡시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로메톡시, 테트라플루오로메톡시, 펜타플루오로메톡시, 및 플루오로프로폭시를 포함한다.
- [0047] 용어 "알킬아미노"는 아미노 라디칼에 부착된, 각각 1 또는 2 알킬 라디칼을 함유하는 "모노알킬아미노" 및 "디아킬아미노"를 나타낸다. 용어들 아릴아미노는 아미노 라디칼에 부착된, 각각 1 또는 2 아릴 라디칼을 함유하는 "모노아릴아미노" 및 "디아릴아미노"를 나타낸다. 용어 "아르알킬아미노"는 아미노 라디칼에 부착된 아르알킬 라디칼을 포용한다. 용어 아르알킬아미노는 아미노 라디칼에 부착된, 각각 1 또는 2 아르알킬 라디칼을 함유하는 "모노아르알킬아미노" 및 "디아르알킬아미노"를 나타낸다. 용어 아르알킬아미노는 아미노 라디칼에 부착된 하나의 알킬 라디칼 및 하나의 아르알킬 라디칼을 함유하는 "모노아르알킬 모노알킬아미노"를 추가로 나타낸다.
- [0048] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소 및 인을 지칭한다.
- [0049] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 방향족 고리에 적어도 하나의 황, 산

소, 질소 또는 인을 포함하는 방향족을 지칭한다.

[0050] 용어 "복소환형," "헤테로사이클릴," 및 사이클로헤테로알킬은 고리에 적어도 하나의 헤테로원자, 예컨대 산소, 황, 질소, 또는 인이 있는 비방향족 환형기를 지칭한다.

[0051] 헤테로아릴 및 복소환형기의 비제한적인 예는 퓨릴, 푸라닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티에닐, 이소벤조퓨릴, 피라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 퓨리닐, 카바졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 크산티닐, 하이포크산티닐, 티오펜, 푸란, 피롤, 이소피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피리미딘 또는 피리다진, 및 프테리디닐, 아지리딘, 티아졸, 이소티아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 티아진, 피리딘, 피라진, 피페라진, 파이롤리딘, 옥사지란, 펜아진, 페노티아진, 모폴리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴녹살리닐, 크산티닐, 하이포크산티닐, 프테리디닐, 5-아자시티디닐, 5-아자우라실릴, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 아데닌, N^6 -알킬퓨린, N^6 -벤질퓨린, N^6 -할로퓨린, N^6 -비닐퓨린, N^6 -아세틸렌성 퓨린, N^6 -아실 퓨린, N^6 -하이드록시알킬 퓨린, N^6 -티오알킬 퓨린, 티민, 시토신, 6-아자피리미딘, 2-머캅토피리미딘, 우라실, N^5 -알킬피리미딘, N^5 -벤질피리미딘, N^5 -할로피리미딘, N^5 -비닐피리미딘, N^5 -아세틸렌성 피리미딘, N^5 -아실 피리미딘, N^5 -하이드록시알킬 퓨린, 및 N^6 -티오알킬 퓨린, 및 이속사졸릴을 포함한다. 헤테로방향족기는 아릴에 대해 상기에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 복소환형 또는 헤테로방향족기는 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 하이드록시, 카복실 유도체, 아미도, 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로방향족은 원하는 경우 부분적으로 또는 전적으로 수소화될 수 있다. 비제한적인 예로서, 디하이드로피리딘이 피리딘 대신에 사용될 수 있다. 복소환형 또는 헤테로아릴기 상의 기능적 산소 및 질소는 필요에 따라 또는 원하는 경우 보호될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 잘 알려져 있고, 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴, 및 t-부틸디페닐실릴, 트리틸 또는 치환된 트리틸, 알킬기, 아실기 예컨대 아세틸 및 프로피오닐, 메탄설폰닐, 및 p-톨루에닐설폰닐을 포함한다. 복소환형 또는 헤테로방향족기는 비제한적으로 아릴에 대해 상기에 기재된 것들을 포함하여, 반응에 부정적으로 영향을 미치지 않는 임의의 모이어티로 치환될 수 있다.

[0052] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "숙주"는 비제한적으로 세포주 및 동물, 그리고, 바람직하게는, 인간을 포함하여, 바이러스가 복제할 수 있는 단세포 또는 다중세포 유기체를 지칭한다. 대안적으로, 숙주는 그 복제 또는 기능이 본 발명의 화합물에 의해 변경될 수 있는 바이러스 계통의 일부를 수반할 수 있다. 용어 숙주는 구체적으로 바이러스 계통 및 동물, 특히, 영장류 (비제한적으로 침팬지 포함) 및 인간의 전부 또는 일부로 형질감염된 세포인, 감염된 세포를 지칭한다. 본 발명의 대부분의 동물 적용에서, 숙주는 인간이다. 그러나, 특정 징후에서의 수의과 적용이 본 발명에 의해 분명히 고려된다 (예컨대 침팬지를 치료하는데 사용하기 위함).

[0053] 용어 "펩티드"는 또 다른 아미노기로 하나의 아미노산의 카복실기에 의해 연결된 2 내지 100 아미노산을 함유하는 천연 또는 합성 화합물을 지칭한다.

[0054] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 명세서 전반에 걸쳐서, 환자에게 투여시, 화합물을 제공하는 임의의 약제학적으로 허용가능한 형태 (예컨대 에스테르) 화합물을 기술하기 위해 사용된다. 약제학적으로-허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것들을 포함한다. 적합한 염은 약제학적 기술에서 잘 알려진 수많은 다른 산 중에서, 알칼리 금속 예컨대 칼륨 및 나트륨, 알칼리토금속 예컨대 칼슘 및 마그네슘으로부터 유래된 것들을 포함한다.

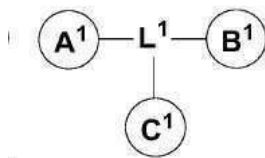
[0055] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 명세서 전반에 걸쳐서, 환자에게 투여시, 화합물을 제공하는 임의의 약제학적으로 허용가능한 형태 (예컨대 에스테르) 화합물을 기술하기 위해 사용된다. 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것들을 포함한다. 적합한 염은 약제학적 기술에서 잘 알려진 수많은 다른 산 중에서, 알칼리 금속 예컨대 칼륨 및 나트륨, 알칼리토금속 예컨대 칼슘 및 마그네슘으로부터 유래된 것들을 포함한다.

[0056] II. 활성 화합물

[0057] HBV는 헤파드나바이러스 계열 (헤파드나비리다에)의 외피보유한, 부분적으로 이중-가닥 DNA (dsDNA) 바이러스이다. 그것의 게놈은 4개 중첩 해독틀: 프리코어/코어 유전자; 중합효소 유전자; L, M, 및 S 유전자를 함유하며,

이것은 3개 외피막 단백질; 및 X 유전자에 대해 인코딩한다.

- [0058] 감염 시, 부분적으로 이중-가닥 DNA 게놈 (여유 있는 원형 DNA; rcDNA)은 숙주 세포의 핵에서 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA (cccDNA)로 전환되고 바이러스 mRNA는 전사된다. 일단 캡시드화되면, 코어 단백질 및 Pol를 코딩하기도 하는 프리게놈 RNA (pgRNA)는 뉴클레오캡시드에서 부분적으로 dsDNA 게놈 (rcDNA)을 재생하는 역전사를 위한 주형의 역할을 한다.
- [0059] B형 간염 감염에 이어서, cccDNA는 간 세포에서 이어지는 임상 치료에서 잔존할 수 있고 재활성화할 수 있다. 존재하는 cccDNA의 상대적인 양은 HBV 치료에 대한 지표이다 (Bourne, 등, (2007년 1월). "Quantitative analysis of HBV cccDNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy". Journal of Viral Hepatitis 14 (1): 56-63).
- [0060] 캡시드는 바이러스의 단백질 쉘이고, 프로토머로 불리는 단백질로 만들어진 올리고머성 구조 서브유닛을 포함한다. 개별 단백질에 해당하거나 하지 않을 수 있는, 관찰가능한 3-차원 형태학적 서브유닛은 캡소미어로 불린다. 캡시드는 바이러스의 유전 물질을 둘러싼다.
- [0061] 생체내, HBV 캡시드는 RNA-역전사효소 복합체 주위에서 조립된다. 캡시드의 어셈블리는 성숙한 DNA 형태로 RNA 프리게놈의 역전사를 위해 필요하다. HBV에서, 캡시드의 우세한 형태는 캡시드 단백질 이량체의 120개 카피로 구성된다. 캡시드 단백질의 보통의 돌연변이조차도 자손 바이러스의 생존력에 극적 효과를 가질 수 있다.
- [0062] 본원에 기재된 대부분의 화합물은 캡시드 억제제로서 활성이다. 예를 들어, 캡시드 어셈블리를 방해하거나 부정적으로 영향을 줌에 의해 캡시드 어셈블리를 억제하는 것은 HBV의 주요 저장소인 cccDNA를 감소시킬 수 있고 또한 HBV DNA, HBeAg 및 HBsAg의 수준을 낮출 수 있다. 캡시드의 형성을 반드시 억제하지는 않지만, 그러나 오히려, 캡시드의 형성을 조절하거나 또는 영향을 미치는 화합물은 또한 캡시드 어셈블리 조절제 또는 캡시드 어셈블리 효과기로 알려져 있고 여기에 기재된 이량체 및 삼량체를 형성하는데 있어서 그의 사용은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.
- [0063] 일 구현예에서, 본 화합물은 하기 화학식의 이량체 또는 삼량체 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염이다:



또는 $A^1-L^1-B^1$,

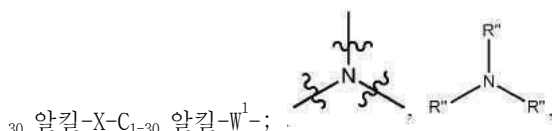
- [0064]
- [0065] 식 1 식 1a

[0066] 상기 식에서:

[0067] A^1 , B^1 및 C^1 은, 독립적으로, HBV 캡시드 어셈블리 효과기이고,

[0068] 각각의 A^1 , 및 B^1 , 및 C^1 은 동일하거나 상이할 수 있고;

[0069] L^1 은 $-W^1-(C_{3-6}\text{알킬-O})_s-C_{1-6}\text{알킬}-W^1-$; $-W^1-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{알킬}-W^1-$; $-W^1-((CH_2-CH_2-O)_s)_m-$; $W^1-C_{1-30}\text{알킬}-W^1-$; $W^1-(C_{3-6}\text{알킬-O})_s-C_{1-6}\text{알킬-X}-(C_{3-6}\text{알킬-O})_s-C_{1-6}\text{알킬}-W^1$; $-W^1-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{알킬-X}-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{알킬}-W^1$, $W^1-C_{1-30}\text{알킬-X-C}_{1-30}\text{알킬}-W^1$;



$-NR^1-$; $-N(R^1)C(O)-$; $-C(O)N(R^1)-$; $-N(R^1)SO_2-$; $-SO_2N(R^1)-$; $-O-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; $-C(=NR^1)-$; $-Si(R^7)(R^8)-$, $-Si(R^7)(R^8)-O-$, $-O-Si(R^7)(R^8)-$, $-NR^1-$; $-N(R^1)C(O)-$; $-C(O)N(R^1)-$; $-N(R^1)SO_2-$; $-SO_2N(R^1)-$; $-O-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; $-C(=NR^1)-$; 선택적으로 치환된 불포화되거나 부분적으로 포화된 지방족 모이어티, 선택적으로 치환된 불포화되거나 부분적으로 포화된 사이클로알킬 모이어티; 선택적으로 치환된 불포

화되거나 부분적으로 포화된 헤테로지방족 모이어티; 선택적으로 치환된 불포화되거나 부분적으로 포화된 헤테로사이클로알킬 모이어티; 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 공유결합된 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학적 링커이고;

[0070] X는 $\text{Si}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$, $-\text{Si}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$, $-\text{NR}'-$; $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$; $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2-$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')-$; $-\text{O}-$; $-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{OC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{S}(\text{O})-$; $-\text{SO}_2-$; $-\text{C}(=\text{S})-$; 또는 $-\text{C}(=\text{NR}')-$ 이고;

[0071] R'' 은, 독립적으로, H, 알킬렌, 아릴렌, $-\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{C}_{3-6}\text{알킬}-\text{O})_s-\text{C}_{1-6}\text{알킬}-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_s-$ 이고; $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')-$; $-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{OC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$; $-\text{S}(\text{O})-$; $-\text{SO}_2-$; $-\text{C}(=\text{S})-$; $-\text{C}(=\text{NR}')-$ 이고; 또는 선택적으로 치환된 불포화되거나 부분적으로 포화된 지방족 모이어티 또는 선택적으로 치환된 불포화되거나 부분적으로 포화된 헤테로지방족 모이어티이되; 단 하나의 R'' 는 H일 수 있고,

[0072] 상기 헤테로지방족, 지방족, 아릴, 및 헤테로아릴 모이어티에 대한 선택적 치환체는 할로, 할로알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 실릴 에테르, 붕산 에스테르, 붕산, 포스폰산, 포스폰아미데이트, 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0073] W^1 은, 독립적으로 각 경우에 대해, 아릴, 헤테로아릴, CHR' , NR' , N, O 또는 S이고;

[0074] s 및 m은 1 내지 15의 정수이고;

[0075] t는 3 내지 15의 정수이고;

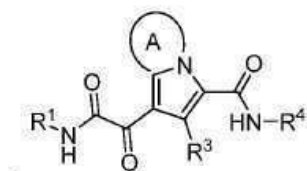
[0076] R' 는 H, C_{1-6} 알킬, 선택적으로 불포화된 C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이고,

[0077] R^7 및 R^8 은, 독립적으로, $-\text{OH}$, 선택적으로 불포화된 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 선택적으로 불포화된 C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이고, 그리고

[0078] 대안적으로, R^7 및 R^8 은, 이들이 부착된 규소와 함께, 각각이 독립적으로, O, S 또는 N인 하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-7 원 고리를 형성하고, 상기 4-7 원 고리는 C_1-C_3 알킬, 할로젠, 시아노, 옥소 및 OH로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0079] 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염.

[0080] 또 다른 구현예에서, 화합물은 하기의 화학식 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



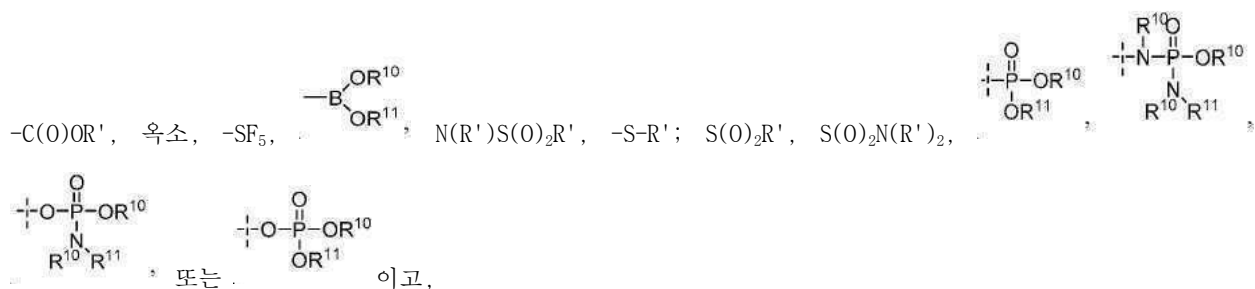
[0081]

[0082] 식 2

[0083] 상기 식에서:

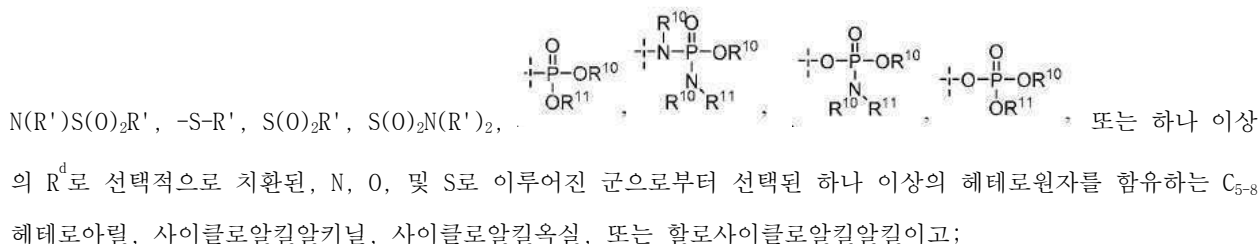
[0084] R^1 은 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐 또는 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐이고,

[0085] R^a 는 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 하나 이상의 R^b 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, N_3 , $-\text{OR}'$,



[0086]

R^b는 독립적으로 시아노로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬, N₃, -O-R', -C(O)O-R', 옥소, -SF₅, 



[0087]

R^d는, 독립적으로, 사이클로프로파닐, 알킬아미노 카보닐, 아미노 카보닐, 알킬 카보닐, 사이클로프로파닐옥시, 할로사이클로프로파닐, 또는 할로사이클로프로파닐옥시이고;

[0088]

A는 파이롤리딘 또는 하나 이상의 R^2 로 선택적으로 치환된, 하나의 질소를 갖는 5-7 원 이환형 복소환이고;

[0089]

R²는, 독립적으로, 수소, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄, C₂₋₆ 알킨, 할로알킬, 사이클로알킬, CN, 아미노, 알콕시, 알킬설포닐아미노, 아지도 또는 사이클로알킬옥실이고;

[0090]

R³은 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로알킬, 알킬옥실, 할로알킬옥실 또는 사이클로알킬이고,

[0091]

R^4 는 1 내지 5개의 R^{4a} 로 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 하나 이상의 R^{4b} 로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로워자를 갖는 5-12 위 헤테로아릴이고;

[0092]

R^{4a} 및 R^{4b}는, 독립적으로, H, CN, 할로젠, -O-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, C₃₋₆ 사이클로알킬, 알킬아미노 카보닐, 아미노 카보닐, 알킬 카보닐, 사이클로프로판닐옥시, 할로사이클로프로판닐, 또는 할로사이클로프로판닐옥시이고;

[0093]

R'는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알콕시알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 O, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 O, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 O, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 O, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 O 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고;

[0094]

R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 O, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 O, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 O, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 O, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 O 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고.

[0095]

대안적으로, R^{10} 및 R^{11} 은 합쳐져서 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-

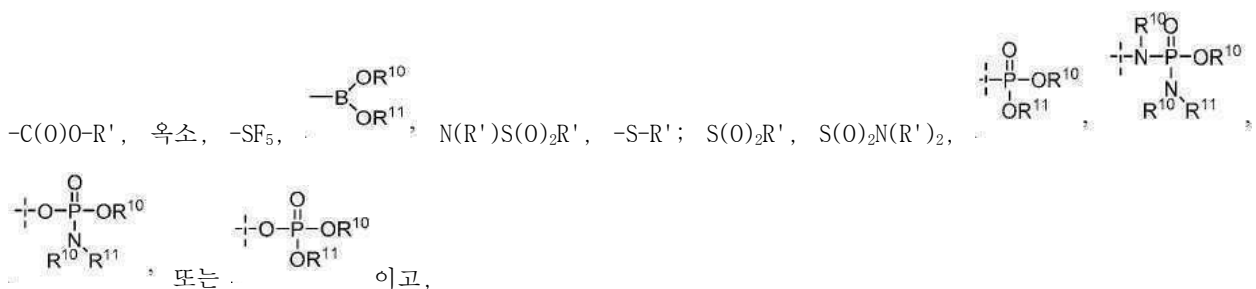
원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고; 그리고

[0096] R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스포, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이다.

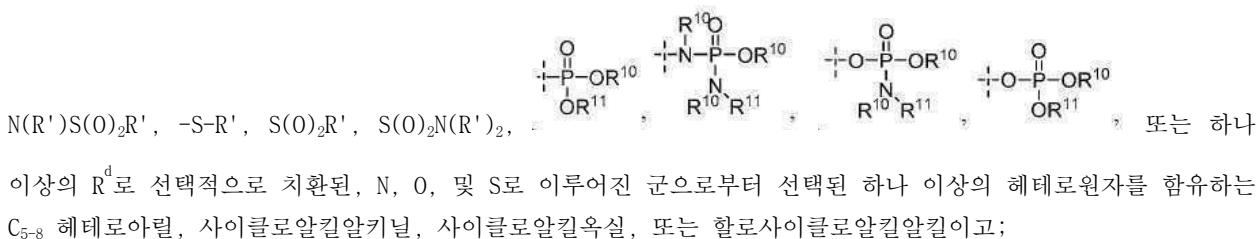
[0097] 또 다른 구현예에서, 화합물은 상기에서 나타낸 화학식 2와 동일한 일반 식을 갖지만, 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염이지만, 변수는 아래와 같이 정의된다:

[0098] R^1 은 하나 이상의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 R^b 로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 하나 이상의 R^c 로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 단환형 또는 이환형 헤테로사이클릴이고;

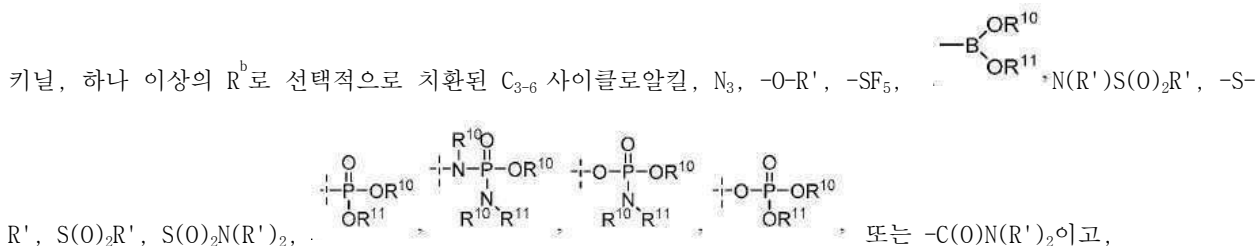
[0099] R^a 는 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 하나 이상의 R^b 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, N_3 , $-OR'$,



[0100] R^b 는 독립적으로 시아노로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, N_3 , $-O-R'$, $-C(O)O-R'$, 옥소, $-SF_5$, $\begin{array}{c} \text{OR}^{10} \\ | \\ -B- \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$,



[0101] R^c 는, 독립적으로, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알

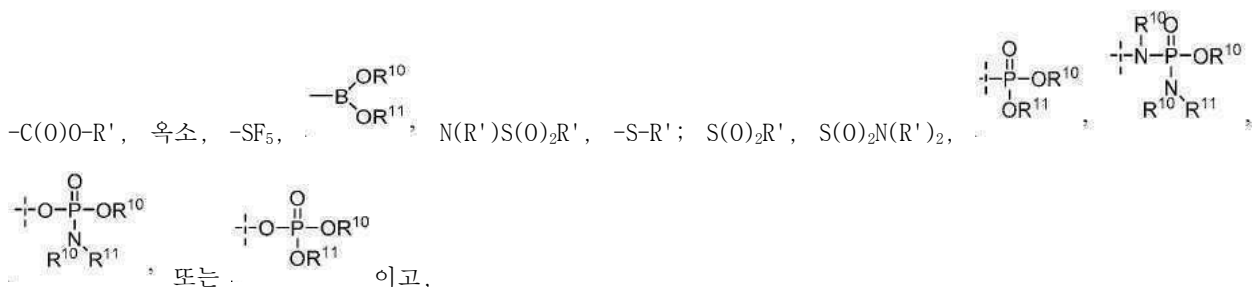


[0102] R^d 는, 독립적으로, 사이클로프로파닐, 알킬아미노 카보닐, 아미노 카보닐, 알킬 카보닐, 사이클로프로파닐옥시, 할로사이클로프로파닐, 또는 할로사이클로프로파닐옥시이고;

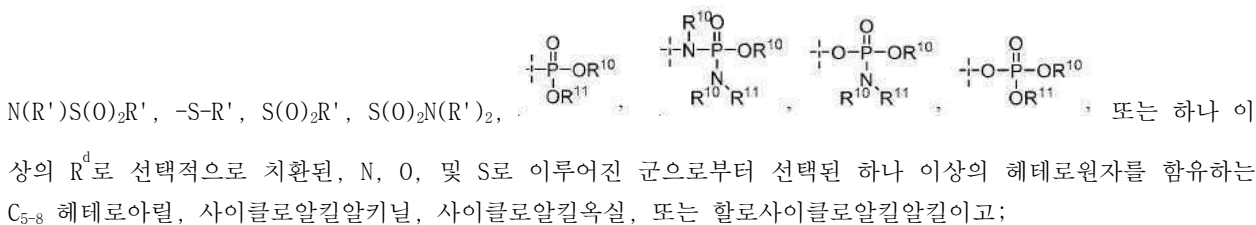
- [0103] A는 파이폴리딘 또는 하나 이상의 R^2 로 선택적으로 치환된, 하나의 질소를 갖는 5-7 원 이환형 복소환이고;
- [0104] R^2 는, 독립적으로, 수소, 할로젠, OH, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄, C_{2-6} 알킨, 할로알킬, 사이클로알킬, CN, 아미노, 알콕시, 알킬설포닐아미노, 아지도 또는 사이클로알킬옥실이고;
- [0105] R^3 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로알킬, 알킬옥실, 할로알킬옥실 또는 사이클로알킬이고,
- [0106] R^4 는 1 내지 5개의 R^{4a} 로 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 하나 이상의 R^{4b} 로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5-12 원 헤테로아릴이고;
- [0107] R^{4a} 및 R^{4b} 는, 독립적으로, H, CN, 할로젠, $-O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 알킬아미노 카보닐, 아미노 카보닐, 알킬 카보닐, 사이클로프로파닐옥시, 할로사이클로프로파닐, 또는 할로사이클로프로파닐옥시이고;
- [0108] R' 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴 알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고;
- [0109] R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,
- [0110] 대안적으로, R^{10} 및 R^{11} 은 합쳐져서 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고; 그리고
- [0111] R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설포산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스포, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이고,
- [0112] R^2 , R' , R^a , 또는 R^c 중 적어도 하나는 C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐이거나, 또는
- [0113] R^1 이 C_{1-6} 알킬인 경우, R^a 는 OR^1 이 아니거나, 또는
- [0114] R^1 이 사이클로알킬인 경우, R^b 는 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 비치환된 헤테로아릴이 아니다.
- [0115] 이 구현예의 일 양태에서, R^3 은 할로알킬, 알킬옥실, 할로알킬옥실, 또는 사이클로알킬이다.
- [0116] 이 구현예의 또 다른 양태에서, R^1 은 하나 이상의 R^a 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 R^b 로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 하나 이상의 R^c 로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테

로워자를 함유하는 단환형 또는 이환형 헤테로사이클릭이고;

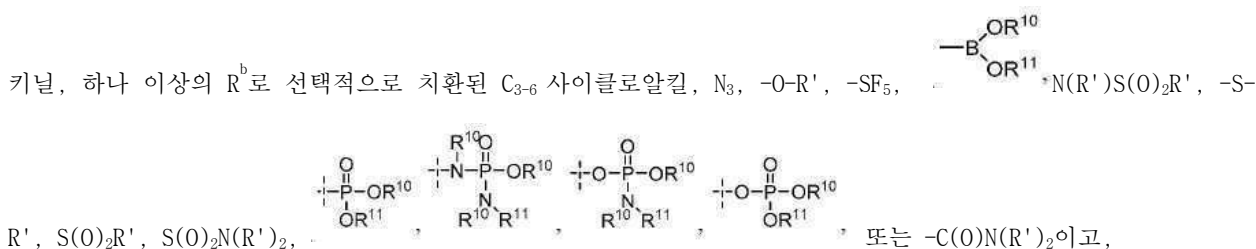
[0117] R^a는 하나 이상의 R'로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 하나 이상의 R'로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 하나 이상의 R'로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 하나 이상의 R^b로 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬, N₃, -OR',



[0118] R^b는 독립적으로 시아노로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, N₃, -O-R', -C(O)O-R', 옥소, -SF₅, OR¹¹



[0119] R^c는, 독립적으로, 하나 이상의 R^a로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 하나 이상의 R^a로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알



[0120] R^d는, 독립적으로, 사이클로프로파닐, 알킬아미노 카보닐, 아미노 카보닐, 알킬 카보닐, 사이클로프로파닐옥시, 할로사이클로프로파닐, 또는 할로사이클로프로파닐옥시이고;

[0121] A는 파이롤리딘 또는 하나 이상의 R²로 선택적으로 치환된, 하나의 질소를 갖는 5-7 원 이환형 복소환이고;

[0122] R²는, 독립적으로, 수소, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄, C₂₋₆ 알킨, 할로알킬, 사이클로알킬, CN, 아미노, 알콕시, 알킬설포닐아미노, 아지도 또는 사이클로알킬옥실이고;

[0123] R³은 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로알킬, 알킬옥실, 할로알킬옥실 또는 사이클로알킬이고,

[0124] R⁴는 1 내지 5개의 R^{4a}로 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 또는 하나 이상의 R^{4b}로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5-12 원 헤테로아라일이고;

[0125] R^{4a} 및 R^{4b}는, 독립적으로, H, CN, 할로젠, -O-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 사이클로알킬, 알킬아미노 카보닐, 아미노 카보닐, 알킬 카보닐, 사이클로프로판일옥시, 할로사이클로프로판일, 또는 할로사이클로프로판일옥시이고;

[0126] R'는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알콕시알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴 알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는

스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고;

[0127] R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,

[0128] 대안적으로, R^{10} 및 R^{11} 은 합쳐져서, N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고; 그리고

[0129] R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설펡닐, 설펡닐, 설펡모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이고,

[0130] R^2 , R' , R^a , 또는 R^c 중 적어도 하나는 C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐이거나, 또는

[0131] R^1 이 C_{1-6} 알킬인 경우, R^a 는 OR^1 이 아니거나, 또는

[0132] R^1 이 사이클로알킬인 경우, R^b 는 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 비치환된 헤테로아릴이 아니다.

[0133] 이 구현예의 일 양태에서, R^3 은 할로알킬, 알킬옥실, 할로알킬옥실, 또는 사이클로알킬이다.

[0134] 이 구현예의 또 다른 양태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬이고, 그리고 R^a 는 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 하나 이상의

R^b 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, N_3 , $-C(O)O-R'$, 옥소, $-SF_5$, $\begin{array}{c} \text{OR}^{10} \\ | \\ -B- \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$, $N(R')S(O)_2R'$, $-S-R'$;

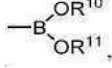
$S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -P-OR^{10} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^{10} \text{O} \\ || \\ -N-P-OR^{10} \\ | \quad | \\ \text{R}^{10} \quad \text{R}^{11} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{N} \text{R}^{11} \end{array}$, 또는 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 이고,

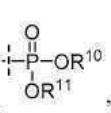
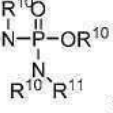
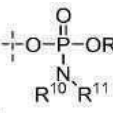
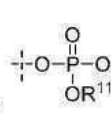
[0135] R^b 는 독립적으로 시아노로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, N_3 , $-O-R'$, $-C(O)O-R'$, 옥소, $-SF_5$, $\begin{array}{c} \text{OR}^{10} \\ | \\ -B- \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$,

$N(R')S(O)_2R'$, $-S-R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -P-OR^{10} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^{10} \text{O} \\ || \\ -N-P-OR^{10} \\ | \quad | \\ \text{R}^{10} \quad \text{R}^{11} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{N} \text{R}^{11} \end{array}$, 또는 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 또는 하나 이상의 R^d 로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는

C₅₋₈ 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬닐, 사이클로알킬옥실, 또는 할로사이클로알킬알킬이다.

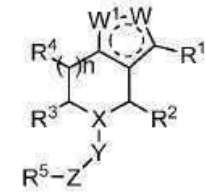
[0136] 이 구현예의 또 다른 양태에서, R¹은 사이클로알킬, 및 이다.

[0137] R^b는 시아노로 치환된 C₁₋₆ 알킬, N₃, -O-R', -C(O)O-R', 옥소, -SF₅, , N(R')S(O)₂R', -S-R', S(O)₂R',

S(O)₂N(R')₂, , , , , 또는 하나 이상의 R^d로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 C₅₋₈ 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬닐, 사이클로알킬옥실, 또는 할로사이클로알킬알킬이다.

[0138] 이들 구현예 중 임의의 것의 더욱 추가의 양태에서, R², R', R^a, 또는 R^c 중 적어도 하나는 C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알킬닐이다.

[0139] 또 다른 구현예에서, 화합물은 하기의 화학식 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0140]

식 3

상기 식에서:

[0143] W¹ 및 W 각각은 N, NR^m, CR^m, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, W 및 W¹ 중 하나가 O 또는 S인 경우, 다른 것은 CR^m이고; 그리고 W¹ 또는 W 중 하나가 N인 경우, 다른 것은 NR^m이고,

[0144] X는 N 또는 CRⁿ이고,

[0145] Y는 결합, -C(O)- 또는 -SO₂-이고;

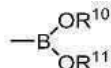
[0146] Z는 NH 또는 -(CR^{6,7})_m-NH-이고;

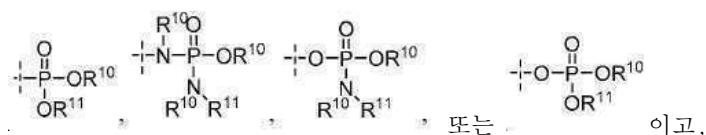
[0147] n은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0148] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[0149] R^m 및 Rⁿ은, 독립적으로, H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알킬닐, 또는 C₂₋₆ 알케닐이고;

[0150] R¹은 하나 이상의 R^z로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알킬닐이고,

[0151] R^z는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬-OH, 아릴, 헤테로아릴, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 할로사이클로알킬, C₃₋₆ 헤테로사이클릴, CN, -C(O)R', -C(O)O-R', , N(R')S(O)₂R', -S-R'; S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂,



[0152] R^2 , R^3 및 R^4 는 H, OH, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 할로알킬, C_{2-6} 알킬닐, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 할로사이클로알킬, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $-\text{CN}$, $\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬, 및 $\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 할로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0153] 대안적으로, R^2 및 R^3 은 합쳐져서 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-7 복소환형 고리를 형성할 수 있고,

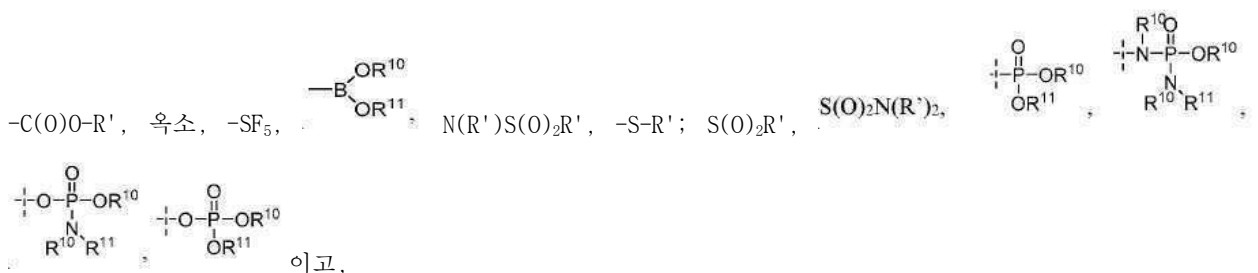
[0154] 대안적으로, R^2 및 R^4 는 합쳐져서 C_{3-6} 사이클로알킬 고리 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3-7 복소환형 고리를 형성할 수 있고,

[0155] R^5 는 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 하나 이상의 R^b 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 하나 이상의 R^c 로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 단 환형 또는 이환형 헤테로사이클릴이고;

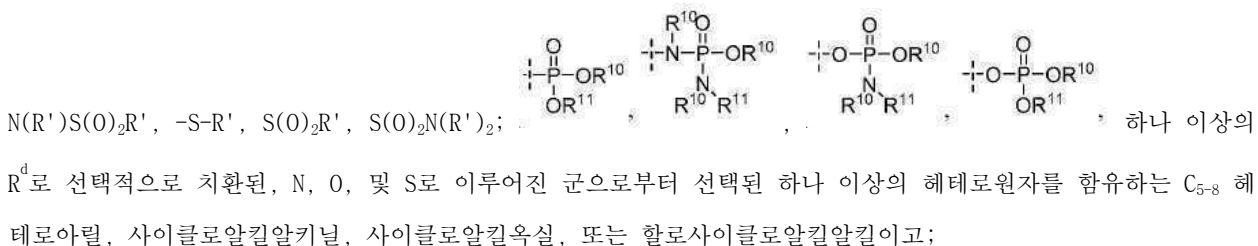
[0156] R^6 은, 각 경우, H, $-\text{OH}$, 할로, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -알킬, 및 C_1-C_6 -알킬-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0157] R^7 은 H, C_1-C_6 -알킬, 및 C_1-C_6 -알킬-OH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0158] R^a 는 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 하나 이상의 R^b 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, N_3 , $-\text{O}-\text{R}'$,



[0159] R^b 는 독립적으로 시아노로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, N_3 , $-\text{O}-\text{R}'$, $-\text{C(O)O}-\text{R}'$, 옥소, $-\text{SF}_5$, $\begin{array}{c} \text{OR}^{10} \\ \diagup \\ \text{---B---} \\ \diagdown \\ \text{OR}^{11} \end{array}$,



[0160] R^c 는, 독립적으로, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알

키랄, 하나 이상의 R^b 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, N_3 , $-O-R'$, $-SF_5$, $-B(OR^{10})_2(OR^{11})$, $-N(R')S(O)_2R'$, $-S-$

R' , $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $-C(O)N(R')_2$ 이고,

[0161] R^d 는 독립적으로 사이클로프로파닐, 알킬아미노 카보닐, 아미노 카보닐, 알킬 카보닐, 사이클로프로파닐옥시, 할로사이클로프로파닐, 할로사이클로프로파닐옥시이고;

[0162] R' 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,

[0163] R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고; 대안적으로, R^{10} 및 R^{11} 은 합쳐져서 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고;

[0164] R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이다.

[0165] 또 다른 구현예에서, 화합물은 식 3 상기에서 나타난 것과 동일한 식 3을 갖거나, 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염이지만, 변수는 정의된 아래와 같다:

[0166] W^1 및 W 각각은 N, NR^m , CR^m , O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, W 및 W^1 중 하나가 O 또는 S인 경우, 다른 것은 CR^m ; 및 W^1 또는 W 중 하나가 N인 경우, 다른 것은 NR^m 이고,

[0167] X 는 N 또는 CR^m 이고,

[0168] Y 는 결합, $-C(O)-$ 또는 $-SO_2-$ 이고;

[0169] Z 는 NH 또는 $-(CR^6R^7)_m-NH-$ 이고;

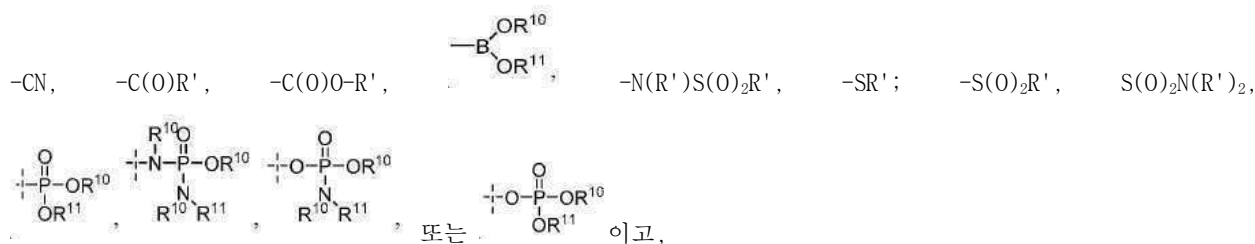
[0170] n 은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0171] m 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[0172] R^m 및 R^n 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 또는 C_{2-6} 알케닐이고;

[0173] R^1 은 하나 이상의 R^y 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R^y 로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 하나 이상의 R^y 로 치환된 C_{3-6} 헤테로사이클릴, 또는 하나 이상의 R^y 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고,

[0174] R^y 는 C_{2-6} 알킬닐, C_{2-6} 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 할로사이클로알킬, C_{3-6} 헤테로사이클릴,



[0175] R^2 , R^3 및 R^4 는 H, OH, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, C_{2-6} 알킬닐, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 할로사이클로알킬, C_{3-6} 헤테로사이클릴, -CN, $O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및 $O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0176] 대안적으로, R^2 및 R^3 은 합쳐져서 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-7 복소환형 고리를 형성할 수 있고,

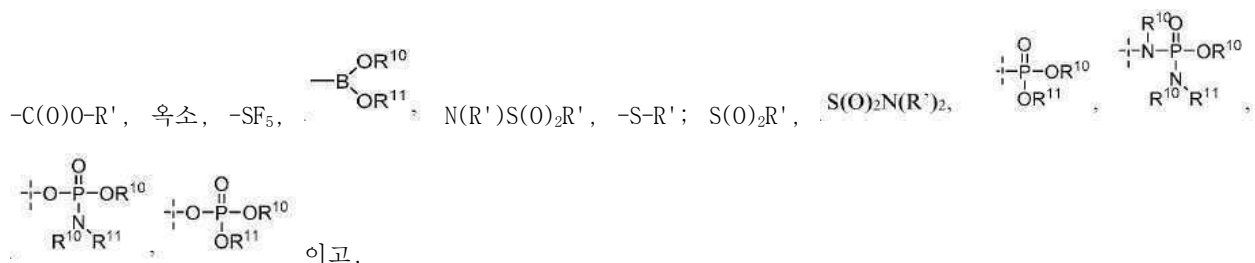
[0177] 대안적으로, R^2 및 R^4 는 합쳐져서 C_{3-6} 사이클로알킬 고리 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3-7 복소환형 고리를 형성할 수 있고,

[0178] R^5 는 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 하나 이상의 R^b 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 하나 이상의 R^c 로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 단 환형 또는 이환형 헤테로사이클릴이고;

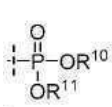
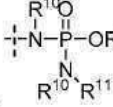
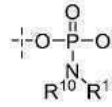
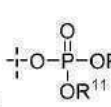
[0179] R^6 은, 각 경우, H, -OH, 할로, C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -할로알킬, $-O-C_{1-6}$ -알킬, 및 C_{1-6} -알킬-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0180] R^7 은 H, C_{1-6} -알킬, 및 C_{1-6} -알킬-OH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

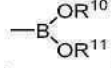
[0181] R^a 는 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 하나 이상의 R^b 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, N_3 , $-O-R'$,

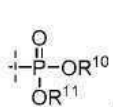
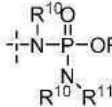
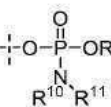
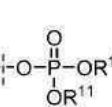


[0182] R^b 는 독립적으로 시아노로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, N_3 , $-O-R'$, $-C(O)O-R'$, 옥소, $-SF_5$, $-B(OR^{10})_2$,

$N(R')S(O)_2R'$, $-S-R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$; , , , , 하나 이상의 R^d 로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-8} 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬닐, 사이클로알킬옥실, 또는 할로사이클로알킬알킬이고;

[0183] R^c 는, 독립적으로, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알

키닐, 하나 이상의 R^b 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, N_3 , $-O-R'$, $-SF_5$, , $N(R')S(O)_2R'$, $-S-$

R' , $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, , , , , $-C(O)N(R')_2$ 이고,

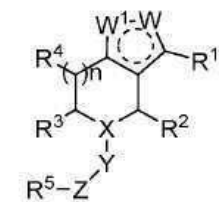
[0184] R^d 는 독립적으로 사이클로프로파닐, 알킬아미노 카보닐, 아미노 카보닐, 알킬 카보닐, 사이클로프로파닐옥시, 할로사이클로프로파닐, 할로사이클로프로파닐옥시이고;

[0185] R' 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴 알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,

[0186] R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고; 대안적으로, R^{10} 및 R^{11} 은 합쳐져서 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고;

[0187] R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이다.

[0188] 또 다른 구현예에서, 화합물은 하기의 화학식 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0189]

[0190] 식 4

[0191] 상기 식에서:

[0192] W^1 및 W 각각은, 독립적으로 N , NR^m , CR^m , O 또는 S 이고; 단, W 및 W^1 중 하나가 O 또는 S 인 경우, 다른 것은 CR^m 이고, 그리고 W^1 또는 W 중 하나가 N 인 경우, 다른 것은 NR^m 이고,

[0193] X 는 NR^m 또는 CR^n 이고,

[0194] Y 는 결합, $-C(O)-$ 또는 $-SO_2-$ 이고;

[0195] Z 는 NH 또는 $-(CR^6R^7)_m-NH-$ 이고;

[0196] n 은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0197] m 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[0198] R^m 및 R^n 은, 독립적으로, H , C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킬닐, 또는 C_{2-6} 알케닐이고;

[0199] R^2 , R^3 및 R^4 는, 독립적으로, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, C_{2-6} 알킬닐, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 할로사이클로알킬, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $-CN$, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 또는 $-O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬이고;

[0200] 대안적으로, R^2 및 R^3 은 합쳐져서 N , O 및 S 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-7 복소환형 고리를 형성할 수 있고;

[0201] 대안적으로, R^2 및 R^4 는 합쳐져서 C_{3-6} 사이클로알킬 고리 또는 N , O 및 S 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3-7 복소환형 고리를 형성할 수 있고;

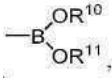
[0202] R^1 은 C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 헤테로사이클릴, C_{1-6} 알킬, 할로, 하나 이상의 R^z 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 하나 이상의 R^y 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R^y 로 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 또는 하나 이상의 R^y 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 헤테로사이클릴, 또는 하나 이상의 R^y 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고,

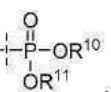
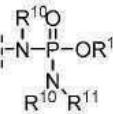
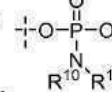
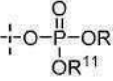
[0203] R^z 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬-OH, C_{2-6} 알킬닐, C_{2-6} 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6}

할로사이클로알킬, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $-CN$, $-C(O)R'$, $-C(O)O-R'$, $-B(OR^{10})_2(OR^{11})$, $-N(R')S(O)_2R'$, $-S-R'$;

$-S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $-P(OR^{10})_2(OR^{11})$, $-N(R^{10})P(OR^{10})_2(OR^{11})$, $-O-P(OR^{10})_2(OR^{11})$, 또는 $-O-P(OR^{10})_2(OR^{11})$ 이고,

[0204] R^y 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬-OH, C_{2-6} 알킬닐, C_{2-6} 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6}

할로사이클로알킬, C₃₋₆ 헤테로사이클릴, -CN, -C(O)R', -C(O)O-R', , -N(R')S(O)₂R', -SR'; -S(O)₂R',

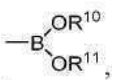
, , , 또는  이고,

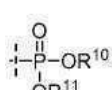
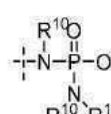
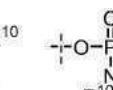
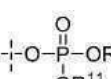
[0205] R⁵는 하나 이상의 R^a로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 하나 이상의 R^a로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 하나 이상의 R^a로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 하나 이상의 R^b로 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬, 또는 하나 이상의 R^c로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 단 환형 또는 이환형 헤테로사이클릴이고;

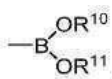
[0206] R⁶은, 각 경우, H, --OH, 할로, C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-할로알킬, --O--C₁₋₆-알킬, 및 C₁₋₆-알킬-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

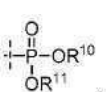
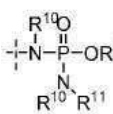
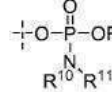
[0207] R⁷은 H, C₁₋₆-알킬, 및 C₁₋₆-알킬-OH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

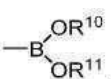
[0208] R^a는 하나 이상의 R'로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 하나 이상의 R'로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 하나 이상의 R'로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 또는 하나 이상의 R^b로 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬, -N₃,

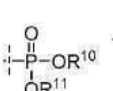
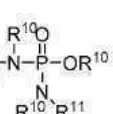
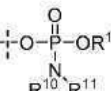
-OR', -C(O)O-R', 옥소, -SF₅, , N(R')S(O)₂R', -S-R'; S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂,

, , , 또는  이고,

[0209] R^b는 독립적으로 시아노로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, -N₃, -OR', -C(O)O-R', 옥소, -SF₅, ,

-N(R')S(O)₂R', -S-R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, , , , 또는 하나 이상의 R^d로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 C₅₋₈ 헤테로아릴, 사이클로알킬알키닐, 사이클로알킬옥실, 할로사이클로알킬알킬이고;

[0210] R^c는, 독립적으로, 하나 이상의 R^a로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 하나 이상의 R^a로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 하나 이상의 R^b로 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬, -N₃, -OR', -SF₅, , -N(R')S(O)₂R', -S-

R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, , , , 또는 -C(O)N(R')₂이고,

[0211] R^d는, 독립적으로, 사이클로프로파닐, 알킬아미노 카보닐, 아미노 카보닐, 알킬 카보닐, 사이클로프로파닐옥시,

할로사이클로프로파닐, 또는 할로사이클로프로파닐옥시이고;

[0212] R'는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알콕시알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고;

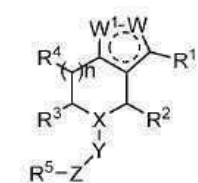
[0213] R¹⁰ 및 R¹¹은, 독립적으로, H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,

[0214] 대안적으로, R¹⁰ 및 R¹¹은 합쳐져서 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고;

[0215] R¹⁰ 및 R¹¹ 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스폰산, 또는 포스포네이트이다.

[0216] 이 구현예의 일 양태에서, R', R^a, R^c, R^m, Rⁿ, R^y, R^z, R¹, R², R³, R⁴, 또는 R⁵ 중 적어도 하나는 C₂₋₆ 알키닐이다.

[0217] 또 다른 구현예에서, 화합물은 하기의 화학식 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0218]

[0219] 식 5

[0220] 상기 식에서:

[0221] W¹ 및 W 각각은 독립적으로 N, NR^m, CR^m, O 또는 S이고, 단, W 및 W¹ 중 하나가 O 또는 S인 경우, 다른 것은 CR^m이고, 그리고, 단, W 및 W¹ 중 하나가 O 또는 S인 경우, 다른 것은 CR^m이고, 그리고 W¹ 또는 W 중 하나가 N인 경우, 다른 것은 NR^m이고,

[0222] X는 N 또는 CRⁿ이고,

[0223] Y는 결합, -C(O)-, 또는 -SO₂-이고;

[0224] Z는 NH 또는 $-(CR^6R^7)_m-NH-$ 이고;

[0225] n은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0226] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

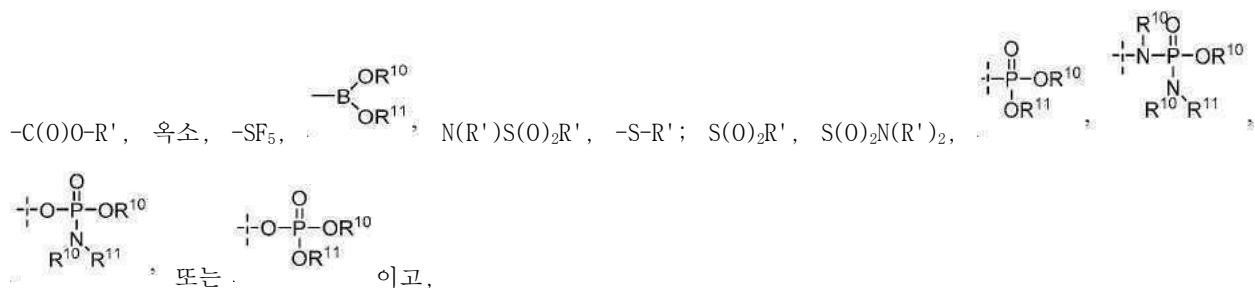
[0227] R^m 및 R^n 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킬닐, 또는 C_{2-6} 알케닐이고;

[0228] R^5 는 하나 이상의 R^b 로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 하나 이상의 R^c 로 선택적으로 치환된, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 단 환형 또는 이환형 헤테로사이클릴이고;

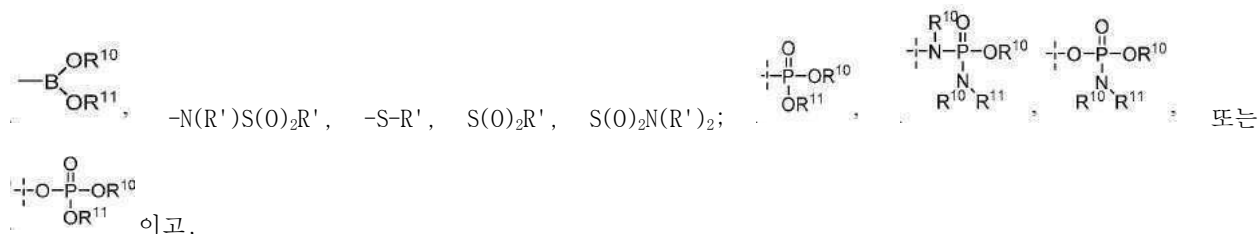
[0229] R^6 은, 각 경우, H, $-OH$, 할로, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, $-O-C_1-C_6$ -알킬, 및 C_1-C_6 -알킬- $-OH$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0230] R^7 은 H, C_1-C_6 -알킬, 및 C_1-C_6 -알킬- $-OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

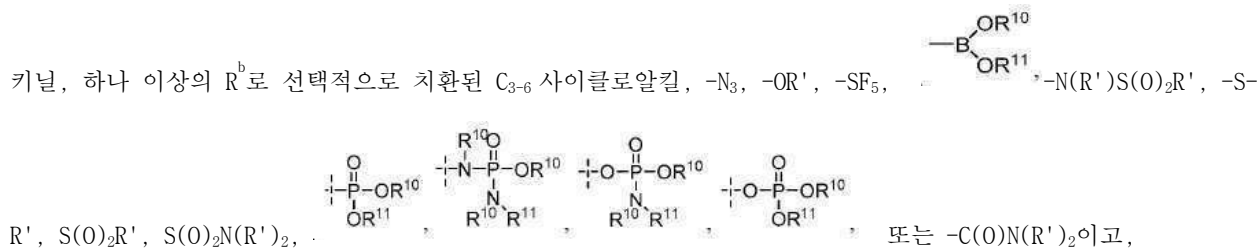
[0231] R^a 는 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬닐, 하나 이상의 R' 로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, N_3 , $-O-R'$,



[0232] R^b 는, 독립적으로, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-N_3$, $-OR'$, $-C(O)O-R'$, 옥소, $-SF_5$,



[0233] R^c 는, 독립적으로, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알



[0234] R^d 는, 독립적으로, 사이클로프로파닐, 알킬아미노 카보닐, 아미노 카보닐, 알킬 카보닐, 사이클로프로파닐옥시, 할로사이클로프로파닐, 또는 할로사이클로프로파닐옥시이고;

[0235] R'는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알콕시알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고;

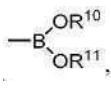
[0236] R¹⁰ 및 R¹¹은, 독립적으로, H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고;

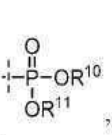
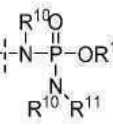
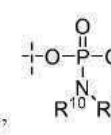
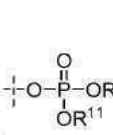
[0237] 대안적으로, R¹⁰ 및 R¹¹은 합쳐져서 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고;

[0238] R¹⁰ 및 R¹¹ 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스포핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이고;

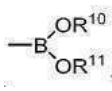
[0239] R¹은 C₁₋₆ 알킬, 할로, 하나 이상의 R^z로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 하나 이상의 R^y로 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 하나 이상의 R^y로 선택적으로 치환된 C₃₋₈ 사이클로알킬, 하나 이상의 R^y로 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 헤테로사이클릴, 하나 이상의 R^y로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고,

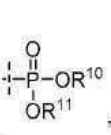
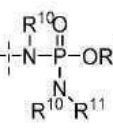
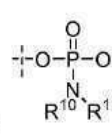
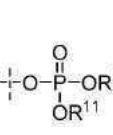
[0240] R^z는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₂₋₆ 알키닐, C₂₋₆ 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, C₃₋₆

사이클로알킬, C₃₋₆ 할로사이클로알킬, C₃₋₆ 헤테로사이클릴, -CN, -C(O)R', -C(O)O-R',  *N(R')S(O)₂R',

-S-R'; S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂,  ,  ,  , 또는  이고;

[0241] R^y는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₂₋₆ 알키닐, C₂₋₆ 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, C₃₋₆

사이클로알킬, C₃₋₆ 할로사이클로알킬, C₃₋₆ 헤테로사이클릴, CN, -C(O)R', -C(O)O-R', ,

-N(R')S(O)₂R', -SR'; -S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂,  ,  ,  , 또는  이고;

[0242] R^2 , R^3 및 R^4 는, 독립적으로, H, OH, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬-OH, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, C_{2-6} 알킬닐, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 할로사이클로알킬, C_{3-6} 헤테로사이클릴, -CN, $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 또는 $-O-C_{3-6}$ 할로사이클로알킬이고;

[0243] 대안적으로, R^2 및 R^3 은 합쳐져서 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-7 복소환형 고리를 형성할 수 있고; 그리고

[0244] 대안적으로, R^2 및 R^4 는 합쳐져서, C_{3-6} 사이클로알킬 고리 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3-7 복소환형 고리를 형성할 수 있고,

[0245] R^1 , R^a , R^c , R^m , R^n , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 또는 R^5 중 적어도 하나는 C_{2-6} 알킬닐이다.

[0246] 또 다른 구현예에서, 화합물은 하기의 화학식 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약 제학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0247]

[0248] 식 6

[0249] 상기 식에서:

[0250] A는 H, CN, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 티오알킬 또는 할로젠이고;

[0251] R^1 은 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0252] R^2 는 수소, 중수소 또는 하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0253] 또는 R^2 및 A는, 이들이 부착된 탄소와 함께, 각각이 독립적으로, O, S 또는 N인 하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-7 원 고리를 형성하고, 상기 4-7 원 고리는 C_1-C_3 알킬, 할로젠, 옥소 및 OH로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0254] 각각의 R^3 은, 독립적으로, H, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 티오알킬 또는 할로젠이고;

[0255] R^6 은 H, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 할로알킬이고,

[0256] B는 $-(CR^7R^{7a})_n-$ 또는 $-C(O)-$ 이되, n은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0257] 각각의 a는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0258] 각각의 R^7 및 R^{7a} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;

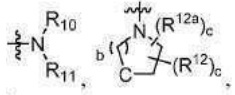
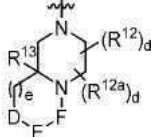
[0259] 대안적으로, R^7 및 R^{7a} 는, 이들이 부착된 탄소와 합쳐져서, 6-10 원 이환형 또는 브릿징된 고리, 3 내지 8 포화 고리, 또는 5 원 불포화 고리를 형성할 수 있고; 상기 이환형, 브릿징된, 포화된 및 불포화 고리는 선택적으로 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 이들 헤테로원자 각각은 독립적으로, O, S 또는 N이고, 하나 이상

의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이들 치환체 각각은, 독립적으로, 할로겐 (F, Cl, Br, I 포함), $-CF_3$, 하이드록시, $-N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} 알콕시, 시아노, 아지도, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, C_{1-6} 알킬, 아릴알콕시카보닐, 카복시, C_{1-6} 할로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 C_{1-6} 하이드록시알킬이고,

[0260] R' 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,

[0261] R^4 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,

[0262] 상기 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 상의 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스폰산, 또는 포스포네이트이고;

[0263] R^5 는 H, $-O-R^{10}$, , 또는  이고,

[0264] R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리; $-COOR'$, $-(C=O)-R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $C(=O)NR'_2$; $-S(=O)_2-NR'_2$; 또는 $P(=O)(OR')_2$ 이고;

[0265] R^{10} 및 R^{11} 은 합쳐져서 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고;

[0266] R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스폰산, 또는 포스포네이트이고,

- [0267] R^{12} 및 R^{12a} 는, 독립적으로, H, F, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리; $-COOR^{10}$, $-(CO)-R^{10}$, $-N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$; $-NR'-S(O)_2-R^{10}$; $-NR'-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$; 또는 $-NR^{10}P(O)(OR^{10})_2$ 이고,
- [0268] 대안적으로, R^{12} 및 R^{12a} 는 합쳐져서 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고;
- [0269] R^{12} 및 R^{12a} 가 동일한 탄소 상에 있는 경우, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, $-C=O$ 를 형성할 수 있고;
- [0270] R^{12} 및 R^{12a} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 아지도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이고,
- [0271] b는 0, 1, 2 또는 3이고,
- [0272] c는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,
- [0273] C는 0, S, NR^{10} , $-C(O)$, 또는 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 이고,
- [0274] d는 0, 1, 2 또는 3이고,
- [0275] F는 설포닐 또는 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 이고,
- [0276] D는 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 또는 $-O-$ 이고,
- [0277] E는 $N-R^{10}$, $-C=O$, 또는 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 이고,
- [0278] e는 0 또는 1이고,
- [0279] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은, 독립적으로, H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리; $-COOR^{10}$, $-(C=O)-R^{10}$, $-N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$; $-NR'-S(=O)_2-R^{10}$; $-NR'-S(=O)_2-NR^{10}R^{11}$; $-P(=O)(OR^{10})_2$, 또는 $-NR^{10}P(=O)(OR^{10})_2$ 이고,
- [0280] 상기 C_{1-6} 알킬 상의 선택적 치환체는 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아미

드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스폰산, 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0281] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스폰산, 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 그리고 독립적으로 치환될 수 있고,

[0282] 대안적으로, R^{14} 및 R^{16} 은, 이들이 부착된 탄소와 함께, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 3 원 고리를 형성할 수 있고,

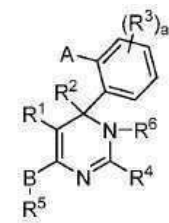
[0283] R^3 은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, 또는 C_{1-3} 티오알킬이거나, 또는

[0284] R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이다.

[0285] 이 구현예의 일 양태에서, R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 그리고 또 다른 양태에서, R^4 는 C_{2-6} 알키닐이다.

[0286] 이 구현예의 또 다른 양태에서, R^3 은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, 또는 C_{1-3} 티오알킬이다.

[0287] 또 다른 구현예에서, 화합물은 하기의 화학식 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0288]

[0289] 식 7

[0290] 상기 식에서:

[0291] A는 H, CN, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 티오알킬 또는 할로젠이고;

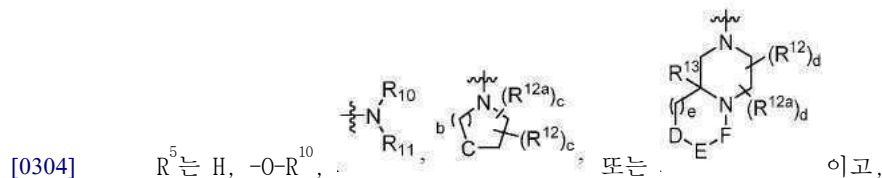
[0292] R^1 은 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0293] R^2 는 수소, 중수소 또는 하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0294] 또는 R^2 및 A는, 이들이 부착된 탄소와 함께, 각각이 독립적으로, O, S 또는 N인 하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-7 원 고리를 형성하고, 상기 4-7 원 고리는 C_1-C_3 알킬, 할로젠, 옥소 및 OH로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0295] 각각의 R^3 은, 독립적으로, H, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 티오알킬 또는 할로젠이고;

- [0296] R^6 은 H, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 할로알킬이고,
- [0297] B는 $-(CR^7R^{7a})_n-$ 또는 $-C(O)-$ 이되, n은 0, 1, 2 또는 3이고,
- [0298] 각각의 a는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0299] 각각의 R^7 및 R^{7a} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;
- [0300] 대안적으로, R^7 및 R^{7a} 는, 이들이 부착된 탄소와 합쳐져서, 6-10 원 이환형 또는 브릿징된 고리, 3 내지 8 포화 고리, 또는 5 원 불포화 고리를 형성할 수 있고; 상기 이환형, 브릿징된, 포화된 및 불포화 고리는 선택적으로 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 이들 헤테로원자 각각은 독립적으로, O, S 또는 N이고, 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이들 치환체 각각은, 독립적으로, 할로겐 (F, Cl, Br, I 포함), $-CF_3$, 하이드록시, $-N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} 알콕시, 시아노, 아지도, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, C_{1-6} 알킬, 아릴알콕시카보닐, 카복시, C_{1-6} 할로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 C_{1-6} 하이드록시알킬이고,
- [0301] R' 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,
- [0302] R^4 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,
- [0303] 상기 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 상의 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설펡닐, 설펡닐, 설펡닐, 설펡모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이고;



- [0305] R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리; $-COOR'$, $-(C=O)-R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $C(=O)NR'_2$; $-S(=O)_2-NR'_2$; 또는 $-P(=O)(OR')_2$ 이고;

- [0306] R^{10} 및 R^{11} 은 합쳐져서 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고;
- [0307] R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이고,
- [0308] R^{12} 및 R^{12a} 는, 독립적으로, H, F, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리; $-COOR^{10}$, $-(CO)-R^{10}$, $-N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $-C(=O)NR^{10,11}$; $-NR'-S(O)_2-R^{10}$; $-NR'-S(O)_2-NR^{10,11}$; 또는 $-NR^{10-}P(O)(OR^{10})_2$ 이고,
- [0309] 대안적으로, R^{12} 및 R^{12a} 는 합쳐져서, N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고;
- [0310] R^{12} 및 R^{12a} 가 동일한 탄소 상에 있는 경우, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, $-C=O$ 를 형성할 수 있고;
- [0311] R^{12} 및 R^{12a} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 아지도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이고,
- [0312] b는 0, 1, 2 또는 3이고,
- [0313] c는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,
- [0314] C는 O, S, NR^{10} , $-C(O)$, 또는 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 이고,
- [0315] d는 0, 1, 2 또는 3이고,
- [0316] F는 설포닐 또는 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 이고,
- [0317] D는 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 또는 $-O-$ 이고,
- [0318] E는 $N-R^{10}$, $-C=O$, 또는 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 이고,
- [0319] e는 0 또는 1이고,
- [0320] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은, 독립적으로, H, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를

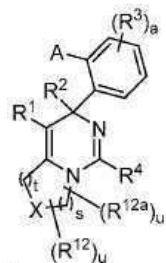
함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리; $-\text{COOR}^{10}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; $-\text{NR}'-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$; $-\text{NR}'-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})_2$, 또는 $-\text{NR}^{10-}\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})_2$ 이고,

[0321] 상기 C_{1-6} 알킬 상의 선택적 치환체는 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스폰산, 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0322] R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스폰산, 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 그리고 독립적으로 치환될 수 있고,

[0323] 대안적으로, R^{14} 및 R^{16} 은, 이들이 부착된 탄소와 함께, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 3 원 고리를 형성할 수 있다.

[0324] 또 다른 구현예에서, 화합물은 하기의 화학식 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

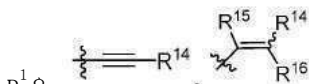


[0325]

[0326] 식 8

[0327] 상기 식에서:

[0328] A는 H, CN, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 티오알킬 또는 할로젠이고;



[0329] R^{14} 은 $\text{Z}-\text{R}^{14}$ 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0330] 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 상의 치환체는 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스폰산, 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택되고,

- [0331] R^2 는 수소, 중수소 또는 하나 이상의 플루오로 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;
- [0332] 또는 R^2 및 A는, 이들이 부착된 탄소와 함께, 각각이 독립적으로, 0, S 또는 N인 하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-7 원 고리를 형성하고, 상기 4-7 원 고리는 C_1-C_3 알킬, 할로젠, 옥소 및 OH로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0333] 각각의 R^3 은, 독립적으로, H, CN, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 티오알킬 또는 할로겐 이고;
- [0334] 각각의 a는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0335] R^4 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,
- [0336] 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 상의 치환체는 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0337] R^{12} 및 R^{12a} 는, 독립적으로, H, F, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리; $-COOR^{10}$, $-(C=O)-R^{10}$, $-N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$; $-NR'-S(=O)_2-R^{10}$; $-NR'-S(=O)_2-NR^{10}R^{11}$; 또는 $-NR^{10}P(=O)(OR^{10})_2$ 이고,
- [0338] R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리; $-COOR'$, $-(CO)-R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $C(=O)NR'_2$; $-S(O)_2-NR'_2$; 또는 $-P(O)(OR')_2$ 이고,
- [0339] R^{10} 및 R^{11} 은 합쳐져서, N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고;
- [0340] R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미

노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 티올, 이민, 설펜닐, 설펜닐, 설펜모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이고,

[0341] 대안적으로, R^{12} 및 R^{12a} 는 합쳐져서, N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리를 독립적으로 형성할 수 있고;

[0342] R^{12} 및 R^{12a} 가 동일한 탄소 상에 있는 경우, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, $-C=O$ 를 형성할 수 있고;

[0343] R^{12} 및 R^{12a} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아마이드, 아지도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 티올, 이민, 설펜닐, 설펜닐, 설펜모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 또는 포스포네이트이고,

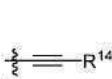
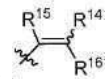
[0344] R' 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴 알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,

[0345] s는 0, 1, 2, 또는 3이고,

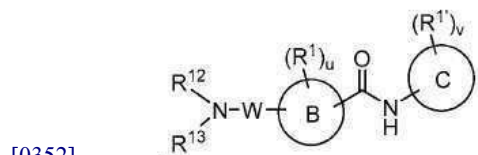
[0346] t는 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0347] X는 $-C(R^{12}R^{12a})-$, $-C(=O)N(R^{10})-$, $-N(R^{10})-$, $-C(=NR^{10})-$, $-S(=O)N(R^{10})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$; $-C(=S)-$; $-S(=O)-$ 이고; 또는 $-S(=O)_2-$ 이고;

[0348] u는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이다.

[0350] 이 구현예의 일 양태에서, R^1 은  또는  이다.

[0351] 또 다른 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0353] 식 9

[0354] 상기 식에서,

[0355] R^1 및 $R^{1'}$ 가 탄소에 부착될 때, 독립적으로, 수소, 할로젠, CF_3 , 하이드록시, SF_5 , $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, C_{1-6} 알킬, 아릴알콕시카보닐, 카복시, C_{1-6} 할로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 C_{1-6} 하이드록시알킬이고;

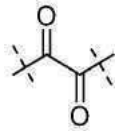
[0356] R^1 및 $R^{1'}$ 가 질소에 부착될 때, 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 카보닐알킬, 카보닐 아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알킬닐, C_{2-6} 알케닐, 헤테로사이클릴알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 또는 $S(O)_2R'$ 이고;

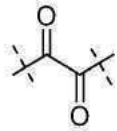
[0357] 각각의 R' 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이거나, 또는 2개의 R' 이 동일한 질소 원자 상에 존재하면, 합쳐져서 N, O, 또는 S를 선택적으로 함유하는 C_{3-6} 알킬 고리를 형성할 수 있고; 상기 R' 기는 상기에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체, 예를 들어, C_{1-6} 하이드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬로 치환될 수 있고;

[0358] u 및 v는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0359] C는 페닐, 1, 2, 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6-원 헤테로방향족 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로방향족 고리, C_{4-14} 이환형 고리; 알킬헤테로아릴, 또는 알킬아릴 이고;

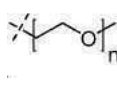
[0360] B는 독립적으로 N, O, 또는 S인 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로방향족 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6 또는 7-원 고리 또는 6 또는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고,



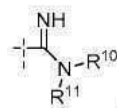
[0361] W는  이고,

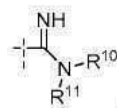
[0362] R^{12} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알킬닐이고, R^{13} 은 C_{7-20} 알킬, C_{7-20}

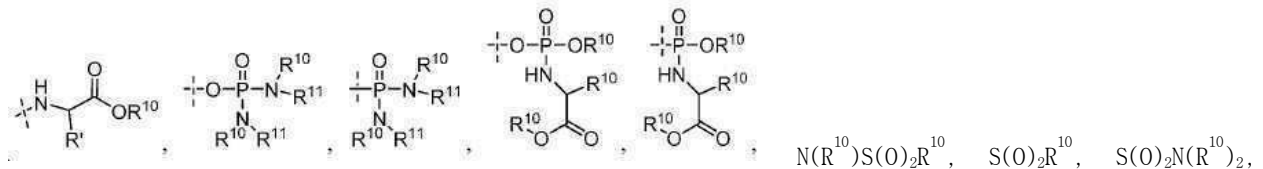
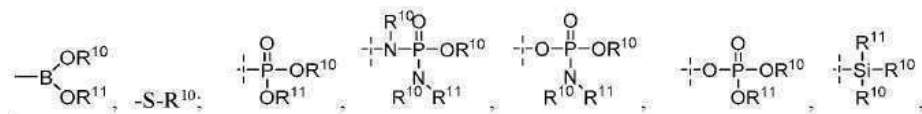


알케닐, C_{7-20} 알킬닐,  또는  이고,

[0363] n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고,



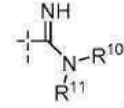
[0364] R^{13} 은 수소, 할로젠 (F, Cl, Br, I), CF_3 , SF_5 , 하이드록시, , $-NH-C(O)-N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})_2$, $-C(O)-NHOH$, 옥소,



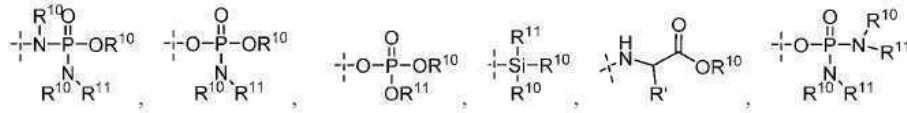
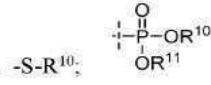
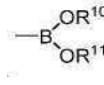
$C(O)R^{10}$, 독립적으로 N, O, S, Se 또는 Si인 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화된 5 또는 6 또는 7-원 고리 또는 6 또는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 시아노, 아지도, C_{2-6} 알킬닐, C_{3-6} 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 아릴알콕시카보닐, 카복실, 할로알킬, 헤테로사이클릴알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체 각각으로 선택적으로 치환되고,

[0365]

치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴 상의 치환체는 할로젠, SF₅, CF₃, 하이드록시,

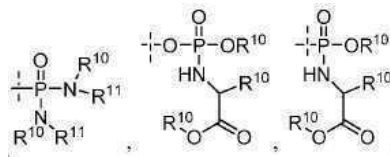


-N(R¹⁰)₂, -OR¹¹, -C(O)OR¹⁰, -C(O)-N(R¹⁰)₂, -C(O)-NHOH, 옥소,



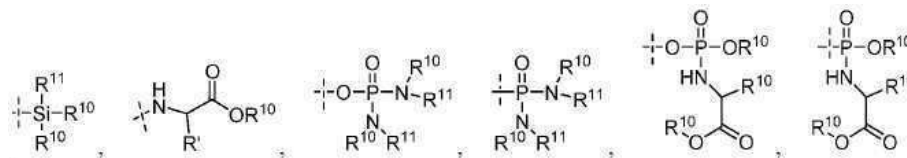
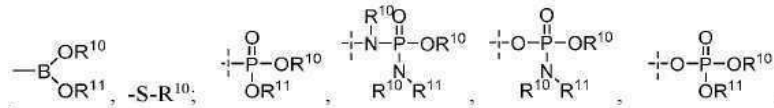
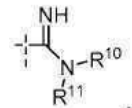
[0366]

는 Si인 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화된 5 또는 6 또는 7-원 고리 또는 6 또는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, 시아노, 아지도, C₂₋₆ 알킬닐, C₃₋₆ 알콕시 알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0367]

또는 R¹² 및 R¹³은, 이들이 부착된 질소와 함께, 수소, 할로젠 (F, Cl, Br, I), CF₃, 하이드록시, -NH-C(O)-N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)₂, -OR¹¹, -C(O)OR¹⁰, -C(O)-N(R¹⁰)₂, -C(O)-NHOH, 옥소,



[0369]

N(R¹⁰)S(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, S(O)₂N(R¹⁰)₂, C(O)R¹⁰, C₁₋₆ 알콕시, 시아노, 아지도, C₂₋₆ 알킬닐, C₃₋₆ 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐 알킬, C₁₋₆ 알킬, 아릴알콕시카보닐, 카복시, C₁₋₆ 할로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 및 C₁₋₆ 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체 각각으로 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화된 4 내지 7 원 고리를 형성하고;

[0370]

R¹⁰ 및 R¹¹은, 독립적으로, H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,

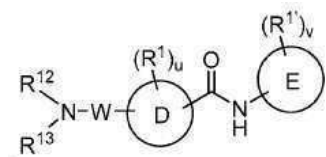
[0371]

대안적으로, R¹⁰ 및 R¹¹은 합쳐져서 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 포화되거나 부분적으로 불포화된 5 내지 8 원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 포화되거나 부분적으로

불포화 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리, 포화되거나 부분적으로 불포화된 6 내지 12 원 헤테로-이환형 고리; 포화되거나 부분적으로 불포화된 6 내지 12 원 헤테로-삼환형 고리를 형성할 수 있고; 그리고

[0372] R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 포스포르아미데이트 또는 포스포네이트이다.

[0373] 또 추가의 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0374]

[0375] 식 10

[0376] 상기 식에서,

[0377] R¹ 및 R^{1'}가 탄소에 부착될 때, 독립적으로, 수소, 할로젠, CF₃, 하이드록시, SF₅, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆ 알콕시, 시아노, C₂₋₆ 알킬닐, C₃₋₆ 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, C₁₋₆ 알킬, 아릴알콕시카보닐, 카복시, C₁₋₆ 할로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 C₁₋₆ 하이드록시알킬이고;

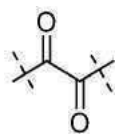
[0378] R¹ 및 R^{1'}가 질소에 부착될 때, 독립적으로, 수소, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₆ 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 카보닐알킬, 카보닐아릴, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알킬닐, C₂₋₆ 알케닐, 헤테로사이클릴알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 또는 S(O)₂R' 이고;

[0379] 각각의 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이거나, 또는 2개의 R'이 동일한 질소 원자 상에 존재하면, 합쳐져서 N, O, 또는 S를 선택적으로 함유하는 C₃₋₆ 알킬 고리를 형성할 수 있고; 상기 R' 기는 상기에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체, 예를 들어, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬로 치환될 수 있고;

[0380] u 및 v는, 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0381] E는 페닐, 1, 2, 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 6-원 헤테로방향족 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로방향족 고리, C₄₋₁₄ 이환형 고리; 알킬헤테로아릴, 또는 알킬아릴 이고;

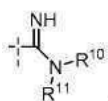
[0382] D는 독립적으로 N, 0, 또는 S인 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로방향족 고리, 독립적으로 N, 0, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6 또는 7-원 고리 또는 6 또는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, 0, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 및 독립적으로 N, 0, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고,

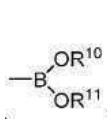
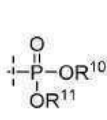
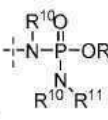
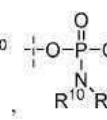
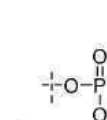
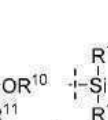
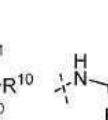
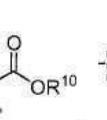
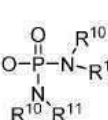
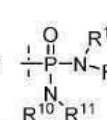
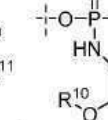
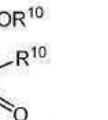
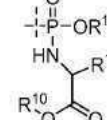
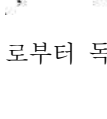
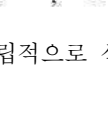
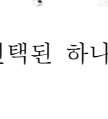
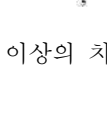
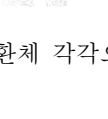
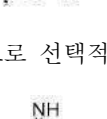
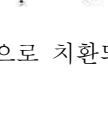
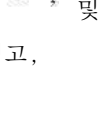
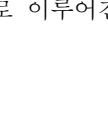
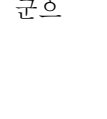


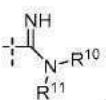
[0383] W는 이고,

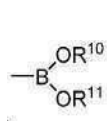
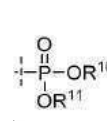
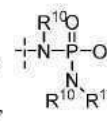
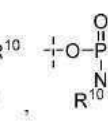
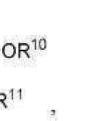
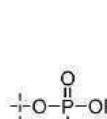
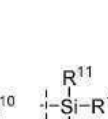
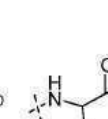
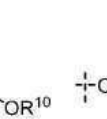
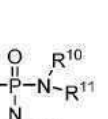
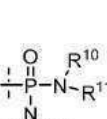
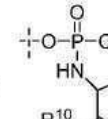
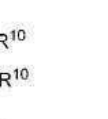
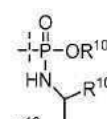
[0384] R¹²는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, 또는 C₂₋₆ 알키닐이고,

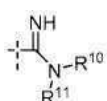
[0385] R^{13} 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, C_{4-14} 이환형 고리; 독립적으로 N, O, S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 또는 각각이 N, O 또는 S의 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-7 원 포화되거나 부분적으로 불포화 고리이고,

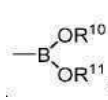
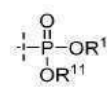
[0386] R^{13} 은 , $-NH-C(O)-N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})_2$, $-C(O)-NHOH$, 옥소,

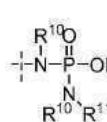
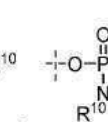
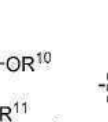
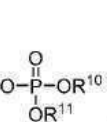
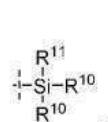
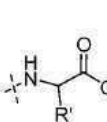
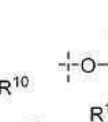
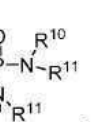
[0387] , $-S-R^{10}$, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 및 , , , , , , , , , , , 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체 각각으로 선택적으로 치환되고,

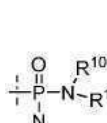
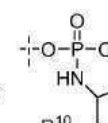
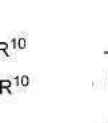
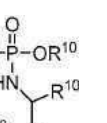
[0388] 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴 상의 치환체는 , $-NH-C(O)-N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{10}$,

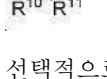
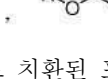
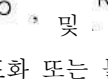
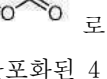
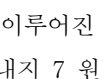
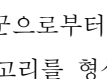
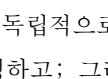
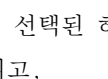
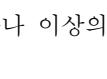
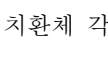
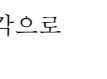
$-C(O)-N(R^{10})_2$, $-C(O)-NHOH$, 옥소, , $-S-R^{10}$; , , , , , , , , , , , , , , , 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0389] 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 부착된 질소와 함께, , $-NH-C(O)-N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)-$

$N(R^{10})_2$, $-C(O)-NHOH$, 옥소, , $-S-R^{10}$, 

, , , , , , , , , , , 

, , , , , , , , , , , 

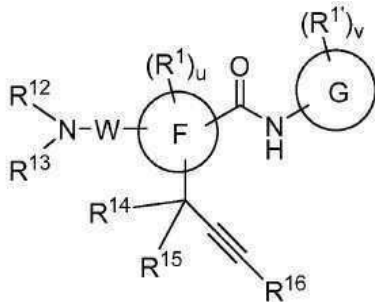
[0390] , , , , , , , , , , , 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체 각각으로 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화된 4 내지 7 원 고리를 형성하고; 그리고,

[0391] R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고,

[0392] 대안적으로, R^{10} 및 R^{11} 은 합쳐져서, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 포화되거나 부분적으로 불포화된 5 내지 8 원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 포화되거나 부분적으로 불포화 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리, 포화되거나 부분적으로 불포화된 6 내지 12 원 헤테로-이환형 고리; 또는 포화되거나 부분적으로 불포화된 6 내지 12 원 헤테로-삼환형 고리를 형성할 수 있고; 그리고

[0393] R^{10} 및 R^{11} 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 포스포르아미데이트 또는 포스포네이트이다.

[0394] 또 추가의 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0395]

[0396] 식 11

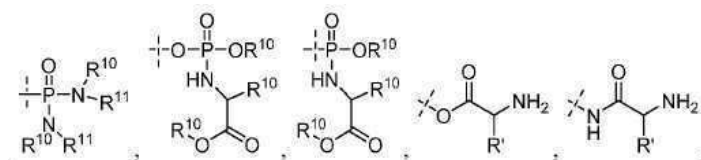
[0397] 상기 식에서,

[0398] R^1 및 $R^{1'}$ 가 탄소에 부착될 때, 독립적으로, 수소, 할로젠, CF_3 , 하이드록시, SF_5 , $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{2-10} 알키닐, C_{3-6} 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 아릴알콕시카보닐, 카복시, C_{1-6} 할로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 C_{1-6} 하이드록시알킬이고;

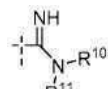
[0399] R^1 및 $R^{1'}$ 가 질소에 부착될 때, 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 카보닐알킬, 카보닐 아릴, C_{1-6} 알킬, C_{2-10} 알키닐, C_{2-6} 알케닐, 헤테로사이클릴알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 또는 $S(O)_2R'$ 이고;

[0400] 각각의 R' 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이거나, 또는 2개의 R' 이 동일한 질소 원자 상에 존재하면, 합쳐져서 N, O, 또는 S를 선택적으로 함유하는 C_{3-6} 알킬 고리를 형성할 수 있고; 상기 R' 기는 상기에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체, 예를 들어, C_{1-6} 하이드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬로 치환될 수 있고;

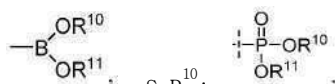
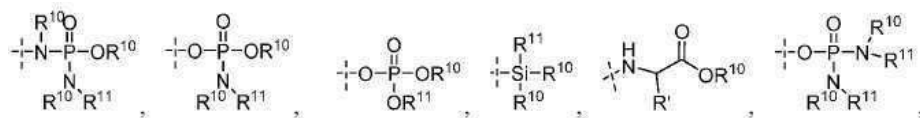
[0401] u 및 v는, 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;



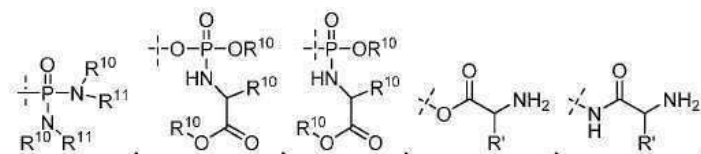
[0412] Rⁿ, R^m, C, 및 -O-S(O)₂-OH로 이루어진 군으로부터 선택된 것,



[0413] 또는 R¹² 및 R¹³은 이들이 부착된 질소와 함께, R¹⁰은 -NH-C(O)-N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)₂, -OR¹¹, -C(O)OR¹⁰, -C(O)-


$$N(R^{10})_2, -C(O)-NHOH, \text{옥소}, \text{OR}^{11}, -S-R^{10};$$


[0414]



[0415] 및 $-O-S(=O)_2-OH$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체 각각으로 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화된 4 내지 7 원 고리를 형성하고,

[0416] R^{10} 및 R^{11} 은, 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6-원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, O, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 독립적으로 N, O, 또는 S인 0 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리이고.

[0417] 대안적으로, R^{10} 및 R^{11} 은 합쳐져서, 독립적으로 N, 0, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 포화되거나 부분적으로 불포화된 5 내지 8 원 고리 또는 6-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 고리, 독립적으로 N, 0, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 7-원 브릿징된 또는 스피로-융합된 포화되거나 부분적으로 불포화 고리, 독립적으로 N, 0, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리; 독립적으로 N, 0, 또는 S인 0, 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 고리; 또는 0개의 헤테로원자를 함유하는 3 원 고리, 포화되거나 부분적으로 불포화된 6 내지 12 원 헤테로-이환형 고리; 또는 포화되거나 부분적으로 불포화된 6 내지 12 원 헤테로-삼환형 고리를 형성할 수 있고; 그리고

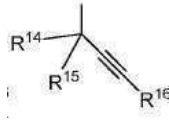
[0418] R¹⁰ 및 R¹¹ 기는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, 이 치환체는, 독립적으로, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아미드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 포스포르아미데이트 또는 포스포네이트이다.

[0419] R¹⁴ 및 R¹⁵는 독립적으로, H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐이고,

[0420] R^{14} 및 R^{15} 는 합쳐져서 선택적으로 치환된 3 내지 5 위 고리를 형성할 수 있고, 그리고

[0421] R^{16} 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0422] 이 구현예의 일 양태에서, G는 페닐이다.



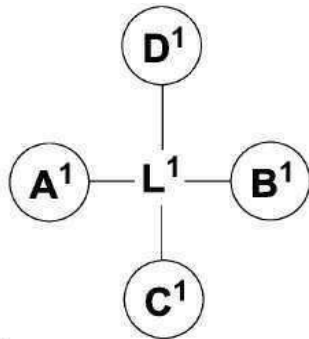
[0423] 이 구현예의 또 다른 양태에서, F는 피롤릴이다. 치환체는 직접적으로 고리 질소에 부착된다.

[0424] 이 구현예의 일 양태에서, $R^{1'}$ 는 F, CN 및 OH로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0425] 이 구현예의 일 양태에서, R^1 은 메틸이다.

[0426] 이 구현예의 일 양태에서, R^{16} 은 H이다.

[0427] 상기에 논의된 단량체, 이량체 및 삼량체에 추가하여, 또 다른 구현예에서, 화합물은 다음의 화학식의 사량체이다:



[0428]

[0429] 식 12

[0430] 상기 식에서:

[0431] A^1 , B^1 , C^1 및 D^1 은, 독립적으로, HBV 캡시드 어셈블리 효과기이고,

[0432] 각각의 A^1 , B^1 , C^1 및 D^1 은 동일하거나 상이할 수 있고;

[0433] L^1 은 $-C((C_{2-6}\text{알킬-O})_p)_4-$, $-C(C_{1-16}\text{알킬})_4$, $-C(NR')_3-$, $C(C_{1-6}\text{알킬}-W^1)_4$; $-C((CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{알킬}-W^1)_4$; $-C((CH_2-CH_2-O)_s)_4-$ 이고; $C(C_{1-30}\text{알킬}-W^1)_4$; $C((C_{3-6}\text{알킬-O})_s-C_{1-6}\text{알킬}-X-(C_{3-6}\text{알킬-O})_s-C_{1-6}\text{알킬})_4$; $C((CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{알킬}-X-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{알킬}-W^1)_4$, 또는 $C(C_{1-30}\text{알킬}-X-C_{1-30}\text{알킬}-W^1)_4$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학적 링커이고;

[0434] p, s 및 m은 1 내지 15의 정수이고;

[0435] t는 3 내지 15의 정수이고;

[0436] X는 $Si(R^7)(R^8)-$, $-Si(R^7)(R^8)-O-$, $-O-Si(R^7)(R^8)-$, $-NR'-$; $-N(R')C(O)-$; $-C(O)N(R')-$; $-N(R')SO_2-$; $-SO_2N(R')-$; $-O-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; 또는 $-C(=NR')-$ 이고;

[0437] 상기 헤테로지방족, 지방족, 아릴, 및 헤테로아릴 모이어티에 대한 선택적 치환체는 할로, 할로알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 티올, 이민, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 실릴 에테르, 붕산 에스테르, 붕산, 포스포산, 포스포아미데이트, 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택되고,

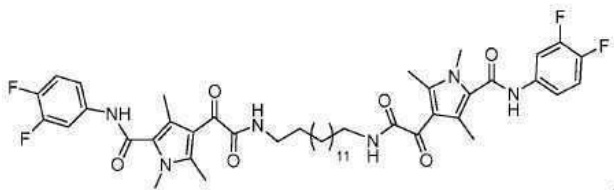
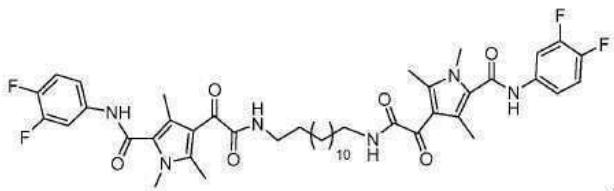
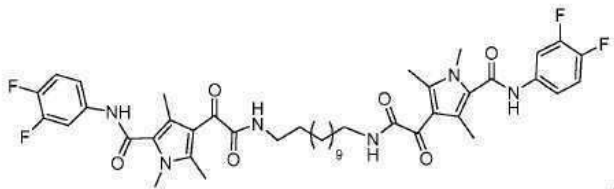
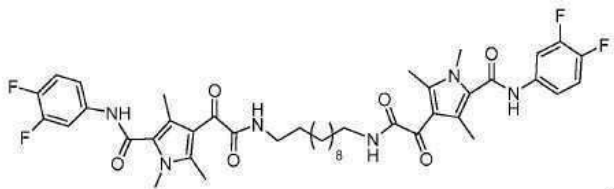
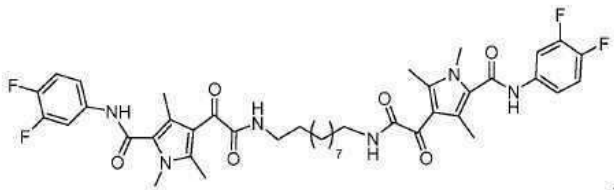
[0438] W^1 은, 독립적으로 각 경우에 대해, 아릴, 헤테로아릴, CHR' , NR' , N, O 또는 S이고;

[0439] R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, 선택적으로 불포화된 C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-8} 알콕시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이고,

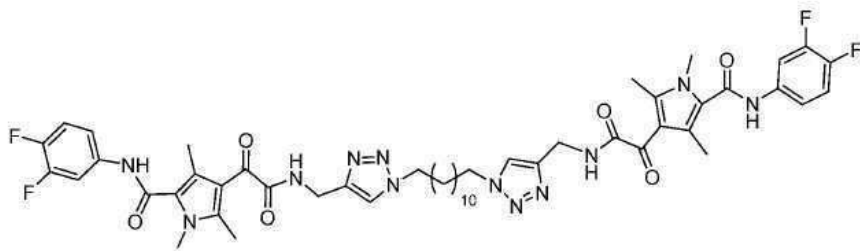
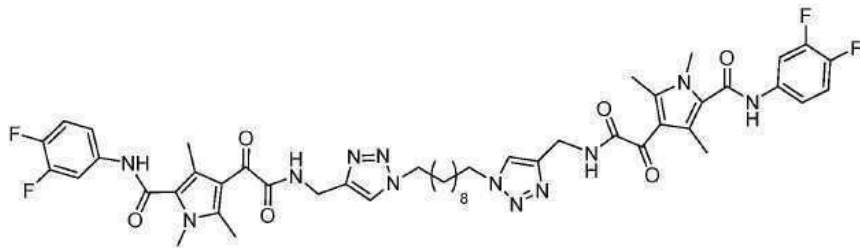
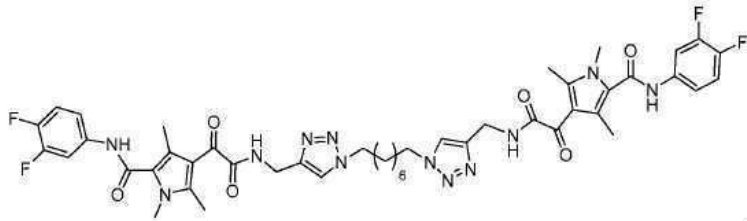
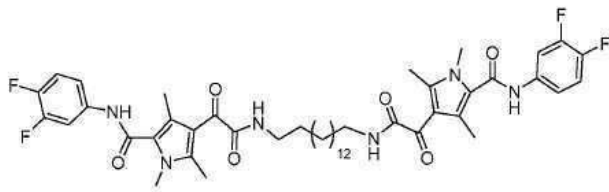
[0440] R^7 및 R^8 은, 독립적으로, -OH, 선택적으로 불포화된 -O- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 선택적으로 불포화된 C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이고, 그리고

[0441] 대안적으로, R^7 및 R^8 은, 이들이 부착된 규소와 함께, 각각이 독립적으로, O, S 또는 N인 하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4-7 원 고리를 형성하고, 상기 4-7 원 고리는 C_1-C_3 알킬, 할로젠, 시아노, 옥소 및 OH로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

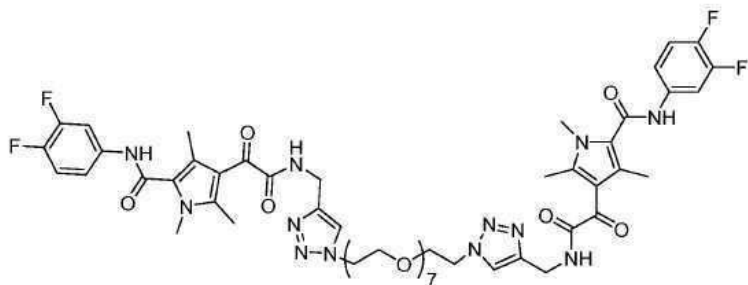
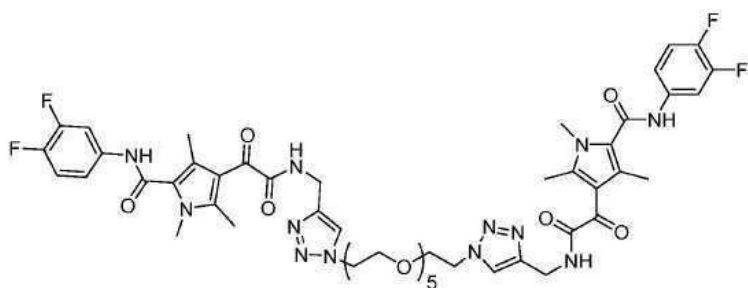
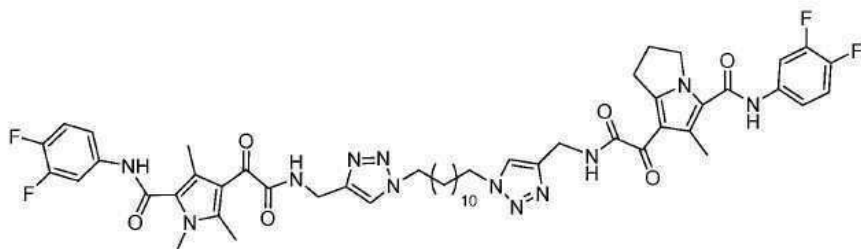
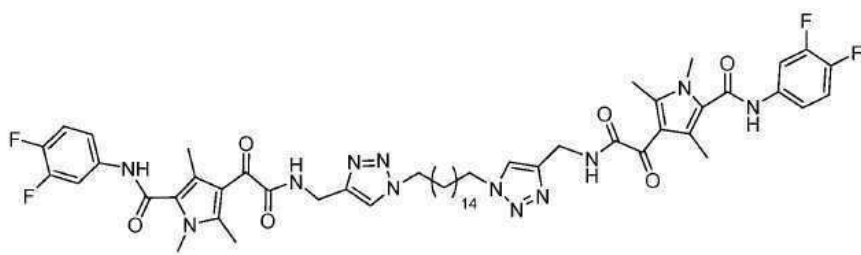
[0442] 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염.



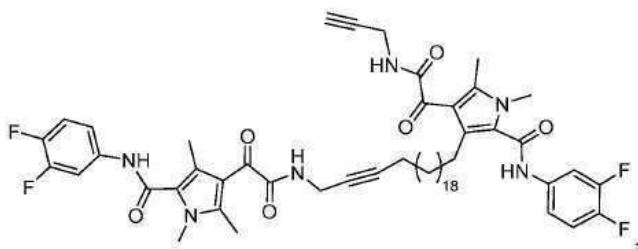
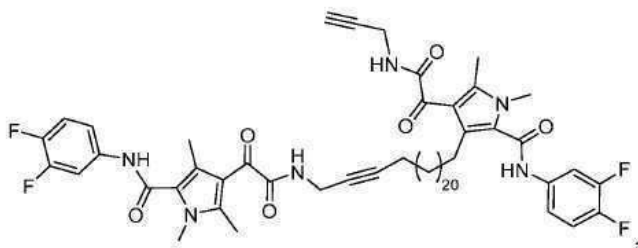
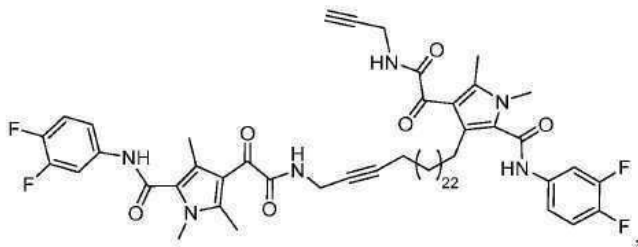
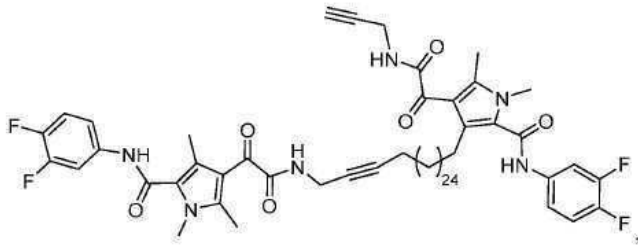
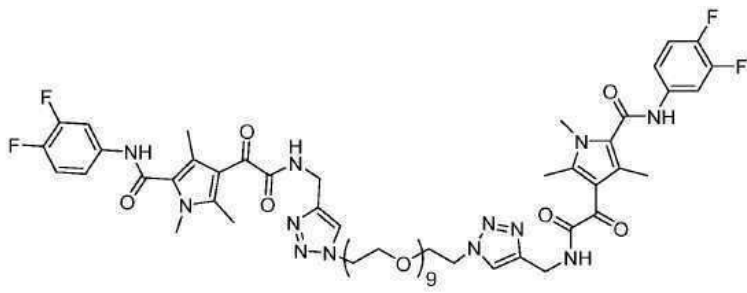
[0443]



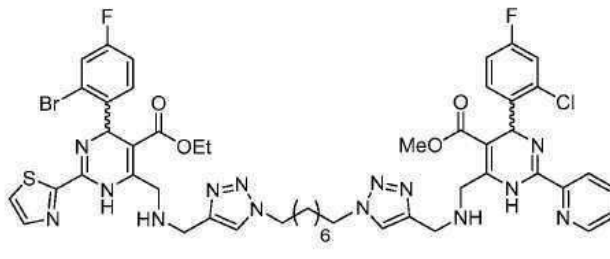
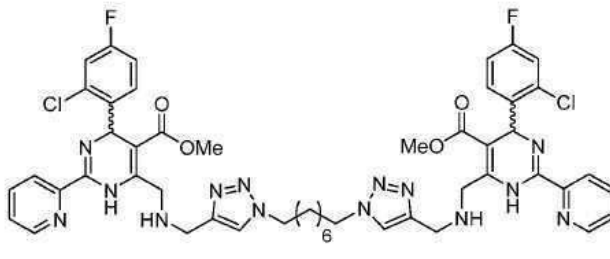
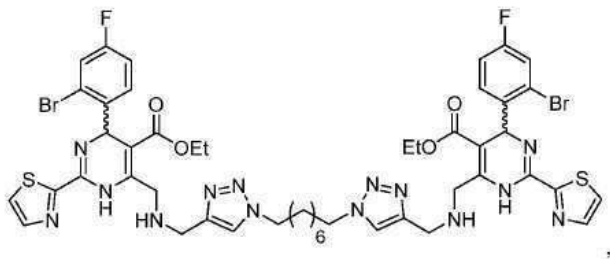
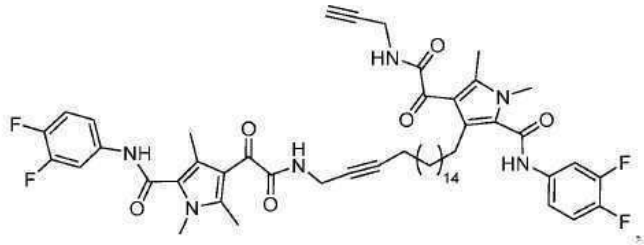
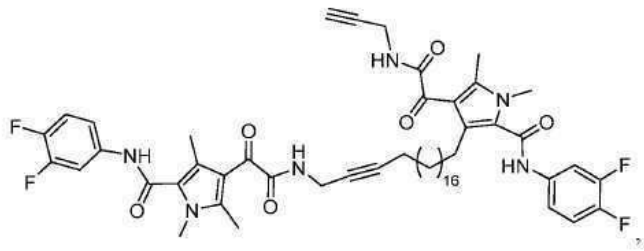
[0444]



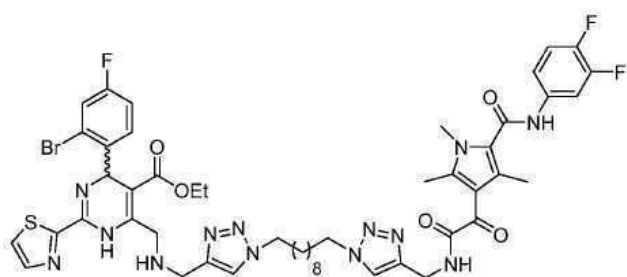
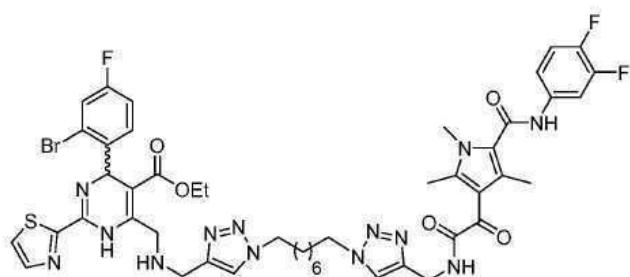
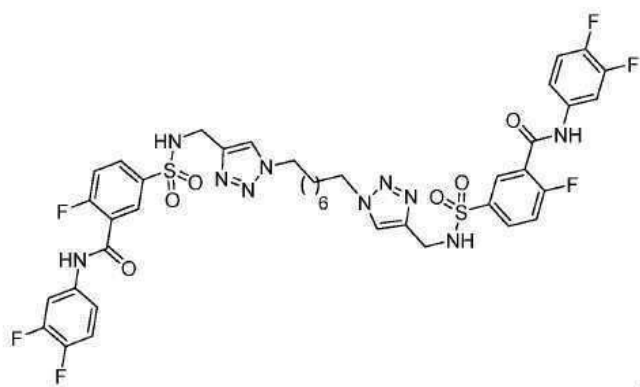
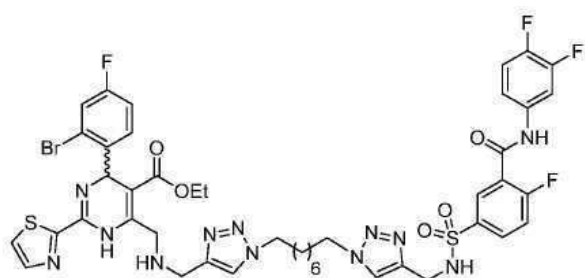
[0445]



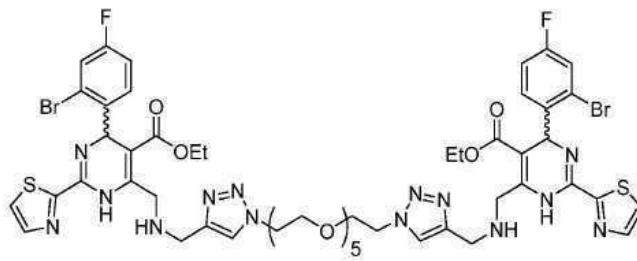
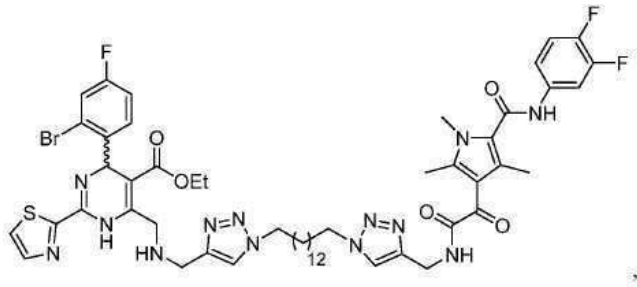
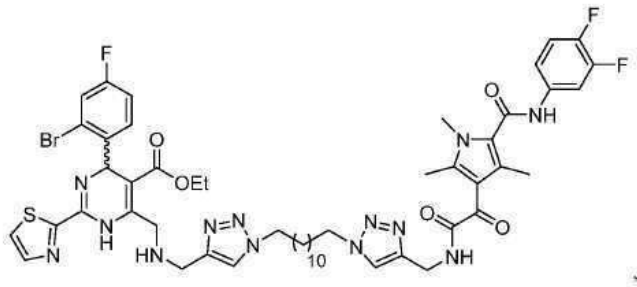
[0446]



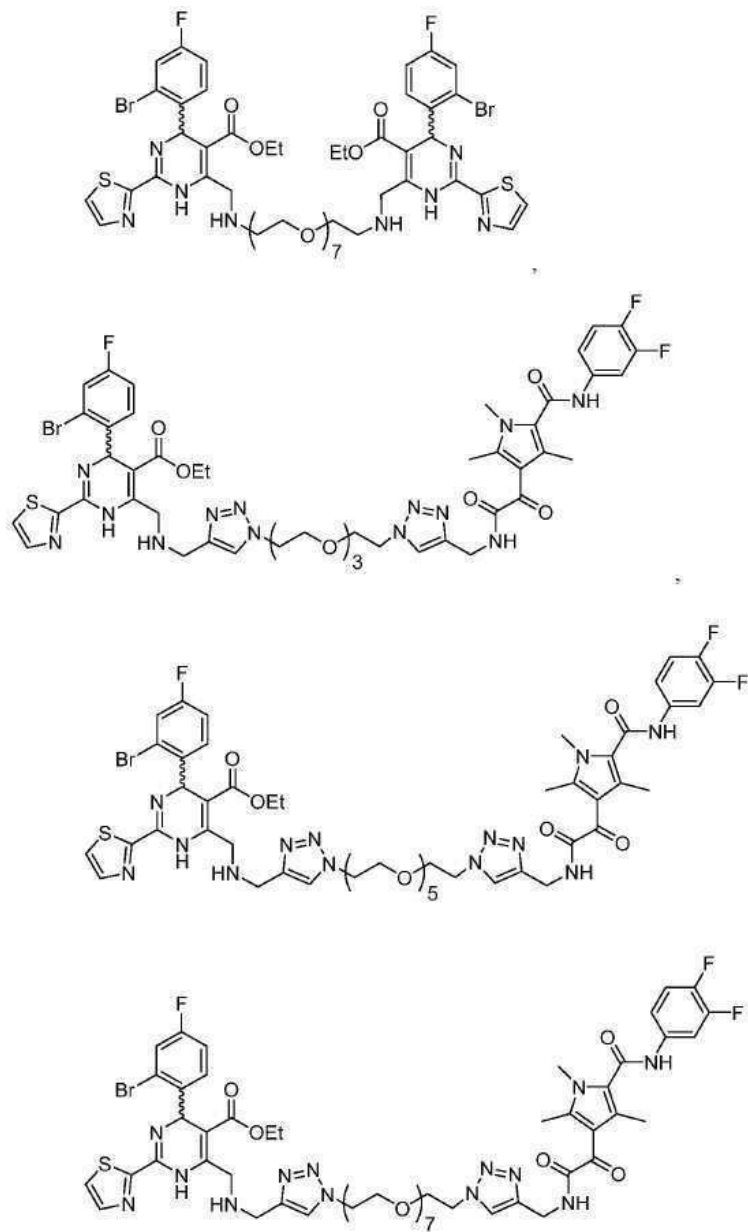
[0447]



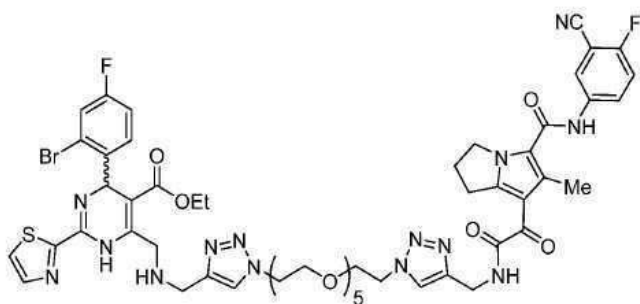
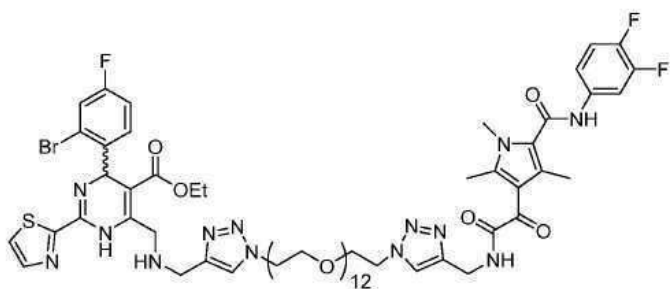
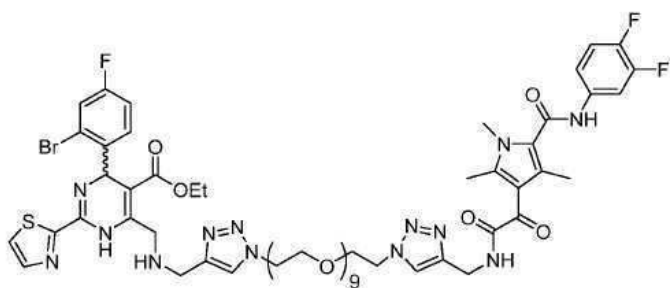
[0448]



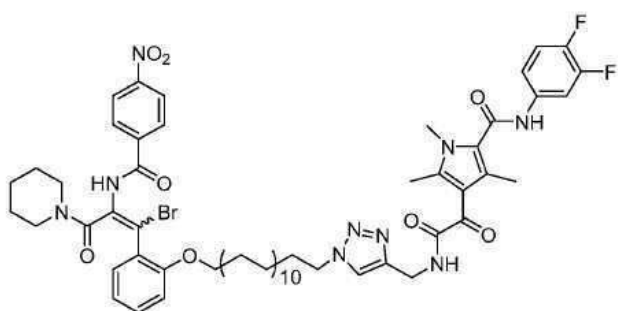
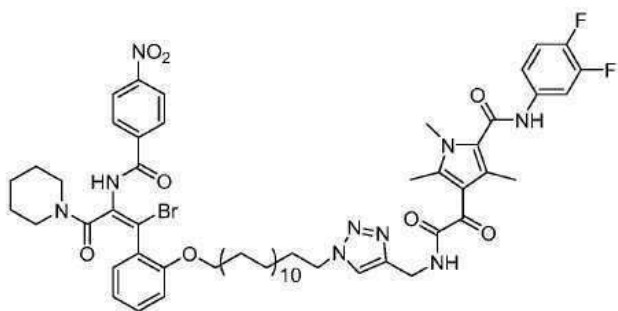
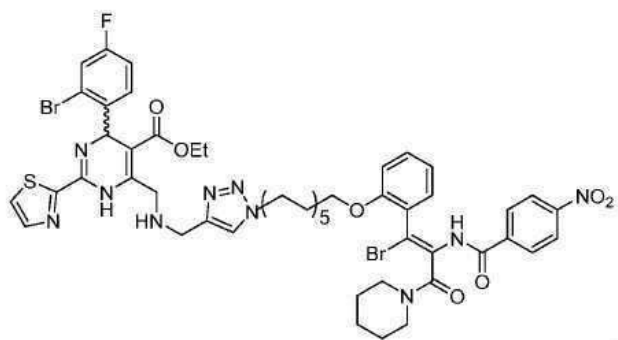
[0449]



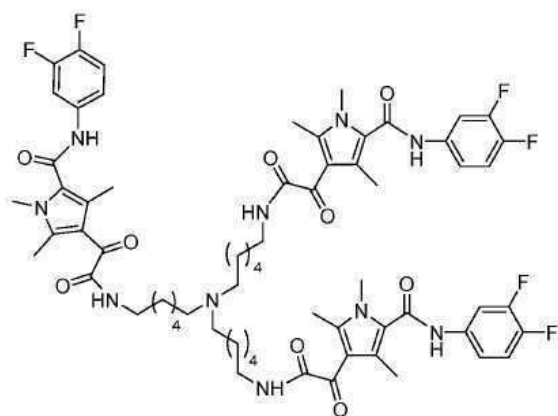
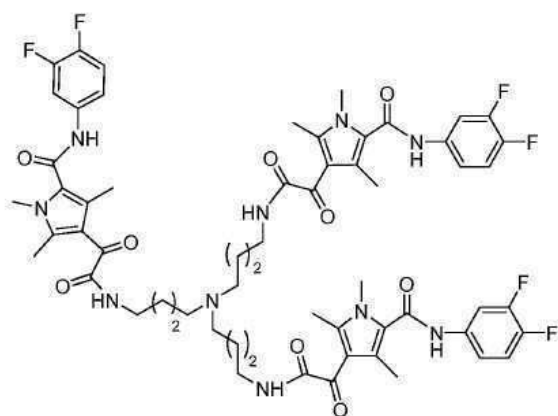
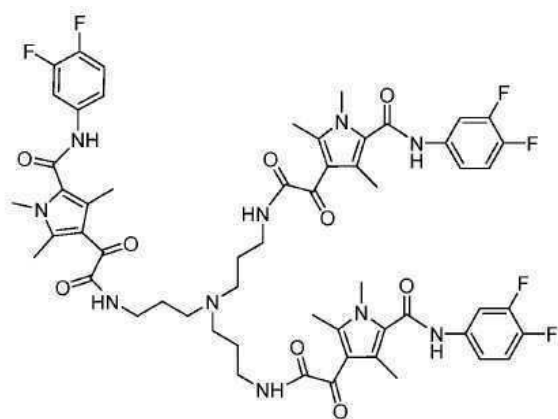
[0450]



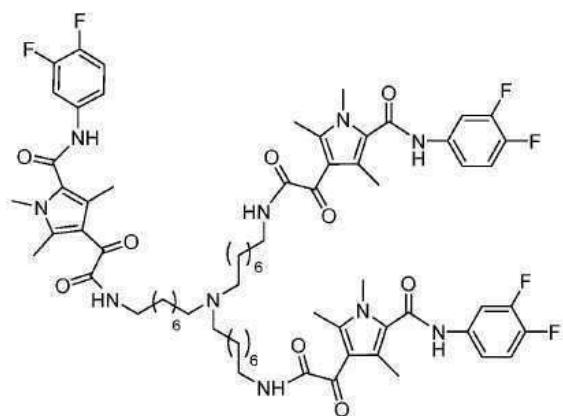
[0451]



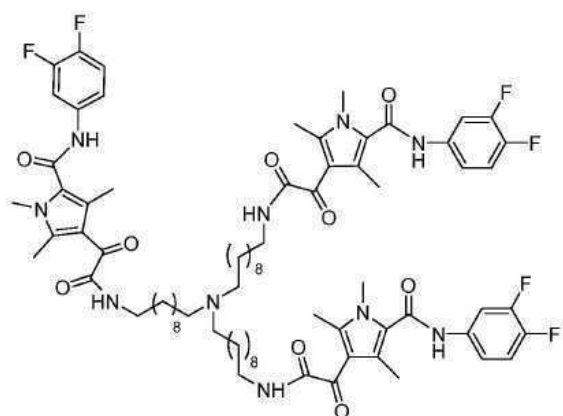
[0452]



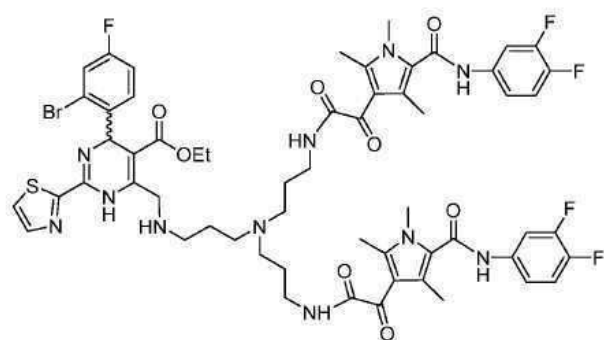
[0453]



1

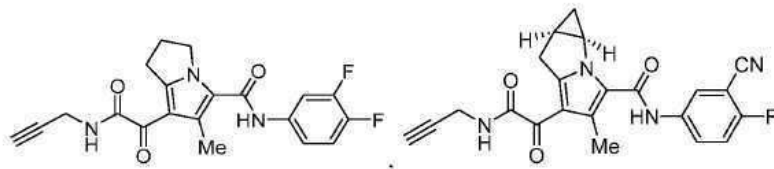
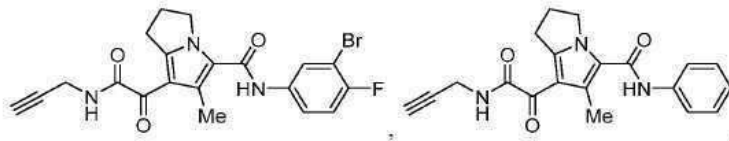
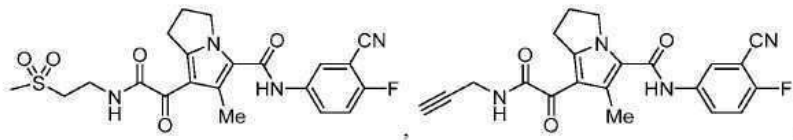
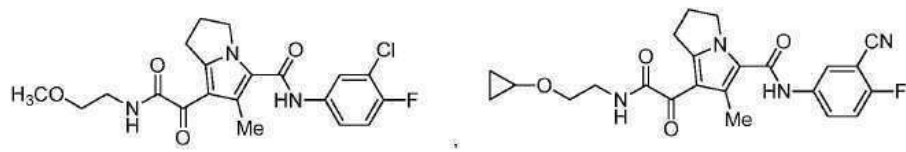
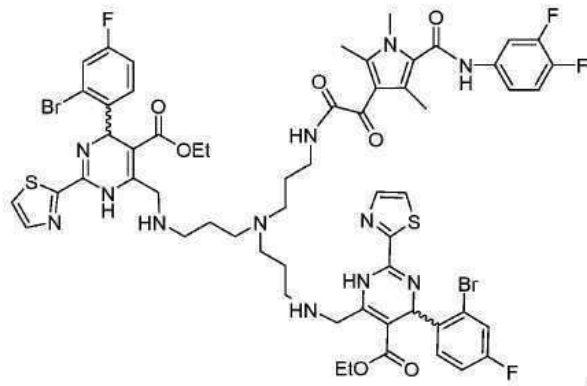


2

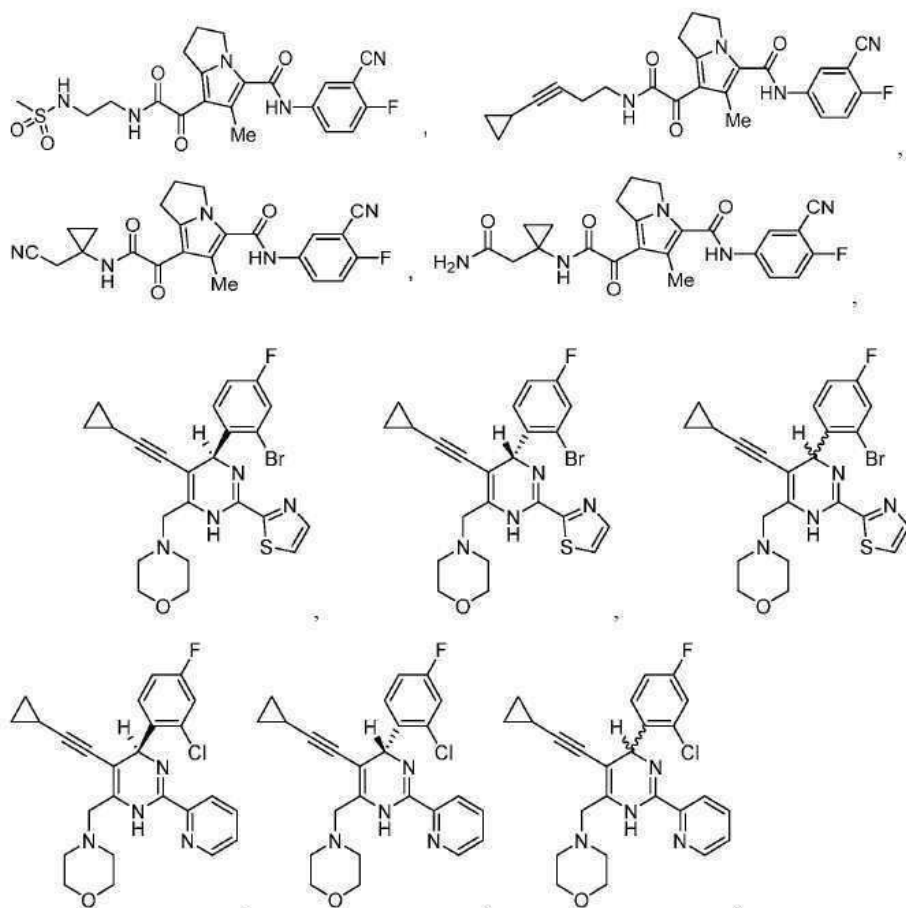


3

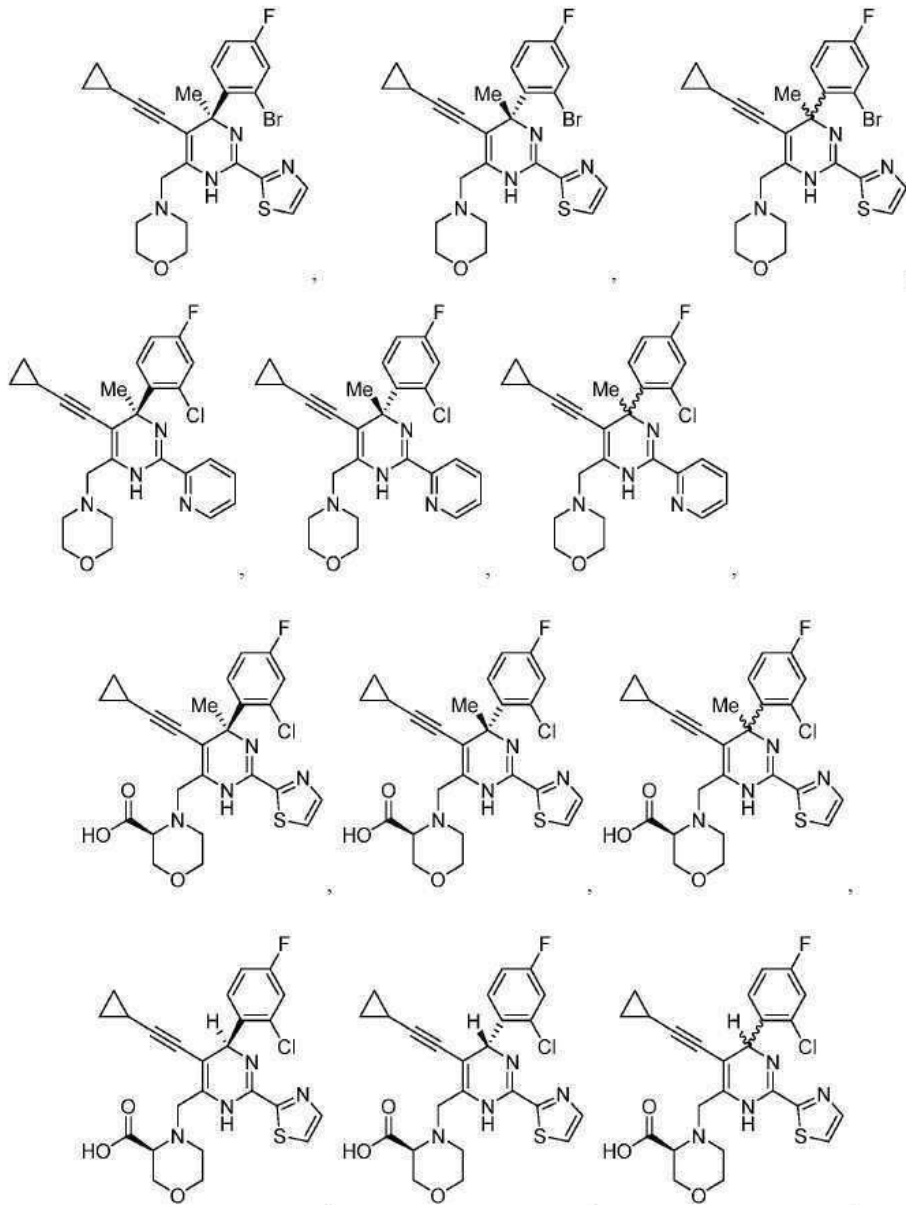
[0454]



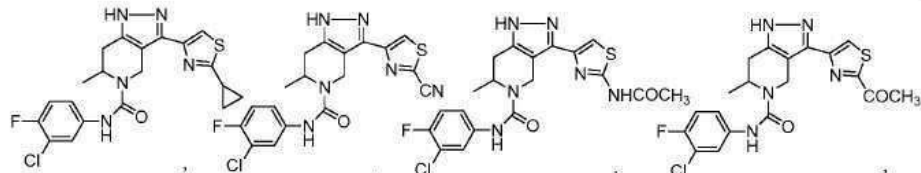
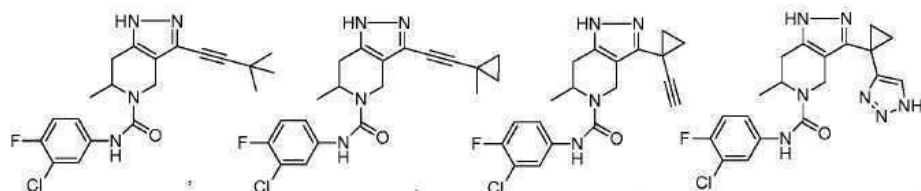
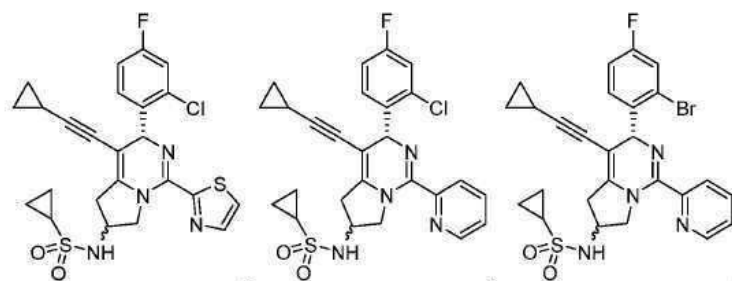
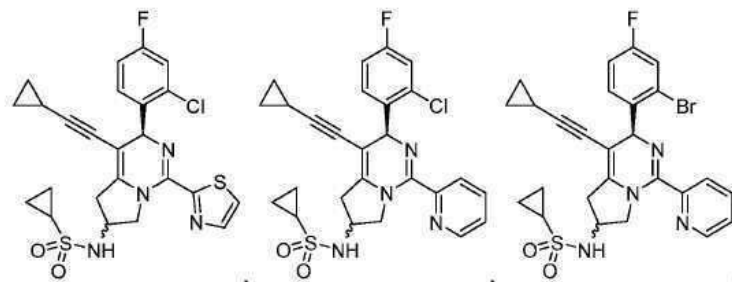
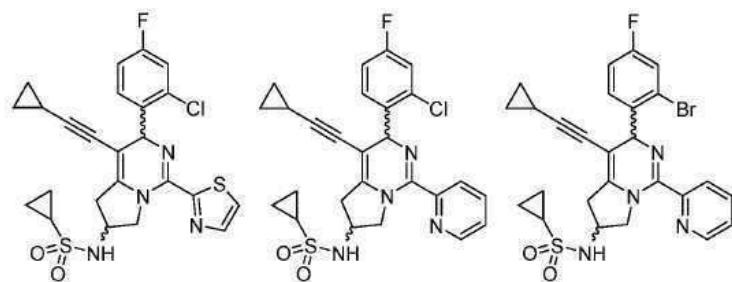
[0455]



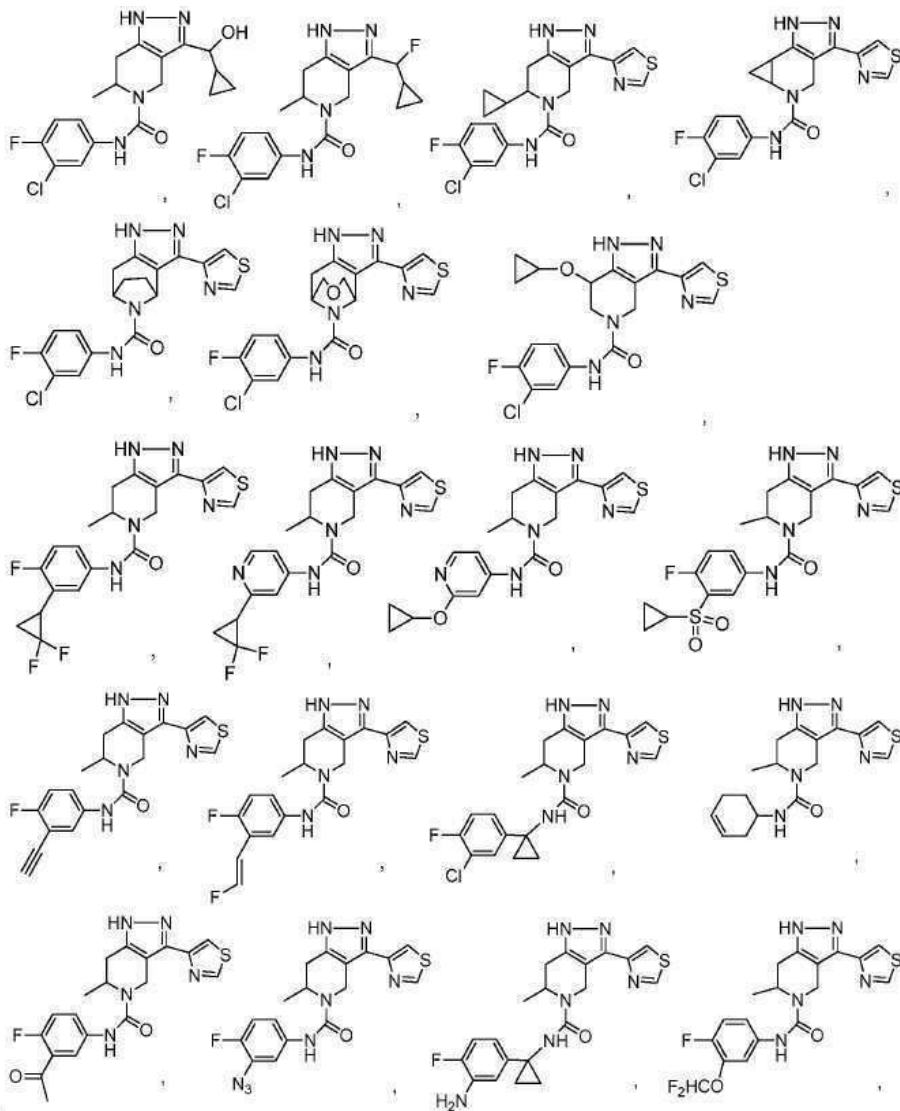
[0456]



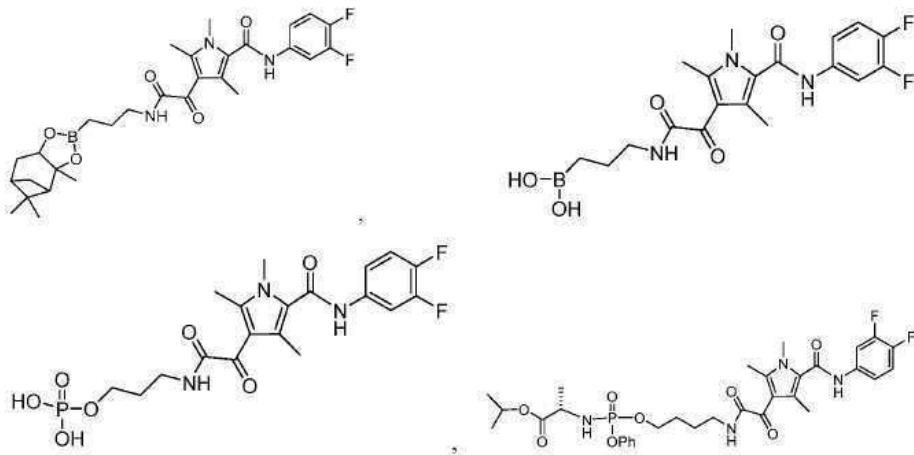
[0457]



[0458]



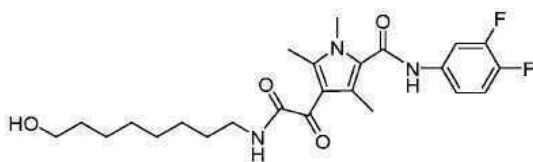
[0459]



[0460]

[0461]

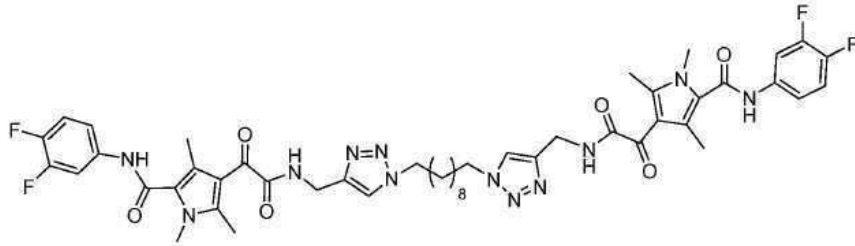
및



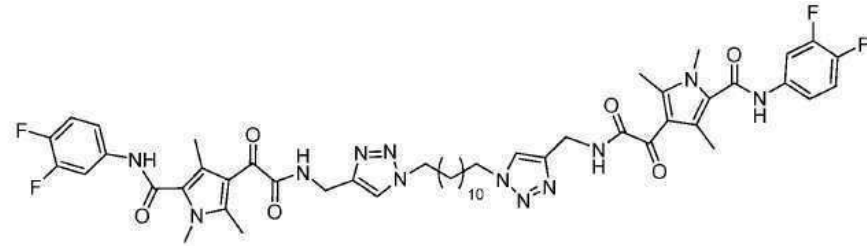
[0462]

[0463] 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

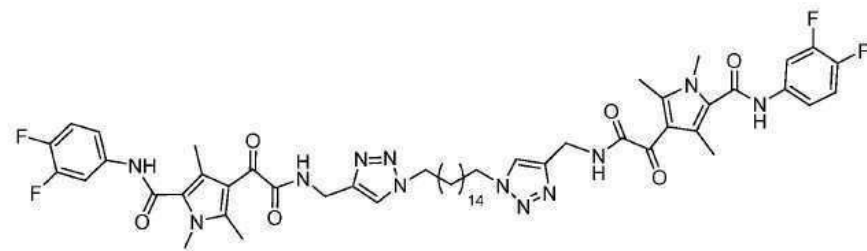
[0464] 또 다른 양태에서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



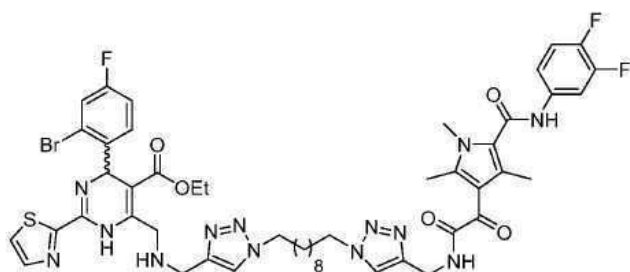
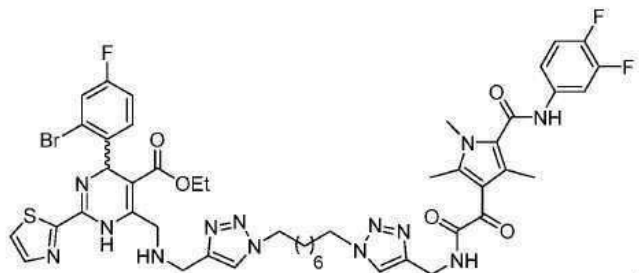
[0465] >



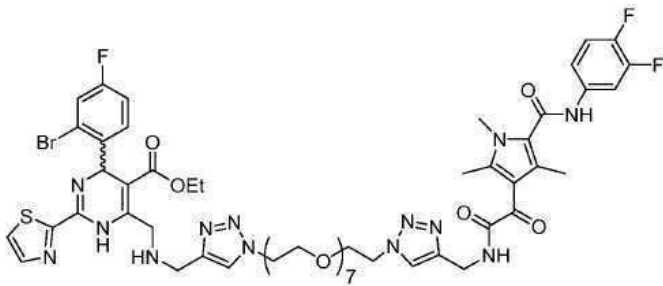
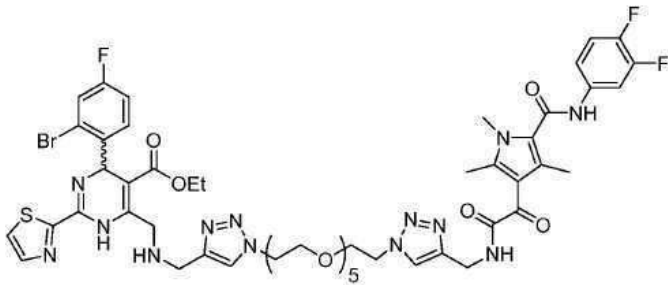
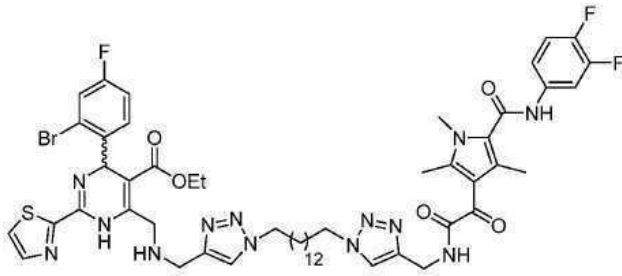
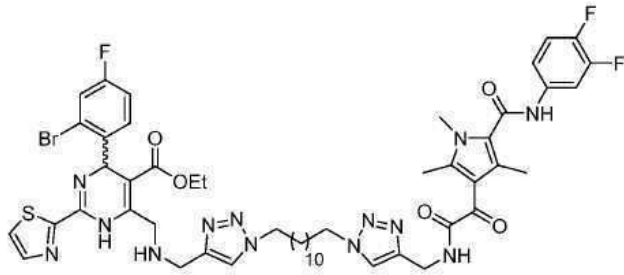
5



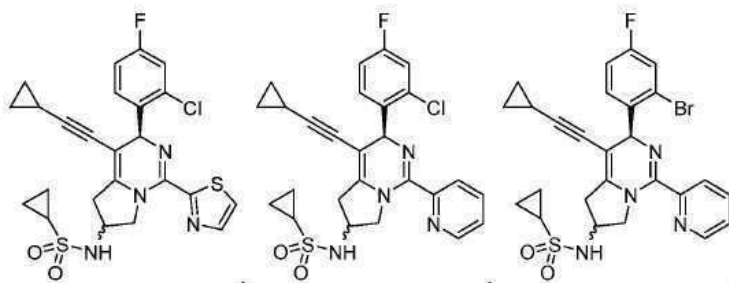
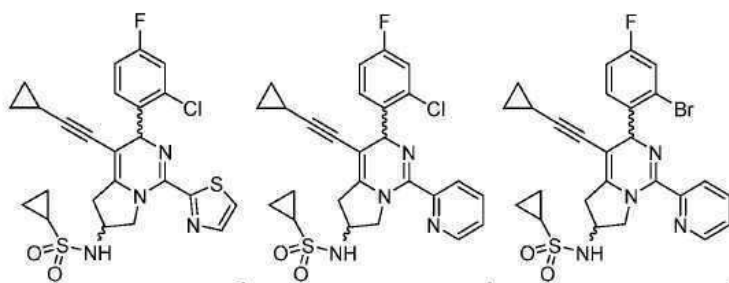
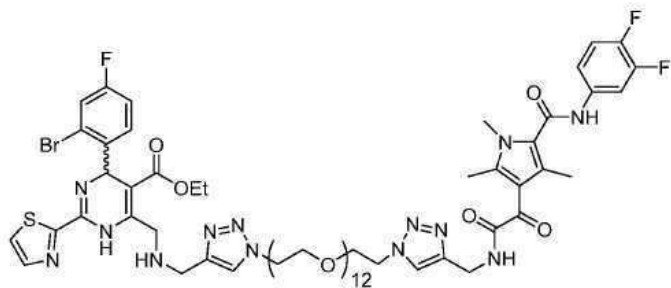
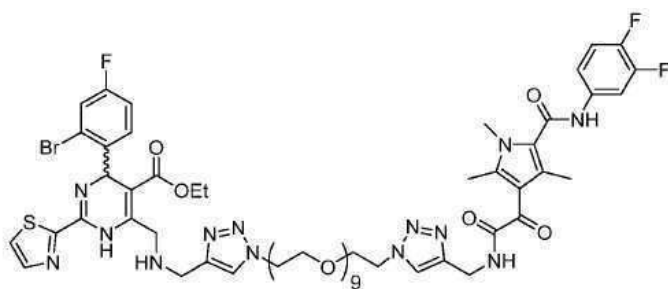
13



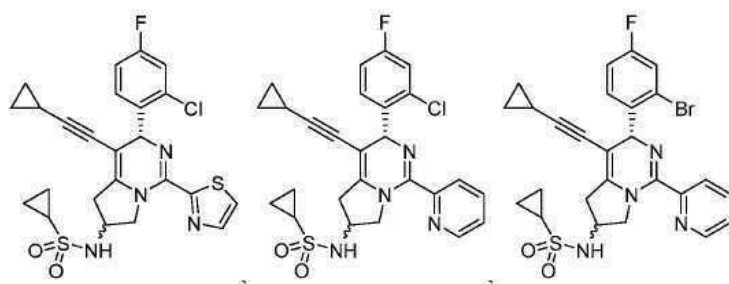
[0466] >



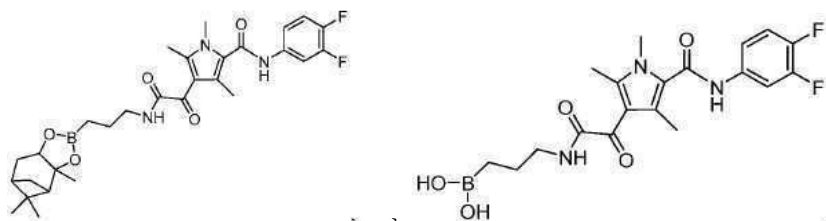
[0467]



[0468]



[0469]

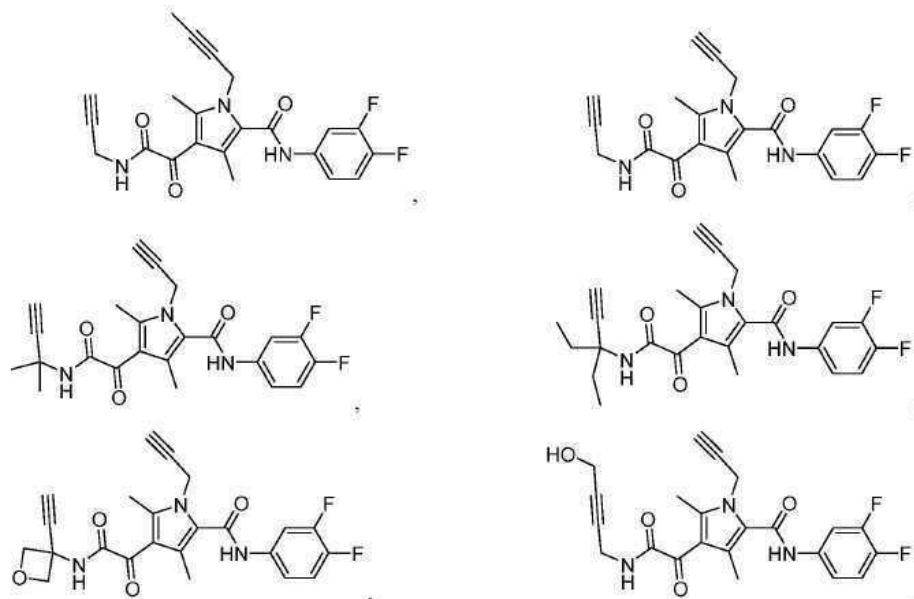


[0470]

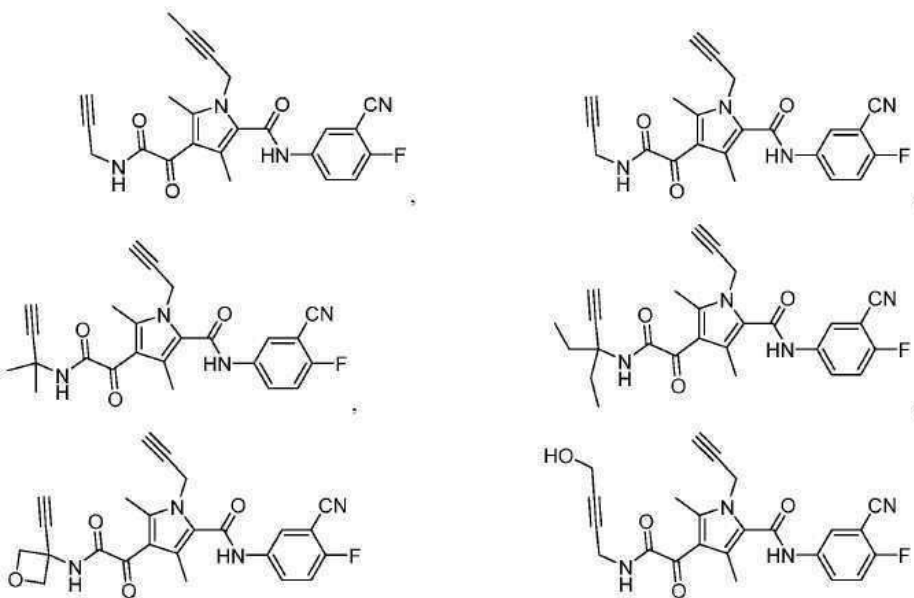
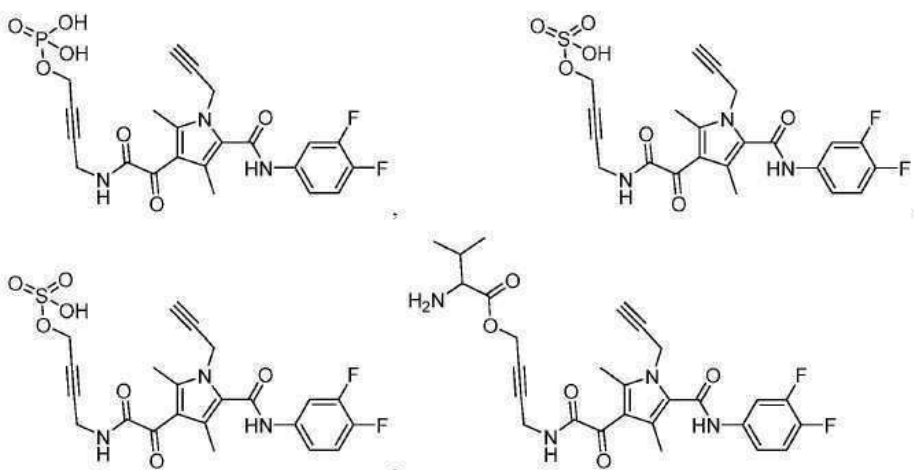
및

[0471] 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

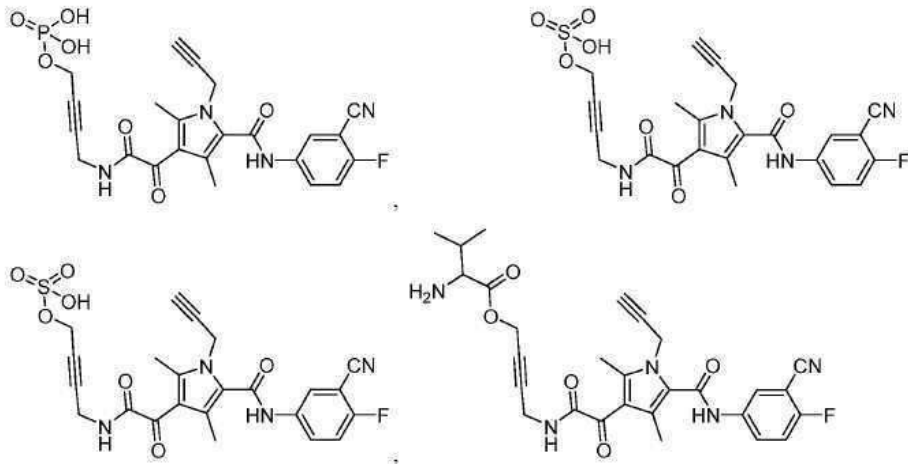
[0472] 식 11의 화합물의 예는 다음을 포함한다:



[0473]



[0474]



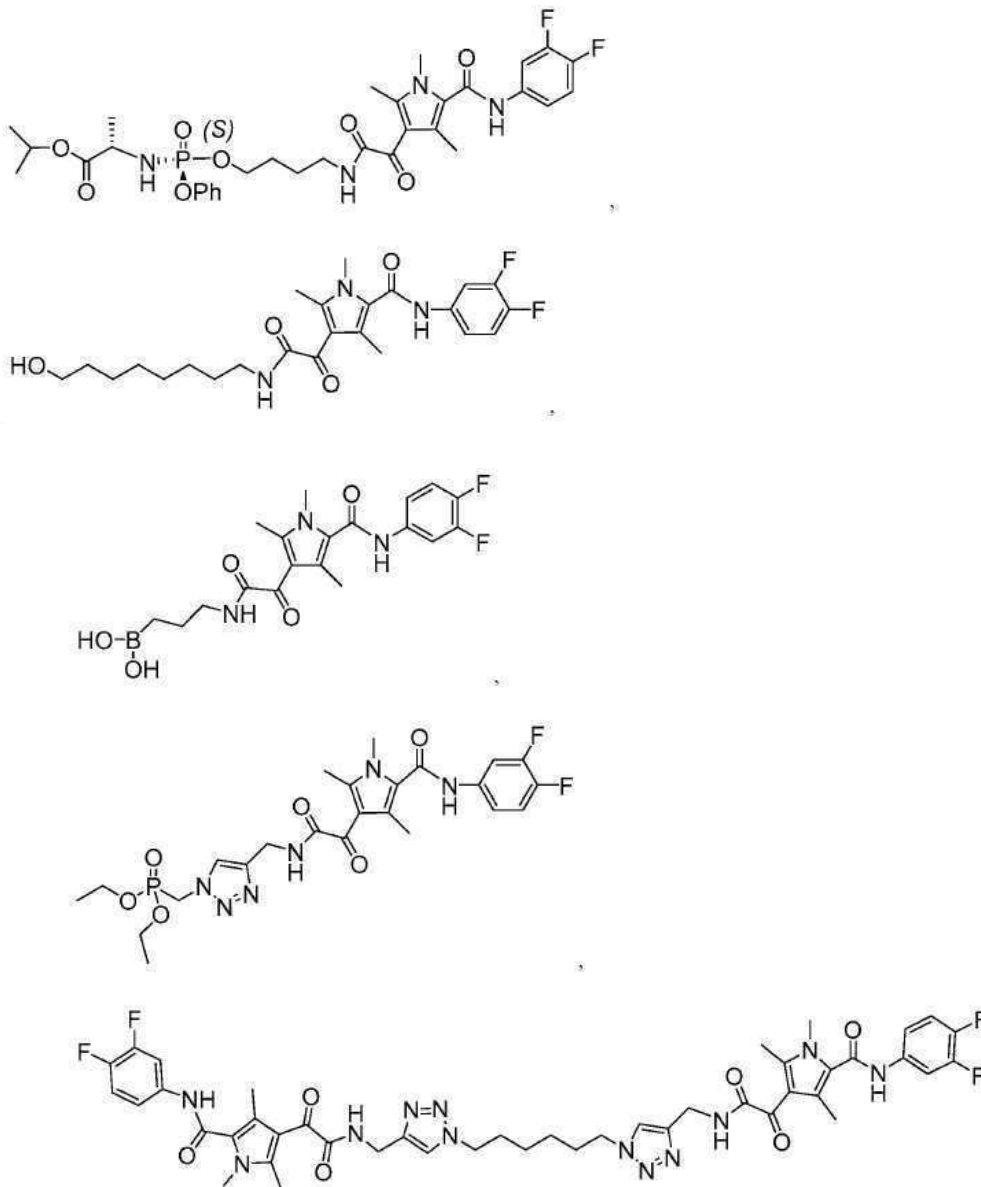
[0475]

[0476]

및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 호변이성질체.

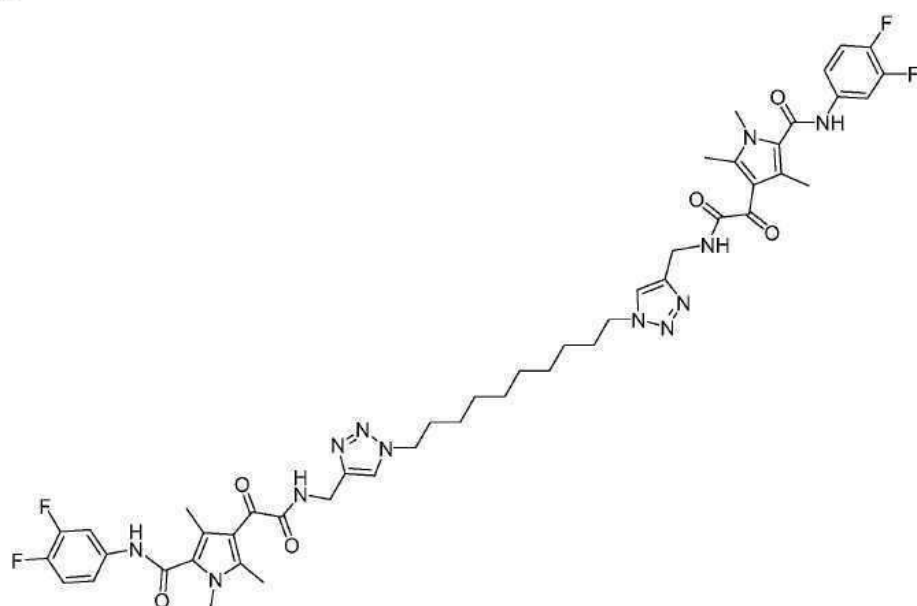
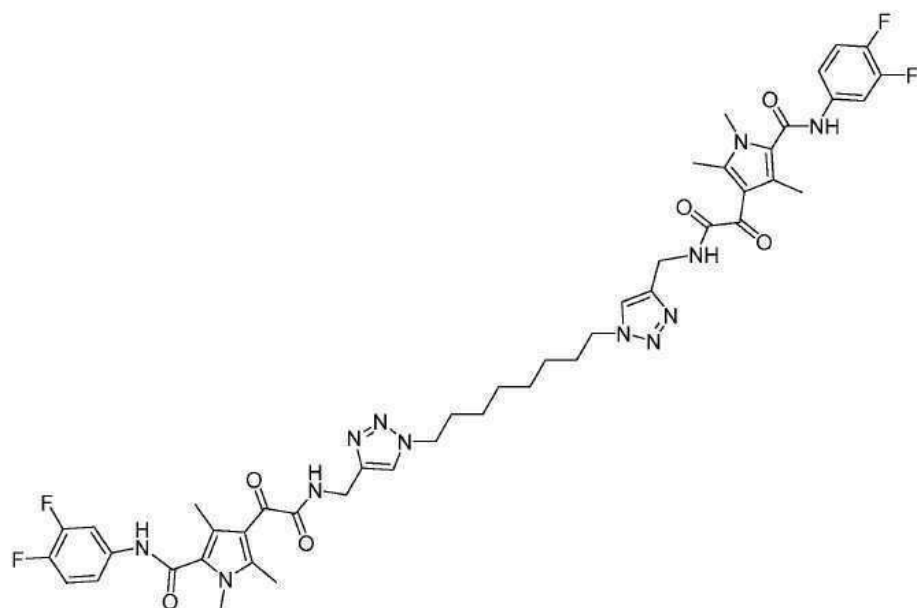
[0477]

추가 화합물은 다음을 포함한다:

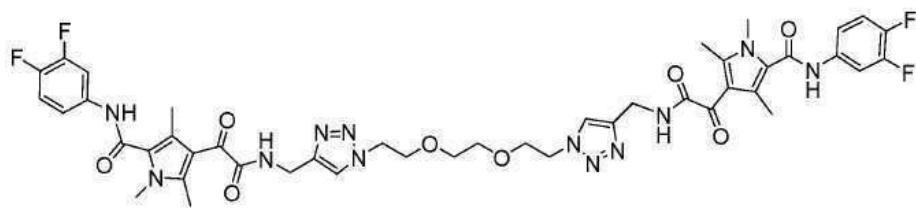
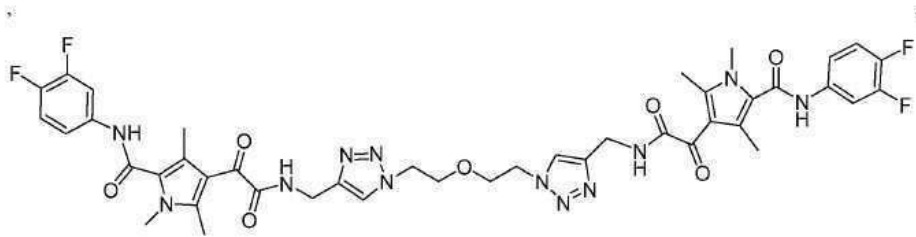
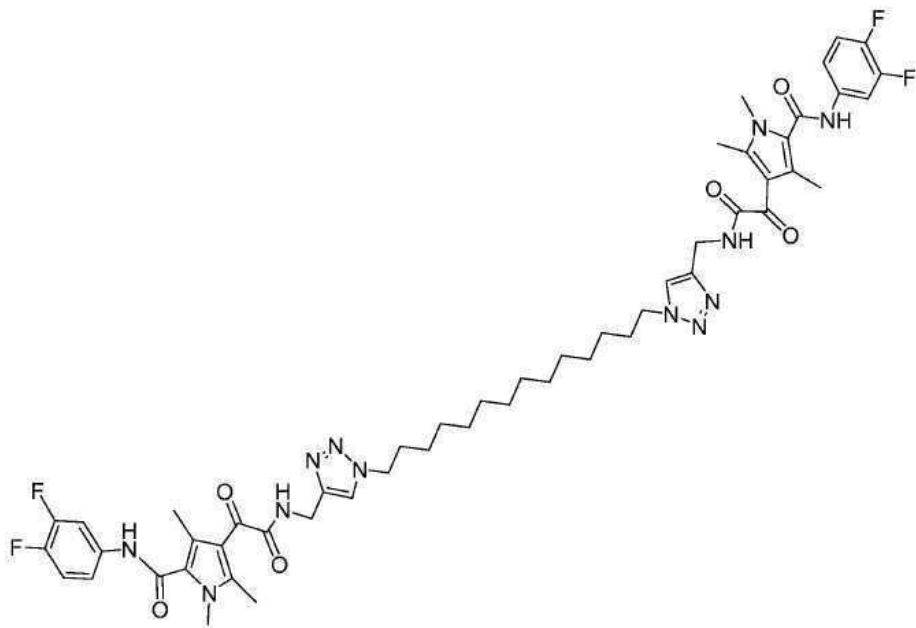


[0478]

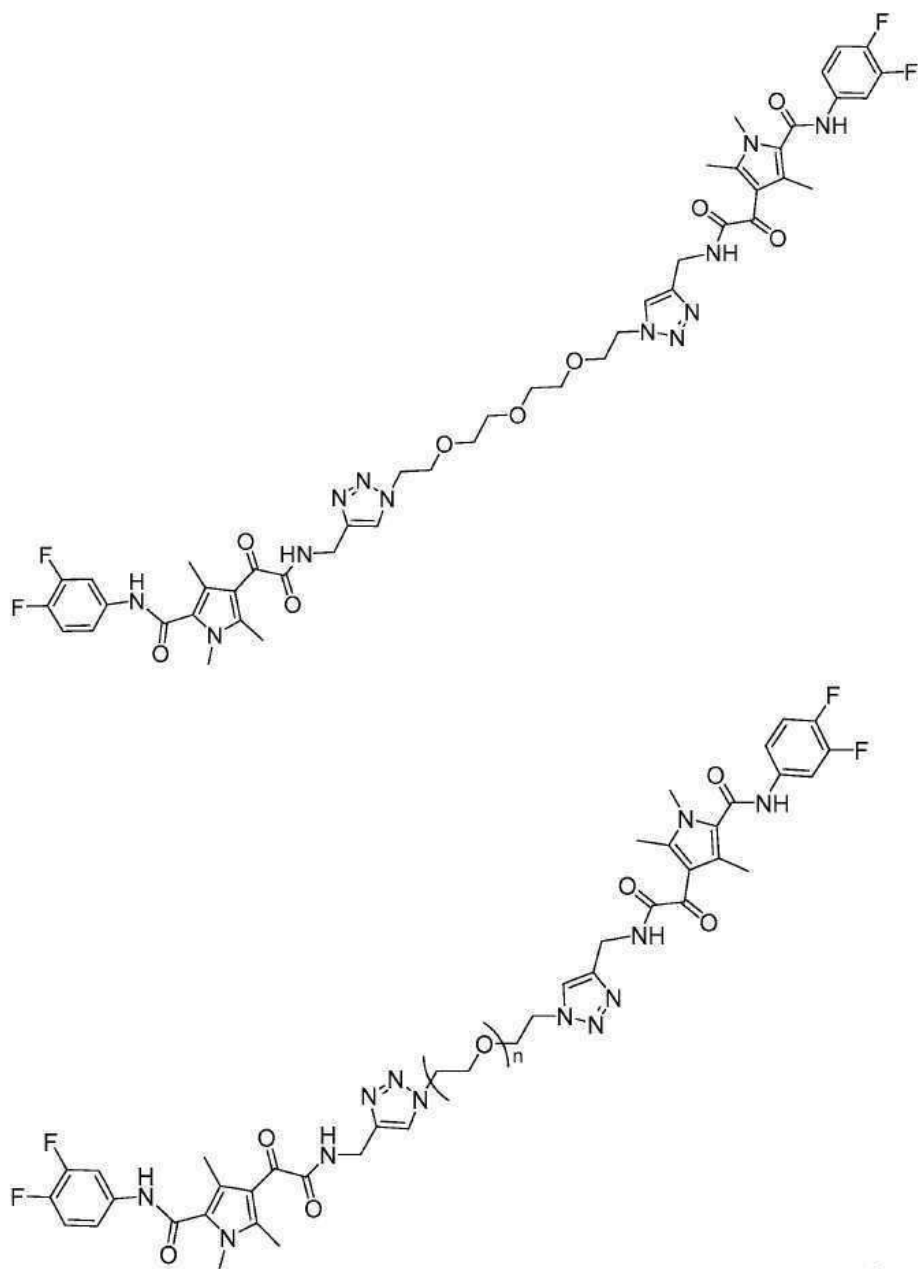
[0479]



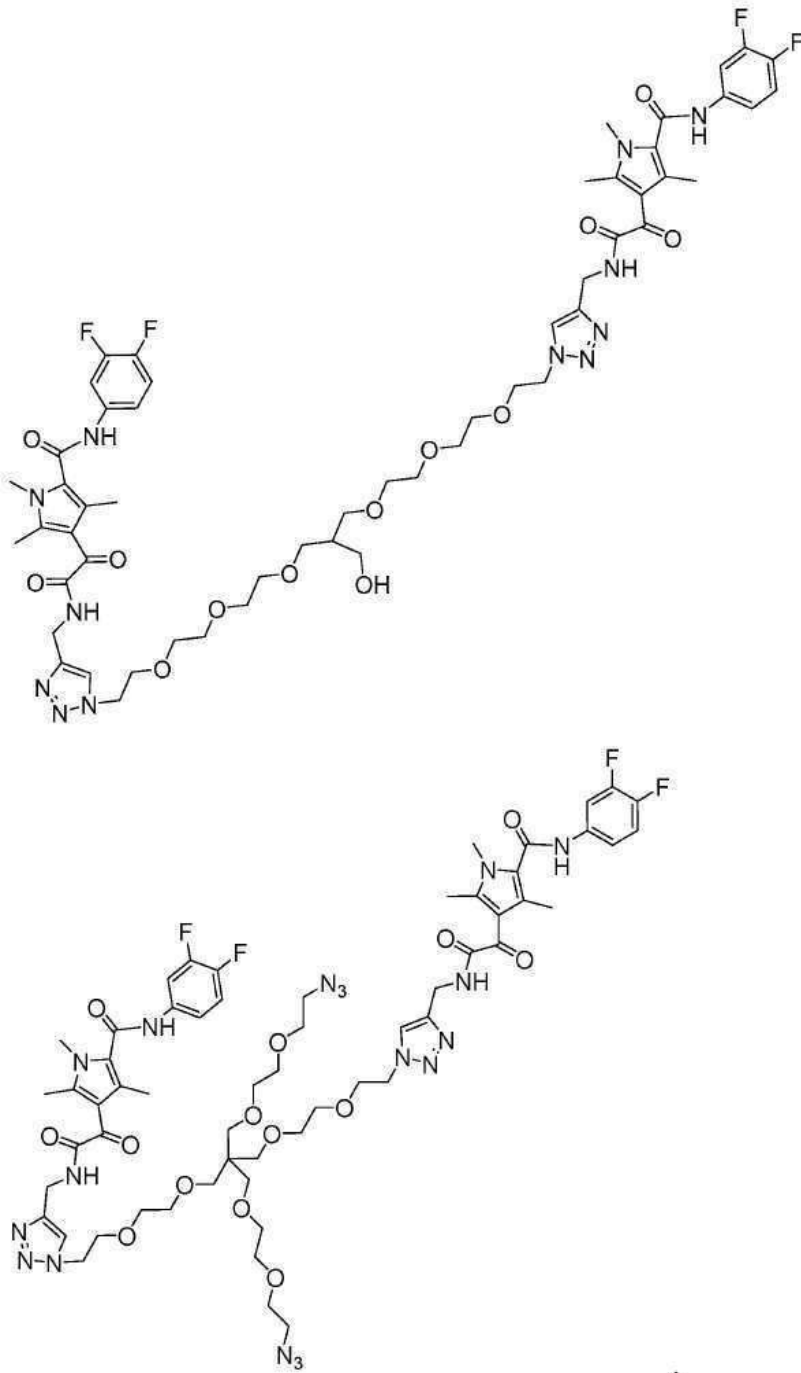
[0480]



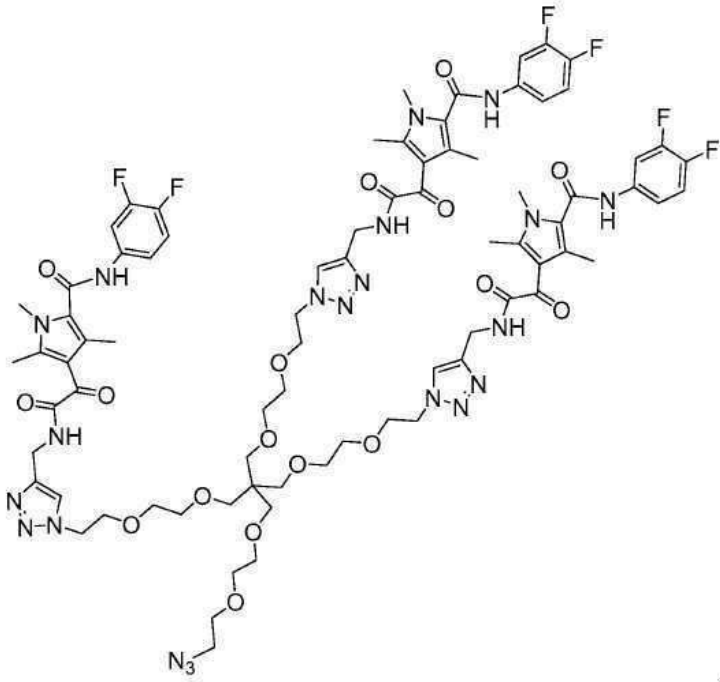
[0481]



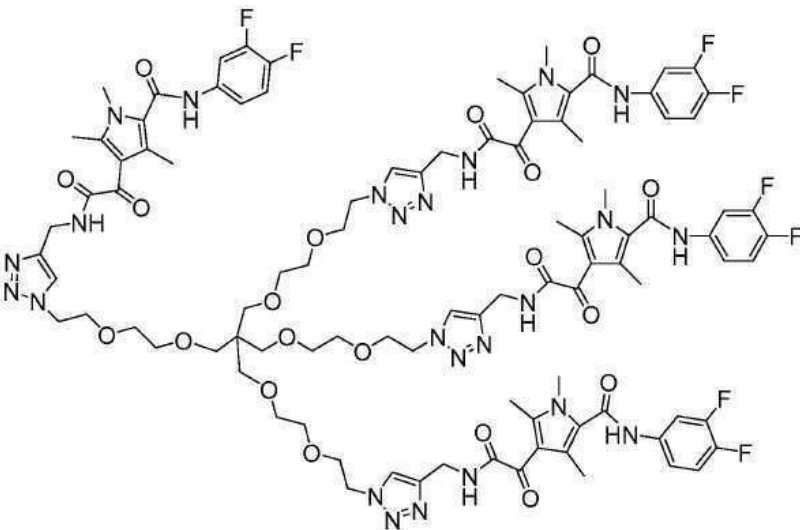
[0482]



[0483]



[0484] 및



[0485]

[0486] 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0487] III 입체이성질현상 및 다형성

[0488] 본원에 기재된 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있고 라세미체, 라세미 혼합물, 개별 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체로 발생하며, 모든 이성질체 형태는 본 발명에 포함된다. 키랄 중심을 갖는 본 발명의 화합물은 광학 활성 및 라세미 형태에 존재할 수 있고 분리될 수 있다. 일부 화합물은 다형성을 나타낼 수 있다. 본 발명은 본원에서 기재된 유용한 특성을 보유하는, 본원에 기재된 화합물의 라세미, 광학적으로-활성, 다형성, 또는 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포괄한다. 광학 활성 형태는, 예를 들어, 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분할, 광학적으로-활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 분리에 의하거나 또는 효소적 분할에 의해 제조될 수 있다. 각각의 화합물을 정제하고, 그 다음 화합물을 유도체화하여 본원에 기재된 화합물을 형성할 수 있거나, 또는 화합물 자체를 정제할 수 있다.

[0489] 화합물의 광학 활성 형태는, 비제한적으로 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분할, 광학적으로-활성 출발 물질로부터 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 분리에 의한 것을 포함한, 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0490] 광학적으로 활성 물질을 얻기 위한 방법의 예는 적어도 다음의 것을 포함한다.

- [0491] i) 결정의 물리적 분리: 개별 거울상이성질체의 거시적 결정이 이에 의해 수작업으로 분리되는 기술. 별도 거울상이성질체의 결정이 존재하는 경우, 즉, 물질이 집합체이고, 결정이 가시적으로 별개인 경우 이 기술이 사용될 수 있다;
- [0492] ii) 동시 결정화: 개별 거울상이성질체가 이에 의해 라세미체의 용액으로부터 별도로 결정화되는 기술, 후자가 고체 상태에서 집합체인 경우에만 가능하다;
- [0493] iii) 효소적 분할: 효소와 거울상이성질체에 대한 반응의 상이한 속도의 이점에 의해 라세미체의 부분적인 또는 완전한 분리를 이에 의해 하는 기술;
- [0494] iv) 효소적 비대칭 합성: 합성의 적어도 하나의 단계가 이에 의해 효소적 반응을 사용하여 원하는 거울상이성질체의 거울상이성질체로 순수한 또는 농축된 합성 전구체를 획득하는 합성 기술;
- [0495] v) 화학적 비대칭 합성: 원하는 거울상이성질체가 이에 의해 비키랄 전구체로부터 생성물에서 비대칭 (즉, 키랄성)을 생성하는 조건하에서 합성되는 합성 기술로, 이는 키랄 촉매 또는 키랄 보조물을 사용하여 달성될 수 있다;
- [0496] vi) 부분입체이성질체 분리: 라세미 화합물이 이에 의해 개별 거울상이성질체를 부분입체이성질체로 전환하는 거울상이성질체로 순수한 시약 (키랄 보조물)과 반응되는 기술. 생성된 부분입체이성질체는 그 다음 그것의 지금의 보다 별개의 구조 차이의 이점에 의해 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리되고 키랄 보조물이 나중에 제거되어 원하는 거울상이성질체를 획득한다;
- [0497] vii) 1차 및 2차 비대칭 형질전환: 라세미체로부터 부분입체이성질체가 이에 의해 평형을 이루어 원하는 거울상이성질체로부터 부분입체이성질체의 용액에서 우세를 산출하거나 원하는 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체의 우선적인 결정화가 평형을 교란시켜 결국 원칙적으로 모든 물질이 원하는 거울상이성질체로부터 결정질 부분입체이성질체로 전환되는 기술. 원하는 거울상이성질체는 그 다음 부분입체이성질체로부터 방출된다;
- [0498] viii) 동력학적 분할: 이 기술은 동력학적 조건하에서 키랄, 비-라세미 시약 또는 촉매와 거울상이성질체의 동등하지 않은 반응 속도로 인해 라세미체의 부분적인 또는 완전한 분할 (또는 부분적으로 분할된 화합물의 추가의 분할)의 성취를 지칭한다;
- [0499] ix) 비-라세미 전구체로부터 거울상특이적 합성: 원하는 거울상이성질체가 이에 의해 비-키랄 출발 물질로부터 수득되고 입체화학적 무결성이 합성의 과정에 걸쳐서 없거나 단지 최소로 손상되는 합성 기술;
- [0500] x) 키랄 액체 크로마토그래피: 라세미체의 거울상이성질체가 이에 의해 액체 이동상에서 고정상 (비제한적으로 키랄 HPLC를 통한 것을 포함)과 그것의 다른 상호작용의 이점에 의해 분리되는 기술. 고정상은 키랄 물질로 만들어질 수 있거나 또는 이동상은 다른 상호작용을 유발하기 위해 추가의 키랄 물질을 함유할 수 있다;
- [0501] xi) 키랄 기체 크로마토그래피: 라세미체가 이에 의해 휘발되고 거울상이성질체가 고정된 비-라세미 키랄 흡착제 상을 함유하는 칼럼과 기체성 이동상에서 그것의 다른 상호작용의 이점에 의해 분리되는 기술;
- [0502] xii) 키랄 용매로 추출: 거울상이성질체가 이에 의해 특정 키랄 용매 안으로 일 거울상이성질체의 우선적인 용해의 이점에 의해 분리되는 기술;
- [0503] xiii) 키랄 멤브레인을 가로지르는 이송: 라세미체가 이에 의해 박막 배리어와 접촉하여 배치되는 기술. 배리어는 일반적으로 하나가 라세미체를 함유하는 2개의 혼화성 유체를 분리하고, 추진력 예컨대 농도 또는 차압은 멤브레인 배리어를 가로지르는 우선적인 이송을 야기한다. 분리는 라세미체의 단 하나의 거울상이성질체만을 통과하도록 허용하는 멤브레인의 비-라세미 키랄 특성의 결과로 발생한다.
- [0504] 비제한적으로 모의실험된 이동층 크로마토그래피를 포함한 키랄 크로마토그래피가 일 구현예에서 사용된다. 다양한 키랄 고정상이 상업적으로 입수가능하다.
- [0505] **IV. 염 제형**
- [0506] 화합물이 안정한 비독성 산 또는 염기 염을 형성하기에 충분히 염기성 또는 산성인 경우에, 약제학적으로 허용가능한 염으로 화합물의 투여가 적절할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 유기 산이며, 이는 생리학적 허용가능한 음이온, 예를 들어, 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르타레이트, 석시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α -케토글루타레이트 및 α -글리세로포스페이트를 형성한다. 비제한적으로, 설페이트, 니트레이트, 바이카보네이트 및 카보네이트 염을 포함한, 적합한 무기 염이 또한 형성

될 수 있다. 특정 경피 적용을 위해, 본원에 기재된 화합물의 지방산 염을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 지방산 염은 각질층을 통과하는데 도움이 될 수 있다. 적합한 염의 예는 스테아르산, 올레산, 리네올레산, 팔미트산, 카프릴산, 및 카프르산과 화합물의 염을 포함한다.

[0507] 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 분야에서 잘 알려진 표준 절차를 사용하여, 예를 들어 충분히 염기성 화합물 예컨대 아민을, 생리적으로 허용가능한 음이온을 부여하는 적합한 산과 반응시킴에 의해 수득될 수 있다. 화합물이 다수의 아민기를 포함하는 이 경우에, 염은 임의의 수의 아민기로 형성될 수 있다. 카복실산의 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리토금속 (예를 들어, 칼슘) 염이 또한 만들어 질 수 있다.

[0508] V. 동위원소

[0509] 본원에 기재된 화합물은 동위원소-표지된 화합물을 포함하며, 이는 본원에서 제시된 다양한 식 및 구조에서 언급된 것들에 동일하지만, 자연에서 일반적으로 발견된 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 하나 이상의 원자가 대체된다는 사실때문이다. 다른 구현예에서 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대, 예를 들어, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 를 포함하여 본 화합물 안으로 혼입된 동위원소의 예가 있다. 본원에 기재된 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사선 활성 동위원소 예컨대 ^2H 가 그 안으로 혼입된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 또한, 일부 구현예에서, 동위원소 예컨대 중수소, 즉, ^2H 로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특정 치료적 이점, 예컨대, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 부여할 수 있다.

[0510] VI. 치료 방법

[0511] 본원에 기재된 화합물은 HBV 감염을 예방, 치료 또는 치유하기 위해 사용될 수 있다.

[0512] 비제한적으로 이들 암을 앓고 있거나, 또는 이들 바이러스, 예컨대 HBV, 또는 이들의 유전자 단편 중 하나로 감염된 인간을 포함한 숙주는 환자에게 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제의 존재에서 유효량의 활성 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여함에 의해 치료될 수 있다. 활성 물질은 임의의 적절한 경로에 의해, 예를 들어, 경구로, 비경구로, 정맥내로, 진피내로, 경피로, 피하로, 또는 국소적으로, 액체 또는 고체 형태에서 투여될 수 있다.

[0513] VII. 대체 요법의 조합

[0514] 일 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 적어도 하나의 다른 항바이러스제와 함께 사용될 수 있다. 대표적인 항바이러스제는, 비제한적으로, 중합효소 억제제, 항-HBV 뉴클레오사이드, 바이러스 유입 억제제, 바이러스 성숙 억제제, 문헌 기재된 캡시드 어셈블리 조절제, IMPDH 억제제, 프로테아제 억제제, 면역계 치료제, 역전사효소 억제제, TLR-효능제, 및 별개의 또는 알려지지 않은 메카니즘의 제제를 포함한다. 그것은 또한, 예를 들어, 인간 전달 벡터로서 AAV를 사용하여, CRISPR/CAS9 접근법과 공조하여 사용될 수 있다.

[0515] 예를 들어, HBV 감염을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 때, 활성 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염은, 비제한적으로, 상기 식의 것들을 포함한, 또 다른 항-HBV 제제와 조합하여 또는 교번으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 병용 요법에서, 둘 또는 그 초과 제제의 효과적인 투여량은 함께 투여되는 반면, 대체 요법 동안, 각각의 제제의 효과적인 투여량은 연속으로 투여된다. 투여량은 약물의 흡수, 불활성화 및 배출 비율뿐만 아니라 당업자에게 알려진 다른 인자에 따라 달라질 것이다. 투여량 값은 또한 완화되는 병태의 중증도에 따라 달라질 것이라는 것이 인지되어야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특이적 투여 레지멘 및 스케줄은 개인적인 필요 및 조성물을 투여하고 그 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간이 지남에 따라 조정되어야 한다는 것이 추가로 이해되어야 한다.

[0516] 본원에 기재된 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 항바이러스제의 비제한적인 예는 하기 표에서의 것들을 포함한다.

간염 B 요법

제명/약물명	기전	회사/ 상태
Intron A (인터페론 알파-2b)	면역조절제	뉴저지주 화이트하우스 스테이션 소재의 Merck, 승인
Pegasys (페그인터페론알 파-2a)	면역조절제	캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재의 Genentech, 승인
Epivir-HBV (라미부딘)	바이러스 DNA 중합효소를 억제한다	펜실바니아주 필라델피아 소재의 GlaxoSmithKline, 승인
Hepsera (아데포비르 디피복질)	바이러스 DNA 중합효소를 억제한다	캘리포니아주 포스터 시티 소재의 Gilead Sciences, 승인
Baraclude (엔테카비르)	바이러스 DNA 중합효소를 억제한다	뉴저지주 프린스턴 소재의 Bristol-Myers Squibb, 승인
Tyzeka (텔비부딘)	바이러스 DNA 중합효소를 억제한다	스위스 소재의 Novartis, 승인
Viread (테노포비르)	바이러스 DNA 중합효소를 억제한다	캘리포니아주 포스터 시티 소재의 Gilead Sciences, 승인
클레부딘 (L-FMAU)	바이러스 DNA 중합효소를 억제한다	한국 소재의 Bukwang, 일본 소재의 Eisai, 승인 한국 2006 (Levovir)
테노포비르 알라페나미드 (TAF)	테노포비르의 전구약물	캘리포니아주 포스터 시티 소재의 Gilead Sciences, III 상
CMX157	테노포비르의 전구약물	뉴저지주 에디슨 소재의 ContraVir Pharmaceuticals, II 상
AGX-1009	테노포비르의 전구약물	호주 소재의 Agenix, 중국 I 상
Myrcludex B	유입 억제제	독일 소재의 Myr-GmbH 와 함께 러시아 소재의 Hepatera, HBV 및 HDV 에 대한 II 상
ARC520	RNAi 유전자 사일런서	캘리포니아주 소재의 Arrowhead Research, Pasadena,

[0517]

		II/III 상
NVR 3-778	캡시드 억제제	펜실베이니아주 돌리스타운 소재의 Novira Therapeutics, IIa 상
모르포티아딘 메실레이트 (GLS4)	캡시드 억제제	중국 소재의 Sunshine Lake Pharma of HEC, II 상
ISIS-HBVRx	안티센스 약물	캘리포니아주 칼스배드 소재의 ISIS Pharma (w/ GSK), II 상
SB 9200 HBV	소분자 핵산 하이브리드 또는 "SMNH"	매사추세츠주 밀포드 소재의 Spring Bank Pharma, II 상
Rep 2139-Ca	HBsAg 방출 억제제	캐나다 소재의 REPLICor Inc., II 상
Bay 41-4109	캡시드 억제제	독일 소재의 AiCuris, I 상
TKM-HBV	RNAi 유전자 사일런서	캐나다 소재의 Tekmira, I 상
Alinia (니타록사니드)	소분자	플로리다주 탬파 소재의 Romark Labs, 전임상
CpAMS	HBV 코어 단백질	뉴욕주 소재의 Assembly Biosciences, 전임상
ALN-HBV	RNAi 유전자 사일런서	매사추세츠주 캄브릿지 소재의 Alnylam, 전임상
CPI-431-32	사이클로필린 억제제	캘리포니아주 샌디에고 소재의 Ciclofilin Pharma, 전임상
Hepbarna	RNAi 유전자 사일런싱	호주 소재의 Benitec, 전임상
OCB-030	사이클로필린 억제제	캐나다 소재의 Arbutus Biopharma (이전에 Tekmira), 전임상
GS-9620	TLR7 효능제	캘리포니아주 포스터 시티

[0518]

		소재의 Gilead Sciences, II 상
RO6864018 (예전에 RG7795 및 ANA773)	TLR7 효능제	Roche, II 상
CYT107 (인터류킨-7)	면역조절제	프랑스 소재의 Cytheris I/IIa 상
NCT01641536	치료 백신	캘리포니아주 샌디에고 소재의 Ichor Medical Systems (w/Janssen) I 상
TG 1050	면역치료제	상하이 소재의 Transgene I 상
CYT-003	TLR9 효능제	캐나다 소재의 Arbutus Biopharma (이전에 Tekmira), 전임상
ARB 1467	TKM-HBV	캐나다 소재의 Arbutus Biopharma (이전에 Tekmira), 전임상
ARB-1468	TKM-HBV	캐나다 소재의 Arbutus Biopharma (이전에 Tekmira), 전임상
Vemlidy (TAF 또는 테노포비르 알라페나미드)	테노포비르의 전구약물	Gilead Sciences 승인
Levovir (클레부딘)	바이러스 DNA 중합효소를 억제한다	한국 소재의 Bukwang, 한국에서 승인됨
Besivo (예전에 ANA 380/LB80380)	바이러스 DNA 중합효소를 억제한다	한국 소재의 Ildong Pharma, 한국에서 승인됨
Zadaxin	면역조절제	미국 소재의 SciClone, 미국 외에서 승인됨
ARB-1740	RNAi 유전자 사일렌서 (2.0)	Arbutus Biopharma II 상
RG6004 (HBV LNA)	잠금 핵산을 통해 표적화된 RNA	Roche

[0519]

		I/II 상
ARO-HBV	RNAi 유전자 사일런서	미국 소재의 Arrowhead Pharma, I/II 상
Lunar-HBV	RNAi 유전자 사일런서	Janssen 과 함께 미국 Arcturus 전임상
AIC 649	캡시드 억제제	독일 소재의 AiCuris, I 상
JNJ56136379	캡시드 억제제	미국 소재의 Janssen, I 상
ABI-H0731	캡시드 억제제	미국 소재의 Assembly Biosciences, I 상
AB-423	캡시드 억제제	캐나다 소재의 Arbutus Biopharma I 상
EP-027367	캡시드 억제제	미국 소재의 Enanta Pharmaceuticals, 전임상
REP 2165	sAg 억제제	캐나다 소재의 Replicor II 상
IONIS-HBVRx (GSK3228836)	바이러스 단백질 억제제	GSK 와 함께 미국 소재의 Ionis Pharma I 상
IONIS-HBVLRx (GSK33389404)	바이러스 단백질 억제제	GSK 와 함께 Ionis Pharma I 상
RNaseH 억제제	바이러스 RNase 억제제	캐나다 소재의 Arbutus Biopharma 전임상
GS 4774	치료 백신	미국 소재의 GlobeImmune,

[0520]

		II 상
INO-1800	치료 백신	미국 소재의 Inovio, I 상
HB-110	치료 백신	미국 소재의 Janssen 과 함께 Ichor Medical Systems, I 상
HepTcell	치료 백신	미국 소재의 Altimune, I 상
Tomegavax HBV	치료 백신	미국 소재의 Tomegavax, 전임상
MVA-VLP	치료 백신	미국 소재의 GeoVax Labs, 전임상
GS 9620	TLR-7 효능제	Gilead Sciences II 상
Inarigivir (SB9200)	RIG -1 및 NOD2 효능제	미국 소재의 Spring Bank Pharmaceuticals, II 상
GS9688	TLR-8 효능제	Gilead Sciences I 상
APG-1387	세포자멸사 유도인자	중국 소재의 Ascentage Pharma, I 상
CRV 431 (CPI 431-32)	사이클로필린 억제제	미국 소재의 ContraVir, 전임상
EBT106	CRISPR/Cas	미국 소재의 Excision Biotherapeutics, 전임상

[0521]

HBV	CRISPR/Cas	미국 소재의 Intellia Therapeutics, 전임상
GC1102	sAg 단클론성 항체	한국 소재의 Green Cross, II 상
EYP001	FXR 효능제	프랑스 소재의 Enyo Pharma, I 상
LTCR-H2-1	T 세포 면역요법	싱가포르 소재의 Lion TCR, 전임상
람다 (페길화된 인터페론)	면역조절제	미국 소재의 Eiger Biopharma, 희귀 약물 지정
로나파르닙	프레닐화 억제제	미국 소재의 Eiger Biopharma, II 상
REP 2139	HBsAg 억제제	캐나다 소재의 Replicor, II 상
에제티마이브	NTCP 억제제	파키스탄 소재의 Ziauddin University Hospital, II 상

[0522]

[0523]

조합 또는 교변에 사용될 수 있는 추가의 항-HBV 치료

[0524]

cccDNA를 억제함에 의해 그리고, 승인된 항-HBV 약물 예컨대 TAF와 본원에서 기재된 화합물을 조합하는 상기 기재된 병용 요법에 의해 기능할 수 있는 본원에 기재된 화합물에 부가하여, siRNA, shRNA, Talen, Crisper/Cas9, ARCUS 및 mir (microRNA) 화합물 같은 접근법이 또한 사용될 수 있다.

[0525]

siRNA 및 shRNA 요법

[0526]

HBV를 치료하기 위한 siRNA 요법은, 예를 들어, 문헌 [Chen and Mahato, "siRNA Pool Targeting Different Sites of Human Hepatitis B Surface Antigen Efficiently Inhibits HBV Infection;" J Drug Target. 2008 Feb; 16(2): 140-148 and Morrissey 등, "Potent and persistent in vivo anti-HBV activity of chemically modified siRNAs," Nature Biotechnology 23, 1002 - 1007 (2005)]에 기재되어 있다.

[0527]

RNAi는 서열-특이적, 후-전사 유전자 사일런싱 메카니즘이며, 이는 벡터로부터 세포내에서 발현된 이중-가닥 합성 siRNA 또는 짧은 헤어핀 RNA (shRNA)에 의해 촉발된다. HBV 복제 및 발현은 합성 siRNA 또는 내인성으로 발현된 shRNA의 투여에 의해 억제될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Giladi 등, "Small interfering RNA inhibits hepatitis B virus replication in mice," Mol Ther. 2003;8(5):769-76]; 문헌 [McCaffrey 등, "Inhibition of hepatitis B virus in mice by RNA interference," Nat Biotechnol. 2003;21(6):639-44]; 및 문헌 [Shlomai and Shaul, "Inhibition of hepatitis B virus expression and replication by RNA interference," Hepatology. 2003;37(4):764-70]] 참고. HBV 유전자 사일런싱은, 예를 들어, siRNA 투약 및 서열에 의존할 수 있고, 유전자 사일런싱에 대한 표적은, 예를 들어, 바이러스 복제의 억제, 및 HBsAg 발현의 억제를 포함한다.

[0528]

일 구현예에서, HBV S, C, P 및 X 유전자 중 둘 이상을 표적화하는 몇 개의 siRNA 및/또는 shRNA의 조합이 사용된다. 이런 식으로, HBV 복제 및 유전자 발현의 억제를 위한 다수의 표적이 접근될 수 있다.

[0529]

일단 적절한 표적이 확인되었으면, 예를 들어, 인간 B형 간염 바이러스 표면 항원 (HBsAg) (유전자 은행 수탁# NM_U95551), siRNA는 Ambion (http://www.ambion.com/techlib/misc/siRNA_finder.html) 및 Invitrogen (<https://rnaidesigner.invitrogen.com/rnaiexpress/design.do>)에 의해 제공된 안내에 따라 설계될 수 있다. siRNA의 서열 특이성은 BLAST 검색 (www.ncbi.nlm.nih.gov)을 수행함에 의해 점검될 수 있다.

[0530]

일단 siRNA 서열이 확인되면, 이들은 shRNA로 전환될 수 있다. shRNA를 발현하기 위해, 대조군 벡터는, 예를 들어, 선형화된 플라스미드이고 U6 RNA 중합효소 프로모터를 함유하는 psiSTRIKE™을 사용하여 구축될 수 있다. 이들 shRNA는 적절한 리가제, 예컨대 T4 DNA 리가제를 사용하여 적합한 프로모터, 예컨대 U6 프로모터 하에서 psiSTRIKE™ 벡터 상응하는 부위 안으로 결찰을 위한 이중-가닥 DNA를 형성하도록 어닐링될 수 있는 2개의 상보적 올리고뉴클레오타이드를 함유한다. 플라스미드는, 예를 들어, QIAGEN® 플라스미드 미니 키트 (QIAGEN, 캘리포

니아주 발렌시아 소재)를 사용하여 정제될 수 있다.

[0531] Talen/CRISPR

[0532] 상기에 논의된 바와 같이, 만성 HBV 바이러스성 감염은 감염된 세포에서 장수하는 형태의 바이러스 DNA의 존재에 기인하여 종종 지속한다. 현재 요법은 바이러스 복제를 억제할 수 있으나, 장수하는 DNA 형태에는 거의 또는 전혀 효과가 없고, 따라서 바이러스 복제는 요법이 중단되되면 곧 다시 재개한다.

[0533] 본원에 기재된 캡시드 억제제를 사용한 장수하는 DNA 형태를 표적화하는 것에 부가하여, 표적화된 엔도뉴클레아제, 예컨대 귀소 엔도뉴클레아제, 아연-핑거 뉴클레아제 (ZFN), 전사 활성화제-유사 효과기 뉴클레아제 (TALEN), 및 CRISPR (클러스터링된 규칙적으로 공간사이의 짧은 회문 반복) 시스템이 사용될 수 있다. HBV를 표적화하기 위한 TALEN의 사용은, 예를 들어, 문헌 [Weber 등, "TALENs Targeting HBV: Designer Endonuclease Therapies for Viral Infections," Molecular Therapy (2013); 21 10, 1819-1820]에 기재되어 있다.

[0534] 이들 뉴클레아제는 선택된 DNA 서열을 구체적으로 인지하고 단리함에 의해 기능하며, 이는 부정확한 DNA 복구시에 유전자 파괴를 초래한다. B형 간염 바이러스 (HBV) 게놈을 표적화하는 TALEN은 장수하는 HBV 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA (cccDNA)에 TALEN-유도된 돌연변이를 초래할 수 있다. cccDNA의 돌연변이 및/또는 파괴는 기능적 바이러스 단백질의 발현을 차단함에 의해 바이러스 복제를 방지한다.

[0535] CRISPR

[0536] CRISPR, 또는 클러스터링된 규칙적으로 공간사이의 짧은 회문 반복은 표적화된 게놈 편집을 제공함에 의해 HBV DNA를 돌연변이시키는 또 다른 방식이다. 프로그래밍가능한 편집 도구, 예컨대 상기 기재된 아연 핑거 뉴클레아제 및 전사 활성화제-유사 효과기 뉴클레아제 (TALEN)에 부가하여, CRISPR (클러스터링된 규칙적으로 공간사이의 짧은 회문 반복)/Cas9 기술이 또한 게놈 편집을 허용하고, HBV에서 부위-특이적인 게놈 표적화를 허용한다.

[0537] 유형 II CRISPR/Cas 시스템은 부위-특이적인 DNA 절단을 유도하도록 Cas9 뉴클레아제를 안내하기 위해 비-코딩 RNA를 사용하는 원핵 적응성 면역 반응 시스템이다. 이 DNA 손상은 어느 하나의 비-상동성 말단 연결 DNA 복구 경로 (NHEJ) 또는 상동성 지향된 복구 (HDR) 경로를 통해, 세포 DNA 복구 메커니즘에 의해 보수된다.

[0538] CRISPR/Cas9 시스템은 유전자 (삽입/결실을 통해) 녹아웃 또는 (HDR를 통해)녹인을 생성하고 HBV에서 부위-특이적인 게놈 표적화를 허용하는 단순한, RNA-프로그래밍가능한 방법을 제공한다. 유형 II CRISPR/Cas 시스템은 부위-특이적인 DNA 절단을 유도하도록 Cas9 뉴클레아제를 안내하기 위해 비-코딩 RNA를 사용하는 원핵 적응성 면역 반응 시스템이다.

[0539] 유전자 파괴를 하기 위해, Cas9 뉴클레아제를 특이적 게놈 위치로 지향하도록 단일 가이드 RNA (sgRNA)가 생성된다. Cas9-유도된 이중 가닥 파손은 NHEJ DNA 복구 경로를 통해 보수된다. 복구는 오류를 유발하고, 따라서 유전자 기능을 파괴할 수 있는 삽입 및 결실 (INDEL)이 도입될 수 있다.

[0540] 따라서, CRISPR/Cas9 뉴클레아제를 사용하여 B형 간염 바이러스 cccDNA를 표적화하는 것은 바이러스 복제를 효율적으로 억제할 수 있다.

[0541] ARCUS

[0542] ARCUS는 귀소 엔도뉴클레아제로 불리는 천연 게놈 편집 효소로부터 유래된 차세대 게놈 편집 플랫폼이다. 이들은 많은 진핵 종의 게놈에서 인코딩된 부위-특이적인 DNA-절단 효소이다. 귀소 엔도뉴클레아제는 복합 게놈에서 단지 한 번만 발생하도록 일반적으로 충분히 희귀한 긴 DNA 서열 (12-40 염기쌍)을 정확하게 인식하는 흔치않은 능력을 가지고 있다. 이들 비-파괴적 효소는 가장 흔하게는 새로운 DNA 서열의 삽입에 의해 매우 정확한 방식으로 게놈을 변형하는 유전자 전환 이벤트를 유발한다. ARCUS 기술의 골격은 ARC 뉴클레아제 - 귀소 엔도뉴클레아제에 유사하지만 제1 치료적-등급 게놈 편집 플랫폼에 대한 출발점이 되도록 상당히 개선된 완전 합성 효소이다. ARC 뉴클레아제는 작고, 비할데 없는 특이성을 가지고, 임의의 표적 유전자 내의 DNA 서열을 인식하도록 맞춤형으로 될 수 있다. ARC 뉴클레아제는 최소한의 오프-타겟 활성으로 최대 유전자 편집 효율을 보장하는 일련의 전매 인실리코 및 실험실-기반 기술을 사용하여 창작된다. 중요하게는, ARC 뉴클레아제는 관련된 모델 유기체 예컨대 HBV에서 절단 활성의 분석에 기반하여 효능 및 특이성을 제어하도록 최적화될 수 있다.

[0543] Mir/MicroRNA

[0544] MicroRNA (miRNA)는 mRNA에 결합함에 의해 후-전사 수준에서 주로 유전자 발현을 조절하는 작은 비코딩 RNA이다. miRNA는 다양한 생리학적 및 병리적 과정에 기여한다. 다수의 miRNA는 숙주-HBV 상호작용에서 중추적

역할을 수행하는 것으로 밝혀졌다. HBV 감염은 세포 miRNA 발현 패턴을 변화시킬 수 있고, HBV 관련된 질환의 상이한 단계는 표시된 특유의 miRNA 프로파일을 갖는다. 차등 발현된 miRNA는 HBV-관련된 질환의 진행에 관여된다. 예를 들어, 일부 miRNA는 간 종양형성 및 종양 전이에 관여된다. 혈청 또는 혈장에서 순환하는 miRNA는 HBV-관련된 질환의 진단 및 예후에 대한 매우 유용한 바이오마커일 수 있다. 또한, miRNA-기반 요법은 HBV-관련된 질환을 치료, 예방 또는 치유하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Ying-Feng Wei, "MicroRNAs solve the mystery of chronic hepatitis B virus infection," World J Gastroenterol. 2013 Aug 14; 19(30): 4867-4876/] 참고. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740416>

[0545] 바이러스와 숙주 사이의 상호작용에서, miRNA는 세포 miRNA 및 바이러스 miRNA로 나누어질 수 있다. 세포 miRNA의 발현 프로파일은 감염된 상태에서 변하고, 비정상 miRNA는 종종 바이러스 수명 주기뿐만 아니라 숙주 장애에 밀접하게 관련된다. 바이러스 miRNA는 바이러스 및 세포 유전자 발현 둘 모두를 조절하도록 진화할 수 있다.

[0546] 때때로, 바이러스는 그것의 수명 주기의 특정 단계들을 용이하게 하도록 세포 miRNA를 이용한다. 예를 들어, miR-122는 HBV 수명 주기에서 항바이러스 역할을 한다. MiR-122 과-발현은 HBV 발현을 억제하는 반면, 내인성 miR-122의 고갈은 형질감염된 세포에서 증가된 HBV 생산을 초래한다. MiR-122 억제제는 세포 헵 옥시게나제-1에서의 증가를 야기하며, 이는 HBV 코어 단백질의 안정성을 감소시킴에 의해 HBV 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA (cccDNA) 수준을 감소시킬 수 있다. 간에서 MiR-122 발현은 건강한 대조군과 비교하여 HBV 감염이 있는 환자에서 상당히 다운-조절될 수 있다. MiR-122는 HBV-감염된 환자에서 상당히 상향조절되고 Huh7 및 HepG2 세포에서 HBV 복제를 억제할 수 있다. 사이클린 G1은 구체적으로 p53와 상호작용하여, HBV 증진제 요소에 p53의 특이적 결합 및 HBV 전사의 p53-매개된 억제의 동시 폐기를 초래하는 miR-122 표적이다.

[0547] HBV는 간세포에서 우선적으로 복제하는 비세포병리적 바이러스이다. cccDNA는 HBV DNA가 간세포 핵에 도입된 후 합성되는 모든 바이러스 RNA의 전사를 위한 주형으로서 역할을 한다. HBV 게놈은 길이가 3.2 kb이고 4개의 중첩 열린 해독틀을 함유한다. 그것은 바이러스 DNA 게놈을 합성하기 위해 전사를 역전시키는 바이러스 프리게놈 RNA를 전사할 수 있고 B형 간염 바이러스 표면 항원 (HBsAg), B형 간염 바이러스 코어 단백질, 바이러스 역 DNA 중합효소 (Pol) 및 X 단백질을 인코딩할 수 있다.

[0548] Hsa-miR-125a-5p는 HBV 번역을 방해하고 HBV 표면 항원의 발현을 하향조절한다. 따라서, 세포 miRNA는 HBV 전사체를 표적화함에 의해 HBV 유전자 발현을 변경할 수 있다.

[0549] 세포 miRNA는 바이러스 번역에 영향을 미치고 바이러스 복제를 변경할 수 있다. HBV 복제의 miR-122 억제의 경우에 부가하여, 숙주 miRNA가 HBV 복제를 변경하는 다른 예가 있다. MiR-141은 폐록시숨 증식체-활성화된 수용체 알파를 다운-조절함에 의해, HBV 프로모터 활성을 감소시켜 HBV 복제를 억제한다. DNA 과메틸화는 HBV cccDNA 전사의 억제에 밀접하게 관련될 수 있고, miR-152는 HBV cccDNA의 메틸화의 조절에 관여된 인자일 수 있다.

[0550] 따라서, miRNA는 HBV 복제를 직접적으로 또는 간접적으로 변경할 수 있다. miRNA와 HBV-관련된 질환 사이의 밀접한 관계는 HBV를 치료, 치유 또는 예방하는 병용 요법에서 miRNA 또는 안타고미어를 사용하는 기회를 부여한다.

[0551] VIII. 약제학적 조성물

[0552] HBV에 감염된, 비제한적으로 인간을 포함한, 숙주는 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제의 존재에서 유효량의 활성 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여함에 의해 치료될 수 있다. 활성 물질은 임의의 적절한 경로에 의해, 예를 들어, 경구로, 비경구로, 정맥내로, 진피내로, 피하로, 또는 국소적으로, 액체 또는 고체 형태로 투여될 수 있다.

[0553] 화합물의 바람직한 용량은 일 일당 수평체의 체중 중 약 0.01 내지 약 10 mg/kg, 보다 일반적으로, 약 0.1 내지 5 mg/kg, 그리고, 바람직하게는, 약 0.5 내지 약 2 mg/kg의 범위 내일 것이다. 약제학적으로 허용가능한 염의 효과적인 투여 범위는 전달되는 모 화합물의 중량을 기준으로 계산될 수 있다. 만일 염이 그 자체로 활성을 나타내는 경우, 효과적인 투여량은 염의 중량을 사용하여 상기와 같이, 또는 당업자에게 알려진 다른 수단에 의해 추정될 수 있다.

[0554] 화합물은 비제한적으로 단위 투여 형태당 7 내지 600 mg, 바람직하게는 60 내지 600 mg의 활성 성분을 함유하는 것을 포함하여, 임의의 적합한 투여 형태 단위로 편리하게 투여된다. 1-400 mg의 경구 투여량이 일반적으로 편리하다.

- [0555] 약물 조성물에서 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 불활성화 및 배출 비율뿐만 아니라 당업자에게 알려진 다른 인자에 따라 달라질 것이다. 투여량 값은 또한 완화되는 병태의 중증도에 따라 달라질 것이라는 것이 인지되어야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특이적 투여 레지멘은 개인적인 필요 및 조성물을 투여하고 그 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간이 지남에 따라 조정되어야 한다는 것과 본원에서 제시된 농도 범위는 단지 예시적인 것이고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하고자 하는 것이 아니라는 것이 추가로 이해되어야 한다. 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나, 또는 다양한 시간 간격에서 투여되는 다수의 더 작은 용량으로 나누어질 수 있다.
- [0556] 비록 특정 환자에 대해 멸균 주사가 가능한 형태가 sc, ip 또는 iv로 주어질 수 있지만, 활성 화합물의 바람직한 투여 방식은 경구이다. 경구 조성물은 일반적으로 불활성 회석제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡슐에 둘러싸이거나 또는 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 혼합될 수 있고 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적으로 양립가능한 결합제, 및/또는 아주반트 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다.
- [0557] 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 임의의 다음의 성분, 또는 유사한 특성의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제 예컨대 미세결정성 셀룰로스, 트라가칸쓰검 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔 (Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테레오테스 (Sterotes); 활택제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제 예컨대 박하, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 풍미제. 투여량 단위 형태가 캡슐일 때, 그것은 상기 유형의 물질에 부가하여, 액체 담체 예컨대 지방 오일을 함유할 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 투여량 단위의 물리적 형태를 변형하는 다양한 기타 물질, 예를 들어, 코팅물 당, 셀락, 또는 다른 장용 제제를 함유할 수 있다.
- [0558] 화합물은 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 씹는 검 등의 구성요소로 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물(들)에 부가하여, 감미제 및 특정 보존제로서 수크로스, 염료 및 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다.
- [0559] 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 원하는 작용을 손상하지 않는 다른 활성 물질, 또는 원하는 작용을 보충하는 물질, 예컨대 항생제, 항진균제, 항-염증제 또는 다른 항바이러스 화합물과 혼합될 수 있다. 비경구, 진피내, 피하, 또는 국부 적용을 위해 사용된 용액 또는 현탁액은 다음의 구성요소를 포함할 수 있다: 멸균 회석제 예컨대 주사용 물, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글라이콜, 글리세린, 프로필렌 글라이콜 또는 다른 합성 용매; 항균제 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 아황산수소 나트륨; 킬레이트제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 등장상의 조정을 위한 제제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. 친계 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 다중 용량 바이알에 밀봉될 수 있다.
- [0560] 정맥내로 투여되는 경우, 바람직한 캐리어는 생리학적 염수 또는 포스페이트 완충 식염수 (PBS)이다.
- [0561] **경피 제형**
- [0562] 일부 구현예에서, 조성물은 경피 제형, 예컨대 FDA-승인된 효능제 로티지틴 (rotigotine) 경피 (Neupro 패치)에서 사용된 것의 형태로 존재한다. 또 다른 적합한 제형은 "파킨슨증을 치료하기 위한 경피 치료적 시스템"의 명칭으로 미국 공개 번호 20080050424에 기재되어 있다. 이 제형은 실리콘 또는 아크릴레이트-기재 접착제를 포함하고, 활성 서브스틴스에 대한 매트릭스의 용해 능력을 증가시키는데 효과적인 양으로 활성 서브스틴스에 대한 증가된 용해도를 갖는 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0563] 경피 제형은 백킹층, 활성 서브스틴스-함유 자가-접착제 매트릭스, 및 사용전에 제거되는 보호 필름을 포함하는 단일-상 매트릭스일 수 있다. 보다 복잡하게 된 구현예는 또한 비-접착제층 및 제어 멤브레인을 함유할 수 있는 다층 매트릭스를 함유한다. 폴리아크릴레이트 접착제가 사용된 경우, 그것은 다가 금속 이온 예컨대 아연, 칼슘, 알루미늄, 또는 티타늄 이온, 예컨대 알루미늄 아세틸아세토네이트 및 티타늄 아세틸아세토네이트와 가교 결합될 수 있다.
- [0564] 실리콘 접착제가 사용된 경우, 이들은 일반적으로 폴리디메틸실록산이다. 그러나, 다른 유기 잔기 예컨대, 예를 들어, 에틸기 또는 페닐기가 원칙적으로 메틸기 대신에 존재할 수 있다. 활성 화합물은 아민이기 때문에 아민-저항성 접착제를 사용하는 것이 유리할 수 있다. 대표적인 아민-저항성 접착제는, 예를 들어, EP 0 180 377에 기재되어 있다.
- [0565] 대표적인 아크릴레이트-계 중합체 접착제는 아크릴산, 아크릴아미드, 헥실아크릴레이트, 2-에틸헥실아크릴레이

트, 하이드록시에틸아크릴레이트, 옥틸아크릴레이트, 부틸아크릴레이트, 메틸아크릴레이트, 글리시딜아크릴레이트, 메타크릴산, 메타크릴아미드, 헥실메타크릴레이트, 2-에틸헥실메타크릴레이트, 옥틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 글리시딜메타크릴레이트, 비닐아세테이트, 비닐피롤리돈, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0566] 접착제는 활성 서브스텐스에 대한 적합한 용해 능력을 가져야 하고, 활성 서브스텐스는 매트릭스 내에서 이동할 수 있고, 피부의 접촉 표면을 통해 가로지를 수 있어야 한다. 당업자는 활성 서브스텐스의 적절한 경피 수송을 갖는 경피 제형을 쉽게 제형화할 수 있다.

[0567] 특정 약제학적으로 허용가능한 염은 활성 서브스텐스가 각질층의 배리어를 통과하는데 도움이 될 수 있기 때문에 경피 제형에 사용하기에 더 바람직하게 되는 경향이 있다. 그 예는 지방산 염, 예컨대 스테아르산 및 올레산 염을 포함한다. 올레이트 및 스테아레이트 염은 비교적 친유성이고, 피부에서 투과 증진제로서 더욱 역할을 한다.

[0568] 투과 증진제가 또한 사용될 수 있다. 대표적인 투과 증진제는 지방 알코올, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아미드, 글리세롤 또는 그것의 지방산 에스테르, N-메틸피롤리돈, 테르펜 예컨대 라이모넨, 알파-파이넨, 알파-테르피네올, 카르본, 카베올, 라이모넨 옥사이드, 파이넨 옥사이드, 및 1,8-유칼립톨을 포함한다.

[0569] 패치는 일반적으로 에탄올 또는 또 다른 적합한 유기 용매에 활성제를 용해 또는 현탁하고 그 다음 접착제 용액을 교반하면서 첨가함에 의해 제조될 수 있다. 추가의 보조 물질이 접착제 용액, 활성 서브스텐스 용액 또는 활성 서브스텐스-함유 접착제 용액에 첨가될 수 있다. 용액은 그 다음 적합한 시트 상에 코팅되고, 용매가 제거되고, 백킹층이 매트릭스 층 상으로 적층되고, 패치가 총 라미네이트에서 편칭될 수 있다.

[0570] 나노미립자 조성물

[0571] 본원에 기재된 화합물은 또한 나노미립자 조성물의 형태로 투여될 수 있다.

[0572] 일 구현예에서, 조절 방출 나노미립자 제형은 투여되는 나노미립자 활성제 및 투여에 따른 제제의 방출을 연장하도록 기능하는 속도-조절 중합체를 포함한다. 이 구현예에서, 조성물은 투여에 이어 활성제를 약 2 내지 약 24시간 또는 최대 30일 또는 더 긴 범위의 기간 동안 방출할 수 있다. 활성제의 나노미립자 형태를 포함한 대표적인 조절 방출 제형은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,293,277에 기재되어 있다.

[0573] 나노미립자 조성물은 그것의 표면 상으로 흡착되거나, 또는 이와 관련된 비-가교결합된 표면 안정화제를 갖는, 본원에 기재된 활성제의 입자를 포함한다.

[0574] 나노미립자의 평균 입자 크기는 일반적으로 약 800 nm 미만, 더욱 일반적으로 약 600 nm 미만, 더욱 더 일반적으로 약 400 nm 미만, 약 300 nm 미만, 약 250 nm 미만, 약 100 nm 미만, 또는 약 50 nm 미만이다. 이 구현예의 일 양태에서, 활성제의 입자 중 적어도 50%는, 광 산란 기술에 의해 측정될 때, 각각 약 800, 600, 400, 300, 250, 100, 또는 50 nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0575] 다양한 표면 안정화제가 일반적으로 입자가 군집 또는 응집하는 것을 방지하기 위해 나노미립자 조성물과 함께 사용된다. 대표적인 표면 안정화제는 젤라틴, 레시틴, 벡스트란, 아카시아검, 콜레스테롤, 트라가칸쓰, 스테아르산, 벤즈알코늄 클로라이드, 칼슘 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로글 에멀전화 왁스, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 나트륨 도데실설페이트, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스 프탈레이트, 비결정질 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 킬옥사폴, 폴록사머, 폴록사민, 폴록사민 908, 나트륨 설포석신산의 디알킬에스테르, 나트륨 라우릴 설페이트, 알킬 아릴 폴리에테르 설포네이트, 수크로스 스테아레이트 및 수크로스 디스테아레이트의 혼합물, p-이소노닐페녹시폴리-(글리시돌),

[0576] SA90HCO, 데카노일-N-메틸글루카미드, n-데실-D-글루코피라노시드, n-데실-D-말토피라노시드, n-도데실-D-글루코피라노시드, n-도데실-D-말토사이드, 헵타노일-N-메틸글루카미드, n-헵틸-D-글루코피라노시드, n-헵틸-D-티오글루코사이드, n-헥실-D-글루코피라노시드, 노나노일-N-메틸글루카미드, n-노닐-D-글루코피라노시드, 옥타노일-N-메틸글루카미드, n-옥틸-D-글루코피라노시드, 및 옥틸-D-티오글루코피라노시드를 포함한다. 리소자임이 또한 나노미립자 조성물에 대한 표면 안정화제로서 사용될 수 있다. 특정 나노입자 예컨대 폴리(락트산-코-글라이콜산) (PLGA)-나노입자는 정맥내 (IV) 또는 피하로 (SQ) 주어질 때 간을 표적화하는 것으로 알려져 있다.

- [0577] HBV는 간에 대한 손상을 야기하고, 간에 존재하기 때문에, 일 구현예에서, 나노입자 또는 다른 약물 전달 비히클은 간에 표적화된다. 간-표적화된 약물 전달 비히클의 하나의 이러한 유형은 문헌 [Park, 등, Mol Imaging. Feb 2011; 10(1): 69-77]에 기재되어 있고 분자 표적으로 글리피칸-3 (GPC3)을 사용한다. Park은 만성 지속적 간염에 의해 흔히 야기된 원발성 간 암인, 간세포 암종 (HCC)에 대해 이 표적을 사용하는 것을 교시하였다.
- [0578] 이 구현예의 일 양태에서, 이 약물 전달 비히클은 또한 바이러스성 감염을 치료하기 위해 간에 치료제를 표적화하기 위해 사용된다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 간접적인 항암 용도를 가지기 때문에, 이러한 유형의 시스템은 화합물을 간에 표적화할 수 있고 간 암을 치료하거나 또는 암을 반전시킬 수 있다. GPC3은 정상 성체 조직에서는 발현되지 않지만, 그러나 인간 HCC의 최대 80%에서 상당히 과-발현되는 세포막 단백질 프로테오글리칸이다. GPC3은, 예를 들어, 항체-매개된 표적화 및 결합을 사용하여 표적화될 수 있다 (문헌 [Hsu, 등, Cancer Res. 1997; 57:5179-84] 참고).
- [0579] 간을 표적화하기 위한 또 다른 유형의 약물 전달 시스템은 미국 특허 번호 7,304,045에 기재되어 있다. 상기 '045 특허는 갈락토사민, 표적 세포 상에 있는 리간드와 결합된 제1 리간드-매개된 표적화 나노입자를 포함하는 이중-입자 종양 또는 암 표적화 시스템을 개시한다. 제1 나노입자는 폴리(γ -글루탐산)/폴리(락티드) 블록 공중합체 및 n 항바이러스 화합물을 포함하며, 이 경우에 이것은 본원에 기재된 화합물이고, 그리고 '045 특허에서는, 강시클로비리다. 제2 나노입자는 폴리(γ -글루탐산)/폴리(락티드) 블록 공중합체, 내피성 세포 특이적 프로모터, 및 (헤르페스-단순-바이러스)-(티미딘 키나제) 유전자 구축된 플라스미드를 포함하고, 향상된 투과성 및 정체-매개된 표적화를 제공한다. 제1 및 상기 제2 나노입자는 간에 전달하기 위해 구성된 용액에 혼합된다. 치료되는 장애가 간 종양 또는 암일 때, 전달은 간 종양 또는 암에 직접적으로, 또는 그에 인접하여 될 수 있다.
- [0580] 나노입자가 제형화될 수 있는 대표적인 속도 조절 중합체는 키토산, 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 아라비아검, 한천, 구아르 검, 곡물 검, 텍스트란, 카세인, 젤라틴, 펙틴, 카라기난, 왁스, 셀락, 수소화 식물성 오일, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 하이드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 나트륨 카복시메틸셀룰로스 (CMC), 폴리(에틸렌) 옥사이드, 알킬 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 친수성 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 폴리비닐 아세탈디에틸아미노 아세테이트, 폴리(알킬메타크릴레이트), 폴리(비닐 아세테이트), 아크릴 또는 메타크릴산으로부터 유래된 중합체 및 그것의 각각의 에스테르, 및 아크릴 또는 메타크릴산으로부터 유래된 공중합체 및 그것의 각각의 에스테르를 포함한다.
- [0581] 나노입자 조성물을 제조하는 방법은, 예를 들어, 둘 모두 "약제학적 서브스텐스를 연삭하는 방법"에 대한 미국 특허 번호 5,518,187 및 5,862,999; "약제학적 서브스텐스를 연삭하는 연속적 방법"에 대한 미국 특허 번호 5,718,388; 및 "나노입자를 함유하는 치료적 조성물을 제조하는 공정"에 대한 미국 특허 번호 5,510,118에 기재되어 있다.
- [0582] 나노입자 조성물은 또한, 예를 들어, "멸균 동안 입자 응집을 예방하기 위한 이온성 구름점 개질제의 사용"에 대한 미국 특허 번호 5,298,262; "동결건조 동안 입자 크기 성장을 줄이기 위한 방법"에 대한 미국 특허 번호 5,302,401; "의료 이미징화에 유용한 X-선 콘트라스트 조성물"에 대한 미국 특허 번호 5,318,767; "고분자량 비-이온성 계면활성제를 사용한 나노입자 X-선 혈액 풀 조영제에 대한 새로운 제형"에 대한 미국 특허 번호 5,326,552; "요오드화된 방향족 프로판디올에이트를 사용한 X-선 이미징의 방법"에 대한 미국 특허 번호 5,328,404; "나노입자 응집을 감소시키기 위한 충전된 인지질의 사용"에 대한 미국 특허 번호 5,336,507; 입자 응집을 방지하고 안정성을 증가시키기 위한 Olin 10-G을 포함한 제형"에 대한 미국 특허 번호 5,340,564; "멸균 동안 나노입자 응집을 최소화하기 위한 비-이온성 구름점 개질제의 사용"에 대한 미국 특허 번호 5,346,702; "극소 자기-텍스트란 입자의 제조 및 자기 특성"에 대한 미국 특허 번호 5,349,957; "멸균 동안 입자 응집을 예방하기 위한 정제된 표면 개질제의 사용"에 대한 미국 특허 번호 5,352,459; 둘 모두 "표면 개질된 항암 나노입자"에 대한 미국 특허 번호 5,399,363 및 5,494,683; "자기 공명 향상 제제로서 수불용성 비-자기 망간 입자"에 대한 미국 특허 번호 5,401,492; "나노입자 안정화제로서 킬옥사폴의 사용"에 대한 미국 특허 번호 5,429,824; "고분자량 비-이온성 계면활성제를 사용한 나노입자 X-선 혈액 풀 조영제를 제조하는 방법"에 대한 미국 특허 번호 5,447,710; "의료 이미징화에 유용한 X-선 콘트라스트 조성물"에 대한 미국 특허 번호 5,451,393; "약제학적으로 허용가능한 점토와 조합한 경구 위장 진단 X-선 조영제의 제형"에 대한 미국 특허 번호 5,466,440; "응집을 감소시키기 위해 충전된 인지질을 함유하는 나노입자 조성물을 제조하는 방법"에 대한

미국 특허 번호 5,470,583; "혈액 풀 및 림프계 이미지화용 X-선 조영제로서 나노미립자 진단 혼합된 카바산 무수물"에 대한 미국 특허 번호 5,472,683; "혈액 풀 및 림프계 이미지화용 X-선 조영제로서 나노미립자 진단 이량체"에 대한 미국 특허 번호 5,500,204; "나노미립자 NSAID 제형"에 대한 미국 특허 번호 5,518,738; "X-선 조영제로 사용하기 위한 나노미립자 아이오도디파미드 유도체"에 대한 미국 특허 번호 5,521,218; "혈액 풀 및 림프계 이미지화용 나노미립자 진단 디아크리족시 에스테르 X-선 조영제"에 대한 미국 특허 번호 5,525,328; "나노입자를 함유하는 X-선 콘트라스트 조성물을 제조하는 공정"에 대한 미국 특허 번호 5,543,133; "표면 개질된 NSAID 나노입자"에 대한 미국 특허 번호 5,552,160; "소화가능한 오일 또는 지방산에서 나노미립자 분산물로서 화합물의 제형"에 대한 미국 특허 번호 5,560,931; "나노입자에 대한 표면 개질제로서 폴리알킬렌 블록 공중합체"에 대한 미국 특허 번호 5,565,188; "나노입자 조성물에 대한 안정화제 코팅물로서 황산화된 비-이온성 블록 공중합체 계면활성제"에 대한 미국 특허 번호 5,569,448; "소화가능한 오일 또는 지방산에서 나노미립자 분산물로서 화합물의 제형"에 대한 미국 특허 번호 5,571,536; "혈액 풀 및 림프계 이미지화용 X-선 조영제로서 나노미립자 진단 혼합된 카복실 무수물"에 대한 미국 특허 번호 5,573,749; "진단 영상 X-선 조영제"에 대한 미국 특허 번호 5,573,750; "보호 오버코트를 갖는 재분산성 나노미립자 필름 매트릭스"에 대한 미국 특허 번호 5,573,783; "고분자량, 선형 폴리(에틸렌 옥사이드) 중합체에 의해 안정화된 나노입자를 사용한 Gi 판 내의 부위-특이적인 접착"에 대한 미국 특허 번호 5,580,579; "약제학적으로 허용가능한 점토와 조합한 경구 위장 치료제의 제형"에 대한 미국 특허 번호 5,585,108; "나노미립자 조성물에 대한 안정화제 코팅물로서 부틸렌 옥사이드-에틸렌 옥사이드 블록 공중합체 계면활성제"에 대한 미국 특허 번호 5,587,143; "분산물 안정화제로서 하이드록시프로필 셀룰로스를 갖는 밀링된 나프록센"에 대한 미국 특허 번호 5,591,456; "비-이온성 및 음이온성 안정화제에 의해 안정화된 새로운 바륨 염 제형"에 대한 미국 특허 번호 5,593,657; "나노결정을 위한 당 기반 계면활성제"에 대한 미국 특허 번호 5,622,938; "경구 위장 진단 X-선 조영제 및 경구 위장 치료제의 개선된 제형"에 대한 미국 특허 번호 5,628,981; "혈액 풀 및 림프 시스템 이미지화용 X-선 조영제로서 나노미립자 진단 혼합된 카바산 무수물"에 대한 미국 특허 번호 5,643,552; "약제학적 서브스틴스를 연삭하는 연속적 방법"에 대한 미국 특허 번호 5,718,388; "이부프로펜의 R(-)거울상이성질체를 함유하는 나노입자"에 대한 미국 특허 번호 5,718,919; "베클로메타손 나노입자 분산물을 함유하는 에어로졸"에 대한 미국 특허 번호 5,747,001; "정맥 내로 투여된 나노미립자 제형 유도된 부정적인 생리학적 반응의 감소"에 대한 미국 특허 번호 5,834,025; "셀룰로스 표면 안정화제를 사용한 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 프로테아제 억제제의 나노결정질 제형"에 대한 미국 특허 번호 6,045,829; "셀룰로스 표면 안정화제를 사용한 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 프로테아제 억제제의 나노결정질 제형을 제조하는 방법"에 대한 미국 특허 번호 6,068,858; "나노미립자 나프록센의 주사가능 제형"에 대한 미국 특허 번호 6,153,225; "나노미립자 나프록센의 새로운 고체 용량 형태"에 대한 미국 특허 번호 6,165,506; "인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 프로테아제 억제제의 나노결정질 제형을 사용한 포유동물을 치료하는 방법"에 대한 미국 특허 번호 6,221,400; "나노입자 분산물을 함유하는 분무된 에어로졸"에 대한 미국 특허 번호 6,264,922; "나노입자 조성물에서 결정 성장 및 입자 응집을 예방하는 방법"에 대한 미국 특허 번호 6,267,989; "나노미립자 조성물용 표면 안정화제로서 PEG-유도체화된 지질의 사용"에 대한 미국 특허 번호 6,270,806; "급속하게 붕괴하는 고체 경구 투여 형태"에 대한 미국 특허 번호 6,316,029; "중합체성 표면 안정화제 및 디옥틸 나트륨 설프로시네이트의 상승작용 조합을 포함하는 고체 용량 나노미립자 조성물"에 대한 미국 특허 번호 6,375,986; "양이온성 표면 안정화제를 갖는 생체접착 나노미립자 조성물"에 대한 미국 특허 번호 6,428,814; "소규모 밀"에 대한 미국 특허 번호 6,431,478; 및 "상부 및/또는 하부 위장관으로 약물 전달을 표적화하는 방법"에 대한 미국 특허 번호 6,432,381에 기재되어 있으며, 이들 모두는 구체적으로 참조로 포함된다. 또한, "조절 방출 나노미립자 조성물"에 대한, 2002년 1월 31일 공개된 미국 특허 출원 번호 20020012675 A1은 나노미립자 조성물을 개시하고, 구체적으로 참조로 포함된다.

[0583] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 나노입자 제형, 및 또한 염의 형태에서, B형 간염 바이러스에 의한 감염을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

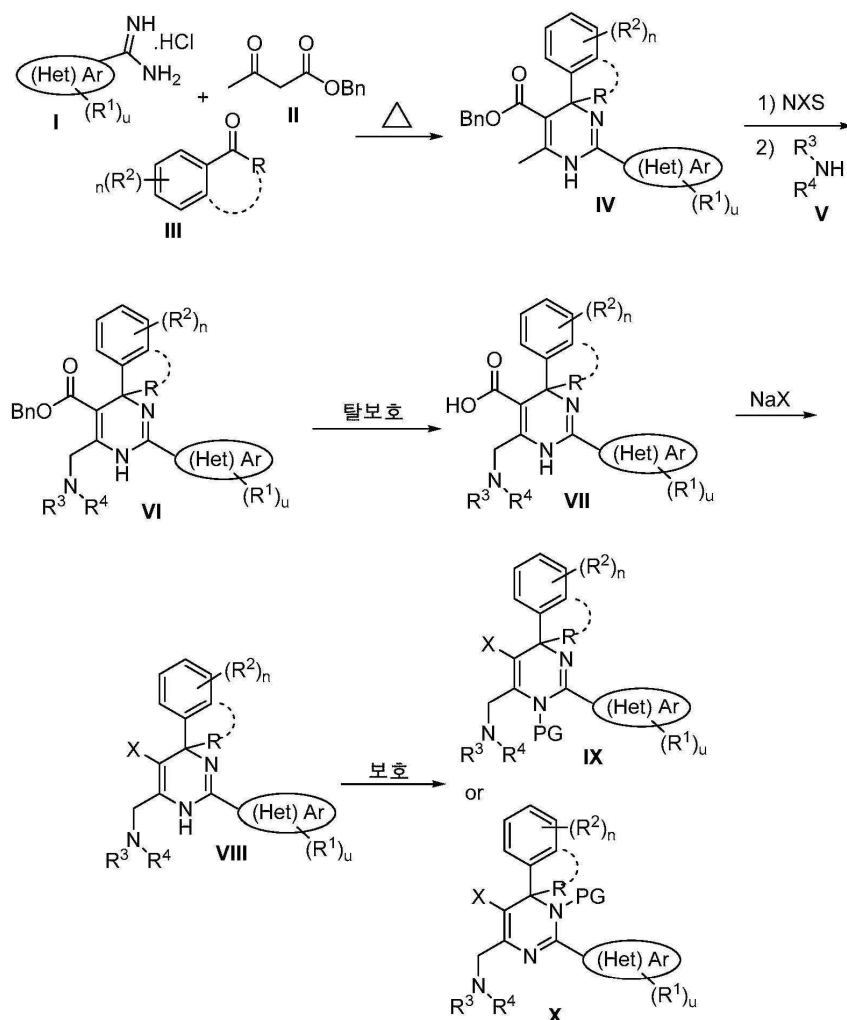
[0584] 비정질 작은 입자 조성물은, 예를 들어, "항균제로서 미립자 조성물 및 그의 용도"에 대한 미국 특허 번호 4,783,484; "수-불용성 유기 화합물로부터 균일하게 된 크기의 입자를 제조하는 방법"에 대한 미국 특허 번호 4,826,689; "불용성 화합물로부터 균일하게 된-크기의 입자를 제조하는 방법"에 대한 미국 특허 번호 4,997,454; "그 안에 가스 버블을 포획하기 위한 균일한 크기의 극소, 비-응집된 다공성 입자 및 방법"에 대한 미국 특허 번호 5,741,522 및 "초음파 후방 산란을 향상시키기 위한 극소 다공성 입자"에 대한 미국 특허 번호 5,776,496에 기재되어 있다.

[0585] 조절 방출 제형

- [0586] 바람직한 구현예에서, 활성 화합물은, 비제한적으로 임플란트 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함한, 조절 방출 제형과 같이 신체로부터 급속 제거에 대하여 화합물을 보호할 캐리어로 제조된다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글라이콜 산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 예를 들어, 장용으로 코팅된 화합물은 위산에 의한 절단을 보호하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 적합한 물질은 또한 상업적으로 수득될 수 있다.
- [0587] 리포좀 현탁액 (비제한적으로 바이러스 항원에 단클론성 항체로 감염된 세포에 대해 표적화된 리포좀 포함)은 또한 약제학적으로 허용가능한 캐리어로 바람직하다. 이들은 당업자에게 알려진 방법에 따라, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,522,811 (참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포좀 제형은, 그 다음 증발되어 용기의 표면 상에 건조된 지질의 박막을 뒤에 남기는, 무기 용매에 적절한 지질(들) (예컨대 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤)을 용해 시킴에 의해 제조될 수 있다. 활성 화합물의 수용액이 그 다음 용기 안으로 도입된다. 용기는 그 다음 손으로 휘저어져서 용기의 측면에서 지질 물질을 유리시키고 지질 응집체를 분산시켜, 그에 따른 리포좀 현탁액을 형성한다.
- [0588] 본 발명을 기술하기 위해 사용된 용어들은 통상적으로 사용되고 당업자에게 알려져 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 다음의 약어는 표시된 의미를 갖는다:
- [0589] Boc_2O 디-tert-부틸 디카보네이트
- [0590] CDI 카보닐다이이미다졸
- [0591] DCC *N,N'*-디사이클로헥실카보다이미드
- [0592] DIPEA 디이소프로필 에틸 아민 (휘니그(^{Hünig}) 염기)
- [0593] DMAP 4-디메틸아미노피리딘
- [0594] DMF *N,N'*-디메틸포름아미드
- [0595] DMSO 디메틸설폭사이드
- [0596] EDC 1-에틸-3-(3-디메틸라미노프로필)카보다이미드 하이드로클로라이드
- [0597] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0598] h 시간
- [0599] HATU 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
- [0600] M 몰
- [0601] min 분
- [0602] rt 또는 RT 실온
- [0603] TFA 트리플루오로아세트산
- [0604] THF 테트라하이드로푸란
- [0605] DMA 디메틸아세트아미드
- [0606] **IX. 활성 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법**
- [0607] 활성 화합물의 손쉬운 제조를 위한 방법은 당해 기술에 알려져 있고 알려진 방법의 선택적 조합으로부터 생긴다. 본원에 기재된 화합물은 아래 상세히 기재된 바와 같이, 또는 당업자에게 알려진 다른 방법에 의해 제조될 수 있다. 상세한 설명의 변형이 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고 그 범위를 결코 제한함이 없이 이루어질 수 있다는 것이 당업자에게 이해될 것이다.
- [0608] 다양한 반응식이 아래에 요약된다.
- [0609] **반응식 1**은 중간체 IX 및 X의 합성의 비-제한적인 예이다.

- [0610] 반응식 2는 본 발명의 활성 화합물의 합성, 및 특히, 식 A-C의 화합물의 합성 접근법의 비-제한적인 예이다.
- [0611] 반응식 3은 중간체 IV에 대한 대체 합성 접근법이다.
- [0612] 반응식 4는 중간체 IV에 대한 대체 합성 접근법이다.
- [0613] 반응식 5는 중간체 XXIII에 대한 합성 접근법이다
- [0614] 반응식 6은 중간체 XXIV에 대한 합성 접근법이다
- [0615] 반응식 7은 중간체 XXVII에 대한 합성 접근법이다.
- [0616] 반응식 8은 식 8의 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있는, 화합물 D에 대한 합성 접근법이다.
- [0617] 반응식 9는 HBV 캡시드 어셈블리 효과기 ("CAE")를 연결하기 위해 사용될 수 있는 시약의 비-포괄적 목록이다.
- [0618] 반응식 10 및 11은 디아조 링커에 대한 합성 접근법이다.
- [0619] 반응식 12는 식 HD (중앙 링커 모이어티가 아자이드를 알킨과 커플링함에 의해 형성된 헤테로아릴 모이어티를 통해 2개 CAE에 부착된 이량체)의 화합물에 대한 합성 접근법이다.
- [0620] 반응식 13은 식 DAM (중앙 링커 모이어티가 아미드 연결기를 통해 2개 CAE에 부착된 이량체)의 화합물에 대한 합성 접근법이다.
- [0621] 반응식 14는 전이 금속 촉매된 커플링 화학을 사용하여 CAE에 부착된 알켄 또는 알킨 모이어티에 헤테로아릴 고리를 커플링함에 의해 형성된, 식 DHAR (중앙 링커 모이어티가 헤테로아릴-알케닐 또는 알킬닐 모이어티를 통해 2개 CAE에 부착된 이량체), 및 식 DHAR의 화합물에서 이중 또는 삼중 결합을 환원시킴에 의해 형성된 식 DHAR2 (중앙 링커 모이어티가 헤테로아릴-알킬 모이어티를 통해 2개 CAE에 부착된 이량체)의 화합물에 대한 합성 접근법이다.
- [0622] 반응식 15는 식 LO 및 LA (2개의 이중 결합 (식 LDB)을 포함하는 중앙 링커 모이어티가 올레핀 (LO) 또는 알킬 (LA) 연결기를 통해 2개 CAE에 부착된 이량체)의 화합물에 대한 합성 접근법이다.
- [0623] 반응식 16은 화합물 C5-C7에 대한 합성 접근법이다.
- [0624] 반응식 17은 화합물 A2-A9에 대한 합성 접근법이다.
- [0625] 반응식 18은 식 B1, B2, B3, B3B, B4, B5, B6, B6B, 및 B7 화합물에 대한 합성 접근법이다.
- [0626] 반응식 19는 화합물 8에 대한 합성 접근법이다.
- [0627] 반응식 20은 화합물 17에 대한 합성 접근법이다.
- [0628] 반응식 21은 화합물 9에 대한 합성 접근법이다.
- [0629] 반응식 22는 화합물 16a에 대한 합성 접근법이다.
- [0630] 반응식 23은 화합물 17c에 대한 합성 접근법이다.
- [0631] 반응식 24는 화합물 20에 대한 합성 접근법이다.
- [0632] 반응식 25는 화합물 23에 대한 합성 접근법이다.
- [0633] 반응식 26은 화합물 28에 대한 합성 접근법이다.
- [0634] 반응식 27은 화합물 33에 대한 합성 접근법이다.
- [0635] 반응식 28은 화합물 45에 대한 합성 접근법이다.
- [0636] 반응식 29는 화합물 50에 대한 합성 접근법이다.
- [0637] 반응식 30은 화합물 53에 대한 합성 접근법이다.
- [0638] 반응식 31은 화합물 58 및 60에 대한 합성 접근법이다.
- [0639] 반응식 32는 화합물 62 및 64에 대한 합성 접근법이다.
- [0640] 일반 식 A, B, C의 화합물은 공통의 중간체 IX 또는 X로부터 합성될 수 있다. 반응식 1에서 약술된 바와 같이,

중간체 IX 및 X는 일반 식 IV의 디하이드로피리미딘을 형성하기 위한 일반 식 III의 알데하이드 또는 케톤 및 일반 식 I의 아미딘과 케토에스테르 II의 일차 반응에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, N-브로모석신이미드 (NBS) 또는 다른 N-할로석신이미드 (NXS)로 처리 및 유기 염기 예컨대 피리딘의 존재 하에 일반 식 V의 아민과 후속 반응에 의한 6-메틸의 할로겐화는 일반 식 VI의 화합물을 부여할 수 있다. 예를 들어, BCl₃을 사용하거나 또는 수소화를 통한 이 중간체의 탈보호, 예를 들어, NaI, 옥손 및 K₂CO₃을 사용한 후속 할로탈카복실화, 및 염기 예컨대 KHMDS (칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드)의 존재에서, 예를 들어, 카보벤즈옥시 클로라이드 (CbzCl)로 최종 N-보호는 일반 식 IX 또는 X의 화합물을 제공할 수 있다.

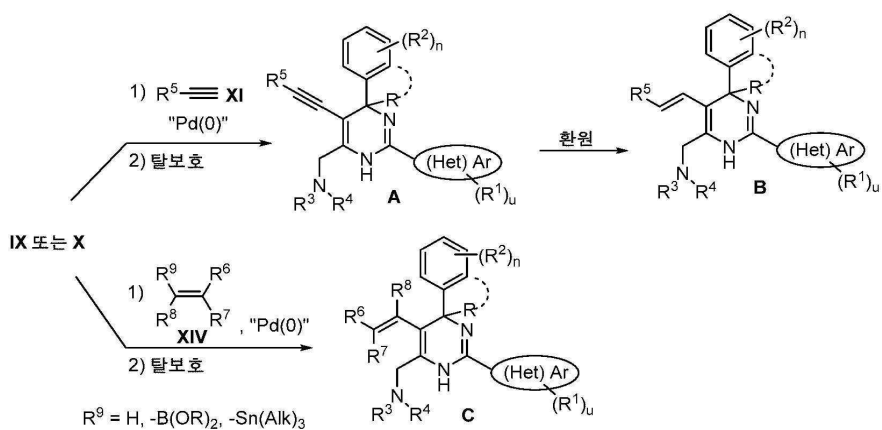


[0641]

[0642] 반응식 1 중간체 IX 및 X에 대한 합성 접근법

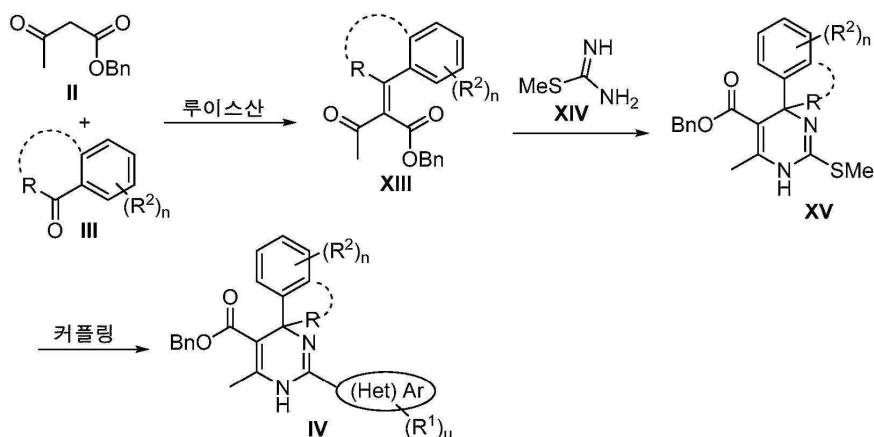
[0643]

일반적인 식 A-C의 화합물은 일반 식 XI의 알킨과 소노가시라 유형 반응과 그것에 뒤따르는 탈보호 단계를 통해 중간체 IX 및 X로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 카보벤즈옥시 (Cbz)가 보호기로 사용된 경우 BCl₃가 사용될 수 있다. 일반 식 B의 화합물은, 예를 들어, 린들러 촉매의 존재에서 H₂를 사용하여 화합물 A의 반응에 의해 수득될 수 있다. 일반 식 C의 화합물은, 예를 들어 헥, 스텝키-미우라 또는 스틸 커플링 조건 하에서 일반 식 XIV의 알켄과 팔라듐 촉매 반응을 통해 합성될 수 있다.



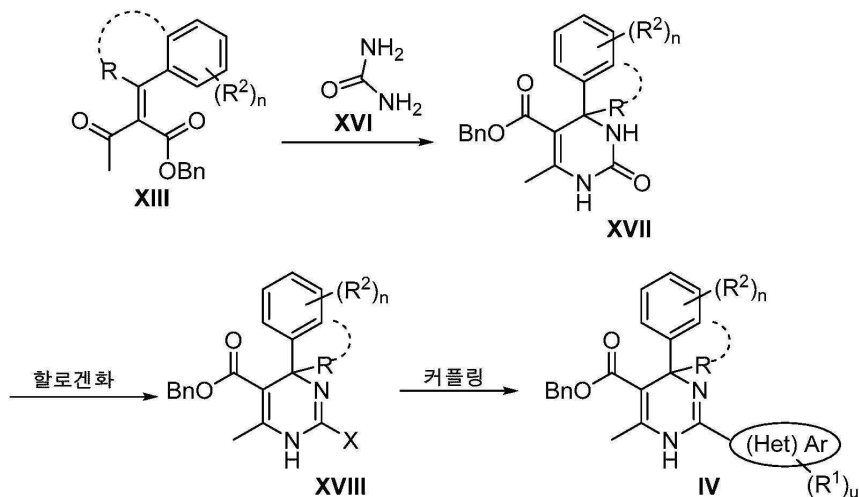
반응식 2 화합물 A, B 및 C에 대한 합성 접근법

대안적으로, 중간체 IV는 전이 금속-촉매 C-C 결합 형성 반응 예컨대, 예를 들어, 핵 유형 커플링에서 마지막으로 반응할 수 있는 일반 식 XV의 티오에테르 중간체를 형성하기 위해 일반 식 II의 케톤 또는 알데하이드를 케토산 I과 루이스산, 예를 들어, $TiCl_4$ 의 존재 하에 일차 반응시키고 그 다음 이미딘 XIV과 반응에 의해 제조될 수 있다.



반응식 3 중간체 IV에 대한 대체 합성 접근법

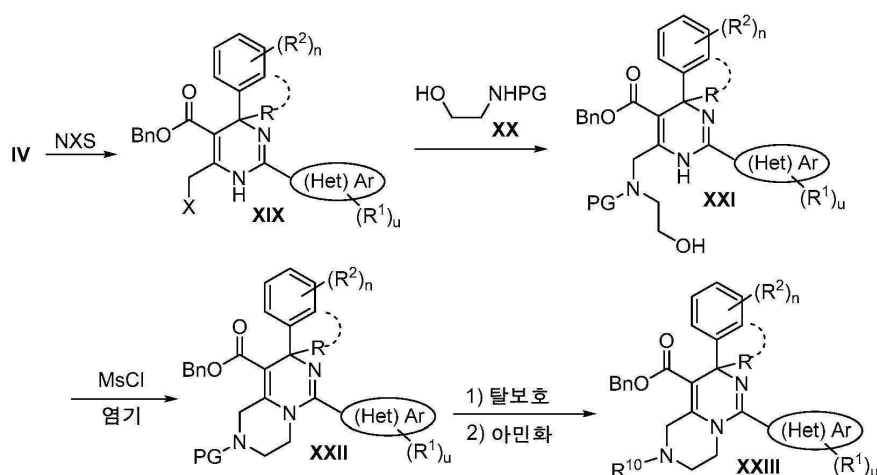
핵심 중간체 IV는 또한 화합물 XIII을 우레아와, 할로젠화 중간체 XVII를, 예를 들어, $POCl_3$ 와 반응시키고, 마지막으로, 전이 금속-촉매 커플링 반응 예컨대 상기에 기재된 것들에 의해 제조될 수 있다.



[0651] **반응식 4** 중간체 IV에 대한 대체 합성 접근법

[0652] 일반 식 XXIII의 중간체는 화합물 IV를, 예를 들어, 1,2-디클로로에탄에서 N-브로모석신이미드 (NBS)로 일차 할로겐화, 및 그 다음 염기 예컨대 K_2CO_3 의 존재에서 일반 식 XX의 보호된 아민과 할로겐화된 화합물을 반응시키는 것으로부터 제조될 수 있다. 화합물 XXI에서 하이드록실 그룹은, 예를 들어, 메실 클로라이드 (MsCl) 및 유기 염기 예컨대 트리에틸아민 (Et_3N)과의 반응과, 그것에 뒤따르는 무기 염기 예컨대 K_2CO_3 의 존재에서 고리화에 의해 이탈기로 전환될 수 있다. 토실레이트, 트리플레이트, 브로실레이트, 노실레이트, 등을 포함한 다른 이탈기가 또한 사용될 수 있다.

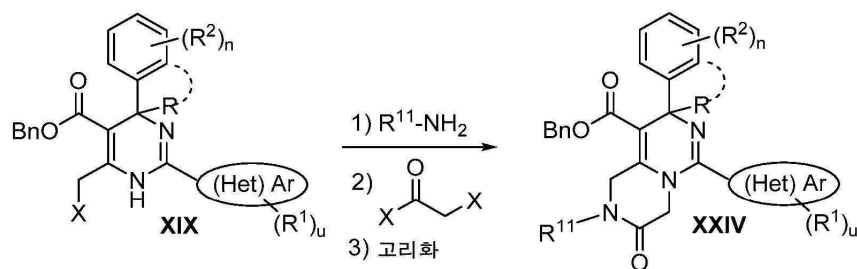
[0653] PMB (p-메톡시벤질)가 보호기로 사용될 때, 예를 들어, 1-클로로에틸 클로로포르메이트로 일반 식 XXII의 이환형 화합물의 탈보호, 및, 마지막으로, 유기 염기 예컨대 Et_3N 의 존재에서 친전자체, 예를 들어, 에틸 클로로포르메이트와 반응은 일반 식 XXIII의 중간체를 부여할 수 있다.



[0654]

[0655] **반응식 5** 중간체 XXIII에 대한 합성 접근법

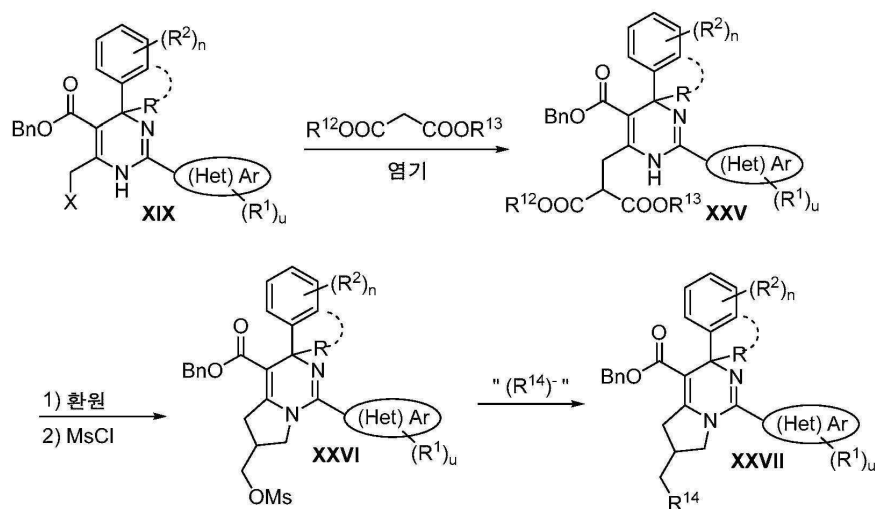
[0656] 일반 식 XXIV의 중간체는 염기 예컨대 *t*-BuOK의 존재에서 아민, 예컨대 *N*-메틸아민과 화합물 XIX를 일차 반응시키고, 그것에 뒤따르는 유기 염기 예컨대 Et_3N 존재 하에 2-클로로아세틸 클로라이드와 반응 및 염기성 조건 하에서 최종 고리화에 의해 화합물 XIX로부터 제조될 수 있다.



[0657]

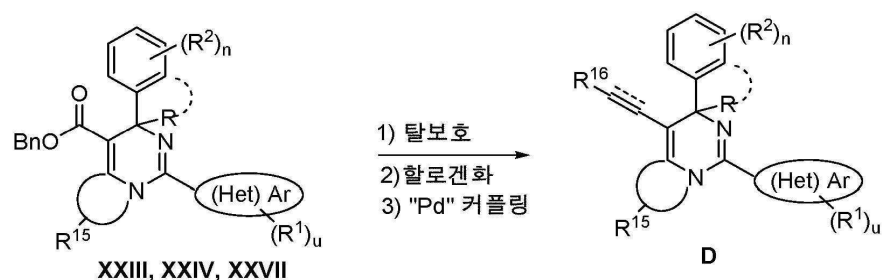
[0658] **반응식 6** 중간체 XXIV에 대한 합성 접근법

[0659] 일반 식 XIX의 활성화된 화합물은, 그 다음 예를 들어 $NaBH_4$ 로 환원될 수 있는 중간체 XXV로부터 염기 예컨대 NaH의 존재 하에 말로네이트와 반응될 수 있다. 유기 염기의 존재에서 MsCl과 생성된 디올의 반응은 일반 식 XXVII의 화합물을 생성하도록 친핵체, 예컨대 NaSMe와 마지막으로 반응될 수 있는 일반 식 XXVI의 고리화된 유도체에 접근을 제공할 수 있다.



반응식 7 중간체 XXVII에 대한 합성 접근법

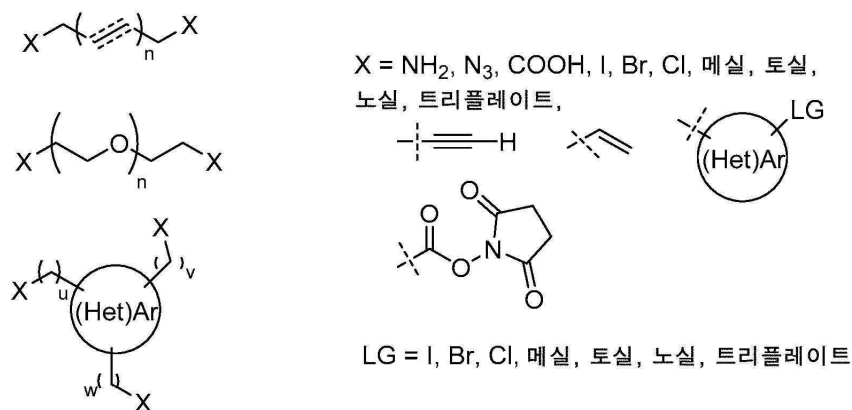
일반적인 구조 D의 이환형 화합물은, 예를 들어, 중간체 XXIII, XXIV 또는 XXVII로부터, 예를 들어, 디클로로메탄 내 BCl_3 로 에스테르 기를 일차 탈보호하고, 그것에 뒤따르는, 예를 들어, NaI, 옥손 및 K_2CO_3 을 사용한 후속 할로탈카복실화, 및 최종 전이 금속-촉매 커플링 반응 예컨대 소노가시라, 헵, 스즈키-미우라 또는 스틸 반응에 의해 제조될 수 있다.



반응식 8 화합물 D에 대한 합성 접근법

일반 식 1의 연결된 HBV 캡시드 어셈블리 효과기 (CAE)는 이 또는 삼 기능적, 호모 또는 헤테로 기능적 링커 및 교차 결합 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 일반 식 1의 화합물의 제조는 당업자에 의해, 예를 들어, 문헌 [TermoFisher Scientific Crosslinking Reagents Technical Handbook (<https://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/1602163-Crosslinking-Reagents-Handbook.pdf>); Bioconjugate Techniques, 3rd Edition (Academic Press, 2013, ISBN: 978-0-12-382239-0) by Greg T. Hermanson]에 약술된 방법 및 링커를 사용하여 달성될 수 있다.

반응식 9에서 아래에서 나타낸 바와 같이, HBV CAE를 중앙 링커에 연결하기 위해 사용될 수 있는 많은 유형의 시약이 있다. 예를 들어, 링커 모이어티 상의 아민 (즉, $\text{X} = \text{NH}_2$)은 HBV CAE 상, 또는 HBV CAE에 부착된 모이어티 상의 이탈기 (LG)와 반응될 수 있고, 그 반대로 될 수 있다. 링커 모이어티 상의 아자이드는 HBV CAE 상, 또는 HBV CAE에 부착된 모이어티 상의 알킨 모이어티와 반응될 수 있고, 그 반대로 될 수 있다. 링커 모이어티 상의 카복실산 기는 HBV CAE 상, 또는 HBV CAE에 부착된 모이어티 상의 하이드록실, 티올, 또는 아민 기와 반응될 수 있고, 그 반대로 될 수 있다. 링커 모이어티 상의 알켄 또는 알킨 모이어티는 HBV CAE 상, 또는 HBV CAE에 부착된 모이어티 상의 할라이드와, 예를 들어, 전이 금속 촉매된 커플링 반응을 사용하여, 반응될 수 있고, 그 반대로 될 수 있다. 커플링 단계 후 남아 있는 이중 또는 삼중 결합은, 예를 들어, 수소 및 적절한 촉매를 사용하여 환원될 수 있고, 이렇게 바람직하게 되어야 한다.



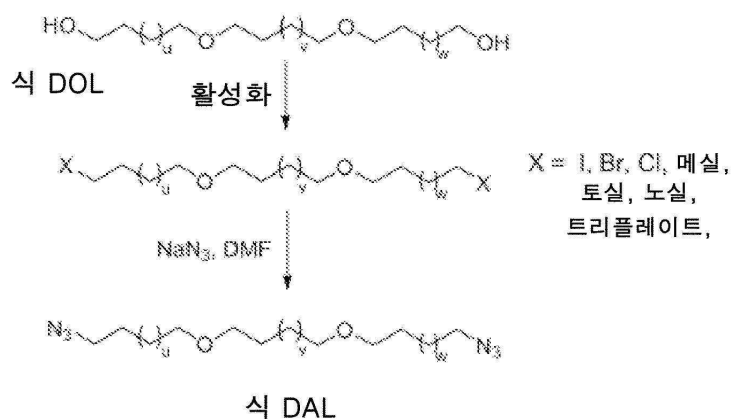
[0667]

[0668]

[0669]

반응식 9 HBV CAE를 연결하기 위해 사용될 수 있는 시약의 비 포괄적 목록

식 DAL의 디아지도 링커는, 예를 들어, 유기 염기 예컨대 피리딘의 존재 하에 예를 들어, 메실 클로라이드 (MesCl)를 사용한 일반 식 DOL의 디올의 활성화와, 그것에 뒤따르는, 예를 들어, 극성 용매, 예컨대 DMF에서 NaN_3 로 치환을 통해 제조될 수 있다.



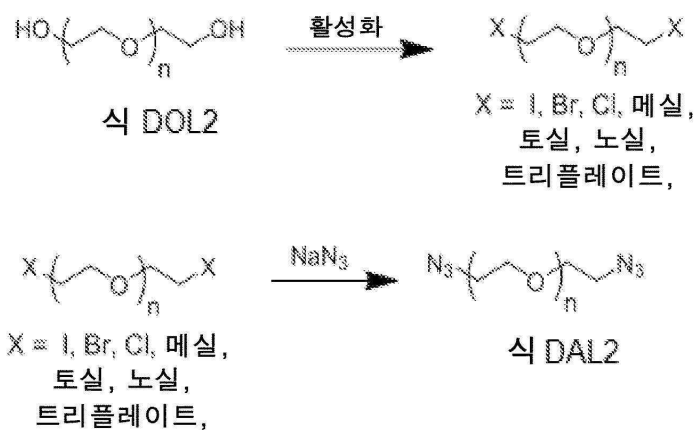
[0670]

[0671]

[0672]

반응식 10 식 DAL의 화합물에 대한 합성 접근법

일반 식 DAL2의 디아지도 링커는, 예를 들어, 유기 염기 예컨대 피리딘의 존재 하에 예를 들어, 트리플릭산 무수물 (Tf_2O)을 사용한 일반 식 DOL2의 디올의 활성화와, 그것에 뒤따르는 극성 용매, 예컨대 DMF에서 아자이드 염, 예컨대 NaN_3 로 치환을 통해 제조될 수 있다.



[0673]

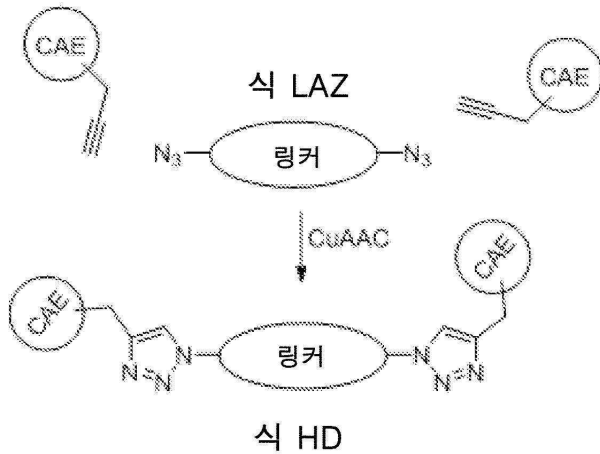
[0674]

[0675]

반응식 11 식 DAL2의 링커에 대한 합성 접근법.

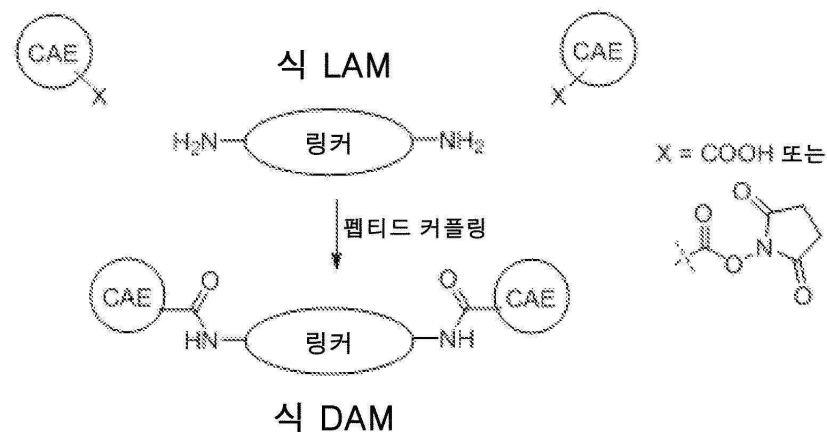
일반 식 HD의 이량체 또는 이종이량체는, 예를 들어, 물 및 tBuOH 의 혼합물 내에 CuSO_4 및 나트륨 아스코르베이트의 존재에서, 예를 들어, HBV CAE의 알킨 유도체와 일반 식 LAZ (아지도 링커)의 디아지도 링커의 구리(I)-촉

매된 알킨-아자이드 고리화부가를 통해 제조될 수 있다.



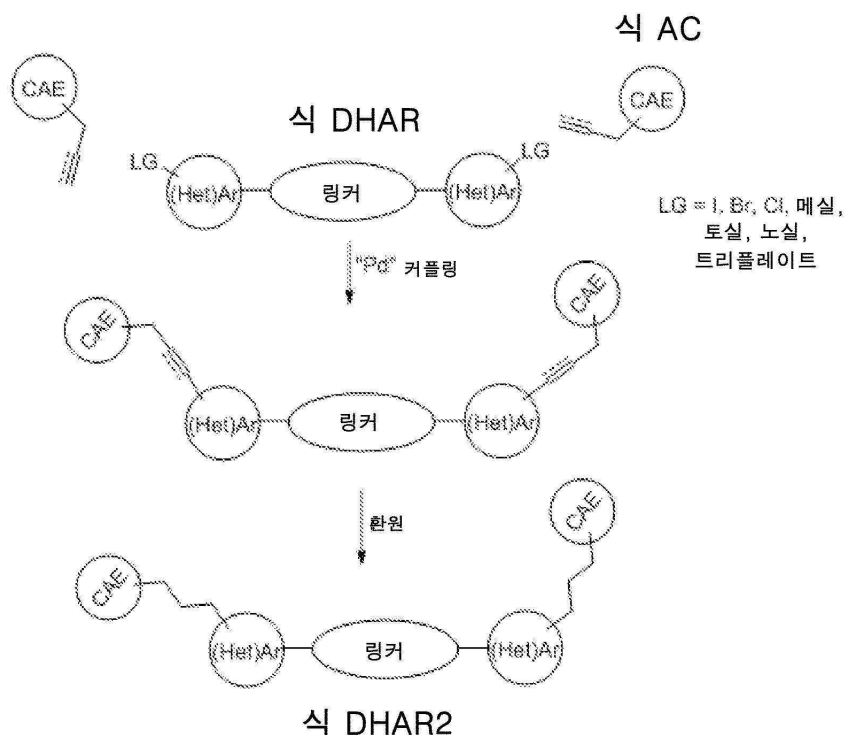
반응식 12 식 HD의 화합물에 대한 합성 접근법

일반 식 DAM (아미드 연결기를 갖는 이량체)의 이량체 또는 이중이량체는, 예를 들어, 유기 아민 염기 예컨대 DIPEA (N,N-디이소프로필에틸아민, 또한 휘니그 염기로 알려져 있음)의 존재에서, 예를 들어, HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드헥사플루오로포스페이트, 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄)와 같은 펩티드 커플링 시약의 존재에서, 예를 들어, HBV CAE의 카복실산 유도체와 일반 식 LAM (아민 기를 갖는 링커)의 디아미노 링커의 커플링을 통해 제조될 수 있다. 일반적인 DAM의 이량체 또는 이중이량체는 또한, 예를 들어, 유기 아민 염기 예컨대 DIPEA의 존재 하에 HBV CAE의 N-하이드록시석신이미드 에스테르 유도체와 일반 식 LAM의 디아미노 링커의 커플링을 통해 제조될 수 있다.



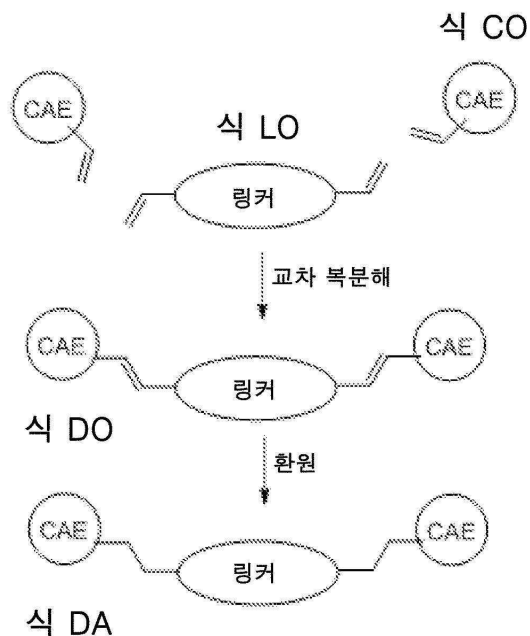
반응식 13 식 DAM (아미드 연결기를 통해 CAE에 연결된 이량체)의 화합물에 대한 합성 접근법

일반 식 DHAR (헤테로아릴-알케닐 또는 알키닐 연결기를 통해 HBV CAE에 연결된 이량체)의 이량체 또는 이중이량체는, 예를 들어, 일반 식 AC (알켄/알킨-작용화된 CAE)의 정확하게 작용화된 HBV CAE와 이탈기 예컨대 I, Br, Cl, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트로 치환된 2개의 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 갖는 링커 사이의 전이 금속 촉매된 커플링 반응, 예컨대 헵 또는 소노가시라 반응을 통해 제조될 수 있다. 예를 들어, MeOH에서 H₂ 및 Pd/C를 사용하여 형성된 불포화의 환원은 일반 식 DHAR2 (디-헤테로아릴-알킬 링커를 통해 CAE에 연결된 이량체)의 화합물을 생성할 수 있다.



반응식 14 식 DHAR 및 DHAR2의 화합물에 대한 합성 접근법

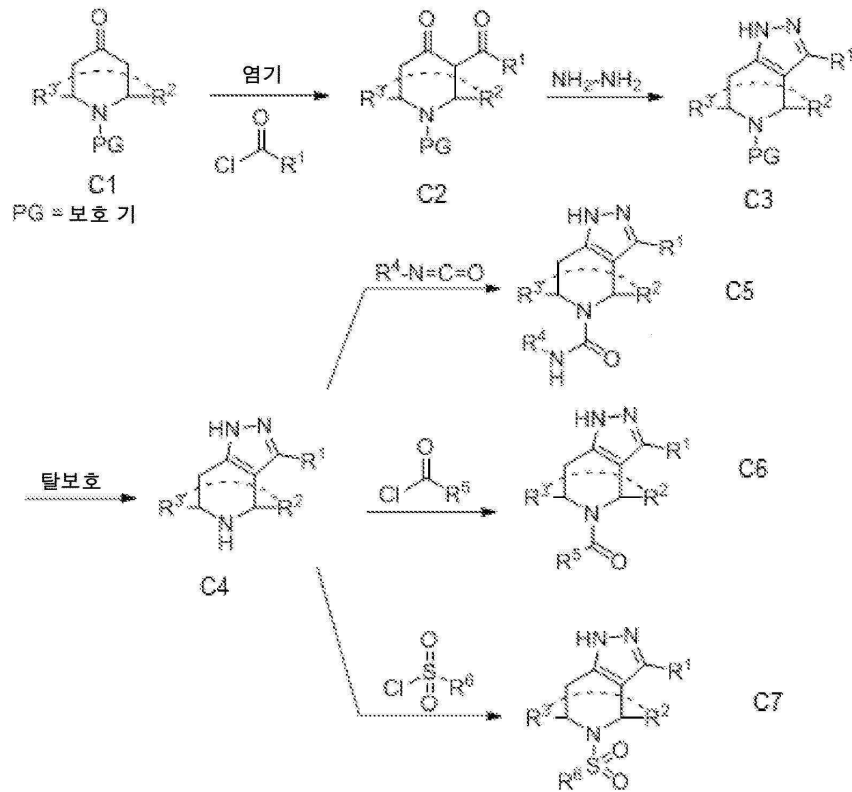
일반 식 DO (올레핀 연결기를 통해 HBV CAE에 연결된 이량체)의 이량체 또는 이중이량체는, 예를 들어, 일반 식 CO (올레핀에 부착된 CAE)의 정확하게 작용화된 HBV CAE와 2개의 비닐 또는 알릴 치환체 (식 LO, 올레핀에 부착된 링커)를 갖는 링커 사이의 루테늄 또는 텅스텐 촉매된 교차-복분해 반응을 통해 제조될 수 있다. 예를 들어, MeOH에서 H_2 및 Pd/C를 사용하여 형성된 불포화의 환원은 일반 식 DA (알킬 연결기를 통해 CAE에 연결된 이량체)의 화합물을 생성할 수 있다



반응식 15 화합물 ?? 및 ??에 대한 합성 접근법

일반적인 식 C5-7의 화합물은, 예를 들어, 용매 예컨대 THF 내 염기 예컨대 LiHMDS의 존재 하에 작용화된 아실 클로라이드 유도체와 일반적인 구조 C1의 정확하게 작용화된 및 보호된 피페리딘 또는 정확하게 작용화된 및 보호된 이환형 피페리딘의 일차 반응에 의해 제조될 수 있다. 중간체 C3을 형성하는 하이드라진과 디케토 중간체 C2의 반응, 및 아미노 기의 후속 탈보호는 핵심 중간체 C4를 부여할 수 있다. 유기 염기 예컨대 Et_3N 의 존

재 하에 정확하게 작용화된 이소시아네이트, 아실 클로라이드 또는 설폰일 클로라이드 시약과 C4의 반응은 구조 C5, C6, 및 C7의 화합물을 제공할 수 있다. 아래 도시된 일반화된 반응식에서, 파선은 알킬 브릿지를 통해 R² 및 R³을 연결함에 의해 형성된 선택적 고리를 기호화하고 R¹-R⁵는 화합물 섹션에서 정의된 바와 같다.

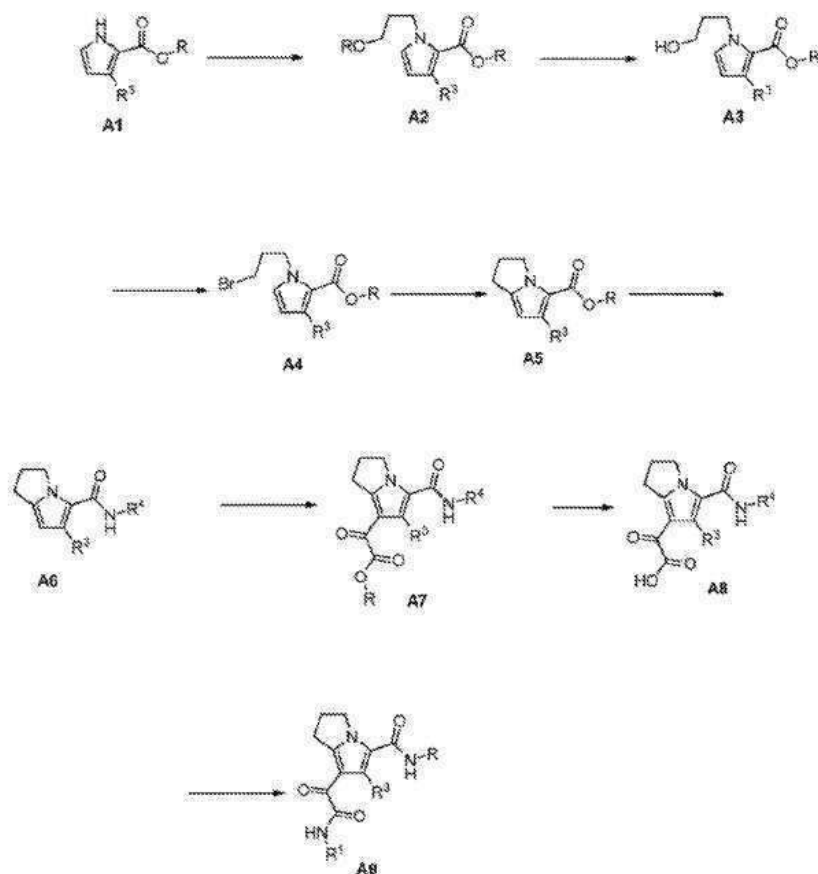


[0688]

[0689]

반응식 16 화합물 C5-7에 대한 합성 접근법

[0690] 아래 도시된 반응식 17 및 18에서, R, R¹, R³, R⁴, 및 A는 본원에서 화합물 섹션에서 정의된 바와 같다.

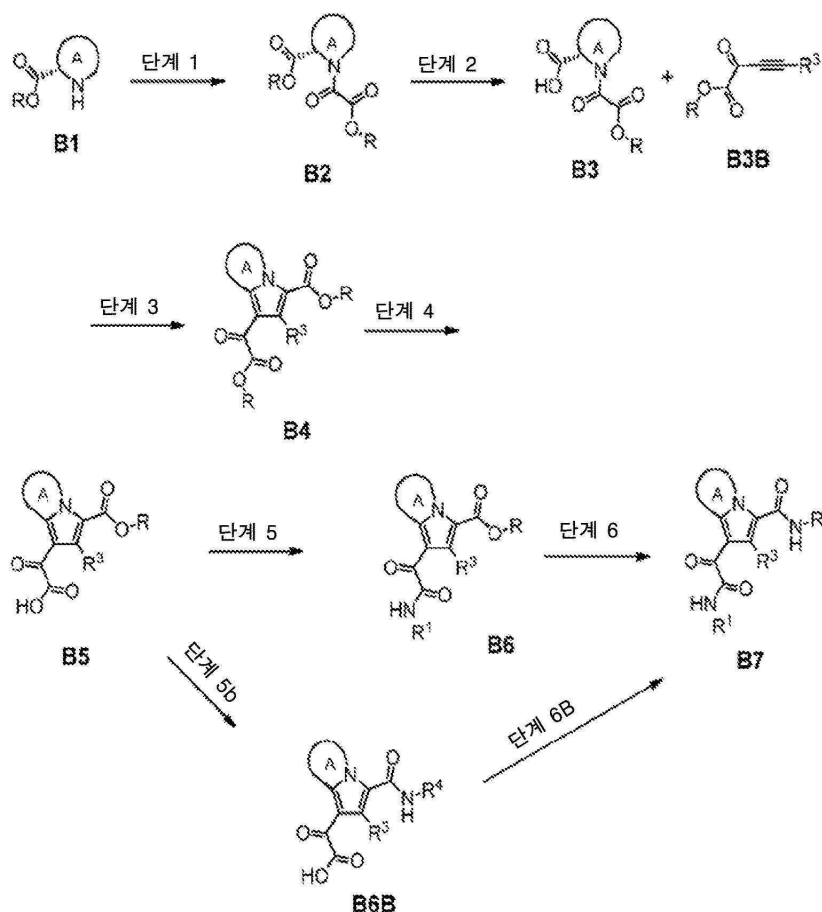


[0691]

[0692] 반응식 17: 화합물 A2-A9의 합성

[0694]

반응식 17에서 나타난 바와 같이, A1은 적합한 촉매 예컨대 팔라듐 이염화물 비스(아세트오닐트릴)의 존재에서 적절한 알킬 할라이드 예컨대 (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디페닐실란으로 처리함에 의해 A2로 전환될 수 있다. A2는 적합한 시약 예컨대 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 탈보호를 통해 A3으로 전환될 수 있고 적합한 시약 예컨대 탄소 테트라브로마이드 및 트리페닐포스핀으로 A4로 추가로 할로겐화될 수 있다. A5로 고리화는 다른 시약 예컨대 트리부틸 주석 하이드라이드 존재에서 적절한 라디칼 개시제 예컨대 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오닐트릴)로 영향받을 수 있다. 적합한 시약 예컨대 수산화리튬으로 에스테르 가수분해와, 그것에 뒤따르는 적절한 커플링 시약 예컨대 HATU 및 적절한 아nil린으로의 처리를 통해 또는 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드 같은 시약으로 산 염화물로 전환에 의한 아마이드 형성과, 그것에 뒤따르는 적절한 아nil린으로의 처리는 A6을 제공한다. 아nil린은 본원에서 논의된 R⁴ 기에 기반하여 달라질 수 있다. A7의 형성은 적합한 시약 예컨대 옥살릴 클로라이드 또는 에틸2-클로로-2-옥소아세테이트로 처리에 의해 영향받을 수 있고 촉매 예컨대 알루미늄 클로라이드의 첨가를 요하거나 요하지 않을 수 있다. 적합한 시약 예컨대 수산화리튬을 통한 AS로 가수분해는 커플링 시약 예컨대 HATU의 존재에서 적절한 아민 예컨대 1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민의 커플링에 의한 A9의 제조에 뒤따른다. 아민은 본원에서 개시된 특정 R¹ 기에 대해 달라질 수 있다.

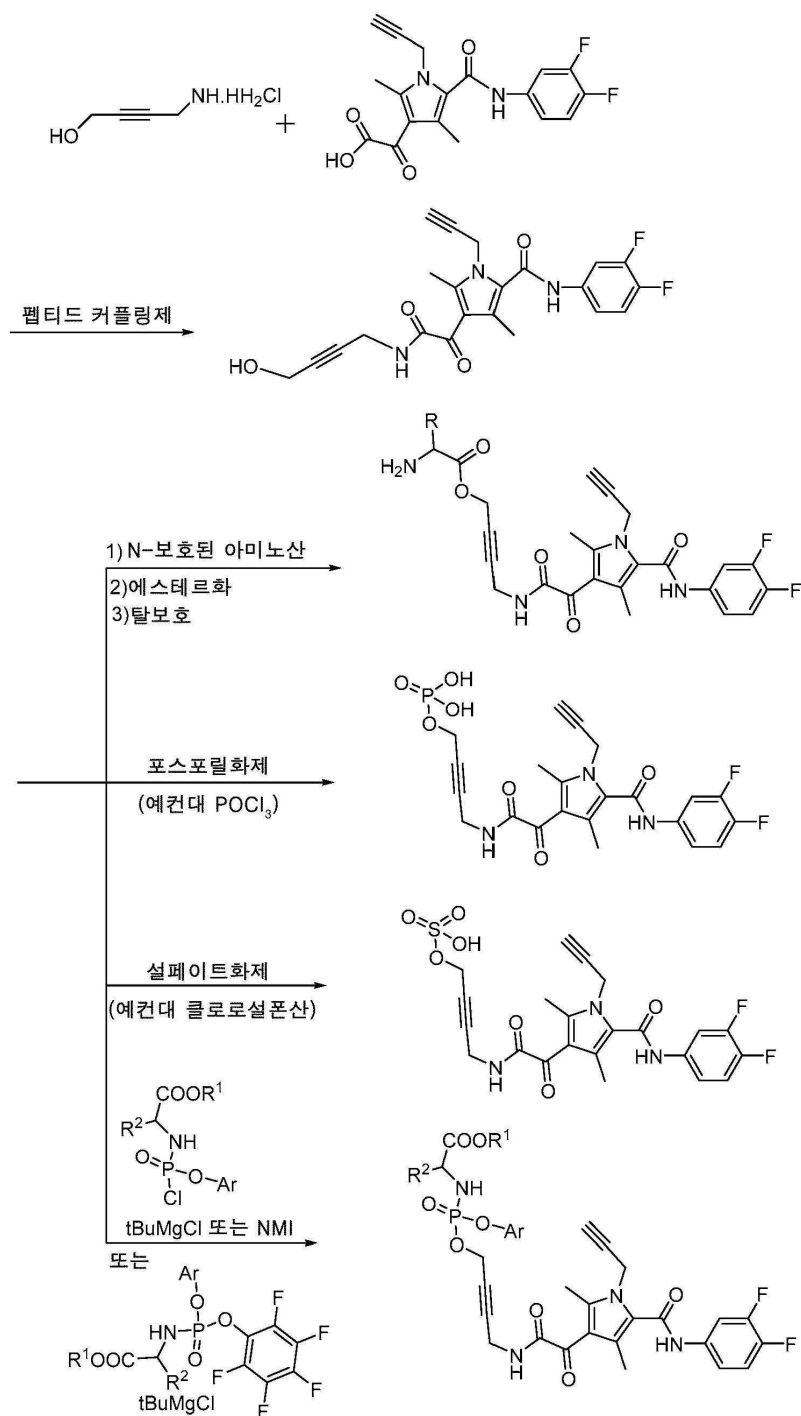


반응식 18: 화합물 B2, B3, B3B, B4, B5, B6, B6B, 및 B7의 합성

반응식 18에서 나타낸 바와 같이, B1은 예를 들어, 메틸 2-클로로-2-옥소아세테이트로 처리함에 의해 B2로 전환될 수 있다. B3으로 전환은 적절한 하이드록사이드 시약 예컨대 수산화리튬으로 또는 일부 경우에 에스테르가 벤질 에스테르인 경우 수소 가스 및 적합한 촉매로 수행될 수 있다. B3은 높은 온도에서 적합한 시약 예컨대 N,N'-디이소프로필카보디이미드 및 알킨 시약 B3B으로 처리에 의해 B4로 전환될 수 있다. 대안적으로, B3은 옥살릴 클로라이드로 처리되고, 위크업되고 B3B 및 적합한 염기 예컨대 2,6-디-tert부틸피리딘으로 처리되어 B4를 제공할 수 있다. B5로 가수분해는 적합한 시약 예컨대 수산화리튬에 의해 영향받을 수 있다. B6으로 전환은 적절한 아민 (예를 들어, R¹-NH₂) 및 아마이드 커플링 시약 예컨대 HATU의 첨가에 의해 일어난다. B6은 적절한 아닐린 또는 헤테로아릴 아민 (예를 들어 R⁴-NH₂) 및 커플링 시약 예컨대 HATU로 제2 아마이드 커플링이 따르는 높은 온도에서 적합한 시약 예컨대 수산화리튬으로 처리에 의해 원하는 B7로 전환될 수 있다. 대안적으로, B5는 시약 예컨대 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재에서 아닐린 또는 헤테로아릴 아민으로 처리되어 B6B를 제공할 수 있고, 그것에 뒤따르는 적절한 아민 및 커플링 시약 예컨대 HATU로 처리는 원하는 B7을 제공한다.

반응식 18A에서 나타낸 바와 같이, 에스테르, 예컨대 아미노산 에스테르, 설페이트, 포스페이트 및 포스포르아미데이트 종료된 알킨을 제공하는 것은 비교적 간단하다. 하이드록실 및 아민 모이어티 둘 모두로 작용화된 아세틸렌과 산의 반응은 알킨의 말단에 하이드록실 기의 정제로, 코어 분자에 아마이드 연결의 형성을 초래한다. 이 하이드록실 기는 그 다음 알려진 화합물질을 사용하여 에스테르화, 황산화, 또는 인산화될 수 있다.

대표적인 화합물로 아래에 도시되어 있지만, 알킨 상의 아민 모이어티와 반응하는 임의의 기가 적합하게는 보호되거나, 또는 이러한 기가 커플링 화학, 이 경우에, 아마이드화 화학이 수행된 후에 분자에 첨가되는 한, 합성은 본원에서 기재된 다른 화합물에 적용될 수 있다.



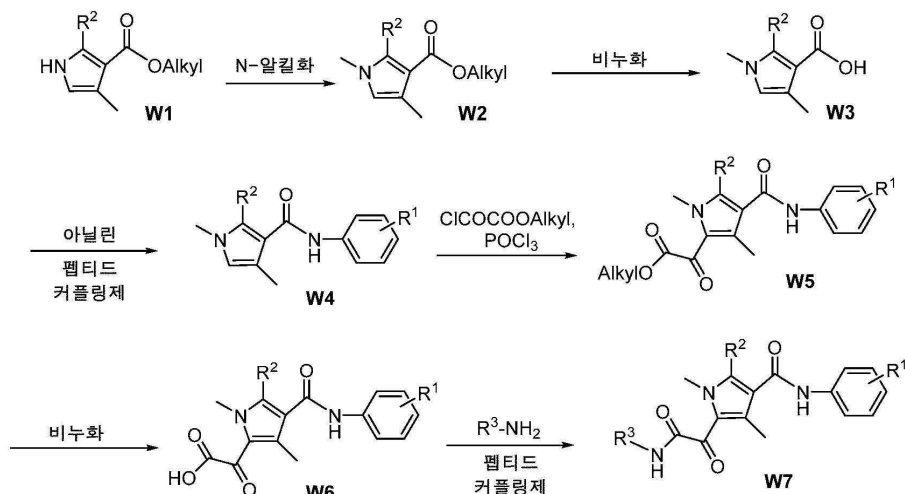
[0700]

[0701]

[0702]

반응식 18A: 에스테르, 설페이트, 포스페이트 및 포스포르아미데이트-종료된 아세틸렌의 합성.

반응식 18B에서 나타낸 바와 같이, W1은 적절한 알킬화제, 예컨대 MeI의 존재 하에 염기 예컨대 KOH와 반응에 의해 W2로 전환될 수 있다. W2는 그 다음 예를 들어 NaOH의 존재 하에 비누화되고 그 다음 커플링제 예컨대 HATU 및 염기 예컨대 DIPEA의 존재 하에 치환된 아닐린과 반응될 수 있다. W5로 W4의 전환은 적합한 시약 예컨대 옥살릴 클로라이드 또는 에틸2-클로로-2-옥소아세테이트에 의해 영향을 받을 수 있고 촉매 예컨대 알루미늄 클로라이드의 첨가를 요하거나 요하지 않을 수 있다. 적합한 시약 예컨대 수산화리튬을 통해 W6으로 가수분해는 커플링 시약 예컨대 HATU의 존재에서 적절한 아민 예컨대 프로파르길 아민의 커플링에 의한 W7의 제조에 뒤따른다.



반응식 18B: 화합물 W7의 합성.

중수소의 혼입:

HBV CAE, 호모 또는 헤테로 HBV CAE 이량체, 호모 또는 헤테로 HBV CAE 삼량체 상의 대사의 부위(들)에서 중수소로 수소의 단일 또는 다수의 대체 (탄소-수소 결합 대 탄소-중수소 결합)는 대사율을 둔화시킬 것이라는 것이 예상된다. 이는 비교적 더 긴 반감기, 및 신체로부터 더 느린 청소능을 제공할 수 있다. HBV CAE, 호모 또는 헤테로 HBV CAE 이량체 또는 호모 또는 헤테로 HBV CAE 삼량체의 느린 대사는 다른 물리적 또는 생화학적 특성이 영향을 받지 않으면서 치료제 후보에 추가의 이점을 부여할 것으로 예상된다.

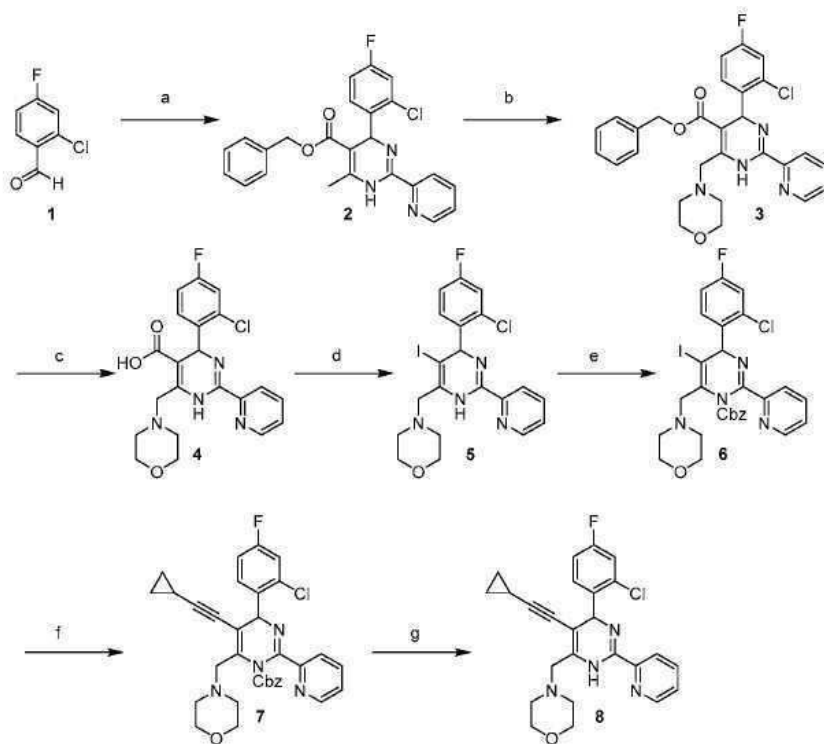
유기 유도체 안으로 중수소를 혼입시키는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 대표적인 방법은 문헌 [Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2007, 46, 7744-7765]에 개시되어 있다. 따라서, 이들 기술을 사용하여, 본원에서 기재된 HBV CAE, 호모 또는 헤테로 HBV CAE 이량체 또는 호모 또는 헤테로 HBV CAE 삼량체에 하나 이상의 중수소 원자를 제공할 수 있다.

특정 실시예

본 발명의 대표적인 특이적 화합물은 다음의 실시예 및 반응 순서에 따라 제조되었다; 실시예 및 반응 순서를 도시하는 다이어그램은 본 발명의 이해를 돕기 위해 예시로서 제공되고, 그 후에 이어지는 청구항에 제시된 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본 화합물은 또한 본 발명의 추가의 화합물을 생산하기 위해 후속 실시예에서 중간체로서 사용될 수 있다. 임의의 반응에서 수득된 수율을 최적화하기 위한 시도가 반드시 이루어지지 않는다. 당업자는 반응 시간, 온도, 용매 및/또는 시약에서 일상적인 변형을 통해 이러한 수율을 증가시키는 방법을 알고 있다.

무수 용매는 Aldrich Chemical Company, Inc. (위스콘신주 밀워키 소재) 및 EMD Chemicals Inc. (뉴저지주 김스타운 소재)로부터 구매되었다. 시약은 상업적 공급원으로부터 구매되었다. 달리 명시되지 않는 한, 실시예에 사용된 물질은 쉽게 이용가능한 상업적 공급자로부터 수득되거나 또는 화학적 합성의 당업자에게 알려진 표준 방법에 의해 합성되었다. ¹H 및 ¹³C NMR 스펙트럼은 실온에서 Bruker Ascend™ 400 MHz 푸리에 변환 분광계에서 얻어졌고 내부 테트라메틸실란으로부터 ppm 다운필드에 보고되었다. 중수소 교환, 탈커플링 실험 또는 2D-COSY는 양성자 할당을 확인하기 위해 수행되었다. 신호 다중도는 s (단일항), d (이중항), dd (이중항의 이중항), t (삼중항), q (사중항), br (넓은), bs (넓은 단일항), m (다중항)에 의해 제시된다. 모든 J 값은 Hz 단위이다. 질량 스펙트럼은 전기분무 기술을 사용하여 마이크로매스 플랫폼 LC 분광계 상에서 결정되었다. 분석적 TLC는 Sigma-Aldrich® 알루미늄 지지된 실리카겔 (25 μm) 플레이트 상에서 수행되었다. 칼럼 크로마토그래피는 실리카겔 상에서 또는 역상 고성능 액체 크로마토그래피를 통해 수행되었다.

[0711] 실시예 1



[0712]

[0713] 반응식 19

[0714] 시약 및 조건: a) i) 벤질 3-옥소부타노에이트, AcOH, *i*PrOH, 피페리딘, 50℃, 1 h; ii) 피리딘-2-카복사미딘 하이드로클로라이드, 125℃, 3 일; b) i) NBS, AcOH, DCE, 50℃, 30 min; ii) 모폴린, Et₃N, DMF, RT, 18 h; c) H₂, Pd/C, EtOH, RT, 1 h; d) NaI, Na₂CO₃, 옥손, MeOH/H₂O, 1 h, RT; e) CbzCl, KHMDS, THF, -78℃ 내지 RT, 15 h; f) 에틸닐사이클로프로판, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 4 h; g) BCl₃, DCM, -78℃, 3 h.

[0715] 벤질 4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-6-메틸-2-(피리딘-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트 (2)

[0716] 무수 이소프로판올 (60 mL) 중 2-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드 (6 g, 37.8 mmol), 피페리딘 (3 mL), 아세트산 (1 mL)의 현탁액에 벤질 3-옥소부타노에이트 (10.9 g, 56.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 가열한 후, 피리딘-2-카복사미딘 하이드로클로라이드 (5.96 g, 37.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 125℃에서 3일 동안 교반하고 그 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (50 mL)로 세정하여 화합물 2를 황색 고체로서 얻었다 (3.8 g, 8.7 mmol). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (dt, *J* = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 4.2, 2.3 Hz, 3H), 7.12 (dt, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 3H), 6.90 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H). MS (ESI): C₂₄H₂₀ClFN₃O₂에 대한 *m/z* [M+H]⁺ 계산치: 436.9, 실측치: 436.3, 438.4.

[0717] 4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-6-(모폴리노메틸)-2-(피리딘-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실산 (4)

[0718] 디클로로에탄 (30 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 2 (1.65 g, 3.7 mmol)의 용액에 50℃에서 *N*-브로모석신이미드 (0.67 g, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 티오황산나트륨 (50 mL)의 포화 용액에 부었다. 수성상을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)로 추출하고 조합된 유기층을 탄산나트륨의 포화 용액 (2 x 50 mL)으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 마침내 플래시 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)로 정제하여 원하는 브로마화된 중간체를 얻었다. *N,N*-디메틸포름아미드 (60 mL) 중 상기 중간체의 용액에 모폴린 (0.97 mL, 11.3 mmol) 및 트리에틸아민 (1.54 mL, 11.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 그 다음 염화암모늄의 포화 용액 (50 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고 조합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 농축 후 진공에서, 잔류물을 마침내

플래시 크로마토그래피 헥산/EtOAc로 정제하여 화합물 **3** (0.8 g, 1.5 mmol)을 황색 포움으로서 얻었다. EtOH (100 mL) 중 중간체 **3** (0.8 g, 1.5 mmol)의 용액에 5분 동안 아르곤으로 거품을 일으키고 후, 목탄상 팔라듐 10% (0.13 g)을 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 2시간 동안 수소의 분위기 하에 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하였다. 진공에서 농축하여 카복실산 유도체 **4** (0.64 g, 1.5 mmol)을 98% 수율로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.60 - 8.54 (m, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.84 (brs, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.18 (brs, 1H), 3.03 (brs, 1H), 2.72 (brs, 2H). MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClFIN}_4\text{O}_3$ 에 대한 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 431.9, 실측치: 431.4, 433.4.

[0719] 4-((6-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-아이오도-2-(피리딘-2-일)-3,6-디하이드로피리미딘-4-일)메틸)모폴린 (5)

[0720] 물 (35 mL) 및 메탄올 (35 mL) 중 카복실산 **4** (0.5 mg, 1.2 mmol), 요오드화나트륨 (0.87 mg, 5.8 mmol) 및 탄산나트륨 (184 mg, 1.7 mmol)의 현탁액을 교반하고 투명한 무색 용액이 수득될 때까지 초음파처리하였다. 광으로부터 보호된 상기 용액에 옥손 (159 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 20분 동안 실온에서 교반한 후, 티오황산나트륨 (50 mL)의 포화 용액을 첨가하였다. 그 다음 반응을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고; 조합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트: 8/2)로 정제하여 **5** (435 mg, 73% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.25 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.81 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.60 (d, J = 5.4 Hz, 4H). MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClFIN}_4\text{O}$ 에 대한 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 513.7, 실측치: 513.2.

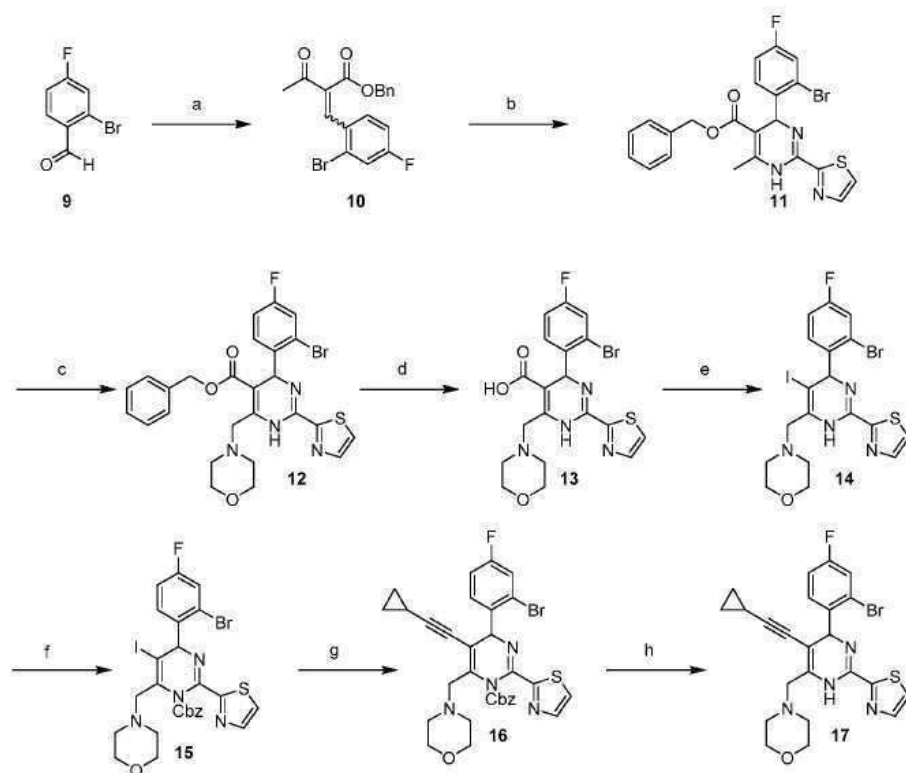
[0721] 벤질 4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-아이오도-6-(모폴리노메틸)-2-(피리딘-2-일)피리미딘-1(4H)-카복실레이트 (6)

[0722] THF (20 mL) 중 5-아이오도-디하이드로피리미딘 **5** (0.4 g, 0.8 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하고, KHMDS (THF 중 1M, 1.16 mL, 1.16 mmol) 및 벤질 클로로포르메이트 (0.22 mL, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반하고 그 다음 15시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 염화암모늄의 포화 용액 (50 mL)으로 킨칭하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고 잔류물을 실리카겔상 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트: 8/2)로 정제하여 **6**을 황색 고체로서 얻었다 (0.3 g, 0.5 mmol, 59%). ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 15.3, 7.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.12 (m, 7H), 6.89 (dd, J = 19.7, 7.9 Hz, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 2H), 3.77 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.64 - 3.47 (m, 2H), 2.66 (t, J = 4.6 Hz, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -111.32 (q, J = 7.1 Hz). MS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClFIN}_4\text{O}_3$ 에 대한 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 647.9, 실측치: 647.3, 649.3.

[0723] 4-((6-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-(사이클로프로필에틸)-2-(피리딘-2-일)-3,6-디하이드로피리미딘-4-일)메틸)모폴린 (8)

[0724] DMF (2 mL) 중 **6** (50 mg, 77 μmol), 요오드화구리 (3 mg, 15.4 μmol) 및 트리에틸아민 (30 μL , 232 μmol)의 용액에 5분 동안 아르곤으로 거품을 일으켰다. 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 이염화물 (5.4 mg, 8 μmol)의 첨가 후, 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음 반응을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 염화암모늄의 포화 용액 (50 mL)으로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 조 화합물 **7**을 얻었다. 디클로로메탄 (20 mL) 중 **7**의 용액에 붕소 삼염화물 (디클로로메탄 중 1M, 232 μL , 232 μmol)을 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 메탄올 (2 mL)로 킨칭하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH: 95/5)로 정제하여 화합물 **8** (10 mg, 22 μmol , 29%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.10 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 5.4, 3.0 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.76 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 2.52 (q, J = 4.1 Hz, 4H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 0.90 - 0.66 (m, 2H), 0.59 (dt, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 0.52 (dt, J = 6.1, 3.6 Hz, 1H). MS (ESI):

C₂₅H₂₅ClFN₄O에 대한 m/z [M+H]⁺ 계산치: 451.9, 실측치: 451.4, 453.3.



반응식 20

시약 및 조건: a) 벤질 3-옥소부타노에이트, *i*PrOH, AcOH, 피페리딘, RT, 24 h; b) 피리딘-2-카복사미딘 하이드로클로라이드, NMI, MeOH, 환류, 18 h; c) i) NBS, AcOH, DCE, 50°C, 30 min; ii) 모폴린, Et₃N, DMF, RT, 18 h; d) BCl₃, DCM, -78°C, 1 h; e) NaI, Na₂CO₃, 옥손, MeOH/H₂O, 1 h, RT; f) CbzCl, KHMDS, THF, -78°C 내지 RT, 15 h; g) 에틸닐사이클로프로판, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, MW, 90°C, 30 min; h) KOH, MeOH/THF, 0°C, 1 h.

벤질 2-(2-브로모-4-플루오로벤질리덴)-3-옥소부타노에이트 (10)

*i*PrOH (60 mL) 중 2-브로모-4-플루오로벤즈알데하이드 (5 g, 24.6 mmol)의 용액에 벤질 3-옥소부타노에이트 (5.2 g, 27.1 mmol), 피페리딘 (1 mL) 및 아세트산 (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 그 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)에 용해시키고 염화암모늄의 포화 용액 (50 mL) 및 탄산나트륨의 포화 용액 (50 mL)으로 세정하였다. 그 다음 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 오일을 플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc: 9:1)로 정제하여 화합물 10을 E 및 Z 이성질체의 2.3 / 1 혼합물로서 얻었다 (7.5 g, 19.9 mmol, 80%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 18H), 7.30 - 7.23 (m, 7H), 7.19 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 3H), 7.04 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 3H), 5.32 (s, 2H), 5.24 (s, 5H), 2.47 (s, 8H), 2.24 (s, 3H).

벤질 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-6-메틸-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트 (11)

THF (30 mL) 중 10 (2.54, 6.7 mmol), NMI (977 μL, 12.2 mmol) 및 티아졸-2-카복사미딘 하이드로클로라이드 (1 g, 6.1 mmol)의 용액을 18시간 동안 환류시켰다. 진공에서 농축한 후, 잔류물을 EtOAc (50 mL)에서 희석하고 유기층을 염화암모늄의 포화 용액 (50 mL)으로 세정하였다. 수성상을 마침내 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하고 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 진공에서 농축한 후, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc: 7/3)로 정제하여 화합물 10을 호변이성질체의 2.6/1 혼합물로서 얻었다 (1.5 g, 3.1 mmol, 50%). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.86 (d, *J* = 3.1 Hz, 4H), 7.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 7.37 - 7.24 (m, 21H), 7.16 - 7.06 (m, 8H),

6.97 (dtd, $J = 11.1, 8.3, 2.6$ Hz, 4H), 6.23 (s, 3H), 6.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.19 - 4.98 (m, 8H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (s, 8H). MS (ESI): $C_{22}H_{18}BrFN_3O_2S$ 에 대한 m/z $[M+H]^+$ 계산치: 487.4, 실측치; 486.3, 488.2.

[0732] 벤질 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-6-(모폴리노메틸)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로-피리미딘-5-카복실레이트 (12)

[0733] 디클로로에탄 (15 mL) 및 아세트산 (1.5 mL) 중 **11** (1.5 g, 3.1 mmol)의 용액에 50℃에서 *N*-브로모석신이미드 (0.55 g, 3.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 티오황산나트륨 (50 mL)의 포화 용액에 부었다. 수성상을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)로 추출하고 조합된 유기층을 탄산나트륨의 포화 용액 (2 x 50 mL)으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)로 정제하여 원하는 브로마화된 중간체를 얻었다. DMF (5 mL) 중 상기 중간체의 용액에 모폴린 (0.41 mL, 4.6 mmol) 및 트리에틸아민 (1.26 mL, 9.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 그 다음 염화암모늄의 포화 용액 (50 mL)에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고 조합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 진공에서 농축한 후, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)로 정제하여 화합물 **12** (0.75 g, 1.3 mmol, 43%)을 황색 포움으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.73 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 5H), 7.11 (dd, $J = 6.6, 2.9$ Hz, 2H), 6.95 (td, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.15 - 4.98 (m, 2H), 4.12 - 3.87 (m, 2H), 3.84 (dd, $J = 5.7, 3.7$ Hz, 4H), 2.63 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ -114.77.

[0734] 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-6-(모폴리노메틸)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실산 (13)

[0735] 디클로로메탄 (30 mL) 중 **12** (0.9 g, 1.6 mmol)의 용액에 붕소 삼염화물 (디클로로메탄 중 1M, 6.3 mL, 6.3 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 그 다음 MeOH (2 mL)로 켄칭하였다. 진공에서 농축한 후, 생성된 고체를 디에틸 에테르로 세정하여 화합물 **13**을 황색 고체로서 얻었다 (0.5 g, 1.0 mmol, 66%). ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.89 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.09 (brs, 5H), 3.72 (brs, 2H), 3.19 (brs, 2H). MS (ESI): $C_{19}H_{19}BrFN_4O_3S$ 에 대한 m/z $[M+H]^+$ 계산치: 481.4, 실측치; 481.3, 483.2.

[0736] 4-((6-(2-브로모-4-플루오로페닐)-5-아이오도-2-(티아졸-2-일)-3,6-디하이드로피리미딘-4-일)메틸)모폴린 (14)

[0737] 물 (8 mL) 및 메탄올 (8 mL) 중 카복실산 **13** (346 mg, 1.0 mmol), 요오드화나트륨 (750 mg, 5.0 mmol) 및 탄산나트륨 (106 mg, 1.0 mmol)의 현탁액을 교반하고 투명한 무색 용액이 수득될 때까지 초음파처리하였다. 광으로 부터 보호된 상기 용액에 OXONE (431 mg, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 20분 동안 실온에서 교반한 후, 티오황산나트륨 (50 mL)의 포화 용액을 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하고; 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축된 진공 하에. 잔류물을 실리카겔상 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트: 8/2)로 정제하여 **14** (290 mg, 68% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.62 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.02 (td, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.78 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 2.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ -113.92 (q, $J = 7.5$ Hz).

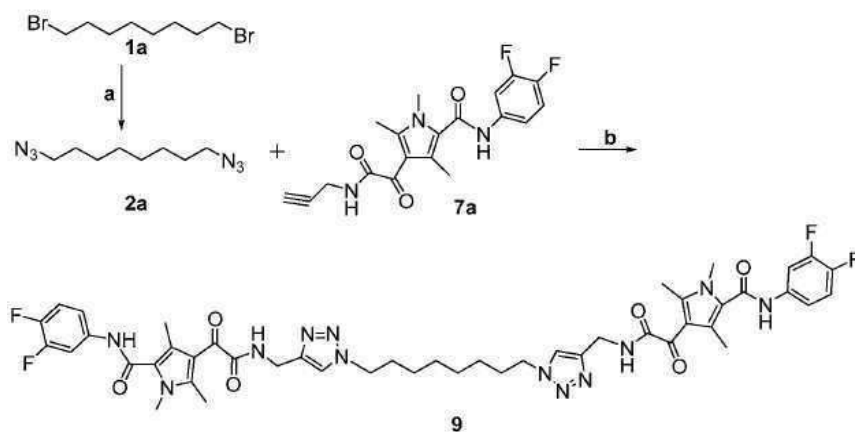
[0738] 벤질 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-5-아이오도-6-(모폴리노메틸)-2-(티아졸-2-일)피리미딘-1(4*H*)-카복실레이트 (15)

[0739] THF (10 mL) 중 5-아이오도-디하이드로피리미딘 **14** (0.15 g, 0.26 mmol)의 용액에 KHMDS (THF 중 1M, 0.53 mL, 0.53 mmol) 및 벤질 클로로포르메이트 (0.57 mL, 0.39 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하고 그 다음 15시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄의 포화 용액 (50 mL)으로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고 잔류물을 실리카겔상 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트: 8/2)로 정제하여 생성물 **15**를 황색 고체로서 얻었다 (0.11 g, 0.16 mmol, 59%). ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.85 (d, $J = 3.2$ Hz,

1H), 7.41 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.93 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 15.3, 3.0 Hz, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 2.51 (t, J = 4.6 Hz, 4H). MS (ESI): C₃₁H₂₉BrFN₄O₃S에 대한 m/z [M+H]⁺ 계산치: 636.5, 실측치: 635.4, 637.4.

[0740] 4-((6-(2-브로모-4-플루오로페닐)-5-(사이클로프로필에틸닐)-2-(티아졸-2-일)-3,6-디하이드로피리미딘-4-일)메틸)모폴린 (17)

[0741] DMF (2 mL) 중 15 (80 mg, 114 μmol), 요오드화구리 (2 mg, 11 μmol) 및 트리에틸아민 (47 μL, 344 μmol)의 용액에 5분 동안 아르곤으로 거품을 일으켰다. 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 이염화물(16 mg, 22 μmol)의 첨가 후, 반응을 30분 동안 마이크로파 조사 하에 90℃에서 가열하였다. 그 다음 반응을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 염화암모늄의 포화 용액 (50 mL)으로 세정하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 16 (0.02, 31 μmol, 27%)을 얻었다. MeOH (2 mL) 및 THF (2 mL) 중 중간체 16 (40 mg, 63 μmol)의 용액에 수산화칼륨 (2 mL) 중 20% 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 염화암모늄의 포화 용액으로 pH ~ 7로 중화시키고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트: 7/3)로 정제하여 화합물 17 (31 mg, 61 μmol, 98%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.47 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 2.51 (q, J = 4.1 Hz, 4H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.78 - 0.67 (m, 2H), 0.64 - 0.57 (m, 1H), 0.55 - 0.47 (m, 1H). MS (ESI): C₂₃H₂₃BrFN₄OS에 대한 m/z [M+H]⁺ 계산치: 502.4, 실측치: 501.3, 503.3.



[0742]

[0743] 반응식 21

[0744] 시약 및 조건: (a) NaN₃, DMF, 80℃, 24 h, 70%; e) CuSO₄·5H₂O, Na 아스코르베이트, 80℃, 마이크로파, 20 분, 50%.

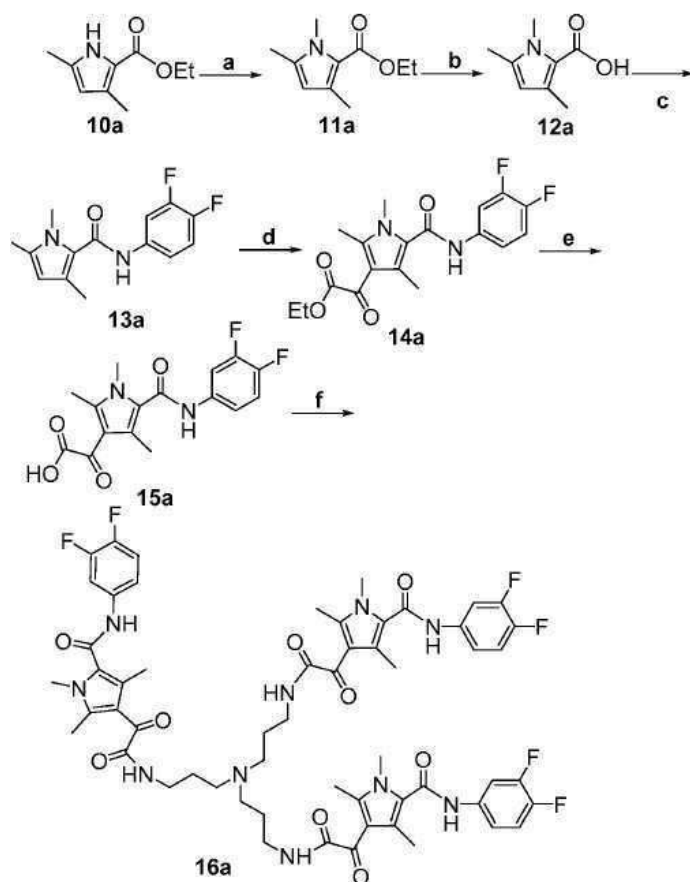
[0745] 1,8-디아지도옥탄 (2a)

[0746] DMF (3 mL) 중 화합물 1a (544 mg, 2 mmol)의 용액에 NaN₃ (400 mg, 6.2 mmol, 3.1 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하고 냉수로 쿨링하였다. 그 다음 수층을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 30:0 내지 3:1)로 정제하여 생성물 2a (275 mg, 70%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.28-3.25 (m, 4H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 8H).

[0747] 4,4'-(2,2'-(((옥탄-1,8-디일비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (9)

[0748]

H₂O / CH₃CN (0.3 mL/0.5 mL) 중 화합물 **2a** (8 mg, 0.13 mmol) 및 화합물 **7a** (37 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 CuSO₄·5H₂O (6 mg) 및 Na 아스코르베이트 (12 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 80℃에서 20 분 동안 마이크로파 조사 하에서 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 차가운 H₂O로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/ MeOH, 50:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 **9** (19 mg, 50%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 4.45 (s, 4H), 4.27 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 3.57 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 1.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.23-1.19 (m, 8H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -135.95 (t, *J* = 12.25 Hz), δ -142.57 (t, *J* = 11.08 Hz). MS (ESI): C₄₆H₅₁F₄N₁₂O₆에 대한 *m/z* [M+H]⁺ 계산치: 944.0, 실측치: 943.7.



[0749]

[0750]

반응식 22

[0751]

시약 및 조건: (a) NaOH, MeI, DMSO, rt, 12 h, 94%; (b) 20% NaOH, EtOH, 100℃, 6 h, 40%; (c) 디플루오로아닐린, HATU, DIPEA, DMF, 80℃, 24 h; (d) ClCOCOOEt, AlCl₃, DCM, 0℃ 내지 실온, 16 h, 72%; (e) 5% NaOH, MeOH, rt, 15 min, 70%; (f) 트리스(3-아미노프로필)아민, CDI, DMF, rt, 24 h, 40%.

[0752]

에틸 1, 3, 5-트리메틸-1H-피롤-2-카복실레이트 (**11a**)

[0753]

무수 DMSO (120 mL) 중 **10a** (10.4 g, 62.2 mmol)의 용액에 KOH (10.5 g, 186.6 mmol)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. MeI (26.5 g, 186.6 mmol)을 천천히 첨가하여 온도를 25℃ (빙욕 제어) 하에 유지하였다. MeI의 첨가 후, 빙욕을 제거하여 반응을 실온에서 교반되도록 하였다. 6시간 동안 교반하였다. 얼음 (400 mL)이 있는 냉수를 첨가하고 혼합물을 Et₂O (4 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산/EtOAc (20:1 내지 3:1)를 사용하

는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 **11a** (83%, 9.4 g)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (s, 1H), 4.28 (dd, J = 14.2 Hz, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 에 대한 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 182.2, 실측치; 182.5.

[0754] 1, 3, 5-트리메틸-1H-피롤-2-카복실산 (**12a**)

[0755] EtOH (100 mL) 중 **11a** (3 g, 72 mmol)의 용액에 NaOH 20% (70 mL)을 첨가하였다. 반응을 6시간 동안 100°C에서 가열하였다. EtOH를 진공 하에 증발시키고 혼합물을 DCM (3 x 30 mL)로 세정하였다. 수성층을 주의하여 1M HCl로 pH 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 DCM (3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 고체를 차가운 Et_2O 로 세정하여 **12a**를 61% 수율 (6.7 g)로 핑크색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.88 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 에 대한 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 154.1, 실측치; 154.5.

[0756] N-(3, 4-디플루오로페닐)-1, 3, 5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 (**13a**)

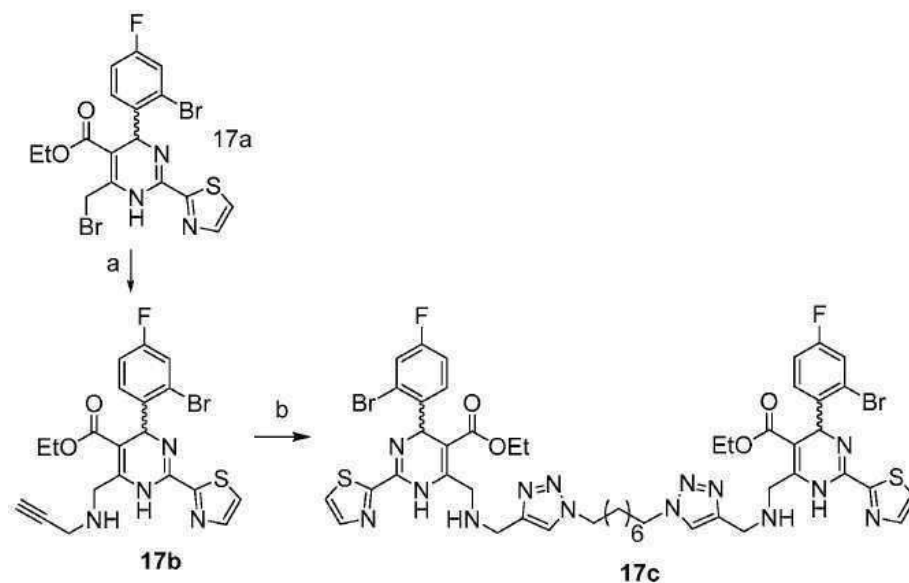
[0757] DMF (20 mL) 중 **12a** (2.9 g, 18.9 mmol)의 용액에 3, 4-디플루오로아닐린 (4.5 mL, 22.7 mmol), HATU (8.6 g, 22.7 mmol) 및 DIPEA (6.6 mL, 37.8 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 2일 동안 60°C에서 가열하였다. 그 다음 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 1M HCl, 물 및 염수로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산/EtOAc (8:2)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **13a**를 37% 수율로 얻었다 (1.85 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$: 264.1, 실측치; 265.5.

[0758] 2-(5-((3,4-디플루오로페닐) 카바모일)-1, 2, 4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세트산 (**15a**)

[0759] DCM (30 mL) 중 **13a** (860 mg, 3.26 mmol)의 용액에 에틸 옥살릴클로라이드 (980 μL , 8.80 mmol) 및 AlCl_3 (1.08 g, 8.15 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 부서진 얼음에 부었다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 조합된 유기층을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여과물을 농축시키고 수득한 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. EtOH 중 조(crude) **14a**의 용액에 NaOH 10 % (25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. EtOH를 진공 하에 증발시키고 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 수성층을 1M HCl로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 고체를 Et_2O 로 세정하여 **15a**를 59% 수율 (646 mg)로 2개의 단계에 걸쳐 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.13 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.04 - 7.71 (m, 1H), 7.59 - 7.28 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 337.1, 실측치; 337.5.

[0760] 4,4',4''-(2,2',2''-((니트릴로트리스(프로판-3,1-디일))트리스(아잔디일))트리스(2-옥소아세틸))트리스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (**16a**)

[0761] 무수 DMF (5 mL) 중 **15a** (75 mg, 0.22 mmol)의 용액에 CDI (72 mg, 0.45 mmol) 실온에서 교반하였다. 15분 후, 트리 (3-아미노프로필) 아민 (25 mg, 0.13 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 H_2O (20 mL)로 침출하고 CHCl_3 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH (30:1- 5:1)를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **16a**를 40% 수율로 얻었다 (34 mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.32 (s, 3H), 8.62 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 6H), 3.50 (s, 9H), 3.17-3.12 (m, 6H), 2.39-2.36 (m, 6H), 2.30 (s, 9H), 2.15 (s, 9H), 1.58-1.55 (m, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.22 (m), δ -144.30 (m). MS (ESI): $\text{C}_{57}\text{H}_{61}\text{F}_6\text{N}_{10}\text{O}_9$ 에 대한 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치: 1144.2, 실측치; 1144.5.



반응식 23

시약 및 조건: a) 프로파르길아민, Et₃N, DMF, rt, 1 h; b) 디아지도옥탄, 나트륨 아스코르베이트, CuSO₄·5H₂O, ACN/H₂O, rt, 2 h;

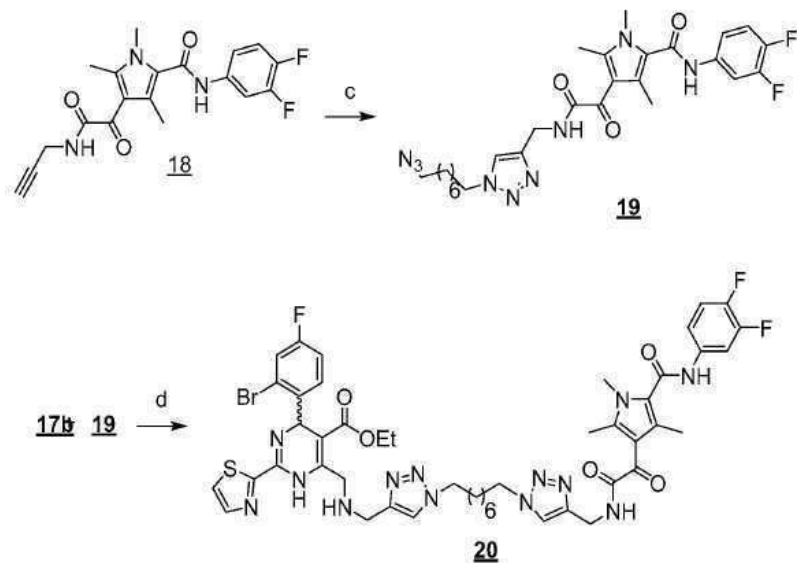
에틸 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-6-((프로프-2-인-1-일아미노)메틸)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트 (17b).

프로파르길아민 (0.09 mL, 1.34 mmol) 및 트리메틸아민 (0.25 mL, 1.78 mmol)을 DMF (15 mL) 중 화합물 17a (450 mg, 0.89 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 물에 부었고 AcOEt로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (6:4 Hex:AcOEt)로 정제하여 화합물 17b (190 mg, 85%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.95 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.34 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 163.1, 162.6, 160.1, 147.2, 144.2, 143.1, 140.0, 130.6 (d, *J* = 8.5 Hz), 123.0, 120.0 (d, *J* = 24.2 Hz), 114.9 (d, *J* = 20.8 Hz), 97.33, 81.16, 72.29, 59.84, 58.73, 46.78, 38.42, 14.17. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -113.5.

디에틸 6,6'-((((옥탄-1,8-디일비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스-(아잔디일))비스(메틸렌))비스(4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트) (17c).

아세트니트릴 (8 mL) 및 H₂O (6 mL) 중 화합물 17b (136 mg, 0.30 mmol), 1,8-디아지도옥탄 (23 mg, 0.12 mmol), CuSO₄·5H₂O (90 mg, 0.36 mmol), 나트륨 아스코르베이트 (142 mg, 0.72 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 pH 9의 NH₄OH/NH₄Cl의 용액으로 2회 세정하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (95:5 DCM:MeOH)로 정제하여 화합물 17c (22 mg, 17%)를 2개의 이성질체 (비 85:15)의 혼합물로서 얻었다. 주요 화합물의 NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (s, 1H), 7.90-7.77 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.41 (m, 4H), 7.37-7.20 (m, 4H), 7.08-6.92 (2H), 6.16 (s, 2H), 4.82 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.38-4.12 (m, 6H), 4.12-3.94 (m, 4H), 3.72 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.99-1.70 (m, 6H), 1.38-1.18 (m, 11H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 166.3, 160.2, 151.3, 143.9, 143.1, 131.5, 130.8, 124.5,

123.2, 122.4, 120.8, 120.0, 115.7, 115.2, 109.6, 59.9, 58.9, 58.6, 52.4, 51.8, 50.4, 47.6, 45.0, 37.4, 30.3, 28.8, 28.8, 26.5, 14.3, 14.3. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -110.8, -113.5.



[0770] 반응식 24

[0771] 시약 및 조건: c) 디아지도옥탄, 나트륨 아스코르베이트, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C 마이크로파, 20 min; d) 나트륨 아스코르베이트, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, rt, 1 h

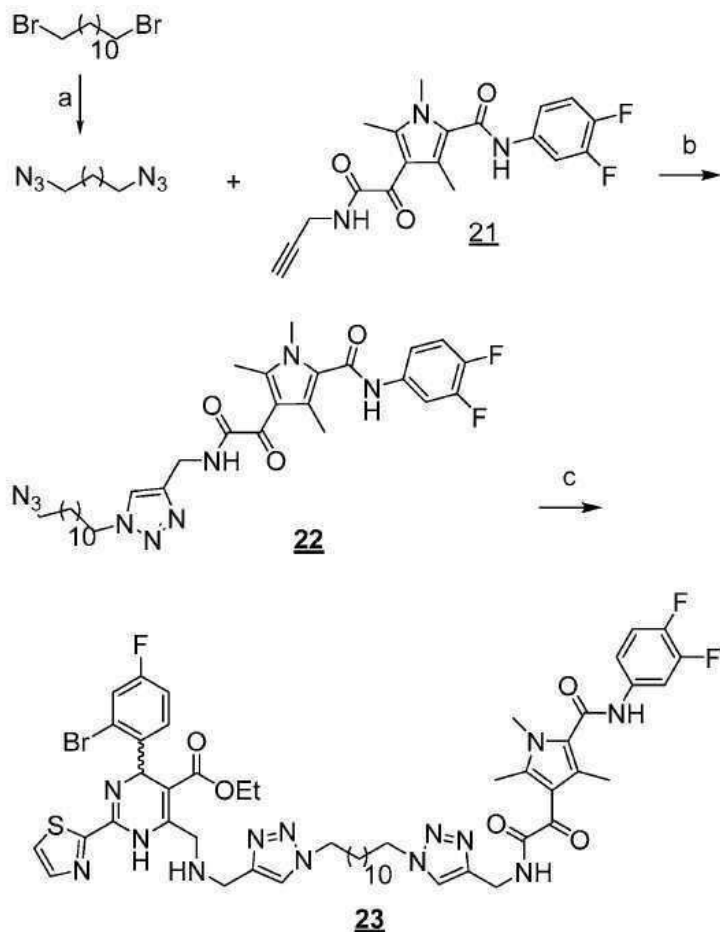
[0772] 4-(2-(((1-(8-아지도옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-2-옥소아세틸)-N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 (19).

[0773] 아세토니트릴 (1 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 18 (40 mg, 0.10 mmol), 1,8-디아지도옥탄 (30 mg, 0.15 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4 mg), 나트륨 아스코르베이트 (8 mg)의 혼합물을 80°C 에서 20분 동안 마이크로파 조사 하에서 교반하였다. 혼합물을 AcOEt 로 희석하고 NaCl 의 포화 용액으로 세정하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (98:2 $\text{DCM}:\text{MeOH}$)로 정제하여 19 (24 mg, 42%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 8H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 186.7, 164.7, 160.2, 143.8, 142.0, 126.2, 123.5, 122.3, 117.9, 117.3, 115.6, 109.9, 109.7, 51.5, 50.5, 35.1, 32.5, 30.3, 29.0, 28.9, 28.9, 26.7, 26.5, 12.5, 12.2. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -135.4 내지 -135.5 (m), -142.2 내지 -142.3 (m). LC-MS (ESI) m/z : 570.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0774] 에틸 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-6-((((1-(8-(4-((2-(5-((3,4-디플루오로페닐)-카바모일)-1,2,4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세트아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트. (20)

[0775] 아세토니트릴 (2 mL) 및 H_2O (1.5 mL) 중 화합물 17b (19 mg, 0.04 mmol), 화합물 19 (24 mg, 0.04 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (42 mg, 0.17 mmol), 나트륨 아스코르베이트 (50 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 으로 희석하고 pH 9의 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 의 용액으로 2회 세정하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (95:5 $\text{DCM}:\text{MeOH}$)로 정제하여 화합물 20을 황색 고체로서 얻었다 (19 mg, 43%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H),

7.33-7.28 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.65-4.60 (m, 2H), 4.35-4.10 (m, 6H), 4.04-3.95 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.91-1.76 (m, 4H), 1.32-1.17 (m, 8H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 187.4, 186.6, 173.8, 166.2, 164.7, 163.2, 160.1, 146.1, 143.8, 143.0, 141.9, 134.29, 130.7, 130.7, 126.1, 123.4, 123.1, 122.2, 122.0, 120.1, 117.7, 117.4, 117.2, 115.6, 109.8, 109.6, 97.0, 59.8, 58.7, 50.3, 50.2, 47.5, 46.1, 44.9, 35.07, 32.3, 30.1, 30.0, 28.5, 28.4, 26.1, 26.1, 14.2, 12.3, 12.2. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -110.8, -113.4, -135.6, -142.3.



[0776]

[0777]

반응식 25

[0778]

시약 및 조건: e) NaN_3 , DMF, 80°C , 18 h; f) 나트륨 아스코르베이트, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C 마이크로파, 20 min; d) 17b, 나트륨 아스코르베이트, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, rt, 1h;

[0779]

1,12-디아지도도데칸

[0780]

아지드화나트륨 (590 mg, 9.1 mmol)을 DMF (4 mL) 중 1,12-디브로모도데칸 (600 mg, 1.83 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 80°C 에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 헥산으로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 1,12-디아지도도데칸을 무색 액체로서 얻었다 (420 mg, 91%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 16H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 51.4, 29.5, 29.4, 29.1, 28.9, 26.7.

[0781]

4-(2-(((1-(12-아지도도데실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-2-옥소아세틸)-N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 (22).

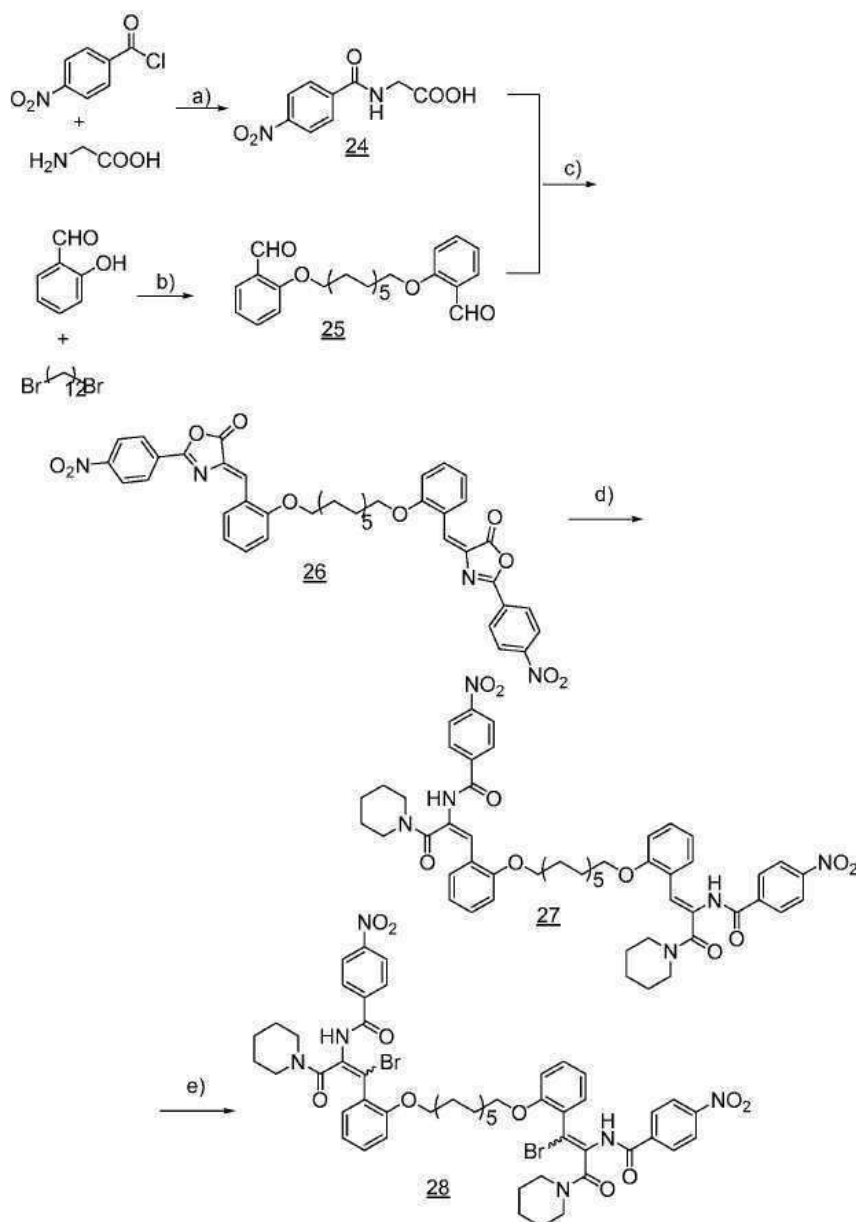
[0782]

아세토니트릴 (1 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 21 (50 mg, 0.13 mmol), 1,12-디아지도도데칸 (68 mg, 0.27 mmol),

CuSO₄·5H₂O (4 mg), 나트륨 아스코르베이트 (8 mg)의 혼합물을 80℃에서 20분 동안 마이크로파 조사 하에서 교반하였다. 혼합물을 AcOEt로 희석하고 NaCl의 포화 용액으로 세정하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (98:2 DCM:MeOH)로 정제하여 **22**를 오일로서 얻었다 (44 mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 12.1, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.12 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 16H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 186.7, 165.0, 160.2, 151.3 (d, *J* = 13.2 Hz), 148.9 (d, *J* = 13.1 Hz), 148.2 (d, *J* = 12.8 Hz), 145.8 (d, *J* = 12.7 Hz), 143.7, 141.8, 134.4 (dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz), 126.3, 123.4, 122.3, 117.6, 117.2 (d, *J* = 18.1 Hz), 115.6 (dd, *J* = 5.8, 3.6 Hz), 109.7 (d, *J* = 21.8 Hz), 51.5, 50.5, 34.9, 32.3, 30.3, 29.4, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 29.0, 28.8, 26.7, 26.5, 12.2, 12.1. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -135.56 내지 -135.73 (m), -142.32 내지 -142.48 (m). LC-MS (ESI) *m/z*: 626.4 [M+H]⁺.

[0783] 에틸 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-6-((((1-(12-(4-((2-(5-((3,4-디플루오로페닐)-카바모일)-1,2,4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세트아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)도데실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트 (23).

[0784] 아세트니트릴 (4 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 화합물 **17b** (31 mg, 0.07 mmol), 화합물 **22** (43 mg, 0.07 mmol), CuSO₄·5H₂O (70 mg, 0.28 mmol), 나트륨 아스코르베이트 (83 mg, 0.42 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 NH₄OH/NH₄Cl (pH 9)의 용액으로 2회 세정하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (96:4 DCM:MeOH)로 정제하여 화합물 **23**을 황색 고체로서 얻었다 (15 mg, 19%). 2개의 이성질체가 NMR (비 9:1)에 의해 관찰되고, 주요 이성질체만이 기재된다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 12.2, 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.35-4.28 (m, 4H), 4.27-4.12 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.32-1.19 (m, 16H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 186.6, 164.5, 160.1, 143.7, 141.9, 134.3, 130.6, 126.1, 123.4, 122.2, 121.9, 117.8, 117.3 (d, *J* = 18.4 Hz), 115.4, 114.9, 109.7 (d, *J* = 21.8 Hz), 50.4, 50.4, 35.0, 32.4, 30.2, 29.3, 29.3, 29.2, 28.9, 28.9, 26.4, 26.4, 14.2, 12.4, 12.2. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -110.8, -113.5, -135.4 내지 -135.5 (m, F), -142.2 내지 -142.3 (m, F).



반응식 26

시약 및 조건: a) i) NaOH aq, 0℃, 30 min; ii) 농축 HCl; b) K₂CO₃, DMF, 60℃, 24 h; c) AcONa, Ac₂O, 100℃, 2 h; d) 피페리딘, CHCl₃, rt, 2 h; e) Br₂, CaCO₃, CHCl₃, rt, 24 h.

2-(4-니트로벤즈아미도)아세트산 (24)

10 mL의 10% 수산화나트륨 용액 중 글리신 (0.963 g, 12.8 mmol)의 용액에 4-니트로벤조일 클로라이드 (2 g, 10.7 mmol)을 첨가하였다. 반응을 30분 동안 0℃에서 교반하고 그 다음 1 M HCl 용액을 첨가하여 산성화하였다. 침전된 고체를 여과 제거하고 고체를 물로부터 재결정하여 24를 황색 고체로서 얻었다 (1.8 g, 75%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.72 (s, 1H), 9.21 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO): δ 171.1, 165.0, 149.2, 139.5, 128.8, 123.7, 41.4, 40.1.

2,2'-(도데칸-1,12-디일비스(옥시))디벤즈알데하이드 (25)

12 mL의 DMF 중 1,12-디브로모도데칸 (1.34 g, 4.09 mmol), 살리실알데하이드 (1 g, 8.18 mmol) 및 K₂CO₃ (1.13g, 8.18 mmol)의 용액을 24시간 동안 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 물로 토크하였다. AcOEt로 추출한

후, 조합된 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 95:5)를 통해 정제하여 **25**를 백색 고체로서 얻었다 (750 mg, 56%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.52 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.53 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.9 Hz, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 4H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.88 - 1.83 (m, 4H), 1.54 - 1.43 (m, 4H), 1.37 - 1.30 (m, 13H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 190.0, 161.7, 136.0, 128.3, 125.0, 120.8, 112.6, 68.7, 29.7, 29.4, 29.2, 26.2; SM (IS): m/z = 411 [M + 1];

[0792] (4Z,4'E)-4,4'-(((도데칸-1,12-디일비스(옥시)))비스(2,1-페닐렌))비스(메타닐일리덴))비스(2-(4-니트로페닐)옥사졸-5(4H)-온) (26)

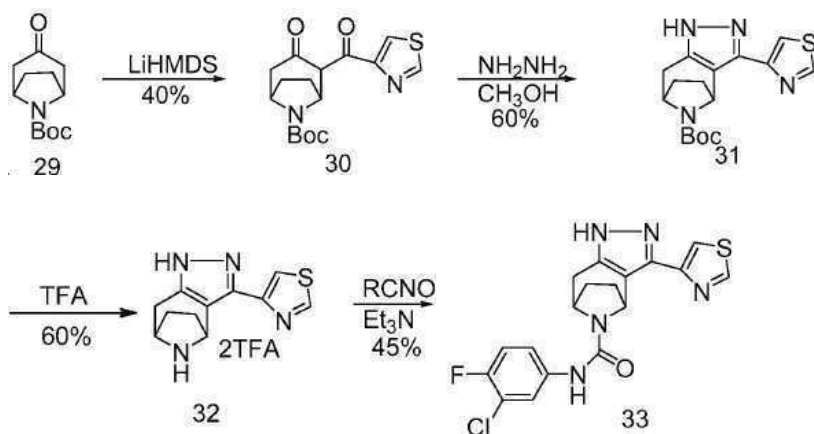
[0793] **25** (0.552 g, 1.34 mmol), 2-(4-니트로벤즈아미도)아세트산 (**24**) (0.652 mg, 2.68 mmol), 아세트산나트륨 (0.22 g, 2.69 mmol) 및 아세트산 무수물 (0.6mL)의 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 에탄올로 분쇄하고, 물로 세정하고, 그 다음 진공 하에 건조시켜서 **26**을 황색 고체로서 얻었다 (0.8 g, 76%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.82 (d, J = 7.6Hz, 2H), 8.34 (q, J = 8.7 Hz, 8H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 2.08 - 1.71 (m, 4H), 1.71 - 1.36 (m, 4H), 1.50 - 1.34 (m, 13H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 167.1, 160.9, 159.5, 150.3, 134.0, 133.2, 131.7, 131.6, 129.1, 129.1, 124.2, 122.5, 121.0, 112.0, 69.0, 29.6, 29.4, 29.2, 26.2. **SM (IS)**: m/z = 787 [M + 1]; HRMS

[0794] *N,N'*-(((1E,1'E)-((도데칸-1,12-디일비스(옥시)))비스(2,1-페닐렌))비스(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로프-1-엔-2,1-디일))비스(4-니트로벤즈아미드) (27)

[0795] 클로로포름 (3 ml) 중 **26** (0.8 g, 1.01 mmol)의 용액에 클로로포름 (2 ml) 중 피페리딘 (0.2 ml, 2.035 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 진공 하에서 휘발성물질을 제거한 후, 조 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH 99:1 내지 95:5)를 통해 정제하여 **27**을 황색 고체로서 얻었다 (710 mg, 73%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.10 (s, 2H), 8.10 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.02 - 6.94 (m, 4H), 6.31 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.49 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.66 (dt, J = 18.8, 6.7 Hz, 12H), 1.36 (q, J = 7.1 Hz, 5H), 1.29 - 1.17 (m, 15H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 163.8, 155.9, 149.5, 138.6, 130.1, 129.7, 128.8, 123.5, 123.3, 121.0, 117.6, 113.1, 69.5, 49.3, 43.4, 29.6, 29.4, 29.3, 26.1, 25.8, 25.5, 24.8; SM (IS): m/z = 957 [M + 1]; HRMS

[0796] *N,N'*-(((도데칸-1,12-디일비스(옥시)))비스(2,1-페닐렌))비스(1-브로모-3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로프-1-엔-2,1-디일))비스(4-니트로벤즈아미드) (28)

[0797] 클로로포름 (1 ml) 중 **27** (0.3 g, 0.313 mmol)의 용액에 클로로포름 (1 ml) 중 Br_2 (0.1 mg, 0.626 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 진공 하에서 휘발성물질을 제거한 후, 조 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (DCM/헥산/MeOH 80/20/1 내지 80/20/5)를 통해 정제하여 **28**을 황색 고체로서 얻었다 (40 mg, 9%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.44 (s, 2H), 8.33 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.35 - 7.26 (m, 4H), 6.96 - 6.88 (m, 4H), 4.01 (dt, J = 6.3, 3.9 Hz, 4H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 4H), 3.16 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.80 (p, J = 6.3 Hz, 4H), 1.66 (dt, J = 18.8, 6.3 Hz, 8H), 1.41 (q, J = 5.5, 3.9 Hz, 5H), 1.30 - 1.21 (m, 15H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 162.2, 157.2, 150.2, 138.4, 131.5, 131.2, 130.7, 128.8, 124.1, 120.3, 111.5, 110.2, 68.3, 47.8, 42.7, 29.7, 29.4, 29.3, 26.3, 25.2, 25.0, 24.3; SM (IS): m/z = 1115 [M + 1]; HRMS



반응식 27 (R = 3-클로로, 4-플루오로페닐)

(Tert-부틸(1S,5R)-3-옥소-2-(티아졸-4-카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트) (30)

THF (14 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-옥소-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 **29** (1.05 g, 4.66 mmol)의 용액에 -75°C에서 LiHMDS (THF 중 1.5 M, 4.6 mL, 6.9 mmol)을 첨가하였다. 이 온도에서 30분 후, 티아졸-4-카보닐 클로라이드 (0.7 g, 4.74 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -75°C에서 2시간 동안 교반하고, 염화암모늄의 포화 용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 그리고 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트, 100/30 내지 100: /50)를 통해 정제하여 **30**을 백색 고체로서 얻었다 (0.75 g, 48%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.86 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.40 및 2.35 (2s, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.02-2.04 (m, 1H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.25-1.52 (m, 10H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 197.8, 169.8, 168.7, 154.6, 152.47, 125.5, 114.0, 79.7, 55.6, 52.5, 51.5, 44.0, 34.8, 29.4, 28.3. LC-MS m/z(M+H)⁺: 337.4.

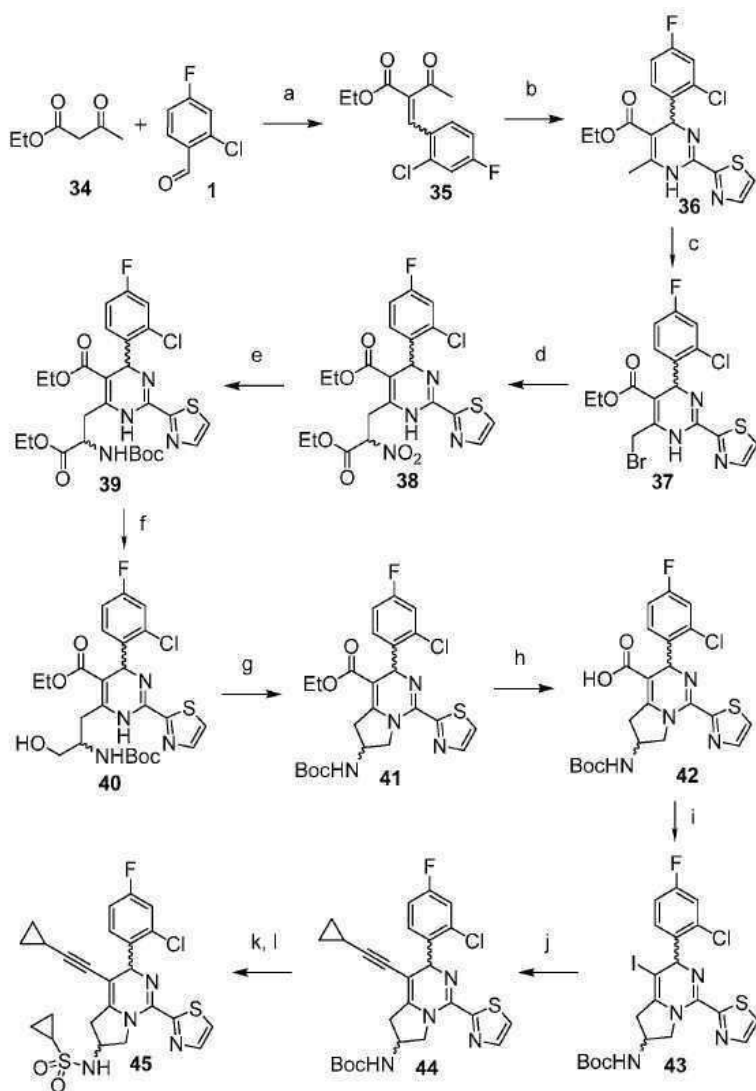
(Tert-부틸(4S,7R)-3-(티아졸-4-일)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4,7-ep이미노사이클로헥타[c] 피라졸-9-카복실레이트) (31)

MeOH 중 **30** (200 mg, 0.59 mmol)의 용액에 하이드라진 일수화물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올 v/v; 100:1 내지 100:10)를 통해 정제하여 **31**을 백색 고체로서 얻었다 (170 mg, 86%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.97 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.24-3.38 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.88 (t, J = 10 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.35-1.44 (m, 10H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.1, 153.5, 146.5, 144.2, 132.7, 118.4, 113.0, 79.7, 51.4, 34.7, 30.9, 29.2, 28.4. LC-MS m/z (M+H)⁺: 333.4.

((4S,7R)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-(티아졸-4-일)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4,7-ep이미노사이클로 헥타[c]피라졸-9-카복사미드) (33)

디클로로메탄 (3 mL) 중 **31** (200 mg, 0.6 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (3 mL)로 동시 증발시키고, 에테르 (2 mL x 2)로 세정하여 **32**를 백색 고체로서 얻었다 (0.23 g, 85%). 디클로로메탄 (2 mL) 중 **32** (0.23 g, 0.5 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.28 mL, 2 mmol) 및 3-클로로-4-플루오로페닐 이소시아네이트 (0.09 g, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 물 (3 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 및 염화나트륨의 포화 용액으로 세정하고, 그리고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올 (v/v) = 100: 1 내지 100: 10)를 통해 정제하여 **33**을 백색 고체로서 얻었다 (0.13 g, 65%). ¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O, 400 MHz): δ 9.18 및 9.22 (2s, 1H), 7.83 및 7.90 (2s, 1H), 7.69(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.28

(m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.67 (m, 1H). ^{19}F -NMR(DMSO- d_6 , 376 MHz): δ 125.4. ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 154.6, 153.7, 151.0, 145.8, 141.1, 137.8, 136.6, 131.1, 120.9, 119.7, 118.7, 116.7, 113.8, 52.1, 51.5, 35.1, 31.6, 29.1. LC-MS m/z (M+H) $^+$: 404.3



반응식 28:

시약 및 조건: a) 피페리딘, AcOH, *i*PrOH, 24 h; b) 티아졸-2-카복시이미드아미드 하이드로클로라이드, NMI, THF, 60°C, 65 h; c) N-브로모석신이미드, 1,2-DCE, 55°C, 2 h; d) 에틸 노트로아세테이트, Cs₂CO₃, DMF, rt, 1.5 h; e) H₂, 라니 Ni, Boc₂O, EtOH, rt, 48 h; f) NaBH₄, EtOH, 50°C, 4 h; g) 메탄설포닐 클로라이드, Et₃N, DCM, 40°C, 24 h; h) NaOH, EtOH/H₂O 1:1, 60°C, 48 h; i) 요오드화나트륨, Na₂CO₃, 옥손, MeOH/H₂O 1:1, rt, 18 h; j) 사이클로프로필아세틸렌, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, rt, 4 h; k) HCl/디옥산 4M, DCM, rt, 18 h; l) 사이클로프로판설포닐 클로라이드, 피리딘, rt 4 h.

에틸 2-(2-클로로-4-플루오로벤질리덴)-3-옥소부타노에이트 (35).

이소프로판올 (50 mL) 중 2-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드 (5 g, 31.5 mmol)의 용액에 에틸 3-옥소부타노에이트 (4.83 mL, 37.9 mmol), 피페리딘 (0.62 mL, 6.3 mmol) 및 아세트산 (0.9 mL, 15.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 그 다음 잔류물을 AcOEt (100 mL)로 희석하고 Na₂CO₃의 포화 용액으로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (9:1 Hex:AcOEt)로 정제하여 35를 이성질체의 6:4 혼합물로서 얻었다 (6.56 g, 77%). ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 0.4H), 7.80 (s, 0.6H), 7.46 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 0.6H), 7.35 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 0.4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 0.8H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 1.2H), 2.46 (s, 1.8H), 2.26 (s, 1.2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 1.2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 1.8H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 202.1, 194.5, 166.8, 164.6, 164.5, 163.9, 162.1, 161.9, 137.0, 136.6, 136.4, 135.9 (d, J = 10.5 Hz), 135.6 (d, J = 10.4 Hz), 131.5 (d, J = 9.1 Hz), 130.7 (d, J = 9.1 Hz), 128.3 (d, J = 3.8 Hz), 128.0 (d, J = 3.7 Hz), 117.5 (d, J = 24.9 Hz), 117.5 (d, J = 24.9 Hz), 114.6 (d, J = 21.4 Hz), 114.5 (d, J = 21.5 Hz), 61.8, 61.8, 31.3, 26.8, 14.1, 13.9. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -107.3 내지 -107.4 (m, F), -107.7 내지 -107.7 (m, F). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClFO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 271.0459; 실측치 271.0526.

[0812] 에틸 4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-6-메틸-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트 (36).

[0813] THF (70 mL) 중 화합물 **35** (6.56 g, 24.2 mmol), 티아졸-2-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드 (4.74 g, 29.1 mmol) 및 *N*-메틸이미다졸 (3.84 mL, 48.4 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 60°C에서 65시간 동안 교반 하였다. 그 다음 혼합물을 NH_4Cl (200 mL)의 수용액에 부었고 AcOEt (3x50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (7:3 Hex:AcOEt)로 정제하여 화합물 **36**을 황색 고체로서 얻었다 (8.56 g, 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J = 3.1 Hz, 0.25H), 7.80 (d, J = 3.1 Hz, 0.75H), 7.50 (d, J = 3.1 Hz, 0.25H), 7.43 (d, J = 3.1 Hz, 0.75H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 6.20 (s, 0.75H), 6.08 (d, J = 2.4 Hz, 0.25H), 4.09-4.00 (m, 2H), 2.57 (s, 0.75H), 2.51 (s, 2.25H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 166.1, 163.2, 162.8, 162.7, 162.5, 160.7, 160.2, 157.7, 149.2, 145.1, 143.9, 143.8, 142.8, 138.3 (d, J = 3.5 Hz), 136.7 (d, J = 3.5 Hz), 133.7 (d, J = 10.3 Hz), 132.5 (d, J = 10.5 Hz), 130.7 (d, J = 8.9 Hz), 130.6 (d, J = 9.0 Hz), 124.2, 123.2, 117.0 (d, J = 24.8 Hz), 116.8 (d, J = 24.5 Hz), 114.8 (d, J = 21.0 Hz), 114.3 (d, J = 20.9 Hz), 104.6, 98.9, 60.1, 59.9, 56.2, 49.4, 23.2, 18.7, 14.1. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -111.6 내지 -111.7 (m, F), -113.4 내지 -113.5 (m, F). $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 380.0558; 실측치 380.0621.

[0814] 에틸 6-(브로모메틸)-4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트 (37).

[0815] 화합물 **36** (8.56 g, 22.5 mmol)을 55°C에서 1,2-DCE (50 mL) 및 아세트산 (35 mL)의 용액에 용해시켰다. 1,2-DCE (150 mL) 및 아세트산 (35mL) 중 *N*-브로모석신이미드 (4.41 g, 24.8 mmol)의 용액을 1.5시간에 걸쳐 55°C에서 용액에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 추가 30분 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 그 다음 혼합물을 Na_2CO_3 (300 mL)의 포화 용액에 부었고 DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (9:1 Hex:AcOEt)로 정제하여 **37**을 황색 오일로서 얻었다 (6.73 g, 65%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 0.3H), 7.84 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.1 Hz, 0.7H), 7.48 (s, 0.7H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 0.3H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.20 (s, 0.3H), 6.11 (d, J = 2.5 Hz, 0.7H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.75 (d, J = 11.3 Hz, 0.3H), 4.59 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 4.17-4.04 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 164.7, 163.3, 162.0, 160.8, 155.7, 150.3, 143.9, 143.0 (d, J = 11.9 Hz), 136.2, 132.5 (d, J = 10.5 Hz), 130.5 (d, J = 9.2 Hz), 124.6, 123.4, 117.1 (d, J = 24.8 Hz), 115.1 (d, J = 21.1 Hz), 114.5 (d, J = 21.4 Hz), 106.0, 60.7, 60.6, 56.1, 49.2, 31.8, 26.1, 14.0. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -110.94 내지 -111.0 (m, F), -112.7 내지 -112.8 (m, F). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 457.9663; 실측치 457.9726.

[0816] 에틸 4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-6-(3-에톡시-2-니트로-3-옥소프로필)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미

딘-5-카복실레이트 (38).

[0817] 탄산세슘 (14.2 g, 43.5 mmol)을 DMF (50 mL) 중 **37** (6.60 g, 14.4 mmol) 및 에틸 니트로아세테이트 (3.2 mL, 28.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 그 다음 물 (500 mL)에 부었고 및 DCM (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (9:1 Hex:AcOEt)로 정제하여 **38**을 황색 오일로서 얻었다 (5.19 g, 71%). NMR 스펙트럼은 2 개의 이성질체 (5:5 비)를 나타낸다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.99 (qd, *J* = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.01-5.93 (m, 1H), 4.38-4.16 (m, 3H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 0.5H), 3.66 (dd, *J* = 17.5, 4.4 Hz, 0.5H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 165.2, 163.3, 161.9, 160.8, 153.8, 153.5, 149.6, 143.9, 136.3, 132.5, 130.8 (t, *J* = 8.9 Hz), 125.0, 124.9, 117.3, 117.1 (d, *J* = 24.7 Hz), 117.0 (d, *J* = 24.9 Hz), 115.1 (t, *J* = 22 Hz), 104.9, 85.4, 77.4, 63.0, 60.5, 49.4, 35.0, 35.0, 14.0, 14.0. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -110.95 내지 -111.03 (m, F). C₂₁H₂₁ClFN₄O₆S [M+H]⁺에 대한 HRMS (ESI) *m/z* 계산치: 511.0776; 실측치 511.0841.

[0818] 에틸 6-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-에톡시-3-옥소프로필)-4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트 (39).

[0819] 물 (5 mL) 중 라니 니켈의 상업적으로 입수가능한 용액을 EtOH로 3회 세정하였다. 그 다음 라니 니켈을 EtOH (50 mL)에 현탁시킨 후, EtOH (150 mL) 및 디-tert-부틸 디카보네이트 (4.45 g, 20.4 mmol) 중 **38** (5.19 g, 10.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 수소 (1 atm) 하에서 교반하였다. 그 다음 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (7:3 Hex:AcOEt)로 정제하여 **39**를 황색 오일로서 얻었다 (5.46 g, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86- 7.80 (m, 1H), 7.55-7.33 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.3H), 6.13-6.08 (m, 0.9H), 6.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.3H), 4.75-4.65 (m, 0.5H), 4.56 (d, *J* = 17.2 Hz, 0.3H), 4.45 (d, *J* = 17.2 Hz, 0.3H), 4.39-4.30 (m, 0.5H), 4.26-4.15 (m, 1.75H), 4.15-4.00 (m, 2.8H), 3.70 (dd, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 0.3H), 3.61 (dd, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 0.3H), 3.38 (dd, *J* = 15.0, 4.2 Hz, 0.3H), 3.18 (dd, *J* = 14.6, 4.5 Hz, 0.3H), 1.56-1.39 (m, 9H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 172.3, 171.5, 171.4, 171.1, 165.8, 165.7, 165.3, 163.2, 162.5, 162.27, 162.2, 162.1, 160.8, 156.9, 156.2, 155.8, 151.1, 149.5, 149.3, 149.1, 143.9, 142.9, 136.5 (d, *J* = 8.5 Hz), 133.6 (d, *J* = 10.5 Hz), 132.5 (d, *J* = 10.2 Hz), 131.0 (d, *J* = 8.4 Hz), 130.8 (d, *J* = 10.9 Hz), 124.7 (d, *J* = 10.2 Hz), 123.2, 117.1, 117.1, 116.9, 116.8, 115.1, 114.9, 106.42, 106.2, 104.4, 79.3, 62.3, 61.9, 61.1, 60.4, 56.2, 56.0, 52.6, 52.6, 49.6, 49.4, 36.2, 36.0, 32.9, 28.4, 28.3, 27.7, 14.2. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -111.13 내지 -111.45 (m, F), -113.22 내지 -113.33 (m, F). C₂₆H₃₁ClFN₄O₆S [M+H]⁺에 대한 HRMS (ESI) *m/z* 계산치: 581.1559; 실측치 581.1623.

[0820] 에틸 6-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-하이드록시프로필)-4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트 (40).

[0821] 나트륨 보로하이드라이드 (1.39 g, 36.9 mmol)을 에탄올 (150 mL) 중 **39** (5.36 g, 9.2 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)에 용해시키고 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (10:0 내지 0:10 Hex:AcOEt)로 정제하여 **40**을 황색 오일로서 얻었다 (3.17 g, 64%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.79 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 0.5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.01-6.87 (m, 1H), 6.22 (s, 0.25H), 6.17 (s, 0.2H), 6.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.2H), 6.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.25H), 5.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.2H), 5.80 (d, *J* = 7.4 Hz,

0.25H), 5.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.2H), 5.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.25H), 4.24-3.83 (m, 3.7H), 3.83-3.60 (m, 2.3H), 3.47 (dd, $J = 13.2, 8.9$ Hz, 0.3H), 3.41-3.27 (m, 0.7H), 3.11-2.98 (m, 0.5H), 2.93 (dd, $J = 12.5, 6.6$ Hz, 0.25H), 2.77 (dd, $J = 13.2, 5.9$ Hz, 0.25H), 2.43 (s, 0.2H), 1.44 (s, 9H), 1.16-1.08 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 162.8, 162.7, 162.5, 161.9, 161.8, 160.8, 160.3, 158.6, 158.1, 157.0, 156.7, 156.1, 154.8, 151.0, 149.3, 149.2, 148.3, 147.5, 146.6, 145.8, 144.0, 144.0, 143.3, 142.9, 142.0, 141.9, 138.4, 136.5, 136.4, 133.6, 133.5, 132.6, 131.0, 130.6, 130.6, 130.5, 130.5, 124.6, 124.5, 123.1, 117.3, 117.3, 117.1, 117.0, 117.0, 116.8, 116.7, 115.1 (d, $J = 21.9$ Hz), 114.5 (d, $J = 20.8$ Hz), 106.7 (d, $J = 16.1$ Hz), 79.8, 79.8, 79.1, 79.1, 65.5, 65.4, 65.3, 65.2, 63.5, 63.2, 63.1, 62.8, 60.8, 60.8, 60.6, 60.6, 60.4, 59.6, 58.0, 57.9, 56.4, 55.9, 53.4, 52.2, 52.1, 52.1, 51.5, 51.5, 49.7, 49.6, 36.0, 36.0, 35.8, 32.9, 32.2, 28.5, 28.4, 28.4. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -110.8 내지 -111.0 (m, F), -113.0 내지 -113.0 (m, F), -113.1 내지 -113.2 (m, F). $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 539.1453; 실측치 539.1518.

[0822] 에틸 6-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(티아졸-2-일)-3,5,6,7-테트라하이드로피롤로[1,2-c]피리미딘-4-카복실레이트 (41).

[0823] 메탄설포닐 클로라이드 (0.91 mL, 11.8 mmol)을 디클로로메탄 (150 mL) 중 **39** (3.17 g, 5.9 mmol) 및 트리메틸아민 (1.6 mL, 5.9 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 24시간 동안 교반하여 반응이 완료되었다. 그 다음 혼합물을 NH_4Cl (200 mL)의 수용액에 부었고 DCM (2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (7:3 Hex:AcOEt)로 정제하여 **41**을 황색 고체로서 얻었다 (2.00 g, 65%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.6H), 7.80 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.4H), 7.37 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.6H), 7.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.4H), 7.32 (dd, $J = 8.6, 6.1$ Hz, 0.6H), 7.28-7.23 (m, 0.4H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.18 (s, 0.6H), 6.17 (s, 0.4H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 18.0, 7.2$ Hz, 0.4H), 3.41-3.34 (m, 0.6H), 3.28 (dd, $J = 18.4, 6.3$ Hz, 0.6H), 3.08 (dd, $J = 18.0, 6.1$ Hz, 0.4H), 1.47 (s, 5.4H), 1.46 (s, 3.6H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.8H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 166.0, 164.3, 164.2, 162.7, 162.7, 160.3, 160.2, 155.2, 155.2, 151.9, 151.5, 144.7, 144.2, 143.2, 143.1, 138.2 (d, $J = 3.4$ Hz), 138.0 (d, $J = 3.5$ Hz), 133.9 (dd, $J = 12.4, 10.5$ Hz), 130.8 (t, $J = 9.3$ Hz), 122.80, 117.2 (d, $J = 10.4$ Hz), 117.0 (d, $J = 10.4$ Hz), 114.3, 114.1, 96.5, 96.3, 80.2, 60.0, 59.9, 57.9, 56.6, 56.4, 56.2, 48.0, 37.6, 37.1, 28.4, 28.4, 14.2, 14.2. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -113.3 내지 -113.5 (m, F). $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 521.1347; 실측치 521.1413.

[0824] 6-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(티아졸-2-일)-3,5,6,7-테트라하이드로피롤로[1,2-c]피리미딘-4-카복실산 (42).

[0825] 물 (50 mL) 중 수산화나트륨 (456 mg, 11.4 mmol)의 용액을 에탄올 (150 mL) 중 **41** (2.00 g, 3.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 48시간 동안 교반하고, 그 다음 염화암모늄 (200 mL)의 수용액에 부었고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (6:4 내지 0:10 Hex:AcOEt)로 정제하여 **42**를 오렌지 고체로서 얻었다 (1.48 g, 79%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.77 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 0.45H), 7.24-7.17 (m, 0.55), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.14 (s, 0.55H), 6.11 (s, 0.45H), 4.98-4.80 (m, 1H), 4.48-4.17 (m, 3H), 3.56-2.99 (m, 2H), 1.46 (s, 5H), 1.45 (s, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 144.6, 144.1, 143.2, 143.2, 137.1, 134.1, 130.5, 123.0, 117.5, 117.2, 114.2 (d, $J = 7.7$ Hz), 114.0 (d, $J = 7.5$ Hz), 94.7, 58.1, 56.4, 56.1, 56.1, 47.8, 37.4, 28.4, 28.4, 14.2. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ

-113.3. $C_{23}H_{23}ClFN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 493.1034; 실측치 493.1099.

[0826] tert-부틸 (3-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-아이오도-1-(티아졸-2-일)-3,5,6,7-테트라하이드로피콜로-[1,2-c]피리미딘-6-일)카바메이트 (43).

[0827] 요오드화나트륨 (2.25 g, 15.0 mmol)을 메탄올 (70 mL) 및 물 (70 mL) 중 **42** (1.48 g, 3.0 mmol) 및 Na_2CO_3 (350 mg, 3.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 플라스크를 알루미늄 포일로 광으로부터 보호하고, 그 다음 oxone® (1.94 g, 3.15 mmol)을 혼합물에 첨가하고 반응을 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $Na_2S_2O_3$ (200 mL)의 포화 수용액에 부었고 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (6:4 Hex:AcOEt)로 정제하여 **43**을 황색 고체로서 얻었다 (926 mg, 54%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 0.5H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 1.5H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.4, 163.0, 163.2, 160.5, 160.5, 155.1, 155.1, 145.3, 144.9, 143.2, 143.2, 141.5, 141.4, 137.3, 137.2, 136.9, 136.9, 134.0 (d, J = 8.6 Hz), 133.9 (d, J = 8.6 Hz), 131.5 (d, J = 1.9 Hz), 131.4 (d, J = 1.7 Hz), 122.5, 117.2 (d, J = 20.5 Hz), 117.0 (d, J = 20.1 Hz), 114.6, 114.4, 80.2, 65.5, 65.1, 64.7, 58.7, 57.8, 47.2, 40.6, 40.4, 28.4, 28.4. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -112.6 내지 -112.7 (m, F). $C_{21}H_{22}ClFIN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 575.0102; 실측치 575.0169.

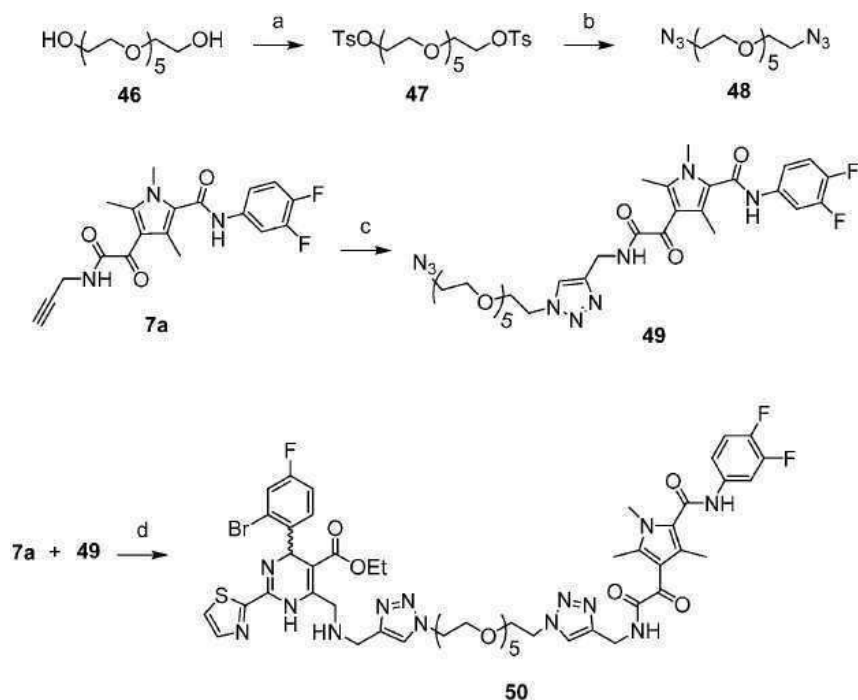
[0828] tert-부틸(3-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-(사이클로프로필에틸닐)-1-(티아졸-2-일)-3,5,6,7-테트라하이드로피콜로[1,2-c]피리미딘-6-일)카바메이트 (44).

[0829] DMF (5 mL) 중 **43** (100 mg, 0.17 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 사이클로프로필아세틸렌 (22 mL, 0.26 mmol), 트리메틸아민 (0.07 mL, 0.51 mmol), 구리 요오드 (2 mg, 0.01 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (21 mg, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, NH_4Cl 의 수용액 (50 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (8:2 Hex:AcOEt)로 정제하여 **44**를 황색 오일로서 얻었다 (69 mg, 79%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.79 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.02- 6.96 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.86-4.70 (m, 1H), 4.45-4.27 (m, 3H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.18 (m, 1H), 0.78-0.66 (m, 2H), 0.63-0.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.9, 164.9, 162.8, 162.8, 160.4, 160.3, 155.2, 145.4, 143.3, 142.6, 138.1, 138.0, 133.8, 133.7, 131.4 (d, J = 8.9 Hz), 131.2 (d, J = 8.9 Hz), 122.6, 122.5, 116.8 (d, J = 24.6 Hz), 116.4 (d, J = 24.6 Hz), 114.4 (d, J = 20.9 Hz), 114.4 (d, J = 20.9 Hz), 96.8, 96.7, 90.7, 90.5, 80.2, 71.9, 71.8, 59.4, 58.7, 57.8, 57.7, 48.1, 35.8, 28.5, 14.3, 8.8, 8.8, 0.5, 0.5. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -113.8 내지 -113.9 (m, F), -114.0 내지 -114.0 (m, F). $C_{26}H_{27}ClFN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 513.1449; 실측치 513.1516.

[0830] N-(3-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-(사이클로프로필에틸닐)-1-(티아졸-2-일)-3,5,6,7-테트라하이드로-피콜로[1,2-c]피리미딘-6-일)사이클로프로판설폰아미드 (45).

[0831] 디옥산 중 HCl (4M, 1.5 mL)의 용액을 DCM (10 mL) 중 **44** (69 mg, 0.13 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 피리딘 (2 mL) 중 조 화합물 (LC-MS (ESI) m/z : 413 $[M+H]^+$)의 용액에 질소 분위기 하에 사이클로프로판설폰닐 클로라이드 (20 mL, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 사이클로프로판설폰닐 클로라이드 (20 mL, 0.2 mmol)을 4 시간에 걸쳐 모두 2시 다시 첨가하여 반응이 완료되었다. 그 다음 혼합물을 Na_2CO_3 (30 mL)의 포화 용액에 부었고 DCM (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세정하고, 그 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (8:2 Hex:AcOEt)로 정제하여 **45** (25

mg, 37%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 4.25–4.16 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 16.3, 7.3 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 16.9, 4.5 Hz, 1H), 2.50–2.41 (m, 1H), 1.23–1.16 (m, 3H), 1.06–1.00 (m, 2H), 0.77–0.70 (m, 2H), 0.62–0.49 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 162.8, 160.4, 145.1, 143.3, 141.7, 137.8 (d, J = 3.4 Hz), 133.8 (d, J = 10.4 Hz), 131.4 (d, J = 8.8 Hz), 122.7, 116.8, 116.6, 114.5, 114.3, 97.1, 91.0, 71.6, 59.2, 57.8, 50.9, 36.4, 31.4, 8.8, 6.0, 5.9, 0.5. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -113.62 (q, J = 7.9 Hz). $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 517.0857; 실측치 517.0922.



[0832]

[0833] 반응식 29:

[0834] 시약 및 조건: a) 토실클로라이드, 트리에틸아민, CHCl_3 , RT 2 h; b) 아지드화나트륨, DMF, 80°C , 24 h; c) 48, 나트륨 아스코르베이트, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C 마이크로파, 20 min; d) 나트륨 아스코르베이트, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, RT, 3h.

[0835] 3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1,17-다이올 비스(4-메틸벤젠설포네이트) (47).

[0836] 트리에틸아민 (0.92 mL, 6.4 mmol) 및 토실클로라이드 (0.91 g, 4.8 mmol)을 클로로포름 (10 mL) 중 3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1,17-다이올 46 (0.4 mL, 1.6 mmol)의 용액에 0°C 에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, Na_2CO_3 (100 mL)의 포화 용액으로 켄칭하고, 그 다음 DCM (2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (7:3 헥산:AcOEt)로 정제하여 47을 오일로 얻었다 (870 mg, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 4.17–4.13 (m, 4H), 3.70–3.66 (m, 4H), 3.62 (s, 8H), 3.58 (s, 8H), 2.45 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.8, 133.0, 129.8, 128.0, 70.7, 70.6, 70.5, 70.5, 69.3, 68.7, 21.6.

[0837] 1,17-디아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸 (48).

[0838] 아지드화나트륨 (385 mg, 5.9 mmol)을 DMF (8 mL) 중 47 (870 mg, 1.47 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 80°C 에서 24시간 동안 교반하였다. 그 다음 물 (100 mL)을 첨가하고, 그 다음 헥산 (3 x 30

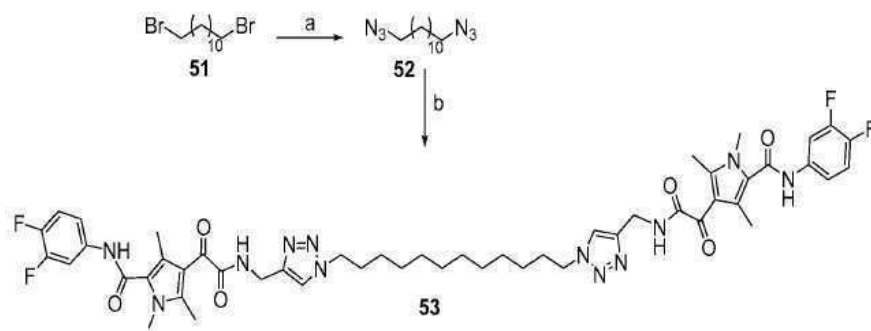
mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 **48** (430 mg, 88%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70-3.64 (m, 20H), 3.41-3.37 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 70.4, 70.4, 70.3, 69.8, 50.5. LC-MS (ESI) m/z: 333.5 [M+H]⁺.

[0839] 4-(2-(((1-(17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-2-옥소아세틸)-N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 (**49**).

[0840] 아세트니트릴 (1 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 **7a** (50 mg, 0.13 mmol), **48** (95 mg, 0.26 mmol), CuSO₄·5H₂O (4 mg), 나트륨 아스코르베이트 (8 mg)의 혼합물을 80℃에서 20분 동안 마이크로파 조사 하에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 NaCl의 포화 용액으로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (98:2 DCM:MeOH)로 정제하여 **49** (36 mg, 40%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 12.2, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.13 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 2H), 4.53 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.70-3.56 (m, 20H), 3.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 186.8, 164.8, 160.2, 151.3 (d, J = 13.2 Hz), 148.9 (d, J = 13.0 Hz), 148.2 (d, J = 12.9 Hz), 145.8 (d, J = 12.8 Hz), 141.9, 134.4 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 126.1, 123.7, 123.4, 117.7, 117.3 (d, J = 18.0 Hz), 115.6 (dd, J = 5.8, 3.5 Hz), 109.8 (d, J = 21.8 Hz), 70.6, 70.6, 70.5, 70.4, 70.0, 69.3, 50.7, 50.4, 34.9, 32.3, 12.3, 12.0. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -135.6 내지 -135.7 (m, F), -142.4 내지 -142.5 (m, F). C₃₁H₄₂F₂N₉O₈ [M+H]⁺에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 706.3046; 실측치 706.3102.

[0841] 에틸 4-(2-브로모-4-플루오로페닐)-6-((((1-(17-(4-((2-(5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-1,2,4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세트아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(티아졸-2-일)-1,4-디하이드로피리미딘-5-카복실레이트 (**50**).

[0842] 아세트니트릴 (4 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 **7a** (22 mg, 0.05 mmol), **49** (36 mg, 0.05 mmol), CuSO₄·5H₂O (50 mg, 0.2 mmol), 나트륨 아스코르베이트 (60 mg, 0.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 pH 9의 NH₄OH/NH₄Cl의 용액으로 2회 세정하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (96:4 DCM:MeOH)로 정제하여 **50** (10 mg, 17%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (s, 0.5H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1.4H), 7.82 (s, 0.4H), 7.79 (s, 0.6H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.69 (s, 0.4H), 7.64-7.59 (m, 0.6H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.43 (d, J = 3.1 Hz, 0.6H), 7.33-7.20 (m, 2.6H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.02 (dt, J = 8.2, 2.5 Hz, 0.4H), 6.96 (dt, J = 8.3, 2.6 Hz), 6.14-6.08 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 0.4H), 4.66-4.60 (m, 1.6H), 4.55-4.46 (m, 4H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1.4H), 4.03-3.96 (m, 0.6H), 3.91 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 4H), 3.75-3.69 (m, 0.6H), 3.67 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 16H), 2.37 (s, 1.8H), 2.36 (s, 1.2H), 2.31 (s, 1.2H), 2.26 (s, 1.8H), 1.29-1.22 (m, 1.2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 1.8H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 186.8, 169.1, 166.1, 164.8, 164.7, 163.1, 162.2, 160.2, 160.2, 160.1, 160.1, 151.1, 147.8, 145.9, 144.3, 143.8, 143.7, 143.6, 143.2, 141.8, 141.8, 140.1, 140.0, 134.5, 131.4 (d, J = 9.0 Hz), 130.7 (d, J = 8.6 Hz), 126.2, 126.1, 124.3, 123.6, 123.6, 123.3, 123.3, 123.1, 123.1, 120.5 (d, J = 24.7 Hz), 120.0 (d, J = 24.2 Hz), 117.7, 117.7, 117.3, 117.3, 117.1, 117.1, 115.6, 115.5, 115.1, 114.9, 109.9, 109.8, 109.7, 109.3, 97.1, 70.5, 70.4, 69.5, 69.4, 60.4, 59.8, 58.6, 52.1, 51.6, 50.3, 50.2, 47.4, 44.8, 37.1, 35.0, 32.3, 29.7, 14.2, 14.1, 12.3, 12.2, 12.1, 12.1. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -110.7 (q, J = 7.5 Hz, 0.4F), -113.4 (q, J = 8.1 Hz, 0.6F), -135.6 내지 -135.7 (m, F), -142.4 내지 -142.7 (m, F). C₅₁H₆₀BrF₃N₁₃O₁₀S [M+H]⁺에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 1182.3364; 실측치 1182.3429.



반응식 30:

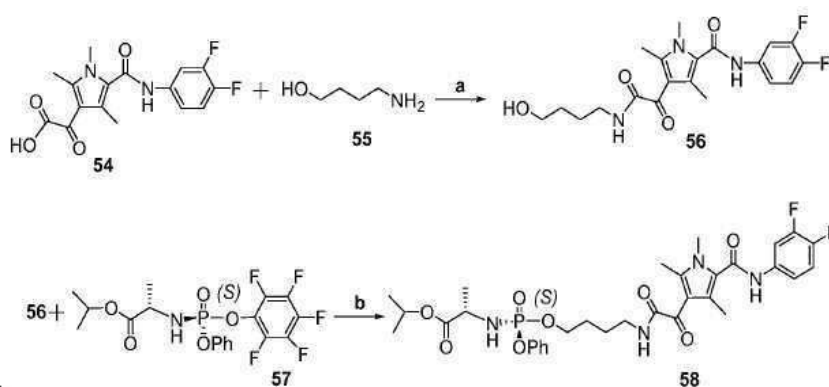
시약 및 조건: a) 아지드화나트륨, DMF, 80℃, 밤새; b) **7a**, 나트륨 아스코르베이트, CuSO₄·5H₂O, ACN/H₂O, 80℃ 마이크로파, 10 min.

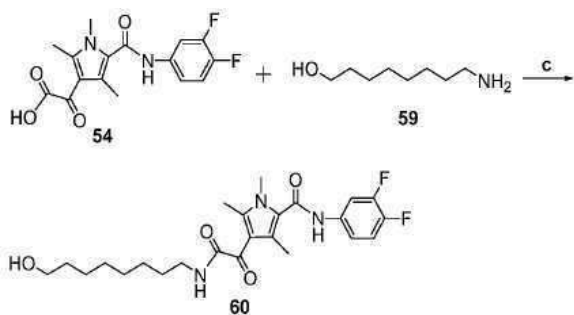
1,10-디아지도도데칸 (52)

아지드화나트륨 (260 mg)을 DMF (2 mL) 중 1,10-디브로모도데칸 **51** (340 mg)의 용액에 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 헥산으로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 1,10-디아지도도데칸 **52**를 얻었다.

4,4'-(2,2'-(((도데칸-1,12-디일비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (53)

아세트니트릴 (0.5 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중 **7a** (92 mg, 0.25 mmol), 1,12-디아지도도데칸 **52** (25 mg, 0.1 mmol), CuSO₄·5H₂O (4 mg), 나트륨 아스코르베이트 (8 mg)을 80℃에서 10분 동안 마이크로파 조사 하에서 교반하였다. 혼합물을 AcOEt로 희석하고 NaCl의 포화 용액으로 세정하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (98:2 DCM:MeOH)로 정제하여 **53** (55 mg)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 4.48 (s, 4H), 4.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.62 (s, 6H), 2.29 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 1.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.27-1.21 (m, 16H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -135.8 - -135.9 (m), δ -142.5 - -142.6 (m); MS (ESI): C₅₀H₅₉F₄N₁₂O₆에 대한 *m/z* [M+H]⁺ 계산치: 999.5, 실측치: 999.6.





[0851]

[0852] 반응식 31

[0853] 시약 및 조건: (b) CDI, DMF, 45°C, 24 h, 52%; (b) ^tBuMgCl, THF, r, t, 24h, 40%; (c) HATU, DIPEA, DMF, 45°C, 24h, 50%.

[0854] N-(3,4-디플루오로페닐)-4-(2-((4-하이드록시부틸)아미노)-2-옥소아세틸)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 (56)

[0855] DMF (4 mL) 중 2-(5-((3,4-디플루오로페닐) 카바모일)-1,2,4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세트산 **54** (75 mg, 0.22 mmol)의 용액에 CDI (90 mg, 0.56 mmol) 및 4-아미노-부탄-1-올 **55** (50 mg, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (20 mL)에 부었고 CHCl₃ (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합된 및 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고 잔류물을 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(3, 4-디플루오로페닐)-4-(2-((4-하이드록시부틸)아미노)-2-옥소아세틸)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 **56** (69 mg, 52% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 4.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.47-1.36 (m, 4H); MS (ESI): C₂₀H₂₄F₂N₃O₄에 대한 *m/z* [M+H]⁺ 계산치: 408.4, 실측치: 408.4.

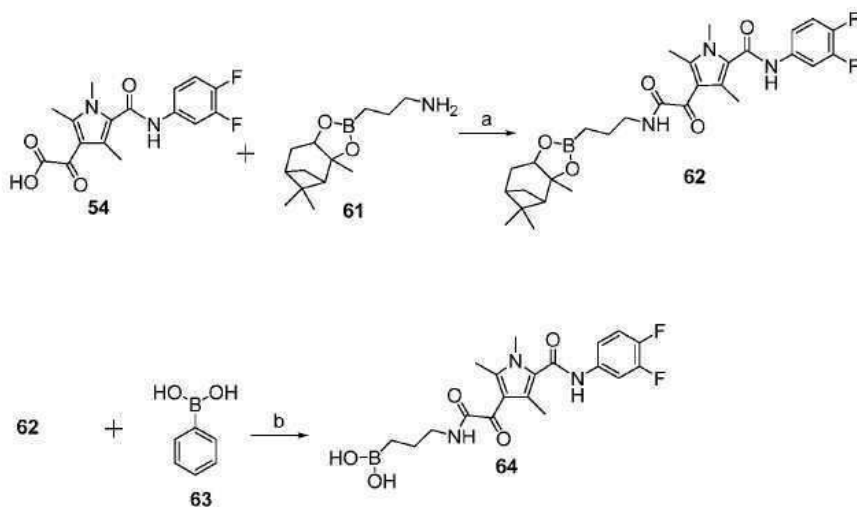
[0856] 이소프로필 ((S)-(4-(2-(5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-1,2,4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세틸아미도)부톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 (58)

[0857] 건조 THF (2 mL) 중 N-(3,4-디플루오로페닐)-4-(2-(4-하이드록시부틸아미노)-2-옥소아세틸)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 **56** (10 mg, 0.025 mmol)의 교반 혼합물에 THF (74 μL, 0.074 mmol) 중 *tert*-부틸마그네슘 클로라이드의 1.0 M 용액을 0°C에서 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 그 다음 THF (1.0 mL) 중 (S)-2-[(S)-(2, 3, 4, 5, 6-펜타플루오로페녹시)-페녹시포스포릴아미노] 프로피온산 이소프로필 에스테르 **57** (17 mg, 0.037 mmol)의 용액을 2분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각시키고, 그 다음 NH₄Cl (0.1 mL)의 포화 용액으로 킨칭하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 콤비-플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30:1 내지 10:1)로 정제하여 **58** (6.6 mg, 40% 수율)을 포음으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.83-7.77 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 4H), 5.02-4.95 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.26-1.23 (m, 6H). MS (ESI): C₃₂H₄₀F₂N₄O₈P에 대한 *m/z* [M+H]⁺ 계산치: 677.7, 실측치: 677.5.

[0858] N-(3,4-디플루오로페닐)-4-(2-(8-하이드록시옥틸아미노)-2-옥소아세틸)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 (60)

[0859] DMF (4 mL) 중 2-(5-((3,4-디플루오로페닐) 카바모일)-1,2,4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세트산 **54** (100 mg, 0.30 mmol)의 용액에 HATU (283 mg, 0.74 mmol), 8-아미노-1-옥탄올 **59** (86 mg) 및 DIPEA (208 μL, 0.59 mmol)을 첨가하였다. 45°C에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (30 mL)에 부었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합된 및 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고 잔류물을 콤비-플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 10:1)로 정제하여 **60** (69 mg, 50% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400

MHz, MeOH- d_4) δ 7.83-7.78 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2 H), 3.35-3.31 (m, 2 H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.38 (brs, 8H); MS (ESI): $C_{24}H_{32}F_2N_3O_4$ 에 대한 m/z [M+H]⁺ 계산치: 464.5, 실측치; 464.5.



반응식 32.

시약 및 조건: (a) HATU, DIPEA, DMF, r.t., 24 h, 45%; (b) 1N HCl, H₂O, THF, 60°C, 24 h, 70%.

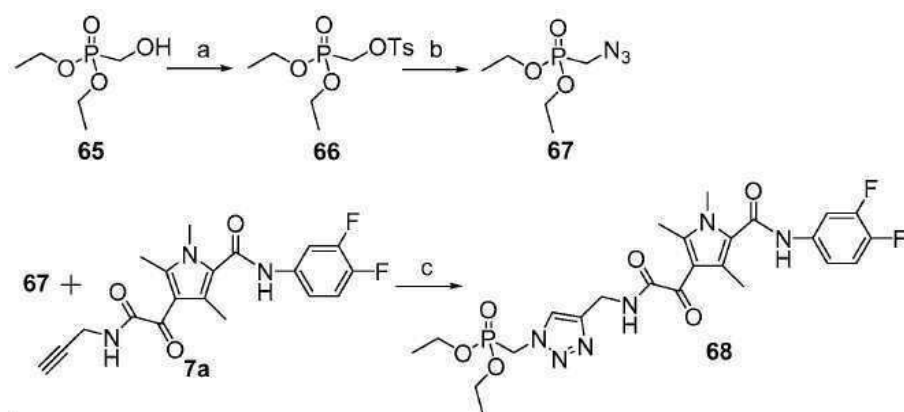
N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-4-(2-옥소-2-((3-(3a,5,5-트리메틸헥사하이드로-4,6-메타노벤조[d][1,3,2]디옥사보롤-2-일)프로필)아미노)아세틸)-1H-피롤-2-카복사미드 (62)

DMF (40 mL) 중 2-(5-((3, 4-디플루오로페닐) 카바모일)-1, 2, 4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세트산 54 (600 mg, 1.78 mmol)의 용액에 HATU (1.70 g, 4.46 mmol), DIPEA (1.25 mL, 7.14 mmol) 및 3-(3a,5,5-트리메틸헥사하이드로-4,6-메타노벤조[d][1,3,2]디옥사보롤-2-일)프로판-1-아민 61 (508 mg, 2.14 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (30 mL)에 부었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합된 및 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고 잔류물을 콤비-플래시 크로마토그래피 (헥산/EtOAc = 10:1 내지 1:3)로 정제하여 *N*-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-4-(2-옥소-2-((3-(3a,5,5-트리메틸헥사하이드로-4,6-메타노벤조[d][1,3,2]디옥사보롤-2-일)프로필)아미노)아세틸)-1H-피롤-2-카복사미드 62 (446 mg, 45% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CH₃COCH₃- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 8.7 Hz, 1.92 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 13.7 Hz, 6.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 0.86-0.82 (m, 5H). HRMS (ESI): $C_{29}H_{37}BF_2N_3O_5$ 에 대한 m/z [M+H]⁺ 계산치: 556.27943, 실측치; 556.2786.

(3-(2-(5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-1,2,4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세트아미도)프로필)붕산 (64)

Et₂O (2 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 *N*-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-4-(2-옥소-2-((3-(3a,5,5-트리메틸헥사하이드로-4,6-메타노벤조[d][1,3,2]디옥사보롤-2-일)프로필)아미노)아세틸)-1H-피롤-2-카복사미드 62 (30 mg, 0.054 mmol) 및 페닐 붕산 (13 mg, 0.108 mmol)의 용액에 1N HCl (0.5 mL)을 첨가하고, 수득한 혼합물을 50°C에서 48시간 동안 교반하고, 그 다음 진공에서 농축시키고 잔류물을 콤비-플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 5:1)로 정제하여 (3-(2-(5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-1,2,4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세트아미도)프로필)붕산 64 (16 mg, 70% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CH₃COCH₃- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.73-1.69 (m, 2H), 0.79 (t, J = 8.0 Hz, 2H); MS

(ESI): $C_{19}H_{23}BF_2N_3O_5$ 에 대한 m/z $[M+H]^+$ 계산치: 422.2, 실측치: 422.3.



반응식 33

시약 및 조건: (a) TsCl, Et_3N , DCM, $0^\circ C$ 내지 실온, 24 h; (b) NaN_3 , $(NH_4)_2SO_4$, MeOH, $65^\circ C$, 4 h; (c) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, Na 아스코르베이트, $100^\circ C$, 2 h.

(디에톡시포스포릴) 메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (66)

DCM (90 mL) 중 화합물 65 (3.0 g, 17.8 mmol, 1 eq), Et_3N (5.0 mL, 35.6 mmol, 2 eq)의 용액에 $0^\circ C$ 에서 TsCl (3.4 g, 17.8 mmol, 1.0 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 차가운 포화된 $Na_2S_2O_3$ 로 토크하였다. 그 다음 수층을 DCM (3 x 80 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM /에틸 아세테이트 3:1 내지 1:2)로 정제하여 생성물 66 (4.0 g, 70%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.20-4.13 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

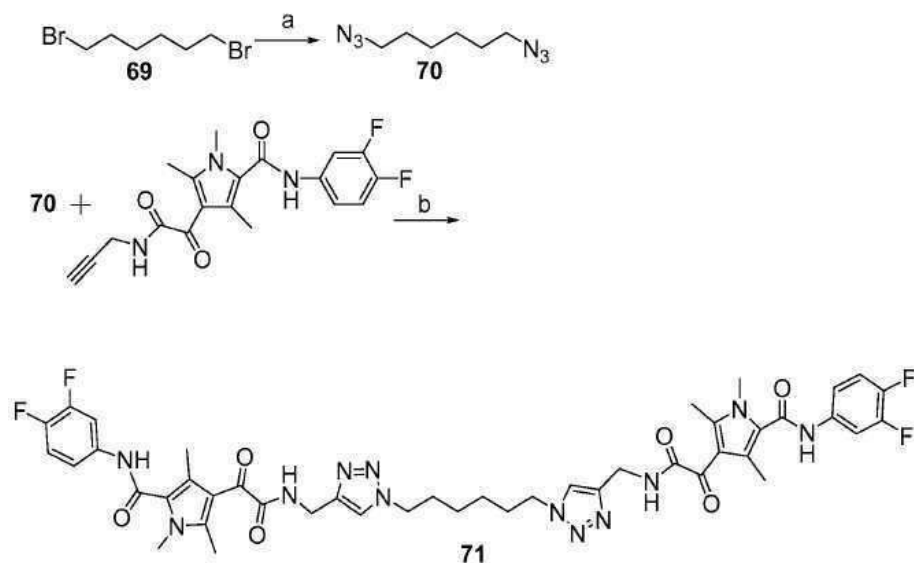
디에틸(아지도메틸) 포스포네이트 (67)

MeOH (50 mL) 중 화합물 66 (2.4 g, 7.45 mmol, 1.0 eq) 및 $(NH_4)_2SO_4$ (1.97 g, 14.89, 2.0 eq)의 용액에 NaN_3 (0.97 g, 14.89 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 $65^\circ C$ 에서 24시간 동안 교반하고 차가운 H_2O (100 mL)로 토크하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM /에틸 아세테이트 10:1 내지 1:4)로 정제하여 생성물 67 (1.18 g, 82%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.25-4.18 (m, 4H), 3.48 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H).

디에틸((4-((2-(5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-1,2,4-트리메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세트아미도)-메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일) 메틸) 포스포네이트 (68)

H_2O/CH_3CN (3 mL/6.0 mL) 중 화합물 67 (103 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq) 및 화합물 7a (100 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (15 mg) 및 Na 아스코르베이트 (30 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 $100^\circ C$ 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 차가운 H_2O 로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 68 (138 mg, 91%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 9.25 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.10-4.03 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $DMSO-d_6$) δ -137.2 내지 -137.3 (m, 1 F), -144.2 내지 -144.3 (m, 1F). $C_{24}H_{30}F_2N_6O_6P$ $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 567.1933; 실측치: 567.1933.

실측치 567.1918.



반응식 34

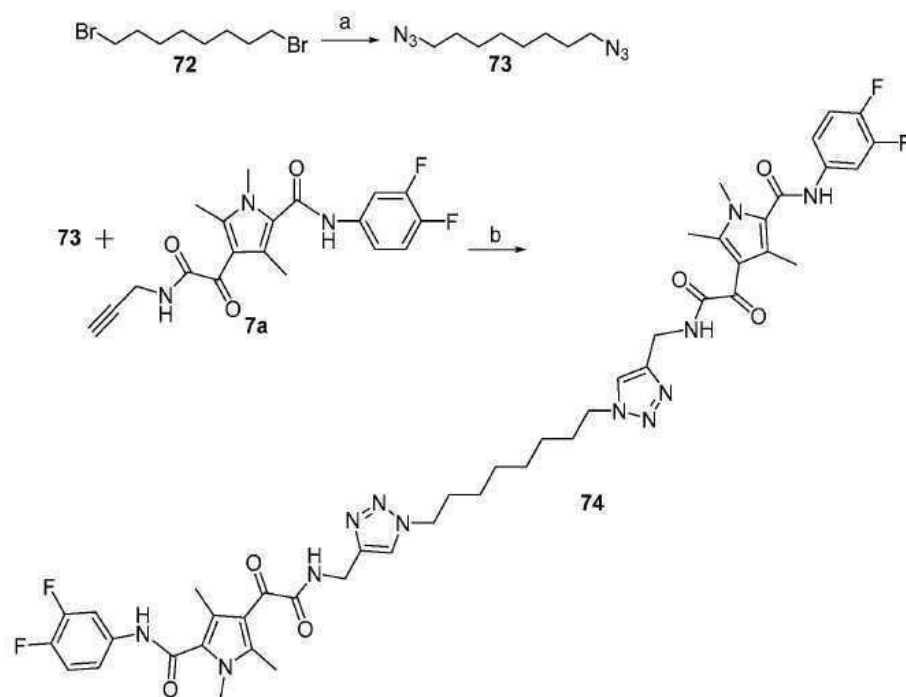
시약 및 조건: (a) NaN_3 , DMF/ H_2O , 90°C , 밤새; (b) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na 아스코르베이트, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 90°C , 8 h.

1, 6-디아지도헥산 (70)

DMF/ H_2O (54 mL/ 6 mL) 중 화합물 69 (2.5 g, 10.25 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaN_3 (1.3 g, 20.49 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 90°C 에서 밤새 교반하고 차가운 H_2O (50 mL)로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 10:1 내지 1:4)로 정제하여 생성물 70 (1.4 g, 82%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.33 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.58-1.51 (m, 4H), 1.39-1.33 (m, 4H).

4,4'-(2,2'-(((헥산-1,6-디일비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (71)

$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (3 mL/5 mL) 중 화합물 70 (100 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq) 및 화합물 7a (22.5 mg, 0.13 mmol, 0.5 eq)의 혼합물에 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (24 mg) 및 Na 아스코르베이트 (48 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 90°C 에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 40 mL의 차가운 H_2O 로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 71 (62 mg, 51%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 2H), 9.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 4H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.58 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 1.77 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 1.23 (s, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.1 내지 -137.2 (m, 1 F), -144.2 내지 -144.4 (m, 1 F). $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 LCMS (ESI) m/z 계산치: 915.9; 실측치 915.2.



[0883]

[0884]

반응식 35

[0885]

시약 및 조건: (a) NaN_3 , DMF, 80℃, 밤새; (b) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na 아스코르베이트, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 80℃, 마이크로파, 20 분.

[0886]

1, 8-디아지도옥탄 (73)

[0887]

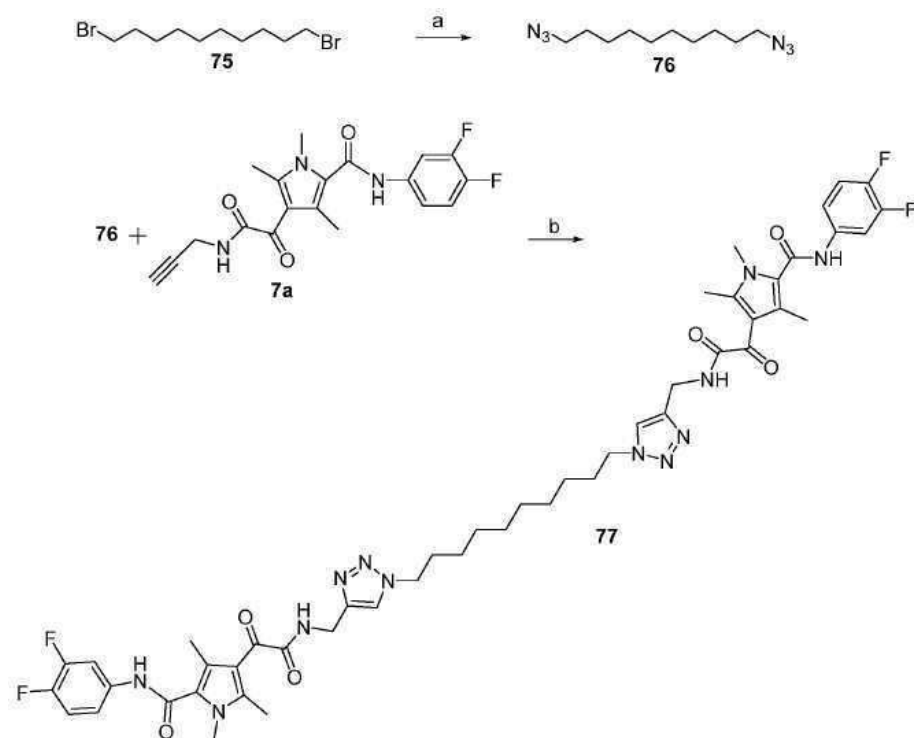
DMF (9 mL) 중 화합물 72 (544 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaN_3 (400 mg, 6.2 mmol, 3.1 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고 차가운 H_2O (50 mL)로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 10:1 내지 1:4)로 정제하여 생성물 73 (275 mg, 70%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 8H).

[0888]

4,4'-(2,2'-(((옥탄-1,8-디일비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (74)

[0889]

$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0.6 mL/1mL) 중 화합물 73 (8 mg, 0.04 mmol, 0.4 eq) 및 화합물 7a (38 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (6 mg) 및 Na 아스코르베이트 (12 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 80℃에서, 마이크로파 하에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H_2O 로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 74 (19 mg, 50%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 4.45 (s, 4H), 4.27 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 3.57 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 8.09 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 1.23-1.19 (m, 8H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -135.9 내지 -136.0 (m, 1 F), -142.5 내지 -142.6 (m, 1 F). $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 LCMS (ESI) m/z 계산치: 944.0; 실측치: 943.7.



[0890]

[0891]

반응식 36

[0892]

시약 및 조건: (a) NaN_3 , DMF, 60°C , 밤새; (b) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na 아스코르베이트, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 100°C , 밤새.

[0893]

1,10-디아지도데칸 (76)

[0894]

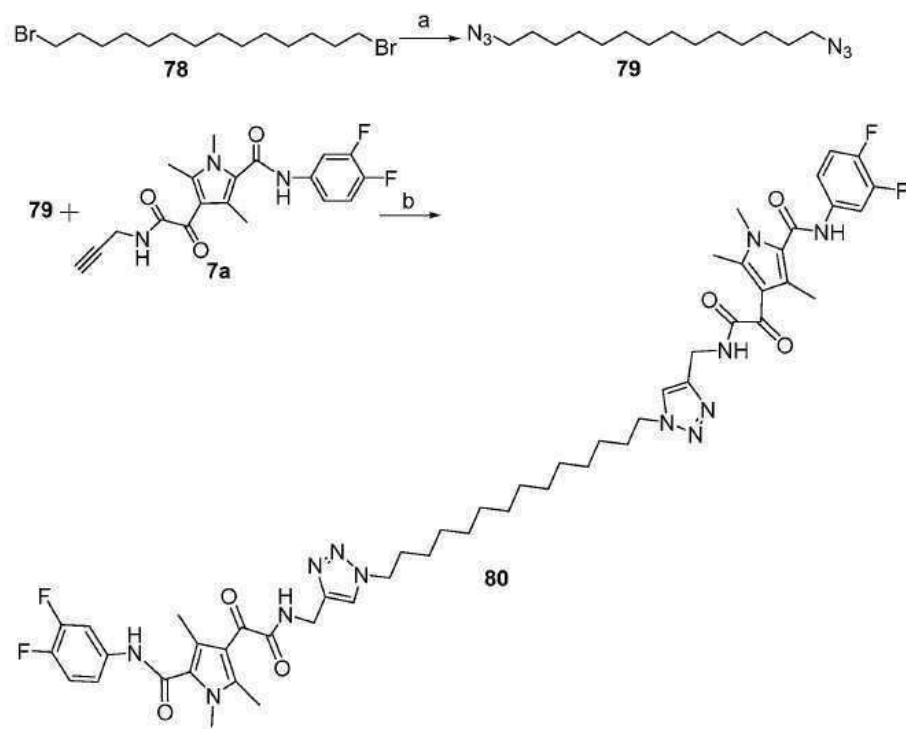
DMF (100 mL) 중 화합물 75 (2.5 g, 8.33 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaN_3 (1.6 g, 24.99 mmol, 3.0 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 60°C 에서 밤새 교반하고 차가운 H_2O (50 mL)로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 20:1 내지 1:4)로 정제하여 생성물 76 (1.68 g, 90%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.31 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.57-1.50 (m, 4H), 1.34-1.28 (m, 12H).

[0895]

4,4'-(2,2'-(((테칸-1,10-디일비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일)) 비스(메틸렌)) 비스(아잔디일)) 비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (77)

[0896]

$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (5 mL/10mL) 중 화합물 76 (30 mg, 0.134 mmol, 0.5 eq) 및 화합물 7a (100 mg, 0.268 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mg) 및 Na 아스코르베이트 (40 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100°C 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H_2O 로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 77 (52 mg, 40%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.75-7.66 (m, 4H), 7.31-7.30 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 3.59 (s, 6H), 2.27 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 1.83 (s, 4H), 1.24-1.19 (m, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -135.8 내지 -135.9 (m, 1 F), -142.5 내지 -142.6 (m, 1 F). $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 LCMS (ESI) m/z 계산치: 972.0; 실측치 971.3.



반응식 37

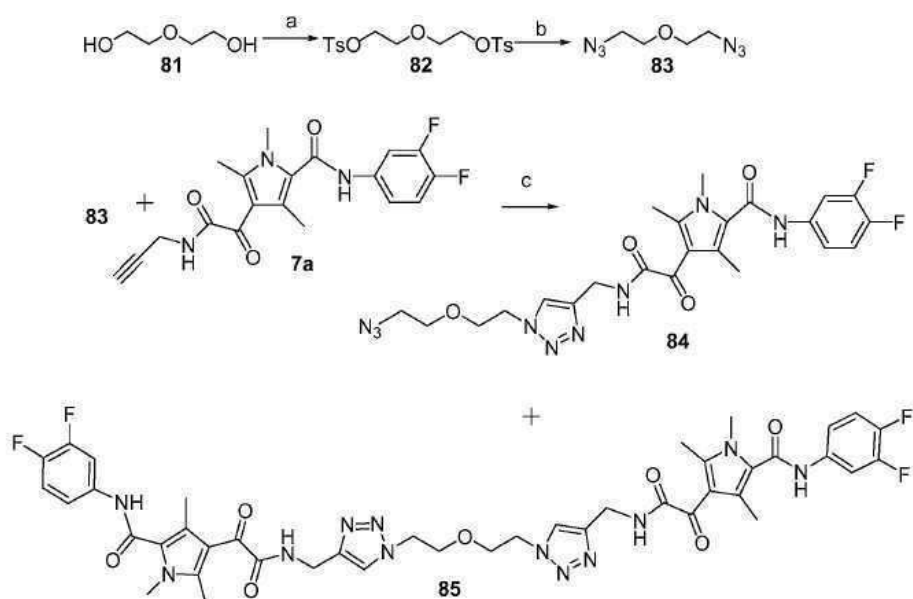
시약 및 조건: (a) NaN_3 , DMF, 90°C , 24h; (b) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na 아스코르베이트, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 100°C , 밤새.

1,14-디아지도테트라데칸 (79)

DMF (20 mL) 중 화합물 78 (500 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaN_3 (274 mg, 4.21 mmol, 3.0 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 90°C 에서 24시간 동안 교반하고 차가운 H_2O (40 mL)로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 20:1 내지 1:4)로 정제하여 생성물 79 (339 mg, 86%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.26 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.62–1.56 (m, 4H), 1.38–1.27 (m, 20H).

4,4'-(2,2'-(((테트라데칸-1,14-디일비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (80)

$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (8 mL/12 mL) 중 화합물 79 (30 mg, 0.107 mmol, 0.5 eq) 및 화합물 7a (80 mg, 0.214 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mg) 및 Na 아스코르베이트 (40 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100°C 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H_2O 로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 80 (55 mg, 50%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 2H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 7.24–7.22 (m, 2H), 7.22–7.09 (m, 2H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.67 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.29 (s, 6H), 1.87 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.29–1.22 (m, 20H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -135.8 내지 -135.9 (m, 1 F), -142.5 내지 -142.6 (m, 1 F). $\text{C}_{52}\text{H}_{63}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 LCMS (ESI) m/z 계산치: 1028.1; 실측치 1027.3.



반응식 38

시약 및 조건: (a) TsCl, Et₃N, DCM, 0℃ 내지 실온, 밤새; (b) NaN₃, DMF, 80℃, 밤새; (b) CuSO₄·5H₂O, Na 아스코르베이트, 100℃, 밤새.

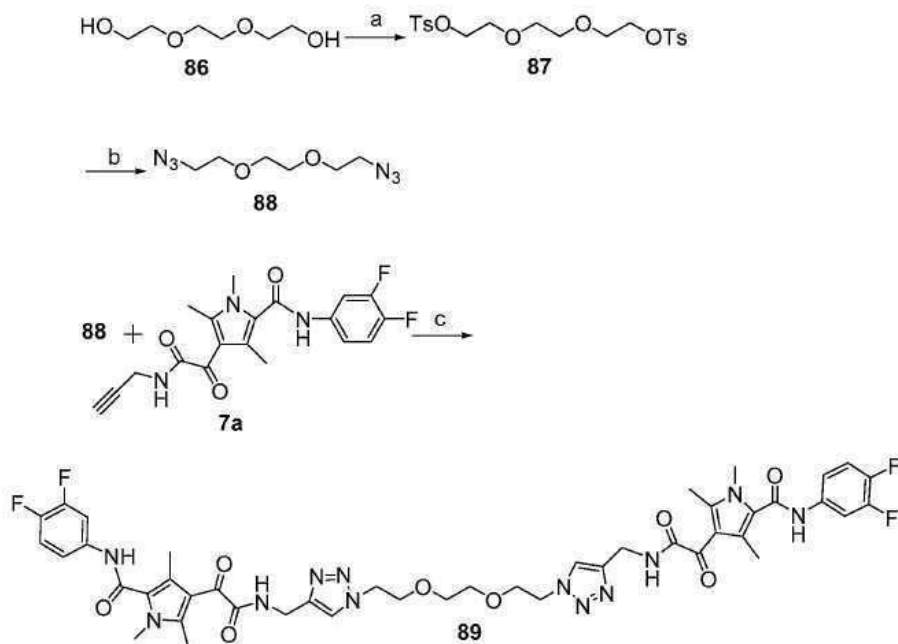
1-아지도-2-(2-아지도에톡시) 에탄 (83)

DCM (60 mL) 중 화합물 **81** (2.1 g, 19.79 mmol, 1 eq), Et₃N (8.3 mL, 59.37 mmol, 3 eq)의 용액에 0℃에서 TsCl (8.3 g, 43.54 mmol, 2.2 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 Na₂S₂O₃의 차가운 포화 용액으로 킨칭하였다. 그 다음 수층을 DCM (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 조 화합물 **82** (10 g)을 얻었다. DMF (150 mL) 중 화합물 **82** (7.5 g, 18.09 mmol, 1 eq)의 용액에 NaN₃ (2.6 g, 39.8 mmol, 2.2 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고 차가운 H₂O (100 mL)로 킨칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 20:1 내지 1:1)로 정제하여 생성물 **83** (1.2 g, 52%, 2개의 단계에 걸쳐)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 3.73-3.71 (m, 4H), 3.43 (t, J = 7.2 Hz, 4H).

4-(2-(((1-(2-(2-아지도에톡시)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-2-옥소아세틸)-N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 (**84**) 및 4,4'-(2,2'-(((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (**85**)

H₂O/CH₃CN (8 mL/12 mL) 중 화합물 **83** (16.7 mg, 0.107 mmol, 0.5 eq) 및 화합물 **7a** (80 mg, 0.214 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 CuSO₄·5H₂O (20 mg) 및 Na 아스코르베이트 (40 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H₂O로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 **84** (28 mg, 25%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.20 (t, J = 5.8 Hz 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 4.56 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.4 Hz, 5H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137.1 내지

-137.3 (m, 1 F), -144.2 내지 -144.4 (m, 1 F). $C_{23}H_{26}F_2N_9O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 LCMS (ESI) m/z 계산치: 530.5; 실측치 530.1; 그리고 생성물 **85** (58 mg, 60%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 2H), 9.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 4.50 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.58 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.20 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -137.1 내지 -137.2 (m, 1F), -144.2 내지 -144.4 (m, 1 F). $C_{42}H_{43}F_4N_{12}O_7$ $[M+H]^+$ 에 대한 LCMS (ESI) m/z 계산치: 903.9; 실측치 903.1.



[0911]

[0912] 반응식 39

[0913] 시약 및 조건: (a) TsCl, Et₃N, DCM, 0℃ 내지 실온, 16h; (b) NaN₃, DMF, 100℃, 밤새; (b) CuSO₄·5H₂O, Na 아스코르베이트, CH₃CN/H₂O 100℃, 8h.

[0914] (에탄-1, 2-디일비스(옥시))비스(에탄-2, 1-디일)비스(4-메틸벤젠설포네이트) (**87**)

[0915] DCM (50 mL) 중 화합물 **86** (2.0 g, 13.3 mmol, 1eq), Et₃N (4.6 mL, 33.3 mmol, 2.5 eq)의 용액에 0℃에서 TsCl (5.6 g, 29.3 mmol, 2.2 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 Na₂S₂O₃의 차가운 용액으로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 DCM (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM / 에틸 아세테이트 3:1 내지 1:2)로 정제하여 생성물 **87** (5.2 g, 85%)을 얻었다.

[0916] 1, 2-비스(2-아지도에톡시)에탄 (**88**)

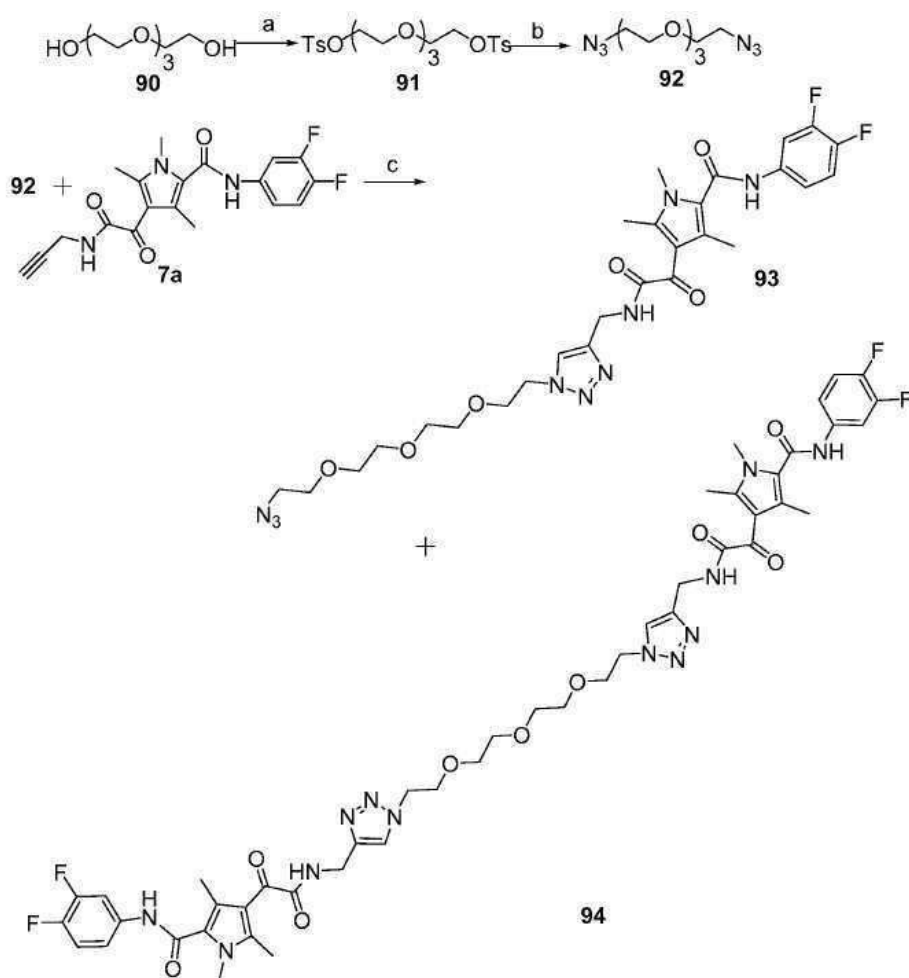
[0917] DMF (120 mL) 중 화합물 **87** (5.8 g, 12.65 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaN₃ (1.64 g, 25.30 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고 차가운 H₂O (40 mL)로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 20:1 내지 1:4)로 정제하여 생성물 **88** (2.0 g, 80%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.71-3.68 (m, 8H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 4H).

[0918] 4,4'-(2,2'-((((에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일))비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드)

(89)

[0919]

H₂O/CH₃CN (4 mL/6 mL) 중 화합물 **88** (13.4 mg, 0.067 mmol, 0.5 eq) 및 화합물 **7a** (50 mg, 0.134 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 CuSO₄·5H₂O (15 mg) 및 Na 아스코르베이트 (30 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H₂O로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 **89** (39 mg, 61%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 2H), 9.21 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 4H), 4.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 4.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.76 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.58 (s, 6H), 3.48 (s, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.19 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137.1 내지 -137.2 (m, 1 F), -144.2 내지 -144.4 (m, 1 F). C₄₄H₄₇F₄N₁₂O₈ [M+H]⁺에 대한 HRMS (ESI) *m/z* 계산치: 947.3576; 실측치 947.3555.



[0920]

[0921]

반응식 40

[0922]

시약 및 조건: (a) TsCl, Et₃N, DCM, 0℃ 내지 실온, 16h; (b) NaN₃, DMF, 100℃, 24 h; (b) CuSO₄·5H₂O, Na 아스코르베이트, 100℃, 2 h.

[0923]

((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일) 비스(4-메틸벤젠설포네이트) (**92**)

[0924]

0℃의 DCM (50 mL) 중 화합물 **90** (2.0 g, 10.30 mmol, 1eq), Et₃N (3.6 mL, 25.74 mmol, 2.5 eq)의 용액에 TsCl (4.3 g, 22.65 mmol, 2.2 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 포화된 Na₂S₂O₃의 차가운 용액으로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 DCM (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합

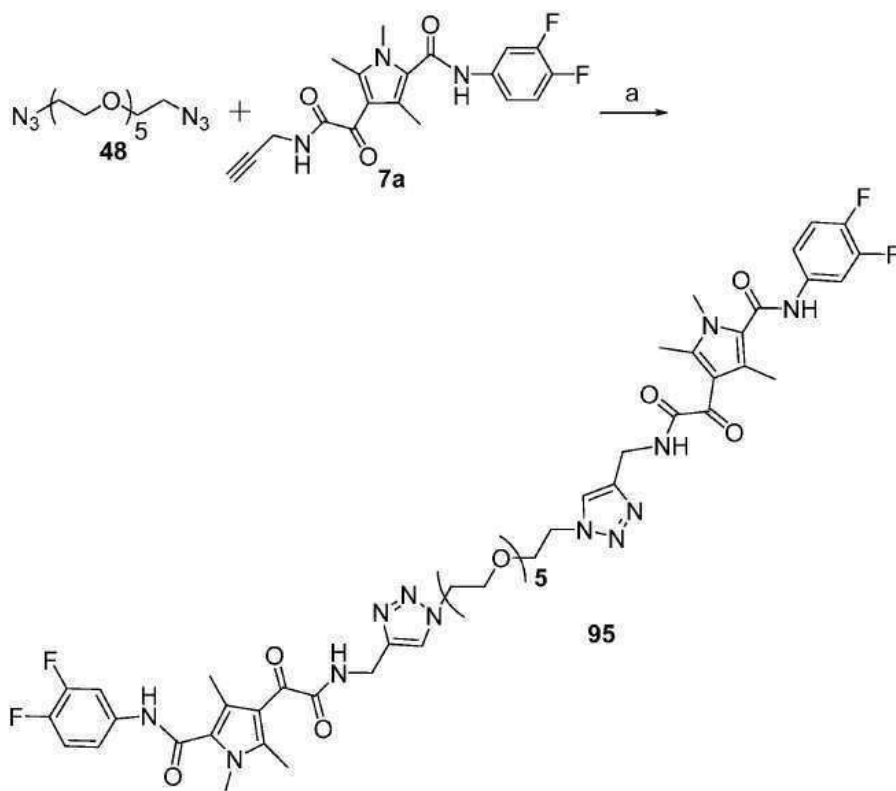
하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM /에틸 아세테이트 3:1 내지 1:2)로 정제하여 생성물 **91** (4.7 g, 90%)을 얻었다. DMF (100 mL) 중 화합물 **91** (4.5 g, 8.95 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaN_3 (1.16 g, 17.91 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100°C에서 24시간 동안 교반하고 차가운 H_2O (40 mL)로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 20:1 내지 1:4)로 정제하여 생성물 **92** (2.0 g, 80%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72-3.62 (m, 12H), 3.39 (t, J = 6.4 Hz, 4H).

[0925]

4-(2-(((1-(2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-2-옥소아세틸)-N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 (**93**) 및 4,4'-(2,2'-((((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일))비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (**94**)

[0926]

$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (4 mL/6 mL) 중 화합물 **92** (16.4 mg, 0.067 mmol, 0.5 eq) 및 화합물 **7a** (50 mg, 0.134 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mg) 및 Na 아스코르베이트 (40 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H_2O 로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 **93** (17 mg, 20%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 9.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 4.52 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.60-3.57 (m, 5H), 3.55-3.48 (m, 8H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.2 내지 -137.3 (m, 1 F), -144.3 내지 -144.4 (m, 1 F). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 618.2600; 실측치 618.2587. 그리고 생성물 **94** (41 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 2H), 9.19 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 4.51 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 4.44 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.58 (s, 6H), 3.52-3.49 (m, 4H), 3.45-3.43 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.19 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.1 내지 -137.2 (m, 1 F), -144.3 내지 -144.4 (m, 1 F). $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 991.3838; 실측치 991.3814.

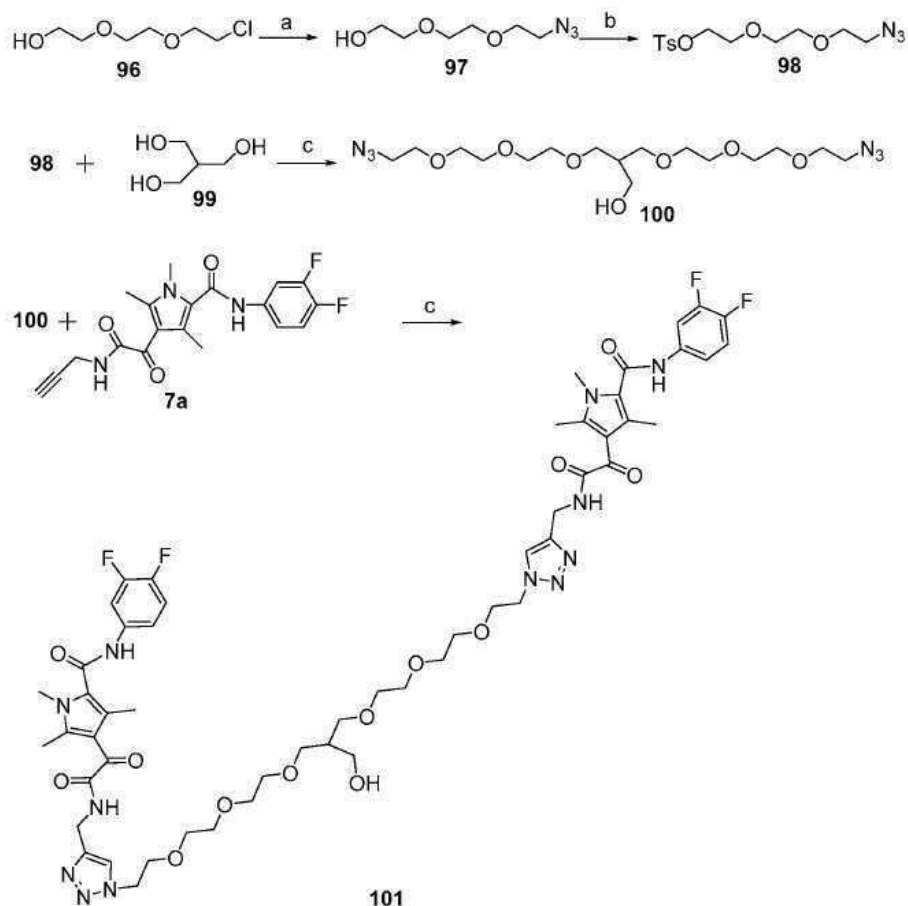


반응식 41

시약 및 조건: (a) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na 아스코르베이트, 90°C , 밤새.

4,4'-(2,2'-((((3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1,17-디일)비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일)) 비스 (메틸렌)) 비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸)비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (95)

$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (6 mL/10 mL) 중 화합물 48 (45 mg, 0.134 mmol, 0.5 eq) 및 화합물 7a (100 mg, 0.268 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (28 mg) 및 Na 아스코르베이트 (60 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 90°C 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H_2O 로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 95 (65 mg, 45%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 2H), 7.93 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 4.48 (t, J = 3.9 Hz, 8H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.59-3.54 (m, 22H), 2.29 (s, 6H), 2.18 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -135.9 내지 -136.0 (m, 1 F), -142.5 내지 -142.7 (m, 1 F). $\text{C}_{50}\text{H}_{59}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 LCMS (ESI) m/z 계산치: 1080.1; 실측치 1079.4.



[0932]

[0933]

반응식 42

[0934]

시약 및 조건: (a) NaN_3 , DMF, 95°C, 밤새; (b) TsCl, Et_3N , CHCl_3 , 0°C 내지 실온, 16h; (c) NaH, DMF, 0°C 내지 실온, 4h; (d) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na 아스코르베이트, 100°C, 4h.

[0935]

2-(2-(2-아지도에톡시)에틸)에탄-1-올 (97)

[0936]

DMF/ H_2O (60 mL/ 1.5 mL) 중 화합물 96 (2.5 g, 14.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaN_3 (1.0 g, 15.4 mmol, 1.05 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 95°C에서 밤새 교반하고 차가운 H_2O (50 mL)로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 10:1 내지 1:4)로 정제하여 생성물 97 (2.5 g, 95%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76-3.72 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 6H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.86-2.85 (m, 1H).

[0937]

2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (98)

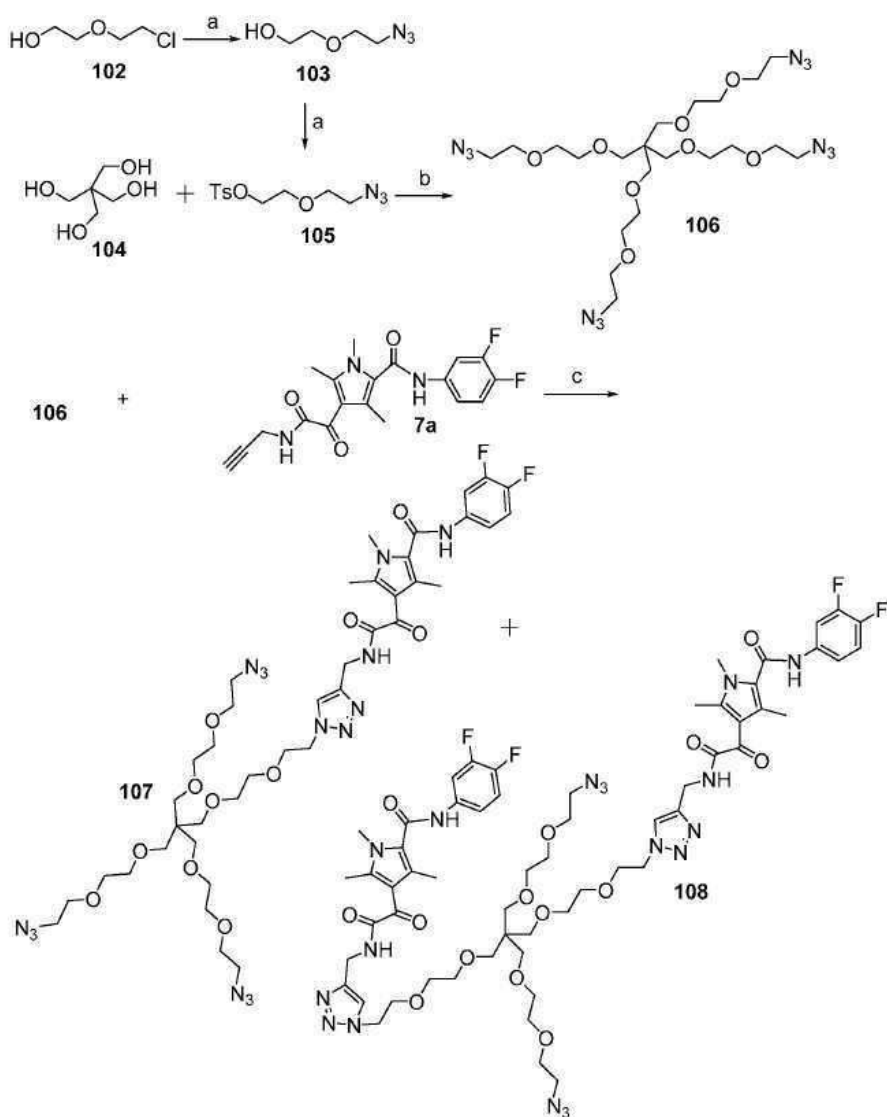
[0938]

DCM (60 mL) 중 화합물 97 (1.8 g, 10.28 mmol, 1eq), Et_3N (2.9 mL, 30.83 mmol, 2.0 eq)의 용액에 0°C에서 TsCl (2.4 g, 12.33 mmol, 1.2 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 차가운 포화된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 DCM (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM /에틸 아세테이트 3:1 내지 1:2)로 정제하여 생성물 98 (3.8 g, 90%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

[0939]

3-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2-(2-아지도에톡시)에틸)에틸)메틸)프로판-1-올 (100)

- [0940] 화합물 **99** (200 mg, 1.88 mmol, 1.0 eq)을 무수 DMF (30 mL)에 용해시키고 분말 형태의 NaH (오일 중 60%, 407 mg, 10.18 mmol, 5.4 eq)을 Ar 하에 반응에 나누어서 첨가하였다. 반응을 30분 동안 교반하고 그 다음 화합물 **98** (1.86 g, 5.65 mmol, 3.0 eq)을 적가하였다. 반응의 완료 후, 혼합물을 여과하고 유기상을 주의하여 차가운 H₂O 및 얼음으로 킨칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM /에틸 아세테이트 3:1 내지 1:10)로 정제하여 생성물 **100** (3.8 g, 90%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 3.69-3.68 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 15H), 3.56-3.51 (m, 9H), 3.39 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H). C₁₆H₃₃N₆O₇ [M+H]⁺에 대한 LCMS (ESI) *m/z* 계산치: 421.5; 실측치 421.4.
- [0941] 4,4'-(2,2'-((((11-(하이드록시메틸)-3,6,9,13,16,19-헥사옥사헤니코산-1,21-디일)비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (101)
- [0942] H₂O/CH₃CN (3 mL/3 mL) 중 화합물 **100** (30 mg, 0.071 mmol, 1.0 eq) 및 화합물 **7a** (58 mg, 0.156 mmol, 3.0 eq)의 혼합물에 CuSO₄·5H₂O (15 mg) 및 Na 아스코르베이트 (30 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H₂O로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 **101** (33 mg, 40%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 2H), 9.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 4.52 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 4.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.80 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.58 (s, 6H), 3.53-3.43 (m, 15H), 3.41-3.35 (m, 8H), 2.35 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 1.89-1.83 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137.1 내지 -137.2 (m, 1 F), -144.2 내지 -144.4 (m, 1 F). C₅₄H₆₇F₄N₁₂O₁₃ [M+H]⁺에 대한 HRMS (ESI) *m/z* 계산치: 1167.4887; 실측치 1167.4870.



[0943]

[0944] 반응식 43

[0945] 시약 및 조건: (a) NaN_3 , DMF/ H_2O (40:1), 80°C , 18 h; (b) TsCl, Et_3N , DCM, 0°C 내지 실온, 24 h; (c) NaH, DMF, 0°C 내지 실온, 24 h; (d) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na 아스코르베이트, 100°C , 16 h.

[0946] 2-(2-아지도에톡시) 에탄-1-올 (103)

[0947] DMF/ H_2O (60 mL/ 1.5 mL) 중 화합물 102 (2.5 g, 20.0 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaN_3 (1.4 g, 21.1 mmol, 1.05 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 80°C 에서 밤새 교반하고 차가운 H_2O (50 mL)로 킨칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 10:1 내지 1:4)로 정제하여 생성물 103 (2.3 g, 88%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.78-3.75 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

[0948] 2-(2-아지도에톡시) 에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (105)

[0949] DCM (60 mL) 중 화합물 103 (1.4 g, 10.7 mmol, 1eq), Et_3N (3.0 mL, 21.4 mmol, 2.0 eq)의 용액에 0°C 에서 TsCl (2.4 g, 12.8 mmol, 1.2 eq)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 차가운 포화된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 킨칭하였다. 그 다음 수층을 DCM (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM /에

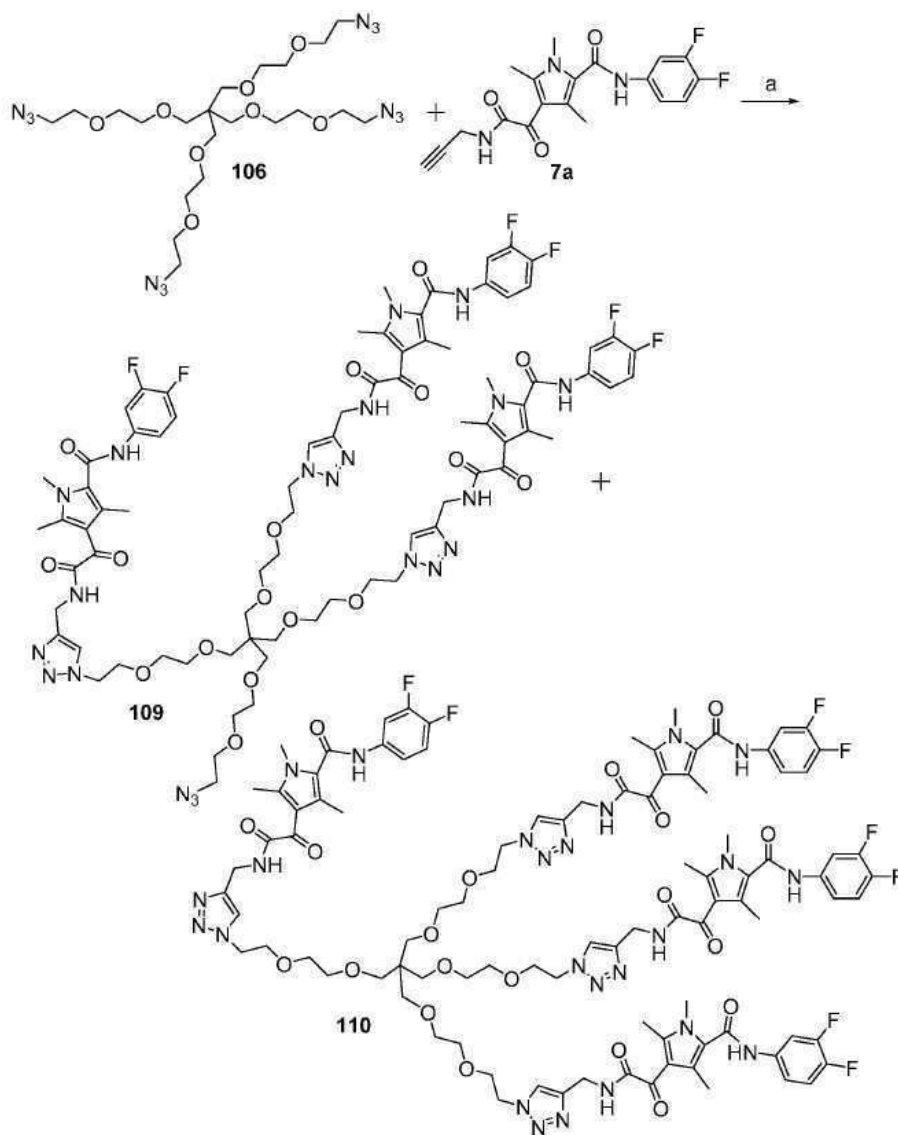
틸 아세테이트 3:1 내지 1:2)로 정제하여 생성물 **105** (2.7 g, 90%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.32 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

[0950] 1, 15-디아지도-8,8-비스((2-(2-아지도에톡시)에톡시)메틸)-3,6,10,13-테트라옥사펜타데칸 (**106**)

[0951] 화합물 **104** (260 mg, 1.91 mmol, 1.0 eq)을 무수 DMF (25 mL)에 용해시키고 분말 형태의 NaH (오일 중 60%, 367 mg, 9.2 mmol, 4.8 eq)을 Ar 하에 반응에 나누어서 첨가하였다. 반응을 30분 동안 교반하고 그 다음 화합물 **105** (2.18 g, 7.64 mmol, 4.0 eq)을 적가하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하고 유기상을 주의하여 차가운 H_2O 및 얼음으로 켄칭하였다. 그 다음 수층을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM /에틸 아세테이트 3:1 내지 1:10)로 정제하여 생성물 **106** (910 mg, 81%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69-3.66 (m, 8H), 3.64-3.62 (m, 8H), 3.59-3.56 (m, 8H), 3.47 (s, 8H), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 8H).

[0952] 4-(2-(((1-(15-아지도-8,8-비스((2-(2-아지도에톡시)에톡시)메틸)-3,6,10,13-테트라옥사펜타데실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)-2-옥소아세틸)-N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드 (**107**)
4,4'-((2,2'-((((8,8-비스((2-(2-아지도에톡시)에톡시)메틸)-3,6,10,13-테트라옥사펜타데칸-1,15-디일)비스(1H-1,2,3-트리아졸-1,4-디일))비스(메틸렌))비스(아잔디일))비스(2-옥소아세틸))비스(N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3,5-트리메틸-1H-피롤-2-카복사미드) (**108**)

[0953] $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (4 mL/4 mL) 중 화합물 **106** (426 mg, 0.723 mmol, 4.5 eq) 및 화합물 **7a** (60 mg, 0.161 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mg) 및 Na 아스코르베이트 (40 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H_2O 로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 **107** (46 mg, 30%) 및 생성물 **108** (48 mg, 45%)을 얻었다. **107**에 대해 화합물: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 9.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.63-3.44 (m, 26H), 3.39-3.33 (m, 14H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.2 내지 -137.3 (m, 1F), -144.3 내지 -144.4 (m, 1 F). $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{F}_2\text{N}_{15}\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 962.4408; 실측치 962.4393. **108**에 대해 화합물: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 2H), 9.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 4H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 4.46 (d, J = 18.6 Hz, 4H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.63-3.60 (m, 10H), 3.56-3.51 (m, 16H), 3.50-3.31 (m, 12H), 2.36 (s, 6H), 2.21 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.1 내지 -137.2 (m, 1 F), -144.2 내지 -144.4 (m, 1 F). $\text{C}_{59}\text{H}_{75}\text{F}_4\text{N}_{18}\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 1335.5646; 실측치 1335.5639.



반응식 44

시약 및 조건: (a) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na 아스코르베이트, 100°C , 4 h.

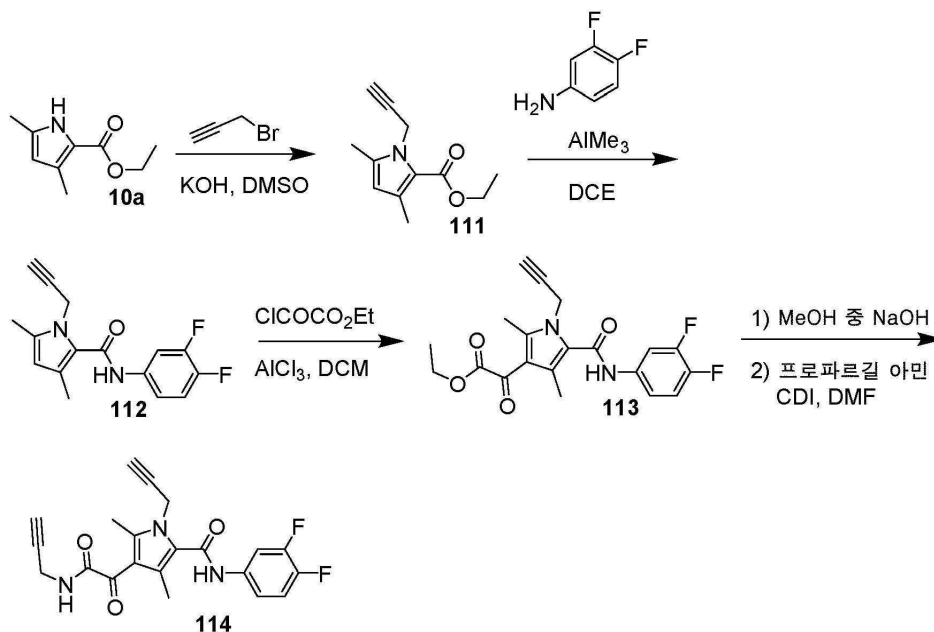
삼량체 (109) 및 사량체 (110)

$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (4 mL/4 mL) 중 화합물 **106** (32 mg, 0.0544 mmol, 1 eq) 및 화합물 **7a** (162 mg, 0.4349 mmol, 8.0 eq)의 혼합물을 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mg) 및 Na 아스코르베이트 (40 mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100°C 에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H_2O 로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 **109** (삼량체, 33 mg, 35%) 및 생성물 **110** (사량체, 52 mg, 46%)을 얻었다. 삼량체 **109**에 대해: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 3H), 9.21 (t, $J = 5.7$ Hz, 3H), 7.98 (s, 3H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 6H), 4.53 (t, $J = 5.0$ Hz, 6H), 4.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H), 3.83 (t, $J = 5.1$ Hz, 6H), 3.62-3.60 (s, 10H), 3.56-3.44 (m, 17H), 3.38 (dd, $J = 4.2$ Hz, 9.3 Hz, 3H), 3.31-3.29 (m, 7H), 2.37 (s, 9H), 2.21 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.1 내지 -137.2 (m, 1 F), -144.2 내지 -144.3 (m, 1 F). $\text{C}_{78}\text{H}_{92}\text{F}_6\text{N}_{21}\text{O}_{17}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 1708.6884; 실측치 1708.6865. 사량체 **110**에 대해: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 4H), 9.19 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 7.95 (s, 4H), 7.89-7.84 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 8H), 4.50 (t,

$J = 5.1$ Hz, 8H), 4.44 (d, $J = 5.7$ Hz, 8H), 3.80 (t, $J = 5.2$ Hz, 8H), 3.57 (s, 12H), 3.50–3.48 (m, 8H), 3.42–3.39 (m, 8H), 3.24 (s, 8H), 2.34 (s, 12H), 2.18 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.1 내지 -137.2 (m, 1 F), -144.2 내지 -144.4 (m, 1 F). $\text{C}_{97}\text{H}_{109}\text{F}_8\text{N}_4\text{O}_{20}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 2081.8122; 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$: 1041.9089.

[0959]

반응식 45



[0960]

에틸 3,5-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-피롤-2-카복실레이트 (111).

[0961]

DMSO (10 mL) 중 에틸 3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실레이트 (10a) (1.76 g, 10.5 mmol, 1 equiv.)의 용액을 KOH (1.46 g, 26.0 mmol, 2.5 equiv.) 및 프로파르길 브로마이드 (톨루엔 중 80%, 12.0 mL)으로 처리하였다. 용액을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하고, 그 후 용액을 물 (150 mL)에 부었고 그 다음 EtOAc (50 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산:EtOAc (90:10)을 사용하는 SiO_2 크로마토그래피로 정제하여 에틸 3,5-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-피롤-2-카복실레이트 111 (64.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 5.79 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 161.97, 135.50, 118.16, 111.46, 79.33, 71.50, 59.51, 34.46, 14.15, 14.33, 12.12. LC-MS (ES^+) m/z 206.3 $[\text{M}+\text{H}]$.

[0963]

N-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-피롤-2-카복사미드 112.

[0964]

디클로로에탄 (40 mL) 중 에틸 3,5-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-피롤-2-카복실레이트 (111) (1.37 g, 6.67 mmol, 1 equiv.) 및 3,4-디플루오로아닐린 (1.40 mL, 13.7 mmol, 2 equiv.)의 용액을 0°C로 냉각시키고 트리메틸 알루미늄 (톨루엔 중 2.0 M) (6.70 mL, 13.4 mmol, 2 equiv.)으로 처리하였다. 용액을 2시간에 걸쳐 천천히 주위 온도로 되돌록 하고 그 다음 질소 하에 24시간 동안 가열 환류하고 그 후 용액을 물 (150 mL)에 부었고 디클로로메탄 (50 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산:EtOAc (80:20)를 사용하는 SiO_2 크로마토그래피로 정제하여 N-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-피롤-2-카복사미드 112 (89.3% 수율)을 황백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.72–7.67 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10–7.07 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ ppm

-135.79 (d, J = 24 Hz, 1F), -143.23 (d, J = 24 Hz, 1F). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm 160.31, 151.46, 151.33, 149.00, 148.87, 148.06, 147.93, 145.63, 145.50, 134.95, 134.73, 134.70, 134.64, 134.61, 123.37, 121.91, 117.25, 117.08, 115.32, 111.21, 109.74, 109.52, 79.24, 71.94, 34.24, 13.85, 11.99. LC-MS (ES⁺) m/z 289.3 [M+H].

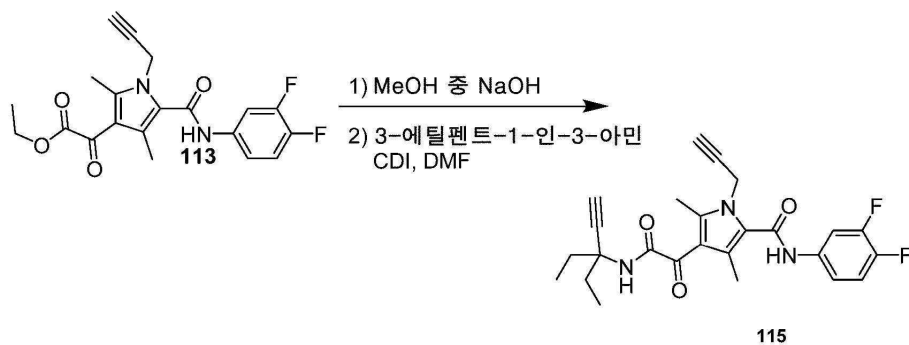
[0965] 에틸 2-(5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-2,4-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세테이트 **113**.

[0966] DCM (70 mL) 중 N-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-피롤-2-카복사미드 (**112**) (2.05 g, 7.11 mmol, 1 equiv.) 및 알루미늄 삼염화물 (2.85 g, 21.4 mmol, 3 equiv.)의 용액을 0℃로 냉각시키고 ClCOCO₂Et (2.38 mL, 21.3 mmol, 3 equiv.)을 30분 동안 적가하였다. 용액을 천천히 주위 온도로 되도록 하고 질소 하에 24시간 동안 교반하였다. 그 다음 용액을 냉수 (200 mL)에 부었다. 수성상을 DCM (50 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산:EtOAc (80:20)를 사용하는 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-(5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-2,4-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세테이트 **113** (66.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 4.99 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ ppm -135.29 (d, J = 24 Hz, 1F), -141.80 (d, J = 24 Hz, 1F). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm 165.55, 159.69, 151.46, 151.33, 149.00, 148.87, 148.54, 148.41, 146.09, 145.97, 142.34, 134.03, 134.00, 133.94, 133.91, 125.33, 123.33, 117.46, 117.28, 117.14, 115.69, 115.66, 115.63, 115.60, 109.99, 109.77, 73.56, 62.31, 34.35, 13.97, 11.67, 11.62. LC-MS (ES⁺) m/z 389.4 [M+H].

[0967] N-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-4-(2-옥소-2-(프로프-2-인-1-일아미노)아세틸)-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-피롤-2-카복사미드 (**114**).

[0968] MeOH (10 mL) 및 THF (2 mL) 중 에틸 2-(5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-2,4-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세테이트 (**113**) (0.780 g, 2.00 mmol, 1 equiv.)의 용액을 0℃로 냉각시키고 5% 수성 NaOH (10 mL)을 천천히 첨가하였다. 용액을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 그 후 용액을 1N HCl의 느린 첨가로 pH 4-5로 산성화하였다. 용액을 사이에서 분할시키고 물 (50 mL) 및 EtOAc (25 mL). 수성상을 EtOAc (25 mL)로 2회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMF (20 mL)에 용해시키고 CDI (1.62 g, 9.99 mmol, 10 equiv.)을 첨가하였다. 질소 하에 주위 온도에서 30분 동안 용액을 교반한 후, 프로파르길 아민 (0.380 mL, 5.93 mmol, 3 equiv.)을 첨가하고 반응을 24시간 동안 교반하였다. 그 다음 용액을 물 (150 mL)에 부었고 EtOAc (30 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산:EtOAc (65:35)를 사용하는 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여 N-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-4-(2-옥소-2-(프로프-2-인-1-일아미노)아세틸)-1-(프로프-2-인-1-일)-1H-피롤-2-카복사미드 **114** (35% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d⁶) δ ppm 10.53 (s, 1H), 9.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 5.03 (d, J = 2 Hz, 2), 4.02 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.2 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ¹⁹F NMR (DMSO-d⁶) δ ppm -137.15 (d, J = 28 Hz, 1F), -144.14 (d, J = 24 Hz, 1F). ¹³C NMR (DMSO-d⁶) δ ppm 187.93, 167.31, 160.30, 150.68, 150.55, 148.26, 148.13, 147.33, 147.19, 144.91, 144.79, 141.23, 136.28, 136.20, 126.17, 123.69, 118.05, 117.87, 117.26, 116.51, 109.29, 109.08, 80.50, 78.99, 76.07, 73.86, 34.06, 28.12, 11.97, 11.69. LC-MS (ES⁺) m/z 398.3 [M+H].

[0969] 반응식 46

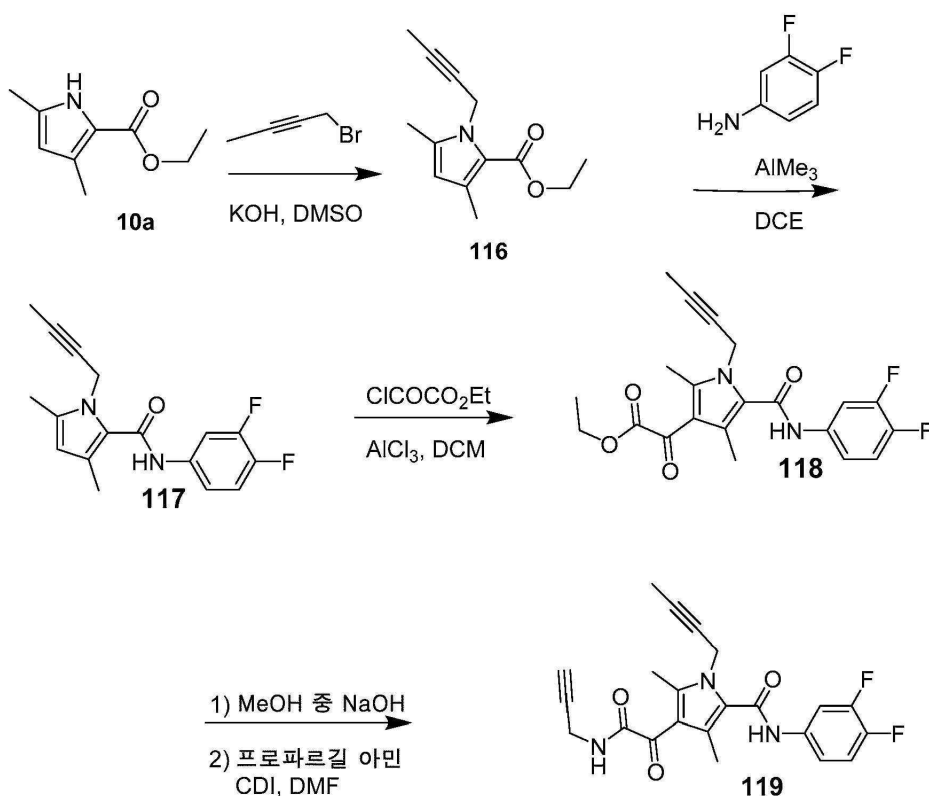


[0970]

[0971] *N*-(3,4-디플루오로페닐)-4-(2-((3-에틸펜트-1-인-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-3,5-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1*H*-피롤-2-카복사미드 **115**.

[0972]

MeOH (11 mL) 및 THF (1 mL) 중 에틸 2-(5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-2,4-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1*H*-피롤-3-일)-2-옥소아세테이트 (**113**) (0.450 g, 1.16 mmol, 1 equiv.)의 용액을 0℃로 냉각시키고 5% 수성 NaOH (11 mL)을 천천히 첨가하였다. 용액을 0℃에서 20분 동안 교반하고 그 후 용액을 1N HCl의 느린 첨가로 pH 4-5로 산성화하였다. 용액을 물 (100 mL)과 EtOAc (50 mL) 사이에서 분할시켰다. 수성상을 EtOAc (25 mL)로 2회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 그 다음 잔류물을 DMF (11 mL)에 용해시키고 HATU (1.33 g, 3.50 mmol, 3 equiv.) 및 DIPEA (0.610 mL, 3.50 mmol, 3 equiv.)으로 처리하고 질소 하에 주위 온도에서 30분 동안 교반하고 그 후 3-에틸펜트-1-인-3-아민 (0.520 g, 4.68 mmol, 4 equiv.)을 첨가하고 반응을 2시간 동안 계속하였다. 그 다음 용액을 65℃로 가열하고 질소 하에 24시간 동안 교반하였다. 그 후 용액을 물 (150 mL)에 부었고 EtOAc (30 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산:EtOAc (65:35)를 사용하는 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여 *N*-(3,4-디플루오로페닐)-4-(2-((3-에틸펜트-1-인-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-3,5-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1*H*-피롤-2-카복사미드 **115** (35.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.73-7.69 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.01 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ ppm -135.31 (d, J = 24 Hz, 1F), -147.04 (d, J = 20 Hz, 1F). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm 187.17, 162.41, 159.87, 151.47, 151.34, 149.01, 148.88, 148.46, 146.01, 145.88, 141.95, 134.12, 134.03, 124.68, 124.30, 118.41, 117.43, 117.25, 115.53, 115.49, 115.44, 109.90, 109.68, 83.89, 73.21, 72.40, 57.24, 34.29, 30.35, 12.61, 12.00, 8.57. LC-MS (ES⁺) *m/z* 454.2 [M+H].



반응식 47

에틸 1-(부트-2-인-1-일)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실레이트 **116**.

DMSO (6 mL) 중 에틸 3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실레이트 **10a** (1.03 g, 6.16 mmol, 1 equiv.)의 용액을 KOH (0.710 g, 12.7 mmol, 2 equiv.) 및 1-브로모부트-2-인 (1.60 mL, 18.2 mmol, 3 equiv.)으로 처리하였다. 용액을 24시간 동안 교반하고, 그 후 용액을 물 (150 mL)에 부었고 그 다음 에틸 아세테이트 (50 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산:EtOAc (95:5)을 사용하는 SiO_2 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-(부트-2-인-1-일)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실레이트 **116** (84.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 5.75 (s, 1H), 5.03 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.74 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm 161.91, 135.46, 129.93, 118.02, 111.17, 78.95, 74.68, 59.35, 34.75, 14.43, 14.33, 12.05, 3.46. LC-MS (ES^+) m/z 220.3 [$\text{M}+\text{H}$].

1-(부트-2-인-1-일)-N-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복사미드 **117**.

디클로로에탄 (50 mL) 중 에틸 1-(부트-2-인-1-일)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복실레이트 (**116**) (1.14 g, 5.20 mmol, 1 equiv.) 및 3,4-디플루오로아닐린 (1.00 mL, 9.76 mmol, 2 equiv.)의 용액을 0°C로 냉각시키고 트리메틸 알루미늄 (톨루엔 중 2.0 M) (5.20 mL, 10.4 mmol, 2 equiv.)으로 처리하였다. 용액을 2시간에 걸쳐 천천히 주워 온도로 되돌고 그 다음 질소 하에 24시간 동안 가열 환류하고 그 후 용액을 물 (150 mL)에 부었고 디클로로메탄 (50 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산:EtOAc (85:15)를 사용하는 SiO_2 크로마토그래피로 통해 정제하여 1-(부트-2-인-1-일)-N-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복사미드 **117** (64.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.70-7.69 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.97 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (t, J = 2.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ ppm -135.87 (d, J = 20 Hz, 1F), -143.43 (d, J = 24 Hz, 1F). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm 160.35, 151.45, 151.32, 149.00,

148.87, 147.98, 147.85, 134.86, 123.32, 122.01, 117.21, 117.04, 115.15, 110.90, 109.63, 109.41, 79.86, 74.56, 34.66, 14.19, 12.02, 3.64. LC-MS (ES⁺) m/z 303.3 [M+H].

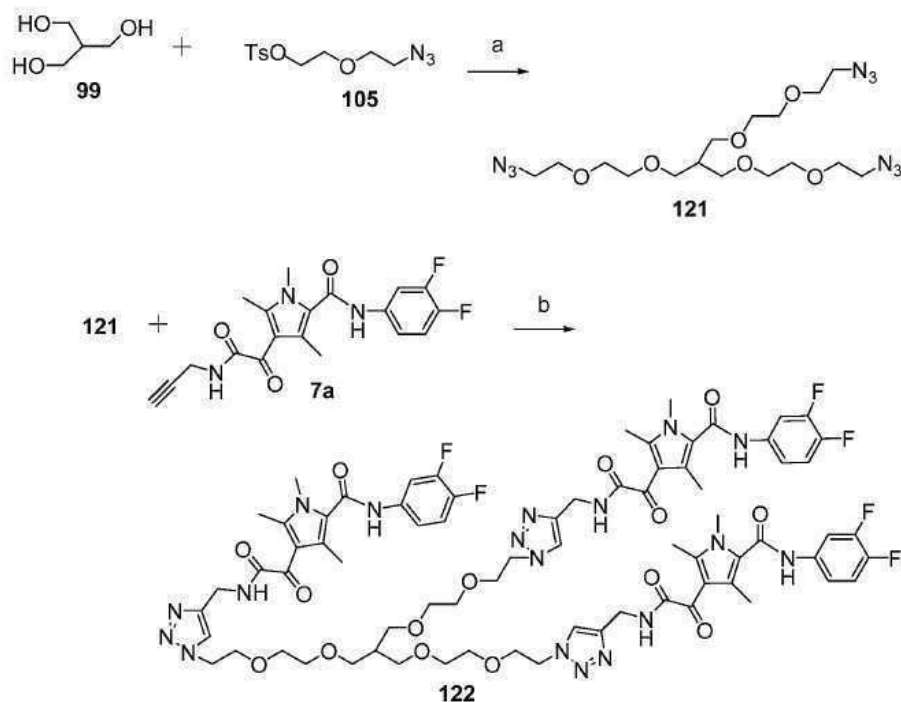
[0979] 에틸 2-(1-(부트-2-인-1-일)-5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-2,4-디메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세테이트 118.

[0980] DCM (70 mL) 중 1-(부트-2-인-1-일)-N-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-1H-피롤-2-카복사미드 (**117**) (1.02 g, 3.37 mmol, 1 equiv.) 및 알루미늄 삼염화물 (1.35 g, 10.1 mmol, 3 equiv.)의 용액을 0℃로 냉각시키고 ClCOC₂Et (1.10 mL, 9.83 mmol, 3 equiv.)을 30분 동안 적가하였다. 용액을 천천히 주위 온도로 되도록 하고 질소 하에 24시간 동안 교반하였다. 그 다음 용액을 냉수 (200 mL)에 부었다. 수성상을 DCM (50 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산:EtOAc (75:25)을 사용하는 SiO₂ 크로마토그래피를 통해 정제하여 에틸 2-(1-(부트-2-인-1-일)-5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-2,4-디메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세테이트 **118** (53.7% 수율)을 황백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.13 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.78 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ ppm -135.55 (d, J = 24 Hz, 1F), -142.14 (d, J = 24 Hz, 1F). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm. 183.36, 165.74, 159.87, 151.37, 151.24, 148.92, 148.78, 148.39, 148.27, 145.95, 145.82, 142.27, 134.29, 135.26, 134.20, 125.63, 123.65, 117.36, 117.18, 116.75, 115.68, 115.64, 115.62, 115.59, 109.88, 109.66, 81.68, 72.81, 62.25, 34.94, 13.92, 11.59, 11.47, 3.52.

[0981] 1-(부트-2-인-1-일)-N-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-4-(2-옥소-2-(프로프-2-인-1-일아미노)아세틸)-1H-피롤-2-카복사미드 119.

[0982] MeOH (18 mL) 및 THF (4 mL) 중 에틸 2-(1-(부트-2-인-1-일)-5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-2,4-디메틸-1H-파이롤-3-일)-2-옥소아세테이트 (**118**) (0.730 g, 1.81 mmol, 1 equiv.)의 용액을 0℃로 냉각시키고 5% 수성 NaOH (18 mL)을 천천히 첨가하였다. 용액을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 그 후 용액을 1N HCl의 느린 첨가로 pH 4-5로 산성화하였다. 용액을 물 (100 mL)과 EtOAc (50 mL) 사이에서 분할시켰다. 수성상을 EtOAc (25 mL)로 2회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 그 다음 잔류물을 DMF (20 mL)에 용해시키고 CDI (1.50 g, 9.25 mmol, 5 equiv.)을 첨가하였다. 질소 하에 주위 온도에서 30분 동안 용액을 교반한 후, 프로파르길 아민 (0.350 mL, 5.46 mmol, 3 equiv.)을 첨가하고 반응을 24시간 동안 계속하였다. 그 다음 용액을 물 (150 mL)에 부었고 EtOAc (30 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산:EtOAc (65:35)를 사용하는 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여 1-(부트-2-인-1-일)-N-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-4-(2-옥소-2-(프로프-2-인-1-일아미노)아세틸)-1H-피롤-2-카복사미드 **119** (38.6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d⁶) δ ppm 10.53 (s, 1H), 9.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 4.95 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 2H), 3.2 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). ¹⁹F NMR (DMSO-d⁶) δ ppm -137.14 (d, J = 24 Hz, 1F), -141.19 (d, J = 24 Hz, 1F). ¹³C NMR (DMSO-d⁶) δ ppm 187.92, 167.35, 160.30, 150.68, 150.55, 148.26, 148.13, 147.28, 147.15, 144.87, 144.74, 141.11, 136.36, 136.33, 136.27, 136.24, 126.22, 123.49, 118.08, 117.90, 117.15, 116.49, 116.46, 109.21, 109.00, 81.25, 80.53, 74.43, 73.90, 34.37, 28.10, 11.95, 11.73, 3.45. LC-MS (ES⁺) m/z 412.3 [M+H].

MeOH (10 mL), (10) 중 에틸 2-(5-((3,4-디플루오로페닐)카바모일)-2,4-디메틸-1-(프로프-2-인-1-일)-1*H*-파이롤-3-일)-2-옥소아세테이트 (113) (0.500 g, 1.28 mmol, 1 equiv.)의 용액을 0℃로 냉각시키고 5% 수성 NaOH (10 mL)을 천천히 첨가하였다. 용액을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 그 후 용액을 1N HCl의 느린 첨가로 pH 4-5로 산성화하였다. 용액을 물 (100 mL)과 EtOAc (50 mL) 사이에서 분할시켰다. 수성상을 EtOAc (25 mL)로 2회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMF (12 mL)에 용해시키고 HATU (4.34 g, 11.4 mmol, 3 equiv.) 및 DIPEA (0.670 mL, 3.85 mmol, 3 equiv.)로 처리하고 질소 하에 주위 온도에서 교반하였다. 30분 후, 2-메틸부트-3-인-2-아민 (0.430 g, 5.17 mmol, 4 equiv.)을 첨가하고 반응을 상기 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 용액을 65℃로 가열하고 질소 하에 24시간 동안 교반하였다. 그 다음 용액을 물 (150 mL)에 부었고 EtOAc (30 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용리물로서 헥산:EtOAc (65:35)를 사용하는 SiO₂ 크로마토그래피로 정제하여 *N*-(3,4-디플루오로페닐)-3,5-디메틸-4-(2-((2-메틸부트-3-인-2-일)아미노)-2-옥소아세틸)-1-(프로프-2-인-1-일)-1*H*-피롤-2-카복사미드 120 (32.3% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d⁶) δ ppm 10.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 5.05 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (s, 6H). ¹⁹F NMR (DMSO-d⁶) δ ppm -137.13 (d, J = 28 Hz, 1F), -144.14 (d, J = 24 Hz, 1F). ¹³C NMR (DMSO-d⁶) δ ppm 187.96, 167.05, 160.34, 150.69, 150.56, 148.27, 148.14, 147.31, 147.18, 144.90, 144.77, 141.21, 136.35, 136.32, 136.26, 136.23, 126.07, 123.85, 118.00, 117.82, 117.28, 116.47, 109.27, 109.05, 87.28, 79.04, 76.02, 72.05, 46.84, 34.02, 29.16, 12.15, 11.75. LC-MS (ES⁺) *m/z* 426.3 [M+H].



[0987]

[0988] **반응식 49** : 시약 및 조건: (a) NaH, DMF, 0℃ 내지 실온, 24h; (b) CuSO₄·5H₂O, Na 아스코르베이트, 100℃, 24 h.

[0989] 1,3-비스(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-2-((2-(2-아지도에톡시)에톡시)메틸)프로판 (121)

[0990] 화합물 99 (315 mg, 2.97 mmol, 1.0 eq)을 무수 DMF (30 mL)에 용해시키고 분말 형태의 NaH (오일 중 60%, 428 mg, 10.69 mmol, 3.6 eq)를 아르곤 하에 반응에 나누어서 첨가하였다. 반응을 30분 동안 교반하고 그 다음 화합물 105 (3.39 g, 11.87 mmol, 4.0 eq)을 적가하였다. 반응을 실온에서 24시간 동안 교반하고 혼합물을 주의하여 0℃에서 차가운 H₂O 및 얼음 (100 mL)로 킨칭하였다. 수득한 혼합물을 여과하고 그 다음 수성상을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 마침내 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM /에틸 아세테이트 3:1 내지 1:10)로 정제하여 생성물 121 (952 mg, 72%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69-3.63 (m, 12H), 3.60-3.58 (m, 6H), 3.52 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.38 (t, J = 5.2 Hz, 6H), 2.25-2.19 (m, 1H). C₁₆H₃₂N₉O₆ [M+H]⁺에 대한 LCMS (ESI) m/z 계산치: 446.5; 실측치 446.3.

[0991] 삼량체 (122)

[0992] H₂O/CH₃CN (4 mL/4 mL) 중 화합물 121 (32 mg, 0.045 mmol, 1 eq) 및 화합물 7a (100 mg, 0.2678 mmol, 6.0 eq)의 혼합물에 CuSO₄·5H₂O (20 mg) 및 Na 아스코르베이트 (40 mg)을 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 mL의 차가운 H₂O로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 100:1 내지 5:1)로 정제하여 생성물 122 (삼량체, 36 mg, 51%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 3H), 9.19 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 7.97 (s, 3H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 6H), 4.52 (t, J = 5.2 Hz, 6H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 3.80 (t, J = 5.2 Hz, 6H), 3.58 (s, 9H), 3.52-3.50 (m, 6H), 3.44-3.41 (m, 6H), 3.73-3.32 (m, 6H), 2.35 (s, 9H), 2.19 (s, 9H), 2.03-1.93 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -137.1 내지 -137.2 (m, 1F), -144.2 내지 -144.3 (m, 1F). C₇₃H₈₃F₆N₁₈O₁₅ [M+H]⁺에 대한 HRMS (ESI) m/z 계산치: 1566.5; 실측치 1565.9.

[0993] **실시예 2**

[0994] 세포 독성 검정

[0995] 화합물의 독성은 앞서 기재된 바와 같이 Vero, 인간 PBM, CEM (인간 림프모구양), MT-2, 및 HepG2 세포에서 평가되었다 (문헌 [Schinazi R.F., Sommadossi J.-P., Saalman V., Cannon D.L., Xie M.-Y., Hart G.C., Smith G.A. & Hahn E.F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, 34, 1061-67] 참고). 사이클로헥시마이드는 양성 세포 독성 대조군으로 포함되었고, 용매에 노출된 비처리 세포가 음성 대조군으로 포함되었다. 세포독성 IC₅₀은 이전에 기재된 중앙 효과적인 방법을 사용하여 농도-반응 곡선으로부터 획득되었다 (문헌 [Chou T.-C. & Talalay P. *Adv. Enzyme Regul.* **1984**, 22, 27-55; Belen'kii M.S. & Schinazi R.F. *Antiviral Res.* **1994**, 25, 1-11] 참고). 결과는 아래 표 1에 나타나 있다:

표 1
세포독성, CC₅₀, μ M (억제율 %)

화합물	세포독성; CC ₅₀ (μ M)			
	PBM	CEM	VERO	HepG2
8	62	20	49	36
17	19	17	23	81
28	>100	>100	>100	>100
33	32	32	61	19
17c	11	7.1	>100	38.5
16a	>100	>100	9	>100
20	33	>100	>100	>100
23	>100	14	>100	63
9	26.4	>100	>100	>100
45	75	24	>100	>100
50	99	27	>100	>100
53	35	45	>100	>100
58	7	10	12	29
60	36	4	14	63
62	13	4	7	6
64	62	26	76	98
68	70			>100
71	>100			>100
74	>100			>100
77	>100			>100
80	>100			>100
89	68			>100
94	>100			>100
101	>100			>100

[0996]

108	>100			>100
109	>100			>100
110	>100			>100
114	>100			>100
115	45			35
119	>100			>100
120	>100			>100

실시예 3

HepG2 세포에서 미토콘드리아 독성 검정:

i) 세포 성장 및 락트산 생산에 대한 화합물의 효과: HepG2 세포의 성장에 대한 효과는 0 μ M, 0.1 μ M, 1 μ M, 10 μ M 및 100 μ M 약물의 존재에서 세포를 인큐베이팅함에 의해 결정되었다. 세포 (5 x 10⁴/웰)는 10% 우태 혈청, 1% 나트륨 피루베이트, 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충된 비필수 아미노산을 갖는 최소 필수 배지에 12-웰 세포 배양 클러스터 안으로 플레이팅되고 4일 동안 37°C에서 인큐베이션되었다. 인큐베이션 기간의 말단에서 세포 수는 혈구계를 사용하여 결정되었다. 또한 문헌 [Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells," Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 496-503]에 교시되었다.

락트산 생산에 대한 화합물의 효과를 측정하기 위해, 스톡 배양물로부터 HepG2 세포가 희석되고 2.5 x 10⁴ 세포/웰에서 12-웰 배양판에 플레이팅되었다. 다양한 농도 (0 μ M, 0.1 μ M, 1 μ M, 10 μ M 및 100 μ M)의 화합물이 첨가되고, 배양물은 37°C에서 가습된 5% CO₂ 분위기에서 4일 동안 인큐베이션되었다. 4일차에, 각각의 웰에서 세포의 수가 결정되고 배양 배지가 수집되었다. 배양 배지는 그 다음 여과되고, 비색계 락트산 검정 (Sigma-Aldrich)을 사용하여 배지 내 락트산 함량이 결정되었다. 락트산 생성물은 손상된 미토콘드리아 기능에 대한 마커로 고려될 수 있으므로, 테스트 화합물의 존재에서 성장된 세포에서 검출된 락트산 생산의 상승된 수준은 약물 유도 세포독성 효과를 나타낼 수 있다.

ii) 미토콘드리아 DNA 함성에 대한 화합물의 효과: 미토콘드리아 DNA 함량을 정확하게 정량하기 위한 실시간 PCR 검정이 개발되었다 (문헌 [Stuyver LJ, Lostia S, Adams M, Mathew JS, Pai BS, Grier J, Tharnish PM, Choi Y, Chong Y, Choo H, Chu CK, Otto MJ, Schinazi RF. Antiviral activities and cellular toxicities of modified 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrocytidine analogs. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 3854-60] 참고). 이 검정은 미토콘드리아 DNA 함량에 대한 화합물의 효과를 결정하는 본원 기재된 모든 연구에서 사용되었다. 이 검정에서, 저-통로-수 HepG2 세포가 콜라겐-코팅된 96-웰 플레이트에 5,000 세포/웰로 씨딩되었다. 테스트 화합물은 0 μ M, 0.1 μ M, 10 μ M 및 100 μ M의 최종 농도를 얻도록 배지에 첨가되었다. 배양 7일차에서, 세포 핵산은 상업적으로 입수가 가능한 칼럼 (RNeasy 96 kit; Qiagen)을 사용함에 의해 제조되었다. 이들 키트는 RNA 및 DNA를 공동-정제하고, 그러므로, 총 핵산은 칼럼으로부터 용리된다. 미토콘드리아 사이토크롬 c 옥시다제 서브유닛 II (COXII) 유전자 및 β -액틴 또는 rRNA 유전자는 표적 및 기준 증폭 둘 모두에 대해 적합한 프라이머 및 프로브로 다중 Q-PCR 프로토콜을 사용하여 5 μ l의 용리된 핵산으로부터 증폭되었다. COXII에 대해 다음의 센스, 프로브 및 안티센스 프라이머가 각각 사용되었다: 5'-TGCCCGCCATCATCCTA-3', 5'-테트라클로로-6-카복시플루오레세인-TCTCATCGCCCTCCATCCC-TAMRA-3' 및 5'-CGTCTGTTATGTAAGGATGCGT-3'. β -액틴 유전자 (유전자은행 수탁 번호 E01094)의 엑손 3에 대해 센스, 프로브, 및 안티센스 프라이머는 각각 5'-GCGCGCTACAGCTTCA-3', 5'-6-FAMCACCACGCGCGAGCGGGATAMRA-3' 및 5'-TCTCCTTAATGTCACGCACGAT-3'이다. rRNA 유전자에 대한 프라이머 및 프로브는 Applied Biosystems로부터 상업적으로 입수가 가능하다. 동등한 증폭 효율성이 모든 유전자에 대해 획득되기 때문에, 비교 CT 방법은 미토콘드리아 DNA 합성의 잠재적인 억제를 조사하기 위해 사용되었다. 비교 CT 방법은 표적 (COXII 유전자)의 양이 내인성 기준 (β -액틴 또는 rRNA 유전자)의 양에 대해 정규화되고 캘리브레이터 (7일차에서 무 약물을 갖는 대조군)에 대한 것인 산술적 식을 사용한다. 이 접근법에 대한 산술적 식은 2- $\Delta\Delta$ CT에 의해 주어지며, 여기서 $\Delta\Delta$ CT는 (평균 표적 테스트 샘플에 대한 CT - 표적 대조군에 대한 CT) - (평균 기준 테스트에 대한 CT - 기준 대조군에 대한 CT)이다 (문헌 [Johnson MR, K Wang, JB Smith, MJ Heslin, RB Diasio. Quantitation of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by real-time

reverse transcription polymerase chain reaction. Anal. Biochem. 2000; 278:175-184] 참고). 약물의 존재에서 성장된 세포 내 미토콘드리아 DNA 함량에서의 감소는 미토콘드리아 독성을 표시했다.

[1003] 실시예 4

[1004] *Neuro2A* 세포에서 미토콘드리아 독성 검정

[1005] 뉴런 독성을 유발하는 본 발명의 화합물의 잠재력을 추정하기 위해, 마우스 *Neuro2A* 세포 (미국 종균 협회 131)가 모델 시스템으로서 사용될 수 있다 (문헌 [Ray AS, Hernandez-Santiago BI, Mathew JS, Murakami E, Bozeman C, Xie MY, Dutschman GE, Gullen E, Yang Z, Hurwitz S, Cheng YC, Chu CK, McClure H, Schinazi RF, Anderson KS. Mechanism of anti-human immunodeficiency virus activity of beta-D-6-cyclopropylamino-2',3'-didehydro-2',3'-dideoxyguanosine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 1994-2001] 참고). 세포 성장을 50%까지 억제하는데 필요한 농도 (CC_{50})는 기재된 바와 같이 3-(4,5-디메틸-티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드 염료-기반 검정을 사용하여 측정될 수 있다. 약물의 정의된 농도에서 세포 락트산 및 미토콘드리아 DNA 수준에서의 작은 변화는 상기에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. ddC 및 AZT는 대조군 뉴클레오사이드 유사체로서 사용될 수 있다.

[1006] 실시예 5

[1007] 골수 세포독성에 대한 검정

[1008] 원발성 인간 골수 단핵 세포는 상업적으로 Cambrex Bioscience (미들랜드주 워커스빌 소재)로부터 수득될 수 있다. CFU-GM 검정은 50 단위/mL 인간 재조합 과립구/대식세포 콜로니-자극 인자의 존재에서 이중층 소프트 한천을 사용하여 수행되고, 반면에 BFU-E 검정은 1 단위/mL 에리트로포이에틴을 함유하는 에틸셀룰로스 매트릭스를 사용했다 (문헌 [Sommadossi JP, Carlisle R. Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine for normal human hepatopoietic progenitor cells *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987; 31: 452-454]; 문헌 [Sommadossi, JP, Schinazi, RF, Chu, CK, and Xie, MY. Comparison of cytotoxicity of the (-) and (+) enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 44:1921- 1925] 참고). 각각의 실험은 3개의 상이한 공여체로부터의 세포에서 이중으로 수행될 수 있다. AZT는 양성 대조군으로 사용된다. 세포는 화합물의 존재에서 14-18일 동안 37°C에서 5% CO_2 로 인큐베이션될 수 있고 50 초과 세포의 콜로니가 IC_{50} 을 결정하기 위해 도립 현미경을 사용하여 계수될 수 있다. 50% 억제 농도 (IC_{50})는 약물 농도 대 BFU-E 생존 분획의 로그의 최소 자승 선형 회귀 분석에 의해 수득될 수 있다. 통계적 분석은 독립적인 쌍을 이루지 않은 샘플에 대해 스튜던트 t 테스트로 수행될 수 있다.

[1009] 실시예 6

[1010] 항-HBV 검정

[1011] 화합물의 항-HBV 활성은 테트라사이클린의 조절 하에서 야생형 HBV를 수반하는 AD-38 세포주를 처리함에 의해 결정되었다 (문헌 [Ladner S.K., Otto M.J., Barker C.S., Zaifert K., Wang G.H., Guo J.T., Seeger C. & King R.W. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 1715-20] 참고). 배지로부터 테트라사이클린의 제거 [Tet (-)]는 HBV의 생산을 초래한다. 화합물로 처리된 세포로부터 배양물 상청액 유체에서 HBV의 수준은 미처리된 대조군의 것과 비교되었다. 테트라사이클린을 갖는 대조군 배양물 [Tet (+)]은 또한 HBV 발현의 기저 수준을 결정하기 위해 유지되었다. 3TC는 양성 대조군으로 포함되었다.

[1012] HBV에 대한 본원에 기재된 몇 개의 화합물의 중앙 효과적인 농도 (EC_{50}) 범위가 표 3에 나타나 있다:

[1013] A = 1-10 μM

[1014] B = 0.1-1 μM

[1015] C = 0.01-0.1 μM

[1016] D = 0.001-0.01 μM

[1017] E = 0.0001-0.001 μM

[1018] F = 0.00001-0.0001 μ M

표 2

항-HBV 활성		
	EC ₅₀	EC ₉₀
8	B	B
17	C	B
28	>A	
33	B	>A
17c	A	A
16a	B	>A
20	C	A
23	C	B
9	B	A
45	C	B
50	B	A
53	E	C
58	B	A
60	C	B
62	C	C
64	C	C
68	B	
71	B	A
74	E	D
77	D	B
80	D	
85	>A	
89	A	
94	D	
95	C	

[1019]

101	C	
108	C	B
109	B	A
110	B	A
114	E	
115	E	
119	C	
120	F	D
122	>B	
3TC	B	A

[1020]

[1021] 실시예 7

[1022] 분비된 HBeAg의 생산은 HepAD38 세포에서 주로 cccDNA-의존적이고 따라서 cccDNA에 대한 대리 마커로 작용할 수 있다 (Ladner, S.K., Otto, M.J., Barker, C.S., Zaifert, K., Wang, G.H., Guo, J.T., Seeger, C., King, R.W. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41, 1715-1720; Zhou T, Guo H, Guo JT, Cuconati A, Mehta A, Block TM. Antiviral Res. 2006; 72 (2): 116-24.). cccDNA 형성의 수준에 대한 효과는 HepAD38 시스템에서 cccDNA-의존적 마커로서 HBV e 항원 (HBeAg)을 측정하는 세포 기반 검정을 사용하여 평가되었다. HepAD38 세포는 10% 열-불활성화된 우태 혈청으로 보충된 DMEM/F12 배지 (Life Technologies)를 갖는 콜라겐-코팅된 96-웰 플레이트에 50,000 세포/웰로 씨딩되었다. 세포는 0.3 µg/ml 테트라사이클린으로 필요에 따라 처리되었다. 테스트 화합물 및 대조군은 세포에 최종 농도 10 µM로 또는 0.001 내지 10 µM 범위인 용량 반응 방식으로 첨가되었다. 배지 및 테스트 화합물은 5일 마다 배양물에 보충되었다. 상청액은 14-일차에서 수확되고, 5000 rpm에서 5분 동안 원심분리에 의해 정화되고 사용할 때까지 -70℃에서 저장되었다. **ELISA** - 배양 배지는 DMEM/F12에서 1:15로 희석되고 배양 배지에 분비된 HBeAg의 수준은 제조자의 프로토콜에 따라 HBeAg ELISA 키트 (BioChain Institute Inc. 캘리포니아주 헤이워드 소재)를 사용하여 측정되었다. 분비된 HBeAg의 수준을 50%까지 감소시킨 화합물의 농도 (EC₅₀)는 선형 회귀에 의하여 결정되었다.

[1023] 실시예 8

표 3

HepAD38 세포에서 HBV 복제의 50, 75, 90, 및 95억제율 %에서 약물-약물 조합의 컴퓨터-모의실험된 조합 지수 (CI)

하기의 억제에서 조합 지수 (CI)

화합물	EC ₅₀ , nM	EC ₉₀ , nM	50%	75%	90%	95%	CI 값, WT	요약
ETV	0.04	12.9	-	-	-	-	-	-
53	0.02	5.29	-	-	-	-	-	-
ETV + 53	0.01	0.99	0.9	0.5	0.3	0.2	0.3	상승작용

[1024]

[1025] 비 1:1에서의 조합

[1026] 조합 지수 (CI) 값은 CalcuSyn 프로그램을 사용하여 상호 배타적인 상호작용에 대해 결정되었다; CI < 1, = 1 또는 >1은 각각 상승작용, 부가적 효과, 및 길항작용을 나타낸다. **CI_{WT}, 가중 평균 CI 값은 CI₅₀ + 2CI₇₅ + 3CI₉₀ + 4CI₉₅]/10으로 할당되었다 (Chou TC, 2006).

[1027] 실시예 9

[1028] HepG2-NTCP 감염성 시스템에서 항바이러스 활성: HepG2- NTCP (클론 7) 세포는 4% 폴리에틸렌 글라이콜 8000 (PEG) 및 2% DMSO를 함유하는 배지의 존재에서 세포당 ~300 바이러스 게놈 당량 (VGE)의 용량에서 HepAD38로부터 생산된 스톡 농축된 바이러스로 24시간 동안 감염 전에 30분 동안 항바이러스제로 전처리되었다. 24 h 후, 항바이러스제를 갖거나 갖지 않는 바이러스 접종물이 세포로부터 세척되고 항바이러스제를 갖거나 갖지 않는, 4% PEG 및 2% DMSO의 존재에서 배지는 11일차까지 2일마다 보충되었다. 세포 및 상청액이 수확되고 세포내 HBV DNA, 프리게놈 (pg) RNA, 표면 RNA, 및 분비된 HBeAg (ELISA)에 대해 시험되었다.

화합물	HBeAg EC ₅₀ , nM	HBV DNA / rDNA		HBV RNA EC ₅₀ , nM	
		EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	pgRNA	sRNA
114	487.9	0.6	> 1000	79.6	67.8
엔테카비르	> 1000	< 1	> 1000	> 1000	> 1000
미르클루텍스	6.5	7.8	> 1000	4.3	5.1

실시예 10

글루타티온 수준 (GSH)은 10 μ M CAM (GSH-GloTM 글루타티온 검정 - Promega)으로 22 h 처리 후 Huh7 세포에서 측정되었다. 10 μ M 양성 대조군인, L-부티오닌-설펍시민으로 Huh7의 처리는 세포 GSH 수준을 58%까지 감소시켰고 (데이터 도시되지 않음); 샘플은 3중으로 시험되었다.

실시예 10

화합물	미처리된 대조군에 대한 GSH 수준 (10 μ M에서 억제율 %)
114	> 10 μ M(27)
115	> 10 μ M(<1)

다양한 공보가 본원에서 인용되고, 그의 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전체 내용이 참조로 혼입된다.

본 발명은 본원에 기재된 특이적 구현예에 의한 범위로 제한되지 않는다. 실제로, 기재된 것들에 첨가하여 본 발명의 다양한 변형은 전술한 설명 및 수반되는 도면으로부터 당업자에게 분명해질 것이다. 그와 같은 변형은 첨부된 청구항의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.