

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2023-0104191
(43) 공개일자 2023년07월07일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7018061</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년11월01일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년05월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/057563</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/094400
국제공개일자 2022년05월05일</p> <p>(30) 우선권주장
63/108,660 2020년11월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
아티라 파마, 인코포레이티드
미국, 워싱턴 98011, 보셀, 스위트 104, 18706 노스 크릭 파크웨이</p> <p>(72) 발명자
카와스 린
미국, 워싱턴 98011, 보셀, 스위트 104, 18706 노스 크릭 파크웨이, 씨/오 아티라 파마, 인코포레이티드</p> <p>처치 케빈
미국, 워싱턴 98011, 보셀, 스위트 104, 18706 노스 크릭 파크웨이, 씨/오 아티라 파마, 인코포레이티드
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인한얼</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 질환 치료를 위한 이환식 화합물 및 그 용도**(57) 요약**

본원에는 간세포 성장 인자를 조절하기 위한 화합물 및 이의 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 및 조성물은 신경 장애를 포함하는 질환의 치료를 위해 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

(72) 발명자

테일러 로버트

미국, 워싱턴 98011, 보셀, 스위트 104, 18706 노스 크릭 파크웨이, 씨/오 아티라 파마, 인코포레이티드

존스톤 주얼

미국, 워싱턴 98011, 보셀, 스위트 104, 18706 노스 크릭 파크웨이, 씨/오 아티라 파마, 인코포레이티드

보트만 더글라스

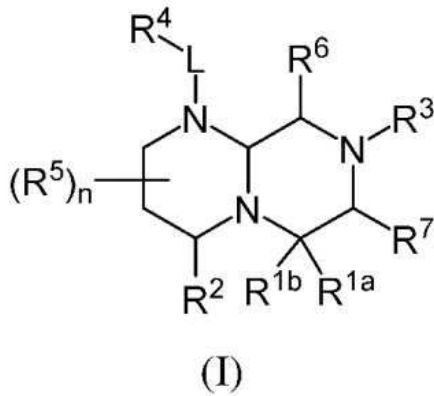
미국, 워싱턴 98011, 보셀, 스위트 104, 18706 노스 크릭 파크웨이, 씨/오 아티라 파마, 인코포레이티드

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서:

L은 직접 결합, $-C(=O)-$, $-(CR^aR^b)_m-C(=O)-$, $-C(=O)-(CR^aR^b)_m-$, 또는 $-(CR^aR^b)_m-$ 이고; 각 R^a 및 R^b는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₂-C₆ 알키닐이며;

R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 알콕시, 할로, 또는 C₆-C₁₀ 아릴알킬이고;

R²는 H, 옥소, 또는 티옥소이며;

R³은 C₂-C₆ 알킬, C₃-C₆ 알케닐, C₃-C₆ 알키닐, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬알킬, C₆-C₁₀ 아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬이고,

여기서, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬은 질소 및 산소로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유하며;

R⁴는 C₆-C₁₀ 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴은 질소 및 산소로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유하고;

각각의 R⁵는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 옥소, 또는 할로이고;

R⁶은 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 옥소이고;

R⁷은 H 또는 옥소이며;

m은 1 또는 2이고;

n은 0 내지 3의 정수이며;

여기서, 각각의 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, C₃-C₁₂ 사이클로알킬알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬은 하이드록실, 할로, 아미노, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할

로알콕시, 시아노, $-(C=O)NH_2$, 니트로, $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 및 $-CO_2H$ 로부터 선택되는 1개 내지 5개의 치환체에 의해 선택적으로 치환됨.

청구항 2

제1항에 있어서, L이 $-C(=O)-$ 또는 $-(CR^aR^b)_m-$ 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, L이 $-C(=O)-$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, L이 $-(CR^aR^b)_m-$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, R^a 및 R^b 가 각각 H이고, m은 1인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 가 각각 독립적으로 H; 할로, $-CO_2H$, 및 $-C(=O)NH_2$ 로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; 할로; 또는 할로 및 아미노로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 C_6-C_{10} 아릴알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 가 각각 독립적으로 H, 메틸, 플루오로, 2-메틸부틸, $-CH_2F$, 메톡시, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, 벤질, 또는 4-아미노벤질인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제6항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R^{1a} 가 메틸이고 R^{1b} 가 H인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제8항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 가 각각 H인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 티옥소인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 옥소인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 C_3-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬은 하이드록실, 할로, 아미노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 시아노, $-(C=O)NH_2$, 니트로, $-SO_2(C_1-C_6$ 알킬), 및 $-CO_2H$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

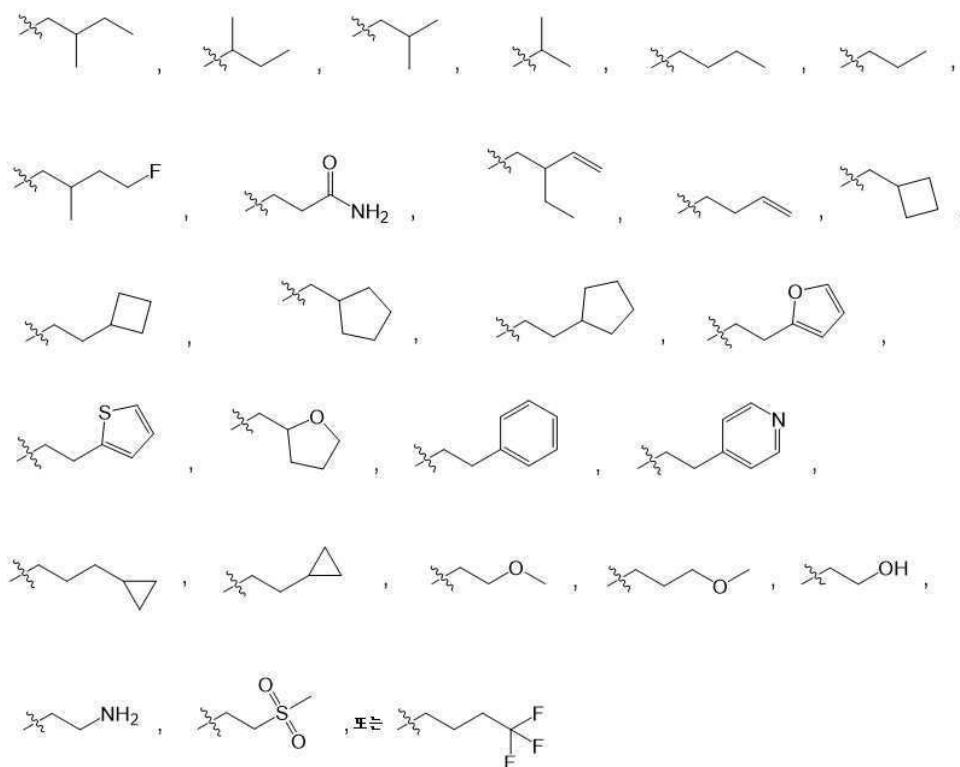
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 할로, C_1-C_3 알콕시, 하이드록시, $-NH_2$, $-SO_2(C_1-C_3$ 알킬), 및 $-C(=O)NH_2$ 로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 C_2-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; C_3-C_6 사이클로알킬알킬; 5원 내지 6원 헤테로아릴알킬; 5원 내지 6원 헤테로사이클릴알킬; 또는 C_6 아릴알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제15항에 있어서, R^3 이 C_1-C_3 알콕시, 하이드록시, $-NH_2$, 및 $-SO_2(C_1-C_3$ 알킬)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환되는 C_2 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

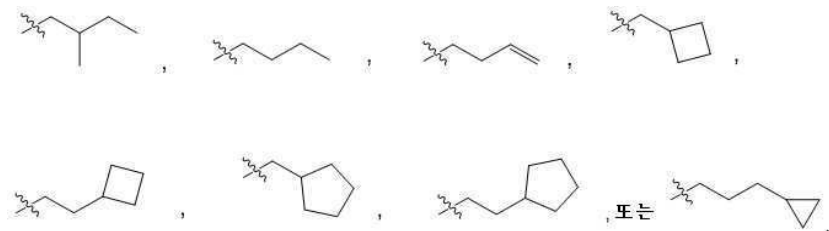
청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 다음과 같은 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 18

제17항에 있어서, R^3 이 다음과 같은 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 19

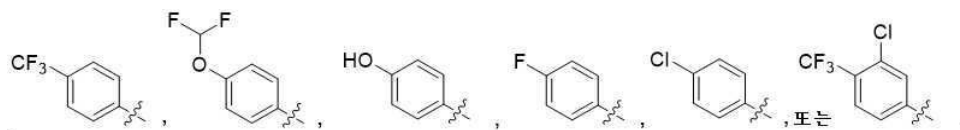
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 할로, 하이드록실, C_1 - C_6 할로알킬, 및 C_1 - C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 C_6 - C_{10} 아릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제19항에 있어서, R^4 가 $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, 플루오로, 및 클로로로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환되는 페닐인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

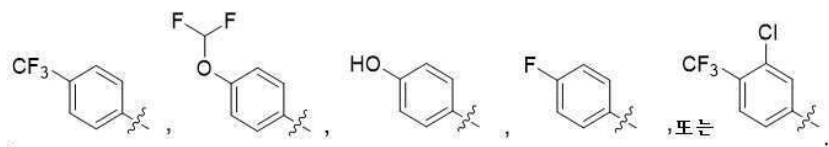
청구항 21

제20항에 있어서, R^4 가 다음과 같은 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 22

제21항에 있어서, R^4 가 다음과 같은 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



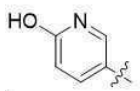
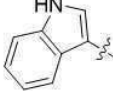
청구항 23

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 할로, 하이드록실, C_1 - C_6 할로알킬, 및 C_1 - C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

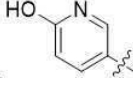
청구항 24

제23항에 있어서, R^4 가 할로, 하이드록실, C_1 - C_6 할로알킬, 및 C_1 - C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 피리딜 또는 인돌릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제24항에 있어서, R⁴가  또는  인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제25항에 있어서, R⁴가  인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

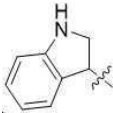
청구항 27

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 할로, 하이드록실, C₁-C₆ 할로알킬, 및 C₁-C₆ 할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로사이클틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 28

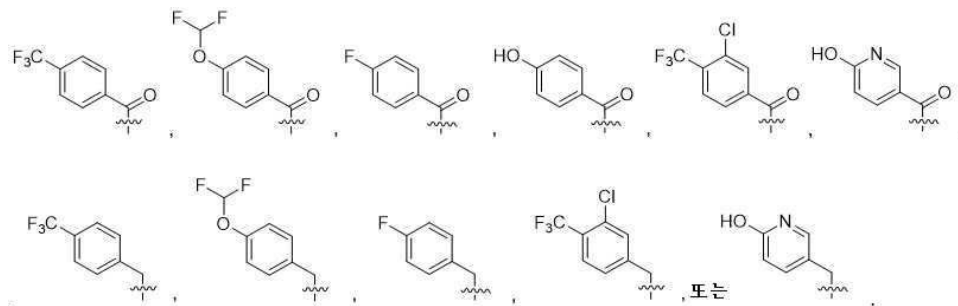
제27항에 있어서, R⁴가 인돌리닐인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 29

제28항에 있어서, R⁴가  인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 30

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, -L-R⁴가 다음과 같은 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 33

제32항에 있어서, R⁵가 옥소 또는 할로인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제33항에 있어서, R⁵가 옥소 또는 플루오로인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 35

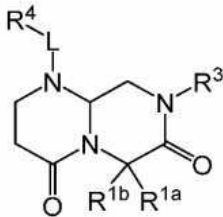
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 H인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 옥소인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 37

제1항 내지 제10항, 제13항 내지 제31항, 제35항 및 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 (V)인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(V)

청구항 38

제37항에 있어서,

L은 $-C(=O)-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H 또는 선택적으로 $-CO_2H$ 로 치환되는 C_1-C_3 알킬이며;

R^3 은 C_3-C_5 사이클로알킬로 치환되는 C_4-C_5 알킬, C_4-C_5 알케닐, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R^4 는 $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, 플루오로, 및 클로로로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환되는 페닐 또는 피리딜인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 39

표 1A의 화합물로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 41

조절을 필요로 하는 대상체에서 간세포 성장 인자를 조절하는 방법으로서, 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제40항의 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 조절하는 것이 질환, 병태, 또는 손상을 치료하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 질환, 병태, 또는 손상이 신경퇴행성 질환, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 또는 감각신경

성 난청인, 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 질환, 병태, 또는 손상이 신경퇴행성 질환인, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환이 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 또는 근위축성 측삭 경화증(ALS)인, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환이 알츠하이머병 또는 파킨슨병인, 방법.

청구항 47

치매의 치료 또는 이의 진행의 둔화를 필요로 하는 대상체에서 치매를 치료하거나 이의 진행을 둔화시키는 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제40항의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 치매가 알츠하이머병 또는 파킨슨병과 연관이 있는 것인, 방법.

청구항 49

예방을 필요로 하는 대상체에서 인지 기능장애를 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제40항의 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 50

치료, 복구 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 신경 조직과 관련된 질환, 병태 또는 손상을 치료, 복구 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제40항의 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 51

치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 중추 신경계의 질환 또는 장애, 말초 신경계의 질환 또는 장애, 신경병성 통증, 불안, 또는 우울증을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제40항의 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 11월 2일에 출원된 미국 가출원 제63/108,660호에 대한 우선권을 주장하며, 그 개시내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 신경퇴행성 질환과 같은 질환을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 이들의 제조 방법 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 간세포 성장 인자(HGF)는 배아 및 기관 발달, 재생 및 염증을 포함하는 수많은 생물학적 과정에 관여하는 다면

발현성 단백질 인자이다. HGF는 피질, 운동, 감각, 교감 및 부교감 신경 발달 및 성숙에 중요한 기여인자이다. HGF는 비활성 pro-HGF로 해독되고 분비되지만, 절단 후 결과적으로 생성되는 α 및 β -서브유닛은 이황화 연결에 의해 결합되어 활성 이중이량체를 형성한다. HGF의 발현은 주로 섬유아세포, 연골모세포, 지방세포 및 내피와 같은 중간엽 세포에서 일어난다. 발현은 뉴런, 성상세포 및 뇌실막 세포를 포함하는 중추신경계(CNS)에서도 입증되었다(Nakamura, and Mizuno, 2010). HGF의 모든 생물학적 활성은 HGF에 대한 유일하게 알려진 수용체 역할을 하는 막관통 수용체 티로신 키나아제인 MET를 통해 매개된다. MET는 발달, 재생 및 손상에 대한 반응에서 역할이 입증되어 있는 다양한 생물학적 과정에 연루성이 알려져 있다. HGF가 MET의 세포외 도메인에 결합할 때, MET 단백질의 동중-이량체화는 세포내 도메인의 자가-인산화를 야기한다. MET 세포내 도메인의 인산화는 Gab1, GRB2, 포스포리파제 C 및 Stat3을 비롯한 다양한 이펙터 단백질의 모집 및 인산화를 야기한다(Gherardi 등, 2012; Organ, and Tsao, 2011). 그런 다음 이러한 이펙터 단백질은 무엇보다 PI3K/Akt, Ras/Raf/MAPK, RAC1/CDC42, RAP/FAK를 비롯한 하류 신호전달 경로와 상호작용하여 유전자 조절, 세포골격 재배열, 세포 주기 진행, 세포 부착, 생존 및 증식을 포함하는 세포 성분의 어레이에 영향을 미친다(Organ, and Tsao, 2011).

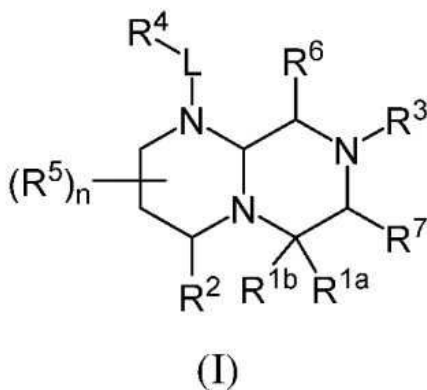
[0006] HGF는 발달(Nakamura 등, 2011), 항상성(Funakoshi, and Nakamura, 2003), 세포 사멸 억제 및 재생(Matsumoto 등, 2014)에서의 역할이 입증되어 있기 때문에, HGF/MET 신호전달 시스템의 자극은 다양한 질환 상태에 대한 치료제의 이상적인 표적이다. HGF 활성 조절을 수반하는 치료제는 간, 신장, 위장관, 심혈관 성분, 폐, 피부, 신경계 및 근육계를 비롯한 많은 다양한 조직 유형의 질환 및 손상에 대해 제안되어 있다(Matsumoto 등, 2014). 그러나, HGF/MET 신호전달 활성의 조절에 유용한 매우 효과적인 화합물은 이제 탐색 및 발견되어야 한다.

[0007] 이 분야에서 진보가 이루어져 있지만, HGF-조절 질환의 치료를 위한 개선된 화합물 및 방법에 대한 요구가 남아 있다. 따라서, 한 측면에서, 신경퇴행성 질환을 치료하는데 사용하기 위해 HGF를 조절하는 화합물이 본원에 제공된다.

발명의 내용

[0008] 특정 실시양태에서, 질환 치료를 위해 간세포 성장 인자(HGF)를 조절하기 위한 화합물 및 이의 조성물이 본원에 기재된다. 비제한적인 예시적 실시양태는 다음을 포함한다:

[0009] 실시양태 1. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



[0010] 여기서,

[0011] 여기서,

[0012] L은 직접 결합, $-(C(=O))-$, $-(CR^aR^b)-C(=O)-$, $-(C(=O)-(CR^aR^b))-$, 또는 $-(CR^aR^b)-$ 이고; 각 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐이며;

[0013] R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, 할로, 또는 C_6-C_{10} 아릴알킬이고;

[0014] R^2 는 H, 옥소, 또는 티옥소이며;

[0015] R^3 은 C_2-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴알킬, 5

원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬이고,

[0016] 여기서, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬은 질소 및 산소로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유하며;

[0017] R^4 는 C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴이고, 여기서 5원 내지 10원 헤테로아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴은 질소 및 산소로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유하고;

[0018] 각각의 R^5 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 또는 할로이고;

[0019] R^6 은 H, C_1-C_6 알킬, 또는 옥소이고;

[0020] R^7 은 H 또는 옥소이며;

[0021] m은 1 또는 2이고;

[0022] n은 0 내지 3의 정수이며;

[0023] 여기서, 각각의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, C_3-C_{12} 사이클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬은 하이드록실, 할로, 아미노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 시아노, $-(C=O)NH_2$, 니트로, $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 및 $-CO_2H$ 로부터 선택되는 1개 내지 5개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

[0024] 실시양태 2. 실시양태 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 L은 $-C(=O)-$ 또는 $-(CR^aR^b)_m-$ 이다.

[0025] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 L은 $-C(=O)-$ 이다.

[0026] 실시양태 4. 실시양태 1 또는 2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 L은 $-(CR^aR^b)_m-$ 이다.

[0027] 실시양태 5. 실시양태 4의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 H이고, m은 1이다.

[0028] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H; 할로, $-CO_2H$, 및 $-C(=O)NH_2$ 로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; 할로; 또는 할로 및 아미노로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 C_6-C_{10} 아릴알킬이다.

[0029] 실시양태 7. 실시양태 6의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, 메틸, 플루오로, 2-메틸부틸, $-CH_2F$, 메톡시, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, 벤질, 또는 4-아미노벤질이다.

[0030] 실시양태 8. 실시양태 6의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0031] 실시양태 9. 실시양태 8의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^{1a} 는 메틸이고 R^{1b} 는 H이다.

[0032] 실시양태 10. 실시양태 8의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 H이다.

[0033] 실시양태 11. 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^2 는 H이다.

[0034] 실시양태 12. 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^2 는 티옥소이다.

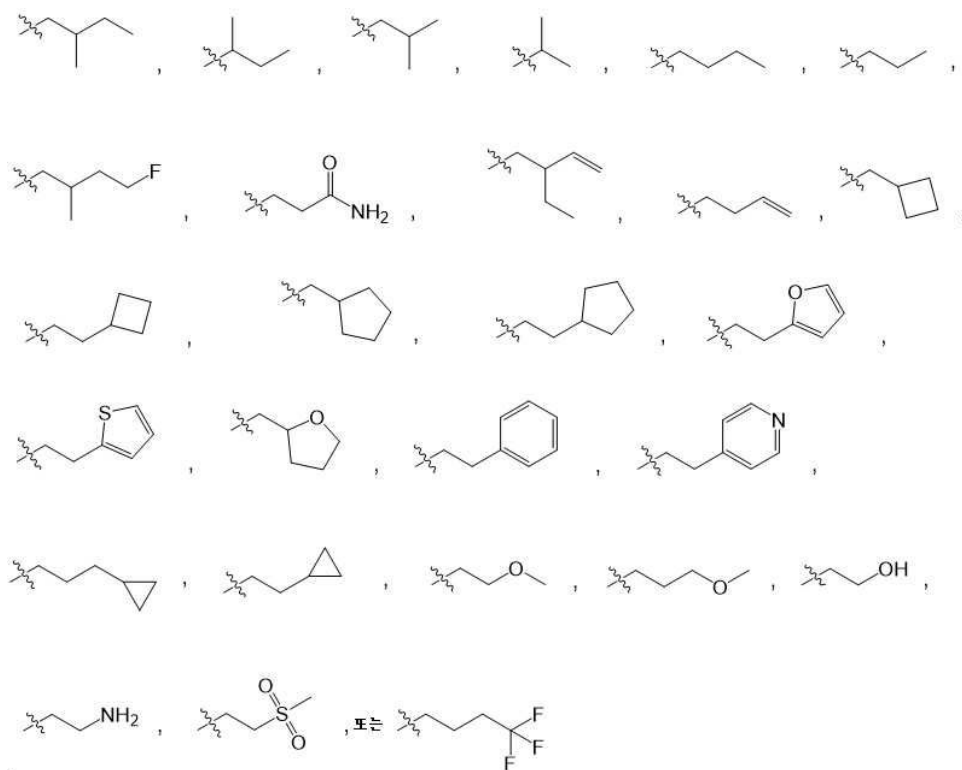
[0035] 실시양태 13. 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^2 는 옥소이다.

[0036] 실시양태 14. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^3 은 C_3 - C_6 알킬, C_3 - C_6 알케닐, C_3 - C_6 알키닐, C_3 - C_{12} 사이클로알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬알킬, C_6 - C_{10} 아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬은 하이드록실, 할로, 아미노, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, 시아노, $-(C=O)NH_2$, 니트로, $-SO_2(C_1-C_6$ 알킬), 및 $-CO_2H$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

[0037] 실시양태 15. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^3 은 할로, C_1 - C_3 알콕시, 하이드록시, $-NH_2$, $-SO_2(C_1-C_3$ 알킬), 및 $-C(=O)NH_2$ 로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 C_2 - C_6 알킬; C_2 - C_6 알케닐; C_3 - C_6 사이클로알킬알킬; 5원 내지 6원 헤테로아릴알킬; 5원 내지 6원 헤테로사이클릴알킬; 또는 C_6 아릴알킬이다.

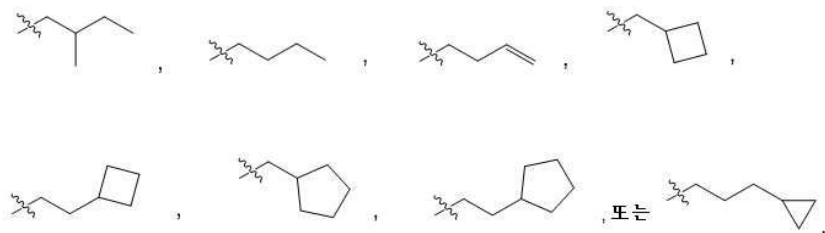
[0038] 실시양태 16. 실시양태 15의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^3 은 C_1 - C_3 알콕시, 하이드록시, $-NH_2$, 및 $-SO_2(C_1-C_3$ 알킬)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환되는 C_2 알킬이다.

[0039] 실시양태 17. 실시양태 14 내지 16 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^3 은 다음과 같다:



[0040]

[0041] 실시양태 18. 실시양태 17의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^3 은 다음과 같다:



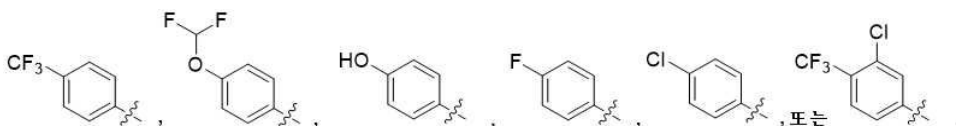
[0042]

[0043] 실시양태 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는 할로, 하이드록실, C_1 - C_6 할로알킬, 및 C_1 - C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 C_6 - C_{10} 아릴이다.

[0044] 실시양태 20. 실시양태 19의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는 $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, 플루오로, 및 클로로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환되는 페닐이다.

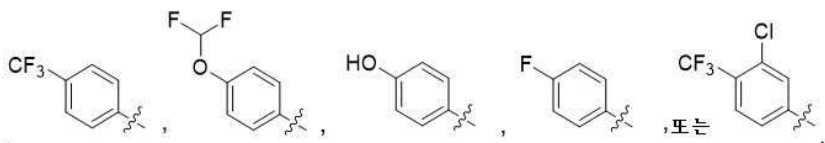
[0045] 실시양태 21. 실시양태 20의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는 다음과 같다:

[0046]



[0047] 실시양태 22. 실시양태 21의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는 다음과 같다:

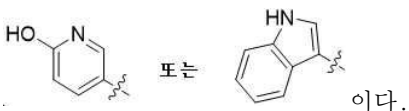
[0048]



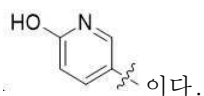
[0049] 실시양태 23. 실시양태 1 내지 18 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는 할로, 하이드록실, C_1 - C_6 할로알킬, 및 C_1 - C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0050] 실시양태 24. 실시양태 23의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는 할로, 하이드록실, C_1 - C_6 할로알킬, 및 C_1 - C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 피리딘 또는 인돌릴이다.

[0051] 실시양태 25. 실시양태 24의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는

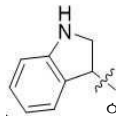


[0052] 실시양태 26. 실시양태 25의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는

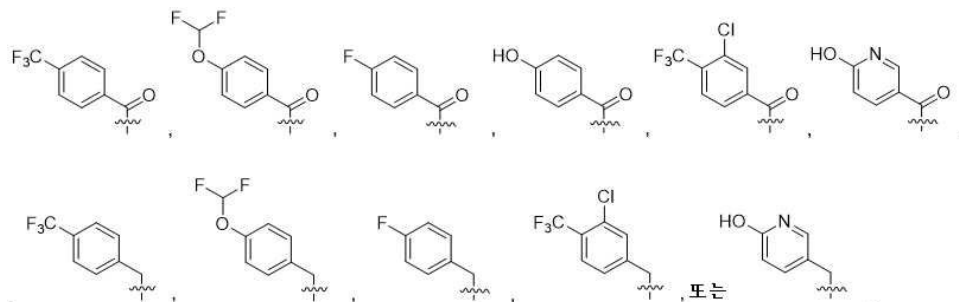


[0053] 실시양태 27. 실시양태 1 내지 18 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는 할로, 하이드록실, C_1 - C_6 할로알킬, 및 C_1 - C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환되는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴이다.

[0054] 실시양태 28. 실시양태 27의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는 인돌리닐이다.

[0055] 실시양태 29. 실시양태 28의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^4 는 이다.

[0056] 실시양태 30. 실시양태 1 내지 26 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 $-L-R^4$ 는 다음과 같다:



[0057] 실시양태 31. 실시양태 1 내지 30 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 n은 0이다.

[0059] 실시양태 32. 실시양태 1 내지 30 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 n은 1이다.

[0060] 실시양태 33. 실시양태 32의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^5 는 옥소 또는 할로이다.

[0061] 실시양태 34. 실시양태 33의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^5 는 옥소 또는 플루오로이다.

[0062] 실시양태 35. 실시양태 1 내지 34 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^6 는 H이다.

[0063] 실시양태 36. 실시양태 1 내지 35 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 R^7 는 옥소이다.

[0064] 실시양태 37. 실시양태 1 내지 10, 13 내지 31, 35, 및 36 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서, 화합물은 하기 화학식 (V)이다:



(V)

[0065]

[0066] 실시양태 38. 실시양태 37의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서,

[0067] L은 $-C(=O)-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0068] R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, 또는 $-CO_2H$ 에 의해 선택적으로 치환되는 C_1-C_3 알킬이며;

- [0069] R^3 은 C_3-C_5 사이클로알킬에 의해 치환되는 C_4-C_5 알킬, C_4-C_5 알케닐, 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0070] R^4 는 $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, 플루오로, 및 클로로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환되는 페닐 또는 피리딜이다.
- [0071] 실시양태 39. 표 1A의 화합물로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0072] 실시양태 40. 실시양태 1 내지 39 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0073] 실시양태 41. 실시양태 1 내지 39 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 실시양태 40의 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체의 간세포 성장 인자를 조절하는 방법.
- [0074] 실시양태 42. 실시양태 41의 방법으로서, 여기서 조절하는 것은 질환, 병태, 및 손상을 치료하는 것을 포함한다.
- [0075] 실시양태 43. 실시양태 42의 방법으로서, 여기서 질환, 병태, 또는 손상이 신경 퇴행성 질환, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 또는 감각신경성 난청이다.
- [0076] 실시양태 44. 실시양태 42 또는 43의 방법으로서, 여기서 질환, 병태, 또는 손상이 신경퇴행성 질환이다.
- [0077] 실시양태 45. 실시양태 44의 방법으로서, 여기서 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 또는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다.
- [0078] 실시양태 46. 실시양태 45의 방법으로서, 여기서 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병 또는 파킨슨병이다.
- [0079] 실시양태 47. 대상체에게 실시양태 1 내지 39 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 실시양태 40의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 치매를 치료하거나 그 진행을 둔화시키는 방법.
- [0080] 실시양태 48. 실시양태 47의 방법으로서, 여기서 치매는 알츠하이머병 또는 파킨슨병과 연관이 있다.
- [0081] 실시양태 49. 실시양태 1 내지 39 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 실시양태 40의 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체의 인지 기능장애를 예방하는 방법.
- [0082] 실시양태 50. 실시양태 1 내지 39 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 실시양태 40의 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체의 신경 조직과 관련된 질환, 병태 또는 손상을 치료, 복구 또는 예방하는 방법.
- [0083] 실시양태 51. 실시양태 1 내지 39 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 실시양태 40의 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체의 중추 신경계의 질환 또는 장애, 말초 신경계의 질환 또는 장애, 신경병성 통증, 불안, 또는 우울증을 치료 또는 예방하는 방법.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0084] 정의
- [0085] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 기술자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 다음 설명에서, 본 개시내용의 다양한 실시양태에 대한 철저한 이해를 제공하기 위해 특정한 특정 세부사항이 제시된다. 진술한 일반적인 설명 및 다음의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명을 위한 것이며 청구된 임의의 주제를 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 참고로 포함된 임의의 자료가 본 개시내용의 명시적 내용과 일치하지 않을 경우, 명시적 내용이 우선한다. 본 출원에서 단수의 사용은 특별히 달리 언급하지 않는 한 복수를 포함한다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 본 출원에서 "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는(including)", 뿐만 아니라 "포함하다(include)", "포함하다(includes)" 및 "포함했다(include d)"와 같은 다른 형태의 사용은 제한하는 것이 아니다.

- [0086] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다(comprise)" 및 이의 변형어, 예컨대, "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"은 개방적이고 포괄적인 의미, 즉 "를 포함하되, 이에 제한되지 않음"으로서 해석되어야 한다.
- [0087] 본 명세서에서, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한, 나열된 범위 내의 임의의 정수 값 및 적절한 경우 이의 분율(예컨대, 정수의 1/10 및 1/100)의 값을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 중합체 서브유닛, 크기, 또는 두께와 같은 임의의 물리적 특징과 관련하여 본원에 나열된 임의의 숫자 범위는 달리 나타내지 않는 한 나열된 범위 내의 임의의 정수를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약" 및 "대략"은 달리 나타내지 않는 한, 표시된 범위, 값 또는 구조의 $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ 또는 $\pm 1\%$ 를 의미한다.
- [0088] 본 명세서 전반에 걸쳐 "한 실시양태" 또는 "실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 관련하여 기술된 특정 특징, 구조 또는 특성이 본 개시내용의 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 "한 실시양태에서" 또는 "실시양태에서"라는 문구의 출현이 반드시 전부 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.
- [0089] "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0090] "카르복시" 또는 "카르복실"은 $-\text{CO}_2\text{H}$ 라디칼을 지칭한다.
- [0091] "시아노"는 $-\text{CN}$ 라디칼을 지칭한다.
- [0092] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 $-\text{OH}$ 라디칼을 지칭한다.
- [0093] "니트로"는 $-\text{NO}_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0094] "옥소"는 $=\text{O}$ 치환체를 지칭한다.
- [0095] "티옥소"는 $=\text{S}$ 치환체를 지칭한다.
- [0096] "티올"은 $-\text{SH}$ 치환체를 지칭한다.
- [0097] "알킬"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 1개 내지 12개의 탄소 원자($\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬), 바람직하게는 1개 내지 8개의 탄소 원자($\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬), 1개 내지 6개의 탄소 원자($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬), 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자($\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬)를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸(*iso*-프로필), *n*-부틸, *n*-펜틸, 1,1-디메틸에틸(*t*-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등이 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 선택적으로 치환된다.
- [0098] "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 탄소 및 수소 원자로만 이루어지는 비분지형 또는 분지형 불포화 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭하고, 2개 내지 12개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐), 바람직하게는 2개 내지 8개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_8$ 알케닐) 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐)를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되며, 예를 들어, 에테닐, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등이 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐 기는 선택적으로 치환된다.
- [0099] "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 탄소 및 수소 원자로만 이루어지는 비분지형 또는 분지형 불포화 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭하고, 2개 내지 12개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐), 바람직하게는 2개 내지 8개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_8$ 알키닐) 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자($\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐)를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되며, 예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알키닐 기는 선택적으로 치환된다.
- [0100] "알콕시"는 화학식 $-\text{OR}_a$ 의 라디칼을 지칭하며; 여기서 R_a 는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 바람직한 알콕시 기는 알킬 라디칼에 1개 내지 6개의 탄소 원자(즉, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시) 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자(즉, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시)를 갖는다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한,

알콕시 기는 선택적으로 치환된다.

- [0101] "방향족 고리"는 동일한 원자 세트를 갖는 다른 결합 배열에 비해 증가된 안정성을 나타내는 공명 결합의 고리를 갖는 분자의 환형 평면 부분(즉, 라디칼)을 지칭한다. 일반적으로, 방향족 고리는 공유 결합된 공동-평면 원자 세트를 함유하고 짝수이지만 4의 배수는 아닌 다수의 π -전자(예를 들어, 교대 이중 결합 및 단일 결합)(즉, $4n + 2$ π -전자, 여기서 $n = 0, 1, 2, 3$ 등)를 포함한다. 방향족 고리는 페닐, 나프테닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리도닐, 피리다지닐, 피리미도닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 방향족 고리는 선택적으로 치환되는 모든 라디칼을 포함한다.
- [0102] "아릴"은 6 내지 18개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 방향족 고리(즉, C_6 - C_{18} 아릴)를 포함하고, 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 원자(즉, C_6 - C_{10} 아릴)를 갖는 카르보사이클릭 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 본 개시내용의 실시양태의 목적에서, 아릴 라디칼은 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템이다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 페닐, 플레이아텐, 피렌, 및 트리페닐렌으로부터 유도되는 아릴 라디칼을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴 기는 선택적으로 치환된다.
- [0103] "아릴알킬"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서, R_b 는 알킬렌 사슬이고 R_c 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼, 예를 들어 벤질, 디페닐메틸 등이다. 아릴알킬 기는 C_6 - C_{10} 아릴 라디칼에 연결된 C_1 - C_{10} 알킬렌 사슬(즉, C_6 - C_{10} 아릴알킬)을 함유할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴알킬 기는 선택적으로 치환된다.
- [0104] "사이클로알킬"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 안정한 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카르보사이클릭 라디칼을 지칭하며, 이는 3개 내지 15개의 탄소 원자(즉, C_3 - C_{15} 사이클로알킬), 바람직하게는 3개 내지 10개의 탄소 원자(즉, C_3 - C_{10} 사이클로알킬) 또는 3개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_3 - C_6 사이클로알킬)를 갖는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있고, 포화되거나 불포화되고 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 모노사이클릭 라디칼은 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 사이클로알킬은 또한 동일한 탄소 원자 상에 2개의 치환 위치가 있을 때, "스피로사이클로알킬"을 포함한다. 폴리사이클릭 라디칼은, 예를 들어, 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-바이사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 사이클로알킬 기는 선택적으로 치환된다.
- [0105] "사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 알킬렌 사슬이고 R_c 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 사이클로알킬 라디칼이며, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸 및 사이클로옥틸 등이다. 사이클로알킬알킬 기는 C_3 - C_{12} 사이클로알킬 라디칼(즉, C_3 - C_{12} 사이클로알킬알킬)에 연결된 C_1 - C_{10} 알킬렌 사슬 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬 라디칼(즉, C_3 - C_6 사이클로알킬알킬)에 연결된 C_1 - C_{10} 알킬렌 사슬을 함유할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 사이클로알킬알킬 기는 선택적으로 치환된다.
- [0106] "융합된"은 본 개시내용의 화합물에서 기존 고리 구조에 융합된 본원에 기술된 임의의 고리 구조를 지칭한다. 융합 고리가 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리인 경우, 융합된 헤테로사이클릭 고리 또는 융합된 헤테로아릴 고리의 일부가 되는 기존 고리 구조 상의 임의의 탄소 원자는 질소 원자로 대체된다.
- [0107] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오드를 지칭한다.
- [0108] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭하며, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등이다. 바람직한 할로알킬 기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 할로 라디칼(즉, C_1 - C_6 할로알킬)에 의해 치환된 알킬 기를 포함한다. 할로 라디칼은 모두 동일할 수 있거나, 또는 할로 라디칼은 상이할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알킬 기는 선택적으로 치환된다.

- [0109] "할로알콕시"는 화학식 $-OR_a$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_a 는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 본원에 정의된 바와 같은 할로알킬 라디칼이다. 바람직한 할로알콕시 기는 1개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_1-C_6 할로알콕시)를 갖거나, 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자(C_1-C_3 할로알콕시)를 갖고 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 알콕시 기를 포함한다. 할로 라디칼은 모두 동일할 수 있거나, 또는 할로 라디칼은 모두 상이할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알콕시 기는 선택적으로 치환된다.
- [0110] "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 단일 고리, 다중 고리 또는 다중 융합 고리를 갖는 방향족 기(예를 들어, 5-14원 고리 시스템)를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴은 1개 내지 10개의 고리 탄소 원자 및 고리 내에 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 바람직한 헤테로아릴 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 고리 시스템(즉, 5원 내지 10원 헤테로아릴) 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 고리 시스템(즉, 5원 내지 6원 헤테로아릴)을 갖는다. 본 개시내용의 실시양태의 목적에서, 헤테로아릴 라디칼은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있고, 이는 융합 또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있다. 헤테로아릴 기의 예로는 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함한다. 헤테로아릴은 피리딘-N-옥사이드와 같은 하나 이상의 N-옥사이드($N-O-$) 모이어티를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴 기는 선택적으로 치환된다.
- [0111] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 알킬렌 사슬이고 R_c 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 헤테로아릴 라디칼이다. 헤테로아릴알킬 기는 5원 내지 10원 헤테로아릴 기에 연결된 C_1-C_{10} 알킬렌 사슬(즉, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬) 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 기에 연결된 C_1-C_{10} 알킬렌 사슬(즉, 5원 내지 6원 헤테로아릴알킬)을 함유할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴알킬 기는 선택적으로 치환된다.
- [0112] "헤테로사이클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 사이클릭 알킬 기를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클릴"은 헤테로사이클로알케닐 기(즉, 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 헤테로사이클릴 기), 가교된-헤테로사이클릴 기, 융합된-헤테로사이클릴 기 및 스피로-헤테로사이클릴 기를 포함한다. 헤테로사이클릴은 단일 고리 또는 다중 고리일 수 있으며, 여기서 다중 고리는 융합, 가교 또는 스피로일 수 있고, 하나 이상의 옥소($C=O$) 또는 N-옥사이드($N-O-$) 모이어티를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비-방향족 고리는 부착에 관계없이 헤테로사이클릴로 간주된다(즉, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 결합될 수 있음). 또한, 용어 헤테로사이클릴은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비-방향족 고리를 포괄하는 것으로 의도되며, 이 고리는 분자의 나머지 부분에 대한 부착에 관계없이 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 헤테로사이클릴은 1개 내지 10개의 고리 탄소 원자, 1개 내지 8개의 탄소 원자, 1개 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자, 및 1개 내지 5개의 고리 헤테로원자, 1개 내지 4개의 헤테로원자, 1개 내지 3개의 헤테로원자, 또는 1개 내지 2개의 헤테로원자를 가지며, 이는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된다. 바람직한 헤테로사이클릴은 질소 및 산소로부터 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 고리 시스템에 5개 내지 10개의 구성원(즉, 5원 내지 10원 헤테로사이클릴)을 갖거나, 또는 질소 및 산소로부터 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 고리 시스템에 5개 내지 8개의 구성원(즉, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴)을 갖는다. 헤테로사이클릴 기의 예로는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴 기는 선택적으로 치환된다.
- [0113] "헤테로사이클릴알킬"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 알킬렌 사슬이고 R_c 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 헤테로사이클릴 라디칼이다. 헤테로사이클릴알킬 기는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴 라디칼에 연결된 C_1-C_{10} 알킬렌 사슬(즉, 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬) 또는 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 라

디칼에 연결된 C₁-C₁₀ 알킬렌 사슬(즉, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴알킬)을 함유할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴알킬 기는 선택적으로 치환된다.

[0114] 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "치환된"은 임의의 상기 기 또는 다른 치환체(예를 들어, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₂ 사이클로알킬, C₃-C₁₂ 사이클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴)를 의미하며, 여기서 적어도 하나의 수소 원자(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 또는 모든 수소 원자)는 비-수소 원자, 예컨대, 비제한적으로 할로겐 원자, 예컨대 F, Cl, Br, 및 I(즉, "할로"); 하이드록실 기 또는 알콕시 기(예를 들어, 알콕시 또는 할로알콕시)와 같은 기 내의 산소 원자; 아민(예를 들어, -NH₂), 아마이드(예를 들어, -(C=O)NH₂), 및 니트로와 같은 기 내의 질소 원자; F, Cl, Br, 및 I와 같은 하나 이상의 할로겐을 포함하는 알킬 기(예를 들어, 할로알킬); 및 시아노에 대한 결합에 의해 대체된다.

[0115] L, R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 R⁷에 대한 각각의 선택은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 그리고 모든 원자가 치환에 의해 만족된다면, 전술한 바와 같이 선택적으로 치환되는 것으로 이해한다. 구체적으로, L, R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 R⁷에 대한 각각의 선택은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 그리고 이러한 치환이 안정한 분자(예를 들어, H 및 할로와 같은 기는 선택적으로 치환되지 않음)를 초래한다면, 선택적으로 치환된다.

[0116] 화합물 또는 조성물의 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 본원의 개시내용에 기초하여 원하는 바와 같은 의도된 결과를 초래하는 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 유효량은 ED₅₀(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량) 및 LD₅₀(집단의 50%에 치명적인 용량)을 결정하는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량의 화합물은 대상체(즉, 인간 환자)에서 증상의 감소 또는 저해 또는 생존 연장을 초래한다. 결과는 화합물의 다중 용량을 필요로 할 수 있다.

[0117] 대상체에서 질환을 "치료하는" 또는 질환의 "치료"는 1) 질환의 소인이 있거나 질환의 증상을 아직 나타내지 않는 환자에서 질환이 발생하는 것을 방지하는 것; 2) 질환을 저해하거나 발병을 저지하는 것; 또는 3) 질환을 호전시키거나 또는 질환의 퇴행을 유발하는 것을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함하는 유익하거나 원하는 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본 개시내용의 목적을 위해, 유익한 또는 원하는 결과는 다음 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 질환 또는 장애로 인한 하나 이상의 증상 감소, 질환 또는 장애의 정도 축소, 질환 또는 장애의 안정화(예를 들어, 질환 또는 장애의 악화를 예방하거나 지연), 질환 또는 장애의 발생 또는 재발을 지연, 질환 또는 장애의 진행을 지연 또는 둔화, 질환 또는 장애 상태의 호전, 질환 또는 장애의 관해(부분적 또는 전체적) 제공, 질환 또는 장애를 치료하는데 필요한 하나 이상의 다른 약제의 용량 감소, 질환 또는 장애를 치료하는데 사용되는 또 다른 약제의 효과 향상, 질환 또는 장애의 진행 지연, 삶의 질 증가, 및/또는 대상체의 생존 연장 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 치료에는 질환 또는 장애의 병리학적 결과의 감소도 포괄된다. 본 발명의 방법은 이러한 치료 측면 중 어느 하나 이상을 고찰한다.

[0118] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "개체(들)", "대상체(들)" 및 "환자(들)"는 임의의 포유동물을 의미한다. 예로는 마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 돼지, 토끼, 고양이, 개, 염소, 양, 소 및 인간을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0119] 본원에서 사용되는 용어와 같이 "치료 효과"는 본원에 기술된 바와 같은 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포괄한다. 치료 효과로는 질환 또는 병태의 출현을 지연시키거나 제거하는 것; 질환 또는 병태의 증상의 발병을 지연시키거나 제거하는 것; 질환 또는 병태의 진행을 둔화시키거나, 정지시키거나, 역전시키는 것; 질환 또는 병태의 부분적 또는 완전한 퇴행을 유발하는 것; 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0120] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공동-투여", "조합으로 투여되는" 및 이들의 문법적 등가물은 작용제 및/또는 이들의 대사산물 둘 모두가 동시에 대상체에 존재하도록 하는, 인간을 포함한 동물에 대한 2종 이상의 작용제의 투여를 포괄한다. 공동-투여는 별도의 조성물의 동시 투여, 별도의 조성물로 상이한 시간에 투여, 또는 두 작용제가 존재하는 조성물로의 투여를 포함한다.

[0121] "약제학적으로 허용되는"은 수의학적 또는 인간의 약제학적 용도에 적합한 약제학적 조성물을 제조하는데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.

- [0122] "약제학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가 염 둘 모두를 포함한다.
- [0123] "약제학적으로 허용되는 산 부가 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하는 염을 지칭하며, 이는 비제한적으로 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산, 및 비제한적으로 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포산, 캄포-10-술폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 구연산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1, 2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-하이드록시에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티식산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 젖산, 락토바이오닉산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, *p*-톨루엔술폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등과 같은 유기산에 의해 형성되는 염을 지칭한다.
- [0124] "약제학적으로 허용되는 염기 부가 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 유리산의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하는 염을 지칭한다. 이들 염은 유리산에 무기 염기 또는 유기 염기의 첨가로부터 제조된다. 무기 염기로부터 유래된 염으로는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 무기 염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘 염이다. 유기 염기로부터 유래된 염으로는 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대, 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 4차 아민 알킬 할라이드 염(예를 들어, 메틸 브로마이드)과 같은 4차 암모늄 염을 포함한다.
- [0126] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료제"는 생물학적, 약제학적 또는 화학적 화합물 또는 다른 모이어티를 지칭한다. 비제한적 예로는 단순 또는 복합 유기 또는 무기 분자, 펩타이드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 항체, 항체 유도체, 항체 단편, 비타민 유도체, 탄수화물, 독소 또는 화학요법 화합물을 포함한다. 다양한 화합물, 예를 들어, 소분자 및 올리고머(예를 들어, 올리고펩타이드 및 올리고뉴클레오타이드), 및 다양한 코어 구조를 기반으로 하는 합성 유기 화합물이 합성될 수 있다. 또한, 식물 또는 동물 추출물 등과 같은 다양한 천연 공급원이 스크리닝을 위한 화합물을 제공할 수 있다.
- [0127] 용어 "생체내"는 대상체의 신체에서 일어나는 이벤트를 지칭한다.
- [0128] 본 개시내용의 실시양태는 또한 하나 이상의 원자를 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체함으로써 동위원소-표지된 화학식 (I)의 모든 약제학적으로 허용되는 화합물(즉, 화학식 (I) 화합물의 "동위원소 형태")을 포괄하는 것을 의미한다. 화학식 (I)의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대, 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , 및 ^{125}I 를 포함한다. 이러한 방사성표지된 화합물은 예를 들어 작용 부위 또는 방식, 또는 약리학적으로 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화도를 특성화함으로써 화합물의 유효성을 결정하거나 측정하는 데 도움이 될 수 있다. 특정 동위원소-표지된 화학식 (I)의 화합물, 예를 들어 방사성동위원소를 혼입시킨 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 는 혼입 용이성 및 순위한 검출 수단으로 인해 이러한 목적에 특히 유용하다.
- [0129] 중수소, 즉 ^2H 와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구로부터 초래되는 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직하다.
- [0130] 양전자 방출 동위원소, 예컨대, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로의 치환은 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 양전자 방

출 토포그래피(PET) 연구에 유용할 수 있다. 화학식 (I)의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 이전에 사용된 비-표지 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 이하에 제시된 실시예에 기술된 것과 유사한 공정으로 또는 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 통상적인 기술로 제조할 수 있다.

[0131] 특정 실시양태는 또한 개시된 화합물의 생체내 대사 산물을 포괄하는 것을 의미한다. 이러한 산물은, 예를 들어, 주로 효소 과정으로 인한, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 초래될 수 있다. 따라서, 실시양태는 본 개시내용의 화합물을 이의 대사 산물을 생성하기에 충분한 시간 기간 동안 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 공정에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 산물은 래트, 마우스, 기니피그, 원숭이와 같은 동물 또는 인간에게 검출 가능한 용량으로 본 개시내용의 방사성 표지된 화합물을 투여하여 대사가 일어나기에 충분한 시간을 허용하고, 이의 전환 산물을 소변, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플로부터 분리함으로써 전형적으로 식별된다.

[0132] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 분리 및 효과적인 치료제로의 제형화를 건디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것을 의미한다.

[0133] 종종 결정화는 본 개시내용의 화합물의 용매화물을 생성한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 함께 화학식 (I)의 화합물의 하나 이상의 분자를 포함하는 응집체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용매는 물이고, 이 경우 용매화물은 수화물이다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 1수화물, 2수화물, 1.5수화물, 3수화물, 4수화물 등을 포함하는 수화물 및 상응하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 진정한 용매화물인 반면, 다른 경우에 본 개시내용의 화합물은 단지 우발적인 물을 보유하거나 물과 일부 우발적인 용매의 혼합물이다.

[0134] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 이후에 기술되는 상황의 이벤트가 발생하거나 발생하지 않을 수 있고, 이 기술이 상기 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 이 기술이 치환된 아릴 라디칼 및 치환을 갖지 않는 아릴 라디칼 모두를 포함한다는 것을 의미한다. 추가 치환체가 무한정 매달린 치환체(예를 들어, 치환된 헥세로알킬 기 등에 의해 추가로 치환된, 치환된 아릴 기에 의해 스스로 치환되는 치환된 알킬을 갖는 치환된 아릴)를 정의함으로써 도달한 중합체 또는 유사한 비정형 구조는 본원에 포함시키려는 것이 아니다. 유사하게, 상기 정의는 허용할 수 없는 치환 패턴(예를 들어, 2개의 인접한 산소 고리 원자를 갖는 헥세로아릴 기 또는 5개의 플루오르로 치환된 메틸)을 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 허용할 수 없는 치환 패턴은 숙련된 기술자에게 잘 알려져 있다.

[0135] "약제학적 조성물" 또는 "약제학적으로 허용되는 조성물"은 본 개시내용의 화합물 및 생물학적 활성 화합물을 포유동물, 예를 들어 인간에게 전달하기 위한 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질의 제형을 지칭한다. 이러한 매질로는 이를 위한 모든 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0136] "약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"는 제한 없이 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 풍미 증강제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정화제, 등장제, 용매 또는 유화제를 포함하며, 이는 인간 또는 가축에 사용이 허용된 것으로서 미국 식약청에서 승인되었다.

[0137] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 동위원소 형태는 기하학적 비대칭을 발생시키는 하나 이상의 중심을 함유할 수 있고, 따라서 (R)- 또는 (S)- 또는 아미노산의 경우 (D)- 또는 (L)-로서 절대 입체화학의 면에서 정의되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기타 입체이성질체 형태를 제공할 수 있다. 따라서, 실시양태는 모든 이러한 가능한 이성질체, 뿐만 아니라 이들의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함한다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)- 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 신포 또는 키랄 시약을 사용하여 제조할 수 있거나, 통상적인 기술, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분해될 수 있다. 개별 거울상이성질체의 제조/분리를 위한 통상적인 기술로는 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해를 포함한다. 본원에 기술된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 기타 기하 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태도 포함되는 것으로 의도된다.

[0138] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되지만, 서로 교환될 수 없는 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 개시내용은 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 고찰하며, 이 분자들이 서로 중첩되지 않는 거울상인 2개의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체"를 포함한다.

[0139] "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다.

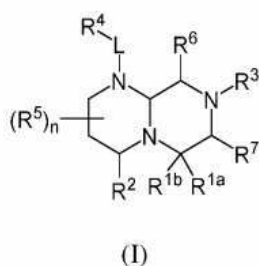
[0140] "호변이성질체"는 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 따라서, 실시양태는 개시된 화합물의 호변이성질체를 포함한다.

[0141] 본원에 사용된 화학적 명명 프로토콜 및 구조 다이어그램은 ACD/Name Version 9.07 소프트웨어 프로그램 및/또는 ChemDraw Ultra Version 11.0.1 소프트웨어 명명 프로그램(CambridgeSoft)을 사용하는, I.U.P.A.C. 명명 시스템의 변형된 형태이다. 본원에서 사용되는 복잡한 화학명의 경우, 치환체 기는 전형적으로 이것이 부착되는 기 앞에 명명된다. 예를 들어, 사이클로프로필에틸은 사이클로프로필 치환체를 갖는 에틸 백본을 포함한다. 아래에 기술된 것을 제외하고, 모든 결합은 원자가를 완성하기에 충분한 수소 원자에 결합된 것으로 추정되는 일부 탄소 원자에 대한 모든 결합을 제외하고 본원의 화학적 구조 다이어그램에서 식별된다.

[0142] 본 발명의 다양한 특징은 단일 실시양태의 맥락에서 기술될 수 있지만, 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적절한 조합으로 제공될 수도 있다. 반대로, 본 발명은 명확함을 위해 별도의 실시양태의 맥락에서 본원에 기술될 수 있지만, 본 발명은 또한 단일 실시양태에서 구현될 수 있다.

[0143] 화합물

[0144] 한 측면에서, 본원에는 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0145]

[0146] 여기서,

[0147] L은 직접 결합, $-C(=O)-$, $-(CR^aR^b)_m-C(=O)-$, $-C(=O)-(CR^aR^b)_m-$, 또는 $-(CR^aR^b)_m-$ 이고; 각 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐이며;

[0148] R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, 할로, 또는 C_6-C_{10} 아릴알킬이고;

[0149] R^2 는 H, 옥소, 또는 티옥소이며;

[0150] R^3 은 C_2-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬이고,

[0151] 여기서, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬은 질소 및 산소로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유하며;

[0152] R^4 는 C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴이고, 여기서 5원 내지 10원 헤테로아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴은 질소 및 산소로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유하고;

[0153] 각각의 R^5 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 옥소, 또는 할로이고;

[0154] R^6 은 H, C_1-C_6 알킬, 또는 옥소이고;

[0155] R^7 은 H 또는 옥소이며;

- [0156] m 은 1 또는 2이고;
- [0157] n 은 0 내지 3의 정수이며;
- [0158] 여기서, 각각의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, C_3-C_{12} 사이클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬은 하이드록실, 할로, 아미노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 시아노, $-(C=O)NH_2$, 니트로, $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 및 $-CO_2H$ 로부터 선택되는 1개 내지 5개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.
- [0159] 일부 실시양태에서, L 은 직접 결합이다. 일부 실시양태에서, L 은 $-C(=O)-$ 또는 $-(CR^aR^b)_m-$ 이다. 일부 실시양태에서, L 은 $-C(=O)-$ 이다. 일부 실시양태에서, L 은 $-(CR^aR^b)_m-$ 이다. 일부 실시양태에서, L 은 $-(CR^aR^b)_mC(=O)-$ 또는 $-C(=O)-(CR^aR^b)_m-$ 이다. 일부 실시양태에서, L 은 $-(CR^aR^b)_mC(=O)-$ 이다. 일부 실시양태에서, L 은 $-C(=O)-(CR^aR^b)_m-$ 이다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 각 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐이다. 일부 실시양태에서, 각 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_2-C_4 알케닐, 또는 C_2-C_4 알키닐이다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 각각 H이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_1-C_6 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_2-C_6 알케닐, 예컨대, 비닐 또는 프로페닐이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_2-C_6 알키닐, 예컨대, 에티닐 또는 프로피닐이다. 일부 실시양태에서, R^b 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^b 는 C_1-C_6 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^b 는 C_2-C_6 알케닐, 예컨대, 비닐 또는 프로페닐이다. 일부 실시양태에서, R^b 는 C_2-C_6 알키닐, 예컨대, 에티닐 또는 프로피닐이다.
- [0161] 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, 할로, 또는 C_6-C_{10} 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 C_1-C_6 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 C_2-C_6 알케닐, 예컨대, 비닐 또는 프로페닐이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 C_2-C_6 알키닐, 예컨대, 에티닐 또는 프로피닐이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 C_1-C_6 알콕시, 예컨대, 메톡시, 에톡시, 또는 프로폭시이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 할로, 예컨대, 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 C_6-C_{10} 아릴알킬, 예컨대, 벤질이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 C_1-C_6 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 C_2-C_6 알케닐, 예컨대, 비닐 또는 프로페닐이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 C_2-C_6 알키닐, 예컨대, 에티닐 또는 프로피닐이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 C_1-C_6 알콕시, 예컨대, 메톡시, 에톡시, 또는 프로폭시이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 할로, 예컨대, 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 C_6-C_{10} 아릴알킬, 예컨대, 벤질이다.
- [0162] 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H; 할로, $-CO_2H$, 및 $-(C=O)NH_2$ 로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; 할로; 또는 할로 및 아미노로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 플루오로 또는 클로

로와 같은 1개 내지 3개의 할로에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 1개 내지 3개의 $-CO_2H$ 기에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 변형예에서, R^{1a} 는 $-CH_2CO_2H$ 또는 $-CH_2CH_2CO_2H$ 와 같은 1개 내지 2개의 CO_2H 기에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 1개 내지 3개의 $-C(=O)NH_2$ 기에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 $-CH_2C(=O)NH_2$ 또는 $-CH_2CH_2C(=O)NH_2$ 와 같은 1개 내지 2개의 $-C(=O)NH_2$ 기에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 할로 및 아미노로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 치환된 C_6-C_{10} 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 플루오로, 클로로, 또는 브로모와 같은 1개 내지 3개의 할로에 의해 치환된 C_6-C_{10} 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 1개 내지 3개의 아미노에 의해 치환된 C_6-C_{10} 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 플루오로 또는 클로로와 같은 1개 내지 3개의 할로에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 1개 내지 3개의 $-CO_2H$ 기에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 변형예에서, R^{1b} 는 $-CH_2CO_2H$ 또는 $-CH_2CH_2CO_2H$ 와 같은 1개 내지 2개의 CO_2H 기에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 1개 내지 3개의 $-C(=O)NH_2$ 기에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 $-CH_2C(=O)NH_2$ 또는 $-CH_2CH_2C(=O)NH_2$ 와 같은 1개 내지 2개의 $-C(=O)NH_2$ 에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 할로 및 아미노로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 치환된 C_6-C_{10} 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 플루오로, 클로로, 또는 브로모와 같은 1개 내지 3개의 할로에 의해 치환된 C_6-C_{10} 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 1개 내지 3개의 아미노에 의해 치환된 C_6-C_{10} 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, 메틸, 플루오로, 2-메틸부틸, $-CH_2F$, 메톡시, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, 벤질, 또는 4-아미노벤질이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 메틸이고 R^{1b} 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 H이다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 하나는 H이고 다른 하나는 C_1-C_3 알킬, 예컨대 메틸이다.

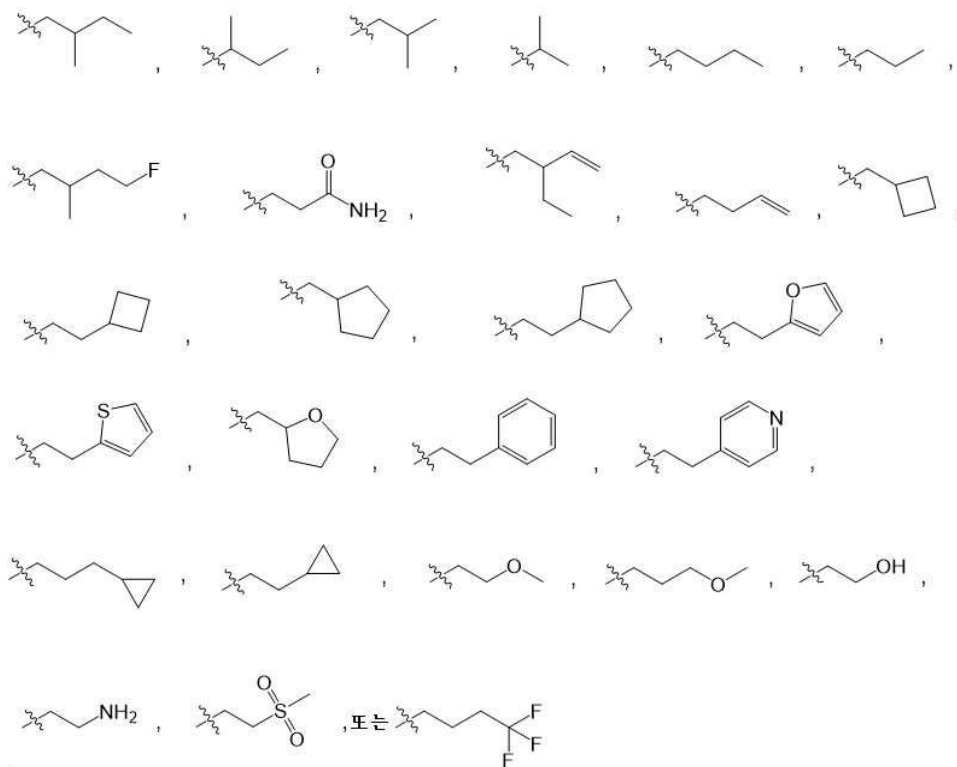
[0163] 일부 실시양태에서, R^2 는 H, 옥소, 또는 티옥소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 옥소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 티옥소이다.

[0164] 일부 실시양태에서, R^3 은 C_3-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, C_3-C_{12} 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬알킬, C_6-C_{10} 아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬이고, 여기서 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬은 질소 및 산소로부터 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_3-C_6 알킬, 예컨대 프로필, 부틸, 펜틸, 또는 헥실이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_3-C_6 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_4-C_6 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_3-C_6 알키닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_4-C_6 알키닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_3-C_{12} 사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_3-C_6 사이클로알킬알킬, 예컨대 $-(CH_2)_{1-3}(C_3-C_6$ 사이클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_6-C_{10} 아릴알킬, 예컨대 벤질이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 예컨대 $-(CH_2)_{1-3}$ (5원 내지 10원 헤테로아릴) 또는 $-(CH_2)_{1-3}$ (5원 내지 6원 헤테로아릴)이다. 일부 실시양태에서, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬은 1개 내지 2개의 질소 원자를 함유한

다. 일부 실시양태에서, R^3 은 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬, 예컨대 $-(CH_2)_{1-3}$ (5원 내지 10원 헤테로사이클릴) 또는 $-(CH_2)_{1-2}$ (5원 내지 6원 헤테로사이클릴)이다. 일부 실시양태에서, 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬은 1개 내지 2개의 질소 원자를 함유한다.

[0165]

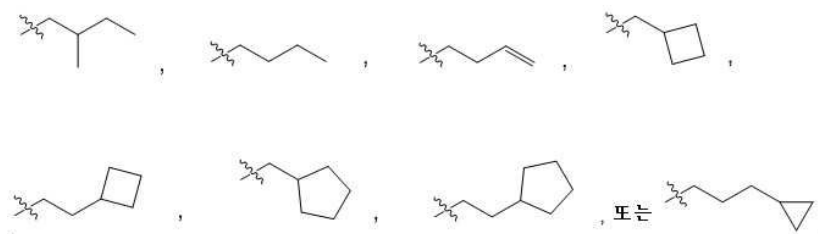
일부 실시양태에서, R^3 은 할로 및 $-C(=O)NH_2$, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬알킬로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_3-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 할로, C_1-C_3 알콕시, 하이드록시, $-NH_2$, $-SO_2(C_1-C_3$ 알킬), 및 $-C(=O)NH_2$ 로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; C_3-C_6 사이클로알킬알킬; 5원 내지 6원 헤테로아릴알킬; 5원 내지 6원 헤테로사이클릴알킬; 또는 C_6 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_1-C_3 알콕시, 하이드록시, $-NH_2$, 및 $-SO_2(C_1-C_3$ 알킬)로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 치환된 C_2 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 다음과 같다:



[0166]

[0167]

일부 실시양태에서, R^3 은 다음과 같다:



[0168]

[0169]

일부 실시양태에서, R^3 은 2-메틸부틸이다.

[0170]

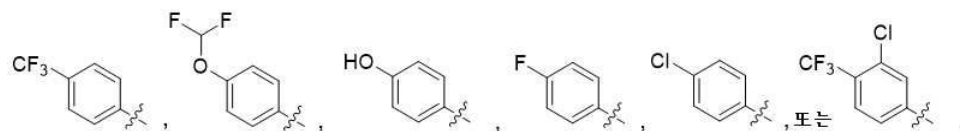
일부 실시양태에서, R^4 은 C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴이고, 여기서 5원 내지 10원 헤테로아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클릴은 질소 및 산소로부터 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, R^4 은 C_6-C_{10} 아릴, 예컨대, 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4 은 1개 내지 2개의 질소 원자를 함유하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^4 은 5원 내지 10원

헤테로사이클릴이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 1개 내지 2개의 질소 원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 1개 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 1개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자를 함유하는 5원 내지 9원 헤테로사이클릴이다.

[0171]

일부 실시양태에서, R^4 는 할로, 하이드록실, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, 플루오로, 및 클로로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 다음과 같다:

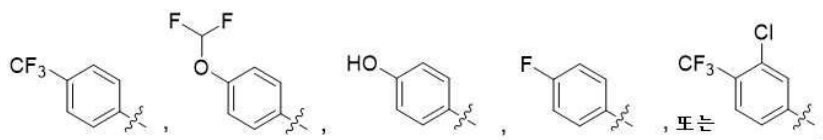
[0172]



[0173]

일부 실시양태에서, R^4 는 다음과 같다:

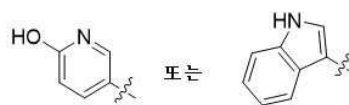
[0174]



[0175]

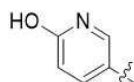
일부 실시양태에서, R^4 는 할로, 하이드록실, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 할로, 하이드록실, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치

환된 피리딜 또는 인돌릴이다. 일부 실시양태에서, R^4 는

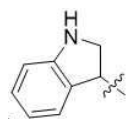


이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 할로, 하이드록실, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해

치환된 피리딜이다. 일부 실시양태에서, R^4 는

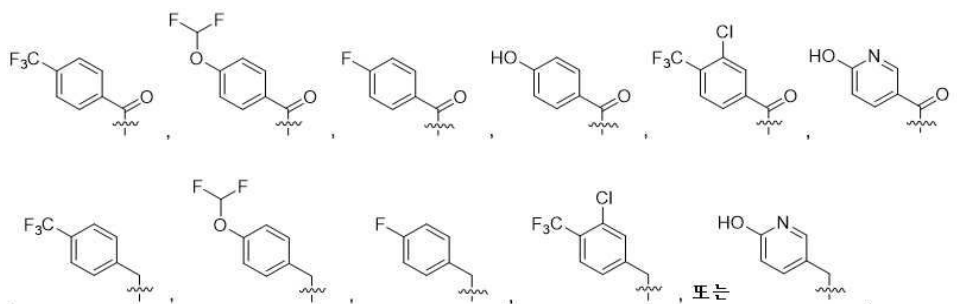


이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 할로, 하이드록실, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 할로알콕시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 5원 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 인돌리닐이다.



[0176]

일부 실시양태에서, $-L-R^4$ 는 $-CH_2$ (페닐) 또는 $-C(O)$ (페닐)이고, 여기서 페닐은 C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, 할로, 및 하이드록시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 치환된다. 일부 실시양태에서, $-L-R^4$ 는 $-CH_2$ (피리딜) 또는 $-C(O)$ (피리딜)이고, 여기서 피리딜은 C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, 할로, 및 하이드록시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 치환된다. 일부 실시양태에서, $-L-R^4$ 는 다음과 같다:



[0177]

[0178]

일부 실시양태에서, 각 R^5 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, 옥소, 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_6 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 옥소이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 할로, 예컨대, 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 옥소 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 옥소 또는 플루오로이다.

[0179]

일부 실시양태에서, R^6 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 옥소이다. 일부 실시양태에서, R^6 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^6 는 C_1 - C_6 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일부 실시양태에서, R^6 는 옥소이다.

[0180]

일부 실시양태에서, R^7 는 H 또는 옥소이다. 일부 실시양태에서, R^7 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^7 는 옥소이다.

[0181]

일부 실시양태에서, m은 1이다. 다른 실시양태에서, m은 2이다.

[0182]

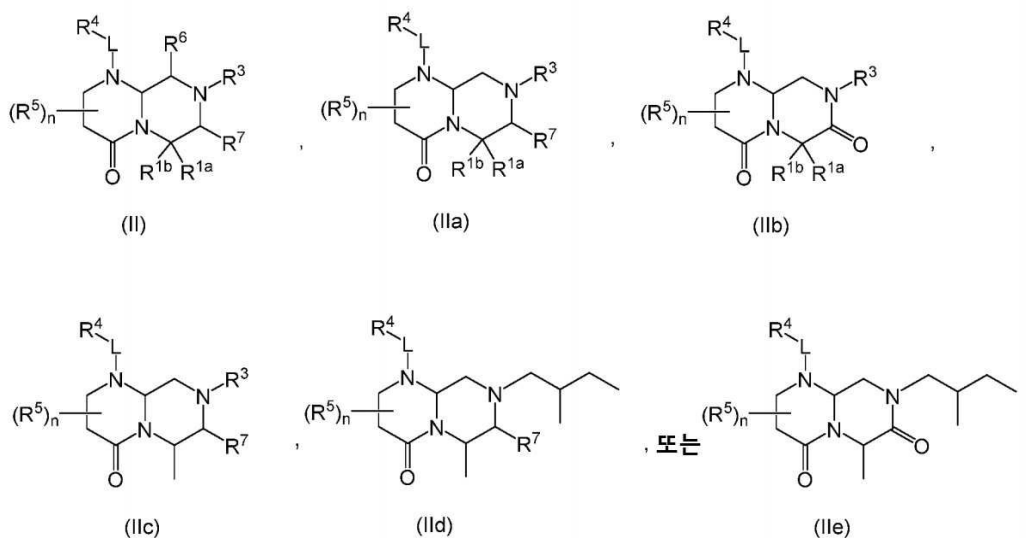
일부 실시양태에서, n은 0이다. 다른 실시양태에서, n은 1 내지 3의 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다.

[0183]

화학식 (I)의 임의의 실시양태, 또는 이의 변형예에서, 각각의 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_{12} 사이클로알킬, C_3 - C_{12} 사이클로알킬알킬, C_6 - C_{10} 아릴, C_6 - C_{10} 아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴알킬, 5원 내지 10원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 10원 헤테로사이클릴알킬은 하이드록실, 할로 (예컨대, 플루오로, 클로로, 또는 브로모), 아미노, C_1 - C_6 할로알킬 (예컨대, $-CF_3$ 또는 $-CHF_2$), C_1 - C_6 알콕시 (예컨대, 메톡시 또는 에톡시), C_1 - C_6 할로알콕시 (예컨대, $-OCHF_2$ 또는 $-OCF_3$), 및 $-(C=O)NH_2$ 로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된다.

[0184]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), 또는 (IIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0185]

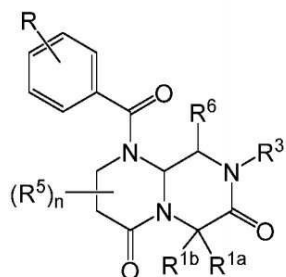
[0186]

여기서, L, R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , 및 n은 화학식 (I)에 기술된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 화합물은

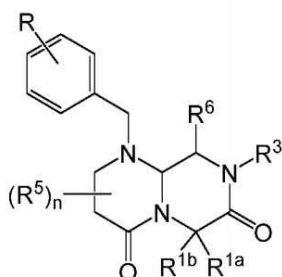
화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IId)의 화합물이거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIe)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0187]

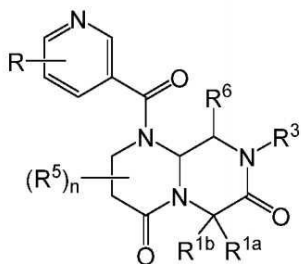
일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa), (IIIb), (IIIc), 또는 (IIId)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



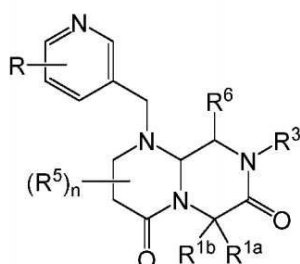
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

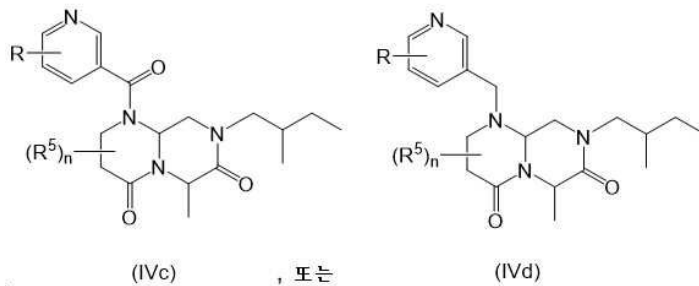
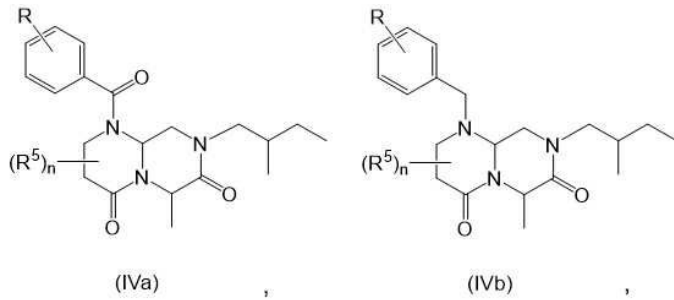
[0188]

[0189]

여기서, R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^5 , R^6 , 및 n 은 화학식 (I)에 기술된 바와 같고, R 은 화학식 (I)에 기술된 바와 같은 하나 이상의 선택적인 치환체, 예컨대, 하이드록실, 할로, 아미노, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 할로알콕시를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIId)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0190]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IVa), (IVb), (IVc), 또는 (IVd)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0191]

[0192]

여기서, R^5 및 n 은 화학식 (I)에 기술된 바와 같고, R 은 화학식 (I)에 기술된 바와 같은 하나 이상의 선택적인 치환체, 예컨대, 하이드록실, 할로, 아미노, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 할로알콕시이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IVa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IVb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IVc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IVd)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0193]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0194]

[0195]

여기서, L , R^{1a} , R^{1b} , R^3 , 및 R^4 는 화학식 (I)에 기술된 바와 같다. 일부 실시양태에서, L 은 $-C(=O)-$ 또는 $-CH_2-$ 이고; R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H 또는 $-CO_2H$ 에 의해 선택적으로 치환된 C_1 - C_3 알킬이고; R^3 은 C_3 - C_5 사이클로알킬에 의해 치환된 C_4 - C_5 알킬, C_4 - C_5 알케닐, 또는 C_1 - C_3 알킬이고; R^4 는 $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, 플루오로, 및 클로로로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜이다. 일부 변형예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 하나는 H이고 다른 하나는 C_1 - C_3 알킬, 예컨대, 메틸이다.

[0196]

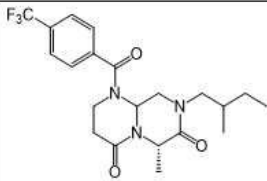
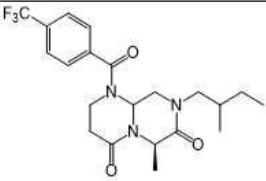
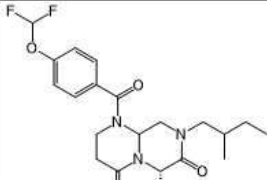
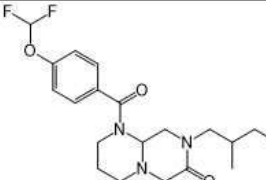
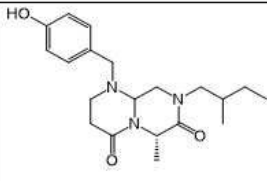
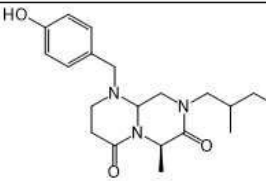
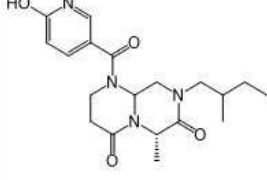
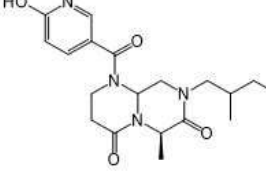
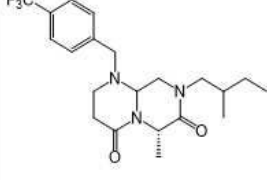
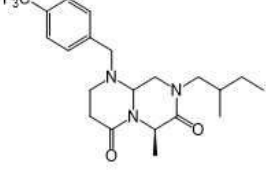
본원의 설명에서, 모이어티의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은 마치 각각 및 모든 조합의 설명이 구체적이고 개별적으로 나열된 것과 같이 동일한, 다른 모이어티의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면과 조합될 수 있는 것으로 이해한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 L 에 대해 본원에 제공된 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은 마치 각각 및 모든 조합이 구체적이고 개별적으로 나열된 것과 같이 동일한, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , 및 n 의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면과 조합될 수 있다. 또한, 화학식 (I)의 모든 설명, 변형예, 실시양태 또는 측면은 적용 가능한 경우, 본원에 상술된 다른 화학식에 동일하게 적용되고, 마치 각각 및 모든 설명, 변형예, 실시양태 또는 측면이 모든 화학식에 대해 별도 및 개별적으로 나열된 것과 같이 동일하게 설명

된 것으로 이해한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 모든 설명, 변형, 실시양태 또는 측면은 적용가능한 경우, 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), 및 (V)와 같은 본원에 상술된 임의의 화학식에 동일하게 적용되고, 마치 각각 및 모든 설명, 변형예, 실시양태 또는 측면이 모든 화학식에 대해 별도 및 개별적으로 나열된 것과 같이 동일하게 설명된다.

[0197]

일부 실시양태에서, 표 1의 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 표 1을 포함하는 본 개시내용에 기술된 특정 화합물이 특정 입체이성질체로서 및/또는 비-입체화학적 형태로 제시되지만, 표 1을 포함하는 본 개시내용의 임의의 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태 및 임의의 호변이성질체 또는 다른 형태를 포함하는 임의의 또는 모든 입체화학적 형태가 본원에 기술되는 것으로 이해한다.

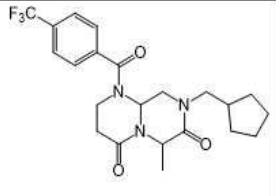
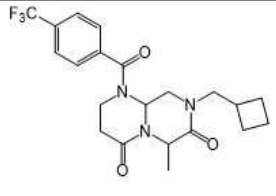
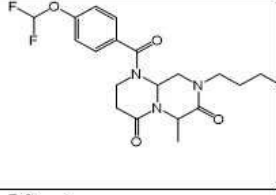
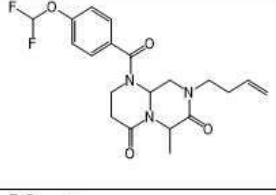
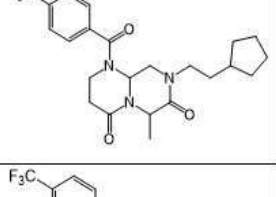
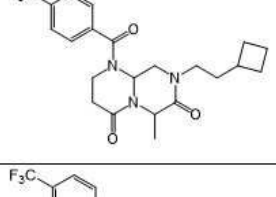
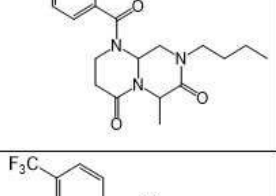
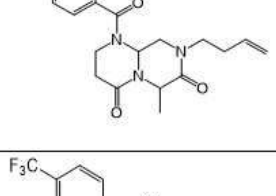
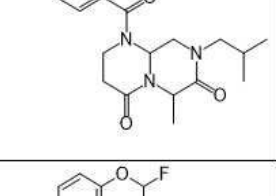
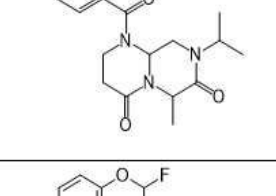
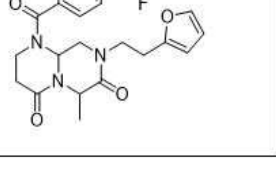
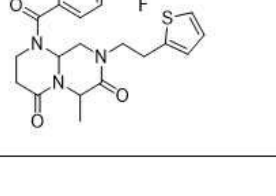
표 1.

화합물	구조	화합물	구조
1a		1b	
2a		2b	
3a		3b	
4a		4b	
5a		5b	

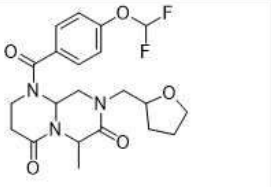
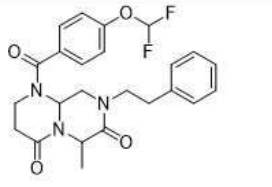
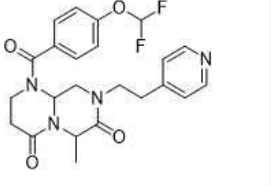
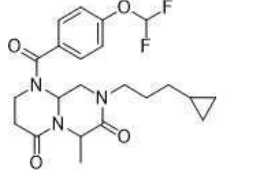
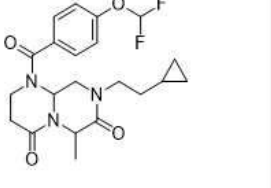
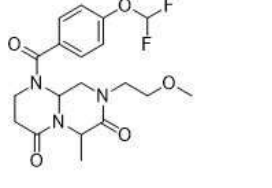
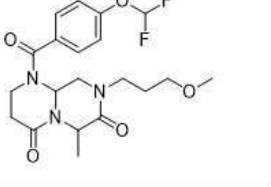
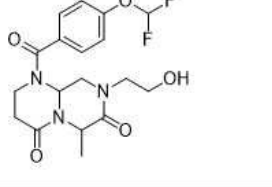
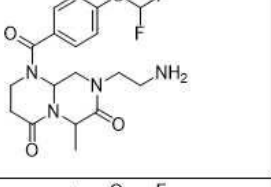
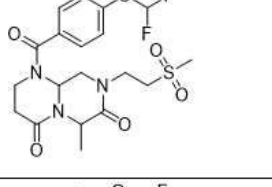
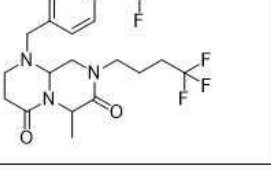
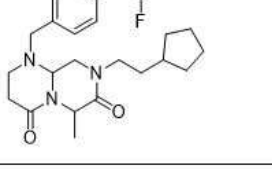
[0198]

6a		6b	
7a		7b	
8a		8b	
9		10	
11		12	
13		14	

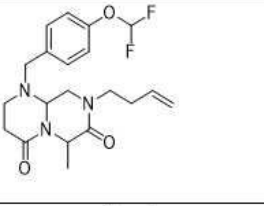
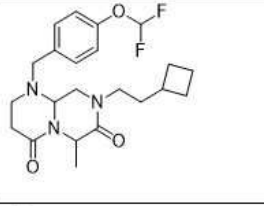
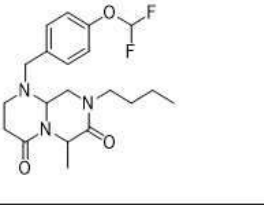
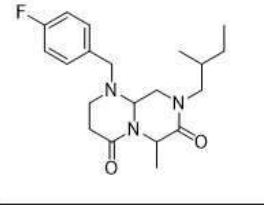
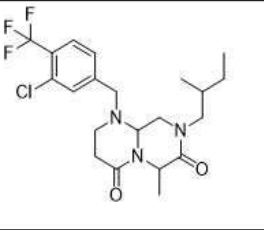
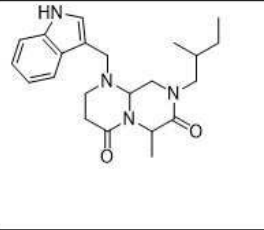
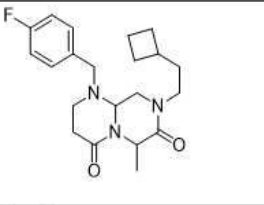
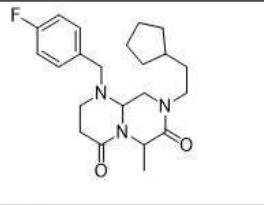
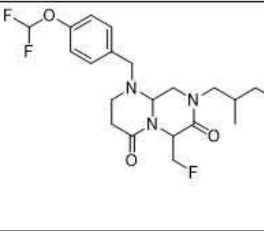
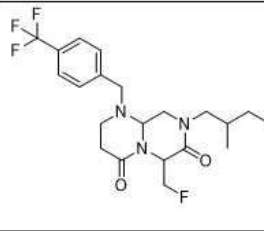
[0199]

15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

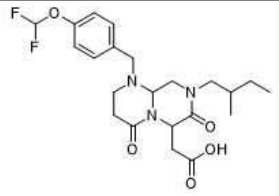
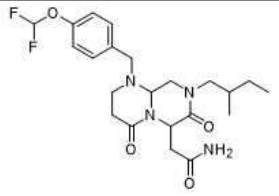
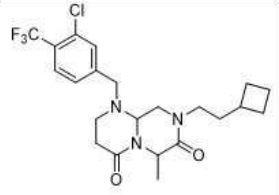
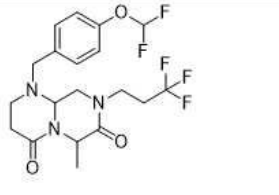
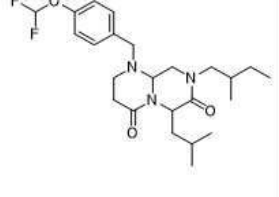
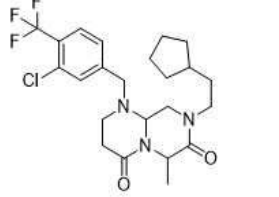
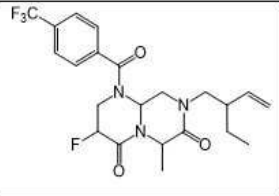
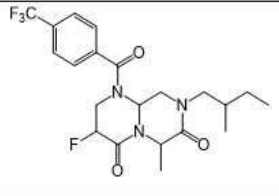
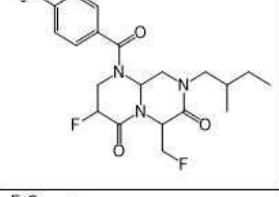
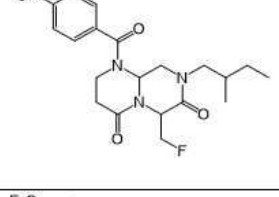
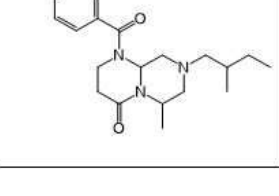
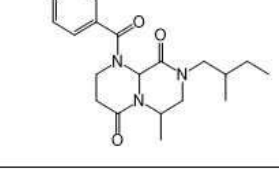
[0200]

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

[0201]

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

[0202]

49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

[0203]

61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

[0204]

73		74	
----	--	----	--

[0205]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

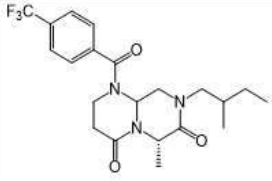
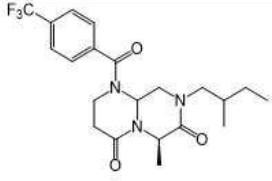
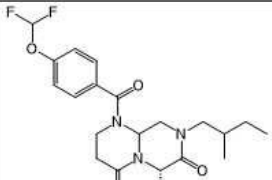
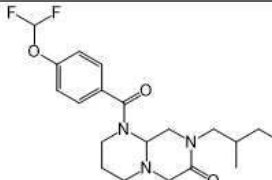
[0206]

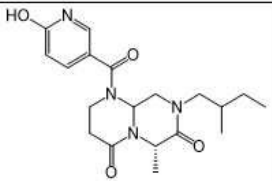
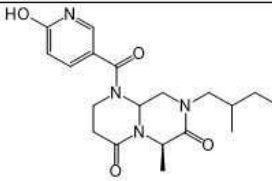
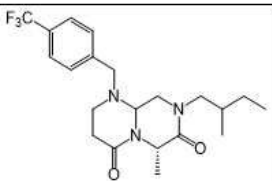
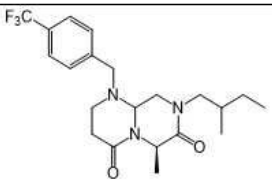
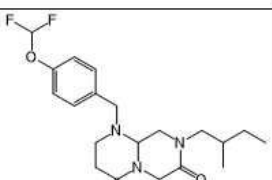
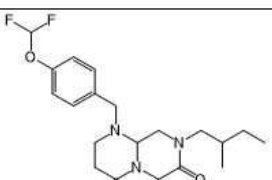
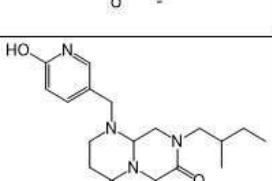
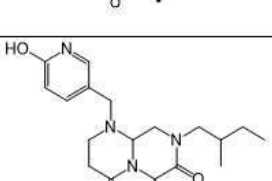
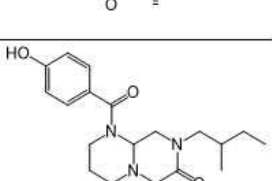
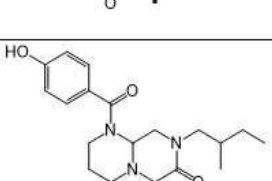
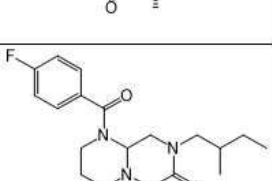
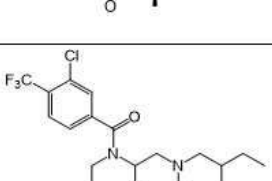
일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 3a, 3b, 9, 10, 13, 15, 16, 18, 21, 23-29, 31-41, 43-48, 50, 52, 또는 54가 아니다.

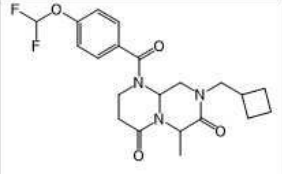
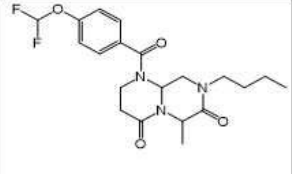
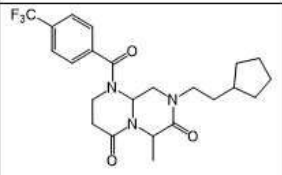
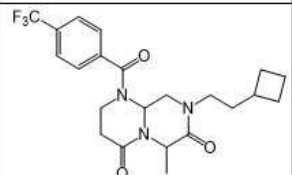
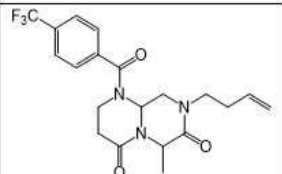
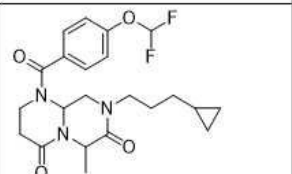
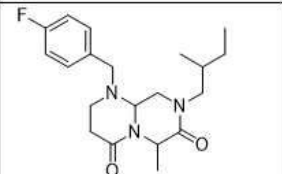
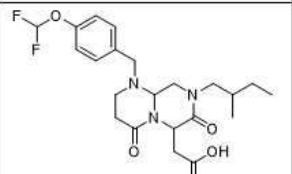
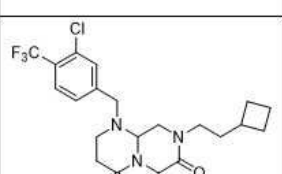
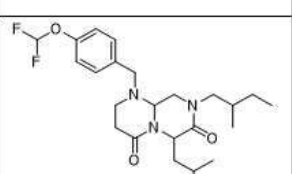
[0207]

일부 실시양태에서, 표 1A의 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 표 1A를 포함한, 본 개시내용에 기술된 특정 화합물이 특정 입체이성질체로서 및/또는 비-입체화학적 형태로 제시되지만, 표 1A를 포함하는 본 개시내용의 임의의 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태 및 임의의 호변이성질체 또는 다른 형태를 포함하는 임의의 또는 모든 입체화학적 형태가 본원에 기술되는 것으로 이해한다.

표 1A.

화합물	구조	화합물	구조
1a		1b	
2a		2b	

4a		4b	
5a		5b	
6a		6b	
7a		7b	
8a		8b	
11		12	

14		17	
19		20	
22		30	
42		49	
51		53	

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

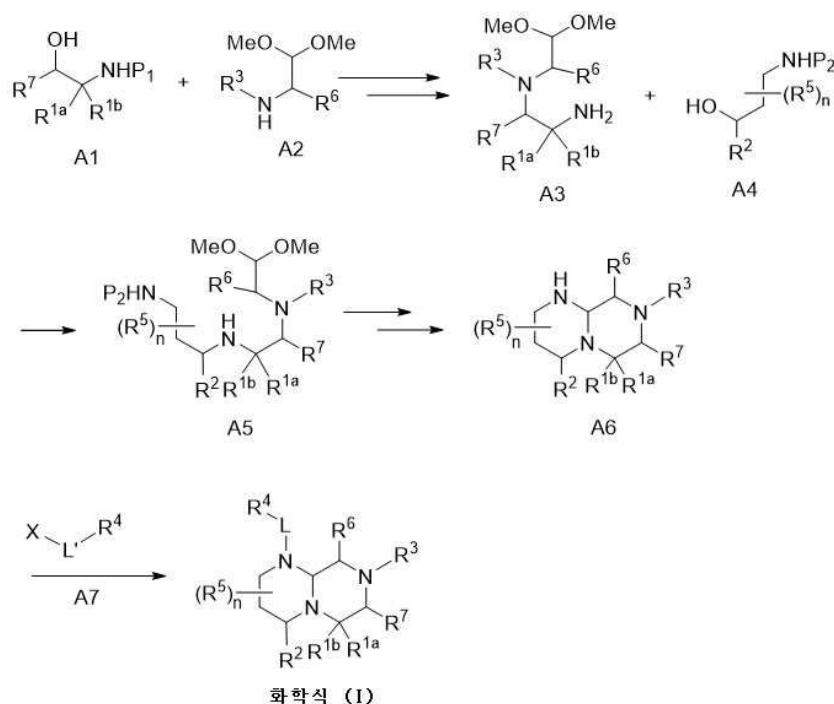
본 명세서에서, 도시된 화학식의 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 기여가 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용가능한 것으로 이해한다.

더욱이, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 화학식 (I)의 모든 화합물은 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산으로의 처리에 의해 그들의 약제학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 염은 표준 기술에 의해 유리 염기 또는 산 형태로 전환될 수 있다.

합성 방법

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체 형태는 관련 기술분야에 공지된 유기 화학 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 일반적으로, 출발 성분은 Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI 및 Fluorochem USA 등과 같은 출처로부터 수득될 수 있거나, 또는 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 출처에 따라 합성될 수 있거나(예를 들어, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5판(Wiley, 2000년 12월) 참조), 또는 본원에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

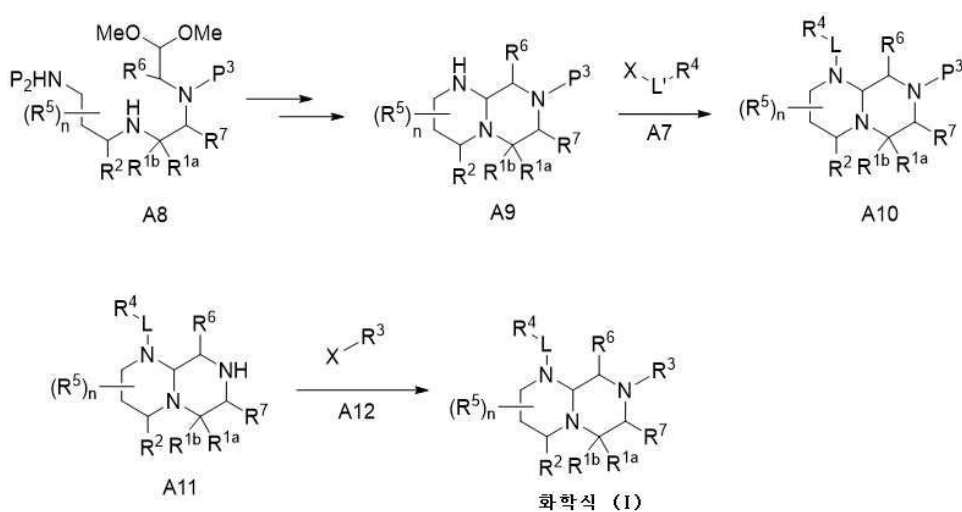
[0215] 일반 반응식 1.



[0216]

[0217] 일반 반응식 1은 화학식 (I)의 화합물의 예시적인 제조 방법을 제공한다. 일반 반응식 1의 R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L, 및 n은 본원에 정의된 바와 같다. X는 원하는 반응을 촉진하도록 선택된 반응성 모이어티(예: 할로)이다. P_1 및 P_2 는 적합한 보호기이다. L'은 원하는 L 모이어티가 L'- R^4 와 2차 아민 사이의 반응으로부터 초래 되도록 선택된다. 구조 A1의 화합물은 구입하거나 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 제조된다. 적절한 커플링 조건(예: T_3P 및 염기) 하에 A1과 A2의 반응은 A1과 A2 사이의 커플링 반응의 생성물인 A3을 산출한다. 그런 다음 A3은 적절한 커플링 조건(예: T_3P 및 염기) 하에 A4와 반응하여 화합물 A5를 제공한다. 그 다음, 화합물 A5는 고리화(예를 들어, 포름산을 사용하여) 및 탈보호(예를 들어, 피페리딘을 사용하여)되어 화합물 A6을 제공한다. 그 다음, 화합물 A6은 화합물 A7과 반응하여 제시된 바와 같은 화학식 (I)의 최종 화합물을 제공한다.

[0218] 일반 반응식 2.

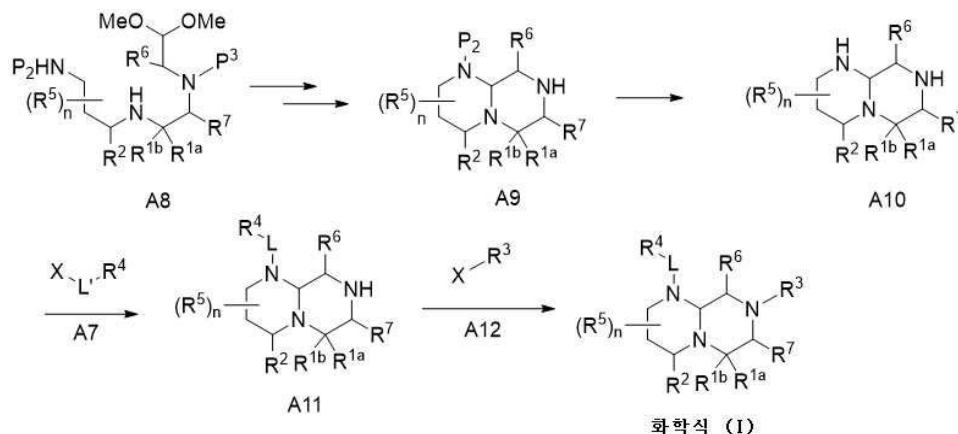


[0219]

[0220] 화학식 (I)의 화합물을 합성하기 위한 대안적 방법은 일반 반응식 2에 도시된다. 일반 반응식 2에서 R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L, 및 n은 본원에 정의된 바와 같다. P_2 는 적합한 보호기이다. 각 X는 원하는 반응을 촉

진하도록 선택된 반응성 모이어티(예: 할로)이다. L'은 원하는 L 모이어티가 L'-R⁴와 2차 아민 사이의 반응으로부터 초대되도록 선택된다. 중간체 A5는 R³ 기로서 제거가능한 보호 기 P³(예를 들어, 파라-메톡시벤질)로 제조되어 중간체 A8을 제공한다. A8은 그 다음 고리화(예를 들어, 포름산을 사용하여) 및 탈보호(예를 들어, 피페리딘을 사용하여)되어 화합물 A9를 제공한다. 그 다음, 화합물 A9는 화합물 A7과 반응하여 화합물 A10을 제공한다. 화합물 A10은 그 다음 탈보호(예를 들어, 세리카 암모늄 니트레이트를 사용하여)되어 화합물 A11을 제공한다. 화합물 A11은 그 다음 A12와 반응하여 화학식 (I)의 최종 화합물을 제공한다.

[0221] 일반 반응식 3.



[0222]

[0223] 일반 반응식 2에 제시된 것과 관련된 방법은 일반 반응식 3에 도시된다. 이 방법에서, 바이사이클릭 코어의 2개의 아민 질소 원자는 탈보호되어 화합물 A10을 제공하고, 그 다음 A7과 반응하여 화합물 A11을 제공한다. A12와의 후속 반응은 화학식 (I)의 최종 화합물을 제공한다.

[0224] 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 다양한 대안적 전략은 관련 기술분야의 기술자에게 이용 가능한 것임을 유의해야 한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 다른 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0225] 또한, 본원에 기술된 화합물을 제조하기 위한 방법에서 중간체 화합물의 작용기는 적합한 보호기에 의해 보호될 필요가 있음을 관련 기술분야의 기술자라면 인지하고 있을 것이다. 이러한 작용기로는 하이드록시, 아미노, 및 카르복실산을 포함할 수 있다. 하이드록시에 적합한 보호기로는 트리알킬실릴 또는 디알릴알킬실릴(예를 들어, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노 및 아미디노에 적합한 보호기로는 *t*-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등을 포함한다. 카르복실산에 적합한 보호기로는 알킬, 아릴, 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 보호기는 관련 기술분야의 기술자에게 공지되고 본원에 기술된 바와 같은 표준 기술에 따라 선택적으로 첨가 또는 제거된다. 보호 기의 사용은 문헌[Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley]에 상세히 기술되어 있다. 관련 기술분야의 기술자가 인지하는 것처럼, 보호기는 또한 Wang 수지, Rink 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수도 있다.

[0226] 약제학적 조성물 및 제형

[0227] 추가 측면에서, 본원에는 약제학적 조성물이 제공된다. 약제학적 조성물은 전술한 화합물 중 어느 하나(또는 그 이상) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은 주사용으로 제형화된다. 더 많은 실시양태에서, 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체, 및 추가 치료제를 포함한다. 이러한 치료제의 비제한적 예는 이하 본원에 기술된다.

[0228] 적합한 투여 경로로는 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 눈, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 비강 및 국소 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 단지 예로서, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사, 뿐만 아니라 척추강내, 직접 심실내, 복강내, 림프내 및 비강내 주사를 포함한다.

[0229] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 전신 방식보다는 국소로, 예를 들어, 기관 내로 직접 화합물의 주사를 통해, 종종 데포 제제 또는 지속

방출 제형으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 장기 작용성 제형은 이식(예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 더욱이, 다른 실시양태에서, 약물은 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 기관-특이적 항체로 코팅된 리포솜에서 전달된다. 이러한 실시양태에서, 리포솜은 기관에 표적화되고 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 속방형 제형의 형태로, 연장 방출 제형의 형태로, 또는 중간 방출 제형의 형태로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물은 국소적으로 투여된다.

[0230] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg/일, 및 5 내지 40 mg/일의 투여량은 일부 실시양태에서 사용되는 투여량의 예이다. 예시적인 투여량은 1일당 10 내지 30mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료 대상체, 치료 대상체의 체중, 주치의의 선호도 및 경험에 따라 달라질 것이다.

[0231] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 단일 용량으로 투여된다. 전형적으로, 이러한 투여는 작용제를 신속하게 도입하기 위해 주사, 예를 들어 정맥내 주사에 의해 이루어질 것이다. 그러나, 다른 경로가 적절하다면 사용된다. 본 개시내용의 화합물의 단일 용량은 또한 급성 병태(예를 들어, 외상성 뇌 손상)의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0232] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 다중 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 투약은 1일당 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 6회 초과이다. 다른 실시양태에서, 투약은 1개월에 약 1회, 2주에 1회, 주 1회 또는 격일에 1회이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체, 및 또 다른 치료제는 1일 약 1회 내지 1일 약 6회로 함께 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체, 및 치료제의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 또 다른 실시양태에서 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월 또는 1년 넘게 계속된다. 일부 경우에, 연속 투약은 필요한 만큼 달성되고 유지된다.

[0233] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 투여는 필요한 만큼 계속될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 14일 또는 28일 초과 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는, 예를 들어, 만성 효과(예를 들어, 치매)의 치료를 위해 진행 중인 기준으로 만성적으로 투여된다.

[0234] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 투여량으로 투여된다. 화합물 약동학의 대상체간 가변성으로 인해 최적의 치료를 위해서는 투약 요법의 개별화가 필요하다는 것은 관련 기술분야에 알려져 있다. 화합물의 투약은 본 개시내용에 비추어 일상적인 실험에 의해 발견될 수 있다.

[0235] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 약제학적 조성물로 제형화된다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 달라진다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체 및 부형제는 본원에 기술된 약제학적 조성물을 제형화하는데 적합한 것으로서 사용된다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

[0236] 본원에는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체, 및 약제학적으로 허용되는 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 또한, 본원에는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체, 및 약제학적으로 허용되는 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 방법이 제공

된다.

- [0237] 특정 실시양태에서, 화합물은 조합 요법에서와 같이 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체가 다른 치료제와 혼합되는 약제학적 조성물로서 투여된다. 본원에는 아래의 방법 섹션 및 본 개시내용 전반에 걸쳐 제시된 활성 성분의 모든 조합이 포괄되어 있다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체를 포함한다.
- [0238] 본원에 사용된 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체와 다른 화학적 성분, 예컨대, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 치료 또는 사용 방법을 실시하는 경우, 본원에 제공된 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체는 치료할 질환, 장애 또는 의학적 병태를 갖는 포유동물에게 약제학적 조성물로 투여된다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 특정 실시양태에서, 치료적 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 사용되는 화합물의 효력 및 기타 요인에 따라 달라진다. 본원에 기술된 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 조합으로 사용된다.
- [0239] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 수성 용액에 제형화된다. 특정 실시양태에서, 수성 용액은 단지 예로서 생리적으로 화합성인 완충액, 예컨대, 헵스 용액, 링거 용액 또는 생리 식염수 완충액으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 경점막 투여용으로 제형화된다. 특정 실시양태에서, 경점막 제형은 투과될 장벽(예를 들어, 혈액-뇌 장벽)에 적절한 침투제를 포함한다. 본원에 기술된 화합물이 다른 비경구 주사용으로 제형화되는 또 다른 실시양태에서, 적절한 제형은 수성 또는 비수성 용액을 포함한다. 특정 실시양태에서, 이러한 용액은 생리적으로 화합성인 완충액 및/또는 부형제를 포함한다.
- [0240] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 경구 투여용으로 제형화된다. 화합물은 활성 화합물을 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합하여 제형화된다. 다양한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 단지 예로서 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액 등을 포함하는 경구 투여 형태로 제형화된다.
- [0241] 특정 실시양태에서, 경구용 약제학적 제제는 하나 이상의 고체 부형제를 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체와 혼합하고, 결과적으로 생성되는 혼합물을 선택적으로 마쇄하고, 및 정제 또는 당의정 코어를 수득하기 위해 필요한 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립 혼합물을 가공하여 수득한다. 적합한 부형제는 충전제, 특히 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 제제; 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘과 같은 다른 것이다. 특정 실시양태에서, 붕해제는 선택적으로 첨가된다. 붕해제는 단지 예로서 가교된 크로스카르멜로오스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨을 포함한다.
- [0242] 한 실시양태에서, 당의정 코어 및 정제와 같은 투여 형태에는 하나 이상의 적합한 코팅이 제공된다. 특정 실시양태에서, 농축된 당 용액은 투여량 형태를 코팅하기 위해 사용된다. 당 용액은 추가 성분, 예컨대, 단지 예로서 아라비아 검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유한다. 염료 및/또는 안료는 또한 식별 목적을 위해 코팅에 선택적으로 첨가된다. 추가로, 염료 및/또는 안료는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 선택적으로 활용된다.
- [0243] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체 중 적어도 하나의 치료적 유효량은 다른 경구 투여 형태로 제형화된다. 경구 투여 형태로는 젤라틴으로 만든 푸시핏 캡슐뿐만 아니라 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가스제로 만든 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 특정 실시양태에서, 푸시핏(push-fit) 캡슐은 하나 이상의 충전제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 충전제는 단지 예로서 락토스, 전분과 같은 결합제, 및/또는 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및

선택적으로 안정화제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 연질 캡슐은 적합한 액체에 용해되거나 현탁되는 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 액체는 단지 예로서 하나 이상의 지방유, 액체 과라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 안정화제는 선택적으로 첨가된다.

[0244]

다른 실시양태에서, 본원에 기술된 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 치료적 유효량은 협측 또는 설하 투여를 위해 제형화된다. 협측 또는 설하 투여에 적합한 제형은 단지 예로서 정제, 로젠지 또는 겔을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 볼러스 주사 또는 연속 주입에 적합한 제형을 비롯한 비경구 주사용으로 제형화된다. 특정 실시양태에서, 주사용 제형은 단위 투여 형태(예를 들어, 앰플) 또는 다중-용량 용기에 제공된다. 보존제는 선택적으로 주사 제형에 첨가된다. 또 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 제형화된다. 비경구 주사 제형은 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 선택적으로 함유한다. 특정 실시양태에서, 비경구 투여용 약제학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가 실시양태에서, 활성 화합물 또는 화합물들(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체)의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 제조된다. 본원에 기술된 약제학적 조성물에 사용하기에 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 단지 예로서 참깨유와 같은 지방유, 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 특정한 특정 실시양태에서, 수성 주사 현탁액은 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유한다. 선택적으로, 현탁액은 고농축 용액의 제조를 가능하게 하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 또는 작용제를 함유한다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균된 발열원이 없는 물로 구성하기 위한 분말 형태이다.

[0245]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 국소 투여된다. 화합물은 용액, 현탁액, 로션, 젤, 페이스트, 약용 스틱, 밤(balm), 크림 또는 연고와 같은 다양한 국소 투여 가능한 조성물로 제형화된다. 이러한 약제학적 조성물은 선택적으로 가용화제, 안정제, 장성 강화제, 완충제 및 보존제를 함유한다.

[0246]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 경피 투여용으로 제형화된다. 특정 실시양태에서, 경피 제형은 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용하고 중합체 또는 접착제에 용해 및/또는 분산된 친유성 에멀전 또는 완충 수용액일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 이러한 패치는 약제의 연속적, 박동성 또는 요구형 전달용으로 구축된다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 경피 전달은 이온영동 패치 등에 의해 달성된다. 특정 실시양태에서, 경피 패치는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 제어된 전달을 제공한다. 특정 실시양태에서, 흡수 속도는 속도-제어 막을 사용하거나 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 화합물을 포획함으로써 지연된다. 대안적인 실시양태에서, 흡수 증진제는 흡수를 증가시키기 위해 사용된다. 흡수 증진제 또는 담체는 피부 통과를 돕는 약제학적으로 허용되는 흡수성 용매를 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 선택적으로 담체와 함께 함유하는 저장소, 선택적으로 장기적인 시간 기간 동안 제어되고 미리 결정된 속도로 화합물을 숙주의 피부로 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치를 피부에 고정하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.

[0247]

다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 흡입에 의한 투여용으로 제형화된다. 흡입에 의한 투여에 적합한 다양한 형태는 에어로졸, 미스트 또는 분말을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 임의의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 약제학적 조성물은 적합한 추진제(예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 기체)를 사용하여 가압 팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 분무 제공 형태로 편리하게 전달된다. 특정 실시양태에서, 가압 에어로졸의 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정된다. 특정 실시양태에서, 단지 예로서, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴과 같은 캡슐 및 카트리지는 화합물의 분말 혼합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스를 함유하는 것으로 제형화된다.

[0248]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 관장제, 직장 겔, 직장 발포제, 직장 에어로졸, 좌약, 젤리 좌약, 또는 정체 관장제와 같은 직장 조성물로 제형화되며, 이는 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 베이스, 뿐만 아니라 폴리비닐피롤리돈, PEG 등과 같은 합성 중합체를 함유한다. 조성물의 좌약 형태에서, 선택적으로 코코아 버터와 조합

된 지방산 글리세라이드의 혼합물과 같은, 하지만 이에 제한되지 않는 저융점 왁스가 먼저 용융된다.

[0249] 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 임의의 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 달라진다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체 및 부형제는 적합한 것으로서 선택적으로 사용된다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물은 통상적인 방식, 예를 들어 단지 예로서 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분쇄(levigating), 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 제조된다.

[0250] 약제학적 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본원에 기술된 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체를 포함한다. 활성 성분은 유리산 또는 유리 염기 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태이다. 또한, 본원에 기술된 방법 및 약제학적 조성물은 N-산화물, 결정형(다형체라고도 알려짐), 뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물의 사용을 포함한다. 본원에 기술된 화합물의 모든 호변이성질체는 본원에 제시된 화합물의 범위 내에 포함된다. 추가로, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매에 의해 용매화된 형태를 포괄한다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 개시된 것으로 간주된다. 또한, 약제학적 조성물은 다른 의학적 또는 약제학적 작용제, 담체, 보조제, 예컨대, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염, 완충액 및/또는 기타 치료적으로 가치 있는 물질을 선택적으로 포함한다.

[0251] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체를 포함하는 조성물의 제조 방법은 화합물을 하나 이상의 불활성의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 조제하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성하는 것을 포함한다. 고체 조성물은 산제, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카셋 및 좌약을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 액체 조성물은 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 에멀전, 또는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체를 포함하는 리포솜, 미셀 또는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물은 겔, 현탁액 및 크림을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에 기술된 약제학적 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전 액체에서 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태, 또는 에멀전을 포함한다. 이러한 조성물은 또한 미량의 무독성 보조 물질, 예컨대, 습윤화제 또는 유화제, pH 완충제 등을 선택적으로 함유한다.

[0252] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물은 예시적으로 작용제가 용액, 현탁액 또는 이 둘 모두에 존재하는 액체 형태를 취한다. 전형적으로, 조성물이 용액 또는 현탁액으로 투여되는 경우, 작용제의 제1 부분은 용액에 존재하고 작용제의 제2 부분은 미립자 형태로 액체 매트릭스에 현탁되어 존재한다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 겔 제형을 포함한다. 다른 실시양태에서, 액체 조성물은 수성이다.

[0253] 특정 실시양태에서, 유용한 수성 현탁액은 현탁화제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체는 셀룰로스 중합체, 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스와 같은 수용성 중합체 및 가교된 카르복실-함유 중합체와 같은 불수용성 중합체를 포함한다. 본원에 기술된 특정 약제학적 조성물은 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 카르보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카르복실, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택되는 점막접착성 중합체를 포함한다.

[0254] 유용한 약제학적 조성물은 또한, 선택적으로, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 용해도를 돕기 위한 가용화제를 포함한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 작용제의 미셀 용액 또는 진정한 용액을 형성시키는 작용제를 포함한다. 특정 허용가능한 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80은 안과적으로 허용할 수 있는 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 400, 및 글리콜 에테르처럼 가용화제로서 유용하다.

[0255] 더욱이, 유용한 약제학적 조성물은 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 구연산나트륨, 아세트산나트륨, 젯산나트륨, 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충액을 포함하는 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 선택적으로 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충액은 조성물의 pH를 허용가능한 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.

- [0256] 추가로, 유용한 조성물은 또한 선택적으로 조성물의 삼투질농도를 허용 가능한 범위로 가져오는 데 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 그러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 염화물, 구연산염, 아스코르브산염, 붕산염, 인산염, 중탄산염, 황산염, 티오황산염, 또는 중아황산염 음이온을 갖는 것을 포함하고; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 갖는 것을 포함한다.
- [0257] 다른 유용한 약제학적 조성물은 미생물 활성을 저해하는 하나 이상의 보존제를 선택적으로 포함한다. 적합한 보존제로는 메르펜(merfen) 및 티오메살(thiomersal)과 같은 수은-함유 물질; 안정화된 이산화염소; 및 염화 벤잘코늄, 브롬화 세틸트리메틸암모늄, 및 염화 세틸피리디늄과 같은 4차 암모늄 화합물을 포함한다.
- [0258] 또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 향상시키거나 다른 목적을 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제로는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 수소화된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.
- [0259] 또 다른 유용한 조성물은 필요한 경우 화학적 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 산화방지제를 포함한다. 적합한 산화방지제로는 단지 예로서 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 포함한다.
- [0260] 특정 실시양태에서, 수성 현탁액 조성물은 단일 용량 제밀봉-불가능한 용기에 포장된다. 대안적으로, 다중-용량 제밀봉 가능한 용기가 사용되며, 이 경우 조성물에 보존제를 포함하는 것이 전형적이다.
- [0261] 대안적 실시양태에서, 소수성 약제학적 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 사용된다. 리포솜 및 에멀전은 본원에서 유용한 전달 비히클 또는 담체의 예이다. 특정 실시양태에서, N-메틸피롤리돈과 같은 유기 용매가 또한 사용된다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 지속 방출 시스템을 사용하여 전달된다. 다양한 지속 방출 물질이 본원에서 유용하다. 일부 실시양태에서, 지속 방출 캡슐은 몇 주에서 최대 100일 동안 화합물을 방출한다. 치료 시약의 화학적 특성과 생물학적 안정성에 따라 단백질 안정화에 대한 추가 전략이 사용된다.
- [0262] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 제형은 하나 이상의 산화방지제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및/또는 다른 일반적인 안정화제를 포함한다. 이러한 안정화제의 예로는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v. 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설페이트, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 다른 헤파리노이드, (m) 마그네슘 및 아연과 같은 2가 양이온; 또는 (n) 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0263] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물에 제공되는 화학식 (I)의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.
- [0264] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물에 제공되는 화학식 (I)의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25%, 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25%, 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25%, 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25%, 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25%, 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25%, 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25%, 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 제공되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략

0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 또는 대략 1% 내지 약 10% w/w, w/v 또는 v/v 범위이다.

[0266] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 제공되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 약 3.5%, 대략 약 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 또는 대략 0.1% 내지 대략 0.9% w/w, w/v 또는 v/v 범위이다.

[0267] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 제공되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 양은 10g, 9.5g, 9.0g, 8.5g, 8.0g, 7.5g, 7.0g, 6.5g, 6.0g, 5.5g, 5.0g, 4.5g, 4.0g, 3.5g, 3.0g, 2.5g, 2.0g, 1.5g, 1.0g, 0.95g, 0.9g, 0.85g, 0.8g, 0.75g, 0.7g, 0.65g, 0.6g, 0.55g, 0.5g, 0.45g, 0.4g, 0.35g, 0.3g, 0.25g, 0.2g, 0.15g, 0.1 g, 0.09g, 0.08g, 0.07g, 0.06g, 0.05g, 0.04g, 0.03g, 0.02g, 0.01g, 0.009g, 0.008g, 0.007g, 0.006g, 0.005g, 0.004g, 0.003g, 0.002g, 0.001g, 0.0009g, 0.0008g, 0.0007g, 0.0006g, 0.0005g, 0.0004g, 0.0003g, 0.0002g 또는 0.0001g 이하이다.

[0268] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물에 제공되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 양은 0.0001g, 0.0002g, 0.0003g, 0.0004g, 0.0005g, 0.0006g, 0.0007g, 0.0008g, 0.0009g, 0.001g, 0.0015g, 0.002g, 0.0025g, 0.003g, 0.0035g, 0.004g, 0.0045g, 0.005g, 0.0055g, 0.006g, 0.0065g, 0.007g, 0.0075g, 0.008g, 0.0085g, 0.009g, 0.0095g, 0.01g, 0.015g, 0.02g, 0.025g, 0.03g, 0.035g, 0.04g, 0.045g, 0.05g, 0.055g, 0.06g, 0.065g, 0.07g, 0.075g, 0.08g, 0.085g, 0.09g, 0.095g, 0.1g, 0.15g, 0.2g, 0.25g, 0.3g, 0.35g, 0.4g, 0.45g, 0.5g, 0.55g, 0.6g, 0.65g, 0.7g, 0.75g, 0.8g, 0.85g, 0.9g, 0.95g, 1g, 1.5g, 2g, 2.5g, 3g, 3.5g, 4g, 4.5g, 5g, 5.5g, 6g, 6.5g, 7g, 7.5g, 8g, 8.5g, 9g, 9.5g 또는 10g 초과이다.

[0269] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 제공되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 양은 0.0001-10 g, 0.0005-9 g, 0.001-1 g, 8g, 0.005-7g, 0.01-6g, 0.05-5g, 0.1-4g, 0.5-4g 또는 1-3g 범위이다.

[0270] 키트/제조 물품

[0271] 본원에 기술된 치료 적용예에 사용하기 위해, 키트 및 제조 물품이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 담체, 패키지, 또는 용기를 포함하고, 각각의 용기(들)는 본원에 기술된 방법에 사용되는 별도의 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기로는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 제조된다.

[0272] 본원에서 제공되는 제조 물품은 포장 재료를 함유한다. 약제학적 제품 포장에 사용하기 위한 포장 재료는, 예를 들어, 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호에서 찾을 수 있는 것을 포함한다. 약제학적 포장 재료의 예로는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 재료를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 용기(들)는 선택적으로 조성물 내에 또는 본원에 개시된 또 다른 작용제와 함께 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 용기(들)는 선택적으로 멸균 액세스 포트를 갖는다(예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 막개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알이다). 이러한 키트는 본원에 기술된 방법에서의 사용과 관련있는 식별화 설명 또는 표지 또는 설명서와 함께 화합물을 선택적으로 포함한다.

[0273] 예를 들어, 키트는 전형적으로 하나 이상의 추가 용기를 포함하며, 각각은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체를 사용하기 위한 상업적 및 사용자 견지에서 바람직한 하나 이상의 다양한 재료(예컨대, 시약, 선택적으로 농축된 형태인 것 및/또는 장치)를 갖는다. 이러한 재료의 비제한적 예로는 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 캐리어, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 내용물 및/또는 사용 설명서를 나열하는 튜브 표지, 및 사용 설명서가 있는 패키지 인서트를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 일련의 설명서가 전형적으로 포함될 것이다. 표지는 선택적으로 용기 상에 있거나 용기와 연관되어 있다. 예를 들어, 표지는 이 표지를 형성하는 문자, 숫자 또는 기타 캐릭터가 부착되거나, 성형되거나, 또는 용기 자체에 식각된 경우 용기 상에 있고, 예를 들어, 패키지 인서트와 같이 용기를 추가로 담고 있는 수용기

(receptacle) 또는 캐리어 내에 존재하는 경우에는 표지는 용기와 연관되어 있다. 또한, 표지는 내용물이 특정 치료 적용예에 사용되어야 함을 나타내는 데 사용된다. 또한, 표지는 본원에 기술된 방법에서와 같이 내용물의 사용 방향을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치에 제공된다. 팩은 예를 들어, 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 함유한다. 또는, 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 설명서를 동반한다. 또는, 팩 또는 디스펜서는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형식으로 용기와 연관된 경고문을 동반하고, 이 경고문은 인간 또는 수의용 투여를 위한 약물 형태에 대한 기관 승인을 반영한다. 예를 들어, 이러한 경고문은 처방약에 대해 미국 식품의약국(FDA)에서 승인한 표지 또는 승인된 제품 인서트이다. 일부 실시양태에서, 화합물 약제학적 담체에 제형화된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체를 함유하는 조성물이 제조되고, 적절한 용기에 넣고, 나타낸 병태의 치료에 대해 표지된다.

[0274] **사용/치료 방법**

[0275] 본 개시내용의 실시양태는 필요로 하는 대상체에서 간세포 성장 인자를 조절하는 방법을 제공하며, 이 방법은 본원에 개시된 바와 같은 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체)의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물은 간세포 성장 인자를 활성화시킨다. 간세포 성장 인자의 조절(예를 들어, 저해 또는 활성화)은 관련 기술분야에 공지된 매우 다양한 방식으로 평가 및 증명될 수 있다. 간세포 성장 인자가 조절(예: 저해 또는 활성화)되는지 여부 및 조절되는 정도를 결정하기 위해 키트 및 상업적으로 이용가능한 검정이 활용될 수 있다.

[0276] 일부 실시양태에서, 본원에는 필요로 하는 대상체에서 간세포 성장 인자를 조절하는데 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 필요로 하는 대상체에서 간세포 성장 인자를 조절하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0277] 출원인은 화학식 (I)의 화합물이 특정 관심 질환과 관련된 유망한 활성을 나타낸다는 것을 발견했다. 따라서, 한 측면에서, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 간세포 성장 인자를 조절하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 간세포 성장 인자를 활성화시키는 방법이 제공된다.

[0278] 특정한 보다 구체적인 실시양태에서, 조절하는 것은 질환, 병태 또는 손상(예를 들어, 외상성 뇌 손상)을 치료하는 것을 포함한다. 비제한적 예로서, 질환, 병태 또는 손상은 신경퇴행성 질환, 외상성 뇌 손상, 기억 상실 또는 기능, 척수 손상, 감각신경성 난청, 신경 손상 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 질환, 병태 또는 손상은 신경퇴행성 질환, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 또는 감각신경성 난청이다.

[0279] 하나 이상의 구체적인 실시양태에서, 질환, 병태 또는 손상은 신경퇴행성 질환이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 치매, 파킨슨병, 헌팅턴병 또는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 하나의 보다 구체적인 실시양태에서, 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병 또는 파킨슨병이다.

[0280] 또한, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 치매를 치료하거나 그의 진행을 둔화시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 치매는 알츠하이머병 또는 파킨슨병과 연관이 있다.

[0281] 추가 측면에서, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 인지 기능장애를 예방하는 방법이 제공된다.

[0282] 또 다른 관련 실시양태는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를, 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 신경 조직과 관련된 질환, 병태 또는 손상을 치료, 복구 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0283] 다른 측면에서, 본원에는 신경정신병 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를, 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 신경정신병 질환 또는 장애의 비제한적 예로는 우울증 및 불안을 포함하나, 이에 제한되

지 않는다.

- [0284] 추가 측면에서, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를, 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계의 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 중추 신경계의 질환 또는 장애를 예방하는 방법이 제공된다. 중추 신경계의 질환 또는 장애의 비제한적 예는 외상성 뇌 손상이다.
- [0285] 또 다른 측면에서, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를, 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 말초 신경계의 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를, 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 말초 신경계의 질환 또는 장애를 예방하는 방법이 제공된다. 말초신경계 질환 또는 장애의 비제한적 예는 신경병성 통증이다.
- [0286] 상기 기술된 방법의 실시양태는 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 방법은 일반적으로 신경 세포 또는 신경계와 연관된 질환 및 손상을 치료, 보호 또는 역전시키기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 투여에 관한 것이다. 즉, 본 개시내용의 실시양태는 치매의 치료; 외상성 손상의 복구를 포함하는 신경퇴행성 질환의 치료, 예방 또는 역전; 및/또는 인지 기능장애 예방에 관한 것이다.
- [0287] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여하여 설치류 및 포유동물(예를 들어, 인간)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 대상체에서 단백질 활성(예를 들어, 간세포 성장인자)을 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 간세포 성장 인자의 조절은 간세포 성장 인자의 활성화이다. 일부 실시양태에서, 조절 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 저해 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%를 초과한다.
- [0288] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 간세포 성장 인자의 활성을 조절하기에 충분한 양의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체와 상기 세포를 접촉시켜, 세포에서 간세포 성장 인자 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 조직에서 간세포 성장 인자의 활성을 조절하기에 충분한 양의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체와 상기 조직을 접촉시켜, 조직에서 간세포 성장 인자 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 유기체에서 간세포 성장 인자 활성을 조절하기에 충분한 양의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체와 상기 유기체를 접촉시켜, 유기체에서 간세포 성장 인자 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 동물에서 간세포 성장 인자의 활성을 조절하기에 충분한 양의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체와 동물을 접촉시켜 동물에서 간세포 성장인자 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 포유동물에서 간세포 성장 인자의 활성을 조절하기에 충분한 양의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체와 포유동물을 접촉 시킴으로써 포유동물에서 간세포 성장 인자 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 인간에서 간세포 성장 인자의 활성을 조절하기에 충분한 양의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체와 인간을 접촉시킴으로써 인간에서 간세포 성장 인자 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 간세포 성장 인자 활성화에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 변형예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체에 의한 간세포 성장 인자의 조절은 간세포 성장 인자의 활성화를 수반한다.
- [0289] 다른 실시양태는 다른 경로, 또는 동일한 경로의 다른 성분, 또는 심지어 중복되는 표적 효소 세트를 조절하는 것으로 알려진 치료제가 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체와 조합으로 사용되는 조합 치료 방법을 제공한다. 한 측면에서, 이러한 치료법은 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체와 상승작용적 또는 부가적 치료 효과를 제공하기 위한 치료제, 치료 항체 및 다른 형태의 치료와의 조합을 포함하나, 이에 제한되지

않는다.

- [0290] 많은 치료제가 현재 관련 기술분야에 공지되어 있고 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체와 조합으로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제는 메만틴, 콜린 에스테라제 저해제, 항우울제, 항불안제 및/또는 항정신병 약으로부터 선택된다. 일부 실시양태는 회상 요법, 인지 자극 요법, 현실 지향 훈련, 신체 활동 등을 포함하는 치료법의 사용을 포함한다.
- [0291] 예시적인 콜린에스테라제 저해제는 도네펜질, 갈란타민 및 리바스티그민을 포함할 수 있으며, 이들은 기억 및 판단에 관여하는 뇌 화학물질의 분해를 둔화시키는 데 도움을 준다. 메만틴은 학습과 기억에 필요한 다른 뇌 화학물질을 제어하는 데 도움을 줄 수 있다. 특정 측면에서, 메만틴은 또한 중등도 내지 중증 치매에 대한 조합 약물에서 도네펜질과 함께 사용될 수 있다. 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI)를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 항불안제는 로라제팜(Ativan) 또는 옥사제팜(Serax)을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 기술된 방법의 일부 실시양태는 아리피프라졸(ABILIFY), 할로페리돌(Haldol), 올란자핀(Zyprexa) 및 리스페리돈(Risperdal)과 같은 항정신병 약의 사용 또는 투여를 포함할 수 있다.
- [0292] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 윤활제로도 알려진 액체 또는 고체 조직 장벽과 함께 제형화되거나 투여된다. 조직 장벽의 예는 다당류, 폴리글리칸, 세프라필름, 인터시드 및 히알루론산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0293] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체와 함께 투여되는 치료제는 흡입에 의해 유용하게 전달되는 임의의 적합한 치료제, 예를 들어 진통제, 예를 들어 코데인, 디하이드로모르핀, 에르고타민, 펜타닐 또는 모르핀; 협심증 제제, 예를 들어, 딜티아젬; 항알레르기제, 예를 들어, 크로모글리케이트, 케토티펜 또는 네도크로밀; 항감염제, 예를 들어, 세팔로스포린, 페니실린, 스트렙토마이신, 숄폰아미드, 테트라사이클린 또는 펜타미딘; 항히스타민제, 예를 들어, 메타피릴렌; 항염증제, 예를 들어, 베클로메타손, 플루니솔리드, 부데소니드, 티프레단, 트리암시놀론 아세토니드 또는 플루티카손; 진해제, 예를 들어, 노스카핀; 기관지확장제, 예를 들어, 에페드린, 아드레날린, 페노테롤, 포르모테롤, 이소프레날린, 메타프로테레놀, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 피르부테롤, 레프로테롤, 리미테롤, 살부타몰, 살메테롤, 테르부탈린, 이소에타린, 툴로부테롤, 오르시프레날린 또는 (-)-4-아미노-3,5-디클로로- α -[[[6-[2-(2-피리디닐)에톡시]헥실]-아미노]메틸]벤젠메탄올; 이노제, 예를 들어 아밀로라이드; 항콜린제, 예를 들어 이프라트로피움, 아트로핀 또는 옥시트로피움; 호르몬, 예를 들어, 코르티손, 하이드로코르티손 또는 프레드니솔론; 크산틴, 예를 들어 아미노필린, 콜린 테오필리네이트, 라이신 테오필리네이트 또는 테오필린; 및 치료용 단백질 및 펩타이드, 예를 들어 인슐린 또는 글루카곤을 포함한다. 적절한 경우 치료제는 치료제의 활성 및/또는 안정성을 최적화하기 위해 염 형태(예를 들어, 알칼리 금속 또는 아민 염 또는 산 부가 염으로서) 또는 에스테르(예를 들어, 저급 알킬 에스테르) 또는 용매화물(예를 들어, 수화물)로서 사용된다는 것은 관련 기술분야의 기술자에게 명확한 것일 것이다.
- [0294] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체와 조합될 수 있는 추가 치료제는 Hardman, Limbird 및 Gilman에 의해 편집된 Goodman과 Gilman의 "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 10판, 또는 Physician's Desk Reference에서 찾아볼 수 있고, 이들 모두는 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0295] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 치료되는 병태에 따라 본원에 개시된 치료제와 함께 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제와 함께 공동-투여될 것이다. 조합 요법으로 사용되는 경우, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체는 제2 치료제와 동시에 또는 별도로 투여된다. 이러한 조합 투여는 동일한 투여 형태의 동시 투여, 별도 투여 형태의 동시 투여, 및 별도의 투여를 포함할 수 있다. 즉, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체, 및 상기 기재된 임의의 치료제는 동일한 투여 형태에 함께 제형화되고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체, 및 상기 기재된 임의의 치료제는 동시에 투여될 수 있으며, 여기서 둘 모두 별도의 제형에 존재한다. 또 다른 대안에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체 바로 뒤에는 상기 기재된 임의의 치료제가 투여될 수 있거나 그 반대일 수 있다. 별도의 투여 프로토콜의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체, 및 상기 기재된 임의의 치료제는 몇

분 간격 또는 몇 시간 간격, 또는 며칠 간격으로 투여된다.

[0296] 이하에 제공되는 실시예 및 제법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태, 또는 입체이성질체, 및 이러한 화합물을 제조하는 방법을 추가로 예시하고 예를 들기 위한 것이다. 본 개시내용의 범위는 이하 실시예 및 제법의 범위에 의해 어떠한 식으로든 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 다음 실시예에서, 그리고 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 달리 언급되지 않는 한, 단일 입체중심을 갖는 분자는 라세미 혼합물로서 존재한다. 2개 이상의 입체중심을 갖는 상기 분자는 달리 언급되지 않는 한 라세미 혼합물로서 존재한다. 2개 이상의 입체중심을 갖는 분자는 달리 언급되지 않는 한, 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체는 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0297] 실시예

[0298] 다음 실시예는 예시 목적으로 제공된다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 형태 또는 입체이성질체의 제조 방법이 본원에 제공되거나 관련 기술분야의 기술자에게 의해 유도될 수 있다.

[0299] 하기 제공된 실시예 및 제법은 본 개시내용의 화합물 및 이러한 화합물을 시험하는 방법을 추가로 예시하고 예를 든 것이다. 본 개시내용의 범위는 하기 실시예의 범위에 의해 어떤 식으로든 제한되지 않음을 이해해야 한다.

[0300] 기술된 실시예의 화학 반응은 본원에 개시된 다수의 다른 화합물을 제조하기 위해 용이하게 개조될 수 있으며, 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 대안적 방법은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 예를 들어, 본 개시내용에 따른 예시되지 않은 화합물의 합성은 관련 기술분야의 기술자에게 명백한 수정에 의해, 예를 들어, 간접 기를 적당히 보호하여, 기술된 것 외에 관련 기술분야에 공지된 다른 적합한 시약을 활용하여, 또는 반응 조건, 시약, 및 출발 물질의 일상적인 수정에 의해 수행될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시되거나 관련 기술분야에 공지된 다른 반응은 본 개시내용의 다른 화합물을 제조하기 위한 적용 가능성을 갖는 것으로 인식될 것이다.

[0301] 하기 실시예에서 달리 나타내지 않는 한, 화합물은 라세미 혼합물로 분리된다.

[0302] 다음 약어는 본 출원에 관련이 있을 수 있다.

[0303] 약어

[0304] AcOH: 아세트산

[0305] CAN: 질산세륨암모늄

[0306] DAST: 디에틸아미노황 트리플루오라이드

[0307] DCM: 디클로로메탄

[0308] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민

[0309] DMEM: 둘베코 변형 이글 배지

[0310] DMF: 디메틸포름아미드

[0311] DMSO: 디메틸설폭사이드

[0312] EMEM: 이글(Eagle) 최소 필수 배지

[0313] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0314] EtOH: 에탄올

[0315] FBS: 태아 소 혈청

[0316] Fmoc: 플루오레닐메톡시카르보닐

[0317] HATU: (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드)헥사플루오로포스페이트

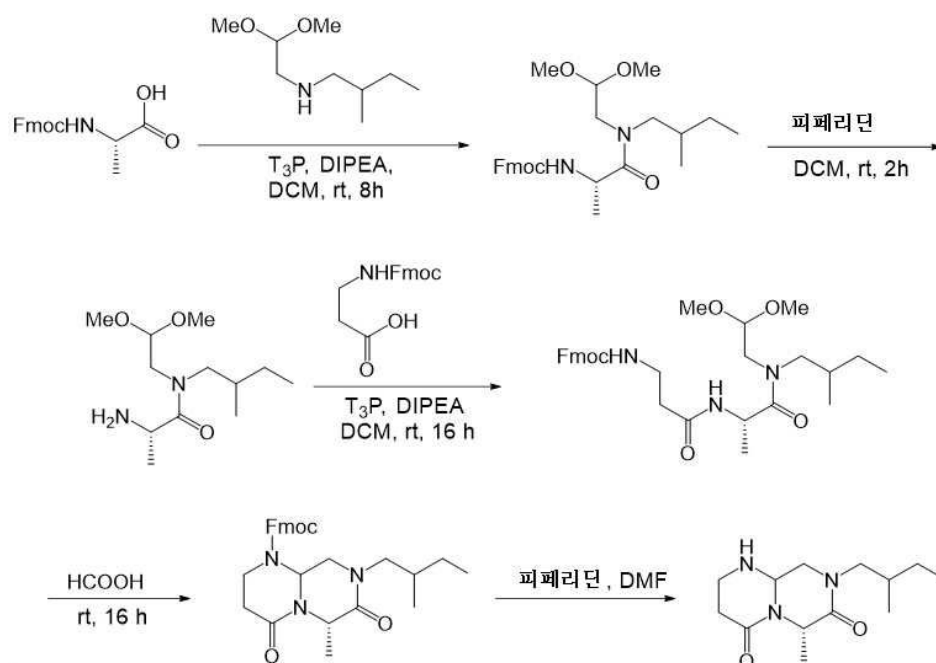
[0318] LC/MS: 액체 크로마토그래피-질량 분석법

- [0319] Me: 메틸
- [0320] MeOH: 메탄올
- [0321] PBS: 인산염 완충 식염수
- [0322] Pic-BH₃: 피콜린 보란
- [0323] PMB: 파라-메톡시벤질 에테르
- [0324] Prep HPLC: 정제용 고성능 액체 크로마토그래피
- [0325] rt 또는 RT: 실온
- [0326] TFA: 트리플루오로아세트산
- [0327] TLC: 박층 크로마토그래피
- [0328] T₃P: 프로판포스폰산 무수물

[0329] 합성예

- [0330] 실시예 S1. (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. 이 출발 물질 화합물을 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 1에 제시된다.

반응식 1.



[0331]

- [0332] 단계 1: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2S)-1-((2,2-디메톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트의 합성. 디클로로메탄(100mL) 중 화합물 (S)-2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)프로판산(5.0g, 16.07)의 교반 용액에 T₃P(15.2mL, 24.1) 및 DIPEA(5.6mL, 32.1mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 N-(2,2-디메톡시에틸)-2-메틸부탄-1-아민(2.81g, 32.1mmol)을 첨가하고 실온에서 8시간 동안 교반을 계속했다. 반응을 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(100mL)로 채취하고 디클로로메탄(2 x 100mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하여 미정제 화합물을 제공했다. 미정제 화합물은 플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카겔, 석유 에테르 중 40% 에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 순수한 화합물 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2S)-1-((2,2-디메톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트(5.2g, 69.1%)를 검질(gummy) 화합물로서 제공했다.

- [0333] 단계 2: (2S)-2-아미노-N-(2,2-디메톡시에틸)-N-(2-메틸부틸)프로펜아미드의 합성. DMF(230mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2S)-1-((2,2-디메톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트(34.0g,

72.6mmol)의 교반 용액에 DMF(70mL) 중 20% 피페리딘을 0℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응은 TLC로 모니터링했다. 반응 완료 후 과량의 DMF(100mL)를 첨가한 후, 과량의 n-헥산(3 x 200mL)으로 세척했다. DMF 층을 수집하고 빙수(1000mL)에 부은 다음, 10% 메탄올-디클로로메탄(3 x 500mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 (2S)-2-아미노-N-(2,2-디메톡시에틸)-N-(2-메틸부틸)프로판아미드(20.4g, 68.4%)를 검질 고체로서 제공했다.

[0334]

단계 3: (9H-플루오렌-9-일)메틸 3-((2S)-1-((2,2-디메톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일아미노)-3-옥소프로필카르바메이트의 합성. 실온에서 디클로로메탄(500mL)에 교반된 3-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)프로판산(20.2g, 81.2mmol)의 교반 용액에 T₃P(80mL, 121.8mmol) 및 DIPEA(28.6mL, 160.4mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반했다. 여기에 (2S)-2-아미노-N-(2,2-디메톡시에틸)-N-(2-메틸부틸)프로판아미드(25.53g, 81.2mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반을 계속했다. 반응 진행을 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(500mL)로 켄칭하고 혼합물을 디클로로메탄(2 x 500mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 제공했다. 미정제 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르 중 70% 에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 순수한 화합물 (9H-플루오렌-9-일)메틸 3-((2S)-1-((2,2-디메톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일아미노)-3-옥소프로필카르바메이트(21.2g, 78.6%)를 검질 화합물로서 제공했다.

[0335]

단계 4: (6S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 6-메틸-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1-카르복실레이트의 합성. (9H-플루오렌-9-일)메틸 3-((2S)-1-((2,2-디메톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일아미노)-3-옥소프로필카르바메이트(21.0g, 38.9mmol)의 교반 용액에 포름산(105mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 반응 진행을 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 제공했다. 미정제 화합물을 NaHCO₃ 포화 수용액(200mL)에 녹인 다음, 에틸 아세테이트(3 x 500mL)로 추출했다. 합한 유기층을 염수 용액(500mL)으로 세척한 다음, 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 미정제 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 순수한 화합물 (6S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 6-메틸-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1-카르복실레이트(25g, 69.0%)를 검으로서 제공했다.

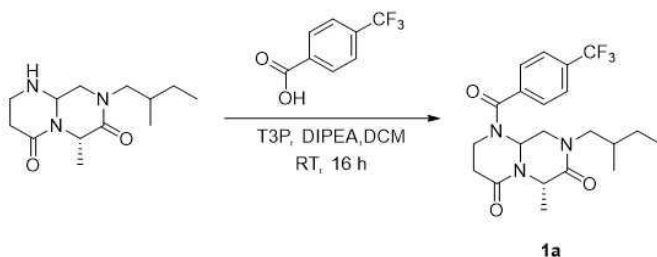
[0336]

단계 5: (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온의 합성. 0℃에서 DMF(70mL) 중 (6S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 6-메틸-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1-카르복실레이트(14.0g, 29.4mmol)의 교반 용액에 DMF(30mL) 중 20% 피페리딘을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반했다. 반응은 TLC로 모니터링했다. 출발 물질의 완전 소모 후, 추가 DMF를 첨가했고(50mL), 그 다음 혼합물을 과량의 n-헥산(3 x 200mL)으로 세척했다. DMF 층을 빙수(1000mL)에 붓고 10% 메탄올-디클로로메탄(3 x 500mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 원하는 미정제 화합물 (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온(6.25g, 83.8%)을 고체로서 제공했다.

[0337]

실시예 S2. 화합물 1a의 합성. 화합물 1a를 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 2에 제시된다.

반응식 2.



[0338]

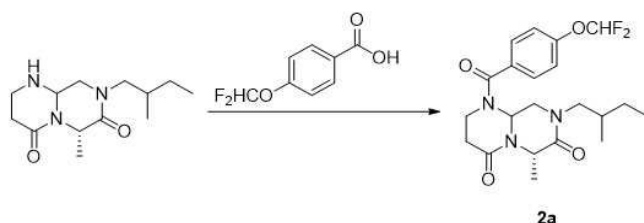
[0339]

실온에서 디클로로메탄(20mL)에 교반된 4-(트리플루오로메틸)벤조산(0.232g, 0.91mmol)의 용액에 T₃P(1.2mL, 1.37mmol) 및 DIPEA(0.42mL, 1.82mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반했다. 여기에 (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온(0.310g, 0.91mmol)을 첨가하고 8시간 동안 교반을 계속했다. 반응 진행은 TLC로 모니터링했다. 반응 완료 후, 혼합물은 물(50mL)로 켄칭하고 디클

로로메탄(2 x 50mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축했다. 미정제 화합물을 Prep HPLC로 정제했다. 순수한 분획을 합하고 감압하에 농축한 다음 동결건조하여 **1a**(0.340g, 65.3%)를 고체로서 제공했다. Prep HPLC 방법: 이동상 A: 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 컬럼: X-Select 페닐 헥실(150 × 19mm 5 μ); 유속: 16mL/분. MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 426.05.

[0340] **실시예 S3. 화합물 2a의 합성.** 화합물 **2a**를 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 3에 제시된다.

반응식 3.

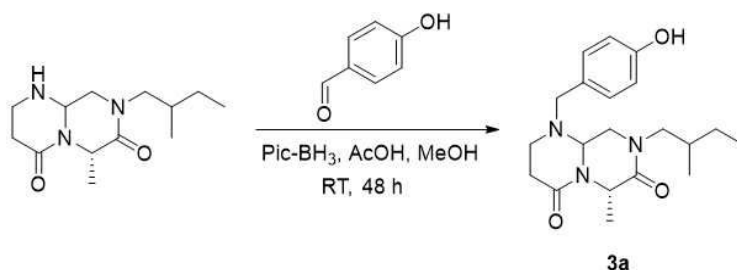


[0341]

[0342] 실온에서 디클로로메탄(15mL) 중 4-(디플루오로메톡시)벤조산(0.37g, 1.968mmol)의 용액에 DIPEA(0.8mL, 5.904mmol) 및 T₃P(2.0mL, 3.936mmol)를 첨가했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(0.4g, 1.578mmol)을 첨가하고, 16시간 동안 교반을 계속했다. 반응의 진행은 TLC 및 LC/MS로 모니터링했다. 반응 혼합물은 디클로로메탄(100mL)으로 희석하고 물(50mL) 및 포화 염화나트륨 용액(50mL)으로 세척한 후, 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 Prep HPLC로 정제했다. 순수한 분획을 수집하고 동결건조하여 **2a**(380 mg 46%)를 고체로서 제공했다. Prep HPLC 조건: 이동상 A: 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 컬럼: Kromosil 페닐(150 × 25mm 10 μ); 유속: 25mL/분. MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 424.11.

[0343] **실시예 S4. 화합물 3a의 합성.** 화합물 **3a**를 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 4에 제시된다.

반응식 4.

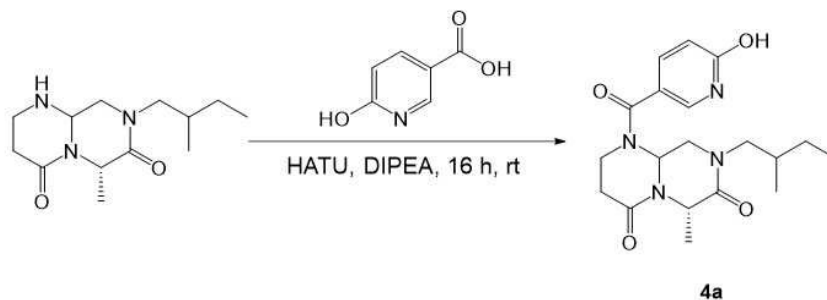


[0344]

[0345] 실온 하에 메탄올(20mL)에서 교반된 (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온(0.500g, 1.97mmol)의 용액에 4-하이드록시벤즈알데하이드(0.289g, 1.97mmol) 및 아세트산(0.23mL, 3.95mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반했다. 여기에 피콜린 보란(0.253g, 2.37mmol)을 첨가하고 48시간 동안 교반을 계속했다. 반응 진행을 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(50mL)로 쿨링하고, 혼합물을 10% 메탄올-디클로로메탄(3 x 40mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 미정제 화합물을 Prep HPLC로 정제했다. 순수 분획을 합하고 감압 농축한 후, 동결건조하여 **3a**(0.180g, 46.09%)를 고체로서 제공했다. Prep HPLC 방법: 이동상 A: 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 컬럼: Kromosil 페닐(150 × 25mm 10 μ); 유속: 25mL/분. MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 360.11.

[0346] 실시예 S5. 화합물 4a의 합성. 화합물 4a를 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 5에 제시된다.

반응식 5.

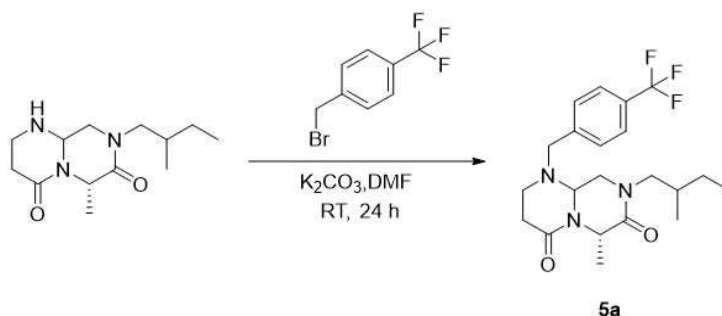


[0347]

[0348] 실온에서 DMF(15mL) 중 6-하이드록시니코틴산(0.340g 2.446mmol)의 용액에 DIPEA(1.30mL, 7.338mmol) 및 HATU(1.39g, 3.669mmol)를 첨가했다. 생성된 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(0.495 g, 1.956mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC 및 LC/MS(TLC 시스템: 10% 메탄올/디클로로메탄, R_f: 0.15, 검출: UV)로 모니터링했다. 반응 혼합물을 냉수(100mL)로 켄칭하고 10% 메탄올/디클로로메탄(3 x 100mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 냉수(50mL) 및 냉 염수 용액(50mL)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축했다. 미정제 생성물을 Prep HPLC로 정제했다. 순수한 분획을 수집하고 동결건조하여 **4a**(160mg, 21.8%)를 고체로서 제공했다. Prep HPLC 방법: 이동상 A: 물 중 0.01mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 컬럼: X-Select 페닐 헥실(150 × 19mm, 5 μ); 유속: 15mL/분. MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 375.05.

[0349] 실시예 S6. 화합물 5a의 합성. 화합물 5a를 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 6에 제시된다.

반응식 6.

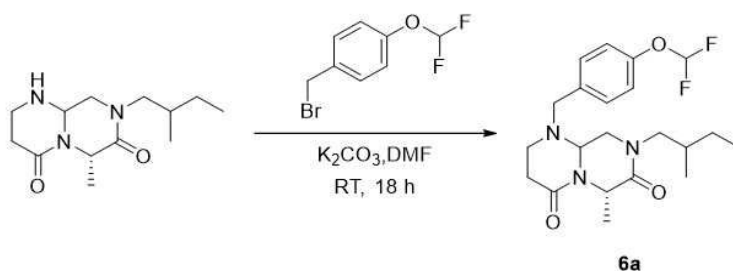


[0350]

[0351] 실온에서 DMF(20mL)에 교반된 (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온(0.5g, 1.97mmol) 및 1-(브로모메틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠(0.470g, 1.97mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.546g, 3.95mmol)을 첨가하고, 혼합물을 8시간 동안 교반했다. 반응 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 혼합물을 물(100mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄으로 건조하고 여과하고 감압하에 농축했다. 미정제 화합물은 Prep HPLC로 정제했다. 순수한 분획을 합하고 감압하에 농축한 다음, 동결건조하여 **5a**(0.270g, 63.8%)를 검으로서 제공했다. Prep HPLC 방법: 이동상 A: 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 컬럼: Kromosil C₁₈(150 × 25mm 10 μ); 유속: 25mL/분. MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 412.2.

[0352] 실시예 S7. 화합물 6a의 합성. 화합물 6a를 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 7에 제시되어 있다.

반응식 7.



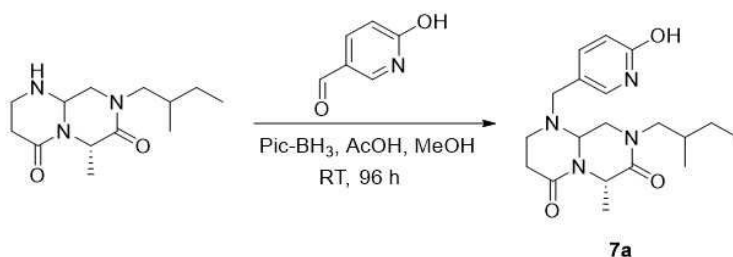
[0353]

[0354] 실온에서 DMF(20mL)에 교반된 (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온(0.500g, 1.97mmol) 및 1-(브로모메틸)-4-(디플루오로메톡시)벤젠(0.466g, 1.97mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.546g, 9.95mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(100mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 감압하에 농축했다. 미정제 화합물을 Prep HPLC로 정제했다. 순수한 분획을 합하고 감압하에 농축한 다음, 동결건조하여 **6a**(0.178g, 41.5%)를 만고체로서 제공했다. Prep HPLC 방법: 이동상 A: 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 컬럼: X-Select C₁₈(250 × 19mm, 5 μ); 유속: 18mL/분.

MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 410.11.

[0355] 실시예 S8. 화합물 7a의 합성. 화합물 7a를 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 8에 제시된다.

반응식 8.

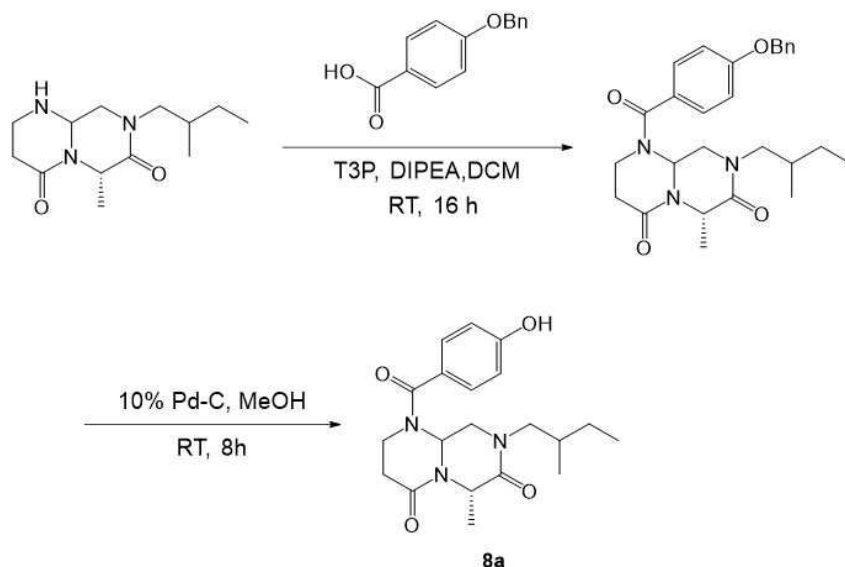


[0356]

[0357] 실온에서 메탄올(20mL)에 교반된 화합물 (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온(0.500g, 1.97mmol)의 용액에 6-하이드록시니코틴알데하이드(0.243g, 1.97mmol) 및 아세트산(0.25mL, 3.95mmol)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반했다. 여기에 피콜린 보란(0.318g, 2.96mmol)을 첨가하고 96시간 동안 계속 교반했다. 반응 진행을 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(50mL)로 켄칭하고 10% 메탄올-디클로로메탄(3 x 40mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 감압하에 농축했다. 미정제 화합물을 Prep HPLC로 정제했다. 순수한 분획을 수집하고 감압하에 농축한 다음 동결건조하여 **7a**(0.164g, 42%)를 고체로서 제공했다. Prep HPLC 방법: 이동상 A: 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 컬럼: X-BRIDGE C₁₈(250 × 19mm, 5 μ); 유속: 18mL/분. MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 361.11.

[0358] 실시예 S9. 화합물 8a의 합성. 화합물 8a를 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 9에 제시된다.

반응식 9.



[0359]

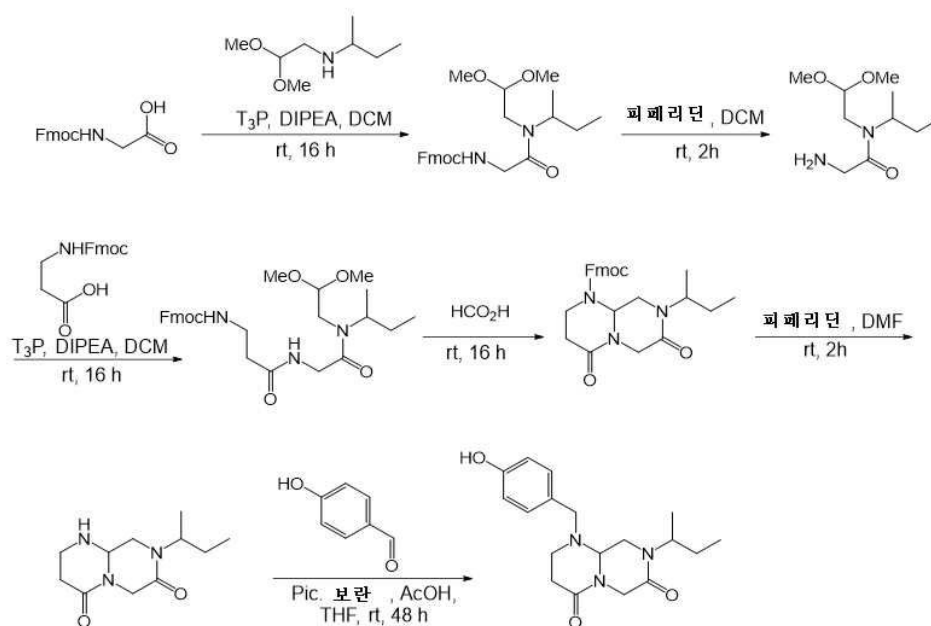
[0360] 단계 1: (6S)-1-(4-(벤질옥시)벤조일)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. 실온에서 디클로로메탄(20mL)에 교반된 4-(벤질옥시)벤조산(0.360g, 1.42mmol)의 용액에 T₃P(1.2mL, 1.7mmol) 및 DIPEA(0.55mL, 2.84mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반했다. 여기에 (6S)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온(0.400g, 1.42mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반을 계속했다. 반응 진행을 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 물(50mL)로 키텅하고 디클로로메탄(2 x 50mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하여 미정제 물질 0.9g을 제공했다. LC/MS에 의한 미정제 물질의 분석은 54.59%의 원하는 생성물을 보여주었다. 미정제 물질은 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[0361]

단계 2: 화합물 8a의 합성. 실온에서 메탄올(20mL)에 교반된 (6S)-1-(4-(벤질옥시)벤조일)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온(0.900g)의 용액에 N₂ 분위기 하에 10% Pd-C(0.200g)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 H₂ 벌룬 하에 8시간 동안 교반했다. 반응 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 셀라이트를 통해 여과하고 감압 하에 증발시켜 미정제 화합물을 제공했다. 미정제 화합물을 디클로로메탄(50mL)에 용해하고, NaHCO₃ 수용액(20mL) 및 염수 용액(20mL)으로 세척했다. 여액을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축했다. 미정제 화합물을 디에틸 에테르로 연마하여 8a(0.330g, 82%)를 고체로서 제공했다. MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 374.11.

[0362] 실시예 S10. 화합물 9의 합성. 화합물 9를 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 10에 제시된다.

반응식 10.



[0363]

[0364] 단계 1: (9H-플루오렌-9-일)메틸 2-(sec-부틸(2,2-디메톡시에틸)아미노)-2-옥소에틸카르바메이트의 합성. 0℃로 냉각된 디클로로메탄(100mL) 중 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)아세트산(10g, 33.6mmol)의 교반 용액에 DIPEA(11.88mL, 67.3mmol), N-(2,2-디메톡시에틸)부탄-2-아민(10.84g, 67.3mmol) 및 T₃P(53.0mL, 84.1mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응 진행을 TLC로 모니터링했다. 반응 완료 후, 빙냉수(100mL)를 첨가하고 에틸아세테이트(2×150mL)로 추출했다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 원하는 미정제 생성물을 수득했다. 미정제 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔)로 정제하고 석유 에테르 중 20-25% 에틸 아세테이트로 용출시켜 (9H-플루오렌-9-일)메틸 2-(sec-부틸(2,2-디메톡시에틸)아미노)-2-옥소에틸카르바메이트(10.8g, 72.9%)를 고체로서 제공했다.

[0365]

단계 2: 2-아미노-N-sec-부틸-N-(2,2-디메톡시에틸)아세트아미드의 합성. 0℃로 냉각된 DMF(20 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 2-(sec-부틸(2,2-디메톡시에틸)아미노)-2-옥소에틸카르바메이트(10.8 g, 24.5 mmol)의 용액에 피페리딘(2.4mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링했다. TLC가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낸 후, 반응 혼합물을 석유 에테르(2 x 100mL)로 희석한 다음, 물을 첨가하고 혼합물을 분리했다. 수성층을 디클로로메탄(2 x 150mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 원하는 순수 생성물인 2-아미노-N-sec-부틸-N-(2,2-디메톡시에틸)아세트아미드(3.6g, 67.2%)를 고체로서 수득했다.

[0366]

단계 3: (9H-플루오렌-9-일)메틸-3-(2-(sec-부틸(2,2-디메톡시에틸)아미노)-2-옥소에틸아미노)-3-옥소프로필카르바메이트의 합성. 디클로로메탄(40mL) 중 2-아미노-N-sec-부틸-N-(2,2-디메톡시에틸)아세트아미드(3.6g, 16.5mmol)의 교반 용액에 DIPEA(31.91mL, 49.5mmol), 3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)프로판산(5.14g, 16.5mmol) 및 T₃P(39.13g, 33mmol)를 0℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 반응 완료 후, 반응 물(100mL)을 첨가하여 유기층을 분리했다. 수성상을 디클로로메탄(2 x 150mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 제공했다. 미정제 생성물은 실리카(230-400 메쉬; 용출제로서 23-25% 에틸 아세테이트/석유 에테르)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 수집된 순수 분획을 감압하에 농축하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸-3-(2-(sec-부틸(2,2-디메톡시에틸)아미노)-2-옥소에틸아미노)-3-옥소프로필카르바메이트(4.1g, 48.6%)를 검으로서 제공했다.

[0367]

단계 4: (9H-플루오렌-9-일)메틸 8-sec-부틸-4,7-디옥소옥타하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1-카르복실레이트의 합성. 아세트산(2mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸-3-(2-(sec-부틸(2,2-디메톡시에틸)아미노)-2-옥소에틸

아미노)-3-옥소프로필카르바메이트(4.1g, 8.01mmol)의 용액에 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. TLC가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낸 후, 반응 혼합물을 농축하고 생성되는 덩어리를 물로 희석하고 디클로로메탄(2 x 100mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 생성물 (9H-플루오렌-9-일)메틸 8-sec-부틸-4,7-디옥소옥타하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1-카르복실레이트(3.2g, 89.3%)를 검으로서 제공했다.

[0368]

단계 5: 8-sec-부틸테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온의 합성. 0℃로 냉각된 DMF(20mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 8-sec-부틸-4,7-디옥소옥타하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1-카르복실레이트(3.2g, 7.1mmol)의 용액에 피페리딘(0.7 mL, 1.0 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. TLC가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낸 후, 반응 혼합물을 석유 에테르(2 x 50mL)로 세척하여 비극성 불순물을 제거했다. 냉수를 첨가하고 디클로로메탄(2 x 100mL)으로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 감압 하에 농축하여 순수한 생성물인 8-sec-부틸테트라하이드로-1H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H,8H)-디온(900mg, 55.9%)을 고체로서 제공했다.

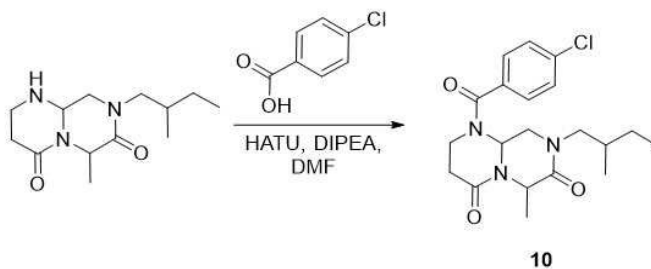
[0369]

단계 6: 화합물 9의 합성. 메탄올(10mL) 중 (8-(sec-부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(0.500g, 2.2mmol) 및 4-하이드록시벤즈알데하이드(0.271g, 2.2mmol)의 교반 용액에 아세트산(0.27mL, 2.0 당량) 및 피콜린 보란(0.285g, 2.6mmol)을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물은 실온에서 48시간 동안 교반했다. 반응 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 빙냉수(10mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(2 x 20mL)로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 제공했다. 미정제 화합물은 LC/MS로 분석했다. 미정제 LC/MS 데이터는 8.28% 원하는 질량을 보여주었다. 미정제 화합물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(100-200)로 정제하고, 석유 에테르 중 50-70% 에틸 아세테이트로 원하는 화합물을 용출시켰다. 용출 분획의 LC/MS는 72.16% 원하는 질량을 보여주었고, 이는 Prep HPLC로 추가 정제했다. Prep HPLC 정제 후, 분획을 수집하고 감압하에 농축한 다음, 동결건조하여 **9**(0.168g, 22.8%)를 고체로 제공했다. 정제용 HPLC 방법: 이동상 A: 물 중 10mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세트오닐트릴; 컬럼: X-BRIDGE C₁₈(150 × 19mm 5μ); 유속: 18mL/분. MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 332.2.

[0370]

실시예 S11. 화합물 10의 합성. 화합물 10을 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 11에 제시된다.

반응식 11.



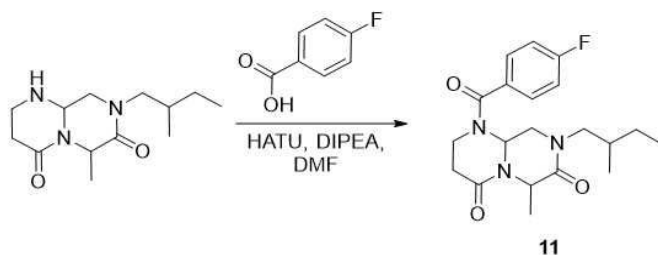
[0371]

[0372]

0℃에서 DMF(4mL)에 용해된 6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(250mg, 0.98mmol) 및 4-클로로벤조산(170mg, 1.09mmol)의 용액에 HATU(413mg, 1.08mmol)를 첨가한 다음, DIPEA(0.35mL, 1.97mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(50mL)로 켄칭하고 수성층을 EtOAc(50mL x 2)로 추출했다. 유기층을 차가운 H₂O(30mL)에 이어서 포화 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축했다. 수득된 미정제물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 1-(4-클로로벤조일)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 **10**(150 mg, 0.383 mmol, 39.2% 수율)을 고체로서 제공했다. MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 392.05. ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.66 - 0.89(m, 6H) 0.91 - 1.42(m, 4H) 1.57 - 1.78(m, 1H) 2.16 - 2.35(m, 2H) 2.55 - 2.65 (m, 2H) 3.08-3.23(m, 2H) 3.28-3.40(m, 1H) 3.51-3.64(m, 2H) 4.76-4.89(m, 1H) 5.88-6.02(m, 1H) 7.46-7.56 (m, 4H).

[0373] 실시예 S12. 화합물 11의 합성. 화합물 11을 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 12에 제시된다.

반응식 12.

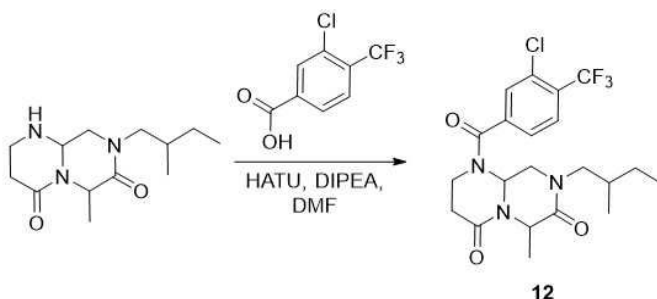


[0374]

[0375] 0℃에서 DMF(4mL) 중 6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(250mg, 0.98mmol) 및 4-플루오로벤조산(153mg, 1.09mmol)의 용액에 HATU(413mg, 1.08mmol)에 이어, DIPEA(0.35mL, 1.97mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물은 빙냉수(50mL)로 킨칭하고 수성층을 EtOAc(50mL x 2)로 추출했다. 유기층을 차가운 H₂O(30mL)에 이어서 포화 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축했다. 수득된 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 1-(4-플루오로벤조일)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 11(140 mg, 0.37 mmol, 38.0% 수율)을 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 376.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.69 - 0.81 (m, 3 H) 0.86 (t, J=7.23 Hz, 3 H) 0.95 - 1.14 (m, 2 H) 1.20 - 1.43 (m, 4 H) 1.59 - 1.80 (m, 2 H) 2.26 (d, J=16.95 Hz, 1 H) 2.55 - 2.72 (m, 1 H) 3.20 - 3.31 (m, 2 H) 3.35 - 3.39 (m, 1 H) 3.52 - 3.70 (m, 2 H) 4.73 - 4.89 (m, 1 H) 7.33 (t, J=8.73 Hz, 2 H) 7.61 (dd, J=8.23, 5.73 Hz, 2 H).

[0376] 실시예 S13. 화합물 12의 합성. 화합물 12를 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 13에 제시된다.

반응식 13.

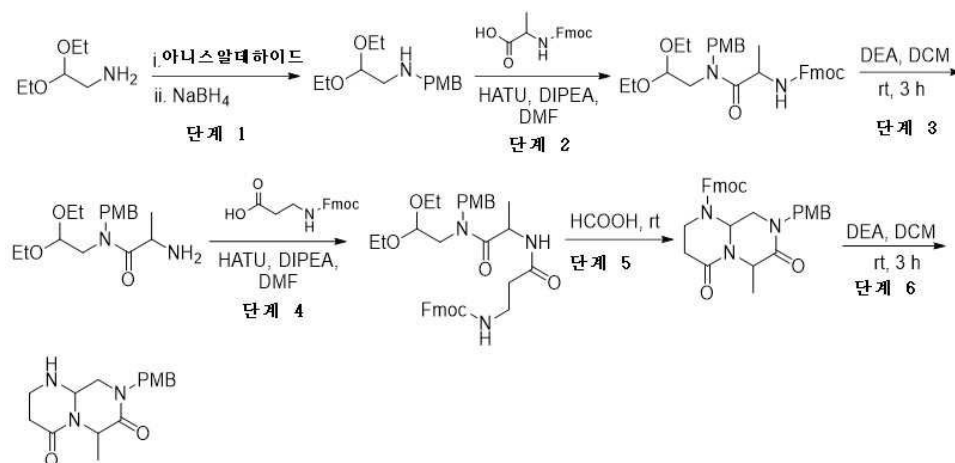


[0377]

[0378] 0℃에서 DMF(4mL)에 용해된 6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(250mg, 0.98mmol) 및 3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤조산(242mg, 1.09mmol)의 용액에 HATU(413mg, 1.08mmol)에 이어, DIPEA(0.35mL, 1.97mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(50mL)로 킨칭하고 수성층을 EtOAc(50mL x 2)로 추출했다. 유기층을 차가운 H₂O(30mL)에 이어서 포화 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축했다. 수득된 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 1-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤조일)-6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 12(250 mg, 0.55 mmol, 55.2% 수율)를 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 460.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.74 - 0.93 (m, 6 H) 0.98 - 1.19 (m, 2 H) 1.28 - 1.46 (m, 3 H) 1.64 - 1.81 (m, 1 H) 2.22 (d, J=17.45 Hz, 1 H) 2.57 - 2.70 (m, 1 H) 3.14 (dd, J=13.21, 6.23 Hz, 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.44 - 3.57 (m, 1 H) 3.61 - 3.87 (m, 2 H) 4.78 - 4.90 (m, 1 H) 5.89 - 6.05 (m, 1 H) 7.72 (d, J=7.98 Hz, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 2 H).

[0379] 실시예 S14. 중간체 화합물 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. 이 중간체 화합물을 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 14에 제시된다.

반응식 14.



[0380]

[0381]

단계 1: 2,2-디에톡시-N-(4-메톡시벤질)에탄-1-아민의 합성. 500mL 둥근 바닥 플라스크에 아니스알데하이드 (12mL, 90.22mmol) 및 2,2-디에톡시에탄아민(10g, 75.18mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 여기에 EtOH(100mL)에 이어서 NaBH₄(4.28g, 112.7mmol)를 첨가했다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC로 모니터링함) 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축했다. 수득된 미정제물을 EtOAc(300mL)에 용해시켰다. 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 진공하에 농축하여 미정제 생성물을 제공했다. 수득된 미정제 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; 헥산 중 70% EtOAc)로 정제하여 2,2-디에톡시-N-(4-메톡시벤질)에탄-1-아민 (15g, 59.28mmol, 78% 수율)을 액체로서 수득했다. MS(ESI) m/z [M+H]⁺: 254.3.

[0382]

단계 2: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (1-((2,2-디에톡시에틸)(4-메톡시벤질)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트. 0℃로 유지되는 무수 DMF(140mL) 중 (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)알라닌(32g, 102.76mmol)의 교반 용액에 HATU(42g, 110.67mmol), DIPEA(21.06mL, 118.57mmol), 그 다음 2,2-디에톡시-N-(4-메톡시벤질)에탄-1-아민(20g, 79.05mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 반응 혼합물을 빙냉수(300mL)로 쿨링하고 수성층을 EtOAc(200mL x 2)로 추출했다. 유기층을 차가운 H₂O(200mL)에 이어 염수(100mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 제공했다. 수득된 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; 헥산 중 50% EtOAc)로 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸(1-((2,2-디에톡시에틸)(4-메톡시벤질)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(28g, 51.22mmol, 64.8% 수율)를 검질 액체로서 제공했다. MS(ESI) m/z [M+H-EtOH]⁺: 501.2.

[0383]

단계 3: 2-아미노-N-(2,2-디에톡시에틸)-N-(4-메톡시벤질)프로판아미드의 합성. CH₂Cl₂(30mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸(1-((2,2-디에톡시에틸)(4-메톡시벤질)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(28g, 51.22mmol)의 용액에 디에틸아민(200mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모 (TLC에 의해 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 농축하고 수득된 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 2-아미노-N-(2,2-디에톡시에틸)-N-(4-메톡시벤질)프로판아미드(14.5g, 44.75mmol, 87% 수율)를 점성 액체로서 제공했다. MS(ESI) m/z [M+H-EtOH]⁺: 279.05.

[0384]

단계 4: (9H-플루오렌-9-일)메틸(3-((1-((2,2-디에톡시에틸)(4-메톡시벤질)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트의 합성. 0℃로 유지되는 무수 DMF(120mL) 중 3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판산(14.78g, 47.53mmol)의 교반 용액에 HATU(18.06 g, 47.53mmol), DIPEA(9.21mL, 51.85mmol), 이어서 2-아미노-N-(2,2-디에톡시에틸)-N-(4-메톡시벤질)프로판아미드(14g, 43.20mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(200mL)로 쿨링하고 수성층을 EtOAc(200mL x 2)로 추출했다. 유기층을 차가운 H₂O(500mL)에 이어 포화 염수(200mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축했다. 수득된 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸(3-((1-((2,2-디에톡시에틸)(4-메톡시벤질)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트(18g, 29.14mmol, 67.44% 수율)를 점성 액체로서 제공했다. MS(ESI) m/z [M+H-EtOH]⁺:

572.

[0385]

단계 5: (9H-플루오렌-9-일)메틸 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트의 합성. 포름산(120mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 3-((1-((2,2-디에톡시에틸)(4-메톡시벤질)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트(18g, 29.14mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하고 수득되는 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트(14.5g, 27.58mmol, 94% 수율)를 고체로서 제공했다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$: 526.

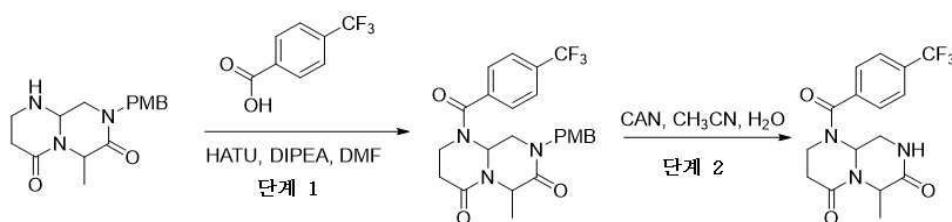
[0386]

단계 6: 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. CH_2Cl_2 (150 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트(14 g, 26.63 mmol)의 용액에 디에틸 아민(100 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC에 의해 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 농축하고 수득되는 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(7g, 23.07mmol, 87% 수율)을 점착성 고체로서 제공했다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$: 304.

[0387]

실시예 S15. 중간체 화합물 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. 이 중간체 화합물을 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 15에 제시된다.

반응식 15.



[0388]

[0389]

단계 1: 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)벤조일)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. 0°C에서 유지되는 DMF(100 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)벤조산(5.26 g, 27.69 mmol)의 용액에 HATU(10.52 g, 27.69 mmol), DIPEA(12.30 mL, 69.23 mmol), 그 다음 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(7g, 23.07mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(200mL)로 쿨링하고 수성층을 EtOAc(200mL x 2)로 추출했다. 유기층을 차가운 H_2O (200mL)에 이어 포화 염수(150mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축했다. 수득된 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)벤조일)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(9g, 18.92mmol, 82.04% 수율)을 고체로서 제공했다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$: 476.15 및 MS(ESI) m/z $[M+Na]^+$: 498.05.

[0390]

단계 2: 6-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)벤조일)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. 0°C로 유지되는 $CH_3CN:H_2O$ (2:1, 150 mL) 중 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)벤조일)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(9g, 18.92 mmol)의 용액에 CAN(31.15g, 56.82 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 $NaHCO_3$ 포화 수용액(200mL)으로 쿨링하고 EtOAc(200mL x 2)로 추출했다. 합한 유기층을 H_2O (200mL)에 이어 포화 염수 용액(150mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축했다. 수득되는 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 6-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)벤조일)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(3.5g, 9.85mmol, 52.8% 수율)을 고체로서 제공했다. MS(ESI) m/z $[M+H+CH_3CN]^+$: 397.0. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.25 - 1.46 (m, 3 H) 2.15-2.30 (m, 1 H) 2.56 - 2.69 (m, 1 H) 3.16 (d, $J=4.99$ Hz, 1 H) 3.22-3.30 (m, 1 H) 3.42 - 3.72 (m, 2 H) 4.70 - 4.87 (m, 1 H) 5.85-5.95 (m, 1 H) 7.75 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H) 7.86 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H) 8.11 (brs, 1 H).

[0391] 실시예 S16. 최종 화합물의 합성을 위한 일반 절차 A.

[0392] DMF(2mL) 중 6-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)벤조일)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (200mg, 0.56mmol)의 용액에 KO^tBu (THF 중 1M, 1.69 mmol, 1.69 mL)에 이어 알킬 할라이드(1.12 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사에 노출시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 H_2O (25mL)로 토크시켰다. 수성 층을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출했다. 합한 유기층은 염수로 세척하고 농축했다. 수득되는 미정제 생성물은 CombiFlash로 정제했다.

[0393] 실시예 S17. 화합물 15의 합성.

[0394] 화합물 15는 알킬 할라이드로서 (브로모메틸)사이클로펜탄을 사용하여 일반 절차 A로 합성했다. MS(ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.65. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.02 - 1.26 (m, 3 H) 1.28 - 1.42 (m, 2 H) 1.44 - 1.76 (m, 6 H) 1.80 - 2.08 - 2.33 (m, 2 H) 2.55 - 2.71 (m, 1 H) 3.22 (dd, $J=12.96$, 7.48 Hz, 1 H) 3.26 - 3.32 (m, 1 H) 3.39 (d, $J=6.98$ Hz, 1 H) 3.49-3.57 (m, 1 H) 3.59-3.74 (m, 1 H) 3.76-3.91 (m, 1 H) 4.80-4.90 (m, 1 H) 5.95-6.05 (m, 1 H) 7.72 - 7.79 (m, 2 H) 7.84 - 7.91 (m, 2 H).

[0395] 실시예 S18. 화합물 16의 합성.

[0396] 화합물 16은 알킬 할라이드로서 브로모메틸사이클로부탄을 사용하여 일반 절차 A로 합성했다. MS(ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424.15. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.29 - 1.44 (m, 2 H) 1.58 - 1.89 (m, 4 H) 1.90 - 2.08 (m, 2 H) 2.16-2.31 (m, 1 H) 2.55 - 2.70 (m, 2 H) 3.18 - 3.31 (m, 1 H) 3.25 - 3.26 (m, 1 H) 3.34 - 3.42 (m, 1 H) 3.36 - 3.57 (m, 2 H) 3.60-3.69 (n, 1 H) 3.71-3.83 (m, 1 H) 4.75-4.89 (m, 1 H) 5.90-6.05 (m, 1 H) 7.70 - 7.79 (m, 2 H) 7.87 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H).

[0397] 실시예 S19. 화합물 19의 합성.

[0398] 화합물 19는 알킬 할라이드로서 (2-브로모에틸)사이클로펜탄을 사용하여 일반 절차 A로 합성했다. MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 452.35. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.94 - 1.18 (m, 3 H) 1.26 - 1.61 (m, 9 H) 1.66-1.83 (m, 2 H) 2.16-2.31 (m, 1 H) 2.56 - 2.70 (m, 1 H) 3.16 - 3.28 (m, 1 H) 3.35 - 3.56 (m, 3 H) 3.60-3.73 (m, 1 H) 3.77-3.90 (m, 1 H) 4.72 - 4.92 (m, 1 H) 5.94-6.06 (m, 1 H) 7.77 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H) 7.87 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H).

[0399] 실시예 S20. 화합물 20의 합성.

[0400] 화합물 20은 알킬 할라이드로서 (2-브로모에틸)사이클로부탄을 사용하여 일반 절차 A로 합성했다. MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.25. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.27 - 1.44 (m, 3 H) 1.50-1.71 (m, 4 H) 1.71-1.88 (m, 2 H) 1.93 - 2.09 (m, 2 H) 2.13 - 2.34 (m, 2 H) 2.56 - 2.70 (m, 2 H) 3.25 - 3.32 (m, 1 H) 3.35 - 3.42 (m, 1 H) 3.45-3.55 (m, 1 H) 3.59 - 3.72 (m, 1 H) 3.74-3.90 (m, 1 H) 4.75-4.89 (m, 1 H) 5.94-6.05 (m, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.87 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H).

[0401] 실시예 S21. 화합물 21의 합성.

[0402] 화합물 21은 알킬 할라이드로서 1-브로모부탄을 사용하여 일반 절차 A로 합성했다. MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412.20. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.81-0.97 (m, 3 H) 1.15 - 1.57 (m, 7 H) 2.15-2.31 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 1 H) 3.14 - 3.28 (m, 1 H) 3.35 - 3.60 (m, 3 H) 3.62-3.73 (m, 1 H) 3.74 - 3.92 (m, 1 H) 4.75 - 4.91 (m, 1 H) 5.94-6.06 (m, 1 H) 7.76 (d, $J=7.34$ Hz, 2 H) 7.87 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H).

[0403] 실시예 S22. 화합물 22의 합성.

[0404] 화합물 22는 알킬 할라이드로서 4-브로모부트-1-엔을 사용하여 일반 절차 A로 합성했다. MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410.20. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28-1.45 (m, 3 H) 2.14-2.38 (m, 3 H) 2.55 - 2.69 (m, 1 H) 3.36 - 3.57 (m, 4 H) 3.58-3.72 (m, 1 H) 3.75-3.89 (m, 1 H) 4.75 - 4.90 (m, 1 H) 4.98 - 5.19 (m, 2 H) 5.69-5.84 (m, 1 H) 5.93-6.05 (m, 1 H) 7.76 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H) 7.88 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H).

[0405] 실시예 S23. 화합물 23의 합성.

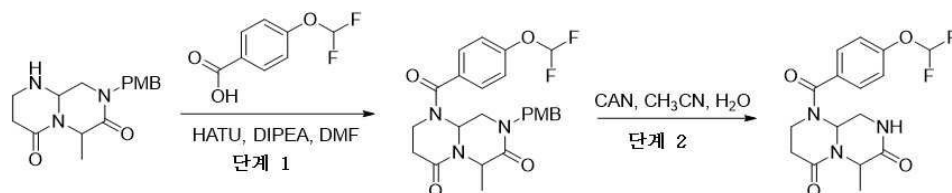
[0406] 화합물 23은 알킬 할라이드로서 1-브로모-2-메틸프로판을 사용하여 일반 절차 A로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 412.25. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.80-0.96 (m, 6 H) 1.30 - 1.48 (m, 3 H) 1.85-2.03 (m, 1 H) 2.15-2.31 (m, 1 H) 2.57 - 2.70 (m, 1 H) 3.06-3.16 (m, 1 H) 3.18-3.28 (m, 1 H) 3.36-3.45 (m, 1 H) 3.44 - 3.57 (m, 1 H) 3.60-3.74 (m, 1 H) 3.73 - 3.87 (m, 1 H) 4.77-4.92 (m, 1 H) 5.93-6.07 (m, 1 H) 7.76 (d, $J=7.48$ Hz, 2 H) 7.87 (d, $J=7.48$ Hz, 2 H).

[0407] 실시예 S24. 화합물 24의 합성.

[0408] 화합물 24는 알킬 할라이드로서 2-브로모프로판을 사용하여 일반 절차 A로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 398.55. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (d, $J=5.49$ Hz, 6 H) 1.28-1.45 (m, 3 H) 2.16-2.24 (m, 1 H) 2.56 - 2.71 (m, 1 H) 3.34-3.40 (m, 1 H) 3.44 - 3.79 (m, 3 H) 4.59-4.72 (m, 1 H) 4.75-4.90 (m, 1 H) 5.86-6.00 (m, 1 H) 7.79 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H) 7.83 - 7.92 (m, 2 H).

[0409] 실시예 S25. 중간체 화합물 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. 이 중간체 화합물을 제조하기 위한 합성 경로는 반응식 16에 제시된다.

반응식 16.



[0410]

[0411] 단계 1: 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-8-(4-메톡시벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. 0°C로 유지되는 DMF(25mL) 중 4-(디플루오로메톡시)벤조산 (1.71 g, 9.08 mmol) 용액에 HATU(3.45g, 9.08mmol), DIPEA(4.34mL, 24.8mmol), 그 다음 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(2.5 g, 8.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 쿨링시키고, 수성 층을 EtOAc(100 mL x 2)로 추출했다. 유기 층은 차가운 H₂O(100 mL)에 이어서 포화 염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 mesh; 헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-8-(4-메톡시벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (3.5 g, 7.38 mmol, 89.5% 수율)을 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 474.12.

[0412]

단계 2: 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. 0°C에서 유지되는 CH₃CN:H₂O (2:1, 45 mL) 중 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-8-(4-메톡시벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (3.0 g, 6.34 mmol)의 용액에 CAN(12.0 g, 21.90 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 NaHCO₃ 포화 수용액(100 mL)으로 쿨링시키고, EtOAc (200 mLx2)로 추출했다. 합한 유기 층은 H₂O(250 mL)에 이어 포화 염수 용액(250 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(2.0 g, 5.66 mmol, 89.6% 수율)을 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 353.95. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 - 1.39 (m, 3 H) 2.17-2.18 (m, 1 H) 2.52 - 2.68 (m, 1 H) 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 3.44 - 3.71 (m, 2 H) 4.69 - 4.83 (m, 1 H) 5.75 - 5.92 (m, 1 H) 7.24 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H) 7.32 (t, $J=72.0$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 8.04 (brs, 1 H).

[0413] 실시예 S26. 최종 화합물의 합성을 위한 일반 절차 B.

[0414] 0°C에서 유지되는 DMF (4 mL) 중 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리

미딘-4,7(6H)-디온 (200 mg, 0.56 mmol)의 용액에 NaH (122 mg, 2.8 mmol, 광유 중 55% 분산액)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반했다. 이 반응 혼합물에 알킬 할라이드(1.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 3시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉 H₂O (15 mL)로 퀀칭시키고, 수성 층을 EtOAc (15 mLx3)로 추출했다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 농축했다. 수득되는 미정제 생성물은 CombiFlash로 정제했다.

[0415] 실시예 S27. 화합물 13의 합성.

[0416] 화합물 13은 알킬 할라이드로서 (브로모메틸)사이클로펜탄을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 436.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-1.16 (m, 3 H) 1.32 (d, J=6.48 Hz, 3 H) 1.41 - 1.73 (m, 7 H) 2.06 - 2.21 (m, 1 H) 2.21 - 2.34 (m, 1 H) 2.54 - 2.70 (m, 1 H) 3.14 - 3.29 (m, 1 H) 3.35 - 3.45 (m, 1 H) 3.52 - 3.69 (m, 1 H) 3.75 - 3.93 (m, 1 H) 4.75 - 4.91 (m, 1 H) 5.88-5.99 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.35 (t, J=72.0 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.98 Hz, 2 H).

[0417] 실시예 S28. 화합물 14의 합성.

[0418] 화합물 14는 알킬 할라이드로서 (브로모메틸)사이클로부탄을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 421.14. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.25 (m, 1 H) 1.27-1.43 (m, 3 H) 1.54 - 1.73 (m, 2 H) 1.73 - 1.86 (m, 2 H) 1.89-2.03 (m, 2 H) 2.24 (d, J=17.12 Hz, 1 H) 2.53 - 2.69 (m, 2 H) 3.20-3.28 (m, 1 H) 3.29-3.40 (m, 1 H) 3.40 - 3.66 (m, 2 H) 3.69 - 3.87 (m, 1 H) 4.75-4.86 (m, 1 H) 5.74 - 6.02 (m, 1 H) 7.26 (d, J=8.31 Hz, 2 H)) 7.33 (t, J=72.0 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.31 Hz, 2 H).

[0419] 실시예 S29. 화합물 17의 합성.

[0420] 화합물 20 은 알킬 할라이드로서 1-브로모부탄을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 410.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.81 - 0.96 (m, 3 H) 1.15 - 1.39 (m, 4 H) 1.40-1.55 (m, 2 H) 2.26 (d, J=16.95 Hz, 1 H) 2.53 - 2.70 (m, 2 H) 3.12 - 3.30 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 1 H) 3.56-3.74 (m, 2 H) 3.75-3.92 (m, 1 H) 4.84 (q, J=6.81 Hz, 1 H) 5.86-6.06 (m, 1 H) 7.28 (d, J=7.98 Hz, 2 H) 7.36 (t, J=72.0 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.48 Hz, 2 H).

[0421] 실시예 S30. 화합물 18의 합성.

[0422] 화합물 18은 알킬 할라이드로서 4-브로모부트-1-엔을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 408.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 - 1.45 (m, 3 H) 2.18 - 2.33 (m, 3 H) 2.53 - 2.70 (m, 1 H) 3.36 - 3.46 (m, 3 H) 3.51 - 3.72 (m, 2 H) 3.74-3.90 (m, 1 H) 4.84 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 4.91-5.15 (m, 2 H) 5.67-5.84 (m, 1 H) 5.86 - 6.03 (m, 1 H) 7.29 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.36 (t, J=72.0 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.48 Hz, 2 H).

[0423] 실시예 S31. 화합물 27의 합성.

[0424] 화합물 27은 알킬 할라이드로서 2-(브로모메틸)테트라하이드로푸란을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 438.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.20 - 7.30 (m, 2 H), 6.40 - 6.76 (m, 1 H), 5.90 - 6.20 (m, 1 H), 5.16 - 5.26 (m, 1 H), 4.06 - 4.17 (m, 2H), 3.82 - 3.92 (m, 4 H), 3.61 - 3.77 (m, 2 H), 2.83 - 2.99 (m, 1 H), 2.47 - 2.59 (m, 2 H), 2.01 - 2.12 (m, 4 H), 1.49 (s, 3 H).

[0425] 실시예 S32. 화합물 28의 합성.

[0426] 화합물 28은 알킬 할라이드로서 (2-브로모에틸)벤젠을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 458.10. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 5 H), 6.40 - 6.76 (m, 1 H), 5.90 - 6.20 (m, 1 H), 5.16 - 5.26 (m, 1 H), 3.72 - 3.96 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 2 H), 2.83 - 2.99 (m, 2 H), 2.47 - 2.59 (m, 1 H), 2.42 - 2.60 (m, 1 H), 2.30 - 2.57 (m, 1H), 1.49 (s, 3 H).

[0427] 실시예 S33. 화합물 29의 합성.

[0428] 화합물 29는 알킬 할라이드로서 4-(2-브로모에틸)피리딘을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 459.10. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 - 8.58 (m, 2 H), 7.24 - 7.46 (m, 4 H), 7.18 (d, J = 7.99Hz, 2 H), 6.40 - 6.76 (m, 1 H), 5.90 - 6.20 (m, 1 H), 5.16 - 5.26 (m, 1 H), 3.72 - 3.96 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 2 H), 2.83 - 2.99 (m, 2 H), 2.47 - 2.59 (m, 1 H), 2.42 - 2.60 (m, 1 H), 2.30 - 2.57 (m, 1H), 1.49 (s, 3 H).

[0429] 실시예 S34. 화합물 30의 합성.

[0430] 화합물 30은 알킬 할라이드로서 (3-브로모프로필)사이클로프로판을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 459.10. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 - 8.58 (m, 2 H), 7.24 - 7.46 (m, 4 H), 7.18 (d, J = 7.99Hz, 2 H), 6.40 - 6.76 (m, 1 H), 5.90 - 6.20 (m, 1 H), 5.16 - 5.26 (m, 1 H), 3.72 - 3.96 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 2 H), 2.83 - 2.99 (m, 2 H), 2.47 - 2.59 (m, 1 H), 2.42 - 2.60 (m, 1 H), 2.30 - 2.57 (m, 1H), 1.49 (s, 3 H).

[0431] 실시예 S35. 화합물 31의 합성.

[0432] 화합물 31은 알킬 할라이드로서 (2-브로모에틸)사이클로프로판을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 422.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 8.01 Hz, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 6.40 - 6.76 (m, 1 H), 5.90 - 6.20 (m, 1 H), 5.16 - 5.26 (m, 1 H), 3.72 - 3.96 (m, 1H), 3.46 - 3.64 (m, 5 H), 2.46 - 2.64 (m, 2 H), 1.43 - 1.56 (m, 5 H), 0.43-0.65 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 2 H).

[0433] 실시예 S36. 화합물 32의 합성.

[0434] 화합물 32는 알킬 할라이드로서 1-브로모-2-메톡시에탄을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 412.1. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.52-7.62 (m, 2 H), 7.16 - 7.34 (m, 3 H), 5.85 - 5.95 (m, 1 H), 4.80 - 4.90 (m, 1 H), 3.85 - 3.95 (m, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 3.25 - 3.46 (m, 5H), 3.22 (s, 3 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 1.49 (s, 3 H).

[0435] 실시예 S37. 화합물 33의 합성.

[0436] 화합물 33은 알킬 할라이드로서 1-브로모-3-메톡시프로판을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 426.20. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.52-7.62 (m, 2 H), 7.16 - 7.34 (m, 3 H), 5.85 - 5.95 (m, 1 H), 4.80 - 4.90 (m, 1 H), 3.85 - 3.95 (m, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 3.58 - 3.68 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 4H), 3.22 (s, 3 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H), 2.20 - 2.30 (m, 2 H), 1.49 (s, 3 H).

[0437] 실시예 S38. 화합물 36의 합성.

[0438] 화합물 36은 알킬 할라이드로서 (2-브로모에틸)메틸설푼을 사용하여 일반 절차 B로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 459.95. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름) δ 7.49 (d, J = 8.01 Hz, 2 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H), 6.40 - 6.76 (m, 1 H), 5.90 - 6.20 (m, 1 H), 5.15 - 5.25 (m, 1 H), 3.86 - 3.97 (m, 3 H), 3.66 - 3.77 (m, 2 H), 3.38 - 3.49 (m, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 1.49 (s, 3 H).

[0439] 실시예 S39. 화합물 34의 합성.

[0440] 단계 1. DMF (6 mL) 중 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(0.300g, 0.849mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (0.827g, 2.547mmol)에 이어서 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (0.243 g, 1.018 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉 튜브 내에서 120℃에서 1시간 동안 가열했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 빙냉수(30 mL)로 천천히 켄칭시키고, EtOAc (50 mL)로 추출했다. 합한 유기층은 빙냉 염수 용액(3 x 30 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 8-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(0.250 g, 미정제물)을 제공했다. 미정제 화합물은 추가 정제 없이 다

음 반응에 그대로 사용했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 512.10.

[0441] **단계 2.** THF(5mL) 중 8-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (0.250 g, 0.4886 mmol)의 용액에 TBAF (3 mL)를 0°C 온도에서 첨가했다. 반응 혼합물은 실온에 도달하도록 하고, 6시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 빙냉수(5 mL)로 천천히 켄칭시키고 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출했다. 합한 유기 층은 빙냉 염수 용액(10 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 얻었다. 수득한 미정제 화합물은 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 60-120 메쉬; DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-8-(2-하이드록시에틸)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (0.102 g, 52% 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 398.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52-7.62 (m, 2 H), 7.16 - 7.34 (m, 3 H), 5.92 - 6.02 (m, 1 H), 6.78 - 6.88 (m, 2 H), 3.86 - 3.92 (m, 1 H), 3.47 - 3.62 (m, 6 H), 3.21 - 3.31 (m, 1H), 2.57 - 2.67 (m, 1 H), 2.25 - 3.35 (m, 1 H), 1.49 (s, 3 H).

[0442] **실시예 S40. 화합물 35의 합성.**

[0443] **단계 1.** DMF (6 mL) 중 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (0.300 g, 0.849 mmol)의 용액에 NaH (0.050 g, 1.274 mmol), 그 다음 2-브로모아세토니트릴 (0.112 g, 0.933 mmol)을 0°C에서 첨가하고 반응 혼합물은 실온에서 1시간 동안 방치했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 빙냉수(70 mL)로 천천히 켄칭시키고 EtOAc(100 mL)로 추출했다. 합한 유기 층을 빙냉 염수 용액(100 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 얻었다. 수득되는 미정제 화합물은 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 60-120 메쉬; DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 2-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸-4,7-디옥소옥타하이드로-8H-피라지노[1,2-a]피리미딘-8-일)아세토니트릴 (0.120 g, 36% 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 393.05.

[0444] **단계 2.** 에탄올(5 mL) 중 2-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸-4,7-디옥소옥타하이드로-8H-피라지노[1,2-a]피리미딘-8-일)아세토니트릴(0.120 g, 0.305 mmol)의 용액에 진한 HCl (0.100 mL)과 이어서 산화백금(0.012 g, 0.030 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 기체 대기 하에 3시간 동안 가열했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 셀라이트 패드는 에탄올(20 mL)로 세척하고, 여과액은 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 얻었다. 미정제 화합물은 *n* 펜탄으로 분쇄하여 8-(2-아미노에틸)-1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (0.110 g, 90%) 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 397.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆) δ 7.96 (s, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.20 - 7.35 (m, 3H), 5.90 - 6.20 (m, 1H), 4.85 - 4.95 (m, 1H), 3.82 - 3.92 (m, 1H), 3.55 - 3.85 (m, 2H), 3.35 - 3.45 (m, 3H), 2.95 - 3.05 (m, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 1.35 (s, 3H).

[0445] **실시예 S41. 최종 화합물의 합성을 위한 일반 절차 C.**

[0446] DMF (5 mL) 중 1-(4-(디플루오로메톡시)벤조일)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (0.200 g, 0.566 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (0.735g, 2.264 mmol, 4 eq)에 이어서 알킬 할라이드(0.679 mmol, 1.2 eq)를 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 50°C에서 1시간 동안 가열했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 빙냉수(6mL)로 천천히 켄칭시키고, EtOAc(20 mLx3)로 추출했다. 합한 유기 층은 포화 염수 용액(10mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 얻었다. 수득되는 미정제 화합물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 화합물을 제공했다.

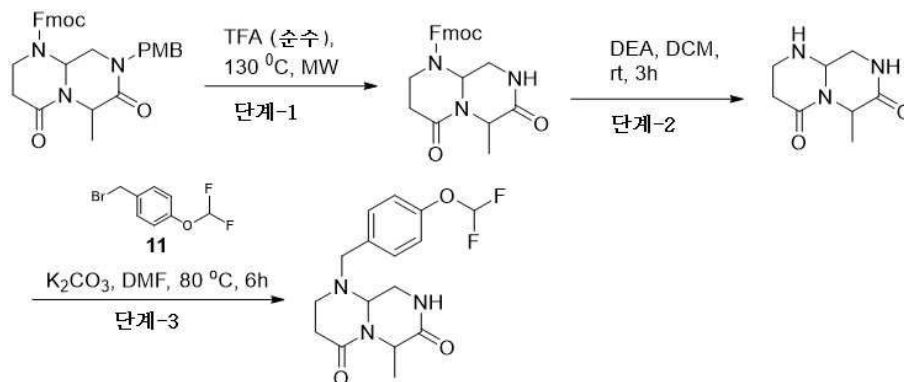
[0447] **실시예 S42. 화합물 25의 합성.**

[0448] 화합물 25는 알킬 할라이드로서 2-(2-요오도에틸)푸란을 사용하여 일반 절차 C로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 448.10. ¹H NMR: δ 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 7.28 - 7.38 (m, 1 H), 7.15-7.25 (m, 2 H), 6.39 - 6.78 (m, 1 H), 6.25-6.35 (m, 1 H), 5.90 - 6.12 (m, 2 H), 5.25 - 5.35 (m, 1 H), 5.10 - 5.20 (m, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 1 H), 3.50 - 3.60 (m, 1 H), 3.20 - 3.40 (m, 2 H), 2.95 - 3.05 (m, 3 H), 2.45 - 2.60 (m, 2 H), 1.59 (s, 3 H).

[0449] 실시예 S43. 화합물 26의 합성.

[0450] 화합물 26은 2-(2-브로모에틸)티오펜을 알킬 할라이드로서 사용하여 일반 절차 C로 합성했다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$: 464.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.48 (m, 2 H), 7.15-7.26 (m, 3 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 6.39 - 6.95 (m, 2 H), 5.90 - 6.20 (m, 1 H), 5.15 - 5.25 (m, 1 H), 3.72 - 3.96 (m, 2 H), 3.47 - 3.54 (m, 1 H), 3.32 - 3.42 (m, 3 H), 3.10 - 3.20 (m, 2 H), 2.42 - 2.56 (m, 2 H), 1.49 (s, 3 H).

[0451] 실시예 S44. 중간체 화합물 1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성.



[0452]

[0453] 단계 1: (9H-플루오렌-9-일)메틸 6-메틸-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트의 합성. TFA (10 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 8-(4-메톡시벤질)-6-메틸-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트(1.0 g, 26.63 mmol) 용액은 마이크로웨이브에서 130℃에서 2시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 미정제 생성물을 에틸아세테이트(100 mL) 및 중탄산나트륨 포화 용액으로 추출했다. 유기 층은 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 진공 하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 6-메틸-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트 (300 mg, 42% 수율)를 점착성 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 406.

[0454] 단계 2: 6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. CH_2Cl_2 (5mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 6-메틸-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트 (300 mg, 0.74 mmol)의 용액에 디에틸아민(6 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전 소모(TLC로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물은 농축하고 미정제 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(120 mg, 92% 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 184.

[0455] 단계 3: 1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성. DMF (8.0 mL) 중 6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (0.700 g, 3.820 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.58 g, 11.46 mmol)을 실온에서 첨가하고, 10분 동안 교반했다. 결과적으로 생성되는 반응 혼합물에 1-(브로모메틸)-4-(디플루오로메톡시)벤젠(1.086 g, 4.584 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 실온으로 냉각하고, 물(50mL)로 켄칭시키고 EtOAc(50 mLx2)로 추출했다. 합한 유기 층은 포화 염수 용액(20 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (0.550 g, 43.0% 수율)을 희백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 340.34.

[0456] 실시예 S45. 최종 화합물의 합성을 위한 일반 절차 D

[0457] DMF(2mL) 중 1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (0.100 g, 0.2949 mmol)의 용액에 NaH(0.021 g, 0.8847 mmol)을 0℃에서 첨가한 뒤, 적절한 알킬 할라이드(2 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 5시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다.

완료 후, 반응 혼합물은 NaHCO_3 포화 수용액(2 mL)으로 천천히 켄칭시키고 EtOAc (10 mLx2)로 추출했다. 합한 유기층은 H_2O (5 mL)와 이어서 포화 염수 용액(5 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정 제 물질은 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 최종 생성물을 제공했다.

[0458] 실시예 S46. 화합물 37의 합성.

[0459] 화합물 37은 알킬 할라이드로서 4-브로모-1,1,1-트리플루오로부탄을 사용하여 일반 절차 D로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 354.2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (d, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 1.71 - 1.86 (m, 2 H), 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.26 - 2.35 (m, 1 H), 2.60 - 2.67 (m, 1 H), 2.89 - 3.01 (m, 1 H), 3.07 - 3.15 (m, 1 H), 3.21 - 3.34 (m, 2 H), 3.46 - 3.65 (m, 2 H), 3.81 - 3.95 (m, 2 H), 4.35 - 4.41 (m, 1 H), 5.20 - 5.29 (m, 1 H), 6.53 (t, $J = 72.0$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H).

[0460] 실시예 S47. 화합물 38의 합성.

[0461] 화합물 38은 알킬 할라이드로서 (2-브로모에틸)사이클로펜탄을 사용하여 일반 절차 D로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 436.2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 - 1.15 (m, 2 H), 1.41 (d, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 1.45 - 1.62 (m, 8 H), 1.66 - 1.80 (m, 2 H), 2.23 - 2.34 (m, 1 H), 2.58 - 2.72 (m, 1 H), 2.89 - 2.98 (m, 1 H), 3.04 - 3.18 (m, 2 H), 3.23 - 3.33 (m, 1 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.78 - 3.93 (m, 1 H), 4.31 - 4.39 (m, 1 H), 5.15 - 5.26 (m, 1 H), 6.53 (t, $J = 72.0$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 8.50$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $J = 8.50$ Hz, 2 H).

[0462] 실시예 S48. 화합물 39의 합성.

[0463] 화합물 39는 알킬 할라이드로서 4-브로모부트-1-엔을 사용하여 일반 절차 D로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 394.2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (d, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 2.23 - 2.35 (m, 3 H), 2.60 - 2.71 (m, 1 H), 2.92 - 3.01 (m, 1 H), 3.06 - 3.14 (m, 1 H), 3.22 - 3.46 (m, 3 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 3.79 - 3.93 (m, 2 H), 4.28 - 4.38 (m, 1 H), 4.91 - 5.00 (m, 2 H), 5.16 - 5.26 (m, 1 H), 5.64 - 5.76 (m, 1 H), 6.52 (t, $J = 72.0$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H).

[0464] 실시예 S49. 화합물 40의 합성.

[0465] 화합물 40은 알킬 할라이드로서 (2-브로모에틸)사이클로부텐을 사용하여 일반 절차 D로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 422.25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (d, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 1.56 - 1.65 (m, 4 H), 1.73 - 1.92 (m, 2 H), 1.95 - 2.07 (m, 2 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 2.26 - 2.35 (m, 1 H), 2.59 - 2.72 (m, 1 H), 2.91 - 2.99 (m, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 2 H), 3.23 - 3.43 (m, 2 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 3.87 (q, $J = 13.38$ Hz, 2 H), 4.29 - 4.39 (m, 1 H), 5.17 - 5.24 (m, 1 H), 6.53 (t, $J = 72.0$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 8.63$ Hz, 2 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H).

[0466] 실시예 S50. 화합물 41의 합성.

[0467] 화합물 41은 알킬 할라이드로서 1-브로모부탄을 사용하여 일반 절차 D로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 396.05. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.86 (t, $J = 7.34$ Hz, 3 H), 1.14 - 1.24 (m, 2 H), 1.24 - 1.30 (m, 2 H), 1.38 - 1.50 (m, 2 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 2.53 - 2.61 (m, 2 H), 2.64 - 2.77 (m, 2 H), 3.07 - 3.25 (m, 3 H), 3.32 - 3.41 (m, 1 H), 3.62 - 3.73 (m, 1 H), 3.87 - 3.93 (m, 2 H), 4.49 - 4.58 (m, 1 H), 4.84 - 4.94 (m, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 2 H), 7.22 (t, $J = 72.0$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.56$ Hz, 1 H).

[0468] 실시예 S51. 화합물 52의 합성.

[0469] 화합물 52는 알킬 할라이드로서 2-트리플루오로메틸-1-브로모에탄을 사용하여 일반 절차 D로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 420.16. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.11 - 7.16 (m, 2 H), 6.31 - 6.73 (m, 1 H), 5.26 (q, $J = 7.21$ Hz, 1 H), 4.23 - 4.44 (m, 2 H), 3.98 - 4.13 (m, 1 H), 3.80 - 3.93 (m, 3 H), 3.59 (t, $J = 11.07$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J = 11.51, 3.75$ Hz, 1 H), 2.90 - 2.99 (m, 1 H),

2.62 - 2.72 (m, 1 H), 2.32 (dd, $J = 4.38, 2.38$ Hz, 1 H), 2.28 (dd, $J = 4.31, 2.31$ Hz, 1 H), 1.48 (d, $J = 7.25$ Hz, 1 H), 1.41 (d, $J = 7.13$ Hz, 3 H).

[0470] **실시예 S52. 최종 화합물의 합성을 위한 일반 절차 E.**

[0471] 빙수조에 침지된 플라스크에서 교반되는 DMF(6mL) 중 6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (0.300 g, 1.184 mmol)의 용액에 탄산세슘(0.771 g, 2.368 mmol, 2 당량)을 첨가한 뒤, 적절한 알킬 할라이드(1.1 당량)를 첨가했다. 수조에서 플라스크를 제거한 뒤, TLC에서 출발 물질의 완전한 소모가 나타날 때까지 교반했다. 반응 혼합물을 빙냉수 (70 mL)에 붓고, 수성 층은 EtOAc (100 mL)로 추출했다. 유기 층은 빙냉 염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 생성물은 정제용 HPLC로 정제하여 최종 화합물을 제공했다.

[0472] **실시예 S53. 화합물 42의 합성.**

[0473] 화합물 42는 알킬 할라이드로서 4-(브로모메틸)-2-클로로-1-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 일반 절차 E로 합성했다. MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.75 - 0.89 (m, 3 H), 0.82 - 0.87 (m, 3 H), 0.96 - 1.13 (m, 1 H), 1.23 - 1.31 (m, 4 H), 1.64 - 1.75 (m, 1 H), 2.06 - 2.09 (m, 1 H), 2.55 - 2.62 (m, 1 H), 2.65 - 2.76 (m, 1 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 3 H), 3.64 - 3.74 (m, 1 H), 3.84 - 3.95 (m, 2 H), 4.52-4.60 (m, 1 H), 4.86 - 4.94 (m, 1 H), 7.17 (t, $J = 8.76$ Hz, 2 H), 7.41 (dd, $J = 8.19, 5.82$ Hz, 2 H).

[0474] **실시예 S54. 화합물 43의 합성.**

[0475] 화합물 43은 알킬 할라이드로서 4-(브로모메틸)-2-클로로-1-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 일반 절차 E로 합성했다. MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 446.2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.72-0.80 (m, 3 H), 0.80 - 0.87 (m, 3 H), 0.96 - 1.10 (m, 1 H), 1.21 - 1.27 (m, 1 H), 1.28 - 1.34 (m, 3 H), 1.62 - 1.79 (m, 1 H), 2.00 - 2.13 (m, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 1 H), 2.66 - 2.76 (m, 1 H), 3.00 - 3.10 (m, 1 H), 3.17 - 3.29 (m, 3 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 2 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 4.85 - 4.95 (m, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 1 H).

[0476] **실시예 S55. 화합물 44의 합성.**

[0477] DCE(15mL) 중 6-메틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(0.420 g, 1.657 mmol) 및 1H-인돌-3-카르브알데하이드(0.264g, 1.823 mmol)의 용액에 아세트산(1 mL, 1.657 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열했다. 생성되는 반응 혼합물에 NaBH_4 (0.188 g, 4.973 mmol)를 분할 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 가열하고 4시간 동안 교반했다. TLC 분석(DCM 중 5% MeOH)이 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때, 반응 혼합물은 물(40mL)로 희석하고, 수성 층을 DCM(100mL)으로 추출했다. 유기 층은 염수(50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제한 다음, 물(30mL)로 세척하고 감압 하에 건조하여 화합물 44 (0.250 g, 39% 수율)를 회백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.4. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.70 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H), 0.75 - 0.82 (m, 3 H), 0.91 - 1.11 (m, 1 H), 1.22 - 1.31 (m, 3 H), 1.57 - 1.72 (m, 1 H), 1.97 - 2.07 (m, 1 H), 2.55 - 2.70 (m, 2 H), 2.83 (dt, $J = 10.91, 2.74$ Hz, 1 H), 2.95 - 3.07 (m, 1 H), 3.10 - 3.26 (m, 3 H), 3.54 - 3.69 (m, 1 H), 3.96 - 4.04 (m, 1 H), 4.06 - 4.15 (m, 1 H), 4.54 - 4.64 (m, 1 H), 4.84 - 4.95 (m, 1 H), 6.94 - 7.02 (m, 1 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.65 (d, $J = 7.95$ Hz, 1 H), 10.95 (s, 1 H).

[0478] **실시예 S55. 중간체 화합물 1-(4-플루오로벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H) 디온의 합성.**

[0479] DMF (3 mL) 중 6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (250 mg, 1.40 mmol)의 용액에 탄산칼륨(580 mg, 4.20 mmol)에 이어 4-플루오로벤질 브로마이드(0.320 g, 1.70 mmol)를 첨가하고, 80°C 온도에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물은 TLC (DCM 중 5% MeOH)로 모니터링했다. 반응 혼합물은 빙냉수(50 mL)에 붓고, 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 추출했다. 유기 층은 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 1-(4-플루오

로벤질)-6-메틸헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*) 디온(160 mg, 70% 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 292.

[0480] 실시예 S56. 화합물 45의 합성.

[0481] 0℃에서 빙수조 하에 DMF (3 mL) 중 1-(4-플루오로벤질)-6-메틸헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*) 디온 (80 mg, 0.2739 mmol)의 용액에 NaH (20 mg, 0.2739 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 교반한 뒤, 3시간 후 (2-브로모에틸)사이클로부탄(67 mg, 0.41 mmol)을 첨가했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC로 모니터링 됨) 후, 반응 혼합물은 빙냉수로 쿨링시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층은 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 8-(2-사이클로부틸에틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-메틸헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*)-디온 (13 mg, 16% 수율)을 검질 액체로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 374. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl₃): δ 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 5.15 - 5.25 (m, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 3.80 - 3.95 (m, 2H), 3.55 - 3.65 (m, 1H), 3.25 - 3.45 (m, 2H), 3.05 - 3.20 (m, 2H), 2.90 - 3.0 (m, 1H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 2.15 - 2.40 (m, 2H), 1.75 - 2.10 (m, 4H), 1.55 - 1.65 (m, 4H), 1.20 - 1.30 (m, 3H).

[0482] 실시예 S57. 화합물 46의 합성.

[0483] 0℃의 빙수조 하에 DMF(3mL) 중 1-(4-플루오로벤질)-6-메틸헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*) 디온 (80 mg, 0.2739 mmol)의 용액에 NaH(20 mg, 0.2739 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 교반한 뒤, 3시간 후 (2-브로모에틸)사이클로펜탄 (72 mg, 0.41 mmol)을 첨가하고, 출발 물질의 완료는 TLC로 모니터링하고, 반응 혼합물은 빙냉수로 쿨링시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층은 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 8-(2-사이클로펜탈에틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-메틸헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*)-디온을 검질 액체로서 제공했다.

[0484] 실시예 S58. 중간체 화합물 6-(플루오로메틸)-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*)-디온 염산염의 합성.

[0485] 단계 1: *N*-(2,2-디에톡시에틸)-2-메틸부탄-1-아민의 합성. 교반되는 순수 2,2-디에톡시에탄-1-아민(20.0 g, 0.137 mmol)에 2-메틸부타날(11.60 g, 0.137 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열했다. 결과적으로 생성되는 반응 혼합물에 에탄올(200 mL)에 이어 NaBH₄(15.40 g, 0.413 mmol)을 실온에서 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 출발 물질을 완전히 소모(TLC로 모니터링함)한 후, 반응 혼합물은 실온으로 냉각하고, NH₄Cl 포화 용액(100 mL)으로 천천히 쿨링시켰다. 수성 층은 EtOAc(200 mL x 2)로 추출했다. 합한 유기층은 염수(400 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 얻었다. 수득되는 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 *N*-(2,2-디에톡시에틸)-2-메틸부탄-1-아민(25.8g, 88% 수율)을 무색 액체로서 수득했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 204.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.80 - 0.89 (m, 6 H) 1.11 (t, J=6.98 Hz, 6H) 1.35 - 1.48 (m, 2 H) 2.28-2.32 (m, 1 H) 2.41-2.45 (m, 1 H) 2.55 (d, J=5.49 Hz, 2 H) 3.42 - 3.52 (m, 2 H) 3.57 - 3.65 (m, 2 H) 4.49 (t, J=5.49 Hz, 1 H).

[0486] 단계 2: (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 (1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-3-하이드록시-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트. 0℃에서 유지되는 무수 DMF(150 mL) 중 (((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)세린(15.0 g, 45.81 mmol)의 교반 용액에 HATU(26.0 g, 68.80 mmol), DIPEA (23.92 mL, 137.61 mmol)에 이어 *N*-(2,2-디에톡시에틸)-2-메틸부탄-1-아민 (12.10 g, 59.63 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물은 실온에서 4시간 동안 교반했다. 출발 물질을 완전히 소모한 후, 반응 혼합물은 빙냉수(500 mL)로 쿨링시키고, 수성 층을 EtOAc(250 mL x 2)로 추출했다. 합한 유기 층은 차가운 H₂O(200 mL)에 이어 염수(200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 제공했다. 미정제 물질은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; 헥산 중 80% EtOAc)로 정제하여 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 (1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-3-하이드록시-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (21.0 g, 89.43% 수율)를 황색 점착성 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+Na]⁺: 535.35.

- [0487] **단계 3: 2-아미노-N-(2,2-디에톡시에틸)-3-하이드록시-N-(2-메틸부틸)프로펜아미드의 합성.** 0℃에서 유지되는 무수 DCM(110 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-3-하이드록시-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (21.0 g, 41.01 mmol)의 교반 용액에 디에틸아민(58 mL, 2.80 부피)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 수득되는 미정제물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 2-아미노-N-(2,2-디에톡시에틸)-3-하이드록시-N-(2-메틸부틸)프로펜아미드(9.50 g, 80% 수율)를 황색 점착성 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 291.4.
- [0488] **단계 4: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-((1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-3-하이드록시-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트의 합성.**
- [0489] 0℃에서 유지되는 무수 DMF(95mL) 중 3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판산(9.50g, 30.54mmol)의 교반 용액에 HATU(17.40g, 45.81mmol), DIPEA(16.0mL, 91.62mmol)에 이어, 2-아미노-N-(2,2-디에톡시에틸)-3-하이드록시-N-(2-메틸부틸)프로펜아미드(13.20g, 45.81mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수(200mL)로 켄칭시키고, 수성 층은 EtOAc(200mLx2)로 추출했다. 유기 층은 차가운 H₂O(500mL)에 이어 포화 염수(200mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 컬럼 크로마토그래피 (실리카 100-200 메쉬; 헥산 중 80% EtOAc)로 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-((1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-3-하이드록시-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트(8.0 g, 31.0% 수율)를 점성 황색 오일로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M-H]⁻: 582.2.
- [0490] **단계 5: (9H-플루오렌-9-일)메틸 6-(하이드록시메틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트의 합성.** 실온에서 포름산(48.0mL, 6.0부피) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-((1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-3-하이드록시-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트 (8.0 g, 13.77 mmol)의 교반 용액 및 반응 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물은 감압 하에 농축하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 6-(하이드록시메틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트 (6.0 g, 미정제물)를 갈색 반고체로서 제공했다. 미정제 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 그대로 사용했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 492.2.
- [0491] **단계 6: 6-(하이드록시메틸)-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성.** CH₂Cl₂ (36.0 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 6-(하이드록시메틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트 (6.0 g, 12.20 mmol)의 용액에 디에틸아민(18.0 mL)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC에 의해 모니터링됨) 후, 반응 혼합물은 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 수득했다. 미정제 물질은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 6-(하이드록시메틸)-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (3.0 g, 93.75% 수율)을 점성의 무색 오일로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 270.20.
- [0492] **단계 7: tert-부틸 6-(하이드록시메틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트의 합성.** CH₂Cl₂ (60 mL) 중 6-(하이드록시메틸)-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(3.0 g, 11.15 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (4.5 mL, 33.45 mmol)에 이어 Boc 무수물(3.78 mL, 16.72 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC에 의해 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 빙냉수(30 mL)로 천천히 켄칭시키고 DCM(40 mL)으로 추출했다. 유기층은 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 tert-부틸 6-(하이드록시메틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트(8.0 g, 31.0% 수율)를 점성 황색 오일로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 370.25.
- [0493] **단계 8: tert-부틸 6-(플루오로메틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트의 합성.** DCM (30 mL) 중 6-(하이드록시메틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트(1.50g, 4.065 mmol)의 용액에 DAST(1.97 g, 12.19 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 15분 동안 교반했다. 반응 혼합물은 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반했다. 반응 완료(TLC

로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 NaHCO_3 포화 용액(15 mL)으로 켄칭시키고, 수성 층을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출했다. 합한 유기 층은 포화 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 수득했다. 미정제 물질은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 *tert*-부틸 6-(플루오로메틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-1(6*H*)-카복실레이트 (0.800 g, 72.0% 수율)를 무색 점성 오일로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 372.2.

[0494] 단계 9: 6-(플루오로메틸)-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*)-디온 염산염의 합성. 1,4-디옥산(5mL) 중 *tert*-부틸 6-(플루오로메틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-1(6*H*)-카복실레이트 (1.0 g, 2.695 mmol)의 교반 용액에 디옥산(5 mL) 중 4M HCl을 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액(10mL)으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출했다. 합한 유기층은 포화 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 6-(플루오로메틸)-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*)-디온 염산염(0.630g, 미정제물)을 갈색 점착성 오일로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 유리 염기: 271.00.

[0495] 실시예 S59. 화합물 47의 합성.

[0496] DMF (1.5 mL) 중 6-(플루오로메틸)-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*)-디온 염산염 (0.150 g, 0.550 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.381g, 2.760 mmol)에 이어 1-(브로모메틸)-4-(디플루오로메톡시)벤젠 (0.261g, 1.100 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료(TLC로 모니터링함) 후, 반응 혼합물을 빙냉수(6 mL)로 천천히 켄칭시키고 EtOAc (20 mLx3)로 추출했다. 합한 유기 층을 포화 염수 용액(10mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 얻었다. 미정제 화합물은 Prep HPLC로 정제하여 1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-6-(플루오로메틸)-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*)-디온(0.040 g, 17.0% 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 428.10. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, J =8.01, 2 H), 7.11 (d, J =8.01, 2 H), 6.32 - 6.69 (m, 1 H), 5.14-5.25 (m, 2 H), 4.60 - 4.76 (m, 2 H), 3.84 - 3.97 (m, 2 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.12 - 3.40 (m, 4 H), 2.85 - 3.05 (m, 1 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.29 - 2.34 (m, 1 H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.30 - 1.40 (m, 1 H), 1.05 -1.18 (m, 1 H), 0.80 - 0.90 (m, 6 H).

[0497] 실시예 S60. 화합물 48의 합성.

[0498] DMF(3.4mL) 중 6-(플루오로메틸)-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*)-디온 염산염 (0.340 g, 1.253 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (0.814 g, 2.506 mmol)에 이어 1-(브로모메틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠(0.598g, 2.506 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료(TLC로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 빙냉수(6 mL)로 천천히 켄칭시키고, EtOAc (20 mLx3)로 추출했다. 합한 유기 층은 포화 염수 용액(10mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 얻었다. 미정제 화합물은 prep HPLC로 정제하여 6-(플루오로메틸)-8-(2-메틸부틸)-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)헥사하이드로-4*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-4,7(6*H*)-디온(0.045 g, 8.0% 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 430.10. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, J =8.01, 2 H), 7.11 (d, J =8.01, 2 H), 5.14-5.25 (m, 2 H), 4.60 - 4.76 (m, 2 H), 3.84 - 3.97 (m, 2 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.12 - 3.40 (m, 4 H), 2.85 - 3.05 (m, 1 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.29 - 2.34 (m, 1 H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.30 - 1.40 (m, 1 H), 1.05 -1.18 (m, 1 H), 0.80 - 0.90 (m, 6 H).

[0499] 실시예 S61. 중간체 화합물 메틸 2-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-2*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-6-일)아세테이트의 합성.

[0500] 단계 1: 메틸 3-((((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-옥소부타노에이트의 합성. 무수 DMF(30mL)에서 0°C에서 교반된 2-((((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부탄산(1.90g, 9.475 mmol)의 용액에 HATU(3.60 g, 1.137 mmol)에 이어 DIPEA(2.70 mL, 1.895 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반했다. 결과적으로 생성되는 반응 혼합물에 *N*-(2,2-디에톡시에틸)-2-메틸부탄-1-아민(3.50 g, 9.475 mmol)을 첨가하고, 그 다음 혼합물을 실온으로 가

온시키고 6시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 빙냉수(100mL)로 채팅시키고, 수성 층을 EtOAc(50mLx2)로 추출했다. 합한 유기 층은 차가운 H₂O(50mL)에 이어 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 물질은 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 *n*-헥산 중 50% EtOAc을 사용하여 정제하여 메틸 3-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-옥소부타노에이트(4.30 g, 83.0% 수율)를 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) *m/z* [M+H-EtOH]⁺: 509.2.

[0501]

단계 2: 메틸 3-아미노-4-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-옥소부타노에이트의 합성. CH₂Cl₂ (27.0 mL) 중 메틸 3-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-옥소부타노에이트 (1.36 g, 2.451 mmol)의 용액에 디에틸아민 (1.53 mL, 14.71 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 수득했다. 미정제 화합물은 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 DCM 중 5% MeOH을 사용하여 정제하여 메틸 3-아미노-4-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-옥소부타노에이트(0.700g, 86% 수율)를 황색 점성 액체로서 제공했다. MS (ESI) *m/z* [M+H-EtOH]⁺: 287.68.

[0502]

단계 3: 메틸 3-(3-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-옥소부타노에이트의 합성. 0°C에서 유지되는 무수 DMF(10mL) 중 3-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판산(0.490 g, 1.594 mmol)의 교반 용액에 HATU(0.720 g, 1.913 mmol), DIPEA(0.555 mL, 3.188 mmol)를 첨가하고, 이어서 메틸 3-아미노-4-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-옥소부타노에이트(0.530 g, 1.594 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물은 실온으로 가온하고, 6시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물은 빙냉수(20 mL)로 채팅시키고 수성 층은 EtOAc(20 mLx2)로 추출했다. 유기 층은 차가운 H₂O(10 mL)에 이어 포화 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 DCM 중 5% MeOH을 사용하여 정제하여 메틸 3-(3-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-옥소부타노에이트(0.630 g, 70% 수율)를 회백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) *m/z* [M+H-EtOH]⁺: 580.20.

[0503]

단계 4: (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-1(6*H*)-카르복실레이트의 합성. 메틸 3-(3-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-옥소부타노에이트(0.300g, 0.4794 mmol)의 교반 용액에 포름산(1.5 mL)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물은 농축하고 수득되는 미정제물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 0-5% MeOH)로 정제하여 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-1(6*H*)-카르복실레이트(0.200 g, 80% 수율)를 황색 고체로서 제공했다. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺: 534.67.

[0504]

단계 5: 메틸 2-(8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-2*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-6-일)아세테이트의 합성. CH₂Cl₂ (0.5 mL) 중 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-1(6*H*)-카르복실레이트(0.240 g, 0.4499 mmol)의 용액에 디에틸아민(0.280 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물은 실온에서 3시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC에 의해 모니터링됨) 후, 반응 혼합물은 농축하고 미정제 물질은 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 DCM 중 0-5% MeOH을 사용하여 정제하여 메틸 2-(8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-2*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-6-일)아세테이트(0.130g, 93% 수율)를 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) *m/z* [M-H]⁺: 310.4.

[0505]

단계 6: 메틸 메틸 2-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-2*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-6-일)아세테이트의 합성. DMF (30 mL) 중 메틸 2-(8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-2*H*-피라지노[1,2-*a*]피리미딘-6-일)아세테이트 (3.08 g, 9.890 mmol)의 용액에 K₂CO₃(4.10 g, 29.66 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 15분 동안 교반했다. 결과적으로 수득되는 반응 혼합물에 1-(브로모메틸)-4-(디플루오로메톡시)벤젠(3.48g, 14.36 mmol)을 첨가하고, 교반된 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열했다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수 (200mL)로 채팅시키고, 수성 층은 EtOAc(200mLx2)로 추출했다. 유기 층은 차가운 H₂O(200mL)에 이어 포화 염수(150mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제 화합물은 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 메틸 2-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-8-

(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-6-일)아세테이트 (2.20g, 48% 수율)를 황색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M-CH_3]^+$: 454.10.

[0506] 실시예 S61. 화합물 49의 합성.

[0507] THF (22.0 mL) 중 메틸 2-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-6-일)아세테이트 (2.20 g, 4.705 mmol)의 용액에 NaOH(0.560 g, 14.11 mmol)에 이어 물(4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 감압 하에 농축했다. 미정제 잔류물은 물(10 mL)에 용해하고, 6N HCl(10 mL)로 천천히 산성화하고 5분 동안 교반했다. 수득되는 고체 침전물은 Buchner 깔대기를 통해 여과하고, 감압 하에 건조하여 2-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-6-일)아세트산(0.85 g, 40% 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 454.10. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 - 7.38 (m, 2 H), 7.11 (d, J = 7.99 Hz, 2 H), 6.33 - 6.71 (m, 1 H), 5.36 - 5.40 (m, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 3.80 - 4.00 (m, 2 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 1 H), 2.85 - 3.30 (m, 6 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 2.25 - 2.35 (m, 1 H), 1.65 - 1.76 (m, 1 H), 1.25 - 1.35 (m, 1H), 1.10 - 1.20 (m, 1H), 0.8 - 0.9 (m, 6 H).

[0508] 실시예 S62. 화합물 50의 합성.

[0509] THF (5 mL) 중 2-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-6-일)아세트산(0.470 g, 1.036 mmol)의 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸(0.500 g, 3.109 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 교반했다. 결과적으로 수득되는 반응 혼합물에 수성 NH_3 (10mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 빙냉수(6mL)로 천천히 켄칭시키고, EtOAc(20 mLx3)로 추출했다. 합한 유기 층은 포화 염수 용액(10mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 제공했다. 수득되는 미정제 화합물은 DCM 중 5% MeOH을 사용한 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피에 이어 PREP HPLC로 정제하여 2-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소옥타하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-6-일)아세트아미드(0.070g, 15% 수율)를 백색 고체로서 제공했다. MS(ESI) m/z $[M+H]^+$: 453.20. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.05-7.15 (m, 2 H), 6.39 - 6.70 (m, 1 H), 5.20 - 5.40 (m, 2 H), 4.75 - 4.85 (m, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 3.75 - 3.85 (m, 1 H), 3.50 - 3.60 (m, 1 H), 3.30 - 3.40 (m, 1 H), 3.05 - 3.25 (m, 2 H), 2.85 - 2.95 (m, 2 H), 2.55 - 2.70 (m, 1 H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 1.30 - 1.40 (m, 2H), 1.05 - 1.20 (m, 2H), 0.75 - 0.90 (m, 6H).

[0510] 실시예 S63. 중간체 화합물 1-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성.

[0511] DMF(7mL) 중 6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (500 mg, 2.732 mmol)의 용액에 탄산칼륨(1.13 g, 8.196 mmol)에 이어 4-(브로모메틸)-2-클로로-1-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.894 g, 3.278 mmol)을 첨가하고, 80°C 온도에서 12시간 동안 교반했다. 반응 완료 후, TLC(DCM 중 5% MeOH)로 모니터링했다. 반응 혼합물은 빙냉수(50 mL)에 붓고, 수성 층은 EtOAc(50 mL)로 추출했다. 유기 층은 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 1-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (320 mg, 42% 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 376.34.

[0512] 실시예 S64. 최종 화합물의 합성을 위한 일반 절차 F.

[0513] 0°C에서 DMF (2 mL) 중 1-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질)-6-메틸헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(150mg, 0.400 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (4 eq)을 첨가하고 20분 동안 교반한 다음, 적절한 알킬 할라이드(1.2 eq)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 가열하고 12시간 동안 교반했다. 출발 물질의 소모(TLC로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물은 빙냉수로 켄칭시키고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층은 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 최종 화합물을 제공했다.

[0514] 실시예 S65. 화합물 51의 합성.

[0515] 화합물 51은 알킬 할라이드로서 (2-브로모에틸)사이클로부탄을 사용하여 일반 절차 F로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 458.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 8.68 Hz, 1 H), 4.34 (dd, J = 10.64, 3.55 Hz, 1 H), 3.87 - 3.99 (m, 2 H), 3.61 (t, J = 11.13 Hz, 1 H), 3.25 - 3.42 (m, 2 H), 3.08 - 3.19 (m, 2 H), 2.89 - 2.98 (m, 1 H), 2.64 - 2.74 (m, 1 H) 2.29 - 2.38 (m, 1 H) 2.17 - 2.27 (m, 1 H) 1.97 - 2.09 (m, 2 H) 1.72 - 1.92 (m, 3 H) 1.58 - 1.66 (m, 4 H) 1.55 (br. s, 3 H).

[0516] 실시예 S66. 화합물 54의 합성.

[0517] 화합물 54는 알킬 할라이드로서 (2-브로모에틸)사이클로펜탄을 사용하여 일반 절차 F로 합성했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 472.15. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.69 (d, J = 8.11 Hz, 1 H) 7.52 - 7.56 (m, 1 H) 7.33 (d, J = 7.89 Hz, 1 H), 5.23 (q, J = 7.23 Hz, 1 H), 4.36 (dd, J = 10.52, 3.29 Hz, 1 H), 3.87 - 3.98 (m, 2 H), 3.63 (t, J = 11.07 Hz, 1 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 1 H), 3.12 - 3.23 (m, 2 H), 2.87 - 2.97 (m, 1 H), 2.60 - 2.70 (m, 1 H), 2.29 - 2.37 (m, 1 H), 1.66 - 1.82 (m, 2 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.51 (d, J = 2.63 Hz, 2 H), 1.42 (d, J = 7.23 Hz, 3 H), 1.26 (br. s, 2 H) 1.04 - 1.16 (m, 2 H) 0.80 - 0.92 (m, 2 H).

[0518] 실시예 S67. 화합물 53의 합성.

[0519] 단계 1: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트의 합성. 무수 DMF(200mL) 중 (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)류신(20.0 g, 56.58 mmol)의 교반 용액에 HATU(21.50g, 56.58 mmol)에 이어 DIPEA(10.62mL, 61.10 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반했다. 결과적으로 생성되는 반응 혼합물에 *N*-(2,2-디에톡시에틸)-2-메틸부탄-1-아민(11.48 g, 56.58 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 빙냉수(100mL)로 쿨링시키고, 수성 층은 EtOAc(50 mL x 4)로 추출했다. 합한 유기 층은 차가운 H_2O (50 mL x 2)에 이어 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물은 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 DCM 중 5% MeOH를 사용하여 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트(14.5 g, 47.57% 수율)를 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 539.04.

[0520] 단계 2: 2-아미노-*N*-(2,2-디에톡시에틸)-4-메틸-*N*-(2-메틸부틸)펜탄아미드의 합성. CH_2Cl_2 (50 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (8.50 g, 15.77 mmol)의 용액에 디에틸아민(16 mL, 157.7 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC로 모니터링됨) 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 수득했다. 미정제 화합물은 DCM 중 5% MeOH를 사용하여 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-*N*-(2,2-디에톡시에틸)-4-메틸-*N*-(2-메틸부틸)펜탄아미드(3.60g, 72% 수율)를 황색 점성 액체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H-EtOH]^+$: 272.10.

[0521] 단계 3: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-((1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트의 합성. 0°C에서 유지되는 무수 DMF(35mL) 중 3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판산 (3.80 g, 12.28 mmol)의 교반 용액에 HATU(6.48 g, 17.05 mmol) 및 DIPEA(4.90 mL, 28.42 mmol)를 첨가하고, 이어서 2-아미노-*N*-(2,2-디에톡시에틸)-4-메틸-*N*-(2-메틸부틸)펜탄아미드(3.60 g, 11.37 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에 이르게 하고 3시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물은 빙냉수(20 mL)로 쿨링시키고 수성 층은 EtOAc(30 mL x 2)로 추출했다. 유기 층은 차가운 H_2O (10 mL)에 이어 포화 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 DCM 중 5% MeOH를 사용하여 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-((1-((2,2-디에톡시에틸)(2-메틸부틸)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트(3.8 g, 55% 수율)를 회백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z $[M+H-EtOH]^+$: 565.30.

[0522] 단계 4: (9H-플루오렌-9-일)메틸 6-이소부틸-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-*a*]피리미

딘-1(6H)-카르복실레이트의 합성. (9H-플루오렌-9-일)메틸 6-이소부틸-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트(3.80 g, 6.231 mmol)의 교반 용액에 실온에서 포름산(20mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물은 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 100-200 메쉬; DCM 중 0-5% MeOH)로 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 6-이소부틸-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트(3.60 g, 94% 수율)를 황색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 518.23.

[0523] **단계 5: 6-이소부틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성.** CH₂Cl₂ (36 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 6-이소부틸-8-(2-메틸부틸)-4,7-디옥소헥사하이드로-2H-피라지노[1,2-a]피리미딘-1(6H)-카르복실레이트(3.60 g, 6.954 mmol)의 용액에 디에틸아민(6.8 mL, 69.54 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 출발 물질의 완전한 소모(TLC에 의해 모니터링됨) 후, 반응 혼합물은 감압 하에 농축하고 미정제 생성물은 n-헥산 중 10-50% 에틸 아세테이트를 사용하여 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-이소부틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (1.20 g, 60% 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 296.10.

[0524] **단계 6: 1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-6-이소부틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온의 합성.** DMF (5 mL) 중 6-이소부틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온(0.170g, 0.576 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (0.159 g, 1.152 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반했다. 결과적으로 생성되는 반응 혼합물에 1-(브로모메틸)-4-(디플루오로메톡시)벤젠 (0.150 g, 0.632 mmol)을 실온에서 첨가하고 3시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응 혼합물은 빙냉수(200 mL)로 켄칭시키고, 수성 층은 EtOAc (20 mL x 2)로 추출했다. 유기 층은 차가운 H₂O(20 mL)에 이어 포화 염수(15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 결과적으로 생성되는 미정제 화합물은 PREP HPLC로 정제하여 1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-6-이소부틸-8-(2-메틸부틸)헥사하이드로-4H-피라지노[1,2-a]피리미딘-4,7(6H)-디온 (0.103 g, 40% 수율)을 백색 고체로서 제공했다. MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 452.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) δ 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.14 - 7.24 (m, 3 H), 5.0 - 5.10 (m, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1H), 3.90 - 4.00 (m, 2 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 3.02 - 3.40 (m, 4 H), 2.70 - 2.85 (m, 2 H), 2.0 - 2.10 (m, 1 H), 1.50 - 1.70 (m, 4H), 1.20 - 1.35 (m, 1H), 1.0 - 1.10 (m, 1H), 0.70 - 0.98 (m, 12H).

[0525] 생물학적 실시예

[0526] 실시예 B1. 포스포-MET ELISA.

[0527] 화합물은 포스포-MET (pMET) ELISA 키트(Cell Signaling)를 사용하여 HGF/MET 시스템에 대한 효력에 대해 스크리닝했다. pMET 수준은 낮은(1 ng/mL) 및 높은(10 ng/mL) 농도의 HGF를 갖는 샘플에서 검출되었다.

[0528] HEK293 세포는 6웰 다중-플레이트에 계대하고 대략 90% 융합도까지 DMEM + 10% FBS에서 5% CO₂ 하에 37°C에서 성장시켜 제조했다. 그 다음 세포는 무혈청 성장 배지에서 적어도 8시간 동안 굶졌다.

[0529] 예시적인 화합물은 DMEM + 0.1% FBS에 제조하고, 희석하고 1 ng/mL 재조합 HGF 단백질(R&D Systems)이 포함된 처리 배지에 첨가했다. 세포는 37°C에서 5% CO₂ 하에 15분 동안 3반복으로 인큐베이션했다. 샘플은 그 다음 180 μL 빙냉 RIPA(방사성면역침전 검정) 완충액으로 처리하고, 세포는 얼음 상에서 15분 동안 용해시켰다. 용해물은 16,000-g에서 15분 동안 원심분리하여 청정화하고, 상청액을 간직했다. 샘플은 용해물의 BCA 검정을 사용하여 정규화하여 샘플을 따라 단백질 농도를 결정했다.

[0530] 50 내지 100 μg 사이의 총 단백질 용해물을 pMET 샌드위치 ELISA 키트(Cell Signaling Catalog #7227C) 중의 ELISA 웰에 부하하여, 각 웰에 동일하게 단백질이 부하되도록 했다. ELISA는 제조업체의 설명서에 따라 처리했다. 발색 후, 흡광도는 광학 플레이트 판독기에서 450nm에서 판독했다.

[0531] 효력 측정은 하기 공식에 따라 1 ng/mL 내지 10 ng/mL HGF 용량 사이에서 1-10의 척도를 따라 시험 화합물 용량 처리를 척도화함으로써 피크 효능을 사용하여 결정했다:

[0532] $y = 1 + (x-A)^*(10-1)/(B-A)$

[0533] 여기서 y는 정규화된 데이터 점이고, x는 원시 데이터 점이며, A는 1 ng/mL에서의 평균 HGF이고, B는 10 ng/mL

에서의 평균 HGF이다. 계산된 효력에 대한 결과는 표 2에 제시된다.

표 2. 예시적인 화합물의 효력.

화합물	효력	화합물 번호	효력
1a	++++	2a	++
3a	-	4a	+
5a	+	6a	+
7a	++	8a	+
9	-	10	-
11	+++	12	++
13	-	14	++++
15	-	16	-
17	+++	18	-
19	+++	20	+
21	-	22	+++
23	-	24	-
25	-	26	-
27	-	28	-
29	-	30	+++
31	-	32	-
33	-	34	-
35	-	36	-
37	-	38	-
39	-	40	-
41	-	42	++++
43	-	44	-
45	-	46	-
47	-	48	-
49	++++	50	-
51	+++	52	-
53	++	54	-

- 화합물이 MET 인산화를 유의미하게 증강시키지 못했음을 나타냄

+ 100 nM 이상에서 최대 효력을 나타냄

++ 10 nM 이상에서 최대 효력을 나타냄

+++ 1 nM 이상에서 최대 효력을 나타냄

++++ 0.1 nM 이상에서 최대 효력을 나타냄

[0534]

[0535]

실시예 B2. 세포 산란 거동 검정.

[0536]

MDCK 세포는 정상 조건 하에서 성장되었고 증식함에 따라 자발적으로 단단한 콜로니를 형성하는 것으로 관찰되었다. MDCK 세포는 서로로부터 멀어짐으로써(산란) HGF 처리에 반응하며, 이는 세포 집단에서 HGF/MET 활성화의 양을 평가하기 위해 정량화된다. 이 실험에서, MDCK 세포는 96-웰 포맷으로 플레이팅하고, HGF 및 예시적인 화합물로 처리되고, 형광 염색되고, 큰 필드에서 이미지화되며, 산란 거동이 정량화되었다. 이미지화된 전체 염색 영역(정규화된 입자 수)과 비교하여 세포의 연속 그룹 수를 분석하여 정량화를 결정했다.

[0537]

MDCK 세포를 검은색-벽 이미징 플레이트에서 저밀도로 플레이팅하고 DMEM + 10% FBS에서 37°C 및 5% CO₂ 하에 밤새 부착되도록 두었다. 이어서 세포는 FBS 없는 DMEM("기아 배지")에서 2시간 동안 굶겼다. 예시적인 화합물을 함유하는 샘플을 FBS 없는 DMEM에서 제조하고 5 ng/mL HGF 단백질("처리 배지")을 포함시켰다. 0, 5, 10 및 20 ng/mL의 HGF 농도를 사용하여 각 플레이트에 대한 대조군 곡선도 준비했다. 기아 배지를 처리 배지로 교체하고 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션했다.

[0538]

인큐베이션 후, 처리 배지를 차가운 에탄올로 교체하고 4°C에서 20분 동안 인큐베이션하여 세포를 고정시켰다.

그런 다음 세포를 PBS로 세척한 다음 염색 용액(형광 밀 배아 응집소; PBS에 20 $\mu\text{g/mL}$ 의 WGA488)으로 세척하여 재수화했다. 세포는 실온에서 30분 동안 염색 용액과 함께 인큐베이션했고, 그 후 염색 용액은 신선한 PBS로 교체했다.

[0539]

녹색 파장에서 iCyte 고함량 이미저(imager)를 사용하여 세포의 필드를 이미지화했다. 이미지를 이진법으로 변환하고 입자 크기와 입자 수를 분석했다. 분석을 위해 다른 세포와 접촉하지 않는 개별 세포 또는 세포의 분리된 콜로니를 입자로서 식별하고 입자 수를 총 신호 면적으로 정규화하여 세포 수의 차이를 보고했다. 입자 수의 증가는 산란 거동 반응에서 개별 세포가 서로 멀어지는 것을 나타냈다. HGF 처리 단독과 비교하여 정규화된 입자 수의 통계적 증가에 의해 화합물 효력을 평가하였다. 결과는 표 3에 제시된다.

표 3. 예시적인 화합물의 세포 산란 검정 결과.

화합물	효력	화합물	효력
1a	++++	2a	+
3a	-	4a	+
5a	++++	6a	+++
7a	++	8a	+++
9	-	10	-
11	++	12	++
13	-	14	+++
15	-	16	-
17	-	18	-
19	+++	20	+++
21	-	22	++
23	-	24	-
25	-	26	-
27	NT	28	-
29	NT	30	++
31	-	32	-
33	-	34	-
35	-	36	-
37	-	38	NT
39	-	40	NT
41	-	42	+++
43	-	44	-
45	NT	46	-
47	NT	48	NT
49	++++	50	-
51	+++	52	-
53	+++	54	-

- 화합물이 세포 산란 거동을 유의미하게 촉진하지 못했음을 나타냄

+ 100 nM 이상에서 최대 효력을 나타냄

++ 10 nM 이상에서 최대 효력을 나타냄

+++ 1 nM 이상에서 최대 효력을 나타냄

++++ 0.1 nM 이상에서 최대 효력을 나타냄

[0540]

[0541]

NT는 화합물이 시험되지 않았음을 나타냄

[0542]

실시예 B3. 용해도 검정.

[0543]

수용해도는 생체이용률을 예측하는 데 도움이 되는 중요한 약물 특성이다. 일반적으로, 수용해도가 100 $\mu\text{g/mL}$ 미만인 화합물은 불량 약물이다. 화합물 용해도를 평가하기 위해, 3-300 μM 농도 범위의 예시적인 화합물을 사용하여 탁도측정 용해도 검정을 수행했다.

[0544]

탁도에 의한 화합물의 용해도를 평가하기 위해, 시험 화합물은 먼저 유기 용매(DMSO)에 10mM의 농도로 용해시켰다. 이어서, 이 화합물 용액을 96-웰 검정 플레이트에서 3 내지 300 μM 의 일련의 희석액으로 수성 용매(PBS)에 희석시켰다. 용액은 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션했다.

[0545] 용해도 한계를 초과하는 시험 화합물이 있는 웰에서 화합물은 침전되어 빛의 통과를 효과적으로 차단하여 620nm의 파장에서 UV 광의 흡광도 신호를 증가시킨다. 혼탁도가 대조군 판독값보다 10% 초과인 흡광도 상승을 보이면, 화합물은 시험된 농도에서 불용성인 것으로 간주했다. 결과는 표 4에 제시된다.

표 4. 예시적인 화합물의 용해도.

화합물	용해도	화합물	용해도
1a	++++	2a	++++
3a	++++	4a	++++
5a	++++	6a	++++
7a	++++	8a	++++
9	++++	10	++++
11	++++	12	++++
13	++++	14	++++
15	++++	16	++++
17	++++	18	++++
19	++++	20	++++
21	++++	22	++++
23	++++	24	++++
25	++++	26	++++
27	+++	28	+++
29	++++	30	++++
31	++++	32	++++
33	++++	34	++++
35	++++	36	++++
37	++++	38	+++
39	++++	40	++++
41	++++	42	++++
43	+++	44	+++
45	++++	46	++++
47	++++	48	+++
49	++++	50	++++
51	+++	52	+++
53	+++	54	++

+ 10 μ M에서 용해도를 나타냄

++ 30 μ M에서 용해도를 나타냄

+++ 100 μ M에서 용해도를 나타냄

++++ 300 μ M에서 용해도를 나타냄

[0546]

[0547] 실시예 B4. 투과성 검정.

[0548]

생체이용가능한 약물은 소화관 내벽의 세포막을 투과해야 한다. 예시적인 화합물의 침투성을 추정하기 위해, 시험관내 병렬 인공 막 투과성 검정(PAMPA)을 활용했다.

[0549]

시험 화합물은 각 약물의 분할된 농도를 결정하기 위해 최종 판독 플레이트에서의 표준 곡선을 가져야 한다. 인산염 완충 식염수(PBS)에서 0 내지 200 μ M의 각 화합물에 대해 6점 표준 곡선을 준비했다.

[0550]

시험 화합물 용액(PBS 중 300 μ L)은 PAMPA 플레이트의 공여자(하단) 웰에 5 반복으로 첨가하고 PBS 비히클(200 μ L)은 공여자 플레이트의 부하량에 매칭되도록 적절한 웰의 수용자(상단) 웰에 첨가했다. 그런 다음 PAMPA 플레이트의 바닥과 상단을 함께 적층시켰다. 이어서 PAMPA 플레이트를 실온에서 5시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 150 μ L의 공여자 용액을 해당 표준 곡선을 담고 있는 UV 호환 플레이트에 첨가했다. 150 μ L의 수용자 웰 용액은 해당 화합물에 대한 상응하는 표준 곡선 및 공여자 웰 샘플에 인접하게 첨가했다. 그 다음, 플레이트는 UV 플레이트 판독기를 사용하여 판독했다.

- [0551] 다음 공식에 기초하여 투과성 및 막 보유율을 계산했다:
- [0552] 투과성(cm/s): $(Pe)(cm/s) = \{-\ln [1 - CA(t) / Ceq]\} / [A * (1/VD + 1/VA) * t]$
- [0553] (공식 1)
- [0554] 여기서,
- [0555] $A = \text{필터 면적}(0.3 \text{ cm}^2)$;
- [0556] $VD = \text{공여자 웰 부피}(0.3\text{mL})$;
- [0557] $VA = \text{수용자 웰 부피}(0.2\text{mL})$;
- [0558] $t = \text{인큐베이션 시간(초)}$;
- [0559] $CA(t) = \text{시간 } t \text{에서 수용자 웰의 화합물 농도}$;
- [0560] $CD(t) = \text{시간 } t \text{에서 공여자 웰의 화합물 농도}$; 및
- [0561] $Ceq = [CD(t) * VD + CA(t) * VA] / (VD + VA)$.
- [0562] 막 보유율(R) = $1 - [CD(t) * VD + CA(t) * VA] / (C0 * VD)$
- [0563] (공식 2)
- [0564] 여기서:
- [0565] $CD(t)$, VD , $CA(t)$ 및 VA 는 공식 1에서 정의된 바와 같고,
- [0566] $C0 = \text{공여자 웰의 초기 농도}(200\mu\text{M})$ 이다.

[0567] 결과는 표 5에 제시된다.

표 5. 예시적인 화합물의 투과성.

화합물	투과성	화합물	투과성
1a	++	2a	+++
3a	+++	4a	+
5a	+++	6a	+++
7a	+	8a	+
9	++	10	NT
11	++	12	+++
13	NT	14	++
15	NT	16	NT
17	++	18	NT
19	+++	20	+++
21	NT	22	+++
23	NT	24	NT
25	NT	26	NT
27	NT	28	NT
29	NT	30	+++
31	NT	32	NT
33	NT	34	NT
35	NT	36	NT
37	NT	38	NT
39	NT	40	NT
41	NT	42	++
43	NT	44	NT
45	NT	46	NT
47	NT	48	NT
49	++	50	NT
51	+++	52	NT
53	+++	54	+++

+ 1×10^{-5} cm/s 초과의 투과성을 나타냄

++ 2×10^{-6} cm/s 초과의 투과성을 나타냄

+++ 2×10^{-6} cm/s 초과의 투과성을 나타냄

NT는 화합물이 시험되지 않았음을 나타냄

[0568]

[0569] 실시예 B5. 세포독성 검정.

[0570] 이 실험은 세포독성의 예비 평가를 수득하기 위해 설계되었다. 용해된/죽은 세포의 측정으로서 배양 배지로 젖산 탈수소효소(LDH)의 방출을 측정함으로써 간세포(HepG2) 세포 배양물에서 임의의 세포독성 효과가 관찰되는지를 결정하기 위해 고농도에서 화합물을 시험했다.

[0571] HepG2 세포를 96-웰 세포 배양 플레이트에 플레이팅하고, EMEM + 10% FBS 중에서 37°C , 5% CO_2 에서 밤새 부착시켰다. 처리는 완전 배지(EMEM + 10% FBS)에서 이루어졌으며 0.1 내지 $100 \mu\text{M}$ 의 시험 화합물의 희석 시리즈를 포함했다. 알려진 세포독소인 세리바스타틴(cerivastatin)을 양성 검정 대조군으로 사용하였고 최종 농도 $0.5 \mu\text{M}$ 로 제조했다.

[0572] 성장 배지는 처리 배지(DMSO에 용해된 시험 화합물을 함유하는 EMEM + 10% FBS)로 교체하고 세포를 테스트 화합물과 함께 48시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 기간이 끝나면 각 웰의 상청액 배지를 새 플레이트로 옮기고 LDH 검정 작업 용액을 첨가했다. LDH 검정 용액은 배지에서 젖산 탈수소효소(용해된 세포 존재 하의 배지에서만 발견되는 세포내 단백질)의 양에 비례하여 비색 반응을 겪는다. 발색 반응은 490nm의 파장에서 흡광도를 측정하여 정량화했다.

[0573]

검정의 신호 범위는 음성 대조군 처리에서의 무조작과 용해 대조군 샘플에서 모든 세포의 완전한 용해에 의해 결정되었다. 음성 대조군 샘플보다 20% 넘게 세포독성 수준을 증가시키는 화합물은 이 검정에서 세포독성으로 간주되었다. 결과는 표 6에 제시된다.

표 6. 예시적인 화합물의 세포독성.

화합물	세포독성	화합물	세포독성
1a	++++	2a	++++
3a	NT	4a	++++
5a	++++	6a	++++
7a	++++	8a	++++
9	++++	10	NT
11	++++	12	++++
13	NT	14	++++
15	NT	16	NT
17	++++	18	NT
19	++++	20	++++
21	NT	22	++++
23	NT	24	NT
25	NT	26	NT
27	NT	28	NT
29	NT	30	++++
31	NT	32	NT
33	NT	34	NT
35	NT	36	NT
37	NT	38	NT
39	NT	40	NT
41	NT	42	++++
43	NT	44	NT
45	NT	46	NT
47	NT	48	NT
49	++++	50	NT
51	+++	52	NT
53	+++	54	+++

+ 0.1 μ M에서 비독성을 나타냄

++ 1 μ M에서 비독성을 나타냄

+++ 10 μ M에서 비독성을 나타냄

++++ 100 μ M에서 비독성을 나타냄

NT는 화합물이 시험되지 않았음을 나타냄

[0574]

[0575]

실시예 B6. 시험관내 안정성 검정.

[0576]

생체이용률은 신체 조건에 노출되었을 때 화합물의 안정성에 의해 평가될 수 있다. 동물에 존재하는 다양한 조건에서 안정성 특성의 초기 평가로서, 예시적인 화합물은 수 많은 모의된 신체 구획에서의 안정성에 대해 시험되었다. 화합물은 다음 용액에서 안정성에 대해 시험되었다: 모의 위액(SGF: 34.2mM NaCl, pH 1.2), 소화 효소 펩신이 포함된 모의 위액(SGF + 효소: 3.2mg/ml 펩신이 포함된 SGF), 돼지 판크레아틴에 효소 혼합물이 포함된 모의 장액(SIF + 효소: 28.7mM NaH_2PO_4 , 105.7mM NaCl, pH 6.8, 10 mg/ml 판크레아틴), 래트 혈장 및 인간 혈장.

[0577]

시험 화합물은 37°C에서 상기 용액에 5 μ M의 최종 농도로 인큐베이션했고 샘플은 다음 시점에서 제거했다: 0, 1, 2 및 4시간. 반응을 중단하고 내부 표준물질(아세트오니트릴, 200 ng/mL 부세틴)을 함유하는 과량의 켄칭 용액을 첨가하여 정량화를 위해 준비했다. 각 샘플의 시험 화합물 및 내부 표준물질은 LC-MS/MS로 정량화하고, 부세틴에 대해 내부 정규화한 후 시험 화합물 농도를 0시간 시점에서의 농도의 백분율로서 나타냈다. 이어서 적절한 시험 용액의 안정성은 4시간 시점에 남아 있는 백분율로 결정했다. 결과는 표 7에 제시된다.

표 7. 예시적인 화합물의 시험관내 안정성.

화합물	SGF	SGF + Enz	SIF	랫트 혈장	인간 혈장
1a	++++	++++	++++	++	++
2a	++++	+++	++++	++	++
3a	NT	NT	NT	NT	NT
4a	NT	NT	NT	NT	NT
5a	+++	+	+++	++	++
6a	+++	+	++	+++	++
7a	++++	+++	++	NT	NT
8a	++++	+++	+++	++++	++
9	NT	NT	NT	NT	NT
10	NT	NT	NT	NT	NT
11	+++	+++	++++	++++	+++
12	+++	+++	++	++++	+++
13	NT	NT	NT	NT	NT
14	++	++	+++	+++	+++
15	NT	NT	NT	NT	NT
16	NT	NT	NT	NT	NT
17	+++	+++	+++	++	+++
18	NT	NT	NT	NT	NT
19	+++	++	+	+++	+++
20	+++	+++	+++	++	+++
21	NT	NT	NT	NT	NT
22	+++	+++	+++	+++	+++

+ 20-39% 화합물이 4시간 후 남아 있음을 나타냄

++ 40-79% 화합물이 4시간 후 남아 있음을 나타냄

+++ 80-99% 화합물이 4시간 후 남아 있음을 나타냄

++++ 100% 화합물이 4 시간 후 남아 있음을 나타냄

NT는 화합물이 시험되지 않았음을 나타냄

[0578]

[0579]

실시예 B7. 생체내 약동학.

[0580]

선택된 경로에 의한 예시적인 화합물의 투여에 이어 혈액 수집 및 혈장 내 화합물 정량화를 사용하여 화합물의 약동학(PK) 프로파일을 결정했다. 시험 화합물을 DMSO에 용해한 다음, 화합물을 식염수 또는 식염수 및 폴리우레탄 글리콜과 같은 적절한 비히클에 희석하여 화합물을 적어도 250g의 혼성 Sprague-Dawley 래트에게 투여했다. 투약은 꼬리 정맥 천자(IV) 또는 경구 위관영양법(PO)에 의해 달성했고, 동물에게 체중에 따라 1mL/kg으로 화합물을 투여했다. 투여 후 선택된 간격(10, 20, 40, 60, 120 및 360분)으로 꼬리 정맥 채혈에 의해 혈액을 수집했다. 그런 다음 전체 혈액을 원심분리로 처리하여 혈장을 생성했다. 혈장 샘플의 화합물 함량은 LC-MS/MS로 정량화하고 내부 표준 및 표준 곡선과 비교하여 농도를 정확하게 결정했다.

[0581]

이어서 혈장 농도를 각각의 시점에 대해 평균화하고 시간의 함수로서 플롯팅했다. 곡선 아래 면적은 곡선의 적분에 의해 계산했고, C_{max}는 혈장에서 달성된 최고 농도였으며, T_{max}는 C_{max}의 타이밍에 의해 결정되었다. 결과는 표 8에 제시된다.

표 8. 예시적인 화합물의 약동학 파라미터.

화합물	AUC		C _{MAX}		T _{MAX}	
	IV	PO	IV	PO	IV	PO
1a	++	++	+++	+	+++	++
2a	+++	++	+++	++	+++	++
3a	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4a	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5a	++	+	++	+	+++	++
6a	+++	+	+++	+	+++	++
7a	++++	+	++++	+	+++	++
8a	NT	NT	NT	NT	NT	NT
9	NT	NT	NT	NT	NT	NT
10	NT	NT	NT	NT	NT	NT
11	+++	++	++	++	+++	+++
12	++	++	++	+	+++	+
13	NT	NT	NT	NT	NT	NT
14	+++	+++	++	++	+++	+
15	NT	NT	NT	NT	NT	NT
16	NT	NT	NT	NT	NT	NT
17	NT	NT	NT	NT	NT	NT
18	NT	NT	NT	NT	NT	NT
19	NT	NT	NT	NT	NT	NT
20	+++	+++	+++	++	+++	+
21	NT	NT	NT	NT	NT	NT
22	+++	++	++	++	+++	++

AUC: +++ 3000 ng·h/mL 초과와 용량-보정 혈장 AUC를 나타냄; ++ 1000-2999 ng·h/mL 사이의 용량-보정 혈장 AUC를 나타냄; + 100-999 ng·h/mL 사이의 용량-보정 혈장 AUC를 나타냄; + 1-100 ng·h/mL 사이의 용량-보정 혈장 AUC를 나타냄.

C_{max}: +++ 3000 ng/mL 초과와 용량-보정 혈장 C_{max}를 나타냄; ++ 1000-2999 ng/mL 사이의 용량-보정 혈장 C_{max}를 나타냄; + 100-999 ng/mL 사이의 용량-보정 혈장 C_{max}를 나타냄; + 1-100 ng/mL 사이의 용량-보정 혈장 C_{max}를 나타냄.

T_{max}: +++ 30 분 미만의 T_{max}를 나타냄; ++ 30-60 분 사이의 T_{max}를 나타냄; +는 60 분 초과와 T_{max}를 나타냄.

NT는 화합물이 시험되지 않았음을 나타냄.

실시예 B8. 경구 이용률 계산.

경구 생체이용률은 경구 투여를 위한 소분자 치료제를 개발하는 데 중요하다. 경구 생체이용률(F%)의 계산은 최대 가능한 노출로서 IV 투약을 사용하고 PO 투여 후 노출률을 결정하여 생체내 약동학 데이터(실시예 B7)를 비교함으로써 달성된다. 이들 연구에서, PO 투여로부터의 용량 보정된 AUC를 IV 투여로부터의 용량 보정된 AUC로 나누고 100을 곱하여 F%를 계산했다. 결과는 표 9에 제시된다.

표 9. 예시적인 화합물의 계산된 경구 이용률.

화합물	경구 이용률
1a	+++
2a	+++
3a	NT
4a	NT
5a	++
6a	++
7a	+
8a	NT
9	NT
10	NT
11	+++
12	+++
13	NT
14	++++
15	NT
16	NT
17	NT
18	NT
19	NT
20	++++
21	NT
22	+++

++++ 50% 초과와 경구 생체이용률을 나타냄

+++ 25-50% 사이의 경구 생체이용률을 나타냄

++ 1-25% 사이의 경구 생체이용률을 나타냄

+ 1% 미만의 경구 생체이용률을 나타냄

NT는 화합물이 시험되지 않았음을 나타냄

[0585]

실시예 B9. 비특이적 단백질 결합.

[0586]

예시적인 화합물의 혈장 및 조직 노출은 표적과의 상호작용에 이용가능한 화합물의 분율을 결정하기 위해 표적 조직 또는 체액에서의 단백질 결합에 대한 비특이적 친화도에 의해 척도화했다. 비특이적 결합은 혼성 Sprague-Dawley 래트에서 채취한 혈장 및 뇌 균질액에서 결정했다.

[0587]

공지된 농도의 시험 화합물은 혈장 또는 뇌 균질액과 혼합되고 수용 챔버에서 빈 PBS 완충액과 함께 급속 평형 투석(RED) 장치의 공여자 챔버에서 인큐베이션되었다. 캐도 진탕 인큐베이터에서 37℃ 하에 4시간 인큐베이션한 후 각 챔버의 화합물은 LC-MS/MS로 정량했다. 결합되지 않은 분율($f_{u, 조직}$)은 다음 공식을 사용하여 계산했다:

[0588]

$$f_{u, 조직} = \frac{1}{1 + \left(\frac{1}{f_{u, 균질액}} - 1 \right) * D}$$

[0589]

여기서,

[0590]

$f_{u, 조직}$ 은 조직의 결합되지 않은 분율이고;

[0591]

- [0592] $f_{u, \text{균질액}}$ 은 완충액 챔버 내의 농도 대 샘플 챔버 내의 농도의 비율이며;
- [0593] D는 샘플을 생산하는 데 사용되는 희석 계수이다.
- [0594] 결과는 표 10에 제시된다.

표 10. 예시적인 화합물의 비-특이적 단백질 결합.

화합물	미결합 분율	
	혈장	뇌
1a	+++	++
2a	+++	++
3a	NT	NT
4a	NT	NT
5a	+	+
6a	++	+
7a	++++	+++
8a	NT	NT
9	NT	NT
10	NT	NT
11	+	++
12	++	++
13	NT	NT
14	++	++++
15	NT	NT
16	NT	NT
17	NT	NT
18	NT	NT
19	NT	NT
20	++	+++
21	NT	NT
22	++	++++

++++ 0.9 초과 미결합 분율을 나타냄

+++ 0.5와 0.9 사이의 미결합 분율을 나타냄

++ 0.1과 0.5 사이의 미결합 분율을 나타냄

+ 0.1 미만의 미결합 분율을 나타냄

NT는 화합물이 시험되지 않았음을 나타냄

- [0595]
- [0596] **실시예 B10. 생체내 조직 분포.**

- [0597] 표적 조직으로의 분포율은 치료 분자의 중요한 특징이다. 예시적인 화합물의 조직 분포는 혼성 Sprague-dawley 래트에서 수행되었다. 시험 화합물은 꼬리 정맥 주사(IV)를 통해 전달했고 조직은 Tmax(투여 후 10분)에서 수집했다. 동물은 이소플루란으로 깊이 마취시키고 우심방에서 전체 혈액을 수집하고 원심분리로 처리하여 혈장을 생성했다. 그런 다음 동물은 조직의 혈액 오염을 방지하기 위해 좌심실로 PBS를 투여하여 완전히 관류시켰다.
- [0598] 조직을 수집하여 균질화했고 표적 조직에서의 화합물 함량은 LC-MS/MS로 정량화했다. 조직 분포율은 화합물의 조직 농도를 혈장 농도로 나누고 100을 곱하여 결정했다. 결과는 표 11에 제시된다.

표 11. 예시적인 화합물의 생체내 조직 분포.

화합물	조직 분포 (IV 용량 후 10분에서의 혈장 노출 %)					
	근육	좌골 신경	뇌	해마	소뇌	피질
1a	NT	NT	++	++	++	++
2a	++++	++++	++	++	+	++
3a	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4a	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5a	NT	NT	++++	++++	++++	++++
6a	++++	++++	++	++	++	++
7a	++	++++	+	+	+	+
8a	NT	NT	NT	NT	NT	NT
9	NT	NT	NT	NT	NT	NT
10	NT	NT	NT	NT	NT	NT
11	NT	++	++	+	+	+
12	NT	+++	++	++	++	++
13	NT	NT	NT	NT	NT	NT
14	NT	++	++	++	++	++
15	NT	NT	NT	NT	NT	NT
16	NT	NT	NT	NT	NT	NT
17	NT	NT	NT	NT	NT	NT
18	NT	NT	NT	NT	NT	NT
19	NT	NT	NT	NT	NT	NT
20	NT	++++	++++	+++	++++	++++
21	NT	NT	NT	NT	NT	NT
22	NT	+++	++	++	++	++

++++ 70% 초과 분포를 나타냄

+++ 40 내지 69% 사이의 분포를 나타냄

++ 5 내지 39% 사이의 분포를 나타냄

+ 0.05 내지 5% 사이의 분포를 나타냄

NT는 화합물이 테스트되지 않았음을 나타냄

실시에 B11. 생체내 효능: 모리스 수중(Morris Water) 미로에서 스코폴라민-유도 공간 기억 결손.

예시적인 화합물 2a 및 6a는 모리스 수중 미로에서 래트의 화학적-유도 공간 기억 결손을 역전시키는 능력에 대해 평가했다. 수중 미로는 26 내지 28℃의 물이 약 30 cm의 깊이로 채워진 대형 둥근 탱크(직경 2.1m)로 이루어지며 물은 흰색 페인트에 의해 혼탁되었다. 둥근 플랫폼(직경 13cm)을 수면 아래 2-3cm에 놓이도록 고정시켰다. 시험 동물의 공간 방향을 돕기 위해 탱크 주변에 고대비 시각적 신호를 배치했다. 시험은 무작위로 지정된 3개의 출발 위치 중 하나에서 탱크 벽을 향해 동물을 물 속으로 배치하고 동물이 최대 120초 동안 수영하여 숨겨진 플랫폼을 찾도록 하는 것으로 이루어졌다. 동물이 플랫폼을 찾는 데 걸리는 시간은 탈출 잠복기로서 기록했다. 실험 사이에 30초의 휴식 시간을 두고 하루에 5회 동물을 시험했다. 총 8일 동안 연속으로 시험을 완료했다.

동물을 처리에 따라 그룹으로 나누었다(그룹당 N=8). 대조군 동물은 빈 비히클만을 투여받았다. 스코폴라민 그룹은 시험 30분 전에 복강내(IP) 주사로 멸균 식염수에 용해된 3 mg/kg 스코폴라민을 투여받았다. 시험 화합물 그룹은 테스트 40분 전에 48% 멸균 식염수, 50% 폴리에틸렌 글리콜(PEG-400) 및 2% DMSO에 용해된 경구 위관영양(PO)에 의해 다양한 농도의 시험 화합물을 투여받았다. 연속 8일 동안 매일 5회 실험에 대해 각 동물의 탈출 잠복기를 기록했다. 탈출 잠복기 곡선의 변화는 본페로니(Bonferoni) 사후 시험과 함께 이원 ANOVA로 통계적으로 분석했다. 결과는 표 12에 제시된다.

예시적인 화합물 1a는 모리스 수중 미로에서 래트의 화학적으로 유도된 공간 기억 결손을 역전시키는 능력에 대

해 평가했다. 수중 미로는 약 30cm 깊이로 23-26℃의 물로 채워진 대형 둥근 탱크(직경 1.5cm)로 이루어지며 물은 흰색 페인트에 의해 혼탁되었다. 둥근 플랫폼은 수면 아래 2-3cm에 놓이도록 고정시켰다. 시험 동물의 공간 방향을 돕기 위해 탱크 주변에 고대비 시각적 신호를 배치했다. 시험은 무작위로 지정된 3개의 출발 위치 중 하나에서 탱크 벽을 향해 동물을 물 속에 배치하고 동물이 최대 90초 동안 수영하여 숨겨진 플랫폼을 찾도록 하는 것으로 이루어졌다. 동물이 플랫폼을 찾는 데 걸리는 시간은 탈출 잠복기로서 기록했다. 실험 사이에 30초의 휴식 시간을 두고 하루에 5회 동물을 시험했다. 총 5일 동안 연속으로 시험을 완료했다.

동물을 처리에 따라 그룹으로 나누었다(그룹당 N=12). 대조군 동물은 빈 비히클만을 투여받았다. 스키폴라민 그룹은 시험 30분 전에 복강내(IP) 주사로 멸균 식염수에 용해된 2 mg/kg 스키폴라민을 투여받았다. 시험 화합물 그룹은 테스트 40분 전에 78% 멸균 식염수, 20% 폴리에틸렌 글리콜(PEG-400) 및 2% DMSO에 용해된 경구 위관영양(PO)으로 다양한 농도의 시험 화합물을 투여받았다. 연속 5일 동안 매일 5회 실험에 대해 각 동물의 탈출 잠복기를 기록했다. 탈출 잠복기 곡선의 변화는 본페로니 사후 시험과 함께 이원 ANOVA로 통계적으로 분석했다. 결과는 표 12에 제시된다.

표 12. 예시적인 화합물의 생체내 효능.

화합물	용량(mg/kg)	인지 개선
1a	8	-
	2	-
	0.5	+
2a	10	-
	1	+++
	0.1	-
6a	10	++
	1	-

+++ 0.01 미만의 사후 p값을 나타냄

++ 0.05 내지 0.01 사이의 사후 p값을 나타냄

+ 0.06 내지 0.05 사이의 사후 p값을 나타냄

- 0.06 초과인 사후 p값을 나타냄

본 발명은 이해의 명확성을 목적으로 예시 및 실시예에 의해 어느 정도 상세하게 설명되었지만, 설명 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시내용은 그 전체가 참고로 본원에 명시적으로 포함된다.